



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



MİGREN TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE FARKLI BUKKAL FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Simge ARARAT

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

İZMİR

2022

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**MİGREN TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE
FARKLI BUKKAL FORMÜLASYONLARIN
GELİŞTİRİLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Simge ARARAT

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sinem Yaprak KARAVANA

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

İZMİR

2022

TEZ DEĞERLENDİRME KURULU

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan: Prof. Dr. Sinem Yaprak KARAVANA

(Danışman)

Üye: Prof. Dr. Özgen ÖZER

Üye: Prof. Dr. İpek EROĞLU

Yüksek Lisans Tezinin Kabul Edildiği Tarih: 27.01.2022

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım sürecinde Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nın laboratuvarlarında çalışmama ve her türlü imkanından faydalanmama olanak sağlayan, çalışmalarına destek olan ve her zaman anlayışla yaklaşan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özgen Özer'e,

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgi ve önerilerini paylaşan, yol gösteren, pandemi sürecinde desteğini esirgemeyen, her yönden hayatıma yeni bakış açısı kazandıran, her zaman bir hocadan daha fazlası olan çok sevdiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sinem Yaprak Karavana'ya,

Hücre kültürü çalışmalarımın yapılmasında bana her türlü desteği veren Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fadime Aydın Köse'ye,

Tüm Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına, Yüksek lisans eğitimime başlarken bana yol gösteren, anlayış ve fedakarlığını esirgemeyen canım ablam Övgü Ararat'a,

Son olarak her adımda arkamda olan, her daim sabır, sevgi ve şefkatlerini eksik etmeyen, eğitimimin her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem ve babama

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Balıkesir, 27.01.22

Ecz. Simge ARARAT

ÖZET

Migren, genellikle tek taraflı 4-72 saat arasında sürebilen baş ağrısı atakları ve beraberinde eşlik eden fotofobi, fonofobi, ozmofobi, bulantı, kusma, kraniyal allodini veya hareket duyarlılığı gibi farklı semptomlarla karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır. Kronik migren dünya nüfusunun yaklaşık %2'sini etkilemektedir. Migren epidemiyolojisi ülkelere, cinsiyete, yaşa ve sosyokültürel farklılıklara göre değişiklik gösterir. Türkiye’de 15-55 yaş arası hastalarda migren prevalansının %16.4 olduğu ve yaklaşık 8 milyon kişinin migren hastası olduğu tahmin edilmektedir. Migren hastalarının %75’i ayda 4 gün veya daha uzun süre migren ağrısı çekmektedir. Bu kadar yaygın rastlanan bir rahatsızlığın böylesine sık bir şekilde yaşanması migrenin kişiye ve topluma maliyetini sosyal ve ekonomik olarak çok yüksek boyutlara taşımaktadır. Hastalar; hastalığın iş, aile ve sosyal yaşamları üzerindeki etkisini azaltmak için tüm migren semptomlarını hızla kontrol edebilmek isterler. Migren tedavisinde, triptanlar yarar-zarar profilleriyle akut ve semptomatik tedavide birinci basamak alternatifleridir. Özellikle, spesifik olmayan analjeziklere yanıt vermeyen veya çok şiddetli ağrı çeken, mide bulantısının, sese ve ışığa duyarlılığın migren atağına eşlik ettiği ve ağrı yüzünden iş göremeyecek duruma gelen hastalar için tercih edilmektedirler. Eletriptan hidrobromür, orta ya da şiddetli migren ataklarının akut tedavisinde oral yoldan uygulanan, oldukça seçici bir serotonin 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistidir. Eletriptan hidrobromür genel olarak iyi tolere edilir, hastanın normal aktivitelerine hemen dönmesini sağlar, yaşam kalitesini iyileştirir ve uygun maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Tüm bu bilgiler ışığında Eletriptan hidrobromür tez çalışmamız için etkin madde olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, migren hastalarının %80-88’inin dozaj şekli olarak konvansiyonel tablet, kapsül veya ağızda dağılan tablet tercih ettiğini göstermiştir. Bazı hastalarda ağrıdan kaynaklanan kusma ve bulantı oral yolla ilaç alımını zorlaştırabilmektedir. Ayrıca, oral yolla kullanılan ilaçların gastrointestinal absorpsiyonu migren atakları sırasında önemli ölçüde bozabileceğini de belirtilmektedir. Tüm bu verilerin ışığında konvansiyonel olmayan dozaj şekillerinin migren tedavisindeki önemi ortaya çıkmaktadır. Eletriptan hidrobromür’ün Dünya ve Türkiye İlaç Piyasasında yalnızca tablet formülasyonları mevcuttur. Literatürlerde ise bukkal tablet, ağızda dağılan tablet ve film gibi farklı formülasyonları bulunmakla birlikte piyasada oral olmayan bir dozaj şekli yoktur.

Tez çalışması kapsamında migren tedavisinde kullanılmak üzere Eletriptan hidrobromür içeren ağızda dağılan tablet, film ve *in situ* jel gibi farklı dozaj şekilleri geliştirilecek ve *in vitro* kalite kontrol testleri yapılacaktır. Formülasyonların ağız içine uygulamaya yönelik olması; hızlı etki, sistemik uygulamada görülen yan etkilerin azaltılması, gastrointestinal problemlerin engellenmesi, kolay kullanım ve bulantı/kusma şikayeti olan hastalarda kullanım kolaylığı açısından önemlidir. Ayrıca; yutma güçlüğü çeken hastalarda, oral yolla ilaç alımının güçleştiği durumlarda ve su olmadan ilaç alımını gerektiren durumlarda kullanılabilmesi de oldukça avantajlıdır. Ağız içine uygulanan formülasyonların hazırlanmasının hem dozaj şekli çeşitliliğinin artırılması, hem de hasta uyuncuna olumlu katkı sağlayacak etkin ve güvenilir formülasyonlar geliştirilmesi açısından farklı içeriklerle literatüre de yeni kazanımlar sağlanacağı düşünülmektedir. Elde edilmesi düşünülen bir başka kazanımı da hazırlanan formülasyonların sağlıklı insan embriyonik epitelyal (HEK-293T) ve embriyonik fare fibroblast (NIH/3T3) hücre hatları üzerine sitotoksik etkinliklerinin incelenmesi ve elde edilen çalışma sonuçlarının sonraki çalışmalara ışık tutacak olmasıdır.

Tez çalışmamız TÜBİTAK 1002 projeleri kapsamında 321S053 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar kelime: Eletriptan Hidrobromür; Migren; Bukkal; Ağızda dağılan tablet; Ağızda dağılan film; *In situ* jel.

ABSTRACT

Migraine is a neurological disease characterized by unilateral headache attacks that can last between 4-72 hours and accompanying different symptoms such as photophobia, phonophobia, osmophobia, nausea, vomiting, cranial allodynia or movement sensitivity. Chronic migraine affects approximately 2% of the world's population. The epidemiology of migraine varies according to countries, gender, age and sociocultural differences. It is estimated that the prevalence of migraine in patients aged 15-55 in Turkey is 16.4% and approximately 8 million people suffer from migraine. 75% of migraine patients suffer from migraine pain for 4 days or more per month. Experiencing such a common ailment so frequently carries the cost of migraine to the individual and society to a very high level, both socially and economically. Patients want to be able to quickly control all migraine symptoms to reduce the impact of the disease on their work, family and social life. In the treatment of migraine, triptans are first-line alternatives for acute and symptomatic treatment with benefit-harm profiles. They are especially preferred for patients who do not respond to non-specific analgesics or suffer from severe pain, where nausea, sensitivity to sound and light accompanies a migraine attack, and who are unable to function due to pain. Eletriptan is an orally administered, highly selective serotonin 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute treatment of moderate to severe migraine attacks. Eletriptan is generally well tolerated, allows the patient to return to normal activities immediately, improves quality of life and is a cost-effective treatment option. In the light of all this information, Eletriptan hydrobromide has been determined as the active ingredient for our project. Studies have shown that 80-88% of migraine patients prefer conventional tablets, capsules or orodispersible tablets as dosage forms. In some patients, vomiting and nausea caused by pain can make it difficult to take medication. It is also stated that orally administered drugs can significantly impair gastrointestinal absorption during migraine attacks. In the light of all these data, the importance of unconventional dosage forms in the treatment of migraine emerges. Eletriptan hydrobromide is only available in tablet formulations in the World and Turkish Pharmaceutical Markets. In the literature, although there are different formulations such as buccal tablets, orally disintegrating tablets and films, there is no non-oral dosage form in the market. Within the scope of the thesis, different dosage forms such as orally disintegrating tablets, films and in situ gels

containing Eletriptan hydrobromide will be developed to be used in migraine treatment, and in vitro quality control tests will be carried out. The formulations are intended for oral administration; It is important in terms of rapid effect, reduction of side effects seen in systemic administration, prevention of gastrointestinal problems, easy use and ease of use in patients with nausea/vomiting complaints. Also; It is also very advantageous that they can be used in patients with swallowing difficulties, in situations where oral drug intake becomes difficult and in situations that require drug intake without water. It is thought that the preparation of oral formulations will provide new gains to the literature with different contents in terms of both increasing the diversity of dosage forms and developing effective and reliable formulations that will contribute positively to patient compliance. Another achievement of the thesis is to examine the cytotoxic activities of the prepared formulations on healthy human embryonic epithelial (HEK-293T) and mouse embryonic fibroblast (NIH/3T3) cell lines and the results of the study will shed light on future studies.

Our thesis work was supported as project number 321S053 within the scope of TUBITAK 1002 projects.

Key words: Eletriptan hydrobromide; Migraine; Bukkal; Oral disintegrating tablet; Oral disintegrating film; *In situ* Gel.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİL DİZİNİ	IX
TABLO DİZİNİ	X
EŞİTLİK DİZİNİ	XII
KISALTMALAR	XIII
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Migren	3
2.1.1 Migren Tedavisine Yaklaşımlar	4
2.2 Migrende Konvansiyonel Tedavi.....	5
2.3 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonları	6
2.3.1 ADT’lerin Avantajları	7
2.3.2 ADT’lerin Dezavantajları.....	8
2.3.3 ADT’lerin Taşınması Gereken Özellikler	9
2.3.4 ADT Hazırlanması Esnasında Kullanılan Üretim Teknolojileri	9
2.4 Ağızda Dağılan Filmler	11
2.4.1 Ağızda Dağılan Filmlerin Avantajları	12
2.4.2 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Üretim Yöntemleri	14
2.5 Bukkal <i>in situ</i> Jel Formülasyonları.....	14
<i>In situ</i> jel sistemlerinin dezavantajları ise:	14
2.6 Eletriptan Hidrobromür	15
3 GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler.....	17
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	17
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	19
3.2 Yöntem ve Deneyler.....	20

3.2.1	Çözünür Eletriptan Hidrobromürün Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi	20
3.2.2	Eletriptan Hidrobromürün Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analitik Yöntem Geliştirme Çalışmaları	20
3.3	Formülasyon Çalışmaları	24
3.3.1	Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması	24
3.3.2	Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Hazırlanması	26
3.3.3	<i>In situ</i> Jel Formülasyonlarının Hazırlanması	27
3.4	Karakterizasyon Çalışmaları	28
3.4.1	Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Karakterizasyonu:	28
3.4.2	Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Karakterizasyonu	32
3.4.3	<i>In situ</i> Jel Formülasyonlarının Karakterizasyonu	34
3.5	Stabilite çalışmaları	37
3.6	Formülasyonların hücre proliferasyonu ve hücre canlılığı üzerine etkilerinin incelenmesi	37
3.7	İstatistiksel Değerlendirme	40
4	BULGULAR.....	41
4.1	Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	41
4.1.1	Eletriptan Hidrobromürün Çözünürlüğünün İncelenmesi ve Eletriptan Hidrobromürün Infrared (IR) Analizi	41
4.1.2	Eletriptan Hidrobromürün Ultraviyole (UV) Analizi	41
4.2	Eletriptan Hidrobromürün Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analitik Yöntem Geliştirme Çalışmaları.....	42
4.2.1	Eletriptan hidrobromürün Miktar Tayini Yöntemleri.....	42
4.2.2	Miktar Tayini Yönteminin Analitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular	43
4.2.3	Kesinlik	45
4.2.4	Stabilite	47
4.3	Hazırlanan Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	48
4.3.1	ADT Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	48
4.3.2	Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	53

4.3.3	<i>In situ</i> Jel Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	58
4.4	Hücre kültürü çalışmalarına ait bulgular	62
4.5	Stabilite sonuçları	66
4.5.1	ADT formülasyonlarının stabilite çalışmaları.....	66
4.5.2	Ağızda dağılan film formülasyonunun stabilite çalışmaları	68
4.5.3	<i>In situ</i> jel formülasyonlarının stabilite çalışmaları.....	69
5	TARTIŞMA	70
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
	KAYNAKLAR	91
	ÖZGEÇMİŞ	106

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1:Eletriptanın kimyasal yapısı.....	15
Şekil 2: Tablet basımının yapıldığı zımbanın çizimi	26
Şekil 3: ADT formülasyonlarının görünüşü.....	26
Şekil 4: Yığın açısının gösterimi.....	29
Şekil 5: Eletriptan Hidrobromürün IR spektrumu.....	41
Şekil 6: Eletriptan Hidrobromürün UV spektrumu.....	42
Şekil 7: Eletriptan hidrobromür’e ait YBSK ile bulunan kalibrasyon eğrisi	43
Şekil 8: Fosfat Tamponu’nun YBSK piki.....	47
Şekil 9: Eletriptan hidrobromürün Fosfat tamponu içindeki YBSK piki.....	47
Şekil 10: Sertlik tayini için kullanılan cihaz	50
Şekil 11: T1 formülasyonuna ait salım grafiği.....	52
Şekil 12: T2 formülasyonuna ait salım grafiği.....	52
Şekil 13: T3 formülasyonuna ait salım grafiği.....	53
Şekil 14: F1 formülasyonuna ait ışık mikroskobu görüntüsü	53
Şekil 15: F2 formülasyonuna ait ışık mikroskobu görüntüsü	54
Şekil 16: F1 formülasyonuna ait <i>in vitro</i> salım profili.....	57
Şekil 17: F2 formülasyonuna ait <i>in vitro</i> salım profili.....	58
Şekil 18: F3 formülasyonuna ait osilasyon grafiği	60
Şekil 19: 25°C ve 37°C için J3 formülasyonuna ait akış eğrileri.....	60
Şekil 20: <i>In Situ</i> Jel Formülasyonlarının <i>In Vitro</i> Salım Profillerinin İncelenmesi ...	62
Şekil 21: HEK-293T hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren grafik.....	64
Şekil 22: NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren grafik.....	66

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 : Kullanılan kimyasal maddeler	17
Tablo 2: Kullanılan cihazların listesi	19
Tablo 3: ADT formülasyonlarının içerikleri	25
Tablo 4: Film formülasyonlarının içerikleri.....	27
Tablo 5: <i>In situ</i> Jel Formülasyonlarının İçerikleri	28
Tablo 6: Eletriptan Hidrobromürün Çözünürlüğünün İncelenmesi	41
Tablo 7: Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik Verileri	44
Tablo 8: Tekrar edilebilirlik bulguları	45
Tablo 9: Tekrar elde edilebilirlik bulguları	46
Tablo 10: Eletriptan hidrobromürün fosfat tamponu içinde yapılan stabilite bulguları	48
Tablo 11: ADT formülasyonlarının akış özellikleri.....	49
Tablo 12: ADT formülasyonlarına ait tablet ağırlıkları	49
Tablo 13: ADT formülasyonlarına ait çap-kalınlık, sertlik ve friabilite değerleri	50
Tablo 14: ADT formülasyonlarının dağılma süresi ve etkin madde miktar tayini sonuçları	51
Tablo 15: ADT formülasyonlarına ait mukoadeziflik değerleri	51
Tablo 16: Film formülasyonlarına ait kalınlık ve ağırlık değerleri.....	55
Tablo 17: F1 ve F2 formülasyonlarının etkin madde miktarı	55
Tablo 18: F1 ve F2 formülasyonlarının gerilme dirençleri.....	56
Tablo 19: Film formülasyonlarının karakterizasyon bulguları	56
Tablo 20: F1 ve F2 formülasyonlarının mukoadezif özellikleri	57
Tablo 21: <i>In situ</i> Jel formülasyonlarına ait jelasyon sıcaklıkları	58
Tablo 22: <i>In situ</i> Jel formülasyonlarına ait viskozite sonuçları	59
Tablo 23: J3 <i>In situ</i> Jel Formülasyonuna ait mekanik özellikler	61
Tablo 24: J3 formülasyonlarına ait mukoadezif özellikler	61
Tablo 25: <i>In Situ</i> Jel Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Tayini	61
Tablo 26: HEK-293T hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren tablo (ortalama % hücre canlılığı $\pm$ standart sapma, n=4).	63
Tablo 27: NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren tablo (ortalama % hücre canlılığı $\pm$ standart sapma, n=4).	65
Tablo 28: T1 formülasyonlarına ait stabilite bulguları	67

Tablo 29: T2 formülasyonlarına ait stabilite bulguları	67
Tablo 30: T3 formülasyonlarına ait stabilite bulguları	68
Tablo 31: F1 formülasyonuna ait stabilite bulguları	68
Tablo 32: F2 formülasyonuna ait stabilite bulguları	69
Tablo 33: <i>In situ</i> jel formülasyonuna ait stabilite bulguları	69
Tablo 34: Akışkanlık ölçeği	74



EŞİTLİK DİZİNİ

Eşitlik 1	23
Eşitlik 2	29
Eşitlik 3	29
Eşitlik 4	29
Eşitlik 5	29
Eşitlik 6	30
Eşitlik 7	33
Eşitlik 8	33



KISALTMALAR

ADT: Ağızda dağılan tablet

HPMC: Hidroksipropil metil selüloz

PEO: Polietilen Oksit

IR: Kızılötesi

UV: Morötesi

TPA: Tekstür Analiz Cihazı

YBSK: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

FBS: Fötal sığır serumu (Fetal Bovine Serum)

VK: Varyasyon katsayısı

SS: Standart sapma

ORT: Ortalama

FTIR: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

STS: Suni tükrük sıvısı

Kp: Kilopond

Gly: Gliserin

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç DairesiAmerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

EMA: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)

BCS: Biopharmaceutics Classification System (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi)

USP: Amerikan Farmakopesi (U.S. Pharmacopoeia)

ICH: Uluslararası Uyum Konseyi (International Council for Harmonisation)

g: Gram

mm: milimetre

PBS: Fosfat Tamponu Çözeltisi



1 GİRİŞ

Migren, tek taraflı baş ağrısı atakları ve beraberinde eşlik eden semptomlar ile karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır. 4-48 saat sürebilen, yüksek sosyoekonomik yük ile ilişkili, kusma, bulantı, ışık ve ses duyarlılığı gibi yaygın semptomlara neden olan bir baş ağrısı türüdür. Yaşam kalitesini etkileyen düzeyde şiddetli olabilir, tedavisinde hastanın eğitimi çok önemlidir. Migren, prodrom (baş ağrısından saatler veya günler önce), aura (baş ağrısından hemen önce), ağrı (ana baş ağrısı) ve postdrom (baş ağrısının etkilerini takiben) dahil dört olası evreye sahiptir. Tedavisi, akut ya da profilaktik olabilmektedir ve akut tedavi zamanla daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Mevcut tedaviler hasta ihtiyaçlarının çoğunu karşılarsa da; bazı hastalarda tedavi, kalıcı mide bulantısı, kusma, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinin azalması nedeniyle yeterli olmayabilir. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar iki grupta spesifik olmayan ilaçlar (analjezikler ve non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID)) ve spesifik ilaçlar (ergot türevleri ve triptanlar) olarak sınıflandırılabilir. Spesifik olmayan ilaçlar yani analjezikler ve NSAID'ler hafif ve orta şiddet gösteren migren tedavisi için öncelikli olarak tercih edilmektedir. İbuprofen ve asetaminofen dahil steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar etkili tedavilerdir, ancak şiddetli ve kronik migren durumunda triptan türevlerinden biri kullanılmalıdır. Sumatriptan, Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanıma uygun ilk sentezlenmiş triptandır. Migren tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen, zayıf oral biyoyararlanım, düzensiz emilim ve yüksek baş ağrısı nüksü gibi bazı dezavantajları görülmüştür. Sonrasında daha iyi biyoyararlanım özelliğine sahip olan yeni triptanlar geliştirilmiştir. Eletriptan hidrobromür de bunlardan biridir.

Son yıllarda ilaçların biyoaktivitesini, biyoyararlanımını arttırmak ve yan etkilerini azaltmak amacıyla mukoadezif ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmektedir. Mukoadezif ilaç taşıyıcı sistemler hem lokal hem de sistemik etki için oküler, nazal, oral, rektal ve vajinal mukoza gibi farklı uygulama bölgelerinde ve farklı formülasyon şekilleri halinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağız boşluğu mukozası mukoadezif formülasyonlar için en uygun ilaç uygulama bölgelerinden biridir. Bukkal uygulama, gastrointestinal sistem şartlarından etkilenmeden ve ilk geçiş etkisine uğramadan ilaç uygulanmasını mümkün kılar. Ayrıca, düşük enzimatik aktivite ve oküler, nazal,

rektal ve vajinal yol ile karşılaştırıldığında hasta uyuncunun yüksek olması gibi avantajları da vardır. Bugüne kadar, migren tedavisinde bukkal tabletler, jeller, merhemler ve filmler gibi çeşitli dozaj formları hazırlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; migren tedavisinde kullanılmak üzere migren hastalarının ilaç tedavisine olan uyuncunun sağlanması, bireyin yaşam kalitesinin etkilenmesinin önüne geçilmesi, ilave su olmaksızın uygulanabilirliği özelliği ile seyahat gibi durumlarda da hızlı etkinin sağlanması için Eletriptan hidrobromür içeren ağızda dağılan tablet, ağızda dağılan film ve *in situ* jel formülasyonları hazırlanması, geliştirilmesi, *in vitro* karakterizasyon ve hücre kültürü çalışmaları ile sitotoksikite testlerinin yapılması ve sonuçlarının değerlendirilmesidir. Formülasyonların ağız içine uygulamaya yönelik olması; hızlı etki, sistemik uygulamada görülen yan etkilerin azaltılması, gastrointestinal problemlerin engellenmesi, kolay kullanım ve bulantı/kusma şikâyeti olan hastalarda kullanım kolaylığı açısından önemlidir. Ayrıca; yutma güçlüğü çeken hastalarda, oral yolla ilaç alımının güçleştiği durumlarda ve su olmadan ilaç alımını gerektiren durumlarda kullanılabilmesi açısından da oldukça avantajlıdır. Ağız içine uygulanan formülasyonların hazırlanmasının hem dozaj şekli çeşitliliğinin arttırılması hem de hasta uyuncuna olumlu katkı sağlayacak etkin ve güvenilir formülasyonlar geliştirilmesi açısından farklı içeriklerle literatüre de yeni kazanımlar sağlanacağı düşünülmektedir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Migren

Migren, tekrarlayan ataklarla karakterize olmuş baş ağrısıdır (Kaube ve diğerleri, 2002). Binlerce yıl önce tespit edilmiş olup tüm medeniyetlerin tanıdığı bir hastalıktır. Baş ağrısına ait ilk kayıtlara M.Ö. 4000'de Mezopotamya'da rastlanılmıştır. Migren tipi baş ağrıları sıklıkla tek taraflıdır. Bu nedenle literatürlerde 'başın yarısı' anlamına gelen "hemikrania" terimi kullanılmaktadır (Diamond, 2001; N. J. Giffin ve diğerleri, 2003). Migren hastalığı, sıkça rastlanan bir nörolojik bozukluk olup yüksek sosyoekonomik yük ile ilişkilendirilmektedir. Migren tedavisinin etkili olabilmesinde ve atakların yönetiminde, hastanın bilgilendirilmesi, tanı konulduktan sonra hastalığın ve tedavinin ayrıntılı açıklanması önemlidir (Antonaci, Ghiotto, Wu, Pucci ve Costa, 2016).

Migren günlük rutin bir halde tekrar eden baş ağrısı olmamakla birlikte sıklıkla ataklar halinde görülmektedir. Bu atakların sayısı ayda iki ile sekiz arasında değişebilir, ortalama süreleri ise 4 saat-24 saat sürmektedir. Bazı hastalarda status migrainosus olarak tanımlanan birkaç gün devam edebilen baş ağrısı görülmektedir. Migren ağrısı genellikle tek taraflı olmakla birlikte başın her iki tarafında da oluşabilmektedir (Diamond, 2001; Kelman, 2004).

Migren atakları 4-72 saat arasında sürebilmektedir. Migren, fotofobi, fonofobi, ozmofobi, bulantı, kusma, kraniyal allodini veya hareket duyarlılığı ile ilişkilendirilebilen tek taraflı zonklayıcı baş ağrısı ile karakterizedir (Olesen ve diğerleri, 2013). 48 saat öncesinde, migren atağı geçirecek hastada genellikle bilişsel (düşük konsantrasyon), duygusal (ruh hali değişiklikleri) ve kraniyal otonomik semptomlarda (örneğin, konjunktival enjeksiyon, gözyaşı, burun tıkanıklığı veya rinore) farklılıklar görülebilir ve iştah, susuzluk, idrara çıkmada değişiklikler izlenmektedir (N. J. Giffin ve diğerleri, 2003; Kelman, 2004). Postdrom evresinde birkaç saatten bir güne kadar seyredebilen yorgunluk hali gözlenmektedir ve migren aurası (görsel, duygusal, dil / konuşma veya motor anormalliklerle karakterize geçici fokal nörolojik eksiklikler) migren hastalarının yaklaşık üçte birinde yaşanabilmektedir. Migren hastalarının yaklaşık %31'inin ayda 3 veya daha fazla baş ağrısı atağı geçirdiği ve migren hastalarının %54'ünün hem evde hem de işte günlük

işlerinde kayıp olduğu bildirilmiştir (Nicola J Giffin, Lipton, Silberstein, Olesen ve Goadsby, 2016; Rasmussen ve Olesen, 1992).

Migren çeşitleri görülen semptomlara göre ayrılmaktadır. Migreni tetikleyen faktörler arasında mevsimsel faktörler, kadınlardaki hormon seviyelerindeki değişimler de yer almaktadır. 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı derneği ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan ve 2004 yılında yeni güncellemelere dayandırılarak yapılan sınıflandırmaya göre migren yaygın olarak auralı migren ve aurasız migren olarak ikiye ayrılmaktadır. Aurasız migren %80 sıklıkta görülmekte ve sık rastlanan migren tipi olarak bilinmektedir. Auralı migrende baş dönmesi, bulanık görme ve halüsinasyon gibi nörolojik semptomlar baş ağrısı atakları beraberinde görülmektedir (Shaik ve Gan, 2015).

2.1.1 Migren Tedavisine Yaklaşımlar

Migren tedavisinin yönetiminde önemli aşamalardan biri baş ağrısını tetikleyen faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin önlenmesidir. Migren hastaları değişikliklere duyarlı oldukları için uyku ve yemek düzenlerine dikkat etmelidirler. Stres, kaygı bozukluğu gibi durumları önleyemeyecekleri için bu durumun hastalıklarına olan etkisi hakkında bilgilendirilmeleri faydalı olabilmektedir (Diamond, 2001; Hans Christoph Diener, Pfaffenrath, Pageler, Peil ve Aicher, 2005). Yakın dönemde tıbbi verilere dayalı tedavi kılavuzlarında migren profilaksisi için yer alan bilgiler, birinci basamak tedavi hizmetlerinde çalışan hekimlere ve nörologlara rehberlik etmektedir. Migren profilaksisinde tedavi stratejileri çok gelişmemiş olmasına rağmen potansiyel yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir (H. C. Diener, Peil ve Aicher, 2011; Kaube ve diğerleri, 2002). Migren tedavisinde kılavuzlar incelendiğinde, migrenin akut seyrettiği durumlarda farklı tedavi yöntemleri mevcut olup migren atağı gelişmeden erken dönemde ilaç tedavisine başlanmalıdır. Hastanın durumuna göre uygun tedavi yöntemi seçilmelidir. Hastaların bazılarında ilaç alımı zor olabilmekte kusma ve bulantı hissi oluşabilmektedir. Bu durumlar için uygulamanın kolaylaştırılması için ağızda dağılan tabletler, burun spreyleri veya enjeksiyon gibi farklı farmasötik şekillerdeki formülasyonlar tercih edilmektedir (Antonaci, Ghiotto ve Evangelista, 2011; Kaube ve diğerleri, 2002; Koren, Florescu, Costei, Boskovic ve Moretti, 2006). Migren tedavi prensiplerinde ilk aşama tanı konulduktan sonra hastanın bilgilendirilmesi, migren için bir günlüğün tutulması,

tedavinin şekillendirilmesi, planlanmasında ve migrenin tetiklendiği günlerde kullanılan ilaçların not edilmesi açısından da faydalı olmaktadır. Önleyici prensiplerin belirlenmesi için ve terapötik sonuçlara doğru yaklaşım için menstrüel akış günleri gibi tetikleyen faktörlerin not edilmesi yararlı bir davranış olarak görülmektedir. Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) olarak bilinen Migren Engellilik Değerlendirme Testi kullanılarak migren tedavisi için profilaktik tedavi ve akut tedavi süreçleri için seçim yapılabilmektedir. Akut migren tedavisinde atağın hızlı bir şekilde atlatılması, yan etkilerin ise minimum seviyede olması hedeflenmektedir (Antonaci ve diğerleri, 2011; Gilmore ve Michael, 2011; Worthington ve diğerleri, 2013). Hastalara, gerekli olmadığı durumlar veya yüksek dozda ilaç alımının tehlikeli olabileceği anlatılmalıdır. Migrenin kronik baş ağrısına dönüşme ihtimali açıklanmalıdır. Akut migren tedavisinde kullanılan ilaçların triptanlar da dahil olmak üzere en fazla haftada iki ya da üç kez kullanılması konusunda hastalar uyarılmalıdır. Eğer hasta için akut tedavi sıklığı yetersiz kaldığı düşünülüyorsa böyle durumlarda profilaktik tedavi, botoks uygulamaları gibi tedavi alternatiflerinin düşünülmesi uygun bulunmaktadır (Dunder, Lind, Zethelius, Berglund ve Lithell, 2003; Ephross ve Sinclair, 2014; Kaube ve diğerleri, 2002). Migrende ilaçların fazla kullanımı ciddi riskler oluşturabilmektedir. Ağrının şiddetli olmadığı dönemlerde, doğru dozda ve doğru uygulama yolları ile tedavinin sağlanması oldukça önemlidir. Migren tedavisinde kullanılan bazı ilaçların aşırı kullanımı, sık kullanımına bağlı olarak “medication-overuse headache (MOH)” olarak adlandırılan ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişebilmektedir. Böyle bir durumda aşırı kullanılan ilacın kullanılmasına son verilmesi uygun bulunmaktadır. İlacın kullanımının geri çekilmesinden sonra migrenin prognozunun epizodik alt türe dönüşmesi veya kronik olarak kalması beklenmektedir. Bu seçeneklere göre migren hastalığının durumu teşhis edilmektedir. Örneğin; erkek veya kadın hastalarda barbitürat veya opiyat kullanımına bağlı kronik migren görülebilmektedir (Antonaci ve diğerleri, 2011; Kaube ve diğerleri, 2002; Levin, 2014; Pringsheim, Davenport ve Dodick, 2008).

2.2 Migrende Konvansiyonel Tedavi

Asetaminofen, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, triptanlar, antiemetikler, ergot alkaloidleri ve kombinasyonlarının migren tedavisinde etkili olduklarını gösteren

alışmalar bulunmaktadır. Migren semptomatik tedavisinde akut tedavi daha sık tercih edilir ve giderek akut tedaviye yönelme de artmaktadır. Akut tedavide atak geliştiğinde kullanılan ilaçlar, spesifik olmayan ilaçlar (analjezik ve steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) ve spesifik ilaçlar yani ergot türevleri ve triptanlar olarak sınıflandırılabilir (Antonaci ve diğerkleri, 2016; Kaube ve diğerkleri, 2002; MacGregor, 2014).

Hafif şiddetli olan migren atakları için asetaminofen ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar birinci basamak tedavi seçeneğidir. Orta şiddetteki migren tedavilerinde triptanlar birinci basamaktır (Gilmore ve Michael, 2011; Kaube ve diğerkleri, 2002; Mannix ve diğerkleri, 2007; Tuchman, Hee, Emeribe ve Silberstein, 2006).

Akut migren tedavisi için kılavuzlarda yer alan temel tedavi prensipleri uygulanırken öncelikli olan hastanın durumu ve tedavi stratejisine göre doğru karar alınmasıdır. Hastaların bazılarında tedaviden istenilen sonuç alınmadığı için birden fazla ilaç kullanımı ya da farklı formülasyon şekillerine gereksinim duyulmaktadır. Özellikle bulantı, kusma gibi durumlarla karşılaşıldığında ağızda dağılan tabletler, burun spreyleri ve enjeksiyonluk dozaj formları şeklinde ilaçlar formülasyonun uygulanmasını kolaylaştırmaktadır.

“Medication-overuse headache (MOH)” olarak adlandırılan ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı ve kronik günlük baş ağrısına (dönüşmüş migren) dönüşme ihtimali hastalara ve açıklanmalı, akut ilaçlar (triptanlar da dahil) haftada iki veya üç defadan fazla kullanılması önerilmemektedir. Akut tedavinin bu şekilde uygulanması yeterli gelmezse profilaktik tedavi başlanması değerlendirilmelidir (Diamond, 2001; Kaube ve diğerkleri, 2002; Klln, Nilsson ve Otterblad Olausson, 2011).

2.3 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonları

Oral yolla ilaç uygulanması, diğerk farmasötik şekillere göre en çok tercih edilen uygulama yoludur. Ağızda dağılan tabletler (ADT), ilaç oral olarak alındığında çiğneme veya suya gereksinim olmaksızın ağız içinde cznebilen katı dozaj şekilleridir (Velmurugan, S., 2010). Oral kaviteden penetre olarak hızlı parçalanmaya olanak sağlamaktadırlar. Bu zellikleri ile disfaji problemi olan hastalar veya su alımında problem yaşayan hastalar için önemli avantajlar oluştırmaktadırlar (Ghosh, Ghosh ve Prasad, 2011; Jadon ve diğerkleri, 2011).

ADT'ler; ağızda hızlı parçalanen tabletler, oral olarak parçalanen tabletler, hızlı çözünen tabletler veya hızlı eriyebilen tabletler olarak da ifade edilebilmekte iken Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration, FDA) tarafından ise ağız içine yerleştirildiğinde genel olarak birkaç saniye içinde hızla dağılan ve içinde etkin madde olan katı dozaj formları olarak ifade edilmektedir (Swamivelmanickam, M. Manavalan ve Valliappan, 2010).

Hastalarda konvansiyonel tablet alımı veya jelatin kapsül gibi formülasyonların oral olarak uygulanmasında yutma güçlüğüne bağlı tedaviye uyunc problemi yaşanmaktadır. İnsan popülasyonunun ise yarısının bu durumdan etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu durum ise etkisiz tedavi insidansına neden olabilmektedir (Dobetti, 2000; Pandey ve Dahiya, 2016).

Etkin maddenin ağızda çözüldüğünde oluşturduğu acı tat probleminin giderilmesi için tat maskeleyici ajanlar kullanılmaktadır (Prabhakar, Shivendra, Rajni ve Saurabh, 2012). ADT formülasyonu, sıklıkla ağızda tükürük içinde çözünürken nadiren tükürük mideye geçerken özofagus mukozasından penetre olmaya uygun olarak hazırlanmıştır (Dobetti, 2000). Biyoyararlanımın ise konvansiyonel tablet dozaj formlarından daha yüksek olduğu gözlenmektedir ve mide pH'ında stabil ilaçlar için gerekli konsantrasyona ulaşılması beklenmektedir (Prajapati ve Ratnakar, 2009; Singh, Gill, Gill ve Singh, 2013).

Bir araştırmaya göre 1576 hasta içerisinde %26'sının tabletin boyut büyüklüğü nedeniyle disfaji problemi yaşadığı gözlemlenmiştir. Çocuklarda ise gelişmekte olan kas ve sinir sistemi yutma gücü oluşturabilmektedir (Shukla, Chakraborty, Singh ve Mishra, 2009). ADT formülasyonları nöroleptikler, kardiyovasküler ajanlar, antihistaminikler, analjezikler ve erektil disfonksiyon ajanları gibi gruplar için uygun olmaktadır (Singh ve diğerleri, 2013). Son yapılan araştırmalar, hasta uyuncu açısından sağladığı rahatlık nedeniyle ADT formülasyonlarının geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır (Siddiqui, Garg ve Sharma, 2010; Velmurugan, S., 2010).

2.3.1 ADT'lerin Avantajları

ADT'lerde hasta uyuncu konvansiyonel tabletlere göre daha yüksek olmaktadır (Patil ve Das, 2011). Pediatrik, geriatric, yatan hastalar ve inme mağduru olan hastalar, zihinsel engelli veya psikiyatri hastaları için yutma güçlüğü çeken hastalara

uygulaması kolay bir dozaj formudur. Uygulama sonrasında ağızda kalıntı bırakmamaktadır (Datta, Pal, Roy, Mitra ve Pradhan, 2014; Pandey ve Dahiya, 2016). Fiziksel engele bağlı olarak boğulma riski de düşürülerek hasta için gelişmiş güvenlik sağlamaktadır (Gryczke, Schminke, Maniruzzaman, Beck ve Douroumis, 2011; Nagar ve diğerleri, 2011).

Ağız içinde dağıldıktan sonra ağız, yutak ve yemek borusundan geçerken pregastrik emilimin sağlandığı, böylece biyoyararlanımın arttığı ve etkin maddenin de daha hızlı emildiği bazı çalışmalarda gözlenmektedir. Bu durumla beraber hepatik metabolizasyonun da önüne geçilmesi sağlanır (Nagar ve diğerleri, 2011; Sahoo ve diğerleri, 2010; Velmurugan, S., 2010). Biyoyararlanımın artması ile dozajın azalması sonucu klinik performansı olumlu yönde etkilemektedir. ADT'ler, sıvı ilaç formülasyonlarının avantajlarını katı dozaj formu içerisinde sağlayabilmektedir (Garima Yadav, 2012; Sachin Parmar, Amit Gangwal, 2011; Wagh, Kothawade, Salunkhe, Chavan ve Daga, 2010).

Özellikle pediatrik hastalar için acı tadın tat maskeleyici ajanlar ile önlenmesiyle iyi bir tad hissi oluşturarak tedaviye uyuncu arttırmaktadır. Böylece ilacın etkinliği de artmaktadır (Swamivelmanickam, M. Manavalan ve Valliappan, 2010). Suyun temin edilmesinin zor olduğu seyahat gibi durumlar için ve yoğun çalışan insanlar için kolaylık sağlar. Çiğnenmesine gerek yoktur (Garima Yadav, 2012; Nagar ve diğerleri, 2011).

ADT'ler ile yeni farmasötik şeklin tanıtımı, patent ve yaşam döngüsü gibi alanlar için de yeni imkanlar oluşturmaktadır. Böylece ilaç endüstrisi için yeni imkanlar yaratmaktadır (Nagar ve diğerleri, 2011). Üretim sürecinin sonrasında maliyeti ekonomik görülmektedir (Garima Yadav, 2012).

Çevre koşullarına karşı duyarlılığı düşüktür. Kullanılmakta olan konvansiyonel üretim ekipmanları ile üretimi mümkündür. Paketleme için ayrıca bir malzemeye de ihtiyaç duyulmamaktadır (Garima Yadav, 2012; Prateek, Ramdayal, Kumar ve Ashwani, 2012; Ray, Arora ve Sharma, 2012).

2.3.2 ADT'lerin Dezavantajları

ADT'ler, higroskopik yapıda oldukları için kuru ortamda saklanmaları gerekmektedir. Formülasyonları doğru hazırlanmazsa ağız içinde kötü bir tada neden olabilmektedir (Nagar ve diğerleri, 2011; Prateek ve diğerleri, 2012).

Her bir tablet konvansiyonel tabletlere göre daha az miktarda etkin madde ile hazırlanmaktadır. ADT'ler, antikolinergik ilaç kullanan bireyler için doğru bir seçim olmayabilir. Çünkü antikolinergik ilaç kullanımı tükürük üretiminin azalmasına yol açabilmektedir. Sjögren sendromu olan hastalar için de uygun olmamaktadır. ADT'lerin stabilizasyonu ve güvenliği açısından özel bir paketleme gerektirmektedir (Aarti, Sonali ve Ganesh, 2014; Prateek ve diğerleri, 2012; Rathod, Phansekar, Bhagwan ve Surve, 2013).

2.3.3 ADT'lerin Taşınması Gereken Özellikler

Formülasyonları suya gereksinim olmaksızın oral olarak uygulanabilir olduklarından saniyeler içerisinde ağız boşluğunda çözünmeye uygun olmalıdır. Ayrıca ağızda dağıldıktan sonra hoş bir tat bırakmalıdır. Bunun için tat maskeleyen ajanlarından yararlanılabilmektedir (Gauri ve Kumar, 2012; Hirani, Rathod ve Vadalía, 2009).

Üretim esnasındaki zorluklara ve üretim sonrası karşılaşılan şartlara uygun fiziksel güçte olması gerekmektedir (Hirani ve diğerleri, 2009). Kırılganlık endişesi göstermeksizin taşınabilir olmalıdır. Bununla beraber nem, sıcaklık gibi çevresel faktörlerden de etkilenmemelidir (Hirani ve diğerleri, 2009; Velmurugan, S., 2010).

Bir ADT'in formülasyonu, yeterli ilaç yüklemesine uygun kapasitede olmalı gerektiğinde yüksek dozlar ile de formülasyonu hazırlanabilmelidir. Böylece dozun ADT hazırlanmasına engel olması sağlanmalıdır. Konvansiyonel tablet için kullanılan üretim ve paketleme yöntemleri ile üretimi sağlanabilmelidir. Bu durum da endüstriyel açıdan daha pahalı ekipman, farklı cihazlar içeren farklı üretim tesisi gibi maliyetleri azaltacaktır. Genel olarak üretim sonrasında hesaplanan maliyet de yüksek olmamalıdır (Gauri ve Kumar, 2012; Hirani ve diğerleri, 2009; Jeong, Takaishi, Fu ve Park, 2008).

2.3.4 ADT Hazırlanması Esnasında Kullanılan Üretim Teknolojileri

ADT'lerin hazırlanmasında kullanılan üretim teknolojileri, konvansiyonel ve patentli teknikler olarak sınıflandırılmaktadır (Chaturvedi, Singh ve Verma, 2011; Sandri, Bonferoni, Ferrari, Rossi ve Caramella, 2006).

Patentli Teknikler

- Zydis® teknolojisi
- Quicksolv® teknolojisi

- Lyoc® teknolojisi
- Orasolv® teknolojisi
- Durasolv® teknolojisi
- Flashtab® teknolojisi
- Wowtab® teknolojisi
- Ziplet® teknolojisi
- Flashdose® teknolojisi
- Oraquick® teknolojisi (Sowjanya, Subashini ve Rakesh, 2015).

Konvansiyonel Teknikler

- Dondurarak Kurutma (Lyophilization)
- Tablet şekillendirme (Tablet moulding)
- Püskürterek kurutma (Spray drying)
- Kütle ekstrüzyon (Mass-extrusion)
- Eritme granülasyon (Melt granulation)
- Kristal lif yöntemi (Cotton-candy process)
- Süblimasyon (Sublimation)
- Faz geçiş yöntemi (Phase-transition process)
- Direkt basım tekniği (Direct compression)

ADT'leri formüle etmek için en uygun maliyetli ve basit üretim tekniği, direkt basım yöntemidir. Bu yöntem sayesinde yüksek dozda tabletler basılabilmektedir ve sınırlı sayıda işlem içermektedir (Ray ve diğerleri, 2012; Swamivelmanickam, M. Manavalan ve Valliappan, 2010). Bu duruma ilaveten ısı ve neme duyarlı ilaçlar için de uygun bir yöntemdir (Prateek ve diğerleri, 2012).

Direkt basım yönteminde, parçalanma etkinliği tablet boyutunun küçültülmesi, mekanik direncin azaltılması ile optimize edilebilir. Yüksek çözünme sağlanabilmesi için uygun bir dağıtıcı konsantrasyonu gerekmektedir (Chaturvedi ve diğerleri, 2011). Gelişmiş ekspiyanlar, süperdağıtıcı ajanlar veya şeker bazlı yardımcı maddelerin kullanılması ile bu yöntemle ADT'ler hazırlanabilmektedir (Ray ve diğerleri, 2012; Swamivelmanickam, M. Manavalan ve Valliappan, 2010).

Süper dağıtıcıların kullanılması:

Süperdağıtıcı ajanların eklenmesi, dağılma oranını arttırmaktadır. Bu durumda çözünmeyi etkilemektedir. Dağılma sürecinin hızlanmasında, suda çözünür ekspiyanların ve efervesan ajanların varlığı da etkili olmaktadır (Chaturvedi ve diğerleri, 2011; Prateek ve diğerleri, 2012).

Şeker bazlı yardımcı maddelerin kullanılması:

Direkt basım ile tablet üretimi için diğer bir seçenek şeker bazlı yardımcı maddelerin kullanılmasıdır. Üretimi için şeker bazlı yardımcı maddeler özellikle dekstroz, früktoz, izomalt, maltoz, mannitol, sorbitol, nişasta hidrolizat gibi hacmi arttıran maddeler kullanılmaktadır. Bu şekilde yüksek suda çözünürlük ve ağızda hoş bir tat sergiledikleri için tat maskeleyici özelliklerine de sahiptirler (Aarti ve diğerleri, 2014; Wagh ve diğerleri, 2010).

2.4 Ağızda Dağılan Filmler

İlacın oral olarak uygulanması kolaydır. Oral uygulamanın noninvaziv olması, hasta uyuncunun artması ve kabul edilebilirlik kolaylığı açısından tercih sebebi olmaktadır ve ağızda dağılan filmler gibi pediatrik, geriatik, mide bulantısı yaşayan hastaların kullanımına farklı yeni teknoloji formülasyonlar sunulmaktadır. Bukkal tabletler, jeller ve yamaların geliştirilmesi ile son yıllarda bukkal kaviteye uygulanan formülasyonlar önemli bir potansiyel oluşturmaktadır. Ağızda dağılan filmler, ağız içerisine yerleştirildiğinde hemen hidrate olarak çözünme başlamaktadır. Etkin madde hemen salınır çünkü ağızda dağılan filmler hidrofilik polimerler içerdiği için formülasyonlar hızlı çözünmektedir. Ağızda dağılan tabletler ve filmler, ağızda dağılan formülasyon çeşitlerinin başlıca şekillerindendir. 1970 yılının sonlarına doğru konvansiyonel dozaj formlarına alternatif olarak geliştirilen bu formülasyonlar, disfaji problemi olan, geriatik ve pediatrik bireylerde kullanımı uygun bulunmaktadır. Standart bir ağızda dağılan filmin ebatı, sıklıkla posta pulu büyüklüğündedir. Ağızda dağılan tabletlerde, danışmanlık ve yazılı uyarılara rağmen çiğneme veya yutma gibi uygulama hataları karşılaşılmış fakat ağızda dağılan filmler sayesinde buna benzer uygulama hatalarının önüne geçilmiştir (Ali ve diğerleri, 2015; Borges, Silva, Coelho ve Simões, 2015; Irfan ve diğerleri, 2016).

2.4.1 Ağızda Dağılan Filmlerin Avantajları

- Kolay ulaşılabilir olması.
- Geriatrik ve pediatrik hastalar için yutma kolaylığı.
- Uygun ve doğru dozlama.
- Uygulama için suya gereksinim olmaması.
- Tablet ve kapsülleri yutmakta güçlük çeken disfaji problemi olan hastalar için uygundur.
- Hepatik ilk geçiş etkisi ve stabilite problemlerinin daha az olması nedeniyle artan biyoyararlanım ile hızlı etki başlangıcı sağlanmaktadır.

Ayrıca liyofilizasyon gibi yüksek maliyetli işlem gerektirmemesi, yüksek mekanik mukavemeti, hızlı dağılma ve boğulma risklerinin azalması ağızda dağılan filmlerin özellikleri arasındadır. Ağızda dağılan fimler, benzersiz özellikleri ve hızlı parçalanmaları sayesinde ilaç endüstrisinde önemli bir rol oynamaktadırlar.

Ağızda dağılan filmlerin tasarımı farklı endikasyon oluşturan etkin maddelerin kullanımına izin verirken ambalaj özelliklerinin oluşturduğu maliyet, yüksek sıcaklık ve neme duyarlı olması ve yüksek doz yüklenmesine uygun olmayışı gibi dezavantajları yer almaktadır (Ali ve diğerleri, 2015; Irfan ve diğerleri, 2016; Musazzi, Khalid, Selmin, Minghetti ve Cilurzo, 2020).

İyi kalitede olan ağızda dağılan filmin mekanik mukavemeti içerdiği hidrofilik polimerlerle ilişkilendirilmektedir. Bir ağızda dağılan film geliştirirken kullanılan polimerlerin konsantrasyonu da oldukça önemli olup hızlı çözünen oral filmlerin bütünlüğü, polimer doğasının ve konsantrasyonunun dikkatli seçimine bağlıdır. Sıklıkla, ağızda dağılan filmlerin hazırlanmasında kullanılan polimer konsantrasyonu, kuru ince şeridin toplam ağırlığının ağırlık/ağırlık cinsinden %45'i civarında olup istenen nitelik ve özellikteki filmin eldesi için ise ağırlık/ağırlık olarak %60-65'e kadar yükseltilebilmektedir. İnce şeritlerin formülasyonunda film oluşturuca ajan olarak kullanılan polimerin belirli özellikleri olması gerekmektedir (Ali ve diğerleri, 2015; Irfan ve diğerleri, 2016). İdeal bir hidrofilik polimer; noniritan, filmin dağılma süresini engellemeyen, ekonomik, nontoksik ve iyi mekanik özelliklere sahip olmalı ve filmin raf ömrünü de etkilememelidir (Irfan ve diğerleri, 2016; Rathod ve diğerleri, 2013).

Hem doğal hem de sentetik polimerler ağızda dağılan dozaj formlarında kullanılabilmekte olup istenen ürün özellikleri için bileşime uygun bir polimerik matris elde edilmektedir. Polimer seçimi, film formülasyonunun başarılı bir şekilde geliştirilmesi için en önemli ve kritik parametrelerden birisi olup, polimerler istenilen film özelliklerine göre tercih edilmektedir. Bu polimerler formülasyonda tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Polimerlerin türü, miktarı veya derecesi ayarlanarak ince ayarlanabilen mukoadhezif parçalanma süresi, ilaç yükünün yüzdesi, mekanik/işleme özellikleri gibi çeşitli özellikler vardır. Terapötik endikasyona bağlı olarak, plastikleştiriciler, tatlandırıcılar, renklendiriciler, stabilizatörler, dolgu maddeleri, tükürük uyarıcı maddeler, tampon sistemleri gibi başka bileşenler de formülasyona dahil edilmektedir. Oral filmler, tabletler ve kapsüllere bağlı bir alanda çok umut verici ve belirgin bir farmasötik dozaj formu olarak ortaya çıktı. Farmasötik alanla ilgili olarak, oral filmlerin üretimi, karakterizasyonu ve kalite kontrolü için hala önemli bir kılavuz eksikliği bulunmaktadır (Borges ve diğerleri, 2015; Musazzi ve diğerleri, 2020; Rathod ve diğerleri, 2013). Elde edilen oral filmin, taşıma veya nakliye sırasında herhangi bir zarar görmeyecek şekilde dayanıklı olması gerekir ve dayanıklılığı formülasyon için kullanılan polimerin tipine ve miktarına bağlı değişmektedir (Ali ve diğerleri, 2015; Arya, Chandra, Sharma ve Pathak, 2010; Rathod ve diğerleri, 2013).

Oral bir formülasyon genellikle iki kritik faktöre, uygulanması gereken ilaç tedavisine ve hedef popülasyona bağlı olarak tasarlanmaktadır. Bu hedef popülasyon eğer spesifik bir grupsa, pediatrik ve geriatrik popülasyona uygulanacaksa, farmasötik dozaj şeklinin seçimi zor olabilmektedir. Pediatrik popülasyon için zor olan her yaşa yönelik dozaj şekli olması gerekirken her iki popülasyon için yutma yeteneği önemli bir faktör olarak dozaj şekli seçimini etkilemektedir. Yutma eylemi, birkaç sinir ve kasın senkronize hareketlerini içermektedir ve yutkunmaya bağlı fonksiyon bozuklukları presbifaji olarak yaşa bağlı veya disfaji şeklinde patolojik nedenlerle de görülebilmektedir. Bu koşullar, hasta merkezli formülasyonların geliştirilmesinde hastaların ilaç tedavisine uyumu ile doğrudan ilişkili olup, sıvı veya ağızda dağılan dozaj formları en çok tercih edilen ve kullanılan formlarıdır. Bu nedenle oral filmler, yutma güçlüğü çeken hastalara uygun bir alternatif ve ayrıca geleneksel oral dozaj formlarına kıyasla daha uygun bir dozaj formu olarak yer

almaktadır (Ali ve diğerleri, 2015; Borges ve diğerleri, 2015; Rathod ve diğerleri, 2013).

2.4.2 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Üretim Yöntemleri

- Çözücü Dökme (Solvent Casting) Yöntemi
- Sıcak Eriyik (Hot-Melt) Ekstirüzyonu Yöntemi
- Yarı Katı Dökme (Semi-Solid Casting) Yöntemi
- Yuvarlama (Rolling) Yöntemi (Musazzi ve diğerleri, 2020).

2.5 Bukkal *in situ* Jel Formülasyonları

Konvansiyonel sıvı dozaj formülasyonları, değişen gastrik boşalma süresi, bireyin fizyolojik durumu ve formülasyon tasarımı nedeniyle düşük biyoyararlanım göstermektedir. Bu durum öngörülemeyen biyoyararlanım veya eksik ilaç salınımlarıyla sonuçlanabilmektedir. Çözeltilerin kısa süre ağızda kalmaları nedeniyle de oral biyoyararlanımları düşüktür (Nagarwal ve Pandit, 2008; Padmasri, Nagaraju ve Prasanth, 2020).

Çözeltiler gibi oral sıvı dozaj formlarının da midede kalış süreleri kısadır. İstenilen ise ilaç salınımı uzun, mide temas süresi fazla olan lokal ve sistemik biyoyararlanımı yüksek, doz konsantrasyonun, dozlama sıklığının az ve hasta tarafından uyuncu yüksek olan yeni bir sıvı oral dozaj formülasyonlarıdır. *In situ* jel kavramına dayalı oral sıvı formülasyonlar, bu gereksinimleri karşılamaktadır (Nagarwal ve Pandit, 2008; Scherlund, 2000). *In situ* jel sistemlerinin avantajları:

- Uygulama kolaylığı ve yüksek hasta uyuncu göstermektedirler.
- Yavaş ilaç salınımı ile midede kalma süreleri uzundur.
- Dozaj sıklığı azdır.
- Doğrudan hedeflenen bölgeye etki ederek lokal etki sağlanmaktadır.
- Diğer farmakolojik dozaj formlarına göre advers etkisi azdır (Konatham ve diğerleri, 2021; H. Patel, Patel, Brahmbhatt ve Suthar, 2011).

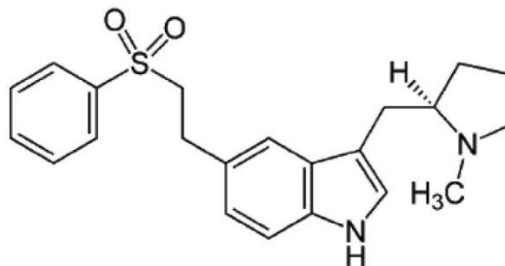
In situ jel sistemlerinin dezavantajları ise:

- Kimyasal bozunma nedeniyle stabilite sorunları fazla olabilmektedir.
- Yüksek düzeyde sıvı gerektirmektedirler.

- Depolama sorunları nedeniyle bozunmaya uğrayabilirler (Padmasri ve diğerleri, 2020; H. Patel ve diğerleri, 2011; Scherlund, 2000).

2.6 Eletriptan Hidrobromür

Tez çalışmamız için etkin madde olarak Eletriptan Hidrobromür kullanılmıştır. Eletriptan, farmakolojik grup olarak triptanların içerisinde yer almaktadır. Migren tedavisinde kullanılmak üzere piyasada Relpax isminde bir müstahzarı bulunmaktadır. Piyasadaki ürün sayısı henüz çok olmamakla beraber araştırmalar yapıldıkça, yeni formülasyonların ve yeni ilaç sistemlerinin geliştirilmesi ile eletriptanın ilaç piyasasındaki yerinin artacağı düşünülmektedir. Eletriptan'ın farklı formları için üretim teknolojileri geliştirilmiştir ancak bu konularda sınırlamalara sahiptir. Özellikle başlangıç maddesinin pahalı olması toplam üretim maliyetinin de artmasına neden olmaktadır (Ashcroft, Hellier, Pettman ve Watkinson, 2011). Eletriptan Hidrobromür'ün farmakokinetiği ve metabolizması; sıçan, köpek ve insan üzerinde araştırılmış olup emiliminin hızlı olduğu ve metabolik olarak uzaklaştırılabildiği gözlenmiştir (Evans ve diğerleri, 2003). Triptanlar grubuna sonradan eklenen Eletriptan ilk olarak İsviçre'de 2001 yılının haziran ayında tanıtılmış olup ABD ise Mart 2003'te piyasaya çıkmıştır. Daha sonra dünya genelinde 50'den fazla ülkede kullanılması için onay almıştır (Hans Christoph Diener, 2005). Eletriptan, CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir ve kimyasal olarak “(R) -5- [2 (fenilsülfonil) etil] -3- (N-metilpirolidin-2-ilmetil) -1H-indol” olarak adlandırılmaktadır. Eletriptan monohidrobromür tuzu olarak kullanılmaktadır. Kapalı formülü ise $C_{22}H_{27}BrN_2O_2S$ şeklindedir (Esim ve diğerleri, 2017; Madasu ve diğerleri, 2012).



Şekil 1:Eletriptanın kimyasal yapısı

Eletriptan hidrobromür, ikinci nesil triptan sınıfı bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 463.40 g/mol'dür. Migren tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat profilaktik amaçlı olarak tercih edilmemektedir. Oral uygulama sonrasında plazmada 1,5 saat sonra en üst seviyeye çıkmaktadır. Eletriptan, yetişkinlerde orta ya da şiddetli migren ataklarının akut tedavisinde etkili olan, oral yoldan uygulanan, lipofilik, oldukça seçici bir serotonin 5-HT_{1B} / 1D reseptör agonistidir. 20 veya 40 mg oral dozun uygulanmasından sonra hızla emilir ve 30 dakika içinde plaseboyla kıyaslandığında anlamlı etki gösterdiği bilinmektedir (Esim ve diğerleri, 2017; Sanford, 2012). Oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal yoldan emilimi iyidir. Biyoyararlanımı ise % 50'ye yakındır. Eletriptan, sınıfındaki diğer ajanlardan önemli ölçüde daha yüksek bir oranla, % 85 gibi bir oranda proteine bağlanmaktadır. Oral yoldan alınan eletriptanın eliminasyon yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülerde 4.8-7.0 saat arasında değişmektedir. Bu parametreler yaş, cinsiyet, ırk veya adet döngüsünün evresi gibi faktörlere bağlı değildir (Capi ve diğerleri, 2016; Sandrini, Perrotta, Tassorelli ve Nappi, 2009). Eletriptan genel olarak iyi tolere edilir, hastanın normal aktivitelerine hemen dönmesini sağlar, yaşam kalitesini iyileştirir ve uygun maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Eletriptan bu nedenlerle migren ataklarının hem akut hem de kronik tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneklerinden biridir (Bhambri, Mardekian, Liu, Schweizer ve Ramos, 2015; Capi ve diğerleri, 2016). Eletriptanın migren tedavisinde kullanılmak üzere terapötik etkinin gözlenebilmesi için varsayılan etki mekanizması birden fazla olup; dilate meningeal kan damarları üzerinde vazokonstriktif bir etki göstermekte, perivasküler trigeminal nöronlarda vazoaktif nöropeptitlerin salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca trigeminal dorsal boynuzda ağrı sinyali iletimini de azalmaktadır (Capi ve diğerleri, 2016; Evans ve diğerleri, 2003; Sanford, 2012).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 1 : Kullanılan kimyasal maddeler

Kullanılan maddeler	Temin Edildiği Yer
Eletriptan hidrobromür	Ali Raif İlaç Sanayi, Türkiye
Mikroksristalin selüloz	Sigma-Aldrich, ABD
Sodyum bikarbonat	MERCK, Almanya
Krospovidon	BASF, Almanya
Sorbitol	Scharlau, İspanya
Sakkarin sodyum	Scharlau, İspanya
Böğürtlen aroması	Smart Kimya Tic. ve San. Ltd. Şti., Türkiye
Magnezyum stearat	Sigma-Aldrich, ABD
HPMC E15	Colorcon, İngiltere
PEO	Sigma- Aldrich, ABD
Gliserin	MERCK, Almanya
Tween 80	MERCK, Almanya
Etanol	MERCK, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	MERCK, Almanya
Poloksamer 407	BASF Chemical Company, Almanya
İnsan embriyonik böbrek hücre hattı (HEK-293T)	American Type Culture Collection (ATCC), ABD
Fare embriyonik fibroblast hücre kültürü hattı (NIH-3T3)	American Type Culture Collection (ATCC), ABD
Dulbecco'nun modifiye Eagle ortamı (Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM	Biowest, Fransa
L-Glutamine	Biowest, Fransa
Fötal sığır serumu (fetal bovine serum,	Biowest, Fransa

FBS)	
Trypsin-EDTA çözeltisi	Biowest, Fransa
Trypan mavisi çözeltisi	Biological Industries, İsrail
ThinCert hücre kültürü kapları ve diğer steril plastik malzemeler	Greiner Bio-One, Almanya
WST-1 hücre proliferasyon ajanı	Roche Diagnostics, Almanya
Steril şırınga ucu filtre	GVS Filter Technology, İngiltere



3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Tablo 2: Kullanılan cihazların listesi

Kullanılan cihaz	Cihaz markası ve Üreticisi
Buzdolabı	Miele, Almanya
Diyaliz membranı	Spectra/Por, Amerika
Hassas terazi	Ohaus, Almanya
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	Thermo Scientific Accela, ABD
IR spektrometre	Perkin Elmer, ABD
Mekanik karıştırıcı	Heidolph, Almanya
Manyetik ısıtıcı karıştırıcı	Heidolph, Almanya
Mikroplaka okuyucu	BMG Labtech-Clariostar plus, Almanya
pH Metre	İnolab WTW Series, Almanya
Su banyosu	Buchi 461, Türkiye
Ultrasonik banyo	Bandelin Sonorex, Almanya
UV spektrofotometre	Thermo Scientific Evolution Array, ABD
Viskozimetre	SV-10 AND Vibro, Japonya
Vortex	VWR Mixer, Amerika
Reometre cihazı	TA TX Discovery HR1, ABD
Dissolüsyon cihazı	Varian VK7010, ABD
CO ₂ inkübatörü	Nüve EC160, Türkiye
Laminar hava akışlı kabin	Thermo Scientific Safe 2020 Class II, ABD
Buzdolabı	Grundig, Almanya
Derin dondurucu (-80°C)	Nüve DF 590, Türkiye
Santrifüj	Onilab DM0412, Çin
UV kabin	UVP-CL 1000, Ultraviolet Crosslinker, İngiltere
Sertlik cihazı	Erweka TBM S25 VTD, Almanya
Dezentagrator	Varian VK100, ABD
Friabilite cihazı	Varian, ABD

3.2 Yöntem ve Deneyler

3.2.1 Çözünür Eletriptan Hidrobromürün Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi

3.2.1.1 Eletriptan Hidrobromürün Çözünürlüğünün İncelenmesi ve Eletriptan Hidrobromürün Infrared (IR) Analizi

Eletriptan hidrobromür etkin maddesi için, suni tükürük sıvısı ve distile su ortamları (15 mL) kullanıldı (n = 6). Fazla miktarda etkin madde hazırlanan ortamlara eklendi ve $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye önceden ısıtılmış su banyosunda manyetik karıştırıcıya yerleştirildi. 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve 90.dk'larda 1mL örnekler alındı ve ortama 1 mL çözücü ilave edilerek ortamın hacmi sabit tutuldu. Aynı konsantrasyona sahip Eletriptan hidrobromür standart çözeltisi hazırlandı ve örneklerle birlikte yüksek performanslı sıvı kromatografisi'ne verildi. Çözünürlük çalışmasına, alınan örneklerden sabit alan değerine ulaşıncaya kadar devam edildi. Çözünürlük çalışması sonucunda elde edilen alan değerlerinden, standart doğru denklemleri kullanılarak çözünen madde miktarı hesaplandı.

Eletriptan hidrobromür, etkin maddesinin yapısını doğrulamak, fonksiyonel gruplarını tanımlamak için Perkin Elmer marka Fourier dönüşümü kızılötesi cihazı (FT-IR) kullanıldı. 400 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} spektral aralıkta alınan spektrum elde edildi.

3.2.1.2 Eletriptan Hidrobromürün Ultraviyole (UV) Analizi

Kuvartz küvetler kullanılarak etkin maddeye ait ultraviyole spektrumu suni tükürük sıvısı içinde incelendi ve maksimum absorbans verdiği dalga boyu saptandı.

3.2.2 Eletriptan Hidrobromürün Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analitik Yöntem Geliştirme Çalışmaları

3.2.2.1 . Analitik Yöntem Geliştirme

Eletriptan hidrobromür etkin maddesi için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) analitik yöntemi geliştirildi. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltiler ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Kalibrasyon eğrisi için hazırlanan standartların derişimleri $5\text{ }\mu\text{g/mL}$, $10\text{ }\mu\text{g/mL}$, $15\text{ }\mu\text{g/mL}$, $20\text{ }\mu\text{g/mL}$, $25\text{ }\mu\text{g/mL}$ ve $30\text{ }\mu\text{g/mL}$ 'dir.

3.2.2.2. HPLC Çalışma Koşulları

Eletriptan Hidrobromür'ün analizi ve miktar tayini yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılarak (YBSK) tayin edildi. Kullanılan YBSK sistemi UV lamba, otomatik örnekleyici, degaz ünitesi ve kolon fırınından oluşmaktadır (Agilent 1100-1200 serisi). Analizler için C18 (Kromasil C18, 250 mm, 4.6 mm, 5 µm) kolon kullanıldı. Mobil faz olarak Fosfat Tamponu: Asetonitril karışımı (65:35) kullanıldı. 20 µL örnek 1 mL/dk akış hızında sisteme enjekte edildi. Dalga boyu olarak 234 nm kullanıldı (Syed, Marathe ve Mahaparale, 2020).

Fosfat Tamponunun Hazırlanması

Potasyum dihidrojen fosfat 1.3609 g

Distile su k.m.1000 mL

Fosfat tamponunun hazırlanması için 1000 mL'lik bir balonjojeye 1.3609 g potasyum dihidrojen fosfat konuldu. Üzerine bir miktar distile su eklendi. Potasyum dihidrojen fosfat çözündürüldükten sonra, distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı (Syed ve diğerleri, 2020).

Etkin Maddenin YBSK Yöntemi ile Standart Doğrusunun Çizilmesi

UV dedektörlü YBSK sistemi ve Kromasil C18 kolon kullanıldı. Mobil faz olarak, 0.45 µm çapında membrandan filtre edilmiş ve gazı alınmış Fosfat Tamponu: Asetonitril karışımı (65:35) kullanıldı. Salım hızı 1 mL/dk, enjeksiyon miktarı 20 µL ve UV dedektörü 234 nm'ye ayarlandı.

10 mg Eletriptan Hidrobromür 100 mL fosfat tamponunda çözündürülerek stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden fosfat tamponu ile gerekli seyreltmeler yapılarak sırası ile 5, 10, 15, 20, 25 ve 30 µg/mL konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlandı. Her bir konsantrasyon için beş paralel örnek hazırlandı. Her enjeksiyondan sonra bulunan eğri altı alan değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilerek standart doğrusu çizildi. Doğrunun denklemi ve determinasyon katsayısı hesaplandı. Bulunan denklem miktar tayini çalışmaları için kullanıldı (Syed ve diğerleri, 2020).

3.2.2.3. Validasyon Çalışmaları

Validasyon, etkin maddenin miktar tayini için yöntemin, doğru ve kesin bir şekilde gerçekleştiğinin kanıtlanması için yapılması gereken bütün işlemleri kapsar. Böylece analizi yapılacak maddenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliği kanıtlanmış olur. ICH Q2 (R1) direktiflerine göre analitik bir yöntemin kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametreleri:

- Doğrusallık (Linearity)
- Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik (Accuracy and Recovery)
- Kesinlik (Precision)
- Tekrar edilebilirlik (Repeatability)
- Tekrar elde edilebilirlik (Reproducibility)
- Özgünlük, Seçicilik (Specificity)
- Stabilite (Stability)

3.2.2.3.1. Doğrusallık

Örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun bir göstergesidir. Eletriptan Hidrobromür'ün fosfat tamponunda 10mg/100ml stok çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltilerden farklı oranlarda seyreltme yapılarak, 6 farklı konsantrasyonda çözelti elde edildi. Her konsantrasyon ve karşılık gelen alan değerleri yardımıyla standart doğrunun denklemi bulundu. Determinasyon katsayısı ile doğrusallık değeri tayin edildi.

3.2.2.3.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Saptanan değerin gerçeğe yakınlığıdır. Yöntemin doğruluğu geri alma yüzdesine bağlıdır. Bu amaçla; stok çözeltisinden 3 farklı konsantrasyonda 6 paralel örneğin verdiği eğri altı alan değerleri ölçüldü. Bu alan değerlerine karşılık gelen konsantrasyon miktarları bulundu. Hesaplanan konsantrasyonlardan % geri elde değerleri aşağıdaki eşitlik yardımıyla bulundu.

$$\% \text{ Geri Elde} = (C_{\text{Pratik}} / C_{\text{Teorik}}) * 100 \quad \text{Eşitlik 1}$$

C_{Pratik} : Etkin maddelerin standart doğru denkleminde elde edilen konsantrasyon değerleri

C_{Teorik} : Etkin maddelerin teorik konsantrasyon değerleri

3.2.2.3.3. Kesinlik

Miktar tayininde kullanılan yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlık derecesidir. Kesinlik, bir yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik derecelerinin bir ölçüsüdür. Analitik yöntemin kesinliği için istatistiksel açıdan yeterli değerlendirmenin yapılacağı sayıda aynı konsantrasyondaki örnek, arka arkaya altı kez ölçülerek aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplandı.

3.2.2.3.2.4. Tekrar Edilebilirlik

Standart doğru denklemi oluşturmak için hazırlanan stok çözeltisinden bir konsantrasyon seçildi ve bu konsantrasyondaki çözeltinin eğri altı değeri YBSK ile 6 kez arka arkaya ölçüldü. Eğri altı alan değerine karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması ve varyasyon katsayısı hesaplandı. Varyasyon katsayısının %2'den küçük olması yöntemin tekrar edilebilirliğini göstermektedir.

3.2.2.3.2.5. Tekrar Elde Edilebilirlik

Tekrar elde edilebilirlik için, aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan 6 adet aynı konsantrasyondaki çözeltinin eğri altı alan değerleri ölçüldü ve ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı. Bulunan varyasyon katsayısının %2'den küçük olması tekrar elde edilebilirlik için geçerli koşuldur.

3.2.2.3.2.6. Özgünlük, Seçicilik

YBSK yönteminin analiz edilmesi istenen yapıyı formülasyondaki veya ortamdaki diğer maddelerden ayırabilmesi gerekmektedir. Maddelerin eğrilerinin etkin maddenin eğrisi ile çakışıp çakışmadığını tayin için, etkin madde içermeyen diğer

bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak sistemde etkin madde eğrisinin oluştuğu noktada herhangi bir eğri oluşturup oluşturmadıkları tayin edildi.

3.2.2.3.2.7. Stabilité

Eletriptan Hidrobromür belli konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri, deney koşullarında incelendi ve stabiliteleri değerlendirildi. Bu amaçla etkin maddenin belirli konsantrasyonda çözeltisi hazırlandı ve bu çözelti hazırlandığı andan itibaren 24 ve 48. saatlerde eğri altı alan değerleri okunarak konsantrasyonda meydana gelen değişimler saptandı.

3.3 Formülasyon Çalışmaları

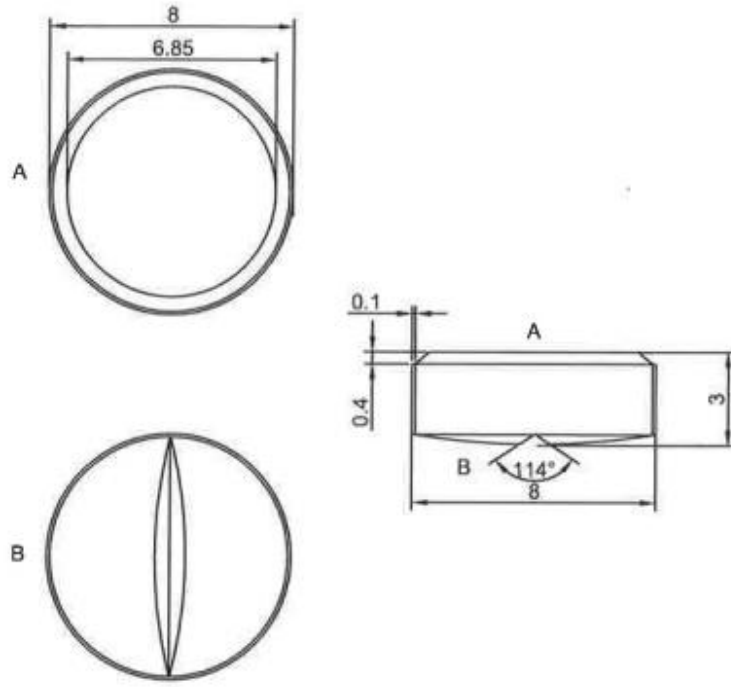
3.3.1 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

20 mg Eletriptan hidrobromür ile farklı oranlarda yardımcı maddeler kullanılarak direkt basım yöntemi ile ağızda dağılan tabletler hazırlandı. Direkt basımla tablet üretmek için, gerekli maddeler aşağıdaki tablodaki miktarlara uygun olacak şekilde kübik karıştırıcıda karıştırıldı ve tablet ağırlığı 165 mg olacak şekilde basım işlemine geçildi (Usman, Ejaz ve Safdar, 2017).

Tablo 3: ADT formülasyonlarının içerikleri

1 tablet içerik (mg)	T1	T2	T3
Eletriptan hidrobromür	20 mg	20 mg	20 mg
Mikroksristalin selüloz	103 mg	103 mg	103 mg
Sodyum bikarbonat	16 mg	19 mg	13 mg
Krospovidon	20 mg	20 mg	23 mg
Sorbitol	1 mg	1 mg	1 mg
Sakkarin	1 mg	1 mg	1 mg
Böğürtlen aroması	2 mg	2 mg	2 mg
Magnezyum stearat	2 mg	2 mg	2 mg

Çalışmamızda; tablet basımları Ali Raif İlaç Sanayi AR-GE laboratuvarında gerçekleştirildi. Hazırlanan toz karışımları firmaya yollandı ve aşağıda şematik görünümü olan zımba ile basım işlemi gerçekleştirildi. Tablet basımı sırasında uygulanabilir maksimum baskı kuvveti 20 kN ve tablet baskı hızı ise 1000 tb/saat olarak belirlendi.



Şekil 2: Tablet basımının yapıldığı zımbanın çizimi



Şekil 3: ADT formülasyonlarının görünüşü

3.3.2 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Hazırlanması

Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) ve Polietilenoksit (PEO) ayrı ayrı belirlenen miktardaki distile su içine manyetik karıştırıcıda sürekli karıştırılarak eklendi.

Polimer çözeltileri homojen karışım sağlandıktan sonra birbirine eklendi. Hesaplanan miktardaki etkin madde ($2 \times 3 \text{ cm}^2$ 'de 20 mg etkin madde olacak şekilde hesaplama yapılacaktır) 20 mL etanol içinde çözündürüldü ve ardından polimer çözeltisinin üzerine eklendi. Son olarak plastikleştirici olarak kullanılan gliserin polimer çözeltisine ilave edilerek iyice karıştırıldı. Hazırlanan polimer çözeltileri hava kabarcıklarının giderilebilmesi için oda sıcaklığında 2-3 saat bekletildi ve ardından petri kabına dökülüp 25°C 'de kurumaya bırakıldı. Kuruma tamamlandıktan sonra elde edilen filmler $2 \times 3 \text{ cm}^2$ boyutunda kesildi (Glycol ve Priyanka, 2014).

Tablo 4: Film formülasyonlarının içerikleri

Film içerik	F1	F2
HPMC E15	800 mg	600 mg
PEO	20 mg	20 mg
Gliserin	0.1 ml	0.1 ml
Distile Su	15 ml	15 ml
Etanol	20 ml	20 ml
Eletriptan hidrobromür	0.211 g	0.211 g

3.3.3 *In situ* Jel Formülasyonlarının Hazırlanması

In situ jel formülasyonlarını hazırlamak için, etanol, span 60, distile su ve poloksamer 407 kullanıldı. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda belirlenen farklı oranlarda poloksamer 407 ile formülasyonlar hazırlandı. Bu formülasyonlar hazırlanırken, farklı konsantrasyonlarda poloksamer 407 hesabına uygun miktarda soğuk su ile karıştırılarak buzdolabında bir gece bekletildi. Belirlenen miktarda etanol ve span 60 tartılarak karıştırıldı. Bu karışıma 0.3 g Eletriptan hidrobromür eklendi ve manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Homojen karışım elde edildiğinde Eletriptan hidrobromür çözeltisine poloksamer çözeltisi eklendi ve buzdolabında 1 gece daha bekletildi (Amasya, Karavana, Şen, Baloğlu ve Tarimci, 2012; Ban ve diğerleri, 2017).

Tablo 5: *In situ* Jel Formülasyonlarının İçerikleri

	J1	J2	J3	J4	J5	J6
Poloksamer 407	5.4	4.8	4.2 g	3.9 g	3.6 g	3 g
Eletriptan Hidrobromür	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g
Etanol	3 g	3 g	3 g	3 g	3 g	3 g
Span 60	0.6 g	0.6 g	0.6 g	0.6 g	0.6 g	0.6 g
Distile Su	20.7 g	21.3 g	21.9 g	22.2 g	22.5 g	23.1 g

3.4 Karakterizasyon Çalışmaları

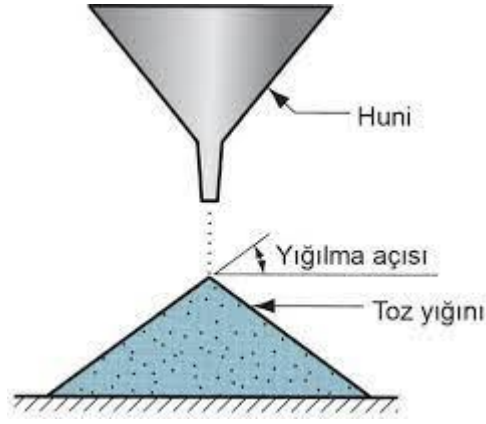
3.4.1 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Karakterizasyonu:

3.4.1.1 Basım Öncesi Kontroller

Öncelikle hazırlanan granüllerin akış özellikleri, Hausner oranı ve Carr indeksi incelendi.

3.4.1.1.1 Akış özelliklerinin incelenmesi

10 g granül tartılır. Granül yerden yüksekliği 6 cm ve çapı 4 mm olan huniye huninin ucu kapalı iken konuldu. Huninin alt kısmında milimetrik kâğıt kullanıldı. Huninin ucu açılıp granülün milimetrik kâğıt üzerine akışı sağlandı. Akış süresi kronometre ile ölçüldü ve akış süresi saptandı. Oluşan yığının yarıçapı ve yüksekliği bir cetvel yardımı ile ölçüldü ve yığın açısı hesaplandı (Mahde, 2013).



Şekil 4: Yığın açısının gösterimi

$$\tan \theta = h/r \quad \text{Eşitlik 2}$$

Tan θ : Yığın açısı

h: Maksimum yükseklik

r: Yığının yarıçapı

3.4.1.1.2 Granüllerde Hausner Oranı ve Carr indeksi tayini

100 mL'lik mezüre 10 g granül konur ve hacmi ölçüldü. Küme dansitesi bulundu. Mezür serbest düşmeye bırakıldı ve bu 10, 30, 50, 80 ve 120 vuruş olacak şekilde tekrarlandı ve her vuruş grubundan sonra hacimleri ölçüldü. Sabit olduğu hacim dikkate alınarak Hausner oranı ve Carr indeksleri hesaplandı (Huang ve diğerleri, 2013).

$$\text{Hausner Oranı} = V_v / V_k \quad \text{Eşitlik 3}$$

V_v : Granülün son hacmi

V_k : Granülün ilk hacmi

$$\% \text{ Sıkıştırılabilirlik} = \text{Carr İndeksi} = [(P_y - P_k) / P_y] \times 100 \quad \text{Eşitlik 4}$$

P_y : Granülün son dansitesi

P_k : Granülün başlangıç dansitesi

$$d = m (g) / V (mL) \quad \text{Eşitlik 5}$$

3.4.1.2 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Ağırlık Sapması Çalışması:

Ağızda dağılan tablet formülasyonlarının ağırlık sapması çalışması hassas terazi ile yapıldı (Denver Ins. SI-234). 20 tablet rastgele seçilecek ve ayrı ayrı tartıldı, ayrıca ortalama ağırlık ve standart sapma değerleri hesaplandı.

3.4.1.3 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Çap- Kalınlık Kontrolü Çalışması:

Ağızda dağılan tablet formülasyonlarının çap-kalınlık kontrolü çalışması dijital kumpasla (MITUTOYO) yapıldı. Çalışma en az 6 defa tekrarlandı.

3.4.1.4 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Sertlik Çalışması:

Tablet sertliği, tableti kıran kuvveti ölçmek için kullanılan sertlik değerlendirme cihazıyla saptandı. Tabletleri belirli koşullar altında cihazın içine (Erweka TBM S25 VTD) yerleştirildi ve uygulanan kuvvet ile tablet kırıldı. Çalışma en az 6 defa tekrarlandı.

3.4.1.5 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Friabilite Çalışması:

Tam tartılmış tabletler friabilitörün (Varian) içine yerleştirildi ve 25 rpm /4 dakika için minimum 100 rotasyondan sonra tabletler çıkarıldı ve tekrar tartıldı. Çalışma en az 6 defa tekrarlandı.

$$\% \text{ Kayıp} = \frac{\text{Fark}}{\text{İlk tartım}} \times 100 \quad \text{Eşitlik 6}$$

3.4.1.6 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Dağılma Çalışması:

Tablet parçalanma süresi, dağılma test cihazı (Varian VK100) kullanılarak 37°C'de ölçüldü ve her tabletin tamamen parçalanması ve sepetten kaybolması için geçen süre tespit edildi. Test ortamı olarak suni tükürük sıvısı kullanıldı. Çalışma en az 6 defa tekrarlandı.

3.4.1.7 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Etkin Madde Miktar Tayini:

10 adet ağızda dağılan tablet tartıldı ve toz edildi. 20 mg Eletriptan hidrobromür karşılık gelecek kadar toz tartılıp, 50 mL balonjojeye alındı ve üzerine distile su:

etanol (50:50) karışımı konarak 50 mL'ye tamamlandı. Balonjojeler yatay çalkalayıcıda 4-5 saat karıştırıldı. Elde edilen çözelti 0.45 µm membran filtreden süzüldü ve YBSK ile etkin madde miktar tayini yapıldı. 6 farklı örnekle tayin yapılarak elde edilen etkin madde miktarlarının ortalamaları hesaplandı.

3.4.1.8 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Dissolüsyon Çalışması

Ağızda dağılan tablet formülasyonlarının dissolüsyon çalışması USP dissolüsyon test cihazı Tip II kullanılarak gerçekleştirildi (Varian VK7010). Dissolüsyon ortamı olarak 250 mL suni tükürük sıvısı: etanol (80:20) karışımı kullanıldı. Ortam sıcaklığı 37°C, karıştırma hızı 50 rpm olarak ayarlandı. Önceden belirlenen zaman aralıklarında ortamdan 2 mL örnek alındı, yerine aynı miktarda suni tükürük sıvısı: etanol (80:20) karışımı ilave edilerek ortam hacmi çalışma boyunca sabit tutuldu ve sink koşulda çalışıldı. Alınan örnekler 0.45 µm filtreden süzildikten sonra YBSK ile miktar tayini yapıldı ve gerekli hesaplamalar yapıldıktan sonra *in vitro* salım grafiği çizildi.

3.4.1.9 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Mukoadeziv Özelliklerinin İncelenmesi

Mukoadezyon çalışmalarının 500 g yük takılmış TA-XT Plus cihazı ve A/MUC ölçüm sistemi kullanılarak gerçekleştirilmesi planlandı. A/MUC ölçüm sistemi mukoadezyonun saptanacağı materyali 37°C'lik su banyosu içinde sabit tutmak için kullanıldı. Çalışma için; domuz müsininden hazırlanan jel (% 8) emdirilmiş filtre kağıdı kullanıldı. Cihaza takılan P 10 Perspex proba formülasyon yerleştirildi, cihazın alt kısmına bulunan 37°C'lik su banyosu içindeki A/MUC ölçüm sistemine sabitlenmiş müsin jel formülasyonla belli bir süre temasta bırakıldıktan sonra probun yukarı doğru hareketiyle elde edilen kuvvet-yol eğrisinden ayrılma kuvveti, mukoadezyon ve mukoadezyon işi hesaplandı. Çalışma en az altı kez tekrarlandı (Jones vd., 2009; Sandri vd., 2011; (Baloglu, Ay Senyigit, ve diğerleri, 2011).

3.4.2 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Karakterizasyonu

3.4.2.1 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Yüzey Morfolojisi Değerlendirmesi

Işık mikroskopu kullanılarak yapıldı. Farklı büyütmelerde (x2) alınan görüntüler değerlendirildi.

3.4.2.2 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi

Hazırlanan filmlerin genel görünüşleri incelenerek; petri kutusundan ayrılabilmelerine, yeterli homojenite, esneklik ve yumuşaklığa sahip olup olmadıklarına bakıldı.

3.4.2.3 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Kalınlığının Kontrolü:

2*3 cm² boyutunda kesilen filmlerin 6 farklı bölgesinin kalınlıkları digital kumpas (MITUTOYO) yardımıyla ölçüldü ve elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Çalışma en az altı farklı örnekle tekrarlandı.

3.4.2.4 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Ağırlığının Kontrolü

2*3 cm² boyutunda kesilen filmler tartıldı ve elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Çalışma en az altı farklı örnekle tekrarlandı.

3.4.2.5 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Etkin Madde Miktar Tayini

2*3 cm² boyutunda kesilen filmler bir balon jöjeye koyuldu ve 100 mL suni tükürük sıvısı: etanol (50:50) karışımı eklenerek 4-5 saat boyunca karıştırıldı. Elde edilen çözelti 0.45 µm membran filtreden süzüldü ve YBSK ile etkin madde miktar tayini yapıldı. Çalışma en az altı farklı örnekle tekrarlandı. Elde edilen etkin madde miktarlarının ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı.

3.4.2.6 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Gerilme Direnci Özelliklerinin İncelenmesi

Çalışma 500 g yük takılmış Software-kontrollü penetrometre (TA-XT Plus, Stable Micro System, UK) cihazı ile gerçekleştirildi. Test öncesi probun hızı 2.0 mm/s, test

sırasında probun hızı 2.0 mm/s ve test sonrasında probun hızı 10.0 mm/s olarak ayarlandı. Test öncesi sabit hızla hareket eden probun film ile temas ettikten sonra filmi kırabilmesi için gereken güç elde edilen kuvvet/mesafe (mm) grafiğinden hesaplandı. Bu şekilde film formülasyonlarının gerilme direnci aşağıdaki eşitlik kullanılarak bulundu. Çalışma en az altı farklı örnek ile tekrarlandı (Morales ve McConville, 2011; Peh ve Wong, 1999).

$$\text{Gerilme direnci (N.mm}^{-2}\text{)} = \text{Kırılma anındaki kuvvet/Örneğin alanı (mm}^2\text{)}$$

Eşitlik 7

3.4.2.7 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Şişme Kontrolü

2*3 cm² boyutunda kesilen filmlerin şişme özelliklerinin tayini ağırlık artışına dayalı olarak yapıldı. Film örnekleri cam bir disk üzerine sabitlenecek ve içinde 37°C suni tükürük sıvısı olan beherlere yerleştirildi. 2 saat boyunca belirli zaman aralıklarında beherlerden alınan filmler üzerindeki tampon uzaklaştırıldıktan sonra tartıldı ve filmler tekrar geri konuldu. Filmlerin şişme oranı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı. Her film formülasyonu için deney altı kez tekrarlandı (Baloglu, Ay Senyigit, ve diğerleri, 2011; Tomar, Sharma, Chauhan, Mittal ve Bajaj, 2012)

$$\text{Şişme oranı} = \frac{W_t - W_b}{W_b}$$

Eşitlik 8

W_t: Filmin t zamanındaki ağırlığı

W_b: Filmin başlangıçtaki ağırlığı

3.4.2.8 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Dağılma Süresi Kontrolü

2*3 cm² boyutunda kesilen filmler, bir beher içindeki 37° C suni tükürük sıvısı içine atılıp manyetik karıştırıcıyla karıştırılırken kronometre tutularak dağılma süresi tayin edildi. Her film formülasyonu için deney altı kez tekrarlandı.

3.4.2.9 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Yüzey pH'sının İncelenmesi:

Tüm formülasyonların yüzey pH'sı, her bir filmin bukkal mukozada tahrişe neden olup olmadığını kontrol etmek için belirlendi. Yüzey pH'sını ölçmek için, filmler 10

dakika boyunca 5 mL distile suda tutuldu. Şişmenin tamamlanmasından sonra, yüzey pH'sı pH metre ile ölçüldü (Salehi ve Boddohi, 2017).

3.4.2.10 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Mukoadezif Özelliklerinin İncelenmesi

Mukoadezyon çalışmalarının 500 g yük takılmış TA-XT Plus cihazı ve A/MUC ölçüm sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. A/MUC ölçüm sistemi mukoadezyonun saptanacağı materyali 37°C'lik su banyosu içinde sabit tutmak için kullanıldı. Bu amaç için; domuz müsininden hazırlanan jel (%8) emdirilmiş filtre kağıdı kullanıldı. Cihaza takılan P 10 Perspex proba formülasyon yerleştirilmiş, cihazın alt kısmına bulunan 37°C'lik su banyosu içindeki A/MUC ölçüm sistemine sabitlenmiş müsin jel formülasyonla belli bir süre temasta bırakıldıktan sonra probun yukarı doğru hareketiyle elde edilen kuvvet-yol eğrisinden ayrılma kuvveti, mukoadezyon ve mukoadezyon işi hesaplandı (Jones ve diğerleri, 2009; Sandri ve diğerleri, 2011).

3.4.2.11 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının *In vitro* Salım Çalışması

Ağızda dağılan film formülasyonlarının *in vitro* salım çalışması 37° C'de 250 mL suni tükürük sıvısı: etanol (80:20) karışımı kullanılarak gerçekleştirildi. Belirlenen aralıklarda alınan örnekler yerine aynı miktarda suni tükürük sıvısı: etanol (80:20) karışımı ilave edilerek ortam hacmi çalışma boyunca sabit tutuldu ve sink koşulda çalışıldı. Alınan örnekler 0.45 µm filtreden süzöldükten sonra YBSK ile miktar tayini yapıldı ve gerekli hesaplamalar yapıldıktan sonra *in vitro* salım grafiği çizildi.

3.4.3 *In situ* Jel Formülasyonlarının Karakterizasyonu

3.4.3.1 *In situ* Jel Formülasyonlarının Jelasyon Sıcaklığının ve Jelasyon Zamanlarının Saptanması:

Etkin madde içeren ve içermeyen formülasyonlarının jelasyon temperaturünün saptanması için Thermo Scientific Haake Mars stres/ hız kontrollü reometre ile çalışıldı. (Haake Mars, Thermo Electron Corporation, Germany). Analiz, 35 mm çapındaki çelik prob 0.1 mm sabit aralıkla kullanılarak yapıldı. Test sırasında sıcaklık dakikada 2°C arttırılarak 20-50°C arasında değiştirildi ve örneklerin bu

sıcaklıklar arasındaki viskozite (Pas), elastik modül (G'), viskoz modül (G'') değerlerindeki değişimi izlendi. Jelasyon sıcaklığının saptanmasında viskozitenin belirgin olarak değişim gösterdiği bölge ve $G' > G''$ olduğu değer dikkate alındı. Her örnek için çalışma en az altı tekrarla gerçekleştirildi (Zhang ve diğerleri, 2013).

3.4.3.2 *In situ* Jel Formülasyonlarının Viskozitelerinin İncelenmesi

Hazırlanan formülasyonların viskozitesi reometre (Haake Mars, Thermo Electron Corporation, Germany) ile ölçüldü. Her örnek için çalışma en az altı tekrarla gerçekleştirildi.

3.4.3.3 *In situ* Jel Formülasyonlarının Reolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Formülasyonların akış özellikleri $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ve $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'de stres/hız kontrollü reometre (Haake Mars, Thermo Electron Corporation, Germany) ile yapıldı. Çalışmalar, 35 mm çapındaki çelik prob 0.1 mm sabit aralıkla kullanılarak yapıldı. Çalışma kayma oranı kayma hızı 10-1000 arasında değiştirilerek gerçekleştirildi. Kayma oranı bu değerler arasında değişirken 21 tane kayma gerilimi ölçümü alındı. Her örnek için çalışma en az altı tekrarla gerçekleştirildi. Osilasyon analizi her formülasyon için $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ve $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'de formülasyonun hızının gerilim ile doğru orantılı olduğu ve saklama modulusunun sabit kaldığı durumda yani lineer viskoelastik bölgesinde gerçekleştirildi. Frekans tarama analizinde frekans 0.1–10.0 Hz aralığında değiştirilirken stres sabit tutularak çalışıldı. Bu analizin sonunda elastik modül (G'), viskoz modül (G'') değerleri hesaplandı. Her örnek için çalışma en az altı tekrarla gerçekleştirildi.

3.4.3.4 *In situ* Jel Formülasyonlarının Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi

Software-kontrollü penetrometre (TA-XT Plus, Stable Micro System, UK) ile yapılması planlanan çalışma sonunda elde edilecek kuvvet-zaman grafiklerinden jel formülasyonunun sertliği, sıkıştırılabilirliği, adezivliği, kohezivliği ve elastikliği 25°C ve 37°C 'de saptandı (Jones ve diğerleri, 2000; Karavana, Rençber, Ay ve Baloglu, 2012). Test, her bir *in situ* jel formülasyonu için 6 kez tekrarlandı ve standart sapmalar hesaplandı.

Test Parametreleri

Prob: Perspex (10 mm ap)

Test ncesi probun hızı: 2.0 mm/s

Test esnasında probun hızı: 2.0 mm/s

Test sonrası probun hızı: 2.0 mm/s

Hedef modu: Mesafe

Probun jele batma mesafesi: 15.0 mm

Probun ikinci batmadan önce bekleme süresi: 15.0 s

Teste başlamak için probun hissetmesi gereken kuvvet: 0.05 N

3.4.3.5 *In situ* Jel Formülasyonlarının Mukoadezif zelliklerinin İncelenmesi

Mukoadezyon çalışmalarının 500 g yük takılmış TA-XT Plus cihazı ve A/MUC lm sistemi kullanılarak gerçekleştirilmesi planlandı. A/MUC lm sistemi mukoadazyonun saptanacağı materyali 37°C'lik su banyosu içinde sabit tutmak için kullanıldı. Bu alışma için; domuz müsininden (%8) hazırlanan jel emdirilmiş filtre kağıdı kullanıldı. Cihaza takılan P 10 Perspex proba formülasyon yerleştirildi, cihazın alt kısmına bulunan 37°C'lik su banyosu içindeki A/MUC lm sistemine sabitlenmiş sığır bukkal mukozası ya da müsin jel formülasyonla belli bir süre temasta bırakıldıktan sonra probun yukarı doğru hareketiyle elde edilen kuvvet-yol eğrisinden ayrılma kuvveti, mukoadazyon ve mukoadazyon işi hesaplandı (Jones ve diğerleri, 2009; Sandri ve diğerleri, 2011).

3.4.3.6 *In situ* jel Formlasyonlarındaki Etkin Madde Miktarının Tayini

Jel formülasyonunun içindeki etkin madde miktarının tayini amacıyla 0.5 g *in situ* jel bir balon joje içinde 100 mL asetonitril; distile su (50:50) karışımı ile 4-5 saat karıştırıldı. Ardından elde edilen çözelti 0.45 m membran filtreden süzüldü ve YBSK ile etkin madde miktar tayini yapıldı. Çalışma en az 6 defa tekrarlandı.

3.4.3.7 Hazırlanan *In Situ* Jel Formülasyonlarının *In Vitro* Salım Profillerinin İncelenmesi

Hazırlanan formülasyonlardan etkin madde salım özellikleri 37°C’de manyetik karıştırıcılı su banyosu kullanılarak incelendi. Formülasyonlar diyaliz membranlar içine konulduktan sonra üst ve alt kısmından kısıkaçlar yardımıyla kapatılıp 37° C’de yerleştirildi. Belirlenen aralıklarda alınan örnekler yerine aynı miktarda suni tükürük sıvısı: etanol (80:20) karışımı ilave edilerek ortam hacmi çalışma boyunca sabit tutuldu ve sink koşulda çalışıldı. Alınan örnekler 0.45 µm filtreden süzöldükten sonra YBSK ile miktar tayini yapıldı ve gerekli hesaplamalar yapıldıktan sonra *in vitro* salım grafiği çizildi.

3.5 Stabilite çalışmaları

Stabilite çalışmaları, 3 ay süre boyunca 25±5°C’de %60 relatif nemde ve 40±5°C’de %75 relatif nemde gerçekleştirildi.

3.6 Formülasyonların hücre proliferasyonu ve hücre canlılığı üzerine etkilerinin incelenmesi

Tez çalışmamız kapsamında geliştirilen formülasyonların, hücre canlılığı üzerine etkileri insan embriyonik böbrek hücre hattı (HEK-293T) ve fare embriyonik fibroblast hücre kültürü (NIH-3T3) hatları kullanılarak *in vitro* olarak test edilmiştir. HEK-293T hücre hattı, ilk olarak 1973 yılında sağlıklı bir insanın embriyonik böbrek hücrelerinin adenovirüs-5 ile ölümsüzleştirilmesi ile üretilen, epitelyal morfolojide olan bir hücre hattıdır (Yirrell, Roome, Darville, Ashley ve Harbour, 1983). NIH-3T3 hücreleri ise, fare kökenli ölümsüzleştirilmiş fibroblast morfolojisinde olan sağlıklı bir hücre hattıdır (Todaro ve Green, 1963). Her iki hücre hattı da çeşitli etken madde ve formülasyonların toksik etkilerini incelemek için sıklıkla kullanılan ve literatürde çok sayıda çalışmada refere edilmiş olan hücre hatlarıdır (Çoban ve Aydın Köse, 2019; Gokce ve diğerleri, 2012; Güney, Kutlu ve Genç, 2014; Niu, Castro, Nguyen, Sullivan ve Hughes, 2010; Rençber, Aydın Köse ve Karavana, 2020).

Bu çalışmada yeni geliştirilen ADT, ağızda dağılan film ve *in situ* jel formülasyonların HEK-293T ve NIH-3T3 hücre proliferasyonu ve canlılığı üzerine

etkileri 4-(3-(4-iyodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolyum)-1,3-benzen disülfonat tetrazolium tuzu (WST-1) kullanılarak spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. WST-1 reaktifi içerdiği suda çözünen bir tetrazolyum tuzudur ve hücrelerin proliferasyonu veya hücre canlılığının belirlenmesinde kullanılır (Çoban ve Aydın Köse, 2019; Cook ve Mitchell, 1989). Yöntemin temeli, açık kırmızı renkli olarak bulunan WST-1 reaktifinin, canlı hücrelerde mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesi ile indirgenmesi sonucu koyu kırmızı bir renk alması ve oluşan rengin şiddetinin 440 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanır. Deney sonucunda hücre besiyerinde oluşan kırmızı rengin şiddetindeki artış, canlı hücre sayısı ile doğru orantılıdır.

Hücre canlılığı deneylerinde kullanılmak üzere örneklerin DMEM besiyeri içerisinde ekstrakte edilmesi ve sterilizasyonu:

Çalışmamız kapsamında hücre kültürü çalışmalarında kullanılacak ürünlerin sterilizasyon işlemi için formülasyonların, etken madde salım hızlarına bağlı olarak belirlenen sürelerde, DMEM besiyerinde ekstrakte edilip ardından 0.20 µm’ lik steril şırınga ucu filtreden geçirilerek sterilize edilmişlerdir.

Hücre kültürü çalışmalarında kullanılacak örneklerin hazırlanışı aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır:

- *Ağızda dağılan tablet formülasyon örneklerinin hazırlanması:* Steril tüp içerisine bir adet tablet toz edilerek eklendi. Üzerine 10 mL besiyeri eklendi.
- *Ağızda dağılan film formülasyon örneklerinin hazırlanması:* Steril tüp içerisinde bir film örneği üzerine 10 mL besiyeri eklendi.
- *In situ jel formülasyon örneklerinin hazırlanması:* Jel formülasyonlarının ekstraksiyon işlemi için, steril tüp içerisinde 1 g in situ jel formülasyonu üzerine 10 mL DMEM besiyeri eklendi.

Hazırlanan tüplerin ağzı sıkıca kapatılarak, 37 °C’de 8 saat ekstrakte edildiler. Süre sonunda elde edilen numune ekstreleri 0.20 µm geçirildi.

WST-1 hücre proliferasyonu ve canlılık testi:

Çalışmamızda HEK-293 ve NIH-3T3 hücreleri %10 fetal sığır serumu içeren Dulbecco'nun modifiye eagle besiyeri (Dulbecco's Modification of Eagles Medium,

DMEM) ile konvansiyonel hücre kültürü koşullarında (37°C ve %5 CO₂) kültüre edilmişlerdir.

Deneyler özel olarak tasarlanmış 12 kuyucuklu ThinCert® hücre kültürü plakaları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu plakalar, steril 0.4 mikron büyüklüğünde porları olan, 12 mm çapında hücre büyüme alanına sahip polyester (PET) malzemesinden oluşan özel bir membran yapısına sahip 'insert' uygulamaları sayesinde, içerisine eklenen numunelerin doğrudan hücrelerin üzerine çökmelerini önlerken, örneğin besiyeri içerisinde etkin bir şekilde geçişine de olanak sağlamaktadır.

Bu doğrultuda, hücreler tripan mavisi çözeltisi kullanılarak sayıldı. hücreler taze besiyeri ile süspande edildi ve 12 kuyucuklu ThinCert® hücre kültürü plakalarının, her kuyucukta 5×10^5 hücre/1ml olacak şekilde, bazolateral yüzeyine ekildi. Hazırlanan kaplar 18 saat süre ile konvansiyonel hücre kültürü inkübatöründe bekletilerek, hücrelerin plaka yüzeyine oturması sağlandı.

Ertesi gün her bir kuyucuktaki hücrelerin üzerine dikkatli şekilde birer insert yapısı yerleştirildikten sonra, sterilize edilmiş örnek ekstraktlarından 0,5 ml eklendi Kontrol olarak kullanılan hücrelerin üzerine ise boş besi yeri eklendi. Plakalar kendi kapağı ile kapatılmış ve alt parça ve plaka kapağı arasında kılcal kuvvet oluşumu sağlanmıştır (Planz, Wang ve Windbergs, 2018).

Hücreler örnekler ile 24 ve 48 saat muamele edildi. Toplam inkübasyon süresinin sonunda, hücrelerin üzerindeki insertler ve besiyerleri uzaklaştırıldı. Kuyucuklara 1:10 oranında WST-1 içeren içeren DMEM besiyerinden 0.5 ml eklendi ve tekrar inkübatörde bekletildiler. Bekleme süresinin 30. dakikasında, 1, 2 ve 4. saatinde, 440 nm dalga boyunda kuyucuklardaki besiyerlerinin absorbanı mikropilaka okuyucuda (BMG Labtech-Clariostar plus) köre (WST-1 ile muamele edilmiş besi yerine) karşı ölçüldü.

Hücre canlılığı kontrole göre değişim yüzde (%) olarak ifade edildi. Sonuçlar, her örneğe ait 4 farklı tekrara ait ortalama değerler ve standart sapma (SS) olarak ifade edildi.

3.7 İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel analiz Prism GraphPad 5 paket programı kullanılarak, tek yönlü Anova analizi ile gerçekleştirilmiştir.

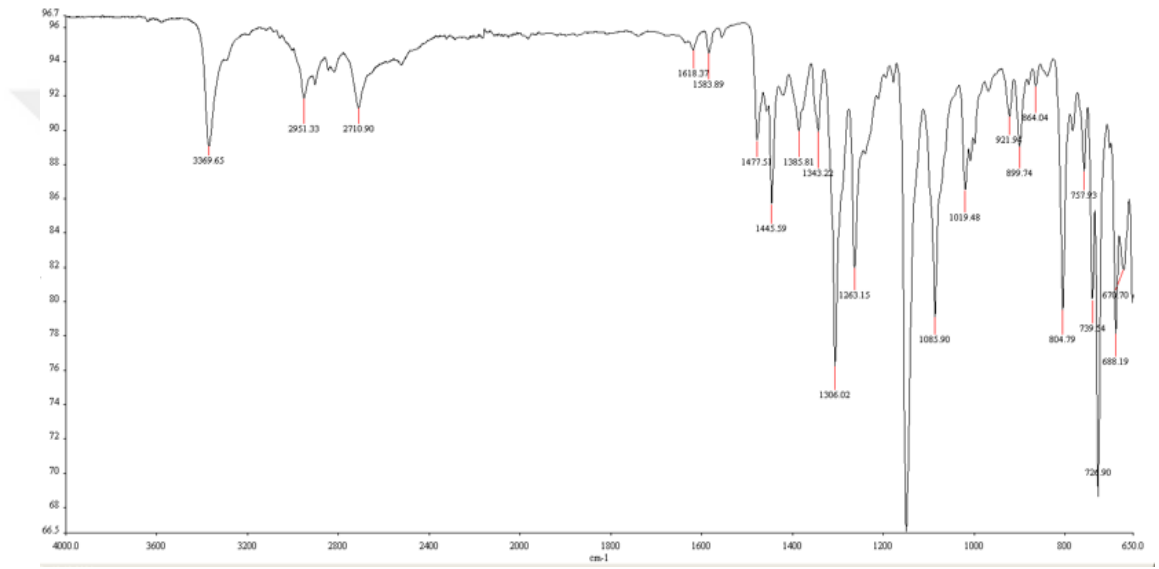


4 BULGULAR

4.1 Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

4.1.1 Eletriptan Hidrobromürün Çözünürlüğünün İncelenmesi ve Eletriptan Hidrobromürün Infrared (IR) Analizi

Eletriptan hidrobromürün çözünürlüğünün incelenmesi ve IR analizi, yöntemler bölümünde 3.2.1.1’de anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen sonuç Şekil 5’te ve Tablo 6’da verildi.



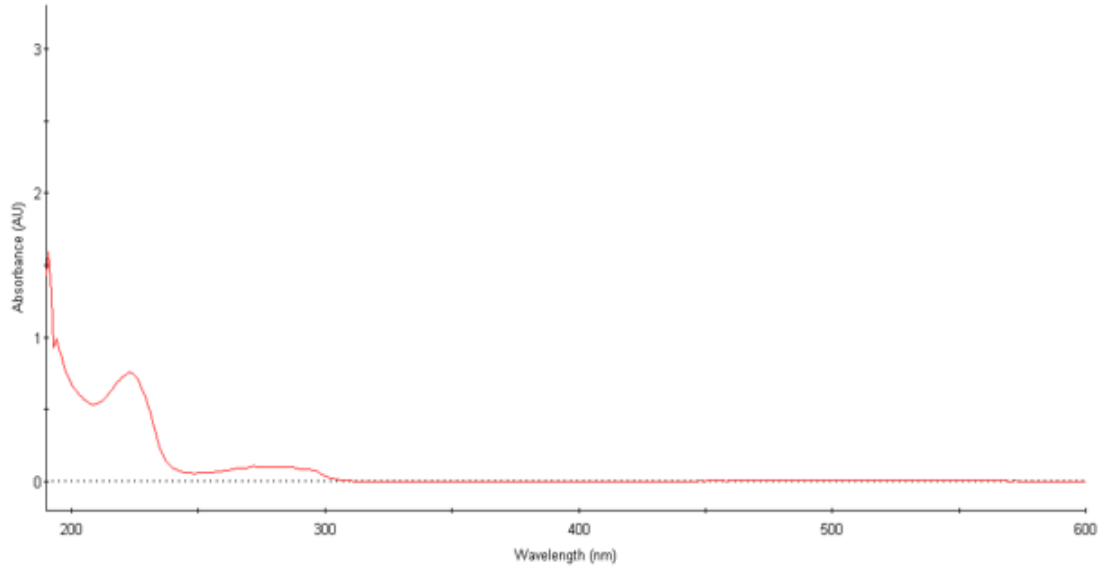
Şekil 5: Eletriptan Hidrobromürün IR spektrumu.

Tablo 6: Eletriptan Hidrobromürün Çözünürlüğünün İncelenmesi

Distile su (mg/ml)	STS (mg/ml)
0.019±0,01	0.028±0,01

4.1.2 Eletriptan Hidrobromürün Ultraviyole (UV) Analizi

Çalışma, yöntemler bölümünde 3.2.1.2’de anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi. Sonuçlar Şekil 6’da verildi.



Şekil 6: Eletriptan Hidrobromürün UV spektrumu.

4.2 Eletriptan Hidrobromürün Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analitik Yöntem Geliştirme Çalışmaları

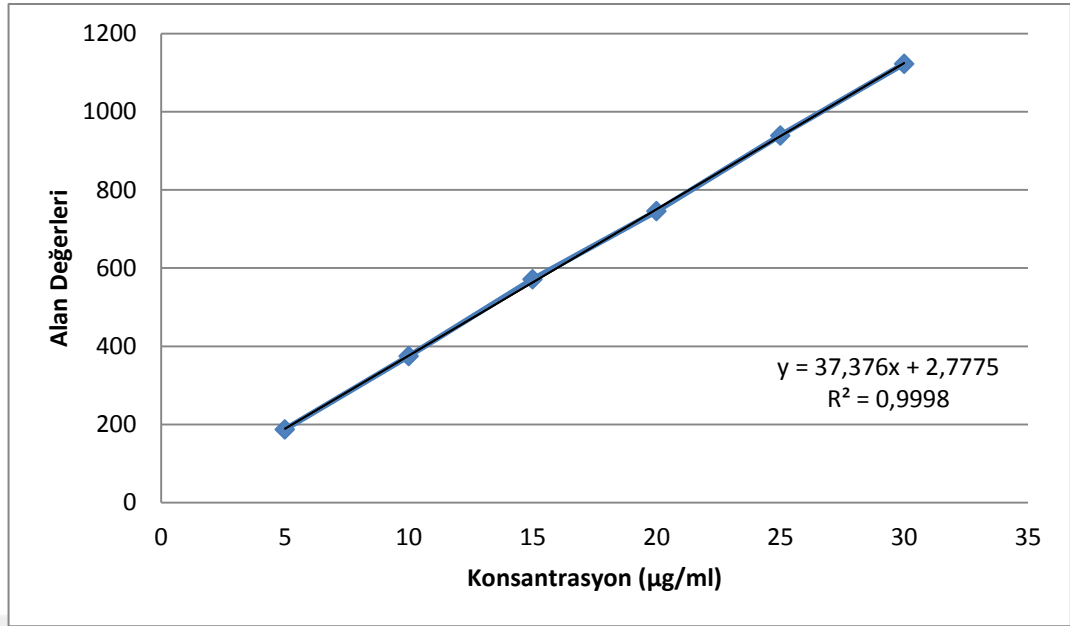
4.2.1 Eletriptan hidrobromürün Miktar Tayini Yöntemleri

Eletriptan hidrobromürün YBSK yöntemi ile standart doğrusu çizilirken yöntemler 3.2.2 bölümünde anlatıldığı gibi çalışıldı. Sonuçlara göre çizilen kalibrasyon eğrisi Şekil 7’de gösterildi. R^2 değeri 0.9998 olarak bulundu. Kalibrasyon eğrisi çiziminde oluşan piklerden her nokta için 3 değerın ortalaması kullanıldı ve her örnek 3 kez okundu.

y: YBSK ile elde edilen pik alanı

x: Konsantrasyon (ppm) ($\mu\text{g/mL}$)

r^2 : Determinasyon katsayısı



Şekil 7: Eletriptan hidrobromür’e ait YBSK ile bulunan kalibrasyon eğrisi

4.2.2 Miktar Tayini Yönteminin Analitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular

4.2.2.1 Doğrusallık

Yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi eletriptan hidrobromürün ortamında standart doğrusu çizildi. Sonuçlara göre çizilen standart doğru Şekil 7’de gösterilmiştir. R^2 değeri 0.9998 olarak bulundu.

4.2.2.2 Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Eletriptan hidrobromür’ün fosfat tamponu içinde 15, 20 ve 25 µg/mL konsantrasyonlarda hazırlanan örnekleri YBSK ile 234 nm dalga boyunda 6 kez art arda okundu. Bu değerlere karşılık gelen konsantrasyon değerleri (µg/mL) standart doğru yardımıyla hesaplandı. Geri elde edilebilirlik değerleri de yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi konsantrasyon değerlerinden hareketle hesaplandı. Ortalama geri kazanım farkı $\pm\%10$ aralığına girmektedir. Varyasyon katsayıları (VK) da $\%2$ ’den küçük bulunmuştur. Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ortalama (ORT) ve standart sapma (SS) değerleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik Verileri

Konsantrasyon (µg/ml)	Eğri Altı Alan	Hesaplanan Değerler	% Geri Elde
15 µg/ml	572.43	15.24	101.61
15 µg/ml	571	15.20	101.35
15 µg/ml	573.46	15.27	101.79
15 µg/ml	571.07	15.20	101.36
15 µg/ml	571.45	15.22	101.43
15 µg/ml	570.88	15.2	101.33
Ortalama	571.71	15.22	101.48
SS	1.026	0.03	0.18
VK	0.18	0.18	0.18
20 µg/ml	755.63	20.14	100.71
20 µg/ml	756.53	20.17	100.8
20 µg/ml	756.49	20.17	100.83
20 µg/ml	758.28	20.21	101.07
20 µg/ml	755.16	20.13	100.65
20 µg/ml	756.5	20.17	100.83
Ortalama	756.43	20.16	100.82
SS	1.07	0.03	0.14
VK	0.14	0.14	0.14
25 µg /ml	934.97	24.94	99.76
25 µg/ml	936.12	24.97	99.89
25 µg/ml	936.62	24.98	99.94
25 µg/ml	933.69	24.91	99.63
25 µg/ml	937.08	24.5	99.99
25 µg/ml	937.37	25.01	100.02
Ortalama	935.97	24.97	99.87
SS	1.40	0.04	0.15
VK	0.15	0.15	0.15

4.2.3 Kesinlik

4.2.3.1 Tekrar Edilebilirlik

Yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi çalışıldı. Eletriptan hidrobromür'ün fosfat tamponu ortamında 15 µg/mL konsantrasyonunda hazırlanan örnekleri YBSK ile 234 nm dalga boyunda 6 kez art arda okundu. Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ORT ve SS değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. VK %2'den küçük olduğu için yöntemin tekrar edilebilir olduğu saptanmıştır.

Tablo 8: Tekrar edilebilirlik bulguları

Örnek No	Alan Değerleri (15 µg/ml)
1	572.43
2	571.00
3	573.46
4	571.07
5	571.45
6	570.88
Ortalama	571.71
SS	1.03
VK	0.18

4.2.3.2 Tekrar Elde Edilebilirlik

Yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi, aynı konsantrasyonda hazırlanan altı paralel örneğin enjeksiyonu sonucu elde edilen eğri alan değerleri YBSK ile 234 nm dalga

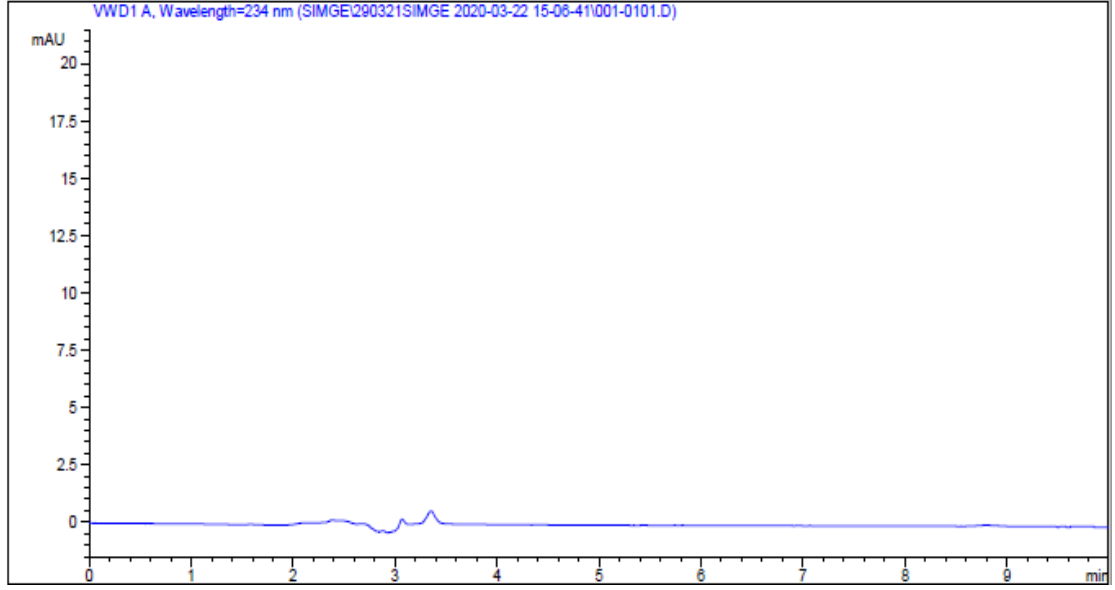
boyunda okundu. Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ORT ve SS değerleri Tablo 9’da verilmiştir. VK %2’den az bulundu.

Tablo 9: Tekrar elde edilebilirlik bulguları

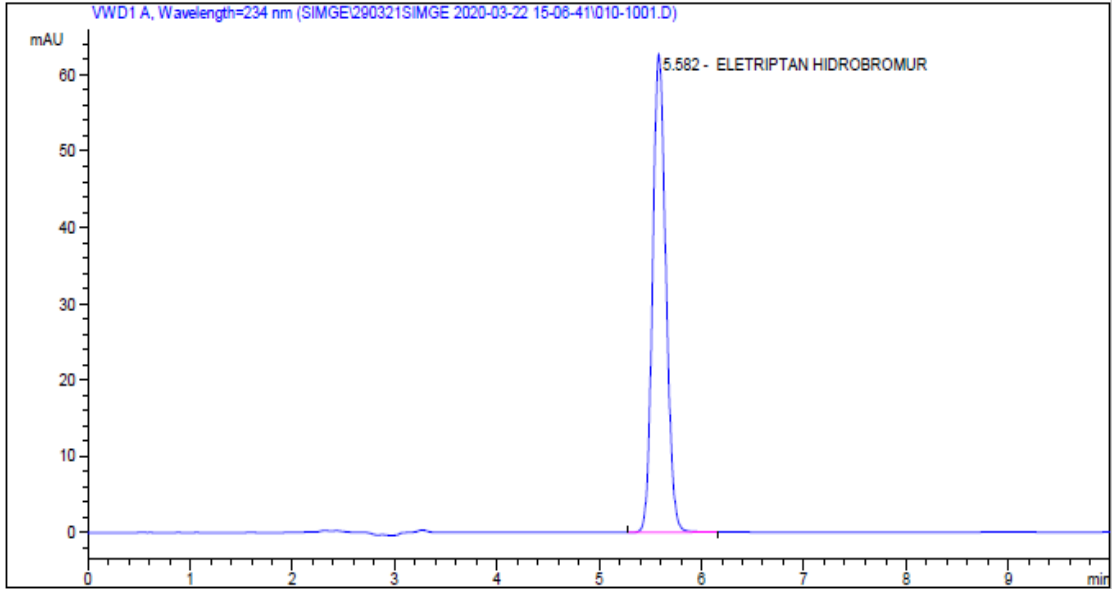
Örnek No	Alan Değerleri (15 µg/ml)
1	571.08
2	577.85
3	576.39
4	581.35
5	579.58
6	579.68
Ortalama	577.65
SS	3.64
VK	0.63

4.2.3.3 Özgünlük, Seçicilik

Özgünlük tayini yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi yapıldı. Etkin maddenin fosfat tamponu içindeki piki ile fosfat tamponundaki maddelerin piklerinin çakışmadığı Şekil 8 ve 9’da görülmektedir. Böylece yöntemin Eleptriptan hidrobromür’e özgün olduğu bulundu.



Şekil 8: Fosfat Tamponu'nun YBSK piki



Şekil 9: Eletriptan hidrobromürün Fosfat tamponu içindeki YBSK piki

4.2.4 Stabilité

Etkin maddenin çözünme ortamındaki stabilitesini incelemek için yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi çalışıldı ve elde edilen konsantrasyon değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Bulgular Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Eletriptan hidrobromürün fosfat tamponu içinde yapılan stabilite bulguları

Zaman	Eğri Altı Alan	Konsantrasyon (µg/ml)
0.s	566.24	15.08
24.s	552.46	14.71
48.s	548.79	14.61
Ortalama	555.83	14.80
SS	9.20	0.25
VK	1.66	1.69

4.3 Hazırlanan Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.3.1 ADT Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.3.1.1 Basım Öncesi Kontroller

4.3.1.1.1 Akış özelliklerinin incelenmesi

ADT formülasyonlarına ait granülerin akış özelliklerinin incelenmesi yöntem 3.4.1.1.1.'de anlatıldığı gibi çalışıldı. Sonuçlar Tablo 11'de verildi.

4.3.1.1.2 Granüllerde Hausner Oranı ve Carr indeksi tayini

ADT formülasyonlarına ait granülerin Hausner oranı ve Carr indeksi tayini, yöntem 3.4.1.1.2'de anlatıldığı gibi çalışıldı. Sonuçlar Tablo 11'de verildi.

Tablo 11: ADT formülasyonlarının akış özellikleri

	Basılabilirlik İndeksi (%)	Hausner Oranı	Yığın açısı	Akış süresi (saniye)
T1	8.15±0.04	1.09±0.03	25	11.68
T2	23.51±0.03	1.32±0.05	26	9.30
T3	10.48±0.02	1.11±0.04	26	6.53

4.3.1.2 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Ağırlık Sapması Çalışması

ADT formülasyonlarının ağırlık sapmasına ait çalışmalar yöntem 3.4.1.2.'de anlatıldığı gibi 20 tablet için çalışıldı. Sonuçlar Tablo 12'de verildi.

Tablo 12: ADT formülasyonlarına ait tablet ağırlıkları

Formülasyon Kodu	Tablet Ağırlığı (mg)±SS
T1	166.8±1.32
T2	166.4±1.14
T3	166.75±1.13

4.3.1.3 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Çap- Kalınlık Kontrolü Çalışması:

ADT formülasyonlarının çap ve kalınlıkları yöntem 3.4.1.3.'te anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Sonuçlar Tablo 13'te verildi.

4.3.1.4 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Sertlik Çalışması

ADT formülasyonlarının sertlik çalışması yöntem 3.4.1.4.'te anlatıldığı şekilde yapıldı. Sonuçlar Tablo 13'te verildi. Sertlik çalışmasında kullanılan cihaz şekil 10'da gösterildi.



Şekil 10: Sertlik tayini için kullanılan cihaz

4.3.1.5 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Friabilite Çalışması

ADT formülasyonlarının friabilite çalışması yöntem 3.4.1.5.'te anlatıldığı gibi çalışıldı. Sonuçlar Tablo 13'te verildi.

Tablo 13: ADT formülasyonlarına ait çap-kalınlık, sertlik ve friabilite değerleri

Formülasyon Kodu	Çap (mm)± SS	Kalınlık(mm)± SS	Sertlik (kP)± SS	Friabilite%
T1	7.73±0.02	2.78±0.04	5.36±0.2	%0
T2	7.74±0.02	2.75±0.01	6.45±0.16	%0.5
T3	7.74±0.01	2.85±0.01	7.16±0.18	%0.5

4.3.1.6 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Dağılma Çalışması

ADT'lerin dağılma çalışması yöntem 3.4.1.6.'da anlatıldığı şekilde yapıldı. Sonuçlar Tablo 14'te verildi.

4.3.1.7 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Etkin Madde Miktar Tayini

ADT'lerin hazırlanmasında kullanılan etkin madde maddelerin miktar tayini, yöntem 3.4.1.7.'de anlatıldığı şekilde çalışıldı. Sonuçlar Tablo 14'te verildi.

Tablo 14: ADT formülasyonlarının dağılma süresi ve etkin madde miktar tayini sonuçları

Formülasyon Kodu	Dağılma süresi (sn)	Etkin Madde Miktarı $\pm$ SS (g)
T1	7.05 $\pm$ 0.05	0.019 $\pm$ 0.01
T2	6.16 $\pm$ 0.04	0.019 $\pm$ 0.01
T3	4.86 $\pm$ 0.25	0.020 $\pm$ 0.01

4.3.1.8 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Mukoadezif Özelliklerinin İncelenmesi

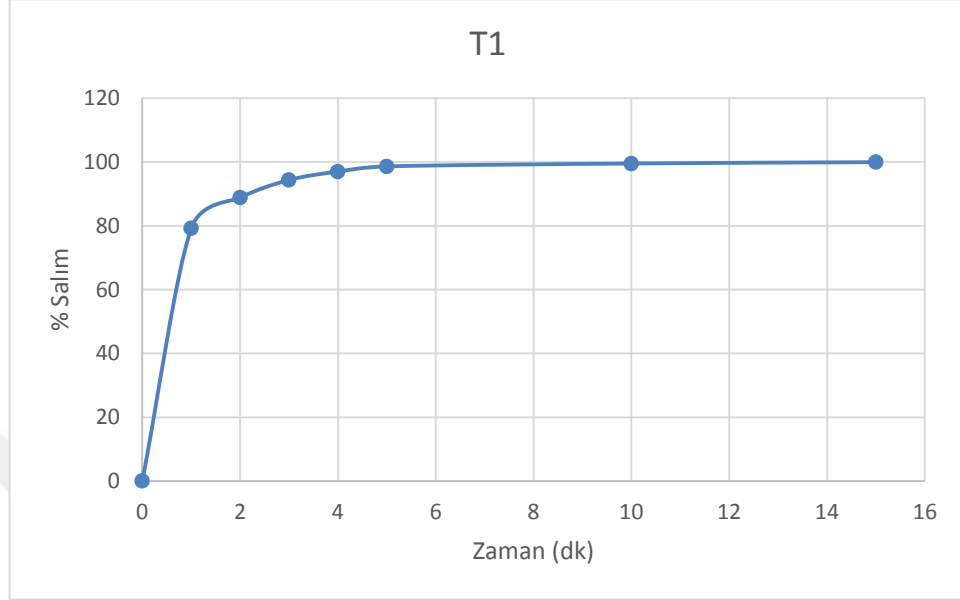
ADT'lerin mukoadezif özelliklerinin incelenmesi, yöntem 3.4.1.9'da anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar Tablo 15'te verildi.

Tablo 15: ADT formülasyonlarına ait mukoadeziflik değerleri

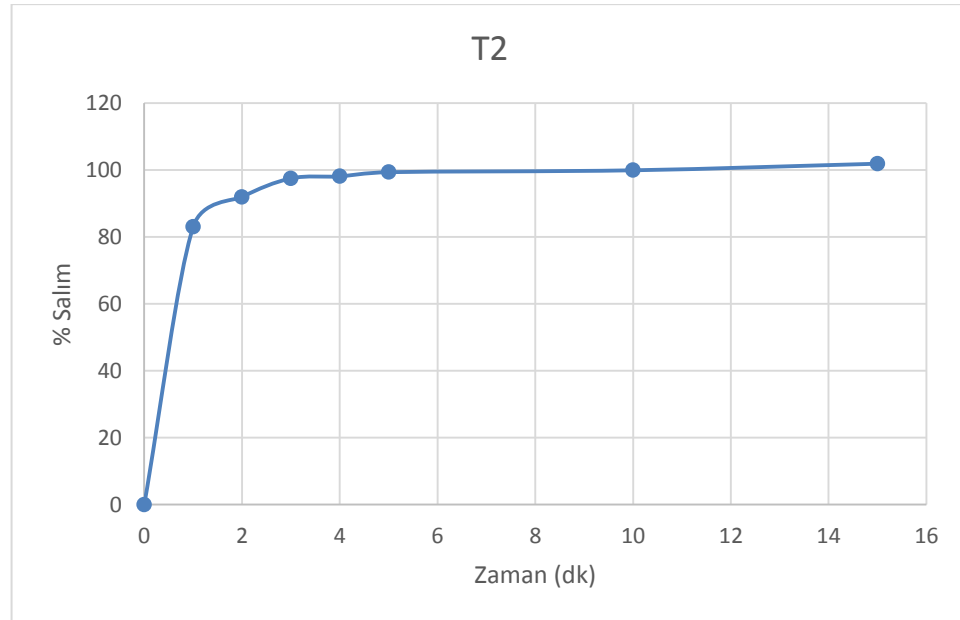
Formülasyon Kodu	Ayrılma kuvveti (g) $\pm$ SS	Mukoadezyon işi (mN.mm) $\pm$ SS
T1	22.17 $\pm$ 4.66	13.19 $\pm$ 10.91
T2	56.05 $\pm$ 6.34	25.31 $\pm$ 3.59
T3	48.75 $\pm$ 12.07	37.06 $\pm$ 14.97

4.3.1.9 Ağızda Dağılan Tablet Formülasyonlarının Dissolüsyon Çalışması

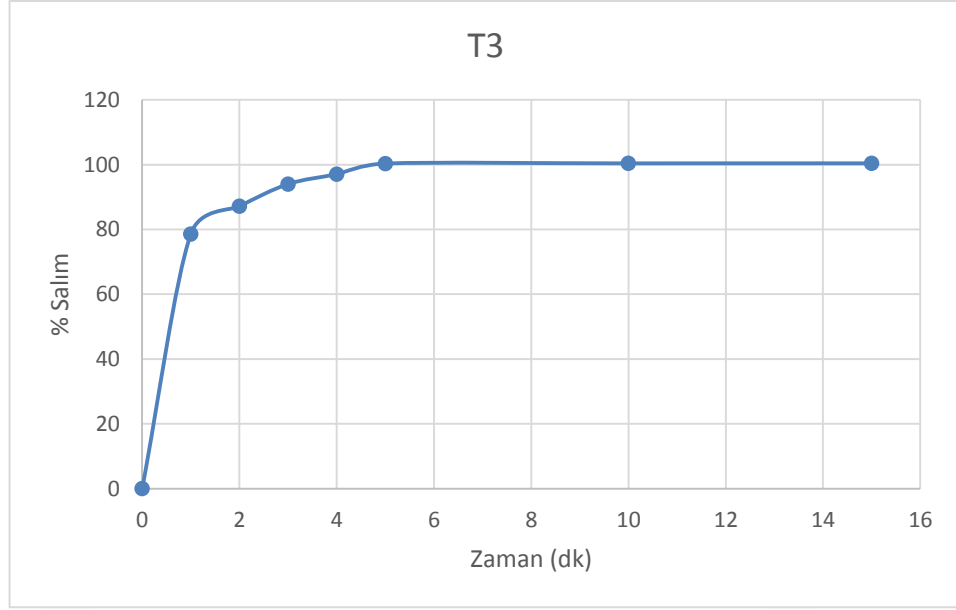
ADT formülasyonlarının dissolüsyon çalışmaları yöntem 3.4.1.8’de anlatılan şekilde yapıldı. Sonuçlar Şekil 11-13’de verildi.



Şekil 11: T1 formülasyonuna ait salım grafiği



Şekil 12: T2 formülasyonuna ait salım grafiği

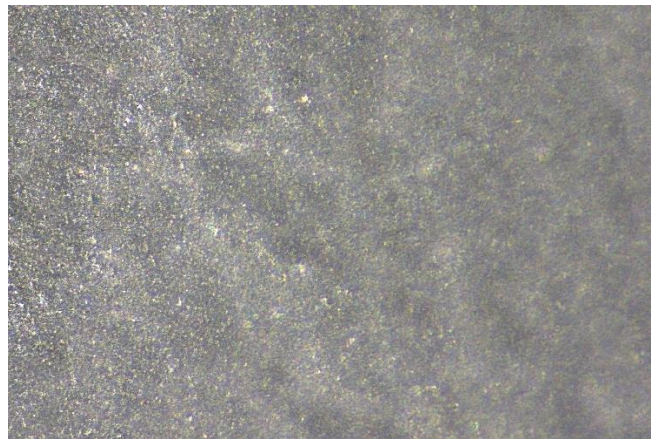


Şekil 13: T3 formülasyonuna ait salım grafiği

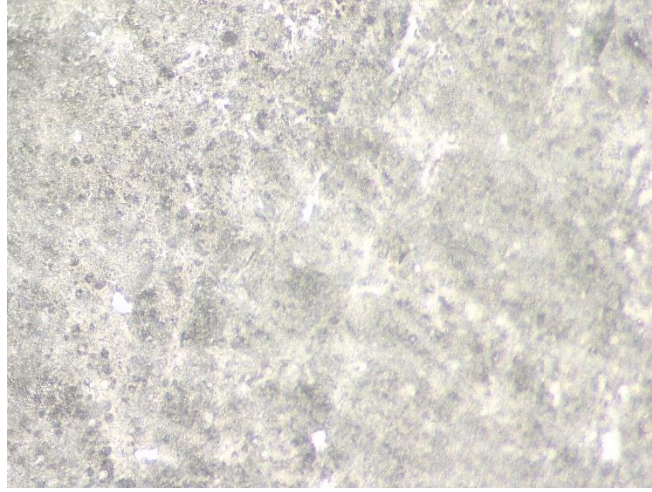
4.3.2 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.3.2.1 Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarının Yüzey Morfolojisi Değerlendirmesi

Ağızda dağılan film formülasyonlarının yüzey morfolojilerinin değerlendirilmesi, yöntem 3.4.2.1.'de anlatıldığı gibi çalışıldı.



Şekil 14: F1 formülasyonuna ait ışık mikroskobu görüntüsü



Şekil 15: F2 formülasyonuna ait ışık mikroskobu görüntüsü

4.3.2.2 Ağızda dağılan film formülasyonlarının fiziksel incelenmesi

Mukoadezif ağızda dağılan film formülasyonlarının fiziksel incelenmesi yöntem 3.4.2.2’de anlatıldığı gibi yapıldı. Ön formülasyon çalışmalarında çok sayıda formülasyon denendi ama hazırlanan diğer formülasyonlarının viskoziteleri çok fazla olduğundan hava kabarcıklarının giderilmesi, petri kabına dökülmesi ve homojenite açısından problemler yaşandı. Bu sebeple bundan sonraki çalışmalara seçilen F1 ve F2 formülasyonları ile devam edildi.

4.3.2.3 Ağızda dağılan film formülasyonlarının kalınlığının kontrolü

Hazırlanan film formülasyonlarının kalınlıkları Bölüm 3.4.2.3’te anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar Tablo 16’da gösterildi.

4.3.2.4 Ağızda dağılan film formülasyonlarının ağırlığının kontrolü

Hazırlanan film formülasyonlarının ağırlıkları Bölüm 3.4.2.4’te anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar, Tablo 16’da gösterildi.

Tablo 16: Film formülasyonlarına ait kalınlık ve ağırlık değerleri

Film Formülasyon Kodu	Kalınlık (mm) $\pm$ SS	Ağırlık (g) $\pm$ SS
F1	0.08 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.00
F2	0.12 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01

4.3.2.5 Ağızda dağılan film formülasyonlarının etkin madde miktar tayini

Hazırlanan filmlerdeki etkin madde miktarı Bölüm 3.4.2.5.'te anlatıldığı gibi tayin edildi. Sonuçlar Tablo 17'de verildi.

Tablo 17: F1 ve F2 formülasyonlarının etkin madde miktarı

Formülasyon Kodu	Etkin Madde Miktarı $\pm$ SS (mg)
F1	19.6 $\pm$ 0.02
F2	19.5 $\pm$ 0.02

4.3.2.6 Ağızda dağılan film formülasyonlarının gerilme direnci özelliklerinin incelenmesi

Film formülasyonlarının gerilme dirençleri Bölüm 3.4.2.6.'da anlatıldığı şekilde incelendi. Sonuçlar Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 18: F1 ve F2 formülasyonlarının gerilme dirençleri

Formülasyon Kodu	Gerilme Direnci (N/cm ²)
F1	0.04±0.03
F2	0.09±0.03

4.3.2.7 Ağızda dağılan film formülasyonlarının şişme kontrolü

Hazırlanan film formülasyonlarının şişme özellikleri Bölüm 3.4.2.7.'de anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar, Tablo 19'da gösterildi.

4.3.2.8 Ağızda dağılan film formülasyonlarının dağılma süresi kontrolü

Hazırlanan film formülasyonlarının dağılma süreleri Bölüm 3.4.2.8.'de anlatıldığı gibi belirlendi. Sonuçlar, Tablo 19'da gösterildi.

4.3.2.9 Ağızda dağılan film formülasyonlarının yüzey pH'sının incelenmesi

Hazırlanan film formülasyonlarının yüzey pH'sı değerleri Bölüm 3.4.2.9'da anlatıldığı gibi ölçülmüştür. Sonuçlar, Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19: Film formülasyonlarının karakterizasyon bulguları

Formülasyon Kodu	Şişme indeksi (t=30 dk)	Şişme indeksi (t=60 dakika)	Dağılma Süresi (dakika)	Yüzey pH'sı
F1	0.85±0.19	1.17±0.12	2,24±0.04	5.55±0.05
F2	1.28±0.05	1.53±0.04	2.49±0.05	6.67±0.04

4.3.2.10 Hazırlanan ağızda dağılan film formülasyonlarının mukoadezif özelliklerinin incelenmesi

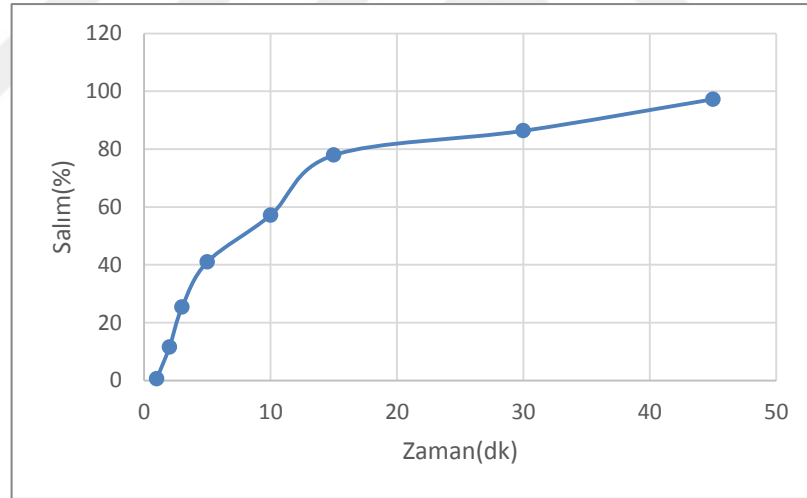
Ağızda dağılan film formülasyonlarının mukoadezif özellikleri Bölüm 3.4.2.10'da anlatıldığı gibi incelendi. Sonuçlar Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20: F1 ve F2 formülasyonlarının mukoadezif özellikleri

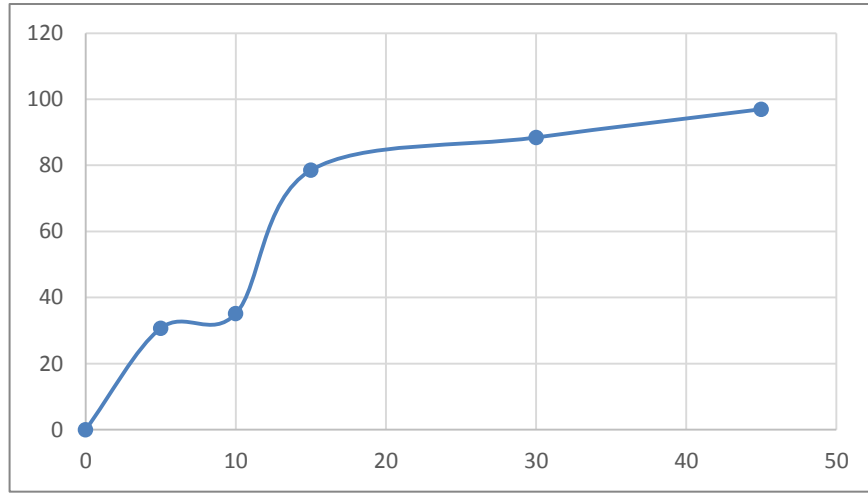
Formülasyon Kodu	Ayrılma kuvveti (g) $\pm$ SS	Mukoadezyon işi (mN.mm) $\pm$ SS
F1	241.91 $\pm$ 21,01	228.96 $\pm$ 30.3
F2	179.92 $\pm$ 12.74	149.92 $\pm$ 16.25

4.3.2.11 Ağızda dağılan film formülasyonlarının *in vitro* salım çalışmaları

Ağızda dağılan film formülasyonlarının *in vitro* salım çalışmaları Bölüm 4.3.2.1'de anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar Şekil 16 ve Şekil 17'de gösterildi.



Şekil 16: F1 formülasyonuna ait *in vitro* salım profili



Şekil 17: F2 formülasyonuna ait *in vitro* salım profili

4.3.3 *In situ* Jel Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.3.3.1 *In situ* Jel Formülasyonlarının Jelasyon Sıcaklığının Saptanmasına Ait Bulgular

In situ jel formülasyonlarının jelasyon sıcaklığının ve jelasyon zamanlarının saptanması, yöntem 3.4.3.1.'de anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar, Tablo 21'de verildi.

Tablo 21: *In situ* Jel formülasyonlarına ait jelasyon sıcaklıkları

Formülasyon Kodu	Sıcaklık (° C)
J1	24.288
J2	25.764
J3	32.46
J4	38.56
J5	40.41
J6	42.95

4.3.3.2 *In situ* Jel Formülasyonlarının Viskozitelerinin İncelenmesine Ait Bulgular

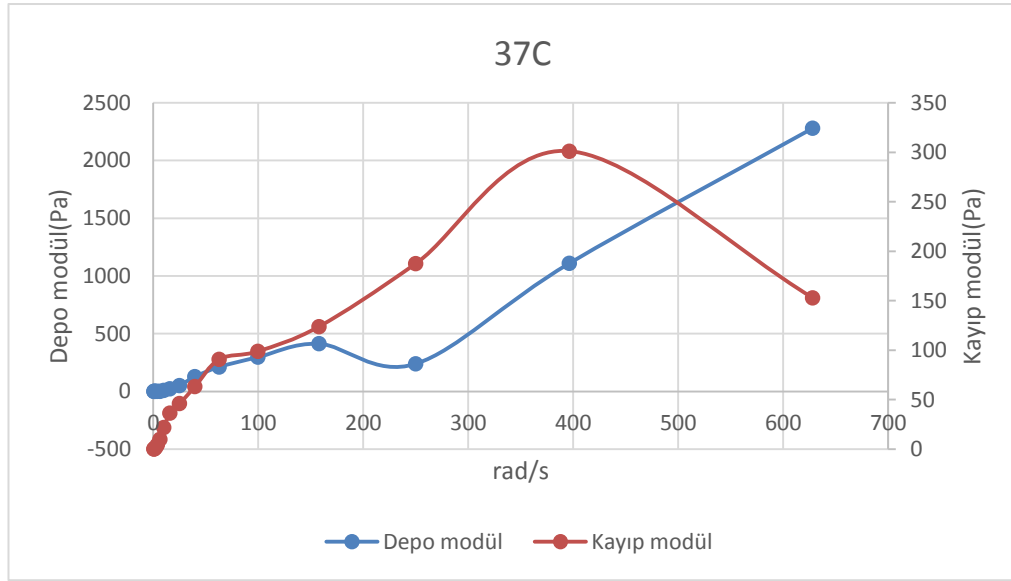
In situ jel formülasyonlarının viskozitelerinin incelenmesi, yöntem 3.4.3.2.'de anlatıldığı şekilde yapıldı. *In situ* jel formülasyonlarının viskozitelerine ait bulgular, Tablo 22'de verildi.

Tablo 22: *In situ* Jel formülasyonlarına ait viskozite sonuçları

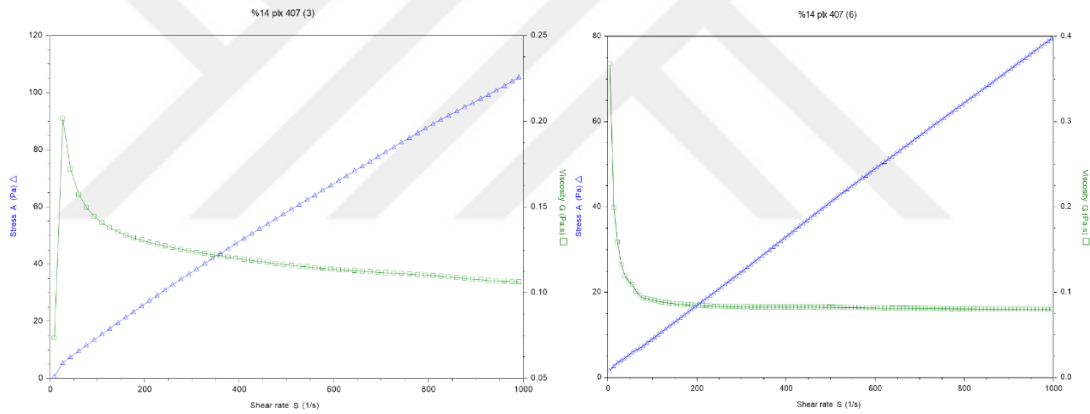
Formülasyon Kodu	Viskozite (Pa.s)
J1	8.60
J2	9.71
J3	9.04
J4	11.09
J5	12.85
J6	13.586

4.3.3.3 *In situ* Jel Formülasyonlarının Reolojik Özelliklerinin İncelenmesine Ait Bulgular

In situ jel formülasyonlarının reolojik özelliklerinin incelenmesi, 3.4.3.3.'de anlatıldığı şekilde yapıldı. J3 formülasyonuna ait akış eğrileri Şekil 19'da, osilasyon grafiği ise Şekil 18'de verildi.



Şekil 18: F3 formülasyonuna ait osilasyon grafiği



Şekil 19: 25°C ve 37°C için J3 formülasyonuna ait akış eğrileri

4.3.3.4 *In situ* Jel Formülasyonlarının Mekanik Özelliklerinin İncelenmesine Ait Bulgular

In situ jel formülasyonlarının mekanik özelliklerinin incelenmesi, 3.4.3.4.'te anlatıldığı şekilde iki farklı sıcaklıkta olacak şekilde yapıldı. J3 formülasyonuna ait mekanik özellikler Tablo 23'te gösterildi.

Tablo 23: J3 *In situ* Jel Formülasyonuna ait mekanik özellikler

Çalışma Sıcaklığı	Sertlik (g)±SS	Sıkıştırılabilirlik (g.s)±SS	Adeziflik (g.s)±SS	Koheziflik ±SS	Elastikiyet ±SS
25°C	0.12±0.03	2.27±0.99	0.01±0.00	2.13±0.01	0.92±0.01
37°C	0.26±0.01	3.62±0.28	0.07±0.04	3.38±0.02	1.04±0.06

4.3.3.5 *In situ* Jel Formülasyonlarının Mukoadezif Özelliklerinin İncelenmesine Ait Bulgular

In situ jel formülasyonlarının mukoadezif özelliklerinin incelenmesi, 3.4.3.5.'te anlatıldığı şekilde yapıldı. J3 formülasyonlarına ait mukoadezif özellikler Tablo 24'te verildi.

Tablo 24: J3 formülasyonlarına ait mukoadezif özellikler

Formülasyon Kodu	Ayrılma kuvveti (g) ±SS	Mukoadezyon işi (mN.mm)±SS
J3	25.24±4.04	4.62±2.26

4.3.3.6 Hazırlanan *In Situ* Jel Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Tayini

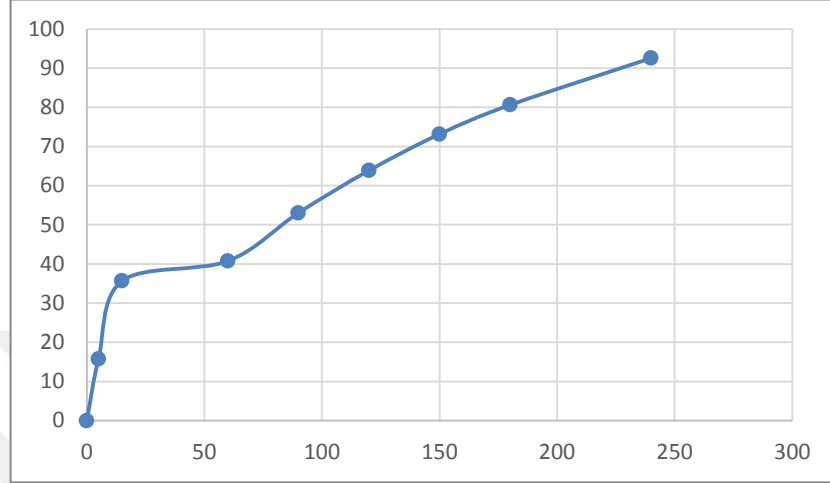
In situ jel formülasyonlarının mukoadezif özelliklerinin incelenmesi, 3.4.3.6'da anlatıldığı şekilde yapıldı. J3 formülasyonlarına ait mukoadezif özellikler Tablo 25'te verildi.

Tablo 25: *In Situ* Jel Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Tayini

Formülasyon Kodu	Etkin Madde (%)
J3	99.886±0.02

4.3.3.7 Hazırlanan *In Situ* Jel Formülasyonlarının *In Vitro* Salım Profillerinin İncelenmesine Ait Bulgular

In situ jel formülasyonlarının *in vitro* salım profillerinin incelenmesi, 3.4.3.7.'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Salım profili şekil 20'de verildi.



Şekil 20: *In Situ* Jel Formülasyonlarının *In Vitro* Salım Profillerinin İncelenmesi

4.4 Hücre kültürü çalışmalarına ait bulgular

WST-1 yöntemi ile formülasyonların hücre canlılığı üzerine etkilerinin incelenmesi:

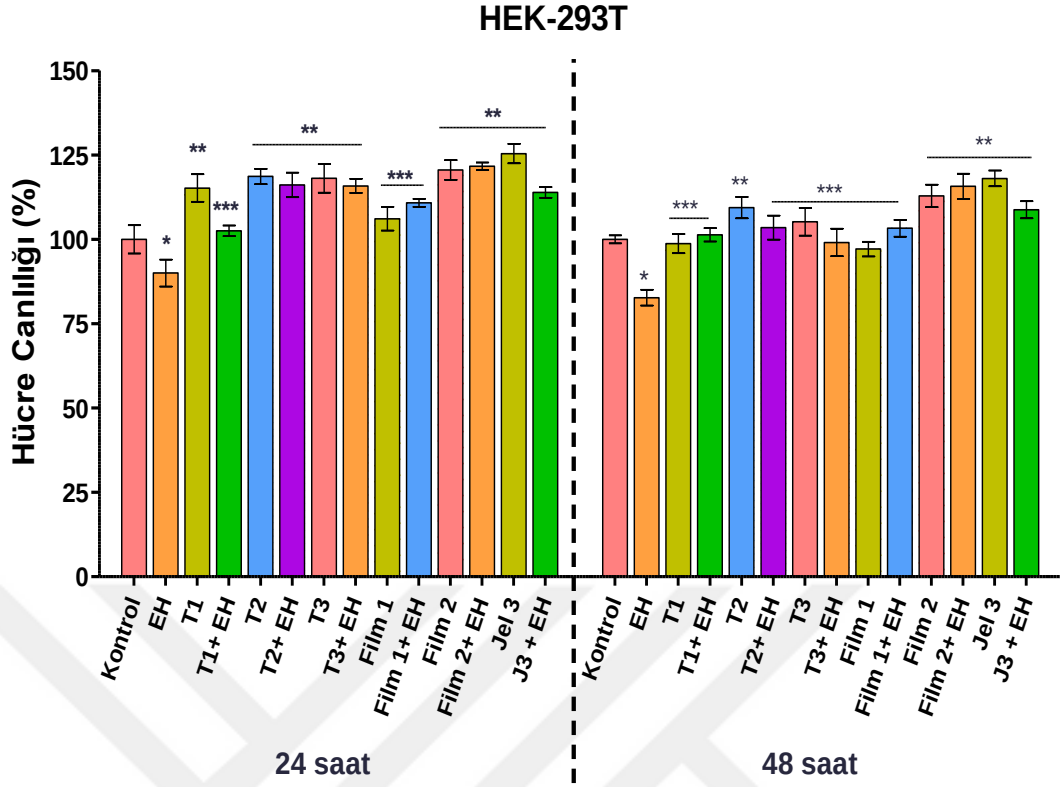
HEK-293T ve NIH-3T3 hücre hatları ThinCert ® hücre kültürü kapları içerisinde Eletriptan hidrobromür çözeltisi (0.1 mg/mL, EH), DMEM besiyeri ile ekstrakte edilen boş formülasyonlar (ADT (T1, T2 ve T3), ağızda dağılan film (Film 1, Film 2) ve *in situ* jel (jel 3)) ve EH içeren dolu formülasyonlar (ADT (T1+ EH, T2+ EH ve T3+ EH), ağızda dağılan film (Film 1+ EH, Film 2+ EH) ve *in situ* jel (jel 3+ EH)) 24 ve 48 saat süre ile inkübe edildiler. Kontrol olarak uygulama yapılmamış hücreler kullanıldı. İnkübasyon süresi sonunda WST-1 yöntemi ile hücre canlılığı belirlendi.

HEK 293-T hücrelerinde gerçekleştirilen uygulama sonucu elde edilen %hücre canlılığı bulguları ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 26'da ve bulgulara göre çizilen grafik Şekil 20'de sunulmuştur.

HEK-293T hücrelerinde gerçekleştirilen 24 ve 48 saatlik uygulamalar sonrasında, 0.1 mg/mL Eletriptan hidrobromür (EH) uygulamasının kontrol grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı belirlenmiştir (% 90 ± 3.98 , % 82.7 ± 2.34) ($p < 0.01$). Hazırlanan boş ADT (T1, T2 ve T3), ağızda dağılan film (Film 1, Film 2) ve in situ jel (jel 3) formülasyonlarının HEK-293T hücreleri üzerinde test edilen 24 ve 48 saatlik uygulamalar sonrasında herhangi bir sitotoksik veya sitostatik etkisinin olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). Her üç formülasyonun da hücre canlılığında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artışa neden olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). 24 saatlik uygulama sonucunda, boş formülasyonlar arasında ağızda dağılabilen Film 2 formülasyonu uygulanan hücreler en yüksek hücre canlılığı gözlenen hücreler olmuştur (% 121.67 ± 1.13). 48 saatlik uygulama sonrasında ise boş formülasyonlar arasında en yüksek hücre canlılığı ağızda dağılabilen in situ jel (Jel 3) formülasyonu uygulanan hücreler olarak belirlenmiştir (% $118. \pm 2.35$). Bununla birlikte eletriptan hidrobromür içeren ADT, film ve in situ jel formülasyonları uygulanan grupta hücre canlılığı eletriptan hidrobromür çözeltisi (0.1 mg/mL) uygulanan hücrelere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir.

Tablo 26: HEK-293T hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren tablo (ortalama % hücre canlılığı $\pm$ standart sapma, n=4).

SÜRE (saat)		Kontrol	EH	T1	T1 + EH	T2	T2 + EH	T3	T3 + EH	Film 1	Film 1 + EH	Film 2	Film 2 + EH	Jel 3	Jel 3 + EH
	24	100 $\pm$ 4.21	90 $\pm$ 3.97	115.19 $\pm$ 4.07	102.5 $\pm$ 1.57	118.61 $\pm$ 2.29	116.11 $\pm$ 3.64	118.06 $\pm$ 4.21	115.83 $\pm$ 2.12	106.11 $\pm$ 3.5	110.83 $\pm$ 1.18	120.56 $\pm$ 2.93	121.67 $\pm$ 1.13	125.39 $\pm$ 2.89	113.89 $\pm$ 1.57
SÜRE (saat)		48	82.70 $\pm$ 2.34	98.72 $\pm$ 2.85	101.36 $\pm$ 1.97	109.41 $\pm$ 3.15	103.44 $\pm$ 3.57	105.22 $\pm$ 4.12	99.07 $\pm$ 4.1	97.1043 $\pm$ 2.19	103.278 $\pm$ 2.48	112.89 $\pm$ 3.31	115.74 $\pm$ 3.73	118.05 $\pm$ 2.35	108.76 $\pm$ 2.52



Şekil 21: HEK-293T hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren grafik.

* *Hücre canlılığı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış; $p < 0,05$;*

** *Hücre canlılığı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış; $p < 0,05$;*

*** *Hücre canlılığı kontrole benzer anca EH uygulamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış; $p < 0,05$; $n=4$*

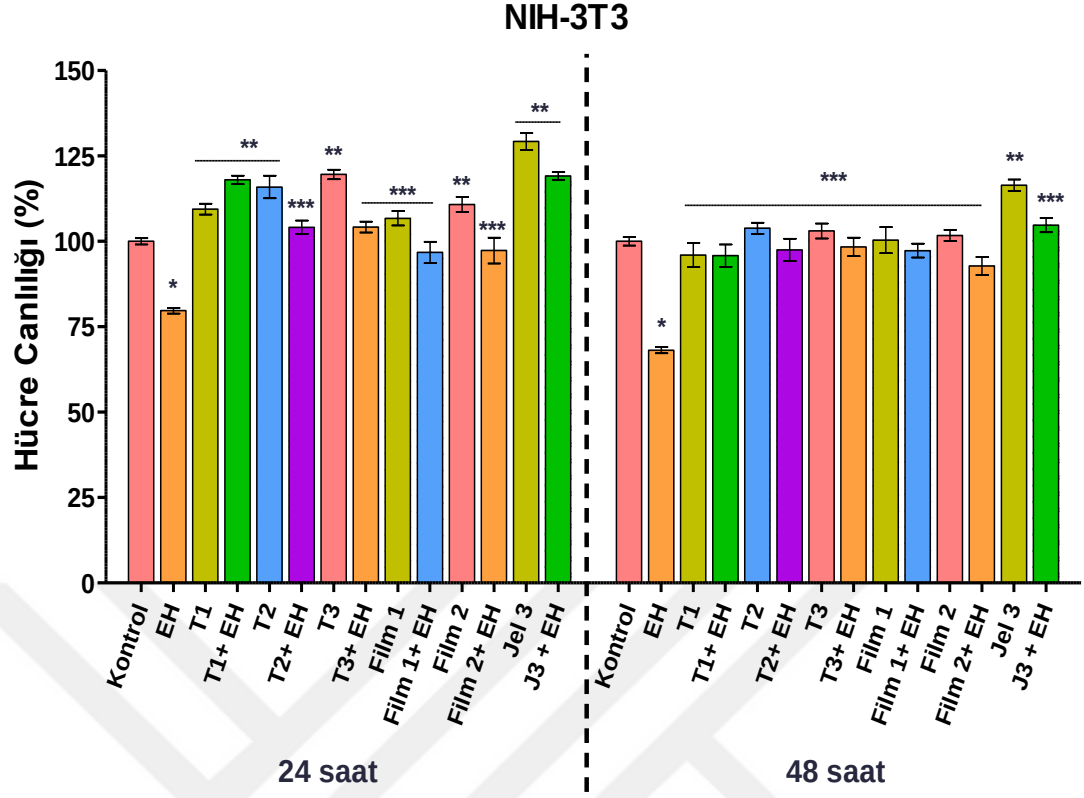
NIH-3T3 hücrelerinde gerçekleştirilen uygulama sonucu elde edilen % hücre canlılığı bulguları ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 27’de ve bulgulara göre çizilen grafik Şekil 22’ de sunulmuştur.

HEK-293T hücrelerine benzer olarak NIH-3T3 hücrelerinde de gerçekleştirilen 24 ve 48 saatlik uygulamalar sonrasında, 0.1 mg/mL Eletriptan hidrobromür (EH) uygulamasının kontrol grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı belirlenmiştir (% 79.70 ± 0.87 , % 68.14 ± 0.93) ($p < 0.01$). Etkin madde içermeyen, boş ADT (T1, T2 ve T3), ağızda dağılan film (Film 1, Film 2) ve in situ jel (jel 3) formülasyonlarının NIH-3T3 hücrelerinde de sitotoksik

veya sitostatik bir etkisi gözlenmemiştir ($p>0.05$). Bunun yanı sıra 24 saatlik uygulama sonrasında, her üç formülasyonun da hücre canlılığında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artışa neden olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Hem 24 hem de 48 saatlik uygulamalar sonucunda, etken madde içermeyen formülasyonlar arasında en yüksek hücre canlılığı gözlenen hücreler ağızda dağılabilen jel 3 formülasyonu uygulanan hücreler olmuştur (129.27 ± 2.49 ; 116.44 ± 1.65). Bununla birlikte eletriptan hidrobromür içeren ADT, film ve in situ jel formülasyonları uygulanan grupta hücre canlılığı eletriptan hidrobromür çözeltisi (0.1 mg/mL) uygulanan hücrelere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir.

Tablo 27:NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren tablo (ortalama % hücre canlılığı $\pm$ standart sapma, n=4).

SÜRE (saat)		Kontrol	EH	T1	T1 + EH	T2	T2 + EH	T3	T3 + EH	Film 1	Film 1 + EH	Film 2	Film 2 + EH	Jel 3	Jel 3 + EH
	24	100 ± 0.92	79.7 ± 0.87	109. ± 1.60	118. ± 1.21	115. ± 3.31	104. ± 1.97	119. ± 1.39	104. ± 1.58	106. ± 2.11	96.7 ± 3.10	110. ± 2.25	97.2 ± 3.79	129. ± 2.49	119. ± 1.09
	48	100 ± 1.13	68.1 ± 0.93	96.0 ± 3.53	95.8 ± 3.24	103. ± 1.62	97.4 ± 3.24	103. ± 2.19	98.3 ± 2.71	100. ± 3.84	97.2 ± 2.03	101. ± 1.65	92.7 ± 2.62	116. ± 1.65	104. ± 2.12



Şekil 22: NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkilerine ait % hücre canlılığı sonuçlarını gösteren grafik.

* Hücre canlılığı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış; $p < 0,05$;

** Hücre canlılığı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış; $p < 0,05$;

*** Hücre canlılığı kontrole benzer anca EH uygulamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış; $p < 0,05$; $n=4$

4.5 Stabilite sonuçları

4.5.1 ADT formülasyonlarının stabilite çalışmaları

Bölüm 3.5’de anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar, Tablo 28-30’da gösterilmiştir.

Tablo 28: T1 formülasyonlarına ait stabilite bulguları

	Etkin madde miktarı (%)±SS	pH
Başlangıç	98.16±0.49	6.45±0.02
1.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	96.30±0.78	6.26±0.03
1.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	95.13±0.81	6.21±0.04
3.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	95.44± 0.97	6.19±0.01
3.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	94.76± 1.12	6.20±0.02

Tablo 29: T2 formülasyonlarına ait stabilite bulguları

	Etkin madde miktarı (%)±SS	pH
Başlangıç	98.34±0.38	6.40±0.03
1.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	97.50±0.64	6.35±0.02
1.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	96.83±0.78	6.36±0.01
3.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	97.52± 0.37	6.31±0.02
3.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	96.76± 0.95	6.33±0.05

Tablo 30: T3 formülasyonlarına ait stabilite bulguları

	Etkin madde miktarı (%)±SS	pH
Başlangıç	99.47±0.52	6.41±0.01
1.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	99.32±0.11	6.32±0.01
1.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	98.74±0.44	6.36±0.03
3.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	97.21± 0.50	6.31±0.01
3.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	96.99± 0.83	6.35±0.02

4.5.2 Ağızda dağılan film formülasyonunun stabilite çalışmaları

Ağızda dağılan film formülasyonlarının stabilite çalışmaları Bölüm 3.5.'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 31ve Tablo 32'de verilmiştir.

Tablo 31: F1 formülasyonuna ait stabilite bulguları

F1	Etkin madde miktarı (%)±SS	pH	Dağılma süresi (s)
Başlangıç	98.68±1.05	7.33± 0.23	12.39±0.44
1.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	98.49±1.07	6.82±0.13	13.91±0.32
1.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	98.21±1.14	6.79±0.04	13.16±0.20
3.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	95.22±0.98	6.74±0.05	13.45±0.14
3.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	95.15±0.95	6.70±0.15	14.25±0.08

Tablo 32: F2 formülasyonuna ait stabilite bulguları

F2	Etkin madde miktarı (%)±SS	pH	Dağılma süresi (s)
Başlangıç	99.87±1.52	7.45±0.07	20.69±0.21
1.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	98.09±1.79	6.88±0.02	20.73±0.62
1.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	97.72±1.79	6.86±0.14	19.35±0.72
3.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	97.82±0.89	6.80±0.10	19.56 ±0.24
3.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	96.08±1.39	6.81±0.12	18.87±0.57

4.5.3 *In situ* jel formülasyonlarının stabilite çalışmaları

In situ jel formülasyonlarının stabilite çalışmaları Bölüm 3.5.'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo 33'de verilmiştir.

Tablo 33: *In situ* jel formülasyonuna ait stabilite bulguları

J3	Etkin madde miktarı (%)±SS
Başlangıç	98.19±1.25
1.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	97.57±1.15
1.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	96.97±1.21
3.ay (25±2°C, %60±5 relatif nem)	95.16±0.56
3.ay (40±2°C, %75±5 relatif nem)	94.16±1.27

5 TARTIŞMA

Formülasyon geliştirme çalışmalarına başlamadan önce etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Etkin madde olarak seçilen Eletriptan hidrobromür'ün; çözünürlük çalışmaları sonucunda distile sudaki çözünürlüğü 0.019 ± 0.01 mg/mL ve STS içindeki çözünürlüğü ise 0.028 ± 0.01 mg/mL olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgular literatürle uyumludur (Bhambri vd, 2015).

UV spektrumu tayin edilmiş, istenen saflıkta olduğunun belirlenmesi amacıyla FT-IR analizi yapılmıştır. Eletriptan hidrobromür'ün FT-IR spektrumu yöntem bölümünde açıklanan şekilde çekilmiş ve sonuçlar bulgular bölümünde gösterilmiştir. FT-IR spektrumunda kimyasal yapıya bağlı olan karakteristik pikler, maddenin saf olduğunu göstermektedir (Şekil 5). Çekilen infrared spektrumu ile maddenin açık kimyasal formülü kıyaslandığında, etken maddenin açık kimyasal formülünde görülen belirleyici kimyasal grupları ifade eden absorpsiyon bantlarının elde edilen infrared spektrumunda yer aldığı saptanmıştır. Çalışmada elde edilen 3369, 2949, 2708, 1445, 1342, 1305, 1263, 1149, 1086, 1019, 921, 899, 804, 726, 688, ve 651 cm^{-1} absorpsiyon bantlarının literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir (Preetam, A., et al., Crystallographic studies of eletriptan hydrobromide: α -Form, β -form and its physicochemical characterisation. Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2013. 570(1): p. 128-147). Eletriptan hidrobromürün suni tükürük sıvısı içinde UV spektrumu incelenmiştir. Eletriptan hidrobromür için maksimum absorbans değeri 225 nm olarak bulunmuştur (Şekil 6). Bulunan λ_{max} değerlerinin literatürlerde belirtilen dalga boyuna uygun olduğu görülmüştür (Shelke, S., et al., Development and Validation of UV Spectrophotometric Method of Eletriptan Hydrobromide in Bulk and Pharmaceutical Formulation).

Eletriptan hidrobromürün analizi ve miktar tayini YPSK kullanılarak yapılmıştır (Ravi vd., 2013). Etkin maddenin pikinin en iyi şekilde ayrılabilmesi için bir seri yöntem geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Denemeler sonrasında mobil faz olarak Fosfat tamponu: Asetonitril karışımı (65:35) seçilmiştir. Etkin maddenin YPSK ile miktar tayininde kullanılmak üzere standart doğrusunun çizilmesi için ise, STS içerisinde stok çözeltisi 1 mg/mL konsantrasyonunda hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden gerekli seyreltmeler yapılarak 5 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 15 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$ ve 30 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda çözeltiler hazırlanmıştır. Uygun dalga

boyunda (234 nm), UV dedektör kullanılarak okunan eğri altı alan değerleri ile konsantrasyon arasında doğrusal bir bağlantı elde edilmiştir ve böylece miktar tayininde kullanılmak üzere standart doğru denklemi bulunmuştur. Eletriptan hidrobromürün STS ortamındaki standart doğru denklemi; $y = 37.38x + 2.78$ determinasyon katsayısı (r^2) ise 0.9998 olarak bulunmuştur (Şekil 7).

Etkin maddenin YPSK miktar tayini yönteminin, doğru ve kesin bir şekilde sürekli olarak bekleneni gerçekleştirdiğinin kanıtlanması için yöntemin validasyonu ICH (International Conference on Harmonisation) Q2 (R1) kriterleri esas alınarak yapılmıştır (ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 1995). Analitik validasyonun kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametrelerinden; doğrusallık, doğruluk ve geri elde edilebilirlik, kesinlik, tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik, özgünlük, seçicilik ve stabilite parametreleri test edilmiştir. Böylece analizi yapılacak maddenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliği ve özgünlüğü kanıtlanmıştır.

Doğrusallık, örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun göstergesidir. Bunun için konsantrasyona karşılık gelen eğri altı alan değerlerinin doğrusal regrasyon doğrusu hazırlanır. Bu amaçla, Eletriptan hidrobromürün yöntem 3.2.2.3.1’de anlatılan standart doğrusunun çizilmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Doğrusallık çalışmalarında, çalışılan konsantrasyon aralığında konsantrasyon eğri altı alan ilişkisinin doğrusal olduğu görülmüştür. Bu doğrusallığın göstergesi olan R^2 , Eletriptan hidrobromürün STS ortamında 0.9998 olarak bulunmuştur.

Miktar tayini yönteminin doğruluğunu gösteren doğruluk ve geri elde edilebilirlik çalışmaları üç farklı konsantrasyonda (15, 20 ve 25 $\mu\text{g/mL}$) gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda, elde edilen değerlerde hesaplanan % geri elde değerlerinin ortalaması ve bu dağılımının standart sapması yöntemin doğruluğunu onaylamaktadır. Ayrıca hesaplanan varyasyon katsayısının %2’nin altında olması da yöntemin doğruluğunu göstermektedir (Tablo 7).

Birbirini takip eden ölçümler arasındaki yakınlık derecelerini ifade eden kesinlik tayininde, yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik dereceleri ölçülmüştür. Etkin maddenin standart doğru seçiminde kullanılan ortamdan

hazırlanan 15 µg/mL konsantrasyonu ile tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik parametreleri test edilmiştir. Her iki çalışmada da varyasyon katsayılarının %2'nin altında olması yöntemin kesinliğini kanıtlamaktadır (Tablo 8 ve Tablo 9).

YPSK yönteminin etkin maddeye özgünlüğünün saptanabilmesi için; etkin madde içeren ve içermeyen bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak YPSK sistemine enjekte edilmiştir. 234 nm dalga boyunda etkin madde pikinin görüldüğü noktada herhangi bir başka maddenin pikine rastlanmamıştır. Böylece yöntemin Eletriptan hidrobromüre özgü olduğu bulunmuştur (Şekil 8, Şekil 9).

Stabilite çalışması için Eletriptan hidrobromür'ün belirli konsantrasyonda hazırlanan çözeltisinin 0., 24. ve 48. saatlerde YPSK'de elde edilen alan değerleri karşılaştırılmıştır. Bekleme süresi boyunca alınan örneklerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 10). Varyasyon katsayısı da %2'den az bulunmuştur. Böylece hazırlanan Eletriptan hidrobromür içeren çözeltinin 48 saate kadar dayanıklı olduğu tespit edilmiştir.

Tez çalışması kapsamında migren tedavisinde kullanılmak üzere Eletriptan hidrobromür içeren ağızda dağılan tablet, ağızda dağılan film ve *in situ* jel gibi farklı dozaj şekilleri geliştirilmiş ve geliştirilen dozaj şekillerinin *in vitro* kalite kontrol testleri yapılmıştır. Formülasyonların ağız içine uygulamaya yönelik olması; hızlı etki, sistemik uygulamada görülen yan etkilerin azaltılması, gastrointestinal problemlerin engellenmesi, kolay kullanım ve bulantı/kusma şikâyeti olan hastalarda kullanım kolaylığı açısından önemlidir. Ayrıca; yutma güçlüğü çeken hastalarda, oral yolla ilaç alımının güçleştiği durumlarda ve su olmadan ilaç alımını gerektiren durumlarda kullanılabilmesi açısından da oldukça avantajlıdır (Kurra ve Babu, 2017). Ağız içine uygulanan formülasyonların hazırlanmasının hem dozaj şekli çeşitliliğinin arttırılması hem de hasta uyuncuna olumlu katkı sağlayacak etkin ve güvenilir formülasyonlar geliştirilmesi açısından farklı içeriklerle literatüre de yeni kazanımlar sağlanacağı düşünülmektedir.

Migren tedavisi için Eletriptan hidrobromür içeren ağızda dağılan tablet, ağızda dağılan film ve *in situ* jel formülasyonları ilaç taşıyıcı sistem olarak bu bileşenlerle ilk defa bu çalışmada kullanılmıştır. Ayrıca daha önce bu formülasyonların beraber değerlendirildiği bir çalışmaya da literatürde rastlanmamıştır.

ADT'ler; ağızda hızlı parçalanen tabletler, oral olarak parçalanen tabletler, hızlı çözünen tabletler veya hızlı eriyebilen tabletler olarak da ifade edilebilmekte iken Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration, FDA) tarafından ise ağız içine yerleştirildiğinde genel olarak birkaç saniye içinde hızla dağılan ve içinde etkin madde olan katı dozaj formları olarak ifade edilmektedir (Swamivelmanickam, M. Manavalan ve Valliappan, 2010).

Özellikle pediatri ve geriatride pek çok hasta, ilaç kullanımına uyumu etkileyen en önemli faktörlerden biri olan yutma güçlüğü nedeniyle geleneksel tabletlerin alımında sorun yaşamaktadır. Ağızdan dağılan tablet formülasyonu, uygulama kolaylığı ve alımı için herhangi bir sıvıya gerek olmaması nedeniyle hasta uyumunu artırmaya yardımcı olabilir (Usman ve diğerleri, 2017).

Ağızda dağılan tablet formülasyonlarının ön formülasyon çalışmaları, belirlenen polimer ve yardımcı maddelerin farklı oranlarda kullanılmasıyla hazırlanmış toz karışımlarıyla yapılmıştır.

Tez çalışması kapsamında seçilen yardımcı maddeler üretim metoduna, piyasada mevcut olan preparatlarda kullanımlarına ve literatürde yer alan bilgilere göre seçilmiştir. Süperdağıtıcılar ADT'lerin mekanik direncine olumsuz olarak etki etmeksizin düşük konsantrasyonda, yüksek dağıtıcı etkiye sahip yardımcı maddelerdir. ADT formülasyonlarını hazırlarken süper dağıtıcı olarak krospovidon kullanılmıştır. Yardımcı maddeler seçiminde, dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz, kaydırıcı olarak magnezyum stearat ve dolgu maddesi olarak ise sodyum bikarbonat tercih edilmiştir. ADT'lerde hasta uyuncunun artması için tabletlerin ağıza hoş tat vermeli, dağıldıktan sonra ağızda acı tat bırakmamalıdır. Bu nedenle ADT formülasyonlarında tatlandırıcı/aroma verici yardımcı maddelerin kullanılması önemlidir. Sorbitol, sakkarin ve böğürtlen aroması tad düzenleyici olarak kullanılmıştır. Sorbitol ayrıca negatif şeker özelliğinden dolayı hastanın formülasyonu kullanırken ferahlık hissetmesine de neden olacaktır.

Küme dansitesi, sıkıştırılmış dansite, Hausner oranı ve Carr indeksi ve yığın açısı uygun yardımcı maddelerin, doğru oranlarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda mikromeritik özelliği uygun toz karışımları ile

üretileen ve dağılma süresi uygun olan formülasyonlarla (T1, T2 ve T3) çalışmaya devam edilmiştir.

Hazırlanan toz karışımlarının basım öncesi kontrolleri yöntem 3.4.1.1’de anlatıldığı gibi çalışılmıştır ve elde edilen sonuçlar Tablo 11’de verilmiştir.

Yığın açısı, tozların akış özelliklerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Yığın açısı Türk Farmakopesi 2017’ye göre, parçacık içi sürtünme ya da parçacıklar arasındaki harekete direnç ile ilgili bir özellik olarak tanımlanmaktadır. Hazırlanan tozların yığın açısı değerlerinin 25 ve 26 arasında ve akış süresinin ise 6.53 ve 11.68 arasında değiştiği görülmüştür (Tablo 11). Farmakope kayıtlarına göre (TF 2017) yığın açısı 25 ile 30 arasında değişen tozların akış özelliği çok iyi olarak tanımlanmaktadır. Hazırlanan tozların yığın açısına göre değerlendirilmesi de bu aralığa göre çok iyi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca tozların akış süreleri de literatürle uyumlu bulunmuştur (Szumilo, Belniak, Swiader, Holody ve Poleszak, 2017).

Son yıllarda basılabilirlik indeksi ve Hausner oranı toz akış özelliklerinin belirlenmesinde basit, hızlı ve yaygın yöntemler haline gelmiştir. Basılabilirlik indeksi (%) ve Hausner oranı, toz karışımının başlangıç hacmine ve son hacmine göre hesaplanmaktadır. Yöntem 3.4.1.1.2’ye göre yapılan çalışmaya göre basılabilirlik indeksleri (%) T1, T2 ve T3 formülasyonları için sırasıyla; 8.15 ± 0.04 , 23.51 ± 0.03 ve 10.48 ± 0.02 olarak bulunmuştur. Hausner oranları ise T1, T2 ve T3 formülasyonları için sırasıyla; 1.09 ± 0.03 , 1.32 ± 0.05 ve 1.11 ± 0.04 olarak bulunmuştur. Farmakopeye göre tozların akışkanlık ölçeği Tablo 34’te verilmiştir.

Tablo 34: Akışkanlık ölçeği

Basılabilirlik indisi (%)	Akış özelliği	Hausner oranı
1-10	Mükemmel	1.00-1.11
11-15	İyi	1.12-1.18
16-20	İyice	1.19-1.25
21-25	Orta	1.26-1.34
26-31	Zayıf	1.35-1.45
32-37	Çok zayıf	1.46-1.59
>38	Çok çok zayıf	>1.60

Her bir toz karışımı için basılabilirlik indeksi ile Hausner oranının birbiri ile uyumlu değerler olduğu görülmüştür. Bu değerlere göre tozlarımızın akış özellikleri T1 ve T3 formülasyonları için toz karışımı için akış özelliğinin mükemmel olduğu, T2 içinse orta olduğu görülmektedir. Formülasyonlar arasındaki bu farklılık farklı krospovidon ve sodyum bikarbonat oranlarının toz karışımların akışı özellikleri üzerindeki etkisini göstermektedir. Yapılan literatür incelemesinde elde edilen sonuca benzer sonuçlara rastlanmaktadır (Szumilo ve diğerleri, 2017; Usman ve diğerleri, 2017).

Toz karışımlarının basım öncesi özellikleri incelendikten sonra basılan tabletlerin kalite kontrol çalışmalarına geçilmiştir. Geliştirilmiş olan ADT'ler üzerinde kalınlık, çap, sertlik, ağırlık sapması, kırılabilirlik ve dağılma kontrolleri yapılmıştır.

ADT'lerin ağırlık sapması çalışması yöntem 3.4.1.2'ye göre yapılmıştır ve elde edilen sonuçlar Tablo 12'de verilmiştir. TF 2017'de yer alan Tek-Doz Preparatların Kütle Tekdüzeliliği (Uniformity of Mass of Single Dose Preparations) monografında belirtildiği şekilde, ortalama kütlesi 80-250 mg olan tabletler için yüzde sapma %7.5 olarak belirtilmiştir. ADT'lerin toplam tablet ağırlığı 165 mg olduğu için ağırlık sapması limitlerinin bu değere uygun olması gerekmektedir. Çalışmamızdan Direkt basım yöntemiyle hazırlanan tüm ADT formülasyonları için analiz edilen her bir tabletin ağırlığının ortalama $\pm$ %7.5 limit değerleri arasında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar direkt basım yöntemiyle hazırlanan formülasyonlar için elde edilen farklı akış özelliklerinin ADT'lerin ağırlık sapmasını önemli oranda etkilemediğinin göstergesi olarak alınabilir.

Bir tabletin çap ve kalınlığı basımda kullanılan mührüye ve zımbaya bağlı olup iyi akış özelliklerine sahip tozlar için değişmesi beklenmez. Direkt basım yöntemi ile elde edilmiş olan ADT formülasyonlarının çap ve kalınlık analizleri sonucunda birbiri ile benzer değerler elde edilmiştir. ADT'lerin çap ve kalınlıklarındaki standart sapma değerlerinin düşük olması direkt basım yöntemiyle homojen görünümlü tabletler elde edildiğinin ve tablet basımının tekrarlanabilir olduğunun göstergesi olarak alınabilir (Şekil 3 ve Tablo 13).

Hazırlanan tabletlerin ambajlama, taşıma ve nakliye sırasında oluşabilecek aşınmaya dayanacak bir mekanik direnç sahip olması gerekir. Ancak ADT'lerin sertliğinin

yüksek olması porozitesinin azalması anlamına gelmekte ve tabletin dağılmasına neden olarak olumsuz yönde etki etmektedir (Gaikwad, Bhatia ve Singhvi, 2013). Sertlik için farmakopelere kayıtlı herhangi bir limit mevcut olmamakla birlikte, literatüre göre ADT'ler için tavsiye edilen sertlik değerleri 3–7 kP arasında olmalıdır (Jung ve diğerleri, 2012; Usman ve diğerleri, 2017). Tez çalışmasında, direkt basım yöntemi ile elde edilen ADT formülasyonlarına (T1-T2-T3) ait sertlik sonuçları 5.36 ± 0.2 ve 7.16 ± 0.18 aralığında elde edilmiş olup; elde edilen değerler literatürle uyumludur.

Tablet ufalanabilirliğinin ölçümü, tablet kırılma kuvveti gibi diğer fiziksel dayanıklılık ölçümlerine de olanak sağlar. Elde edilen tüm ADT formülasyonlarının friabilite değerleri %1'den daha düşük bulunmuştur (Tablo 13). Elde edilen bu sonuçlar TF 2017 Kaplanmamış Tabletlerin Kırılabilirliği (Friability of Uncoated Tablets) monografına uygun olup elde edilen tabletlerin mekanik dayanıklılığının yeterli olduğunu ve tablet bütünlüğünün sağlandığını göstermektedir.

Avrupa farmakopesi (EP 9.0) Ağızda Dağılan Tabletler (Orodispersible tablets) monografına göre ADT'lerin yutulmadan önce 3 dakikadan kısa süre içerisinde dağılması beklenmektedir. Formülasyonların terkininde kullanılan krospovidon suda çözünmeyen sentetik çapraz bağlı bir polivinilprolidon türevidir. Krospovidon jelleşmeden şişer, bu özellik jelleşmenin çözünme sürecini geciktirebildiği durumlar düşünüldüğünde ağızdan dağılan tabletlerin hazırlanmasında önemli bir avantajdır (Hiremath, Nuguru ve Agrahari, 2018). Tez çalışmasında geliştirilen ADT'lerin dağılma analizleri STS içinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre direkt basımla hazırlanan tüm ADT formülasyonların 3 dakika içerisinde dağıldığı görülmüş ve elde edilen sonuçlar EP 9.0 kriterlerine göre uygun bulunmuştur (Tablo 14).

ADT formülasyonların etkin madde miktar tayini yöntem 3.4.1.7'ye göre çalışılmıştır. Elde edilen bulgular ise Tablo 14'te gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre direkt basım yöntemine göre 0.02 g etkin madde içeren homojen içerikte tabletlerin hazırlanabildiği görülmektedir.

Yeni ilaç geliştirme sürecinde, ilacın potansiyel *in vivo* performansını değerlendirmek amacıyla *in vitro* çözünme çalışmaları yaygın olarak

kullanılmaktadır. Aynı zamanda *in vitro* çözünme testi, formülasyon için uygun yardımcı maddelerin seçilmesinde de yol göstericidir (Dressman, Amidon, Reppas, 1998). Oral yolla kullanılan konvansiyonel tabletler yutulduktan sonra dağılarak gastrointestinal sıvılarla temas eden yüzey alanı artar. Etkin maddenin çözünmesini takiben gastrointestinal kanaldan emilerek sistemik dolaşıma geçer. İlaçların bağırsaklardan emilebilmesi için gastrointestinal kanal sıvılarında çözünmesi gerekmektedir (AlHusban, Perrie ve Mohammed, 2010).

ADT formülasyonları konvansiyonel tabletlerden farklı olarak, ağızda tükürük ile temas ettikten kısa bir süre sonra dağılacak ve/veya çözünecek şekilde geliştirilmiş dozaj formlarıdır. Bu nedenle emilimleri daha hızlı ve biyoyararlanımları konvansiyonel tabletlere kıyasla daha yüksektir (Nagasamy ve diğerleri, 2015). ADT formülasyonları için, konvansiyonel tabletlere uygulanan *in vitro* çözünme koşulları seçilebilir. Literatürde mevcut olan çalışmalarda, USP Aparat II (pedal)'nin ADT'lerin çözünme çalışması için en uygun aparat; 50 rpm dönme hızının ise en uygun pedal dönme hızı olduğu belirtilmiştir (Hirani ve diğerleri, 2009; Klanke, 2003). Çözünme aparatı olarak sepet kullanıldığında, sepet içerisinde dağılmakta olan tablet parçalarının kümeleşebileceği, buna bağlı olarak da ortamla yeterince karışmayacağı bildirilmiştir (Nagasamy ve diğerleri, 2015).

Tez çalışması kapsamında geliştirilen ADT formülasyonlarının *in vitro* dissolüsyon testleri için literatür ile uyumlu olarak USP Aparat II (pedal) yöntemi ile 50 rpm pedal dönme hızı kullanılmıştır. Çözünme ortamı olarak ise 250 mL STS: Etanol (80:20) karışımı ($37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$) seçilmiştir.

FDA ve EMA, BCS'ye göre ilaç etkin maddelerini çözünürlük ve permeabilitelerine göre dört gruba ayırmıştır. Sınıf 1 (yüksek çözünürlük, yüksek geçirgenlik), Sınıf 2 (düşük çözünürlük, yüksek geçirgenlik), Sınıf 3 (yüksek çözünürlük, düşük geçirgenlik) ve Sınıf 4 (düşük çözünürlük, düşük geçirgenlik) olarak sınıflandırılmaktadır (Chandrasekhar, Hassan, AlHusban, Smith ve Mohammed, 2009). BCS'ye göre, etikette bildirilen miktarın %85 veya daha fazlası üç farklı ortamda (0,1N HCl, pH 4,5 ve pH 6,8) ilk 15 dakika içerisinde çözünüyorsa hızlı salan dozaj şekli çok hızlı çözünür (very rapidly dissolving), ilk 30 dakikada %85 veya daha fazlası çözünüyorsa hızlı çözünür (rapidly dissolving) olarak

tanımlanmaktadırlar (European Medicines Agency, 2018; U.S. Department of Health and Human Services ve Administration, 1977). Tez çalışması kapsamında elde edilen çözünme profilleri incelendiğinde, tüm ADT formülasyonlarında ilk 15 dakika içerisinde çözünen Eletriptan hidrobromür miktarının %85'ten daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 11-13). Elde edilen bu sonuçlar özellikle hızlı etki beklenen durumlarda ADT formülasyonlarının kısa sürede etki edebileceğini göstermektedir.

ADT formülasyonlarının mukoadezif özelliklerinin incelenmesi yöntem 3.4.1.9'da anlatıldığı gibi çalışılmıştır. ADT formülasyonlarının mukoadezif özellik taşımasına gerek olmamasına rağmen bu yapılan test sadece tez kapsamında hazırlanan formülasyonların birbiri ile kıyaslanabilmesi amacıyla yapılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar Tablo 15'de görülmektedir. Mukoadazyon kuvveti (Ayrılma kuvveti) değerlerinin 22.17 ± 4.66 ve 48.75 ± 12.07 arasında değiştiği ve bu değerlerin ağızda dağılan film formülasyonlarına göre çok düşük olduğu ama *in situ* jel formülasyonlarına ise yakın olduğu görülmektedir. Aynı durum mukoadazyon işi değerlerinin kıyaslanmasında da görülmektedir.

Ağızda dağılan film formülasyonları, esnek ve çok ince bir yapıda olup hasta uyuncu açısından kullanımının kolay olması, 30 saniye veya daha kısa süre içinde ağız mukozasında dağılarak hastalar için rahat kullanılan bir dozaj formu olması sebebiyle çalışmada tercih edilmiştir (Bala, Khanna, Pawar ve Arora, 2013; Dixit ve Puthli, 2009).

Ağızda dağılan film formülasyonları, ön formülasyon çalışmaları, film oluşturucu ajan olarak HPMC E15 polimerinin çeşitli oranlarda kullanılarak çözücünün kalıba dökülmesi (solvent casting) yöntemi ile yapılmıştır. HPMC'nin şeffaf, sağlam ve esnek filmler oluşturduğu, literatürde en yaygın olarak kullanılan selüloz türevi olduğu bildirilmiştir. Sübstitüentlerine ve viskozitelerine göre sınıflandırılmaktadırlar. HPMC E türevlerinden olan HPMC E3, E5 ve E15 polimerleri ile yapılan çalışmalara düşük viskozitelerinden ve uygun camsı geçiş sıcaklıklarından dolayı literatürde sık olarak karşılaşılmaktadır (Borges ve diğerleri, 2015; Nagar ve diğerleri, 2011). Formülasyon içeriğinde PEO düşük camsı geçiş sıcaklığı nedeniyle bağlayıcı ve kendiliğinden plastikleştirici etkisi kullanılan bir diğer sentetik polimerdir. PEO'nun bu özellikleri, hazırlanan film formülasyonlarında

plastikleştirici ajana olan ihtiyacı azaltabilir ve daha yüksek ilaç yüklemesine olanak sağlar (Salehi ve Boddohi, 2019). Hazırlanan formülasyonlara plastikleştirici olarak ise farklı oranlarda GLY ilave edilerek gerekli esneklik sağlanmıştır. Formülasyonda yer alan etanol etkin maddenin çözünürlüğünü sağlamak amacıyla ilave edilmiştir.

Formülasyonların hazırlanması aşamasında denenen çok sayıdaki formülasyonda viskoziteleri çok fazla olduğundan hava kabarcıklarının giderilmesi, petri kabına dökülmesi, dağılma süresi ve homojenite açısından problemler yaşanmıştır. Ön formülasyon çalışmalarından sonra fiziksel özelliklerine ve görünüşlerine göre belirlenen iki formülasyonla (F1 ve F2) çalışmalara devam edilmiştir (Tablo 4). Uygun özellikte olan ağızda dağılan film formülasyonlarına, 2*3 cm²'de 20 mg olacak şekilde Eletriptan hidrobromür ilavesi yapılmıştır. Çalışmada ilave edilen etkin madde oranı literatürle uyumludur (Glycol ve Priyanka, 2014).

Ağızda dağılan film formülasyonlarının özelliklerini değerlendirmek amacıyla kalınlık, ağırlık, şişme indeksi, dağılma süresi, yüzey pH'sı, mukoadezyon çalışmaları, gerilme direnci, etkin madde miktar tayini ve *in vitro* salım çalışmaları yapılmıştır.

Hazırlanmış olan ağızda dağılan film formülasyonlarının öncelikle görsel incelemesi yapılmış ve esnek, berrak ve homojen bir yapıya sahip oldukları görülmüştür.

Daha sonra, ağızda dağılan film formülasyonlarının kalınlıkları ve ağırlıkları ölçülmüştür. Özellikle kalınlık, film formülasyonlarının bukkal mukozaya uygulanması ve hasta uyuncu açısından önemli bir parametredir. Tablo 15'de görüldüğü gibi sonuçlar birbirine yakın bulunmuştur. Polimer miktarının artmasının ya da etkin madde ilavesinin formülasyonların ağırlığını veya kalınlığını arttırmadığı görülmüştür.

Ağızda dağılan film formülasyonların etkin madde miktar tayini yöntem 3.4.2.5'e göre çalışılmıştır. Elde edilen bulgular ise Tablo 17'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre direkt basım yöntemine göre 0.02 g etkin madde içeren homojen içerikte film formülasyonlarının hazırlanabildiği görülmektedir. Formülasyonlardan etkin maddenin yüksek oranda geri elde edilebildiği ve homojen formülasyonlar hazırlanabildiği görülmüştür.

Çalışmada hazırlanan formülasyonların mukoadhezyonunun tayini; rahat hazırlanması, düzgün yüzey sağlaması ve homojen olması nedeniyle müsin çözeltisi kullanılarak, Software-kontrollü penetrometre (TA-XT Plus, Stable Micro System, UK) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen değerler Tablo 19’da gösterilmektedir. En yüksek mukoadhezyon (228.96 ± 30.03 mN.mm $\pm$ SS) ve ayrılma kuvveti (241.91 ± 21.01 mN) değerleri, F1 kodlu formülasyonla yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiştir.

Gerilme direnci, hazırlanan filmlerin dayanıklılık ve elastikiyetini belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca, hastanın film formülasyonunu ambalajdan çıkartıp bukkal mukozaya uygulayabilmesi, etkin maddenin salım hızı ve formülasyonun paketleme özellikleri açısından da önemlidir. Bu nedenle formülasyonların, kırılma anındaki gerilme dirençleri, 500 g yük takılmış Software-kontrollü penetrometre (TA-XT Plus, Stable Micro System, UK) kullanılarak yapılmıştır. Yüksek gerilme direnci değeri, formülasyonların güçlü ve elastik yapıda olduğunu göstermektedir (Khang Peh ve Fun Wong, 1999). Formülasyonların gerilme dirençlerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür (Tablo 18).

Ağızda dağılan film formülasyonlarının şişme kontrolü yöntem 3.4.2.7’de anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Elde edilen bulgular ise Tablo 19’da verilmiştir. Şişme çalışmaları sırasında mekanik olarak karıştırma işleminin olmaması ve formülasyonun bir yüzeye sabitlenmiş olması nedenleriyle bu çalışma dağılma çalışmasından daha uzun süre devam edilebilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre F1 ve F2 formülasyonlarının şişme indeksinin süreye bağlı olarak değişmediği ve literatürle uygun olduğu görülmüştür (Somwanshi ve Thonte, 2018).

Türk farmakopesi (2017), ağızda dağılan filmlerin ağız içine yerleştirildiğinde hızla parçalanması gerektiğini belirtmektedir. Ancak kılavuzlarda bu formülasyonların maksimum dağılma süresi bilgisi ve dağılma süresi tespiti için herhangi bir yöntem bulunmamaktadır (Brniak, Jachowicz ve Pelka, 2015; Cilurzo, Musazzi, Franzé, Selmin ve Minghetti, 2018). Avrupa Farmakopesi 9.1’de ağızda dağılan tabletlerin suda 3 dakikadan kısa sürede dağılması gerektiği ve literatürlerde bu sürenin ağızda dağılan oral filmleri değerlendirirken de kullanılabileceği bildirilmiştir (Cilurzo ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda dağılma testi yöntem 3.4.2.8’e göre yapılmıştır.

Dağılma testi bulguları Tablo 19’da gösterilmiş olup sırasıyla F1 formülasyonu için 2.24 ± 0.04 ve F2 formülasyonu içinde 2.49 ± 0.05 dakika olarak bulunmuş ve tüm formülasyonların 3 dakikanın altında dağıldığı görülmüştür. Literatürde hazırlanan ağızda dağılan filmlerde de dağılma süresi 3 dakikanın altında bulunduğu (Preis, Pein ve Breitzkreutz, 2012; Visser ve diğerleri, 2015) bu değer literatür verileri ile desteklenmektedir. Polimer miktarındaki değişikliğin dağılma süresini etkilemediği görülmüştür.

Filmlerin pH’ları stabilite ve mukoza irritasyonunu tahmin etmek açısından önemlidir. Asit veya alkali pH bazı rahatsızlıklara neden olabilir. pH ideal olarak nötre yakın olmalıdır (Borges ve diğerleri, 2015). pH değeri bulguları Tablo 18’de verilmiş olup F1 için 5.55 ± 0.05 ve F2 içinse 6.67 ± 0.04 olarak bulunmuştur. Literatürde karşılan çalışmalarda filmlerin pH’ları pH 5.03 – 6.88 arasında (Landová ve diğerleri, 2014) ve 6.8 olarak (Kumar ve diğerleri, 2014) bulunmuştur. Bu çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda hazırlanan film formülasyonlarında pH değerlerinin, oral mukozada irritasyon oluşturmayacak şekilde uygun olduğu gösterilmiştir.

Ağızda dağılan film formülasyonlarının *in vitro* salım profillerinin incelenmesi çalışmaları yöntem 3.4.2.11’e göre gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar ise Şekil 16 ve 17’de görülmektedir. *In vitro* salım profilleri incelendiğinde, F1 ve F2 formülasyonları 15. dakikada %78 salıma ulaştığı ve 45. Dakikanın sonunda da salımın tamamlandığı görülmektedir. Polimer miktarındaki ve viskozitedeki artışın etkin maddenin dissolüsyon süresini etkilemediği görülmektedir.

In situ jel sistemleri, önce solüsyon formunda olmasına rağmen vücuda alındıktan sonra fizyolojik koşullara bağlı olarak jel formuna dönüşen polimerik yapıdaki formülasyonlar olup bu geçiş pH değişimi, sıcaklık, çözücü değişimi, ultraviyole ışınımı ve spesifik iyonların veya moleküllerin varlığı gibi farklı uyaranların birine veya bir kombinasyonuna bağlıdır. Bu tür özelliklere sahip salım sistemlerinin, farklı etkin maddelerin formülasyonlarının hazırlanmasında yaygın olarak kullanılabilmektedir. Çeşitli doğal ve sentetik polimerler *in situ* jel sistemleri hazırlanırken kullanılmaktadır (Mohanty, Bakshi, Simharaju, Haque ve Sahoo, 2018; H. Patel ve diğerleri, 2011; Scherlund, 2000).

In situ jel sistemlerine üç şekilde yaklaşılmaktadır. Bunlar fizyolojik uyaranlara bağlı indüklenen *in situ* jeller, sıcaklıkla indüklenen *in situ* jeller, pH ile tetiklenen *in situ* jellerdir. Sıcaklıkla indüklenen sistemler, yerinde jelleşme formülasyonlarında sıklıkla kullanılır ve jelleşmeyi sağlamak için vücut sıcaklığından başka bir ısıya gerek yoktur (Mohanty ve diğerleri, 2018; H. Patel ve diğerleri, 2011). Jellerin hazırlanmasında temel bileşenlerden biri polimerdir (Konatham ve diğerleri, 2021; Mohanty ve diğerleri, 2018).

In situ jel formülasyonu hazırlamak için mukoadesif özelliği de olan kopolimer Poloksamer 407 kullanılmıştır. Poloksamer molekülleri zikzak biçiminde bir yapılanma göstermektedirler. Artan sıcaklığa bağlı olarak bu yapı kapanmakta, buna bağlı olarak da viskozite artmakta ve sol halden jel hale geçiş meydana gelmektedir. Sol/jel geçiş sıcaklığı likit fazın jele dönüştüğü sıcaklık olarak tanımlanmaktadır. Bu sıcaklık, mukozaya uygulanması hedeflenen formülasyonlar için 30-37°C olmalıdır (Choi ve diğerleri, 1998; Karavana ve diğerleri, 2012; Kramaric A., Resman A., Kofler B., 1992; D. Patel, Patel, Prajapati, Patel ve Patel, 2012). Eğer jelasyon sıcaklığı yüksek olursa, formülasyon uygulandığı vücut boşluğunda jelleşemez; bu da hem kalıcılığın azalmasına hem de akmak suretiyle kaybın fazla olmasına neden olmaktadır. Düşük jelasyon sıcaklığı ise formülasyonun oda sıcaklığında jelleşmesine yol açarak formülasyonun hazırlanma amacından uzaklaşmasına sebep olmaktadır (Karavana ve diğerleri, 2012).

Bu çalışmada *in situ* jel formülasyonu hazırlamak için %10-12-13-14-16 ve 18 olmak üzere altı farklı oranda poloksamer 407 kullanılmıştır (Tablo 5). Hazırlanan *in situ* jel formülasyonlarının ilk önce jelasyon sıcaklığı saptanmıştır. Bu amaçla reometre cihazı ile çalışılmıştır. Jelasyon sıcaklığının saptanmasında viskozitenin belirgin olarak değişim gösterdiği ve $G' > G''$ olduğu bölge esas alınmıştır (Şekil 18). Tablo 21’de görüldüğü gibi en uygun jelasyon sıcaklığına (37°C) sahip formülasyon J3 kodlu *in situ* jel formülasyonudur. Buna göre formülasyondaki poloksamer 407 konsantrasyonu %14 olarak belirlenmiştir. Bundan sonraki çalışmalara bu formülasyonla devam edilmiş ve etkin madde varlığının jelasyon sıcaklığını değiştirmedeği görülmüştür.

In situ jel formülasyonlarının hazırlanması aşamasında meydana gelebilecek etkin madde kaybını belirlemek amacıyla etkin madde miktar tayini çalışması yapılmıştır. Tablo 25’de görüldüğü gibi Eletriptan hidrobromür yüksek oranlarda (>%99), formülasyondan geri elde edilmiştir.

Jel tipi formülasyonlarda ilacın gerek üretim aşamasında gerek ambalajlanmasında gerekse kullanımı sırasında optimum bir viskozite değerine ve uygun akış özelliklerine sahip olması önem taşımaktadır (Acartürk vd., 2007a). Bu amaçla J3 formülasyonunun reometre cihazı ile viskozite ve akış özellikleri incelenmiştir. Akış çalışmaları 25°C ve 37°C sıcaklıklarda; viskozite ve osilasyon çalışmaları ise 25°C’de sıvı halde oldukları için sadece 37°C’de yapılmıştır.

Şekil 18’de jel formülasyonlarına ait 25°C ve 37°C’deki viskozite-kayma oranı ve kayma gerilimi-kayma oranı grafikleri verilmiştir. Görüldüğü gibi tüm formülasyonların viskozitesi 37°C’de kayma hızı arttıkça azalmıştır. Jel formülasyonlarının 25°C’de Newtonian akış, 37°C’de ise non-Newtonian/pseudoplastik akış gösterdikleri bulunmuştur. Polimer çözeltileri ve polimerleri içeren yarı katı sistemlerin genelde pseudoplastik akış gösterdiği literatürde belirtilmiştir (Acartürk vd., 2007a). Baloglu ve arkadaşları (Baloglu, Karavana, ve diğerleri, 2011) yaptıkları bir çalışmada, poloksamer 407 ile hazırladıkları *in situ* jellerin pseudoplastik akış özelliğine sahip olduklarını göstermişlerdir.

Sıcaklığa duyarlı jeller ile yapılan akış çalışmalarının, uygulanan rotasyonel hareket nedeniyle sistemin parçalanmasına sebep olduğu, böylece sistemi daha akışkan hale getirdiği konusunda literatürde kayıtlar vardır (Deasy ve Quigley, 1991). Bu nedenle araştırmalarda jelin parçalanmadığı, bir bütün olarak kaldığı düşük osilasyon açısı kullanılarak yapılan osilasyon çalışmaları tercih edilmektedir.

Osilasyon çalışmaları sırasında iki farklı değere ulaşılır. Bunlardan birisi elastisitenin ölçüsü olan depo modülü G' , diğeri ise viskoz bir yapıyı tanımlayan G'' kayıp modülüdür. Yüksek konsantrasyondaki polimer çözeltilerinde polimer zincirleri arasında girişim olmaktadır. Eğer bu karışık zincirlerin birbirinden ayrılması için yeterli süre tanınırsa, yapılan osilasyon çalışmaları sonucunda viskoz modül, elastik modülden daha yüksek değerlere ulaşmaktadır ($G'' > G'$). Eğer zincirlerin açılımı için yeterince zaman olmaz ise $G' > G''$ bulunur ki bu durum polimerin katı benzeri bir

özellik taşıdığını göstermektedir (Ross-Murphy S. B. vd.,1997). Ayrıca yapısal olarak katı şekle yaklaştıkça uygulanan osilasyon sıklığına bağımlılık da azalmaktadır (Ikeda ve Nishinari, 2001).

Şekil 19’da jel formülasyonunun 37°C’de osilasyon sıklığına bağlı olarak gösterdiği değişim görülmektedir. Tüm reolojik özellikler incelendiğinde, 37°C’de J3 formülasyonunun jel tipi mekanik spektrum gösterdiği görülmektedir. Osilasyon sıklığından bağımsız jeller, Madsen ve arkadaşları (Madsen, Eberth ve Smart, 1998) tarafından da kuvvetli jel olarak tanımlanmaktadır.

Bukkal mukozaya uygulanan yarı katı preparatların, hastanın tedaviye uyumunu arttırabilmesi için belli mekanik özelliklere sahip olması gerekmektedir. Jelin primer ambalajından kolayca çıkabilmesi, kolay uygulanabilmesi ve ürünün istenen bölgede uzun süre dağılmadan kalabilmesi mukoadezif jellerin tasarımında önemli parametrelerdir. Biyoadezif jellerin mekanik özelliklerini tayin etmek için, TA-TX plus Texture Analyser ile TPA analizinin yapılması ve sonuçların değerlendirilerek uygun polimer tipinin ve oranının seçilmesi artık literatürde çok sık rastlanan bir uygulamadır (Jones, Lawlor ve Woolfson, 2003; Jones, Woolfson ve Djokic, 1996).

Çalışmada hazırlanan, *in situ* jel formülasyonunun sertlik, adeziflik, koheziflik, sıkıştırılabilirlik ve elastikiyet gibi mekanik özellikleri bu yolla incelenmiş ve elde edilen değerler Tablo 23’te gösterilmiştir.

Sertlik, formülasyonun uygulanabilirliği için önemli bir parametredir. Jellerin deformasyonunu sağlamak için gerekli kuvveti tanımlamaktadır. Bu parametre; jelin, istenen bölgeye uygulanabilirliğini ifade eder. İdeal jel formülasyonunun sertlik değerinin, bukkal mukozaya rahat uygulanabilmesi için düşük olması istenir (Jones ve diğerleri, 1996; Tanriverdi ve Özer, 2013). Formülasyonlarımızın sertlik değerinin (0.12 ± 0.03 g $\pm$ SS) literatüre göre uygun olduğu ve sertliğinin vücut sıcaklığında daha yüksek olduğu (0.26 ± 0.01 g $\pm$ SS) görülmektedir.

Sıkıştırılabilirlik, belli bir mesafe boyunca ürünün sıkıştırılabilmesi için gerekli işi tanımlamaktadır. Bu parametre, hazırlanan jelin taşıyıcı kabından alınabilme ve uygulanacak bölgede yayılabilme kolaylığını ifade eder. Jeli, taşıyıcı kabından kolayca alabilmek için ve mukozaya jelin kolayca yayılabilmesi için sıkıştırılabilirlik değerinin düşük olması gerekir. J3 formülasyonunun sıkıştırılabilirlik değeri oda

sıcaklığında 2.27 ± 0.995 g $\pm$ SS ve vücut sıcaklığında ise 3.62 ± 0.28 g $\pm$ SS olarak bulunmuştur. Formülasyonumuzun sıkışabilirlik değerinin literatüre göre uygun olduğu görülmektedir.

Adezif özellik formülasyonun biyoadezifliği konusunda bir fikir vermekte ve ürünün cihazın probundan ayrılması için gereken işin hesaplanması ile tanımlanmaktadır (Jones vd., 1996). Bukkal sistemlerin adezyonu nemli mukozaya uygulanmaları, tükürük salgılanması ve düşük kohezyon kuvvetleri yüzünden sınırlı olmaktadır. Tablo 23’de görüldüğü gibi J3 formülasyonu için bu değer 0.07 ± 0.04 g.s $\pm$ SS olarak saptanmıştır.

Kohezyon, jelin uygulandıktan sonra yapısal olarak tekrar eski halini almasının ölçüsünü tanımlamaktadır. Bu parametre, ürünün uygulama bölgesindeki performansını arttıran bir parametredir. Elde edilen bulgular incelendiğinde; formülasyonun koheziflik değerinin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (Baloglu, Karavana, ve diğerleri, 2011; Jones ve diğerleri, 1996)

Elastikiyet, deforme olmuş sistemin eski haline dönme yeteneğini göstermektedir. Bu değer düşük olması, elastikiyetin yüksek olduğu anlamına gelmektedir (Jones ve diğerleri, 1996). Elastikiyet değeri J3 formülasyonu için 0.92 ± 0.01 olarak bulunmuştur.

Mukozaya uygulanmak üzere tasarlanan ilaç formülasyonlarının mukozal yüzeyle olan ilişkisinin tanımlanması, ilaç şeklinin uygunluğunun kabul edilebilir olması için önemli bir parametredir. Çalışmada hazırlanan formülasyonların mukoadesyonunun tayini; rahatlıkla elde edilebilmesi ve homojen olması nedeniyle domuz mäsini çözültisi kullanılarak, Software-kontrollü penetrometre (TA-XT Plus Texture analiz) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen değerler TPA analizi sonucunda elde edilen adeziflik değerleriyle benzerlik göstermektedir (Tablo 23 ve Tablo 24).

Daha sonra *in situ* jel formülasyonuna etkin madde miktar tayini çalışması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 25’de verilmiştir. Elde edilen sonuca göre, seçilen yöntem sonucunda hazırlanan jel formülasyonunun homojen olduğu ve yüksek oranda etkin madde yüklemesinin yapılabildiği görülmektedir.

Jel formülasyonları kolloidal sistemlere göre etkin maddenin salım hızını azaltan sistemlerdir. Bir jel sisteminden etkin maddenin salınması için jel sisteminin erozyona uğraması ve etkin maddenin sistemden difüze olması gerekmektedir (Gupta ve Vyas, 2012). Hazırlanmış olan *in situ* jel formülasyonlarının *in vitro* salımları, literatürde çok yaygın olarak kullanılan diyaliz torbaları ile yapılmıştır. Formülasyonlar salım hızları bakımından değerlendirilmiştir. Şekil 19’da görüldüğü gibi J3 formülasyonu 4 saatin sonunda ~%93 oranında salım gerçekleştirmiştir.

Çalışmamızda geliştirdiğimiz yeni formülasyonların, epitelyal ve fibroblastik sağlıklı hücre hatları kullanılarak *in vitro* olarak sitotoksik etkilerinin olup-olmadığının incelenmesi hedeflenmiştir. *In vitro* sitotoksik testleri günümüzde yaygın olarak kullanılan çalışmalardır. Bu deneylerden elde edilecek bulgular ilerleyen çalışmalarda planlanacak *in vivo* testler için önemli verilere ulaşılmasına olanak sağlamaktadır.

Hücre kültürü çalışmaları yöntem 3.6’da belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar ise Tablo 26-Tablo 27’de ve ayrıca Şekil 21-Şekil 22’de görülmektedir.

In vitro hücre kültürü çalışmalarında geliştirilen formülasyonların epitel ve fibroblast hücreler üzerine sitotoksik etkisinin olmadığını belirlenmiştir. Bununla birlikte, geliştirilen her üç formülasyonun ve türevlerinin serbest elepترین hidrobromür etken maddesinin HEK-293T ve NIH-3T3 hücre hatları üzerine gösterdiği sitotoksik etkisini engellediği tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular topluca değerlendirildiğinde, hazırlanan formülasyonlarının biyolojik olarak geçimli, non-toksik ve ağız içine uygulanmak için uygun birer formülasyon olduklarını göstermektedir.

İlaçların raf ömrü boyunca ve hasta kullanımına ulaştığı ana kadar etkin ve güvenilir olmaları gerekmektedir. Stabilitate en önemli kalite göstergelerinden biridir. Bir ilacın stabilitesi denildiği zaman, birçok faktör bir arada değerlendirilmektedir. Örneğin bir dozaj şeklini oluşturan etkin maddenin kimyasal özellikleri, formüle giren yardımcı maddelerin ilaç molekülü ile etkileşimi, son ürünün yüksek sıcaklık, ışık ve rutubet gibi dış ortam şartları ile karşılaşma ihtimali bir farmasötik ürünün stabilitesini

belirler. Stabilite bir etkin maddeden beklenen farmakolojik etkinin görülebilmesi için ön şarttır (Acartürk vd., 2007a).

Bu çalışma kapsamındaki stabilite çalışmaları yöntem 3.5'te belirtildiği gibi yapılmış ve elde edilen veriler Tablo 28-33'de verilmiştir.

Ağızda dağılan tablet formülasyonlarında yapılan stabilite çalışmaları sonucunda etkin madde miktarında ve pH değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Ağızda dağılan F1 ve F2 film formülasyonlarında etkin madde miktarı ve pH değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Formülasyonun stabilite çalışmasının ara koşulda tekrarlanması ya da kontrollü oda sıcaklığında saklanması önerilmesi uygun olabilir.

In situ jel formülasyonu için ise, yapılan stabilite çalışmaları sonucunda etkin madde miktarında önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Eletriptan hidrobromür etkin maddesi kullanılarak hazırlanan Türkiye’de ve uluslararası kapsamda bukkal formülasyonlar ile ilgili yapılmış bilimsel çalışmalar bulunmasa da 3 farklı formülasyonu kapsayan bilimsel çalışmanın olmaması nedeniyle eletriptan hidroklorürün bukkal formülasyonlarının geliştirilmesi tez konusu olarak belirlenmiştir.

Migren, genellikle tek taraflı 4-72 saat arasında sürebilen baş ağrısı atakları ve beraberinde eşlik eden farklı semptomlarla karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15’i migren hastasıdır ve ülkemizde de migren hastalığı, nüfusumuzun %15-20’sini etkilemektedir.

Oral yolla ilaç uygulanmasının kolay olduğu durumlara ek olarak bukkal formülasyonların da avantajları göz önünde bulundurularak ağızda dağılan tablet, ağızda dağılan film ve *in situ* jel formülasyonları hazırlandı. İçlerinden en uygun formülasyonlar belirlendi.

Migren tedavisinde kullanılacak bukkal yolla uygulanacak bir formülasyonun tercih edilmesinin nedeni ilacın doğrudan bukkal mukozaya uygulanarak sistemik uygulamaya göre yan etkisinin azaltılması, biyoyararlanımın artırılması ve lokal olarak uygulama nedeniyle yutma güçlüğü çeken hastalarda daha etkin bir tedavi olanağının sağlanabilmesidir.

Çalışmamızda, etkin madde olarak seçilen, Eletriptan, CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmektedir ve kimyasal olarak kapalı formülü ise $C_{22}H_{27}BrN_2O_2S$ şeklindedir. Eletriptan hidrobromür, ikinci nesil triptan sınıfı bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 463.40 g/mol’dür. Migren tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat profilaktik amaçlı olarak tercih edilmemektedir.

Oral uygulama sonrasında plazmada 1,5 saat sonra en üst seviyeye çıkmaktadır. Eletriptan, yetişkinlerde orta ya da şiddetli migren ataklarının akut tedavisinde etkili olan, oral yoldan uygulanan, lipofilik, oldukça seçici bir serotonin 5-HT_{1B} / 1D reseptör agonistidir. 40 veya 80 mg oral dozun uygulanmasından sonra hızla emilir ve 30 dakika içinde plaseboyla kıyaslandığında anlamlı etki gösterdiği bilinmektedir.

Eletriptan genel olarak iyi tolere edilir, hastanın normal aktivitelerine hemen dönmesini sağlar, yaşam kalitesini iyileştirir ve uygun maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Eletriptan bu nedenlerle migren ataklarının hem akut hem de kronik tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneklerinden biridir. Sahip olduğu bu özellikleri, onu migren tedavisinde non-oral kullanım için ümit vaat eden bir ajan haline getirmiştir.

Tez kapsamında, tezin içeriği ve çalışma süresince yapılan deneysel analizler açısından, benzer veya daha ileri çalışmalar yapacak olan araştırmalara fikir vermesi, yol göstermesi amacıyla, eletriptan hidrobromür içeren farklı formülasyonlar kullanılarak ve ağızda dağılan tablet, ağızda dağılan film ve *in situ* jel formülasyonları hem mukoadezif özellikleri hem de bukkal mukozaya kolay uygulanabilir olmalarından dolayı seçilmiş ve literatürde önerilmiş olan *in vitro* çalışmalarla tabletlerin karakterizasyonları yapılmış, optimum formülasyona ulaşılmaya çalışmıştır.

Kapsamlı bir *in vitro* karakterizasyon çalışması yapıldıktan sonra, optimum olarak seçilen formülasyonlar ile NIH-3T3 ve HEK-293 hücre hatları kullanılarak WST-1 yöntemi ile sitotoksik etkinin incelenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmalarımız sonucunda hazırlanan Eletriptan Hidrobromür içeren bukkal formülasyonların migren tedavisinde bukkal yolla kullanılabilecek ve uygun özelliklere sahip aday formülasyonlar olduğu gösterilmiştir.

İlerleyen dönemde yapılacak farklı hücre kültürü çalışmaları ve *in vivo* çalışmalarla beraber formülasyonlarımızın geçiş özelliklerinin ve migren hastalığında etkinliğinin daha ayrıntılı olarak ortaya konması amaçlanmaktadır.

İyileştirilmiş olan formülasyonların uzun dönem ve stres koşulları altında stabilite çalışmaları yapılarak, formülasyonların raf ömrü boyunca kararlı kaldığının gösterilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, bu tez çalışması kapsamında, Türkiye’de ve dünyada az bulunan eletriptan hidrobromür içeren ağızda dağılan tablet, ağızda dağılan film ve *in situ* jel formülasyonlarının geliştirilmesi için ileri formülasyon çalışmalarına fikir sağlayacak olan formülasyonlar elde edilmiştir. Geliştirilmiş olan bu formülasyonlar optimize edilerek, hastaların tedaviye olan uyuncunun artacağı ve

tedaviden daha iyi sonuçların alınacağı ticari amaçlı formülasyon çalışmaları yapılabilir.



KAYNAKLAR

- Aarti, J., Sonali, J. ve Ganesh, D. (2014). Orodispersible tablets: A comprehensive review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 7(3), 368–375.
- Acartürk F., Ağabeyoğlu İ., Çelebi N., Değim T., Değim Z., Doğanay T., Takka S., Tırnaksız F. (2007). Modern Farmasötik Teknoloji: Reoloji, Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, Ankara, s. 391-394
- AlHusban, F., Perrie, Y. ve Mohammed, A. R. (2010). Formulation and characterisation of lyophilised rapid disintegrating tablets using amino acids as matrix forming agents. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75(2), 254–262. doi:10.1016/j.ejpb.2010.03.012
- Ali, S. I., Jahangir, M. A., Ahmed, M. M., Muheem, A., Shahab, M. S., Bhavani, P. D. ve Saleem, M. (2015). Development and in Vitro Evaluation of Mouth Dissolving Films of Captopril. *International Research Journal of Pharmacy*, 6(11), 760–764. doi:10.7897/2230-8407.0611148
- Amasya, G., Karavana, S. Y., Şen, T., Baloğlu, E. ve Tarımcı, N. (2012). Bioadhesive and mechanical properties of triamcinolone acetonide buccal gels. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 1–12.
- Antonaci, F., Ghiotto, N. ve Evangelista, M. (2011). An overview of the treatment options for acute migraine. *European Neurological Review*, 6(4), 265–269. doi:10.17925/ENR.2011.06.04.265
- Antonaci, F., Ghiotto, N., Wu, S., Pucci, E. ve Costa, A. (2016). Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*, 5(1), 1–14. doi:10.1186/s40064-016-2211-8
- Arya, A., Chandra, A., Sharma, V. ve Pathak, K. (2010). Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, 2(1), 576–583.
- Ashcroft, C. P., Hellier, P., Pettman, A. ve Watkinson, S. (2011). Second-generation process research towards eletriptan: A fischer indole approach. *Organic Process Research and Development*, 15(1), 98–103. doi:10.1021/op100251q

- Bala, R., Khanna, S., Pawar, P. ve Arora, S. (2013). Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3(2), 67. doi:10.4103/2230-973x.114897
- Baloglu, E., Ay Senyigit, Z., Karavana, S. Y., Vetter, A., Metin, D. Y., Hilmioglu Polat, S., ... Bernkop-Schnurch, A. (2011). In vitro evaluation of mucoadhesive vaginal tablets of antifungal drugs prepared with thiolated polymer and development of a new dissolution technique for vaginal formulations. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(8), 952–958. doi:10.1248/cpb.59.952
- Baloglu, E., Karavana, S. Y., Senyigit, Z. A., Hilmioglu-Polat, S., Metin, D. Y., Zekioglu, O., ... Jones, D. S. (2011). In-situ gel formulations of econazole nitrate: Preparation and in-vitro and in-vivo evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(10), 1274–1282. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01315.x
- Ban, E., Park, M., Jeong, S., Kwon, T., Kim, E. H., Jung, K. ve Kim, A. (2017). Poloxamer-based thermoreversible gel for topical delivery of emodin: Influence of P407 and P188 on solubility of emodin and its application in cellular activity screening. *Molecules*, 22(2). doi:10.3390/molecules22020246
- Bhambri, R., Mardekian, J., Liu, L. Z., Schweizer, E. ve Ramos, E. (2015). A review of the pharmacoeconomics of eletriptan for the acute treatment of migraine. *International Journal of General Medicine*, 8, 27–36. doi:10.2147/IJGM.S73673
- Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J. ve Simões, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, 206, 1–19. doi:10.1016/j.jconrel.2015.03.006
- Brniak, W., Jachowicz, R. ve Pelka, P. (2015). The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(4), 437–

- Capi, M., Curto, M., Lionetto, L., De Andrés, F., Gentile, G., Negro, A. ve Martelletti, P. (2016). Eletriptan in the management of acute migraine: An update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(5), 414–423. doi:10.1177/1756285616650619
- Chandrasekhar, R., Hassan, Z., AlHusban, F., Smith, A. M. ve Mohammed, A. R. (2009). The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(1), 119–129. doi:10.1016/j.ejpb.2008.11.011
- Chaturvedi, A. K., Singh, U. K. ve Verma, A. (2011). Fast disintegrating tablet technology: Newly prospects. *Pharma Research*, 5(2), 294–304.
- Choi, H. G., Jung, J. H., Ryu, J. M., Yoon, S. J., Oh, Y. K. ve Kim, C. K. (1998). Development of in situ-gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository. *International Journal of Pharmaceutics*, 165(1), 33–44. doi:10.1016/S0378-5173(97)00386-4
- Cilurzo, F., Musazzi, U. M., Franzé, S., Selmin, F. ve Minghetti, P. (2018). Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discovery Today*, 23(2), 251–259. doi:10.1016/j.drudis.2017.10.003
- Datta, N., Pal, M., Roy, U., Mitra, R. ve Pradhan, A. (2014). World Journal of Pharmaceutical Research. *Infection*, 13(January 2014), 15.
- Deasy, P. B. ve Quigley, K. J. (1991). Rheological evaluation of deacetylated gellan gum (Gelrite) for pharmaceutical use. *International Journal of Pharmaceutics*, 73(2), 117–123. doi:10.1016/0378-5173(91)90034-L
- Diamond, S. (2001). A fresh look at migraine therapy: New treatments promise improved management. *Postgraduate Medicine*, 109(1), 49–60. doi:10.3810/pgm.2001.01.822
- Diener, H. C., Peil, H. ve Aicher, B. (2011). The efficacy and tolerability of a fixed

combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: A post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel g. *Cephalalgia*, 31(14), 1466–1476. doi:10.1177/0333102411419682

Diener, Hans Christoph. (2005). Eletriptan in migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 5(1), 43–53. doi:10.1586/14737175.5.1.43

Diener, Hans Christoph, Pfaffenrath, V., Pageler, L., Peil, H. ve Aicher, B. (2005). The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: A multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group st. *Cephalalgia*, 25(10), 776–787. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x

Dixit, R. P. ve Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, 139(2), 94–107. doi:10.1016/j.jconrel.2009.06.014

Dobetti, L. (2000). Fast-melting tablets: Developments and technologies. *Pharmaceutical Technology Europe*, 12(9).

Dressman, Amidon, Reppas, and S. (1998). Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms.

Dunder, K., Lind, L., Zethelius, B., Berglund, L. ve Lithell, H. (2003). Infarction : Population Based Cohort Study, 326(March), 1–5.

Ephross, S. A. ve Sinclair, S. M. (2014). Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache*, 54(7), 1158–1172. doi:10.1111/head.12375

Esim, O., Savaser, A., Kurbanoglu, S., Ozkan, C. K., Ozkan, S. A. ve Ozkan, Y. (2017). Development of assay for determination of eletriptan hydrobromide in loaded PLGA nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 142, 74–83. doi:10.1016/j.jpba.2017.05.002

European Medicines Agency. (2018). ICH guideline M9 on biopharmaceutics

- classification system based biowaivers. *Ema*, 44(August), 1–17.
- Evans, D. C., O'Connor, D., Lake, B. G., Evers, R., Allen, C. ve Hargreaves, R. (2003). Eletriptan metabolism by human hepatic CYP450 enzymes and transport by human P-glycoprotein. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(7), 861–869. doi:10.1124/dmd.31.7.861
- Gaikwad, V. L., Bhatia, M. S. ve Singhvi, I. J. (2013). Effect of polymeric properties on physical characteristics of fast disintegrating ibuprofen tablets: A statistical approach. *Der Pharmacia Lettre*, 5(3), 140–147.
- Garima Yadav, A. K. and S. B. (2012). Yadav et al 2008.pdf, 3(03), 728–736.
- Gauri, S. ve Kumar, G. (2012). Fast Dissolving Drug Delivery And Its Technologies. *The Pharma Innovation*, 1(2), 34–39.
- Ghosh, T., Ghosh, A. ve Prasad, D. (2011). A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 1–7.
- Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J., ... Macrae, A. (2003). Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*, 60(6), 935–940. doi:10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9
- Giffin, Nicola J, Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J. ve Goadsby, P. J. (2016). GLOSSARY ICHD 5 International Classification of Headache Disorders. *Neurology* ®, 87, 309–313.
- Gilmore, B. ve Michael, M. (2011). Treatment of acute migraine headache. *American Family Physician*, 83(3), 271–280.
- Glycol, P. ve Priyanka, P. (2014). Development and Optimization of Fast Dissolving Orodispersible Film of, 5(12), 5539–5547. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5539-47
- Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J. ve Douroumis, D. (2011). Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs)

- containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(2), 275–284. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.04.007
- Gupta, M. ve Vyas, S. P. (2012). Development, characterization and in vivo assessment of effective lipidic nanoparticles for dermal delivery of fluconazole against cutaneous candidiasis. *Chemistry and Physics of Lipids*, 165(4), 454–461. doi:10.1016/j.chemphyslip.2012.01.006
- Hirani, J. J., Rathod, D. A. ve Vadalia, K. R. (2009). Orally disintegrating tablets: A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 161–172. doi:10.4314/tjpr.v8i2.44525
- Hiremath, P., Nuguru, K. ve Agrahari, V. (2018). *Material attributes and their impact on wet granulation process performance. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm*. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-810460-6.00012-9
- Huang, W., Shi, Y., Wang, C., Yu, K., Sun, F. ve Li, Y. (2013). Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative. *Powder Technology*, 246, 379–394. doi:10.1016/j.powtec.2013.05.042
- Ikeda, S. ve Nishinari, K. (2001). “Weak gel”-type rheological properties of aqueous dispersions of nonaggregated κ -carrageenan helices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(9), 4436–4441. doi:10.1021/jf0103065
- Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M. I., Jabeen, F. ve Khan, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 537–546. doi:10.1016/j.jsps.2015.02.024
- Jadon, R. S., Nayak, S., Amlan, S., Vaidya, V. D., Khemariya, P., Sumbhate, S. ve Nayak, S. (2011). Taste masking of Lornoxicam by polymer carrier system and formulation of oral disintegrating tablets. *International Journal of Drug Delivery*, 1(1), 27–31. doi:10.5138/ijdd.2009.0975.0215.01003
- Jeong, S. H., Takaishi, Y., Fu, Y. ve Park, K. (2008). Material properties for making

fast dissolving tablets by a compression method. *Journal of Materials Chemistry*, 18(30), 3527–3535. doi:10.1039/b800209f

Jones, D. S., Bruschi, M. L., de Freitas, O., Gremião, M. P. D., Lara, E. H. G. ve Andrews, G. P. (2009). Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. *International Journal of Pharmaceutics*, 372(1–2), 49–58. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.01.006

Jones, D. S., Lawlor, M. S. ve Woolfson, A. D. (2003). Rheological and mucoadhesive characterization of polymeric systems composed of poly(methylvinylether-co-maleic anhydride) and poly(vinylpyrrolidone), designed as platforms for topical drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(5), 995–1007. doi:10.1002/jps.10357

Jones, D. S., Woolfson, A. D., Brown, A. F., Coulter, W. A., McClelland, C. ve Irwin, C. R. (2000). Design , characterisation and preliminary clinical evaluation of a novel mucoadhesive topical formulation containing tetracycline for the treatment of periodontal disease, 67, 357–368.

Jones, D. S., Woolfson, A. D. ve Djokic, J. (1996). Texture profile analysis of bioadhesive polymeric semisolids: mechanical characterization and investigation of interactions between formulation components. *Journal of Applied Polymer Science*, 61(12), 2229–2234. doi:10.1002/(SICI)1097-4628(19960919)61:12<2229::AID-APP24>3.0.CO;2-0

Jung, S. Y., Kim, D. W., Seo, Y. G., Woo, J. S., Yong, C. S. ve Choi, H. G. (2012). Development of sildenafil-loaded orally disintegrating tablet with new lactate salt. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(5), 635–641. doi:10.3109/03639045.2011.621432

Karavana, S. Y., Rençber, S., Ay, Z. ve Baloglu, E. (2012). A New In-Situ Gel Formulation of Itraconazole for Vaginal Administration, 2012(October), 417–426.

- Kaube, H., Katsarava, Z., Przywara, S., Drepper, J., Ellrich, J. ve Diener, H.-C. (2002). Acute migraine headache. *Neurology*, 58(8), 1234–1238. doi:10.1212/wnl.58.8.1234
- Kelman, L. (2004). The premonitory symptoms (Prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*, 44(9), 865–872. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x
- Klancke, J. (2003). Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissolution Technologies*, 10(2), 6–8. doi:10.14227/DT100203P6
- Klln, B., Nilsson, E. ve Otterblad Olausson, P. (2011). Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: A register study in Sweden. *Drug Safety*, 34(8), 691–703. doi:10.2165/11590370-000000000-00000
- Konatham, M., Gorle, M. T., Pathakala, N., Bakshi, V., Mamidisetti, Y. D., Chinthakindi, P. ve Jadi, R. K. (2021). In situ gel polymers: A review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(1), 86–90. doi:10.22159/ijap.2021v13i1.39504
- Koren, G., Florescu, A., Costei, A. M., Boskovic, R. ve Moretti, M. E. (2006). Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: A meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(5), 824–829. doi:10.1345/aph.1G428
- Kramaric A., Resman A., Kofler B., Z. J. (1992). Thermoreversible Gel as a Liquid Pharmaceutical Carrier for a Galenic Formulation, European Patent.
- Kumar, G. P., Phani, A. R., Prasad, R. G. S. V., Sanganal, J. S., Manali, N., Gupta, R., ... Raju, D. B. (2014). Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: Film characterization and drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1–2), 146–152. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.05.033
- Kurra, P. ve Babu, P. S. (2017). ORODISPERSIBLE TABLETS : Recent Advances in Manufacturing Technologies and Future, (July).
- Landová, H., Vetchý, D., Gajdziok, J., Doležel, P., Muselík, J., Dvořáčková, K., ... Knotek, Z. (2014). Evaluation of the influence of formulation and process

- variables on mechanical properties of oral mucoadhesive films using multivariate data analysis. *BioMed Research International*, 2014. doi:10.1155/2014/179568
- Levin, M. (2014). Opioids in headache. *Headache*, 54(1), 12–21. doi:10.1111/head.12266
- MacGregor, E. A. (2014). A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *International Journal of Women's Health*, 6(1), 523–535. doi:10.2147/IJWH.S63444
- Madasu, S. B., Vekariya, N. A., Hari Kiran, M. N. V. D., Gupta, B., Islam, A., Douglas, P. S. ve Babu, K. R. (2012). Synthesis of compounds related to the anti-migraine drug eletriptan hydrobromide. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 1400–1405. doi:10.3762/bjoc.8.162
- Madsen, F., Eberth, K. ve Smart, J. D. (1998). A theological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a homogenised mucus gel. *Biomaterials*, 19(11–12), 1083–1092. doi:10.1016/S0142-9612(98)00037-4
- Mahde, B. W. (2013). Formulation and evaluation of gastroretentive floating tablet of bromocriptine mesilate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(SUPPL.1), 361–365.
- Mannix, L. K., Loder, E., Nett, R., Mueller, L., Rodgers, A., Hustad, C. M., ... Skobieranda, F. (2007). Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: Two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia*, 27(5), 414–421. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01313.x
- Mohanty, D., Bakshi, V., Simharaju, N., Haque, M. A. ve Sahoo, C. (2018). Insitu 2018, (July).
- Morales, J. O. ve McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187–199. doi:10.1016/j.ejpb.2010.11.023

- Musazzi, U. M., Khalid, G. M., Selmin, F., Minghetti, P. ve Cilurzo, F. (2020). Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 576, 118963. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118963
- Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A., ... Gupta, N. (2011). Orally disintegrating tablets : Formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 35–45.
- Nagarwal, R. ve Pandit, J. (2008). Phase Transition System: Novel Oral In-Situ Gel. *Current Drug Delivery*, 5(4), 282–289. doi:10.2174/156720108785914952
- Nagasamy, V. D., Kiran, H. C., Shashikumar., S., Karmacharyaa, J., Veeramachaneni, K. P., Korsaraju, B. ve Shrestha, A. (2015). Orally disintegrating tablets (ODTs) - A comprehensive review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(08), 382–404.
- Olesen, J., Bes, A., Kunkel, R., Lance, J. W., Nappi, G., Pfaffenrath, V., ... Wöber-Bingöl, C. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629–808. doi:10.1177/0333102413485658
- Padmasri, B., Nagaraju, R. ve Prasanth, D. (2020). A comprehensive review on in situ gels. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(6), 24–33. doi:10.22159/ijap.2020v12i6.38918
- Pandey, P. ve Dahiya, M. (2016). Oral Disintegrating Tablets: A Review. *Ijpr*, 5(1), 50–62.
- Patel, D., Patel, D., Prajapati, J., Patel, U. ve Patel, V. (2012). Formulation of thermoresponsive and buccal adhesive in situ gel for treatment of oral thrush containing poorly water soluble drug bifenazole. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(SUPPL.), 116–117. doi:10.4103/0975-7406.94163
- Patel, H., Patel, P., Brahmabhatt, T. ve Suthar, M. (2011). In-situ gelling system: A review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 217–221.
- Patil, C. ve Das, S. (2011). Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of lamotrigine orally disintegrating tablets.

African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 5(1), 76–82.
doi:10.5897/ajpp10.279

Peh, K. K. ve Wong, C. F. (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 2(2), 53–61.

Prabhakar, V., Shivendra, A., Rajni, C. ve Saurabh, S. (2012). Fast dissolving tablets: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 16(1), 17–24.

Prajapati, B. G. ve Ratnakar, N. (2009). A review on recent patents on fast dissolving drug delivery system. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 790–798.

Prateek, S., Ramdayal, G., Kumar, S. U. ve Ashwani, C. (2012). Fast Dissolving Tablets: a New Era in Novel Drug Delivery System. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(9), 59–64.

Preis, M., Pein, M. ve Breitzkreutz, J. (2012). Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics*, 4(4), 551–562. doi:10.3390/pharmaceutics4040551

Pringsheim, T., Davenport, W. J. ve Dodick, D. (2008). Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: Evidence-based review. *Neurology*, 70(17), 1555–1563.
doi:10.1212/01.wnl.0000310638.54698.36

Rasmussen, B. K. ve Olesen, J. (1992). Migraine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. *Cephalalgia*, 12(4), 221–228.
doi:10.1046/j.1468-2982.1992.1204221.x

Rathod, S., Phansekar, M., Bhagwan, A. ve Surve, G. (2013). A review on mouth dissolving tablets. *Indian Drugs*, 50(11), 5–14.

Ray, C., Arora, V. ve Sharma, V. (2012). Fast Dissolving Tablets-A Novel Drug

Delivery System For Pediatric & Geriatric Patient. *International Bulletin of Drug Research*, 1(2), 55–70.

Ross-Murphy S. B. (1997). Rheological Methods. In: Physical Techniques for the Study of Food Biopolymers. ed: Ross-Murphy S.B., Blackie Academic & Professional, London, U.K., p. 343-392

Sachin Parmar, Amit Gangwal, N. S. D. (2011). *** Scholars *** Scholars Research Library ***. *Scholars Research Library*, 2(4), 373–383.

Sahoo, S., Mishra, B., Biswal, P., Panda, O., Mahapatra, S. ve Jana, G. (2010). Fast Dissolving Tablet: As a potential drug delivery system. *Drug invention today*, 2(2), 130–133.

Salehi, S. ve Boddohi, S. (2017). New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Progress in Biomaterials*, 6(4), 175–187. doi:10.1007/s40204-017-0077-7

Salehi, S. ve Boddohi, S. (2019). Design and optimization of kollicoat ® IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride. *Materials Science and Engineering C*, 97, 230–244. doi:10.1016/j.msec.2018.12.036

Sandri, G., Bonferoni, M. C., Ferrari, F., Rossi, S. ve Caramella, C. (2006). Differentiating factors between oral fast-dissolving technologies. *American Journal of Drug Delivery*, 4(4), 249–262. doi:10.2165/00137696-200604040-00007

Sandri, G., Bonferoni, M. C., Rossi, S., Ferrari, F., Mori, M., Del Fante, C., ... Caramella, C. (2011). Platelet lysate formulations based on mucoadhesive polymers for the treatment of corneal lesions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(2), 189–198. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01208.x

Sandrini, G., Perrotta, A., Tassorelli, C. ve Nappi, G. (2009). Eletriptan, 1587–1598.

Sanford, M. (2012). Frovatriptan: A review of its use in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*, 26(9), 791–811. doi:10.2165/11209380-000000000-00000

- Scherlund, M. (2000). In Situ Gelling Drug Delivery Systems for Periodontal Anaesthesia, 9(3), 3–4.
- Shaik, M. M. ve Gan, S. H. (2015). Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *BioMed Research International*, 2015. doi:10.1155/2015/469529
- Shukla, D., Chakraborty, S., Singh, S. ve Mishra, B. (2009). Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology. *Scientia Pharmaceutica*, 77(2), 309–326. doi:10.3797/scipharm.0811-09-01
- Siddiqui, N., Garg, G. ve Sharma, P. K. (2010). Fast dissolving tablets: Preparation, characterization and evaluation: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(2), 87–96.
- Singh, N., Gill, V., Gill, P. ve Singh, S. (2013). International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS) CHRONOPHARMACEUTICAL DRUG DELIVERY SYSTEM-A GUIDED THERAPY, 3(4), 84–87.
- Somwanshi, S. V. ve Thonte, S. S. (2018). Formulation Development and in vitro Evaluation of Eletriptan Fast Dissolving Oral Films. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 10(6), 447–453. doi:10.25004/ijpsdr.2018.100604
- Sowjanya, P., Subashini, D. ve Rakesh, S. (2015). Research and Reviews : Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences A Review on Method development and validation by HPLC, 4(1), 42–50.
- Swamivelmanickam, M. Manavalan, R. ve Valliappan, K. (2010). Swamivelmanickam et al. ., *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(12), 43–55.
- Syed, S. M., Marathe, R. P. ve Mahaparale, P. R. (2020). Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Determination of Eletriptan HBr. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(01), 69–72. doi:10.35652/igjps.2020.10109

- Szumilo, M., Belniak, P., Swiader, K., Holody, E. ve Poleszak, E. (2017). Assessment of physical properties of granules with paracetamol and caffeine. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(6), 900–905. doi:10.1016/j.jsps.2017.02.009
- Tanriverdi, S. T. ve Özer, Ö. (2013). Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(4–5), 628–636. doi:10.1016/j.ejps.2012.12.014
- Tomar, A., Sharma, K., Chauhan, N. S., Mittal, A. ve Bajaj, U. (2012). Available online <http://www.ijddr.in> Covered in Official Product of Elsevier , The Netherlands SJR Impact Value 0 . 03 & H index 2 © 2012 IJDDR Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Film of Dicyclomine as potential route of Buccal Delivery, 4(2), 408–417.
- Tuchman, M., Hee, A., Emeribe, U. ve Silberstein, S. (2006). Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs*, 20(12), 1019–1026. doi:10.2165/00023210-200620120-00005
- U.S. Department of Health and Human Services ve Administration, F. and D. (1977). Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. 2018. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica*, 3(1), 3–5.
- Usman, S., Ejaz, R. R. ve Safdar, K. A. (2017). Formulation development and optimization of orally disintegrating tablets of montelukast sodium by design-expert. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(9), 1701–1709. doi:10.4314/tjpr.v17i9.3
- Velmurugan, S., and S. V. (2010). Oral disintegrating tablets: An overview. *Int. J. Chem. Pharm. Sci.*, 1(2), 1–12.
- Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Crediet, S., Gerrits, E., Lesschen, M. A., Hinrichs, W. L. J., ... Frijlink, H. W. (2015). Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, 478(1), 155–163.

doi:10.1016/j.ijpharm.2014.11.013

Wagh, M. A., Kothawade, P. D., Salunkhe, K. S., Chavan, N. V. ve Daga, V. R. (2010). Techniques used in orally disintegrating drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery*, 2(2), 98–107. doi:10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02018

Worthington, I., Pringsheim, T., Gawel, M. J., Gladstone, J., Cooper, P., Dilli, E., ... Becker, W. J. (2013). *Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* (C. 40). doi:10.1017/s0317167100017819

Zhang, D., Sun, P., Li, P., Xue, A., Zhang, X., Zhang, H. ve Jin, X. (2013). A magnetic chitosan hydrogel for sustained and prolonged delivery of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of bladder cancer. *Biomaterials*, 34(38), 10258–10266. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.027

ÖZGEÇMİŞ

Simge ARARAT

2013 yılında Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2018 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans eğitimimi tamamladım ve aynı yıl Ege Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım.

2018 yılında Manisa Özel Sekiz Eylül Hastanesi'nde ve 2019 yılında Balıkesir Özel Sevgi Hastanesi'nde hastane eczacısı ve beraberinde mesul müdür olarak çalıştım. 2020 yılında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi'ne atandım ve halen hastane eczacısı görevimi sürdürmekteyim.

