



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

**JELATİN-KİTOSAN ESASLI POLİMERİK FİMLERİN
HAZIRLANMASI VE İNCELENMESİ**

FATMA EBRU KOÇ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.TUBA GÜRKAYNAK ALTINÇEKİÇ**

**KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
PROSES VE REAKTÖR TASARIMI PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 11.01.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliğı Anabilim Dalı, Proses ve Reaktör Tasarımı Programı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ


Doç. Dr. Tuba Gürkaynak ALTINÇEKİÇ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi


Prof. Dr. Muzaffer YAŞAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi


Prof. Dr. Hüseyin DELİGÖZ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi


Prof. Dr. Belma Kın ÖZBEK
Yıldız Teknik Üniversitesi
Kimya-Metalurji Fakültesi


Prof. Dr. Atıf KOCA
Marmara Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

ÖNSÖZ

Öncelikle, doktora tez çalışmalarım sırasında gösterdiği her türlü anlayış, destek ve yardımlarından dolayı Sevgili Hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Gürkaynak'a en içten şükranlarımı sunarım. Yine tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Tuba Gürkaynak Altınçekiç'e teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarımı yaptığım Aksuvital A.Ş. Kalite Kontrol ve Ar-Ge Laboratuvarı sorumlusu Kimya Yüksek Mühendisi Sayın Ayşe Akan'a, amirim Sayın Çağlar Kulu'ya çok teşekkür ederim.

Tez denemelerimde ve sonuçlarımın değerlendirilmesinde yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Hasine Kaşgöz'e, Sayın Doç. Dr. Ali Durmuş'a Sayın Doç. Dr. Solmaz Akmaz'a, Dr. Öğr. Üyesi Sayın Gülşen Albayrak Arı'ya teşekkür ederim.

Son olarak, maddi manevi her zaman yanımda olan ve sabır gösteren çok değerli oğluma, tatlı kızıma, sevgili eşime, her daim dualarını üzerimde hissettiğim anneme ve babama sonsuz minnetlerimi sunarım.

Ocak 2019

Fatma Ebru KOÇ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xiii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	xv
SUMMARY.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR.....	3
2.1. BİYOPOLİMERLER.....	3
2.2. BİYOPOLİMERİK İNCE FİLM İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ.....	4
2.3. FİLM ÜRETİM TEKNİKLERİ.....	5
2.3.1. Çözelti Döküm Yöntemi.....	5
2.3.2. Sıcak Eriyik Çekme Yöntemi.....	8
2.4. FİLM KALİTESİNİN BELİRLENMESİ.....	10
2.4.1. Kalınlık ve Ağırlık.....	10
2.4.2. Mekanik ve Fiziksel Özellikler.....	11
2.4.3. Şişme Özelliği.....	15
2.4.4. Yüzey Morfolojisinin Belirlenmesi.....	16
2.4.5. İlaç Salım Profilinin Belirlenmesi.....	17
2.5. İNCE POLİMERİK FİMLER İÇİN İLAÇ SALIM YOLLARI.....	18
2.5.1. İnce Film Oral Yolla Salım Sistemi.....	18
2.5.2. İnce Film Oküler Yolla Salım Sistemi.....	19
2.5.3. İnce Film Transdermal Yolla Salım Sistemi.....	20
2.6. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ.....	21
2.6.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler.....	22
2.6.1.1. I. Fick Kanunu.....	24
2.6.1.2. II. Fick Kanunu.....	24
2.6.1.3. Difüzyonda Denge.....	25

2.6.1.4. <i>Membran Sistemler</i>	28
2.6.1.5. <i>Matriks Sistemler</i>	29
2.6.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	29
2.6.2.1. <i>Biyoparçalanabilir Sistemler</i>	30
2.6.2.2. <i>Zincire Takılı Sistemler</i>	30
2.6.3. Çözücü Kontrollü Sistemler.....	30
2.6.4. Osmotik Kontrollü Sistemler.....	31
2.7. STABİLİTE VE İLAÇ SALIM KİNETİĞİ.....	32
2.7.1. Stabilite.....	32
2.7.2. İlaç Salım Kinetiği.....	33
2.7.2.1. <i>Sıfırıncı Mertebe</i>	34
2.7.2.2. <i>Birinci Dereceden Kinetik</i>	34
2.7.2.3. <i>Higuchi modeli</i>	35
2.7.2.4. <i>Hixson-Crowell modeli</i>	35
2.7.2.5. <i>Korsmeyer-Peppas modeli</i>	35
2.7.2.6. <i>Baker –Lonsdale Modeli</i>	35
2.7.2.7. <i>Hopfenberg modeli</i>	36
2.8. JELATİN HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	36
2.9. KİTOSAN HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	38
2.10. GENİPİN HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	40
2.11. KULLANILAN MODEL İLAÇLAR.....	41
2.11.1. <i>Metilen Mavisi</i>	41
2.11.2. <i>Kafein</i>	42
2.11.3. <i>Ranitidin</i>	43
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	45
3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	44
3.1.1. <i>Jelatin</i>	44
3.1.2. <i>Kitosan</i>	44
3.1.3. <i>Genipin</i>	44
3.1.4. <i>Gliserin</i>	44
3.1.5. <i>Metilen Mavisi</i>	44
3.1.6. <i>Kafein</i>	44

3.1.7.Ranitidin.HCl.....	44
3.1.8. Tampon Çözeltiler.....	45
3.2.KULLANILAN CİHAZLAR.....	45
3.2.1. Analitik Terazî.....	45
3.2.2. Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı.....	45
3.2.3. pH-Metre.....	45
3.2.4.DMA (Dinamik Mekanik Analiz) Cihazı.....	46
3.2.5. UV-Vıs Spektrofotometresi.....	46
3.2.6. SEM (Taramalı Elektron Mikroskopu).....	46
3.2.7. Saf Su Cihazı.....	47
3.3.YÖNTEMLER.....	48
3.3.1. Filmlerin Hazırlanması.....	48
3.3.1.a. Tek Jelatin İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	48
3.3.1.b. Jelatin-Kitosan İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	48
3.3.1.c. Jelatin-Kitosan-Genipin İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	50
3.3.1.d. Jelatin-Kitosan-Genipin-Metilen Mavisi İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	50
3.3.1.e. Jelatin-Kitosan-Genipin-Kafein İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	51
3.3.1.f. Jelatin-Kitosan-Genipin-Ranitidin İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	52
3.3.2.Hazırlanan Tüm Filmlerden Model İlaç Salım Denemelerinin Yapılması.....	54
3.3.3.Hazırlanan Filmlerin Mekanik Testleri ve Morfolojik İncelemeleri.....	55
4. BULGULAR	
566	
4.1.HAZIRLANAN FİMLERİN SEM ANALİZLERİ.....	56
4.2.HAZIRLANAN FİMLERİN ŞİŞME MİKTARLARININ BELİRLENMESİ.....	57
4.3.HAZIRLANAN FİMLERDE ÇAPRAZ BAĞLANMA ORANININ NİNHİDRİN TESTİ İLE BELİRLENMESİ.....	59
4.4.MEKANİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ.....	60
4.5.HAZIRLANAN FİMLERDEN MODEL İLAÇLARIN SALIM PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ.....	63
4.5.1.Metilen Mavisinin Salım Profilinin İncelenmesi.....	63
4.5.2.Kafeinli Filmlerin Salım Profilinin İncelenmesi.....	66
4.5.3.Ranitidinli Filmlerin Salım Profilinin İncelenmesi.....	69
4.6. 13C NMR ANALİZLERİ.....	73

5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	92

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. Kandaki ilaç konsantrasyonu ile ilacın alım şekli arasındaki karşılaştırma grafiği	2
Şekil 2.1.Çözelti döküm yöntemi akış şeması.....	6
Şekil 2.2. Çözelti döküm yöntemi makinesi	9
Şekil 2.3.Sıcak eriyik çekme yöntemi akış şeması.....	9
Şekil 2.4.Sıcak eriyik çekme yöntemi makinesi (Ekstruder).	10
Şekil 2.5. Dijital mikrometre.....	11
Şekil 2.6. Vernier kapiler.	11
Şekil 2.7. Doğrusal elastik deformasyona uğrayan bir malzemenin.....	12
Şekil 2.8. Young Modülüne bağlı polimerlerin özellikleri.	13
Şekil 2.9. Doku analiz Cihazı.....	14
Şekil 2.10. Dinamik mekanik analiz cihazı.....	15
Şekil 2.11. Dinamik mekanik analiz cihazı.....	15
Şekil 2.12. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	16
Şekil 2.13. Franz difüzyon hücresi.....	17
Şekil 2.14. Bukkal ve dilaltı ince filmler.....	18
Şekil 2.15. Transdermal (cilt) filmler.....	21
Şekil 2.16.Kütle transferi ile konsantrasyon değişimi.....	23
Şekil 2.17. Difüzyon hücresi	26
Şekil 2.18. Verici ve alıcı odalar arası konsantrasyon profili	26
Şekil 2.19. Membran sistemler.....	28
Şekil 2.20. Membran sistemden ilaç molekülünün salımı.....	28
Şekil 2.21. Matriks sistemler.....	29

Şekil 2.22. Biyoparçalanabilir sistemler.....	29
Şekil 2.23. Zincire takılı sistemler.....	30
Şekil 2.24. Çözücü kontrollü sistemler	30
Şekil 2.25. Osmotik kontrollü sistemler.....	31
Şekil 2.26. Jelatinin kimyasal yapısı	38
Şekil 2.27. Kitinin kimyasal yapısı	39
Şekil 2.28. Kitosanın kimyasal yapısı	40
Şekil 2.29. <i>Gardenia jasminoides</i>	41
Şekil 2.30. Genipinin kimyasal yapısı.....	41
Şekil 2.31. <i>Fruits of Genipa Americana</i>	41
Şekil 2.32. Genipin-kitosan çapraz bağlanma reaksiyonu	42
Şekil 2.33. Jelatin-genipin çapraz bağlanma reaksiyonu	42
Şekil 2.34. Metilen mavisi.....	43
Şekil 2.35.Kafein.....	43
Şekil 2.36. Ranitidin.HCl	44
Şekil 3.1. Analitik Hassas Terazî.	46
Şekil 3.2. Isıtıcılı manyetik karıştırıcı.	46
Şekil 3.3. Masaüstü pH-metre.	46
Şekil 3.4. Dinamik mekanik analiz cihazı.....	47
Şekil 3.5. UV-Visible spektrofotometresi.	47
Şekil 3.6. Taramalı elektron mikroskobu.....	47
Şekil 3.7. Saf su cihazı	48
Şekil 3.8.(a) %5-25 oranında jelatin-%0,5 Kitosan kullanılarak dökülmüş filmler.....	51
Şekil 3.9. Filmlerin hazırlanmasının şematik gösterimi.....	53
Şekil 3.10. İş akış şeması	53
Şekil 3.11. MB yüklü filmlerde yapılan salım denemeleri	54
Şekil 3.12. Metilen mavisi için standart grafiği	54

Şekil 3.13. Kafein için standart grafiği.....	55
Şekil 3.14. Ranidin.HCl için standart grafiği	55
Şekil 4.1.Genipinsiz (a) ve %1,5 genipin (b) içeren filmlerin SEM fotoğrafları	56
Şekil 4.2.%0,75genipin (a) ve %1,5genipin (b) içeren kafeinli filmlerin SEM fotoğrafları.....	56
Şekil 4.3.Tek jelatinli filmlerin % şişme değerleri sütun grafiği	58
Şekil 4.4. Jelatin-Kitosan-Genipin içeren filmlerin % şişme değerleri.....	58
Şekil 4.5. Çapraz bağlanma oranının grafiksel gösterimi	60
Şekil 4.6. Filmlerin sünme testi ile ölçülen zamana bağlı uzama ve geri kazanım davranışları	60
Şekil 4.7. G0 ve G5 kod.lu filmlerin oda sıcaklığında, %5 uzama koşulundaki gerilim gevşeme eğrileri.....	61
Şekil 4.8. G0 ve G5 kod.lu filmlerin oda sıcaklığında, %5 uzama koşulundaki bağlı gevşeme eğrileri.....	62
Şekil 4.9.pH1,5'da metilen mavili filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.....	63
Şekil 4.10.pH1,5 için MB maksimum % salım miktarları	64
Şekil 4.11. pH8,0'de metilen mavili filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.....	64
Şekil 4.12. pH8,0 için MB maksimum % salım miktarları	65
Şekil 4.13. Kafein içeren filmler	66
Şekil 4.14. pH1,5'da kafeinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.....	66
Şekil 4.15. pH1,5 için kafein maksimum % salım miktarları	67
Şekil 4.16. pH8,0'de kafeinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.....	67
Şekil 4.17. pH8,0 için kafein maksimum % salım miktarları	68
Şekil 4.18. Ranitidin içeren filmler	69
Şekil 4.19. pH1,5'da oda sıcaklığında ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.....	69
Şekil 4.20. pH1,5'da 36,5°C'da ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-% salım miktarları.....	70
Şekil 4.21.pH1,5'da oda sıcaklığında ve 36,5oC ranitidin maksimum %salım miktarları	71
Şekil 4.22. pH8,0'de oda sıcaklığında ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-% salım grafiği.....	72

Şekil 4.23. pH8,0'de 36,5°C'da ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-% salım miktarları.....	73
Şekil 4.24. pH8,0'de oda sıcaklığında ve 36,5°C ranitidin maksimum %salım miktarları....	74
Şekil 4.25. Saf Genipin 13C NMR.....	75
Şekil 4.26. 13C Katı Hal NMR Jelatin-Kitosan-Genipin.....	76
Şekil 4.27. Genipin-Kitosan Çapraz Bağlanma Reaksiyonu.....	76

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Biyopolimerlerin monomerleri, kimyasal yapıları ve organizmadaki görevleri.....	4
Tablo 2.2. İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan başlıca polimerler.	8
Tablo 2.3. Ticari bukkal filmler.	19
Tablo 2.4. Oküler filmler	20
Tablo 2.5. İlaç salım kinetiğinde kullanılan modeller.	33
Tablo 2.7. Difüzyonal sabite göre difüzyon tipleri	36
Tablo 3.1. Tek Jelatin içeren filmler	49
Tablo 3.2. Jelatin-Kitosan içeren filmler	50
Tablo 3.3. Jelatin-Kitosan-Genipin içeren filmler	51
Tablo 3.4. Jelatin-Kitosan-Genipin-Metilen Mavisi İçeren Filmler.....	50
Tablo 3.5. Jelatin-Kitosan-Genipin-Kafein İçeren Filmler.....	51
Tablo 3.6. Jelatin-Kitosan-Genipin-Ranitidin İçeren Filmler.....	52
Tablo 4.1. Filmlerin % şişme değerleri.....	57
Tablo 4.2. Çapraz Bağlanma oranları	59
Tablo 4.3. Filmlerin hesaplanan elastik modülleri.....	61
Tablo 4.4. pH1,5 için MB salım kinetik model sonuçları.....	63
Tablo 4.5. pH8,0 için MB salım kinetik model sonuçları.....	65
Tablo 4.6. pH1,5 için kafein salım kinetik model sonuçları.....	67
Tablo 4.7. pH8,0 için kafein salım kinetik model sonuçları.....	68
Tablo 4.8. pH1,5 için ranitidin salım kinetik model sonuçları	70
Tablo 4.9. pH8,0 için ranitidin salım kinetik model sonuçları	72

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
G	: Genipin
G0	: Genipinsiz Film
G1	: %0,25 Genipinli Film
G2	: %0,50 Genipinli Film
G3	: %0,75 Genipinli Film
G4	: %1,0 Genipinli Film
G5	: %1,5 Genipinli Film
J	: Jelatin
JKGM	: Jelatin-Kitosan-Genipin-Metilen Mavisi İçeren Filmler
JKGK	: Jelatin-Kitosan-Genipin-Kafein İçeren Filmler
JKGR	: Jelatin-Kitosan-Genipin-Ranitidin İçeren Filmler
K	: Kitosan
MB	: Metilen Mavisi

ÖZET

JELATİN-KİTOSAN ESASLI POLİMERİK FİMLERİN HAZIRLANMASI VE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Fatma Ebru KOÇ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Tuba GÜRKAYNAK ALTINÇEKİÇ

II. Danışman : Unvan Ad SOYAD

Kontrollü polimerik ilaç taşıma sistemleri günümüzde üzerinde yoğun bilimsel araştırmaların olduğu önemli bir alandır. Bu durumun temel nedenlerinden biri yeni ilaç molekülü tasarlamının zorluğudur. Var olan molekülü daha etkili bir şekilde kullanabilmek, hedeflendirmek ve dozlama aralığını genişletmek daha önemli hale gelmiştir.

Bu çalışmada, oral, transdermal ve mukozal yolla farklı uygulama alanları olan film türü ilaç taşıyıcı örnekleri çalışılmıştır.

Doğal bir polimer olan jelatin ilaç taşıma sistemlerinde geniş kullanım alanı bulan bir hammaddedir. Ancak, mekanik dayanımı zayıf, sulu ortamdaki stabilitesi düşüktür. Bu sebeple mekanik dayanımını arttırmak için doğal bir polisakkarit olan kitosan eklenerek filmler hazırlanmıştır. Sulu ortamdaki stabilitesini arttırmak için de çeşitli çapraz bağlayıcılar hali hazırda kullanılmaktadır. Ancak, kullanılan bu çapraz bağlanma reaktifleri (gluteraldehit,

karbodimid gibi) toksik etkili olup tercih edilmemektedir. Bu tezde, son yıllarda yeni yeni kullanım alanı bulan doğal bir çapraz bağlayıcı olan genipin kullanılmıştır. Filmler çözelti dökme yöntemi ile hazırlanmıştır. SEM (Scanning Electron Microscope) fotoğrafları çekilerek morfolojileri incelenmiş, DMA (Dynamic Mechanical Analyzer) ile mekanik özelliklerine bakılmıştır. Mekanik test sonuçlarına göre çapraz bağlanmanın malzemenin viskoelastik davranışını direkt etkilediği tespit edilmiştir. Yapılan şişme testlerinde ise genipin konsantrasyonu artışının jelatin konsantrasyonu artışından daha fazla filmlerin su tutma özelliklerini değiştirdiği görülmüştür. pH değişiminde malzemenin şişme davranışını etkilediği tespit edilmiştir. Ninhidrin testi ile çapraz bağlanma oranları belirlenmiş ayrıca gravimetrik olarak şişme özellikleri incelenmiştir. C13 NMR analizleri yaptırılarak çapraz bağlanma net olarak ortaya konmuştur. Filmlere model ilaç olarak seçilen metilen mavisi, kafein ve ranitidin değişik oranlarda eklenerek farklı pH değerlerinde ilaç salım özellikleri incelenmiştir.

Filmlerden ilaçların salımı değişen pH ve model ilaca göre değişkenlik göstermiş ve bu veriler kullanılarak ilaç salım kinetikleri çıkarılmıştır.

Sonuç olarak, %1,5 genipin içeren filmlerde \approx %65'lik bir çapraz bağlanma oranına ulaşılmıştır. C13 NMR sonucu da çapraz bağlanma olduğu sonucunu desteklemiştir. Genipinin doğal bir çapraz bağlayıcı olarak jelatin ve kitosan için rahatlıkla tercih edilebilir olduğu net olarak ortaya konmuştur. Model ilaçlar açısından, jelatin-kitosan esaslı genipin çapraz bağlayıcılı ince film ilaç taşıyıcı sistemi, MB için düşük pH'larda istenilen salım hızına göre daha kontrol edilebilir sıfıncı derece kinetiklerle ilerleyen bir sistem oluşturmuştur. Kafein için %0,50 ve %0,75 oranında genipin içeren ince filmler gerek düşük gerekse yüksek pH değerlerinde tercih edilebilir sonuçlar ermiştir. Ranitidin için ise, %1,5 genipin içeren ince filmler göreceli olarak yüksek pH için tercih edilebilir bir salım kinetiği ortaya koymuştur.

Ocak 2019, 114. sayfa.

Anahtar kelimeler: Polimerik ince film, jelatin, kitosan, genipin, ilaç salım kinetiği

SUMMARY

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF GELATIN- CHITOSAN BASED POLYMERIC FILMS

Ph.D. THESIS

Fatma Ebru KOÇ

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Tuba GÜRKAYNAK ALTINÇEKİÇ

Co-Supervisor : Academic Title Name SURNAME

Nowadays, Controlled polymeric drug delivery systems are an important area of intensive scientific research. One of the main reasons for this situation is the difficulty of designing a new drug molecule. It has become more important to use the existing molecule more effectively, to target it and to expand the dosing range.

In this study, film-type drug carrier samples with different applications were studied by oral, transdermal and mucosal routes.

As a natural polymer, gelatin is a raw material which is widely used in drug delivery systems. However, its mechanical strength is poor and its stability in the aqueous environment is low. For this reason, chitosan, a natural polysaccharide, was added to increase the mechanical strength and the films were prepared. Various crosslinkers are also readily used to enhance

stability in the aqueous medium. However, these cross-linking reagents (such as gluteraldehyde, carbodimide) are toxic and not preferred. In this thesis, genipin, which is a new cross-linking agent, were used. The films were prepared by the solution casting method. SEM (Scanning Electron Microscope) photographs were taken and their morphology was examined and their mechanical properties were examined by DMA (Dynamic Mechanical Analyzer). According to mechanical test results, cross-linking directly affects the viscoelastic behavior of the material. In the swelling tests, it was observed that the increase of the genipin concentration changed the water retention properties of the films more than the increase in gelatin concentration. It has been determined that the material affects the swelling behavior of pH. Cross-linking rates were determined by Ninhidrin test and also gravimetric swelling properties were examined. C13 NMR analyzes were supported to determine the cross-linking. The drug release properties at different pH values were investigated by adding methylene blue, caffeine and ranitidine, which were selected as model drugs, to the films in different ratios.

The release of drugs from the films varied according to the changing pH and model drug, and the drug release kinetics were determined using these data.

As a result, a cross-linking rate of 65% was achieved in films containing 1.5% genipin. The C13 NMR result also supported the result of cross-linking. It is clear that genipine is readily preferable for gelatin and chitosan as a natural cross-linker. For model drugs, the gelatin-chitosan-based genipin crosslinked thin-film drug delivery system provided a zero-degree kinetic progressive system for the MB at lower pHs than the desired release rate. Thin films containing 0.50% and 0.75% genipin for caffeine had preferable results both at low and high pH values. For ranitidine, thin films containing 1.5% genipin revealed a preferable release kinetics for relatively high pH.

January 2019,.114pages.

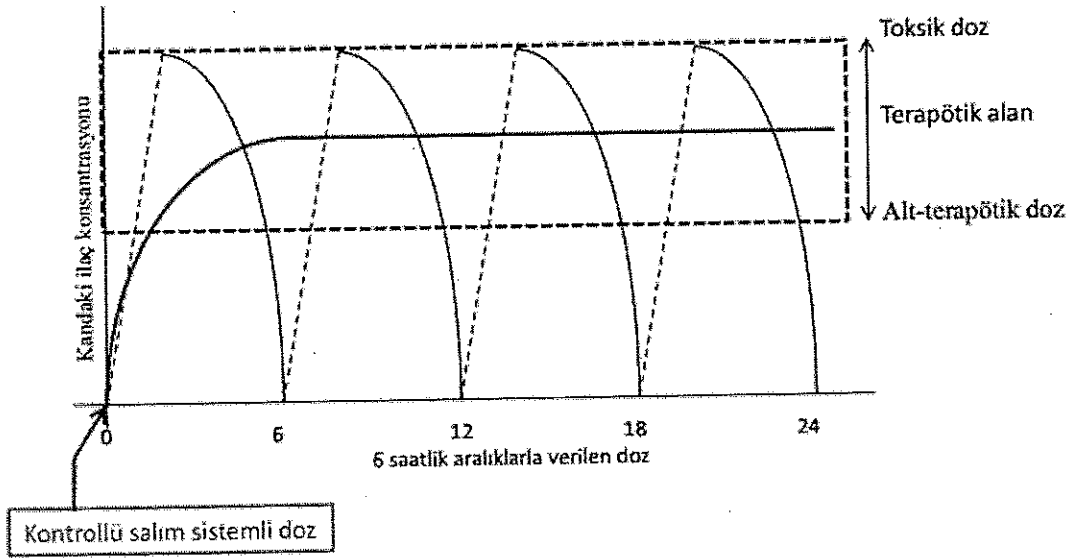
Keywords: Polymeric thin film, gelatin, chitosan, genipin, drug release kinetics

1. GİRİŞ

Vücutun belirli bölgelerine ilacı bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen sistemlerin tasarlanmasına yönelik fikirler ilk olarak 1930'lu yıllarda ortaya atılmıştır. Ancak, 1960'lı yıllarda uygulamaya yönelik çalışmalar başlayabilmiştir. İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu yöntemlerdeki en büyük sıkıntı sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektiriyor olmalarıdır. Kandaki ilaç düzeyi klasik yöntemlerde başlangıçta bir süre artar, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azalır. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç konsantrasyonunun etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilir (şekil 1.1).Kontrollü salım ve/veya ilaç taşıma sistemleri üzerine yapılan çalışmalar klasik yöntemlerdeki bu tip sorunlara çözüm bulabilmek amacı ile başlamıştır. Polimerler ilaç taşıma teknolojisinin gelişmesinde önemli rol oynamışlardır. Terapötik ajanların belirli bir doz ve uzun bir periyotta salımına yönelik polimerik taşıma sistemleri, özellikle kimya mühendisleri tarafından tüm dünyada yaklaşık son 40 yıldır geliştirilmektedir. Hiyerarşik olarak modern ilaç taşıma sistemleri polimerik taşıyıcıların geliştirilmesi ile başlamıştır. Heller [1] ve Langer&Peppas [2] ilaç taşıma sistemleri ve geri bildirim kontrolünün sağlanmasında kimya mühendislerinin çalışmasının önemini ortaya koymuşlardır. Bu sistemler, klinik uygulama yapılmadan önce birçok yönden test edilmiş olmalıdır. Akıllı bir taşıma sistemi, belirli bir hedefe gidebilme, hücre içine taşınabilme ve biyouyumluluk özelliklerine sahip olmalıdır. Ayrıca, fizyolojik şartlara uyum sağlamalı anlamlı kontrollü geri bildirimler verebilmelidir [3]. İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda artırılabilir ve yeni tedaviler mümkün olabilmektedir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yararları:

- 1) Tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması,
- 2) Salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması,
- 3) Gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi,
- 4) Önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi,
- 5) Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması.

Ancak, ilacı taşıyan (salan) malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi ya da hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı göz önünde bulundurularak çalışmalara yön verilmelidir.



Şekil 1.1. Kandaki ilaç konsantrasyonu ile ilacın alım şekli arasındaki karşılaştırma grafiği.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Biyopolimerler

Canlıların yapılarında başta dokusal özellikleri olmak üzere hareketlilik, yaşlanma gibi özelliklerinden sorumlu olan organik yapılar biyopolimerik yapılardır. Doğada bol miktarda bulunmaları, biyoyumlulukları ve ayrıca düşük maliyetler ile elde edilebilmeleri diğer polimerlere göre sahip olduğu üstünlükler olarak sıralanabilir [4,5].

Biyopolimerlerden biyoparçalanamayanlar yapıda olanlar, biyolojik ortamda bozulmazlar; hidrofilik ya da hidrofobik yapıda olabilirler. Suda çözünmemelerine karşılık suda şişme özelliği gösterirler. Hidrofob olanlar ise suda hem çözünmezler hem de şişmezler. Biyoparçalanabilen biyopolimerler ise suda çözünmemelerine karşın biyolojik sıvılarda kimyasal ve fiziksel değişime uğrarlar. Biyolojik olarak parçalanmaları iki aşamada gerçekleşir.

- Öncelikle, moleküler bağlar rastgele kopar ve değişen molekül ağırlığı ile polimerin mekanik özelliklerinde ve morfolojisinde değişimler meydana gelir [6].

- Ardından, ölçülebilir ağırlık kaybı gerçekleşir. Molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim olan oligomerler meydana gelir. Oluşan oligomerler dokulara difüzenir. Biyolojik olarak uyumlu olmaları bu aşamada önem kazanır.

Biyoparçalanabilen polimerler, vücutta enzimatik ve enzimatik olmayan yolla parçalanabilirler ve toksik olmayan biyoyumlu ürünler oluşturabilirler. Biyoparçalanabilen polimerler doğal ve sentetik olmak üzere iki temel gruba ayırmak mümkündür [7].

Biyoparçalanabilen polimerler, tarımda, medikal uygulamalarda ve paketleme endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal biyoparçalanabilen polimerler yenilenebilen kaynaklardan elde edilirken, sentetik olanlar petrol kaynaklıdır. Doğal biyoparçalanabilen polimerler; Genel başlıklar altında toplanacak olursa aminopolisakkarit (Kitosan), Proteinler (Jelatin, Albümin, Kollajen, Fibrinojen), Karbonhidratlar (Nişasta, Dekstroz, Agar, Hiyaluronik asit, Selüloz)'dir.

Sentetik biyoparçalanabilen polimerler ise; Polilaktik asit, Polikaprolakton, Poliamid, poliakrilamid gibi polimerlerdir.

Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler; toksisitelerinin olmamaları, biyolojik sistemlerle uyumlu olmaları, ortamda kalıntı bırakmamaları, antijenik olmamaları ve metabolize edilebilmeleri, ilaç olarak kullanılan etken maddeler için yüksek yükleme kapasitesine sahip olmaları gibi üstün özellikleri nedeni ile tercih edilirler [8,9].

Biyokimyasal olarak biyopolimerler, fizyolojik aktiviteleri temel alınarak, üç temel grup altında sınıflandırılmış ve yapısal tanımları şu şekilde verilmiştir:

- Polisakkaritler: Monosakkaritlerin poliasetal ve/veya poliketal organizasyonları
- Proteinler: α -aminoasitlerin poliamidleri
- Polinükleotidler: Nükleositlerin ve fosforik asidin poliesterleri

Tablo 2.1'de biyopolimerlerin monomerleri, kimyasal yapıları ve organizmadaki görevleri, özet olarak verilmiştir.

Tablo 2.1 Biyopolimerlerin monomerleri, kimyasal yapıları ve organizmadaki görevleri

Polimer	Monomeri	Görevleri
Nükleik asitler (DNA ve RNA)	Nükleotidler	Tüm organizmalarda bulunan genetik bilgi taşıyıcıları
Proteinler	Aminoasitler	Biyolojik katalizörler (enzimler), büyüme faktörleri, reseptörler, yapısal materyaller (ipek, yün, saç), hormonlar, toksinler, antikorlar
Polisakkaritler	Şekerler	Bitkisel, yapısal materyaller ve yüksek organizmalardan üretilen (kitin, selüloz), enerji depolama malzemeleri (nişasta, glikojen), bakteriyel salgılar, moleküler tanıma (kan tipleri)
Polihidroksialkonatlar	Yağ asitleri	Enerji depolayan materyaller
Polifenoller	Fenoller	Bitkisel yapısal malzemeler (lignin), toprak yapı (humikler), bitki savunma mekanizmaları (tanninler)
Polifosfatlar	Fosfatlar	İnorganik enerji depolama malzemeleri
Polisülfatlar	Sülfatlar	İnorganik enerji depolama malzemeleri

2.2. Biyopolimerik İnce Film İlaç Taşıma Sistemleri

İnce filmler genellikle, esnek bir tabaka halinde olduklarından dolayı hasta tarafından daha konforlu bir kullanım sağlarlar [10]. Bazı durumlarda, tablet veya sıvı formülasyonların yerine çok daha tercih edilebilir özelliktedirler [11]. Kullanılan ilacın doz sıklığını azaltmak ve geliştirmek için ideal platformlardır [12]. Benzer şekilde, bir

ilacın yan etkilerini ortadan kaldırmak ve proteolitik enzimlerin neden olduğu metabolik zararlı etkileri azaltmak için tercih edilebilirler [13,14]. İdeal ince filmlerin yeterli ilaç yükleme kapasitesine, hızlı erime hızına veya tersine erime direncine sahip olması istenir. Ayrıca toksik olmamalı, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdırlar [15,16].

Mevcut geleneksel dozaj formlarıyla karşılaştırıldığında, artmış biyoyararlanım, yüksek hasta uyumluluğu ve aktif farmasötik katkı maddelerinin (API) patent genişletilmesi açısından daha üstün olduğu ortaya çıkmaktadır [17]. Çok sayıda uygun polimerin bulunması ve imalat teknolojisindeki baş döndürücü ilerlemeler çok çeşitli ince filmlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır [18]. Bu nedenle, ince bir film, farmasötik arenada yeni bir ilaç sunumu olarak popülerlik kazanmaktadır ve kabul görmektedir.

Genellikle, ağız içi (bukkal), dilaltı, oküler yoluyla uygulanan polimerik ince filmlerin formüle edilmesi için büyük çaba sarf edilmiştir [19,20].

İnce film yakın zamanda keşfedilmiş bir yöntem değildir aslında, ilk olarak tabletler ve kapsüllerdeki bazı sorunların çözümü için kullanılmışlardır [21]. Ağızda içine ve gözün dış bölgesine uygulanabilecek formda üretimler gerçekleştirilmiştir.

İnce bir film, diğer geleneksel dozaj formlarına göre hızla erir [22]. Özel ambalaj gerektiren, ağızdan hızlı parçalanan tabletlere kıyasla, daha az kırılabilir ve kolay taşınabilen dozaj formlarıdır. Sıvı dozaj formlarının, özellikle sulu formülasyonların zayıf stabilitesine göre daha avantajlıdır. Göz damlası veya çözeltileri gibi konvansiyonel oftalmik ilaç verme sistemleri yaygın olarak kullanılır, ancak yüksek dozda ilaç kullanımını sağlamak için uygun değildir. Göze ilaç iletimini iyileştirmek için oftalmik ince filmler kullanılabilir.

İnce filmlerin kullanımı bazen yüksek dozda verilmesi gereken bir ilaç için düşük ilaç yükleme kapasitesine bağlı olarak sınırlıdır [23]. İnce filmler genellikle higroskopiktir. Bu nedenle, daha uzun süreli korunmaları için özel önlem alınmalıdır [11]. Birden fazla ilacı eşzamanlı olarak birleştirmek, çözülme süresinin yanı sıra dağılma zamanını iyi ayarlayabilmek, filmlerin birlikte uygulanması ile engellenmektedir [24]. Ayrıca, üretimleri sırasında en az bir gün, oda sıcaklığında tamamen kurutulmaları gerekliliği film üretim miktarını düşürmektedir.

Uygun polimerleri seçmek film formülasyonlarının belkemiğidir [25]. Polimerler istenen film özelliklerini elde etmek için tek başına veya diğer polimerler ile

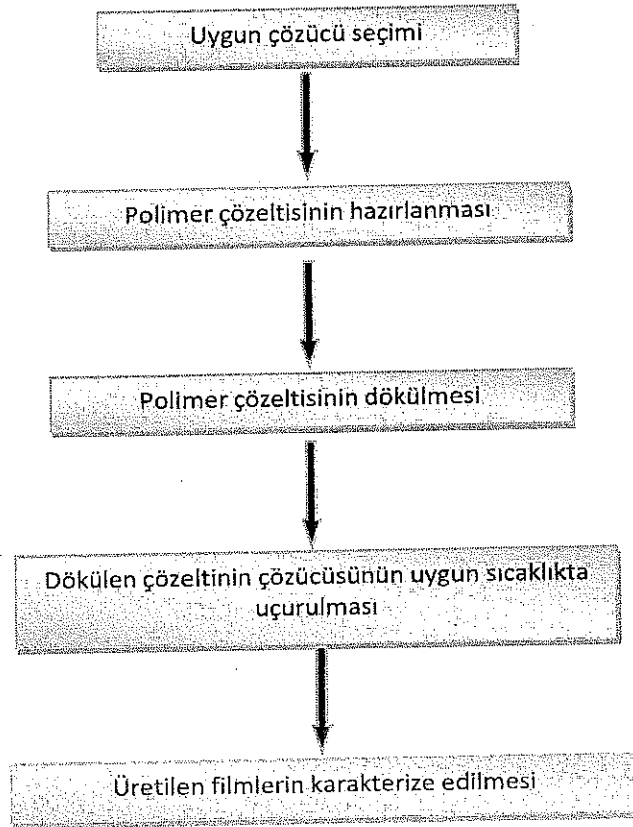
kombinasyon halinde kullanılabilir. Kullanılan polimerler toksik olmayan ve tahriş edici olmamalıdır. Suda çözünür polimerler, hızlı parçalanma, iyi mekanik mukavemet ince bir film üretmek için idealdirler. Polimerik filmlerin imalatında yaygın olarak kullanılan polimerlerin listesi Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

2.3.Film Üretim Teknikleri

Filmlerin hazırlanması için en sık kullanılan teknikler çözelti döküm [26,27] ve sıcak eriyik ekstrüzyonudur [28,29]. Bunların yanı sıra püskürtmeli injeksiyon yöntemi de son yıllarda kullanılmaktadır.

2.3.1. Çözelti Döküm Yöntemi (Solvent Casting)

Film imalat teknikleri arasında çözelti dökümü, basit imalat prosesi ve düşük maliyetli işleme nedeniyle tercih edilir. Şekil 2.1'de üretim prosedürü gösterilmiştir.



Şekil 2.1.Çözelti döküm yöntemi akış şeması

Polimer karışımın reolojik özellikleri, kuruma oranını, film kalınlığını, morfolojiyi ve aynı zamanda filmlerin homojenliğini etkilediğinden dikkate alınmalıdır [30].Havalandırma, homojen bir ürün elde etmek için bir ön gerekliliktir. Çünkü,

karıştırma işlemi, hava kabarcıkları oluşturabilir [31]. Çözelti uygun bir zemine döküldükten sonra, çözücünün buharlaşması için kurutmaya bırakılır; kuruma sonunda ilaç içeren polimerik film elde edilir.

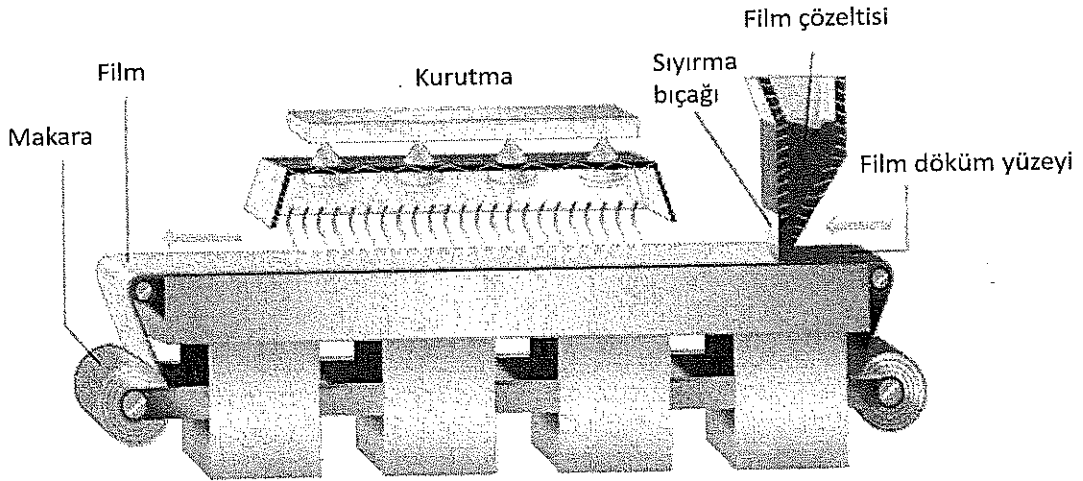
Filmin tamamen kurutulmasından sonra, istenen dozajlamaya göre uygun boyutta kesilir ve boyutlandırılır. Endüstride filmler, kesmeden önce "rulo stoğu (rollstock)" olarak bilinen belirli bir süre muhafaza edilebilmektedir. Bununla birlikte, bozulmaya ya da deformasyona meyilli filmler hazırlandıktan hemen sonra kesilmeli ve ambalajlanmalıdır [31].

Bu yöntemin başlıca avantajları, elde edilen filmlerin daha iyi fiziksel özelliklere sahip olması, kolay üretim ve düşük maliyet olarak sıralanabilir. Ancak, buharlaşma veya filmdeki kalıntı çözücünün buharlaşmaya devam ederek zamanla uzama oranında azalmaya sebep olup depolandıktan sonra kırılma özelliğe sebep olmaktadır [32]. Bu yöntemin bir diğer dezavantajı ise organik çözücülerin kullanılması gerekliliğidir. Organik çözücü kullanımı sağlık ve çevre açısından ciddi bir sorundur.

Isıtma, karıştırma hızı ve sıcaklık gibi pek çok faktörün kalitede değişkenlik yaratabilmesi ve ticari ölçekte filmlerin standardize bir şekilde üretilmemesi, filmlerin laboratuvar ölçeğinden üretim ölçeğine geçirilmesinde en büyük zorluklardan biridir. Bu nedenle, döküm hızı, kurutma süresi ve kurutulmuş film şeridinin son kalınlığı gibi çeşitli parametrelerin optimize edilmesi için, ticari ölçek çıktılarında filmlerin üretimini etkileyebilecek uygun yatırımlar yapılmalıdır [31]. Şekil 1.2'de tekniğin endüstriyel uygulamasında kullanılan makine gösterilmiştir.

Tablo 2.2.İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan başlıca polimerler.

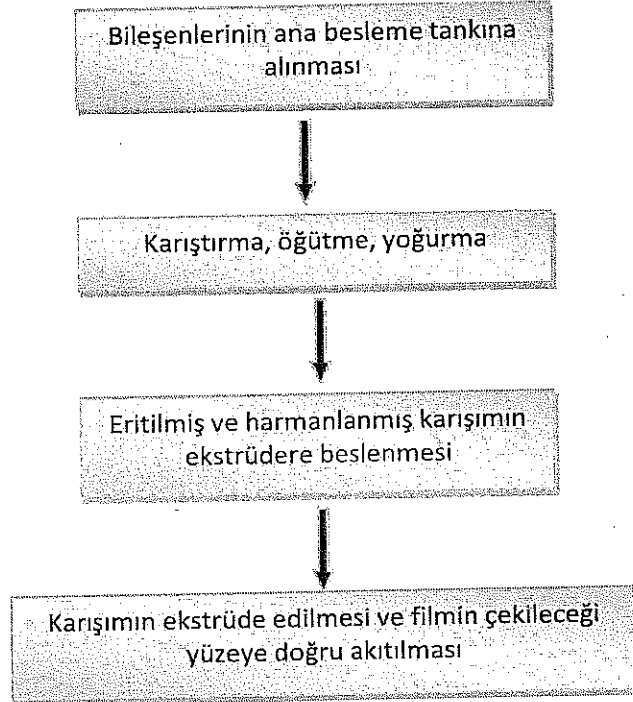
POLİMER	ÖZELLİKLERİ	ÖNEMLİ BULGULAR
Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC)	-krem beyaz, kokusuz, tatsız - MW 10,000-1,500,000 -soğuk suda çözünür, kloroform ve etanolde çözünmez -viskozite : 3-100,000mPa.s -non-iyoniktir; çözeltisi pH 3-11 arasında stabildir	-%2-20'lik çözeltileri film haline getirilebilir -kontrollü ve/veya geçirtirmeli ilaç taşıma sistemlerinde kullanılır -yavaş veya devamlı ağız difüzyon sistemleri için uygundur.
Karboksimetilselüloz (CMC)	-beyaz, kokusuz toz -MW 90,000-700,000 -Suda kolay dispers olur, şeffaf koloidal çözelti halini alır -viskozite : 5-13,000mPa.s (%1 çözeltisi) -yüksek şişme kapasitesi	-sodyumaljinat ve HPC ile bozunma direnci artırılır -nişasta ile beraber mekanik özelliği iyi tek fazlı polimerik matris oluşturabilir -CMC ile enzimatik modifiye edilerek iyi şekil alabilir özellikte film elde edilebilir
Polivinilprolidon (PVP)	-geniş aralıkta çözünürlük; non-iyonik yapı -yüksek şişme kabiliyeti -mukozal yapışkanlık özelliği	-PVA ve HPMC ile beraber film olabilmeye kabiliyeti artar -değişik oranlarda alginat ile karıştırılarak ilaç taşıma sistemi olarak kullanılır
Polivinilalkol (PVA)	-beyaz-krem renkte granül, toz -MW 20,000-200,000 -Suda çözünen; non-iyonik yapı -mukozal yapışkanlık özelliği	-çok esnek film eldesi -oftalmik preparatlarda yoğun kullanım -yüksek kopma dayanımı
Pullulan	-beyaz, kokusuz, tatsız toz -MW 8000-2,000,000 -sıcak ve soğuk suda çözünme -viskozite 100-180mm ² /s (%10'luk sulu çözeltisi)	-CMC ve sodyumaljinatla sinerjik etki ile film özelliği iyileşir - Stabil oksijen geçirgenliği
Pektin	-kokusuz sarımsak toz -MW 30,000-100,000 -suda iyi çözünürlük -güçlü mukozal yapışkanlık özelliği	-Hızlı çözünür filmlerde tercih edilmez -Düşük sıcaklıkta iyi film yapısı
Kitosan	-beyaz-krem toz -biyobozunur ve biyoyumlu -suda zor çözünür; %0,5-1 asetik asitte iyi çözünür	-mükemmel film olabilmeye -epitel yüzeyde ilaç geçişini artırır -Katyonik çözelti oluşturur
Sodyumaljinat	-kokusuz, tatsız, beyaz toz -suda iyi çözünür; anyonik çözelti oluşturur -viskozite 20-400cPs (%1 sulu çözeltisi) -biyoyumlu ve biyobozunur; iyi şişme özelliği	-enzim immobilizasyonunda ve biyoaktiflerin kontrollü salımında kullanılır -mükemmel gel ve film oluşturur
Jelatin	-açık amber renkli toz -MW 15,000-250,000 -sıcak suda iyi çözünür -viskozite 4,3-4,7mPa.s(%6,67 sulu çözeltisi, 60oC)	-çok iyi film yapma özelliği -Steril ve oftalmik film ve steril sünger yapımı -düşük mukavemet



Şekil 2.2.Çözelti döküm yöntemi makinesi.

2.3.2.Sıcak Eriyik Çekme Yöntemi (Hot-Melt Extrusion(HME))

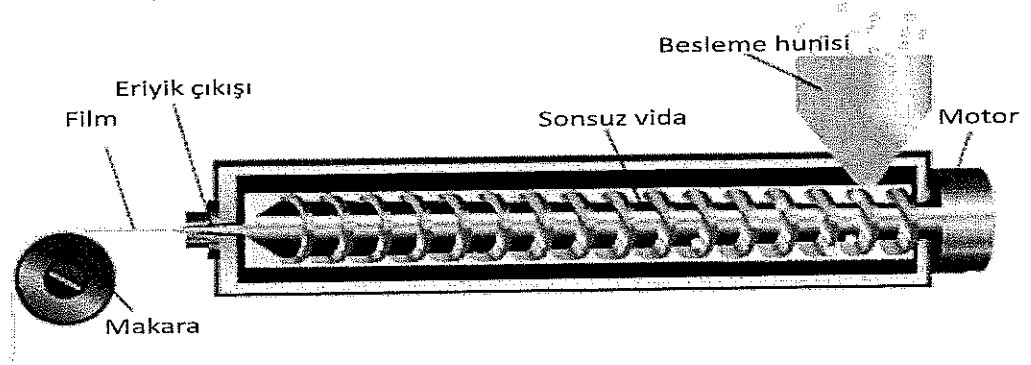
HME, pellet, granül, tablet [33] ve ayrıca ince film [28] üretimi için çok yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Çözücü kullanılmaması döküm yöntemine göre avantajdır. Bu yöntemde polimer eriği içinde ilaç etken maddesi ve diğer yardımcı maddeler eritilerek ekstrüder yardımı ile film şeklinde dökülür.İşlemin akış şeması Şekil1.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3.Sıcak eriyik çekme yöntemi akış şeması

Katı dispersiyon veya çözelti formunda çözünürlüğü düşük olan ilaç formülasyonları için uygun bir yöntemdir [32]. Bununla birlikte, yüksek sıcaklıkta, etken maddenin yeniden kristalleşmesi ihtimali yüksektir. Yüksek viskoziteli polimer kullanmak veya plastifiyan miktarının artırılması bu sorunu önleyebilmektedir.

HME'nin bir diğer sıkıntısı dakullanılan polimerin viskoelastik özelliğine bağlı olarak kalıptan çıktıktan sonra filmin kesitinde bir artış gözlenmesidir. Bu problem vidanın hızını yavaşlatmak suretiyle veya erimiş kütleyi yoğurma yerine uzun süre yavaşça karıştırarak kısa sürede yüksek makaslama yapılmasıdır. Şekil 2.4'de sıcak eriyik çekme yönteminde kullanılan ekstrüder makinesi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Sıcak Eriyik Çekme Yöntemi Makinesi (Ekstrüder).

2.4. Film Kalitesinin Belirlenmesi

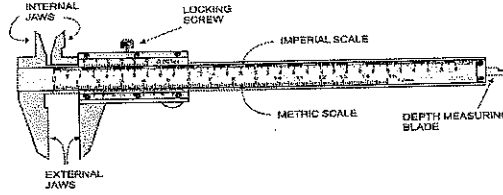
İdeal bir filmin yeterli esneklik, yumuşaklık, elastikiyet ve iyi fizikokimyasal dayanıklılığı olmalıdır. Bir filmin karakterizasyonu bir ön şarttır. Mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde mukavemet; su tutma, *in vitro* salım ve yüzey morfolojisi incelenmektedir.

2.4.1. Kalınlık ve Ağırlık

Film kalınlığının ölçümü önemli bir parametredir. Filmdeki ilacın miktarı ile korelasyon gösterir. Ayrıca, filmlere rahat şekil verilebilmesi için uygun kalınlık gerekmektedir. Örneğin, ideal ağız içi film kalınlığı 50 ila 1000 μm arasında olmalıdır [18]. Genellikle, oluşturulan ince filmlerin kalınlığı Vernier kapiler, dijital mikrometre (Şekil 2.5 ve 2.6) veya taramalı elektron mikroskopu (SEM) görüntülerinden ölçülür [34,35]. Formülasyonlarda kullanılan plastifiyan miktarının artması film kalınlığını az da olsa arttırmaktadır.



Şekil 2.5.Dijital Mikrometre.



Şekil 2.6.Vernier Kapiler.

2.4.2.Mekanik ve Fiziksel Özellikler

Katı Polimerlerin Mekanik Özellikleri

Maddeler dışarıdan kendilerine uygulanan kuvvete veya kuvvetlere farklı yanıtlar verirler. Uygulanan kuvvetin büyüklüğüne bağlı olarak koparlar, uzarlar, bükülürler, yırtılırlar, kırılırlar veya parçalanırlar. Mekanik özellikler, maddelerin çekme, sıkıştırma gibi dış kuvvetler karşısında gösterdikleri tepkilerin tamamını kapsar.

Mekanik özellikler, polimerlerin hangi teknikle işleneceğine veya hangi alanlarda yararlı olabileceklerine yönelik bilgiler sağlar. Polimerlerin mekanik özellikleri; kimyasal ve fiziksel yapılarına, işlenme yöntemlerine, kullanım koşul ve sürelerine bağlıdır.

Çapraz bağlayıcılar ve diğer bazı katkı maddeleri polimer malzemelerin mekanik özelliklerini etkilerler.

Gerilim ve Gerinim

Malzemelerin farklı kuvvet uygulamaları karşısındaki davranışları uygun mekanik testlerle incelenirler. Örneğin çekme kuvvetinin etkisinin incelendiği çekme testinde, örnek malzemeden alınan belli boyuttaki bir parça, çekme aletinin iki çenesi arasına yerleştirilerek, artan kuvvet uygulamaları ile boy uzaması ölçülür. Kuvvet büyüklüğü-uzama verileri kaydedilir. Deney, test örneği kopana kadar sürdürülebilir. Bu şekilde malzemenin hangi kuvvet uygulamasına karşılık ne kadar uzadığı, eklenen katı

maddelerinin bu uzama üzerine etkisinin ne olacağı, hangi kuvvet yüklemesinde kopacağı gibi bilgiler elde edilmiş olur.

Çekme mekanik testinde elde edilen sonuçlar, malzemenin birim alanı başına uygulanan kuvvet cinsinden verilir. **Gerilim** adı verilen bu değer (F) uygulanan kuvveti; (A) birim alanı gösteren aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$\text{Gerilim} = F/A \quad (2.1)$$

Gerilimin genel birimi “kuvvet/alan”dır. “Pa, N/m²”; “MPa, 10⁶Pa”; “psi, lb/in²” gibi birimler kullanılır.

Kuvvet uygulanmasının malzeme boyutunda yaptığı değişikliklere **gerinim** adı verilir.

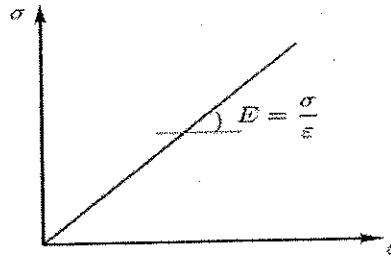
$$\text{Gerinim} = (b-b_0)/b_0 = \Delta b/b_0 \quad (2.2)$$

Genel bağıntısı ile ifade edilir. b₀ malzemenin ilk boyutu, b kuvvet uygulandıktan sonraki boyutunu göstermektedir. Gerinim birimsizdir, genellikle (2.2) bağıntısındaki oran 100 ile çarpılarak % gerinim şeklinde verilir.

Çekme gerilimi ve çekme gerinimi birbirlerine **çekme modülü (çekme elastik modülü)** veya **Young modülü (E)** denilen orantı sabiti ile bağlıdır.

$$\sigma = E\varepsilon \quad (2.3)$$

Young modülünün sayısal değeri gerinim-gerilim doğrusunun eğimine eşittir (Şekil 2.7). Young modülü büyük olan malzemeler, uzama şeklindeki deformasyona karşı dirençlidirler.

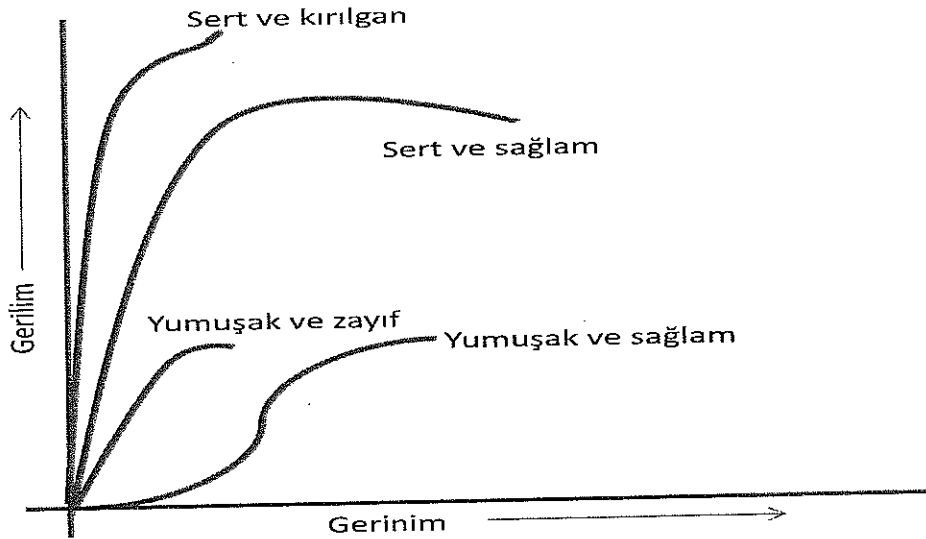


Şekil 2.7. Doğrusal elastik deformasyona uğrayan bir malzemenin gerinim-gerilim grafiği

Polimerik filmlerin belirli bir gerilim dayanımının olması gerekmektedir. Dökümden sonra kolaylıkla sarılabilmelidir. Ancak çok da esnek olmamalıdır. Çünkü kesme ve ambalajlama esnasında fazla uzama yapabilir. Bu da film başına düşen etken madde miktarında farklılığa neden olur.

Yumuşak ve zayıf polimerler, düşük gerilme mukavemetine, düşük uzamaya sahiptir ve Young modülleri küçüktür; buna karşın sert ve kuvvetli polimerler yüksek gerilme mukavemetine, yüksek uzamaya sahiptir ve Young modülleri büyüktür [4].

İki veya daha fazla polimerin harmanlanması ve çapraz bağlanma sağlayıcı bir ajan eklenmesi mekanik özelliklerini geliştirmek için faydalı yöntemlerdir [36].

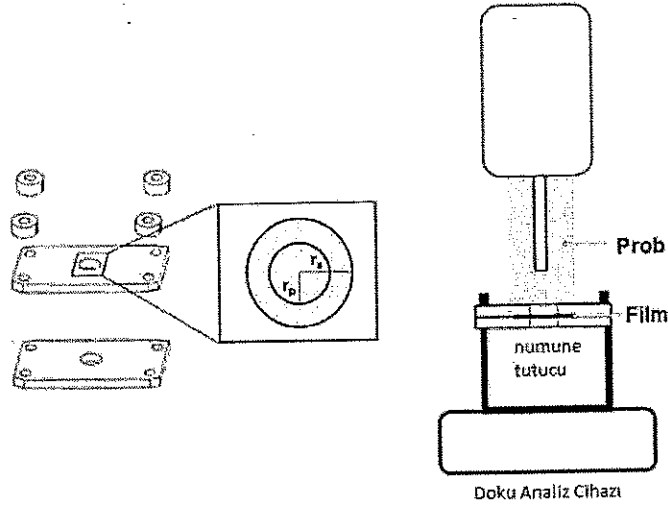


Şekil 2.8. Young Modülüne bağlı polimerlerin özellikleri.

Film, çapraz bağlandıktan sonra görünümünde değişiklik olmaz fakat yüzeylerinde sertleşme görülebilir [37]. Örneğin, PVA-NaCMC filmlerin mekanik özellikleri tek başına PVA veya NaCMC'den oluşan filmde daha iyidir. PVA-NaCMC filminin çekme geriliminin 13 ile 17 kat arttığı tespit edilmiştir. Plastifiyan kullanımı, molekül içi kuvvetleri azaltarak kırılganlığı azaltırken filmin yapısını yumuşatır. En sık kullanılan plastifiyanlar gliserol, sorbitol, propilen glikol ve polietilen glikoldür [38,39]. Ancak, çok fazla miktarda kullanım film formülasyonlarının aşırı su tutmasına ve yapışkanlıklarının artmasına sebep olur [40].

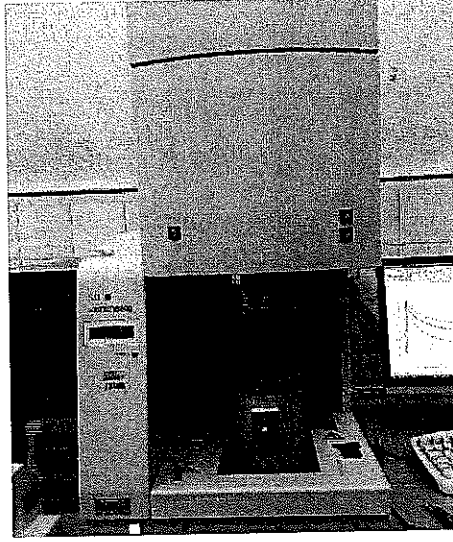
Bir polimerik filmin mekanik mukavemetini karakterize etmek için en sık kullanılan cihaz "Doku Analiz Cihazı" (Texture Analyzer)'dır (Şekil 2.9). Film numunesi r_s film numunesi yarıçapı r_p prob çapı olacak şekilde tutucuya yerleştirilir. Prob film

numunesi ise temas etmeye başladığı andan itibaren uygulanan kuvvet ölçülmeye başlanır. Mekanik dayanım ölçümü sırasında, temas süresi, temas kuvveti ve deney sonundaki çekme hızı deneysel sonuç olarak kaydedilir. Çekme mukavemeti, katlanma dayanıklılığı, uzama artışı, kopma uzaması ve Young modülü hesaplanır [41].

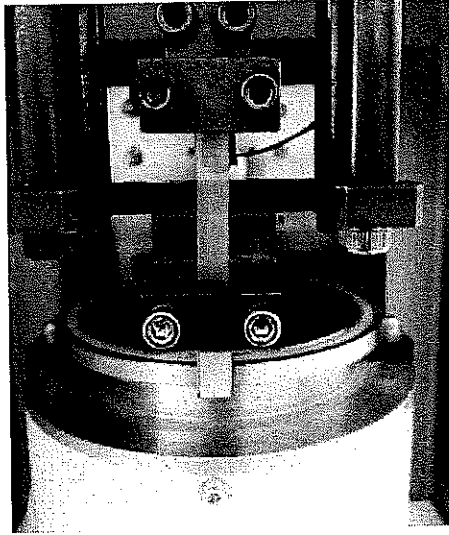


Şekil 2.9. Doku Analiz Cihazı.

Katı polimerik malzemelerin mekanik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan bir diğer cihaz ise “Dinamik Mekanik Analiz Cihazı (DMA)” dır. Dinamik mekanik analizör (DMA) ile polimerik malzemelerin üzerine, belirlenen bir frekansta artıp azalan yük motoru kullanarak, malzemelerin viskoelastik özelliklerini ölçebiliriz. Polimer gibi bazı malzemeler, hem elastik hem de yapışkanlık davranışı gösterirler ve bu tür malzemeler viskoelastik malzemeler olarak adlandırılır. Yüksek hassasiyetteki LVDT duyargacı, örnek üzerindeki çubuğun göreceli pozisyonunu belirler. Malzemelerin dinamik viskoelastik özellikleri, örneğin E' ve E'' , gerilim ve gerinim dalga şekilleri üzerindeki σ_0 , ϵ_0 ve δ değerlerinden hesaplanabilir. Kompozitler, havacılık malzemeleri, polimerler, polimerik karışımlar ve İnce filmlerin mekanik özelliklerinin ortaya konmasında kullanılmaktadır (Şekil 2.10 ve 2.11)



Şekil 2.10.Dinamik Mekanik Analiz Cihazı.



Şekil 2.11.Dinamik Mekanik Analiz Cihazı.

2.4.3.Şişme (Swelling) Özelliği

Film yapmak için kullanılan polimerler hidrofilik olduğu için filmlerin şişme özellikleri, genellikle gözlenir [42]. Şişme biyoadhezyon için gerekli olan temel adımdır [43,44].

Çoğu durumda, derecesi ve şişme oranı, salımın kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır.Dolayısıyla, bu parametreler, biyoadhezif veya muko yapışkan potansiyelin göstergesi olarak düşünülebilir. Farklı hidrofilik polimerler farklı derecelerde şişme özelliğine sahiptir. Örneğin, düşük hidrojen bağı oluşturma kabiliyetine sahip polimerik zincirler güçlü bir ağ yapısı oluşturamaz ve su

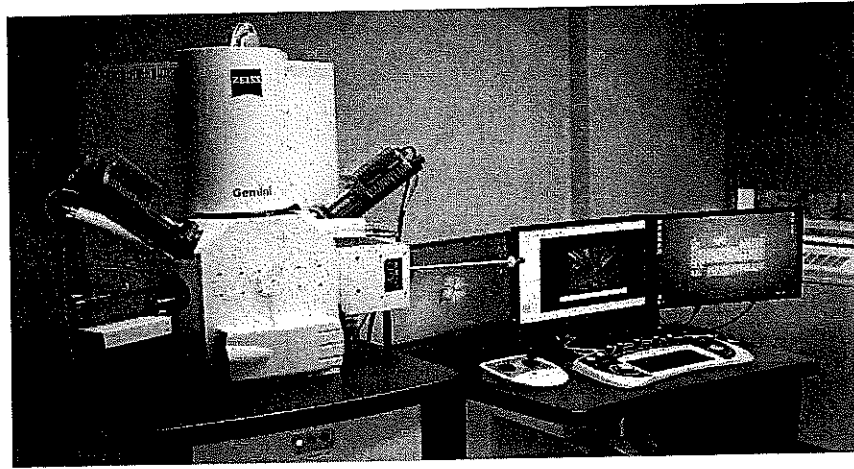
penetrasyonu da zormeydana gelir. Hidrojen bağlarının sayısının artması polimerik yapının mukavemetini artırır ve suyun difüzyonu yavaş gerçekleşir [45].

Filmlerin şişme özellikleri, yani su emme kapasiteleri, hidrasyon yüzdesini değerlendirerek ölçülür. Örneğin, film parçaları tartılır (W1) ve önceden belirlenmiş zaman dilimi süresince simüle fizyolojik sıvıya batırılır. Belirlenen zamandan sonra numune dışarı alınır, yüzeyi aşırı silinir ve tartılır (W2). Hesaplama % cinsinden ifade edilen aşağıdaki formülü kullanarak yapılır [45,46].

$$\% \text{ Şişme} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100 \quad (2.4)$$

2.4.4. Yüzey Morfolojisinin Belirlenmesi

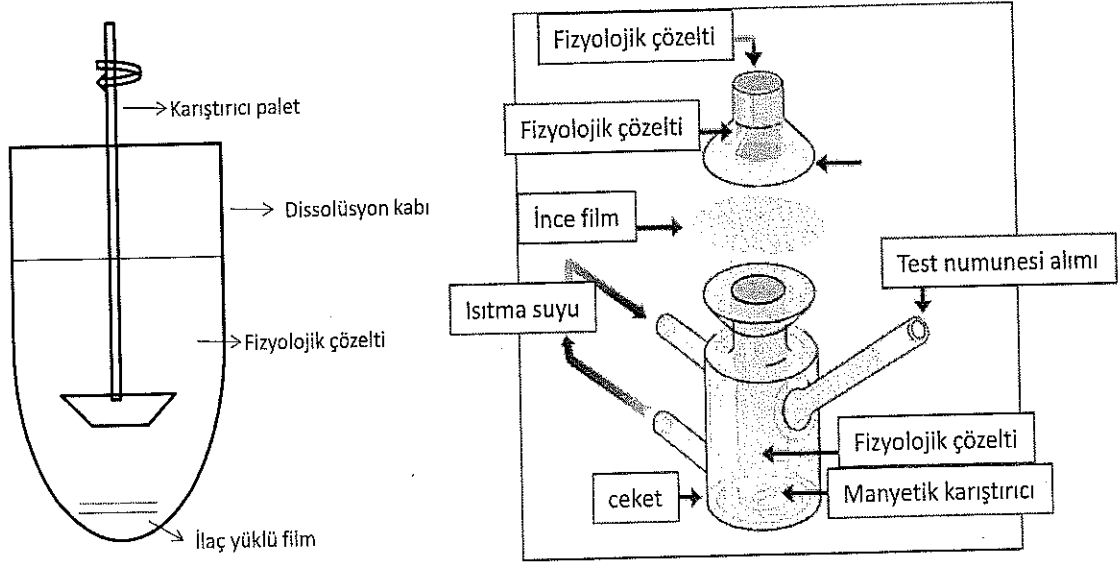
İlaçların polimerik karışım içinde homojen dağılımı filmin morfolojisinin test edilmesi ile tespit edilebilir. Yeterince homojen karışmayan filmlerde kendiliğinden belirli bir bölgede toplanma olabileceği gibi kuruma sırasında filmlerde buruşuk yüzeylerin oluşması ile belirli kısımlarda yer yer ilaç yoğunluğu görülebilir. Bunlara ek olarak, ilaç ve polimerler arasındaki etkileşim ile ilacın kristal yapısı, film yüzeyinde tortular oluşturabilir [92]. Bu nedenle, yüzey morfolojisi ve dokusu, ilaçların düzgün dağılımını sağlamak için çok önemlidir. Yüzey dokusu, kalınlık ve filmdeki ilaç dağılımı ışık mikroskobu, taramalı elektron mikroskopisi (SEM), transmisyon elektron mikroskobu (TEM) gibi cihazlarla mutlaka tespit edilmelidir. En yaygın ve güvenilir yöntem SEM'dir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

2.4.5. İlaç Salım Profilinin Belirlenmesi

İlaçların polimerden salım kinetiği büyük ölçüde polimerik matris yapının fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Kullanılan materyallerin yanı sıra sistemin morfolojisi, pH veya sıcaklığın değişmesiyle, polimerik erozyon veya erime hızlarındaki artışa veya azalmaya sebep olabilmektedir [47]. Biyolojik sıvılar ile temas ettiğinde, polimerik film şişmeye başlar polimer zinciri gevşer ve ilacın difüzyonu başlar. İlacın bırakılması, polimerik yapı ile doğrudan bir ilişki içindedir; örneğin doğrusal amorf polimerler çözünür çapraz bağlı veya kısmen kristalimsi polimere göre çok daha hızlı ilacı salarlar. Ayrıca, ilacın salınması filmin erozyonundan belirgin şekilde etkilenir. Parçalanma oranı film de kullanılan plastifiyan tiplerine bağlıdır [4]. Bir çok çalışmada polimerik filmlerden ilaç salım profili çıkarılırken dissolüsyon cihazları kullanılırken özellikle transdermal uygulamalarda ilaç salımını test etmek için Franz difüzyon hücreleri (FDC) kullanılmaktadır [3]. (Şekil 2.13)



Şekil 2.13. Franz Difüzyon Hücresi.

Her iki yöntemde de genellikle fizyolojik sıcaklık olan 37°C'da ve pH1-2 (mide); pH5-6 (cilt); pH7-8 (Bağırsak)'de denemeler gerçekleştirilir. pH ayarlı yani tampon çözeltiler kullanılır. Belirli aralıklarla alınan örneklerde etken madde analizi gerçekleştirilerek zamana bağlı salım miktarı yani salım profili çıkarılır.

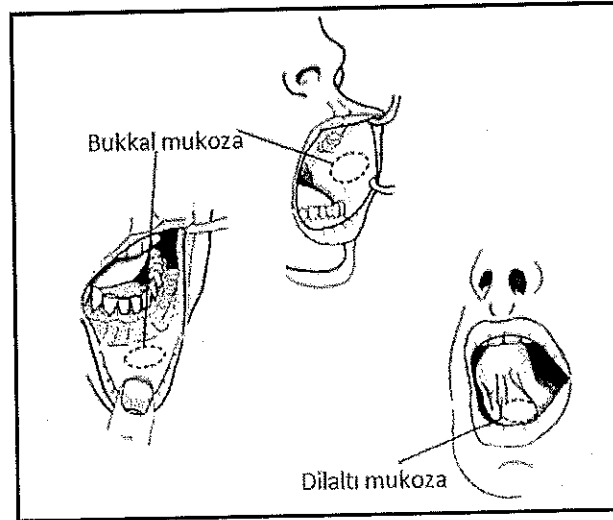
2.5. İnce Polimerik Filmler İçin İlaç Salım Yolları

Kullanılan her ilacın hedef organı farklıdır. Dolayısıyla ilacın vücuda alınma yolu da ilacın etkisini belirleyici rol oynamaktadır. Genel olarak ilaç salım yolları; transdermal yolla salım (deri yoluyla), oral yolla salım (mide-bağırsak sistemi ile), akciğerlere salım, vajinal yolla salım, göze salım, buruna salım. İnce filmler için ise bu yollardan başlıca üç tanesi kullanılmaktadır. Oral yolla salım, transdermal salım ve oküler (göze) salım.

2.5.1.İnce film oral yolla salım sistemi

İnce polimerik filmlerin gelişimiyle birlikte özellikle bukkal ve dil altı yolla ilaç verilmesi sistemlerinde de ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Bukkal mukozanın anatomik ve fizyolojik özellikleri, örneğin yüksek vasküler düz kasların varlığı, perfüzyon, kolay erişilebilirlik ve ilk geçiş metabolizmasının atlanması ilaç iletiminde elverişli bir yol oluşturmaktadır [40].

Bukkal ve dil altı mukozaya filmlerin uygulanması için ağız boşluğu, dudak, yanak, dil, sert damak, yumuşak damak ve ağız zemini ortak alanlardır. Diğer mukozalar ile karşılaştırıldığında daha iyi ilaç geçirgenlikleri sebebi ile bukkal ve dilaltı yollar tercih edilir [48].(Şekil2.14)



Şekil 2.14. Bukkal ve dilaltı ince filmler.

Lesch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, su penetrasyonunun bukkal mukozadaciltten 10 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir [49]. Benzer şekilde, oral mukozanın, hidrofil bir ilaca karşı ciltten 4-4000 kat daha fazla geçirgenlik gösterdiği

saptanmıştır [50]. Dilaltı mukozası ise yüksek permeabilite gösteren ilaçların verilmesi için, hedeflenmiştir ve akut tedavilerde kullanılmaktadır. Öte yandan, kronik hastalığın tedavisi için uzun süreli ilaç salımı istenir. Bu sebeple de bukkal yol tercih edilmektedir [51].

Bununla birlikte, ilacın alımı sırasında ağız ortamına verdiği rahatsızlık ve fizyolojik engeller nedeniyle bukkal ve mukozal yola bazen olumsuz da bakılabilmektedir. Çevresel faktörler; sıvı hacmi, pH, enzim aktivitesi ve ağız mukozasındaki geçirgenlik gibi ilaç emilimini önemli ölçüde etkileyen faktörler olarak dikkate alınmalıdır. Tüm bu sebepler göz önünde bulundurulduğunda ağız boşluğuna ilaçların verilmesi için ince polimerik filmler ideal, konforlu ve esnek bir platform olarak tercih edilmektedir [52]. Son on yılda, bukkal filmlerin gelişiminde gözle görülür bir artış vardır. Oral ince filmler tükürükle direkt muamele olmalarından dolayı parçalanma oranı hızlıdır, ilacın serbest bırakılmasına ve bunu takiben oromukozal absorpsiyonun hızlı olmasına imkan sağlamaktadırlar. Oral yol ince filmler kullanılarak üretilen ilk ticari ürünler reçetesiz satılan ilaçlardan vitaminler, bitkisel ekstraktlar gibi aktif maddelerdir. 2001'de Pfizer, ilk ince film ürününü Listerine Pocketpaks® ağız temizleyicisi olarak piyasaya sürmüştür. Birçok şirket polimerik film ilaç taşıma sistemine dayalı ticari ürün geliştirmiştir (Tablo2.3).

Tablo 2.3.Ticari bukkal filmler.

Şirket	Ürün	Formülasyon
Labtec Pharma	Zolmitriptan Rapidfilm®	Zolmitriptan (ODF)*
BioAlliance Pharma	Setofilm®	Ondansetron (ODF)
MonoSol Rx&KemPharm	KP106	D-amphetamine (ODF)
BioDelivery SciencesInt.	Onsolis™	Fentanyl buccal soluble films
Novartis	Triaminic Thin Strips	Phenylephrine&diphenhydramine (ODF)
Pfizer	Sudafed quick dissolve strips	Phenylephrine (ODF)
Novartis Consumer Health.	Gas-X Thin Strips	Simethicone (sublingual film)

ODF : oral disintegrating films

2.5.2.İnce film oküler yolla salım sistemi

Piyasada mevcut göz formülasyonlarının % 90'ından fazlası, çözelti veya süspansiyon şeklindedir. Bununla birlikte, bu geleneksel dozaj formu birçok göz enfeksiyonuna karşı yeterince etki gösterememektedir. Terapötik bir yanıt alabilmek için göz damlalarının sık aralıklarla uygulanması gereklidir. Bu durum ise hasta için rahatsız edici olup genellikle doz atlanmasına sebep olmaktadır [53]. Oküler biyoyararlanımı

arttırmak ve oküler ilaç dağıtım bariyerlerinin aşılması amacıyla, günümüzde oftalmik polimerik ince filmler popüler hale gelmiştir [54]. Oftalmik filmler, doz aralığının uzamasını sağladığı gibi daha az sistemik yan etkiler ve daha iyi terapötik sonuçlar elde edilmesini de sağlamaktadır. Bu nedenle, oftalmik filmler, geleneksel göz formülasyonlarının yerini alacak yüksek terapötik başarıyı elde etme potansiyeline sahiptir. Şimdiye kadar, oftalmik olarak formüle edilen ince polimerik film formülasyonları Tablo 2.4'de sunulmuştur.

Tablo 2.4. Oküler filmler

Oküler Film içindeki Etken Madde
Acetazolamide
Timolol maleate
Ofloxacin
Dorzolamide hydrochloride
Levofloxacin
Naphazoline HCl
Natamycin

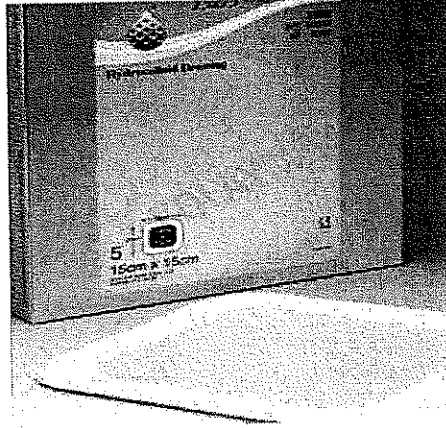
Korneanın dış yüzeyi boyunca gözyaşı akışının sürekli olması, ilaç dağılımını engelleyerek biyoyararlanımı (% 1-7) oldukça düşürmektedir [55]. Lipofilik ilaçlarda ilacın göz suyunda çözünmesi ile birlikte yanma, batma gibi daha yoğun yan etkilere rastlanmaktadır. Bu nedenle, filmlerin etkili bir şekilde geliştirilmesinin başarısı etken maddenin iyi tanınmasına, gözün doğal yapısı gereği oluşan kısıtlamalara ve kullanılan ilaç yardımcı maddelerinin uygun olmasına bağlıdır.

2.5.3. İnce film transdermal (cilt) yolla salım sistemi

Transdermal ilaç formülasyonları birçok formda üretilmektedir. Polimerik filmler de bunlardan biridir. Steroidal hormonlar, analjezikler, lokal anestezipler ve antiemetikler içeren transdermal filmler mevcuttur [56-58]. Filmlerin transdermal olarak tasarlanmasında biyoyararlanımı birçok faktör etkilemektedir. İlacın molekül boyutu, polaritesi, pH değeri, cilt hidrasyonu, ilacın cilt florasıyla etkileşimine bağlı metabolik davranışı bu faktörlerin başlıcalarıdır [59]. Fizyolojik olarak bölgesel cilt tipi, stratum corneum'un doğası, cildin kalınlığı ve kıl kökü yoğunluğu da ilacın terapötik cevabında etkilidir [60].

Transdermal uygulamalarda daha çok kullanılan formlar olan jeller ve yamalar yerine ince filmler daha iyi terapötik etkinliğe sahip olabilmektedir. Özellikle yamaların ciltte tıkanıklığa sebep olarak su buharının cilt yüzeyine nüfuz etmesini önler ve bu da yara

örtüsünün ciltten çıkarılması sırasında ağrı ve acıya neden olur. Bununla birlikte, polimerik ince filmler uygulanabilirliği, esnekliği ve daha iyi olması nedeniyle transdermal ilaç taşıma için kozmetik görünümlü son derece iyi bir alternatiftir[61] (Şekil2.15).



Şekil 2.15. Transdermal (cilt) filmler.

2.6. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

İlaç salımında kullanılan klasik yöntemler; tablet veya kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu şekilde alınan ilaçların plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda olması gerekmektedir. Kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi incelendiğinde ilaç alımından sonra kandaki ilaç konsantrasyonu bir süre artar ve çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azalır. Kanda azalan ilaç miktarı sebebiyle alınan ilacın yeni bir doz şeklinde alınması gerekir. Böylece ilaç aktif maddeplazma düzeyi etkili oranda tutulmaya çalışılır. Tedavinin olması için de bu işlemin tekrarlanması gerekir. Bu nedenle ilacın kontrolü büyük önem kazanır. Çünkü kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra ilaç aktif madde-plazma düzeyi istenilen sürede sabit kalır ve hasta tedavi için sürekli ilaç almak zorunda kalmaz. Kontrollü salım sistemlerinde plazmadaki ilaç aktif madde miktarı değişmediği için tedavi diğer ilaç alım yöntemlerine kıyasla daha düşük aktif madde dozları ile sağlanmıştır. Böylece fazladan vücuda ilaç alımı önlediği gibi, etkin bir tedavi de uygulanmıştır [6].

Kontrollü salım sistemleri etken maddenin bölgesel veya sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınım yapmasını sağlar. Kontrollü salım sistemlerinin temel hedefi, kan plazma konsantrasyonundaki etken madde miktarını sabitlemektir. Etken madde salımı, dozaj formu içerisinde kullanılan

polimerin özellikleri ile bağlantılıdır. Bu nedenle kullanılacak olan polimerin özelliklerinin, formülasyona uygunluğunun ayrıntılı olarak tetkik edilmesi gerekmektedir. Kontrollü salım sistemleri; pH, iyonik kuvvetler, motilite hızı ve enzim gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenmektedir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yararları şunlardır:

- 1) Tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması,
- 2) Hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması,
- 3) Gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi,
- 4) Önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi,
- 5) Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması. Ancak, bu tür sistemler geliştirilirken aşağıdaki noktalar gözönünde bulundurulmalıdır: - ilacı taşıyan (solan) malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi ya da hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, - sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, - ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinden ilaç salımı ile ilgili birçok teori ve kinetik model geliştirilmiştir. Bu modellerin hemen hepsinde, farmasötik dozaj sistemlerinden salınan ilaç miktarı, zamanın bir fonksiyonu olarak kullanılarak ilaç salım profilleri oluşturulmuştur.

İlacın türü, polimorfik formu, kristal yapısı, tanecik boyutu, çözünürlüğü ve farmasötik dozaj formu içindeki miktarı, salım kinetiğini etkileyebilir. Matriks içinde suda çözünebilir ilaçlar genellikle difüzyonla salınırken, suda çözünürlüğü düşük olan ilaçlar erozyona uğrayan matriks sistemlerden salıma uğrar.

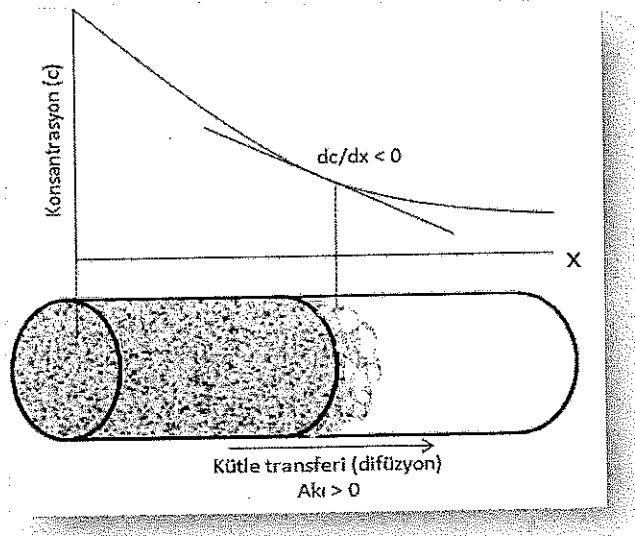
Vücudumuzun büyük bir yüzdesinin su olması ve dokuların oldukça esnek bir yapıya sahip olması sebebiyle, polimerlerin biyomalzeme olarak kullanımı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Polimerlerin yoğunluklarının dokuların yoğunluk değerlerine çok yakın olmaları ve çok değişik şekillerde (lif, film, jel, boncuk, nanopartikül) hazırlanabilmelerinden dolayı, bu malzemeler biyomalzeme olarak geniş kullanım alanına sahiptirler.

2.6.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Herhangi bir molekülün sıvı, katı veya gaz içinden pasif geçişi(difüzyon) ilaç taşıma sistemleri açısından çok önemlidir. En basit şekliyle düşünülürse, bir etkin maddenin herhangi bir ortamda,örneğin suda çözünmesi için moleküllerin bu ortamda difüzyonlanması gerekir. Benzer şekilde, uçucu özellikteki bir molekülün hava içinde birtaraftan diğer tarafa hareketi de yine difüzyonla sağlanmaktadır.

İnce film polimerik kontrollü ilaç salım sistemlerinde etkin maddenin salımının temeli yine difüzyonadayanmaktadır. Örneğin, salımın polimerik bir matriks ile denetlendiği transdermal bir sistemden etkin maddenin salımı difüzyon sonucunda gerçekleşir. Akciğerlere hedeflenmek üzere formülasyonu aerosolşeklinde yapılmış bir etkin maddenin koloidal boyuttaki taneciklerinin solunum yolu duvarına ulaşabilmesi, bu taneciklerin hava içinde difüzyonlanabilme özelliklerinden kaynaklanmaktadır. İlaç salım sistemlerinde difüzyon, formülasyonun geliştirilme aşamasından başlayıp, etkin madde molekülünün organizmadan uzaklaşma aşamasını da içine alan bir dizi *in vitro* ve *in vivo* olayın en önemli nedenidir.

Kütle transferi yüksek konsantrasyon noktasından düşük konsantrasyon noktasına doğru olur. Konsantrasyon kütlese veya molar birimlerle ifade edilebilir. Kütlese akı; birim zamanda birim alandan geçen kütle miktarını ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$) ve molar akı da birim zamanda birim alandan geçen mol miktarını ($\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$) ifade eder [62].



Şekil 2.16.Kütle Transferi ile konsantrasyon değişimi

Moleküllerin bir bölgeden diğer bir bölgeye difüzyon hızına *akı* (J) denir ve bu değer birim zamanda (t), birim alandan (S) geçen madde miktarını (M) gösterir

$$J = \frac{dM}{Sdt} \quad (2.5)$$

Difüzlenen kütle (M) gram veya mol olarak, enine kesit alan (S) cm^2 olarak ve zaman (t) saniye olarak alındığında, akının birimi $\text{g/cm}^2/\text{s}$ veya $\text{mol/cm}^2/\text{sn}$ olur.

1. Fick Kanunu:

Akı değeri iki bölge arasındaki konsantrasyon farkı ile ilişkilidir. Buna göre eşitlik konsantrasyon farkı esas alınarak tekrar yazılırsa;

1. Fick Kanunu olarak bilinen 2.6 eşitliği elde edilir. Bu eşitliğe göre, molekül hareketi iki bölge arasında konsantrasyon değişimi "sıfır" oluncaya kadar devam eder.

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (2.6)$$

D: Molekülün difüzyon katsayısı (alan/zaman, $\text{cm}^2/\text{saniye}$)

C: derişim (miktar/hacim, g/cm^3),

x: molekülün yüzeye paralel olarak katettiği mesafe (cm).

Bu kanun, difüzyonun denge koşullarında gerçekleşmesi durumunda geçerlidir. "dc/dx" konsantrasyon gradyenti olup, zamandan bağımsız bir değerdir. Bu, difüzyonun gerçekleştiği bölgedeki her birim mesafede az yoğun bölge ile çok yoğun bölge arasındaki konsantrasyon farkının zamanla değişmediği anlamına gelir. İlgili eşitlikte D değeri, molekülün bulunduğu ortamda birim zamanda ne kadarlık bir alanı geçebildiğini veya ortamdaki uzaklaşma yeteneğini gösterir. Eşitlikteki eksi işareti, molekül hareketinin daha az yoğun bölgeye doğru olduğunu, yoğun bölgeden uzaklaştıkça konsantrasyonun azaldığını ve bu nedenle akı değerinin her zaman pozitif olacağını ifade eder [63].

2. Fick Kanunu:

1. Fick kanununa göre konsantrasyon mesafe ile değişimi zamandan bağımsız iken,
2. Fick kanununa göre ise, konsantrasyon ve akı hem zaman, hem de mesafeye bağlıdır. Yani, konsantrasyon ve akı, zaman ve mesafenin bir fonksiyonudur:

$$\frac{dc}{dt} = - \frac{dJ}{dx} \quad (2.7)$$

denkleminin ikinci dereceden kısmi diferansiyeli alınarak;

$$\frac{dJ}{dx} = -D \frac{d^2c}{dx^2} \quad (2.8)$$

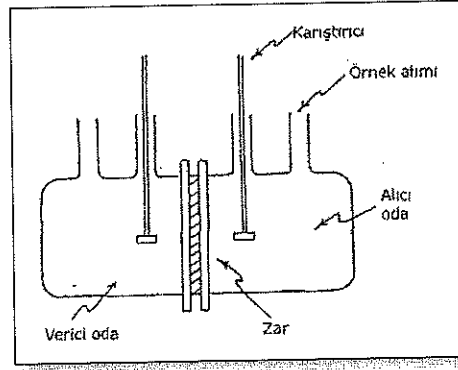
elde edilir. Bu eşitlikte, $- dJ/dx$ ifadesi yerine dC/dt ifadesi yazıldığında, 2. Fick Kanunu olarak bilinen eşitlik elde edilir:

$$\frac{dc}{dt} = - \frac{d^2c}{dx^2} \quad (2.9)$$

Bu eşitlikte molekül hareketinin sadece bir yöne doğru olduğu kabul edilir. Difüzyon bölgesinde, zamanla konsantrasyon değişim hızı (dc/dt), katedilen mesafedeki konsantrasyon farkının değişim hızı ile orantılıdır. Çalışılan koşullarda bu iki hız arasındaki oran sabit olup, difüzyon katsayısı kadardır. Difüzyon kontrollü salın sistemlerinde biyoaktif madde polimerik bir membran içinde yer alır. En basit difüzyon kontrollü sistemlerde bir çekirdek içindeki ilaç difüze olabilir. İlaç çekirdek içinde doymuş durumda olduğu sürece ilaç salımı ilaç bitene kadar sıfırıncı dereceden kinetiğe uyacak şekilde yürür. Membran ve matriks sistemler olarak iki çeşit difüzyon kontrollü sistem vardır [64,65].

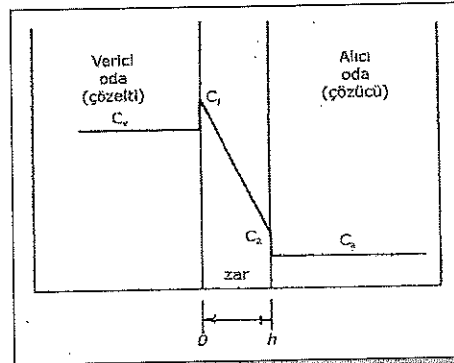
2.6.1.1. Difüzyonda Denge Durumu

Difüzyonun incelenmesi difüzyon hücresi denilen basit fakat işlevsel bir sistemde gerçekleştirilir. Difüzyon hücresinin iki odacığı arasındaki zardan difüzlenen molekülün konsantrasyonunun nasıl değiştiğinin incelenmesi difüzyonun genel olarak nasıl oluştuğunu ortaya koyar [66].



Şekil 2.17. Difüzyon hücresi

Difüzyon hücresinde, difüzyonu incelenecek olan madde uygun çözücünde belirli bir konsantrasyonda çözülerek hücrenin bir tarafına, saf çözücü ise hücrenin diğer tarafına konur. Konsantrasyon farkına bağlı olarak, madde Şekil 2.17'de gösterildiği şekliyle, hücrenin sol tarafından sağ tarafına doğru aradaki zar içinden geçerek ilerler. Difüzyon deneylerinde, alıcı odadaki (receptor compartment) karışım yenilenerek yerine saf çözücü konmalıdır. Bu şekilde madde konsantrasyonunun verici odanın (donor compartment) derişimine göre daha düşük (en fazla % 10 ile 15'i kadar) kalması sağlanır. Bu duruma "Sink koşul" denir. Zamanla difüzlenen moleküllerin verici odadaki derişimi azalırken, alıcı odadaki derişimi artar. Belli bir süre sonra sağ ve sol odalardaki çözeltilerin konsantrasyonları eşitlenmemesine rağmen, konsantrasyon değişimi durur. Yani, " dc/dt " "sıfır" olur. Ayrıca, iki oda arasında bulunan h kalınlığındaki zar içinde de molekül konsantrasyon değişimi "sıfır" olur. Akı değerinin sabitlendiği bu duruma, denge durumu (*steady state*) denir.



Şekil 2.18. Verici ve alıcı odalar arası konsantrasyon profili

Şekil 2.18'de her iki odayı birbirinden ayıran h kalınlığına ve S yüzey alanına sahip zarın, verici odatarafındaki yüzeyinde madde derişimi C_1 ve alıcı oda tarafındaki yüzeyde madde derişimi ise C_2 olarak alınır. Saeşitlik aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$J = S \frac{dM}{dt} = D \frac{C_1 - C_2}{h} \quad (2.10)$$

Burada, C_1 ve C_2 değerlerini bulabilmek için zar ile alıcı veya verici oda sıvıları arasındaki partiyon katsayısından (K) yararlanılır.

$$K = \frac{C_1}{C_v} = \frac{C_2}{C_a} \quad (2.11)$$

Şekil 2.18'de görüldüğü gibi, verici odanın derişimi (C_v) ile C_1 , ve alıcı odanın derişimi (C_a) ile C_2 , molekülün zar ile sıvı ortam arasındaki dağılımının farklı olmasından dolayı, birbirine eşit değildir. 2.10 eşitliği, 2.11 eşitliğinde yerine yazılırsa,

$$\frac{dM}{dt} = DSK \frac{C_v - C_a}{h} \quad (2.12)$$

elde edilir. Alıcı oda sink koşul sağlandığında, C_a 'nın değerinin " $C_v - C_a$ "nın değerine matematiksel etkisi yaklaşık sıfır kabul edilir ve 2.12 eşitliği,

$$\frac{dM}{dt} = DSK \frac{C_v}{h} \quad (2.13)$$

Veya

$$M(\text{miktar}) = \frac{SC_vDK}{h} t \quad (2.14)$$

olur ve

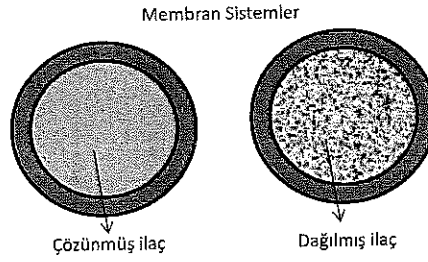
$$\frac{M}{S} \left(\frac{\text{miktar}}{\text{alan}} \right) = \frac{C_vDK}{h} t \quad (2.15)$$

halini alır. " DK/h " difüzyonu incelenen molekül için *zarın geçirgenliğini* (P) gösteren bir değerdir ve birimi mesafe/zaman'dır. Bu değer molekülün zar içinde birim zamanda ne kadar ilerleyebildiğini; diğer bir ifadeyle zarın, birim zamanda molekülün ne kadarının ilerlemesine İzin verdiğini gösterir.

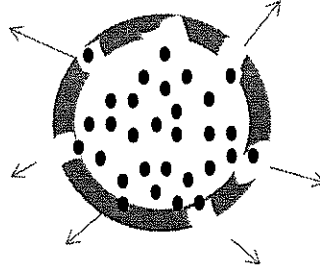
$$P = \frac{DK}{h} \quad (2.16)$$

2.6.1.2. Membran Sistemler:

Bu tür sistemlerde ilaç çözünmüş ya da dağılmış olarak bir polimer membran içerisinde bulunur. Membrandan ilaç taşınmasında önce ilacın membran içerisinde çözünmesi gerekir ardından membrandan difüzyon gerçekleşir ve son olarak membranın diğer yüzeyinden desorpsiyonu ile membrandan dışarıya ilaç taşınmış olur.



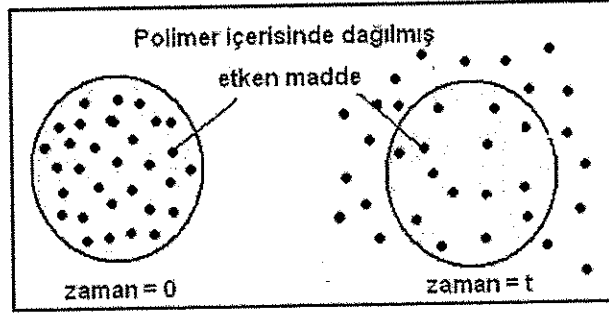
Şekil 2.19. Membran sistemler.



Şekil 2.20. Membran sistemden ilaç molekülünün salımı

2.6.1.3. Matriks Sistemler:

Matriks sistemlerde, ilaç polimer içinde homojen olarak çözülmüş ya da dağılmıştır halde bulunur. Matriks sistemlerdeki sıkıntı, devamlı azalan salım oranının olması sebebi ile birinci dereceden salım davranışı görülmesidir. Bu sebeple, matriks sistemlerin formüle edilmesi kolaydır ve membran sistemlere göre daha fazla başlangıç salım oranı vardır ve hemen hemen sabit oranla salım sağlanabilir. Matriks sistemlerde ilaç çözeltisi polimer içinde yer almaktadır.



Şekil 2.21. Matriks sistemler

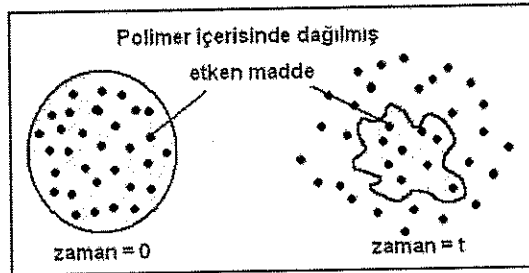
2.6.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımı aşağıdaki mekanizmalardan biriyle veya birkaçı ile gerçekleşebilir;

- İlaç içeren polimer sistemin kademeli olarak biyoparçalanması
- İlaç polimer sisteme bağlayan kararlı olmayan bağların biyobozunması

2.6.2.1. Biyoparçalanabilir Sistemler:

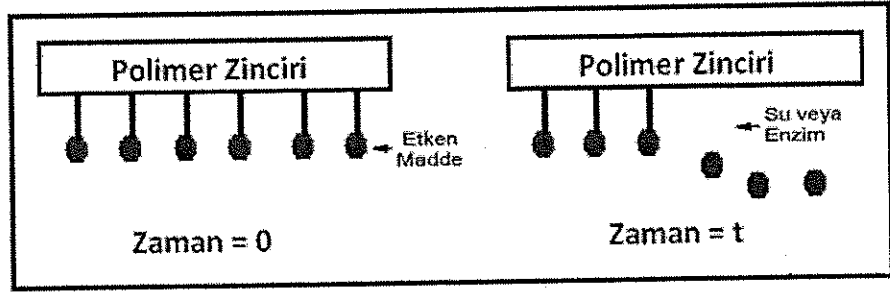
Bu sistemlerde ilacın dış çevreye salınması polimerin hidrolitik ya da enzimatik olarak kararsız bağlardan dolayışınması ile gerçekleşir. Aşınma yüzey veya kütle erozyonu şeklinde olabilmektedir. Bu sistemlerin en büyük avantajı, müdahale gerektirmeksizin rahatlıkla vücuttan atılabilmeleridir. Ayrıca, küçük boyutta ve düşük maliyetlidir. Bu amaçla kullanılacak olan sistemlerin toksik olmaması gerekmektedir.



Şekil 2.22. Biyoparçalanabilir sistemler

2.6.2.2. Zincire Takılı Sistemler:

İlaç molekülünün polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmış olduğu sistemlerdir. İlaç molekülü hidrolitik ya da enzimatik kopma ile salınmaktadır (şekil 2.23). İlaç salım oranının hidroliz oranı ile kontrol edilmesi ile ilacın belli bir hücreye ya da dokuya yönlendirilmesi mümkün olabilmektedir.

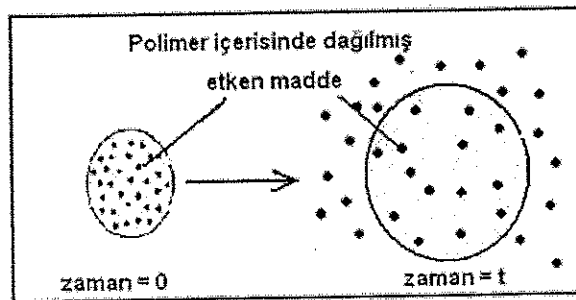


Şekil 2.23. Zincire takılı sistemler

Diğer kontrollü salım sistemlerine göre ben önemli üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80 oranında etken maddeden oluşabilmesidir. Geleneksel birçok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70-90'ını polimer faz oluşturmaktadır. Bu da buyöntemin ekonomik üstünlüğü olarak söylenebilir.

2.6.2.3. Çözücü Kontrollü Sistemler

Bu tip sistemlerde şişme ve osmotik kontrol ile ilaç salımı gerçekleşir. Şişme Kontrollü Sistemlerde, makromoleküler zincirler içeren hidrojeller çapraz bağlanarak ilaç için karmaşık bir matris yapı oluşturur. Hidrojellerin termodinamik olarak uygun çözücü ile karşılaştıklarında polimer zincirleri gevşer. Bu durum polimerin camısı geçiş sıcaklığının deney sıcaklığından daha düşük olmasıyla meydana gelmektedir. Şişme bu geçişin makroskopikkanıtı olarak karşımıza çıkar. Çözünme ortamında çözücünün matris içine girmesi ile polimer şişer ve böylece camısı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Bu durumda polimerkauçuğumsu hale geçerek ilacın salımının gerçekleşmesine olanak sağlar [68].

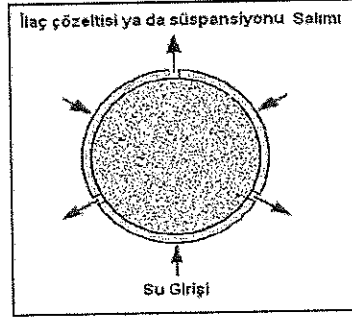


Şekil 2.24. Çözücü kontrollü sistemler

2.6.3. Osmotik Kontrollü Sistemler:

İlacın yarı geçirgen membran içerisinde olduğu sistemlerdir. Sistemde osmotik işlemin devam edebilmesi için bir tuz da ilave edilebilir. Sistemin su veya biyolojik sıvı ile

temas etmesiyle birlikte, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girerek etken maddeyi çözer. Osmotik kontrollü sistemlerde etken madde membrandan difüze olmaz, yüzeyin uygun bir yerinden lazer ile açılan delikten salınmaktadır. Salım genellikle sıfırıncı dereceden kinetikle gerçekleşir. Yalnızca osmoz olayı ile kontrol edilir [67].



Şekil 2.25.Osmotik kontrollü sistemler

2.7.Stabilite ve İlaç Salım Kinetiği

2.7.1.Stabilite

En önemli kalite göstergelerinden biri stabilitedir. İlaç taşıma sistemlerinin tasarımı ve geliştirilmesindeki başarı kriterlerinin en önemli unsurlardan biri de etken madde ile oluşturulan ürünün stabilitesidir. Stabilite bir ilacın üretim, depolama, nakil, hastane veya eczanede saklama koşullarında kullanım süresi boyunca üretildiği tarihteki özelliklerinin belirli sınırlar içinde kalabilmesidir. İlaçlar formülasyonları için beş tür stabilite söz konusudur [69,70]. Bunlar:

- 1- Kimyasal stabilite
- 2-Fiziksel stabilite
- 3-Mikrobiyolojik stabilite
- 4-Terapötik stabilite
- 5-Toksikolojik stabilite

2.7.1.1.Kimyasal stabilite:

Her etken maddenin kimyasal bütünlüğünü veyadiğer bir deyişle etiketinde belirtilen etkinliğinin, belirlenmiş sınırlar içinde koruması kimyasal stabilitesi anlamına gelmektedir. Bir ilacın stabiliteprofilinin izlenebilmesi için, salım kinetiğininbilinmesi mutlaka gereklidir. Stabilite bilgileri, İyi planlanmış ve dikkatlegerçekleştirilen kinetik çalışmalar sonunda elde edilir. Salım kinetiğinin yanı sıra farmasötik ürünlerde

meydana gelen bozunma reaksiyonları da belirli bir hızla ve kinetikle gerçekleşir [71,72]. İlacın kimyasal olarak *raf ömrü* hesapları yani *etken maddenin % 10'unun bozunduğu süre* kinetik hesaplara göre yapılır.

2.7.1.2.Fiziksel stabilite :

Farklı ilaç şekillerine göre fiziksel stabilite özellikleri de değişmektedir. Bunlar, ürünün görünüşü, renk, koku, tat, homojenlik, pH, berraklık, viskozite, faz ayrışması, dağılma, sertlik, aşınma ve çözünme hızı gibi özelliklerdir.

2.7.1.3.Mikrobiyolojik stabilite: Özellikle sıvı ve yarı katı ilaç şekillerinde (çözelti, süspansiyon, emülsiyon, krem,merhem) mikrobiyolojik üreme söz konusudur. Mikrobiyolojik üremeyi engellemek amacıyla ürüne ilave edilen antimikrobiyal maddelerin etkilerini, önceden belirlenmiş sınırlar içinde sürdürmeleri gerekir.

2.7.1.4.Terapötik Stabilite: Kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik stabilitedeki aşırı değişiklikler preparatın terapötik etkinliğini etkiler. Örneğin, katı ilaç şekillerinden etken maddenin çözünme hızının zamana bağlı olarak azalması sonucunda etken madde daha geç emilebilir. Bir diğer örnek supozituarlar için verilebilir. Supozituarlarda erimeözelliklerinin değişmesi sonucunda vücut sıcaklığında erimemesi söz konusu olabilir. Bu da ilacın terapötik stabilitesini doğrudan etkiler. Etken maddeye uygun ilaç taşıma sisteminin belirlenmesinde terapötik stabilite verilerinin önemi büyüktür.

2.7.1.5.Toksikolojik Stabilite:

Toksikolojik instabilite nadiren görülür. Etken madde yeterince stabil değilse ve oluşan bozunma ürünleri etken maddeden daha toksik ise veya yardımcı maddelerin bozunma ürünleri toksik ise, toksikolojik stabiliteden söz edilir. Bozunma sonucunda toksisitede önemli bir artış olmamalıdır. Yine aynı şekilde seçilen polimerik ilaç taşıma sisteminde kullanılacak maddelerin ya da vücuda alındıktan sonra metabolik olarak oluşacak bozunma ürünlerinin toksik özellik göstermemesi gerekmektedir.

2.7.2.İlaç Salım Kinetiği

İlaç salım kinetiği çeşitli matematiksel yöntemlerle incelenebilir. Bu amaçla kullanılan başlıca modeller aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2.5.İlaç Salım Kinetiğinde kullanılan modeller.

Sıfıncı mertebeden kinetik model	$Q_t = Q_0 + K_0 t$	Parçalanmayan ve salımın yavaş olduğu sistemler
Birinci mertebeden kinetik model	$\ln q_s = \ln Q_0 + K_1 t$	Sıvı ortamlarda katı partiküllerin salımı
Higuchi modeli	$f_t = K_H t^{1/2}$	Suda çözünen ya da az çözünen ilaçların yarı katı ve/veya katı matrislerden salımı
Hixson-Crowell modeli	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$	Salımın yüzeyde olduğu farmasötik dozaj formlarında
Korsmeyer-Peppas modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n$	Farmasötik polimerik dozaj formlarından salım
Baker-Lonsdale modeli	$f_t = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = k t$	Küre şeklindeki matris sistemlerde
Hopfenberg modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 \alpha_0} \right]^{3n}$	Erozyonuna uğrayan çeşitli geometrik şekillerdeki salım sistemlerinde

2.7.2.1. Sıfıncı Dereceden Kinetik

Parçalanmayan ve salımın yavaş olduğu sistemlerde görülür. Aşağıdaki denklem ile ifade edilir:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2.20)$$

Q_0 : ilacın sistemdeki başlangıç miktarı,

Q_t : t anındaki miktarı,

K_0 : sıfıncı mertebe salım sabiti

t : zaman

Membran sistemlerde farmasötik açıdan en önemli avantaj sıfıncı dereceden salım kinetiğine uymasındır. Bu sistemlerde, İlaç salım oranı çözünmüş maddenin konsantrasyonundan bağımsızdır.

2.7.2.2. Birinci Dereceden Kinetik

Sıvı ortamında katı partiküllerin salımı bir yüzey olayı olarak düşünülür ve NoyesWhitney denklemi ile ifade edilir [73]

$$\frac{dc}{dt} = K(Cs - C) \quad (2.21)$$

C : t anında çözünen madde konsantrasyonu

Cs : dengedeki çözünürlük

K : birinci derece sabiti.

Bu denklem Brunner ve arkadaşları tarafından değiştirilmiş ve farmasötik dozaj formunun yüzeyi de denkleme eklemiştir.

$$\frac{dc}{dt} = KS(Cs - C) \quad (2.22)$$

1.Fick yasası kullanılarak

$$K_1 = D/Vh$$

D: çözünen maddenin difüzyon katsayısı

V: çözelti hacmi

h : difüzyon tabakasının genişliği.

Hixson ve Crowell, bu denklemi şu hale getirmişlerdir:

$$\frac{dw}{dt} = KS(Cs - C) \quad (2.23)$$

W : t anında çözeltideki çözünen miktarı

dw/dt : t anında çözünenin çözeltiye geçiş oranı

K : sabit

K = k₁ V denirse; (2.14) denklemi K = D / h olur ve

$$\frac{dw}{dt} = \frac{KS}{V} (VCs - W) = k(Cs - W) \quad (2.24)$$

Burada k=k₁S 'dir.

Bu denklemim integrali alınırsa;

$$W = VC_s (1 - e^{-kt})$$

Bu denklem logaritmik olarak ifade edilirse;

$$\log(VC_s - W) = \log VC_s - \frac{kt}{2.303} \quad (2.25)$$

bulunur [74].

2.12.3. Higuchi modeli

Higuchi, suda çözünen ve suda az çözünen ilaçların yarı katı ve/veya katı matrikslerden salımı ile ilgili birçok model geliştirmiştir. Matematiksel ifadeler ilaç partiküllerinin düzenli matriks içinde dağıldığı varsayılarak elde edilmiştir. Homojen matriksli düzlemsel sistemlerden salım için:

$$ft = Q = \sqrt{D(2C - Cs)Cst} \quad (2.28)$$

Q : t anında her birim yüzeyden salınan ilaç miktarı

C : ilaç başlangıç konsantrasyonu

Cs : matriks ortamındaki ilaç çözünürlüğü

D : matriks içinden ilaç moleküllerinin difüzyon sabiti.

Higuchi basitleştirilmiş modeli olarak bilinen denklem şu şekildedir:

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (2.29)$$

KH : Higuchi salım sabiti.

Higuchi, ilaç salımını fick yasasını temel alarak difüzyon işlemi olarak tanımlamaktadır [75,76].

2.7.2.3. Hixson-Crowell modeli

Hixson-Crowell (1931) partikül normal alanını hacmin küp kökü yani uzunluk olarak tanımlamış ve aşağıdaki denklemi geliştirmişlerdir.

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad (2.30)$$

W₀ : farmasötik dozaj formu içindeki başlangıç ilaç miktarı,

W_t : t anında farmasötik dozaj formu içindeki kalan ilaç miktarı

K_s : yüzey-hacim ilişkisine bağlı sabit.

Bu kinetik model, salımın yüzeyde olduğu farmasötik dozaj formlarına uygulanabilir [76,77]

2.7.2.4. Korsmeyer-Peppas modeli

Korsmeyer ve ark. (1983) basit ve yarı deneysel olan şu formülü geliştirmişlerdir:

$$f_t = kt^n \quad (2.31)$$

$$\frac{Mt}{M_\infty} = kt^n \quad (2.32)$$

Peppas, n değerini değişik salım mekanizmalarını karakterize etmek için kullanmıştır.

Tablo 2.6. Difüzyonal sabite göre difüzyon tipleri

Taşınım tipi	Difüzyonal sabit (n)
“Less Fickian” difüzyon	n<0,5
Fickian difüzyon	n=0,5
Non-Fickian(anomalous) difüzyon	0,5<n<1,0
Tip II taşınım	n=1,0
Super Tip II taşınım	n>1,0

Bu model genellikle farmasötik polimerik dozaj formlarından salım için, salım mekanizmasının iyi bilinmediği veya birden fazla tipte salımın aynı anda olduğu durumlarda kullanılmaktadır [78,79].

2.7.2.5 Baker –Lonsdale Modeli

Bu model Higuchi modelinden faydalanılarak küre şeklindeki matriks sistemlerden salım mekanizması için Baker ve Lonsdale (1974) tarafından geliştirilmiştir.

$$\frac{z}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{ms}}{r_0^2 C_0} t \quad (2.33)$$

M_t : t anında salınan ilaç miktarı

M_∞ : toplam salınan ilaç miktarı

D_m : difüzyon sabiti

C_{ms} : matrikste ilaç çözünürlüğü

r_0 : küresel matriksin yarıçapı

C_0 : matriksteki başlangıç ilaç konsantrasyonu.

Bu şekilde denklemin sol tarafına karşılık zaman grafiği çizilirse doğrusal bir grafik elde edilir [76].

$$f_t = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_{\infty}} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_{\infty}} = k t \quad (2.34)$$

Grafiğin eğimi k salım sabitini verir. Bu model mikrokapsüllerden ve mikrokürelere salım verilerinin doğrusallaştırılmasında kullanılmaktadır.

2.7.2.6. Hopfenberg modeli

Yüzey erozyonuna uğrayan çeşitli geometrik şekillerdeki salım mekanizmaları Hopfenberg tarafından incelenmiştir (1976). Levha, küre ve heterojen erozyona uğrayan silindirik sistemlerden salım için :

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n \quad (2.35)$$

M_t : t anında salınan ilaç miktarı

M_{∞} : toplam salınan ilaç miktarı

k_0 : erozyon oranı sabiti

C_0 : matriksteki başlangıç ilaç konsantrasyonu.

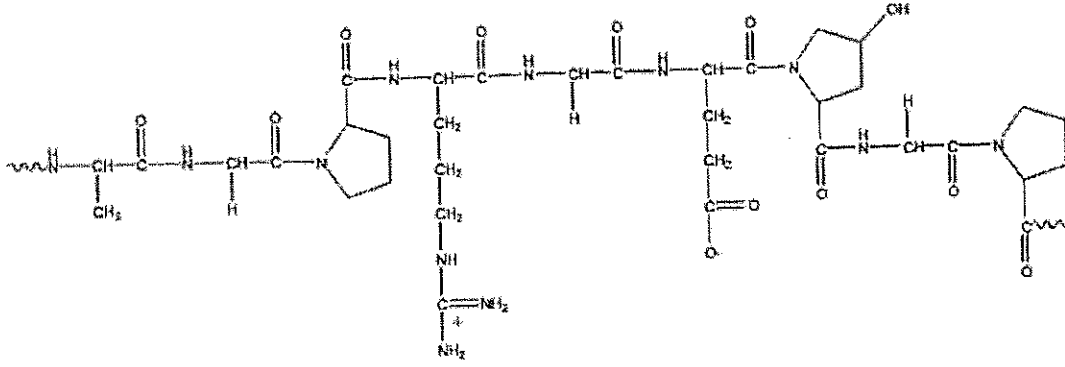
a_0 : kullanılan salım materyalinin başlangıç yarıçapı.

n değeri, levha, silindir ve küre hali için 1, 2 ve 3 olur.

İlaç salımını en iyi açıklayan modeller; Higuchi, Sıfıncı derece ve Korsmeyer-Peppas modelleridir. Higuchi ve sıfıncı derece modelleri, taşıma ve ilaç salımında iki limit durumu vardır. Higuchi modeli polimer matriksli sistemlerden salımda geniş uygulama alanı bulurken, sıfıncı derece modeli membran kontrollü veya kaplanmış olan dozaj formlarının uygulamalarında daha idealdir [77]. İlaç salımını açıklayan bu modeller toplu halde Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

2.8. Jelatin Hakkında Genel Bilgi

Jelatin, hayvanların kemiklerindeki, bağ dokularındaki, bağırsaklarındaki ve organlarındaki kollojenlerin kısmi hidrolize edilmesi ile üretilir. Bu hammaddeler, kesimhanelerden ve entegre tesislerden, en üst düzey hijyenik şartlarda ve insan tüketimine uygun koşullarda toplanmaktadır. Şekil 2.26'da jelatinin molekül formülü gösterilmektedir.



Şekil 2.26. Jelatinin kimyasal yapısı.

Jelatinin %83'ü protein, %15'i su ve %2'si de mineraldir. Jelatin içinde, temel aminoasitlerin hemen hemen tamamı yer almaktadır: Glisin (%27), prolin (%16), hidroksiprolin (%14), glutamik asit (%12), alanin (%11), arginin (%8), aspartik asit (%6) ve diğerleri (%6). Esansiyel amino asitlerden sadece triptofan jelatinde bulunmamaktadır. Jelatin, gıda maddelerinde kıvam arttırıcı ve jelleştirici gibi özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Jelatin, kendine özgü bir özelliğe, sıcaklığa bağlı geri dönüşümü olan jel oluşturma özelliğine sahiptir. İçinde jelatin olan bir solüsyon soğutulduğunda, jel oluşturur, bu jel ısıtıldığında ise, tekrar sıvıya dönüşür. Solüsyondan jele, jelden solüsyona dönüşme işlemi, çok kısa bir sıcaklık aralığında gerçekleşir ve bu işlem tekrarlanabilir bir dönüşüm işlemidir. Bu özelliği, jelatinin sayısız uygulamada kullanılmasını sağlayan en önemli özelliğidir [78].

Jelatinin bir diğer önemli özelliği de köpük oluşturma ve oluşan bu köpüğü uzun süre muhafaza etme özelliğidir. Böylece ürünlerin hacimlerinin de artmasını sağlar. Bu çok değerli özelliği sayesinde, özellikle süt ürünlerinde, tatlılarda ve kremalardaki kullanılmaktadır.

Kolloidal yapıyı koruma gücü yüksek olan jelatin, emülsiyonların ve süspansiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Bu özelliği sayesinde, örneğin dondurmada ve dondurulmuş tatlılarda buz kristallerinin oluşumunu engeller.

Jelatinin kolloidal yapıyı koruma mekanizması kısaca şöyledir: Protein molekül zincirleri iki farklı fazın ara yüzeyine doğru hareket eder ve parçacıkların etrafında

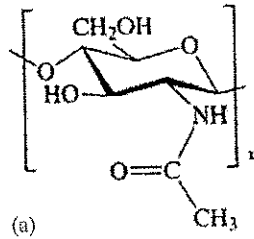
mono-moleküler bir film oluşturur. Bir polimer olan jelatinin viskozitesi 1,5–7,0mPa.sarasında değişmektedir [79].

Jelatin, nötral karakterli özellik taşıdığından, asitliği yüksek ortamlardan da etkilenir, yapısı bozulur ve özelliklerini kaybeder. Jelatin soğuk suda çözünmez, hatta soğuk suda kendi hacminin 10 katı kadar su alarak, şişer. Ancak jelatin, sıcak suda çözünebilme özelliğine sahiptir. Üretim prosesinin özelliğine göre, jelatinin bu iki özelliğinden birikullanılabilir. Jelatinlerin kıvam arttırıcı özelliğinin kullanılması gerektiği için, suda çözülerek kullanılır.

Jelatinin, gıda sektöründe birçok uygulama alanı bulunmaktadır. şekerlemeler (jelibon benzeri jel şekerlemeler, meyveli sakızlar, tofi şekerlemeler, nugatlar, draje şekerlemeler ve tablet şekerlemeler), jöleler, süt ürünleri (yoğurt çeşitleri, fermente sütler, sütlü tatlılar, dondurmalar), et ürünleri gibi sektörlerde birçok işlevi ile kullanılmasının yanı sıra, şarap ve meyve suyu sektörlerinde de durultma amacıyla kullanılır [80,81,82].

2.9.Kitosan Hakkında Genel Bilgi

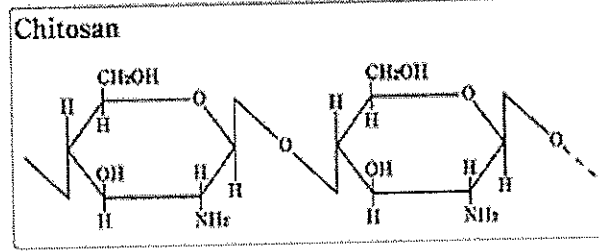
Kitin, poli (β -(1-4) -N-asetil-D-glukozamin),önemli bir doğal polisakkarittir. İlk 1884 yılında tanımlanmıştır (Şekil1). Bu biyopolimerçok sayıda canlı tarafından sentezlenmektedir. Miktar olarak dikkate alındığında Dünyada selülozdan sonra en çok bulunan polimerdir. Kitin düzenli kristalin mikrofibriller halinde artropodların dış iskeletinde veya mantar ve maya hücre duvarlarında oluşur [83].



Şekil 2.27.Kitinin kimyasal yapısı

Kitin yaygın oluşmasına rağmen,ana ticari kaynakları yengeç ve karides kabukları oluşturmaktadır. Endüstriyel işlemedekitin kabuklulardan asit ile muamele edilerek ekstrakte edilir. Ardından alkali çözülürproteinleri ayırmak için kalsiyum karbonat ve ekstraksiyon yapılır. Ek olarak genellikle renk giderme prosesi eklenirve renksiz bir

ürün elde edilir. Kitosan, her ne kadar keşfi 1859 yılında olsa da son 20 yıldır farmasötik uygulamalarda kullanılan polisakkarit esaslı doğal bir polimerdir [84].



Şekil 2.28. Kitosanın kimyasal yapısı.

Kitinin deasetilasyonu ile üretilir. Kitin deasetilasyon derecesi ne zamanyaklaşık% 50'ye ulaşır. Sulu asidik ortamda çözünen kitosan elde edilmiş olur. Çözünme-NH₂ fonksiyonunun protonasyonu ile oluşur, amin grubu D-glukozaminin tekrar ünitesinin C-2 pozisyonunda bulunur. Asidik ortamda polielektrolit özellikteki bir Polisakkarittir [85,86,87]

Birçok alanda kullanılan kitosan son yıllarda ilaç taşıma sistemlerinde de yoğun olarak kullanılmaya başlamıştır. Özellikle uzatmalı (sustained) taşıma sistemlerinde tercih edilen bir polimerdir. In vitro çalışmalarda filmlerin şişme ve geçirgenlik özellikleri, pH'a bağlı değişimleri ve çapraz bağlanma derecesinin etkisi incelendiğinde olumlu sonuçlara varılmıştır [88,89,90]

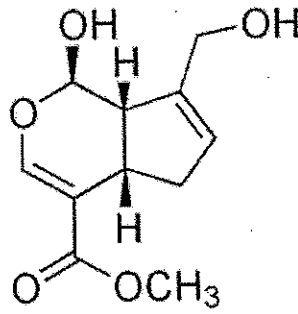
Bu çalışmada, jelatine belli oranda kitosan eklenerek mekanik dayanımının artırılması hedeflenmiştir.

2.10.Genipin Hakkında Genel Bilgi

Genipin, *Genipa Americana* ve *Gardenia jasminoides Ellis* meyvesinden elde edilen bir iridoid glukozittir [91]. Primer amin gruplarıyla bağlanarak koyu mavi pigment oluşturarak ısı ve pH'a dayanıklı gıda boyası olarak kullanılabilir [92].



Şekil 2.29. *Gardenia jasminoides*.



Şekil 2.30. Genipinin kimyasal yapısı.

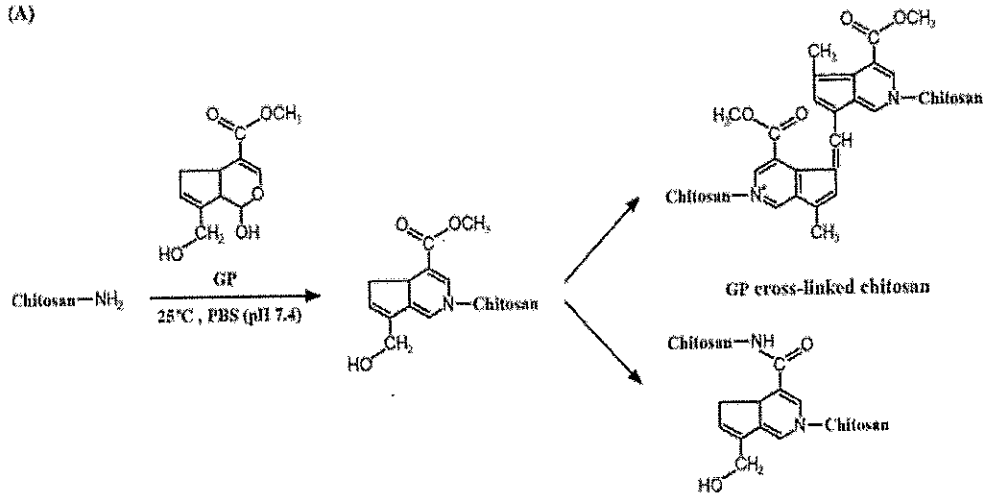


Şekil 2.31. *Fruits of Genipa Americana*.

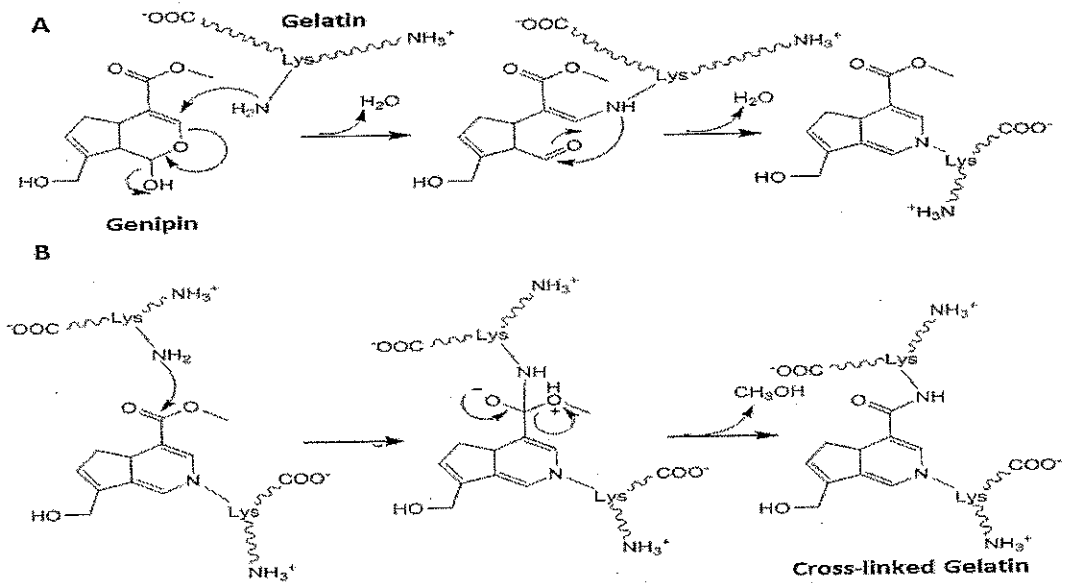
Bu çalışmada jelatinin mekanik dayanımının artırılması için kitosan eklenirken, ayrıca kimyasal ve fiziksel özelliklerinde iyileşme sağlamak aynı zamanda sulu ortamda kararlılığını arttırmak için çapraz bağlama yöntemleri de kullanılmıştır. Literatürde jelatin ve kitosan için fiziksel çapraz bağlama yöntemleri olarak mikrodalga enerjisi [93], dehidrotermal muamele (DHT) [94, 95] ve UV ışınlanması [96, 97] kullanıldığı görülmüştür. Fiziksel yöntemlerin temel avantajı, potansiyel zarara neden olmaması, temel dezavantajı ise çapraz bağlama derecesinde istenen güçlülüğü elde etme zorluğundan kaynaklanmaktadır. Kimyasal çapraz bağlayıcı ajanlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar aldehidler (formaldehit, glutaraldehid, gliseraldehit) [98], poliepoкси bileşikleri [99] ve karbodiimidler [100] dir. Ancak, bu bileşiklerde ilaç taşıma sistemleri için toksik etkilerinden dolayı uygun değildir.

Genipin son zamanlarda doğal bir çapraz bağlama reaktifi olarak birincil amin grupları içeren proteinlerde ve kitosan gibi polisakkarit yapılarında kullanılmaktadır [101].

Çapraz bağlama mekanizması iki reaksiyondan oluşur. İlk adım, genipin C3 karbonunun nükleofilik saldırısıdır. Amin grubundan gelen atom aldehit yapıda bir ara ürün oluşturur. Yeni oluşan ikincil amin aldehit grubu ile birlikte reaksiyona girer bir heterosiklik bileşik oluşturur. İkinci aşamada nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu gerçekleşir. Bu ester grubunun sekonder bir amid bağı ile jelatin üzerinde değiştirilmesini içerir. Reaksiyon Oksijen radikalinin neden olduğu polimerizasyon ile komplike heterosiklik bileşiğin ortaya çıkması sonucu genipinin jele mavi bir renk vermesiyle tamamlanır [102;103].



Şekil 2.32. Genipin-kitosan çapraz bağlanma reaksiyonu.

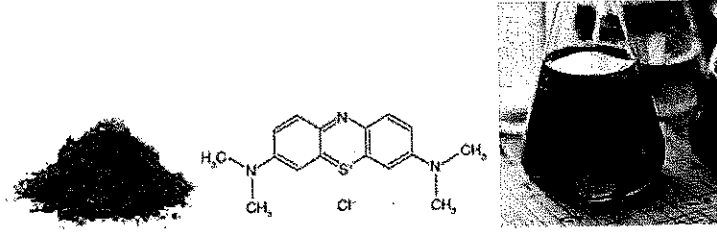


Şekil 2.33. Jelatin-genipin çapraz bağlanma reaksiyonu.

2.11.Kullanılan Model İlaçlar

2.11.1. Metilen Mavisi

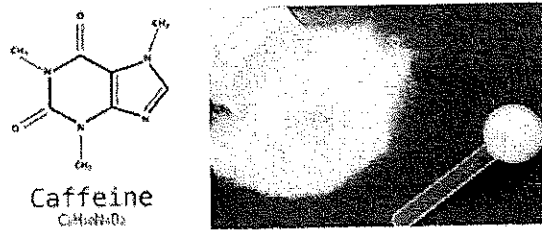
Molar kütlesi 319,85g/mol; kapalı formülü $C_{16}H_{18}ClN_3S$ 'dir. Mikroskopik muayene amacıyla doku ve mikroorganizmaları boyamada kullanılan bazik bir boyadır. Boya olarak kullanımının dışında, tedavide antiseptik ve siyanür zehirlenmesinde antidot olarak da uygulanır. Birçok bilimsel çalışmada model ilaç molekülü olarak tercih edilmektedir [104].



Şekil 2.34.Metilen mavisi.

2.11.2.Kafein

Kafein kapalı formülü $C_8H_{10}N_4O_2$ olan 194,19 g/mol molekül ağırlığına sahip birçok bitkide bulunan metilksantin adı verilen bir bileşik türüne verilen addır. Kafein çay ve kahvede bulunan etkin maddelerden biridir. Erime noktası $235^{\circ}C$ 'dir. Kafein, sinirsel iletişimin gerçekleştiği sinapsları doğrudan etkiler ve kişinin uyanık kalmasını sağlar. Ayrıca Kafein, merkezi sinir sistemine de etki eder. Böylece beyne giden ve beyinden gelen mesajları hızlandırır [105].

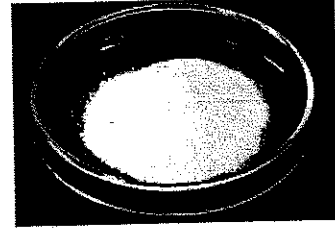
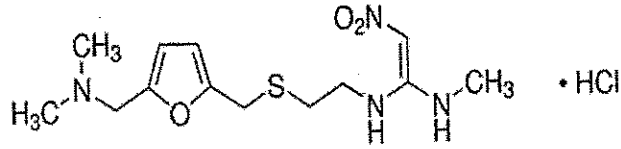


Şekil 2.35.Kafein.

2.11.3.Ranitidin

Ranitidin, H₂-reseptör karşıtı (antagonisti) grubundan ülser ilacıdır. Ranitidin maddesini içeren farklı ilaçlar vardır. Ranitidin peptik ülserlerin önlenmesi ve tedavisi

ile gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde kullanılır[106]. Kapalı formülü $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$; molekül ağırlığı 350.86g/mol'dür [107].



Şekil 2.36.Ranitidin.HCl.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1.Jelatin

Çalışmalarımızda, açık sarı toz halinde; karakteristik kokulu; 250-270 bloom; nem oranı < %15 (105°C); pH 5,2-6,5 (%10'luk çözeltisi); sığır derisinden ekstraksiyon yöntemi ile elde edilmiş gıda jelatin kullanılmıştır (Temin edilen firma: Kervan Gıda A.Ş.).

3.1.2. Kitosan

Kırık beyaz renkte; karakteristik kokulu; %75-85 deasetile; medium (orta) molekül ağırlıkta; deniz kabuklularından elde edilmiş kitosan kullanılmıştır (Temin edilen firma: Sigma-Aldrich).

3.1.3.Genipin

Beyaz renkte; karakteristik kokulu; % 98 saflıkta; *Gardenia jasminoides* bitkisinden elde edilmiş genipin kullanılmıştır (Temin edilen firma : LesenPhytochem& Herbs Extracts Solutions).

3.1.4. Gliserin

Şeffaf çok açık sarı sıvı halde % 99,5 saflıkta bitkisel kaynaklı gıda gliserin kullanılmıştır (Temin edilen firma : Ekin Kimya A.Ş.).

3.1.5. Metilen Mavisi

Lacivert-kahve renkte toz; % 85 saflıkta metilen mavisi kullanılmıştır (Temin edilen firma : Sigma-Aldrich).

3.1.6. Kafein

Beyaz ince toz halinde; % 100 saflıkta kafein kullanılmıştır (Temin edilen firma : Sigma-Aldrich).

3.1.7. Ranitidin.HCl

Beyaz toz halinde; analitik saflıkta (% 99,9) ranitidin kullanılmıştır (Temin edilen firma : Sigma-Aldrich).

3.1.8. Tampon Çözeltiler

pH 1,5; 8,0 tampon çözeltiler 0,2 M HCl, 0,2 M KCl, 0,1 M NaOH, 0,1 M KH_2PO_4 , 0,1 M NaOH ve 0,025 M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ stok çözeltileri kullanılarak, pH metre kontrollü olarak hazırlanmıştır.

3.2 Kullanılan Cihazlar

3.2.1. Analitik Terazi



Şekil 3.1. Analitik Hassas Terazi.

3.2.2. Isıtcılı Manyetik Karıştırıcı



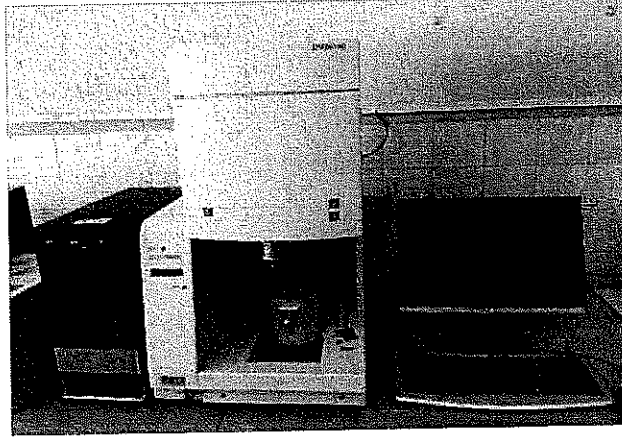
Şekil 3.2. Isıtcılı manyetik karıştırıcı.

3.2.3. pH-Metre



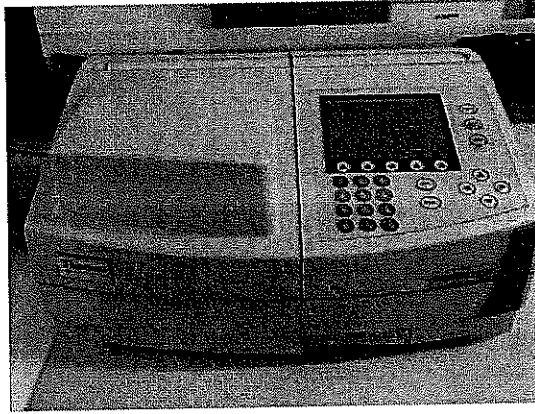
Şekil 3.3. Masaüstü pH-metre.

3.2.3.DMA (Dinamik Mekanik Analiz) CİHAZI



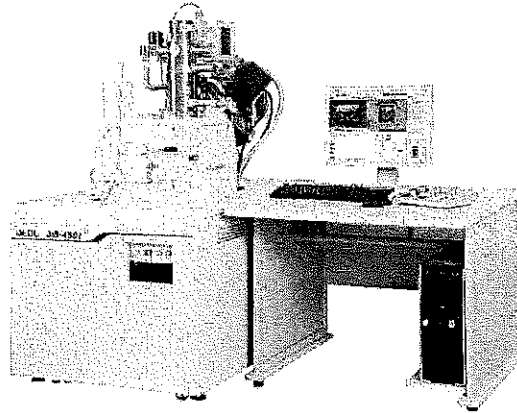
Şekil 3.4.Dinamik mekanik analiz cihazı.

3.2.4. UV-VIS Spektrofotometresi



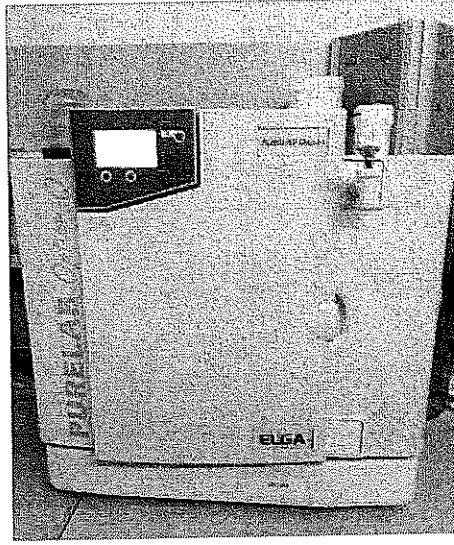
Şekil 3.5.UV-Visible spektrofotometresi.

3.2.6. SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)



Şekil 3.6.Taramalı elektron mikroskobu.

3.2.7. Saf Su Cihazı



Şekil 3.7.Saf Su Cihazı.

3.3. Yöntemler

3.3.1. FİLMLERİN HAZIRLANMASI

3.3.1.a. Tek Jelatin İçeren Filmlerin Hazırlanması

50-60°C sıcaklıkta %5;10;15;20;25;30 (w) oranında sığır jelatini ile jelatin oranının yarısı kadar gliserin içeren 10mL'lik sulu çözeltiler hazırlanmış ve petri kaplarına dökülerek 24 saat kurumaya bırakılmıştır.

Tablo 3.1. Tek jelatin İçeren Filmler

% Jelatin	Görünüm
5	Şeffaf
10	Yarı şeffaf
15	Opak
20	Opak-hava gözenekli
25	Opak-yoğun hava gözenekli
30	Opak-yoğun hava gözenekli

3.3.1.b.Jelatin-Kitosan İçeren Filmlerin Hazırlanması

Bu iş paketinde %1'lik asetik asit içinde % 0,5;1,0;1,5;2,0;3,0 (w) oranında kitosan (MD) içeren çözelti hazırlanmıştır. Sırasıyla tüm jelatin çözeltileri için ve tüm kitosan

çözeltileri için %90-%10; %80-%20; %70-%30; %60-%40 ve %50-%50 oranlarında karışımlar hazırlanarak filmler dökülmüştür (Tablo3.2).

Tablo 3.2.Jelatin-Kitosan içeren filmler

%5J+%0,5K		%10J+%0,5K		%15J+%0,5K		%20J+ %0,5K		%25J%0,5K		%30J+%0,5K	
90	10	90	10	90	10	90	10	90	10	90	10
80	20	80	20	80	20	80	20	80	20	80	20
70	30	70	30	70	30	70	30	70	30	70	30
60	40	60	40	60	40	60	40	60	40	60	40
50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
%5J+%1,0K		%10J+%1,0K		%15J+%1,0K		%20J+ %1,0K		%25J%1,0K		%30J+%1,0K	
90	10	90	10	90	10	90	10	90	10	90	10
80	20	80	20	80	20	80	20	80	20	80	20
70	30	70	30	70	30	70	30	70	30	70	30
60	40	60	40	60	40	60	40	60	40	60	40
50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
%5J+%1,5K		%10J+%1,5K		%15J+%01,5K		%20J+ %1,5K		%25J%1,5K		%30J+%1,5K	
90	10	90	10	90	10	90	10	90	10	90	10
80	20	80	20	80	20	80	20	80	20	80	20
70	30	70	30	70	30	70	30	70	30	70	30
60	40	60	40	60	40	60	40	60	40	60	40
50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
%5J+%2,0K		%10J+%2,0K		%15J+%2,0K		%20J+ %2,0K		%25J%2,0K		%30J+%2,0K	
90	10	90	10	90	10	90	10	90	10	90	10
80	20	80	20	80	20	80	20	80	20	80	20
70	30	70	30	70	30	70	30	70	30	70	30
60	40	60	40	60	40	60	40	60	40	60	40
50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
%5J+%3,0K		%10J+%3,0K		%15J+%3,0K		%20J+ %3,0K		%25J%3,0K		%30J+%3,0K	
90	10	90	10	90	10	90	10	90	10	90	10
80	20	80	20	80	20	80	20	80	20	80	20
70	30	70	30	70	30	70	30	70	30	70	30
60	40	60	40	60	40	60	40	60	40	60	40
50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50

Tablo 3.2'de verilen film gruplarının genel özelliklerine bakılmıştır. %10 ve üzeri jelatin çözeltilerinde şeffaf film eldesi mümkün olmamıştır. Ayrıca, %20 ve üzerindeki jelatin çözeltilerinde çok fazla hava kabarcıkları oluşmuş bu da film kalitelerini etkilemiştir. %1 ve üzeri kitosan çözeltisi ile dökülen filmler ise kırılğan olmuştur. Oransal olarak ise %90+%10'luk karışım şeffaf, esnek ve elle kolay kırılmayan özellikte olmuştur. Bu sebeplerden dolayı model ilaç yüklemeleri için “%5Jelatin+%0,5Kitosa”nın “%90jelatin+%10kitosan”lık karışımı seçilmiştir.

3.3.1.c. Jelatin-Kitosan-Genipin İçeren Filmlerin Hazırlanması

Jelatin-kitosan içeren filmlerden seçilen formülasyonlara çapraz bağlayıcı olarak seçilen genipinin (G) %0,25; 0,50; 0,75; 1,00 ve 1,50 (w) çözeltilerinden 200µL eklenerek hazırlanmıştır (Tablo3.3).

Tablo 3.3.Jelatin-Kitosan-Genipin (JKG) İçeren Filmler

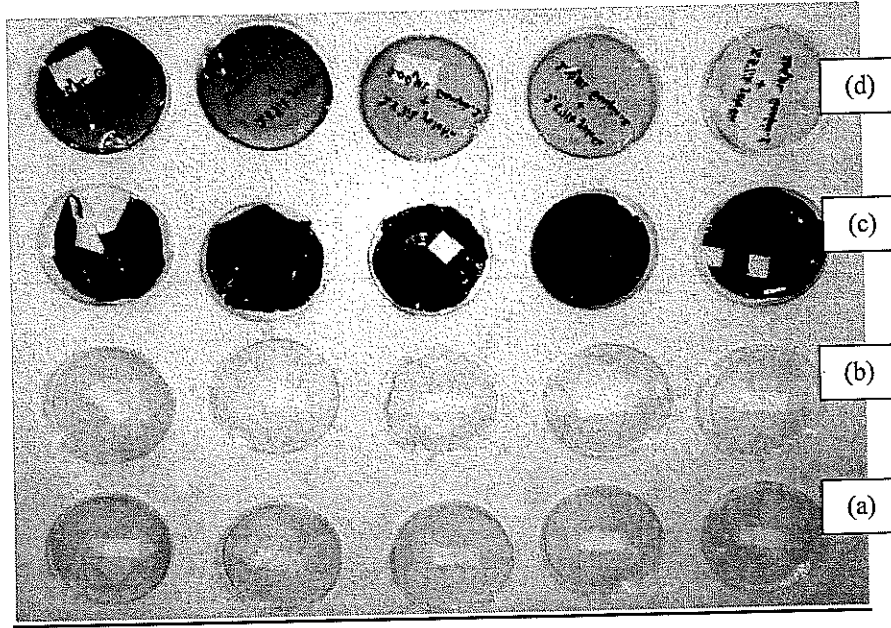
%90Jelatin(J)+%10Kitosan(K)		
Genipinli (G)		
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,25'lik G
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,50'lik G
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,75'lik G
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,0 'lik G
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,5'lik G

3.3.1.d. Jelatin-Kitosan-Genipin-Metilen Mavisi (MB) İçeren Filmlerin Hazırlanması

Jelatin-kitosan-genipin içeren formülasyonlara 30mg metilen mavisi eklenerek filmler dökülmüş ve 24 saat kurumaya bırakılmıştır (Tablo3.4).

Tablo 3.4. Jelatin-Kitosan-Genipin-MB(JKGM) içeren filmler

%90Jelatin(J)+%10Kitosan(K)			
Genipinli			
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,25'lik G	30mg MB
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,50'lik G	30mg MB
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,75'lik G	30mg MB
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,0 'lik G	30mg MB
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,5'lik G	30mg MB



Şekil 3.8.(a) %5-25 oranında jelatin içeren filmler.

(b) %5-25 oranında jelatin-%0,5 Kitosan (%90J+%10K) içeren filmler.

(c) %5 jelatin-%0,5 Kitosan ile %0,25-1,5 Genipin (200µL) +30mg MB içeren filmler.

(d) %5 jelatin-%0,5 Kitosan ile %0,25-1,5 Genipin (200µL) içeren filmler.

3.3.1.e. Jelatin-Kitosan-Genipin-Kafein (JKGK) İçeren Filmlerin Hazırlanması

Jelatin-kitosan-genipin içeren formülasyonlara 50mg kafein eklenerek filmler dökülmüş ve 24 saat kurumaya bırakılmıştır (Tablo3.5).

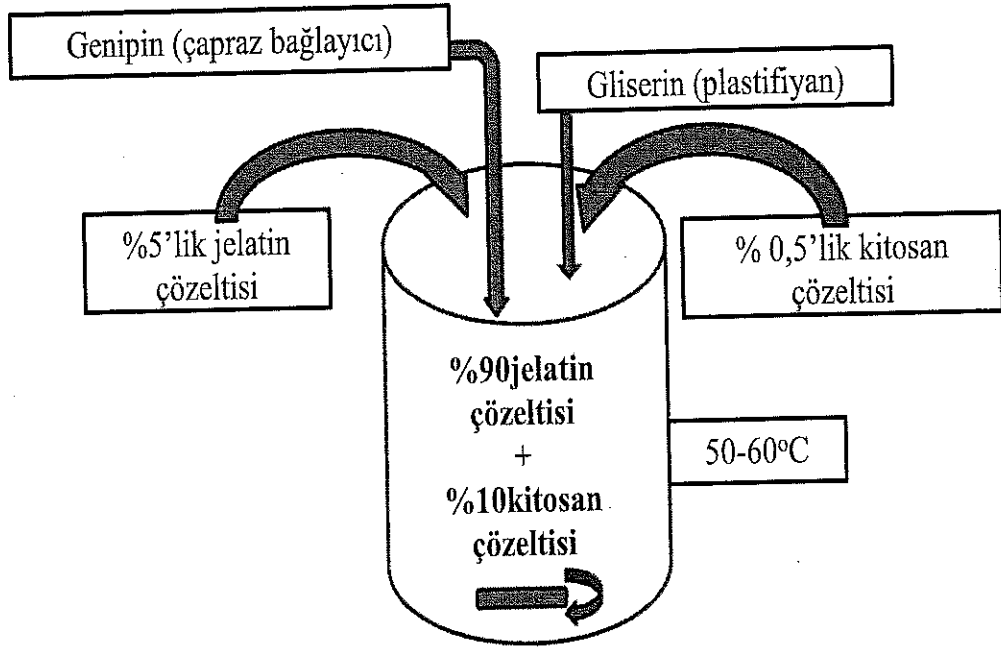
Tablo3.5.Jelatin-Kitosan-Genipin-Kafein (JKGK) İçeren Filmler.

%90Jelatin(J)+%10Kitosan(K) Genipinli			
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,25'lik G	50mg Kafein
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,50'lik G	50mg Kafein
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,75'lik G	50mg Kafein
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,0 'lik G	50mg Kafein
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,5'lik G	50mg Kafein

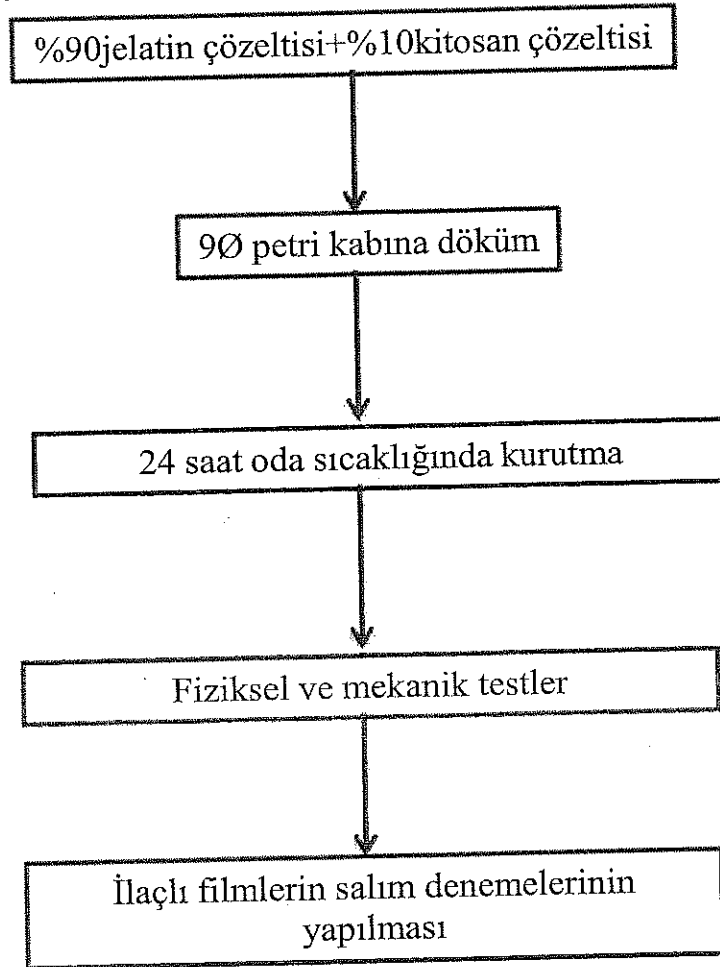
3.3.1.f. Jelatin-Kitosan-Genipin-Ranitidin (JKGR) İçeren Filmlerin Hazırlanması
 Jelatin-kitosan-genipin içeren formülasyonlara 75mg Ranitidin.HCl eklenerek filmler dökülmüş ve 24 saat kurumaya bırakılmıştır (Tablo3.6).

Tablo3.6.Jelatin-Kitosan-Genipin-Ranitidin (JKGR) içeren filmler.

%90Jelatin(J)+%10Kitosan(K) Genipinli			
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,25'lik G	75mg Ranitidin
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,50'lik G	75mg Ranitidin
%5'lik J	%0,5'lik K	%0,75'lik G	75mg Ranitidin
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,0 'lik G	75mg Ranitidin
%5'lik J	%0,5'lik K	%1,5'lik G	75mg Ranitidin



Şekil 3.9.Filmlerin hazırlanmasının şematik gösterimi.



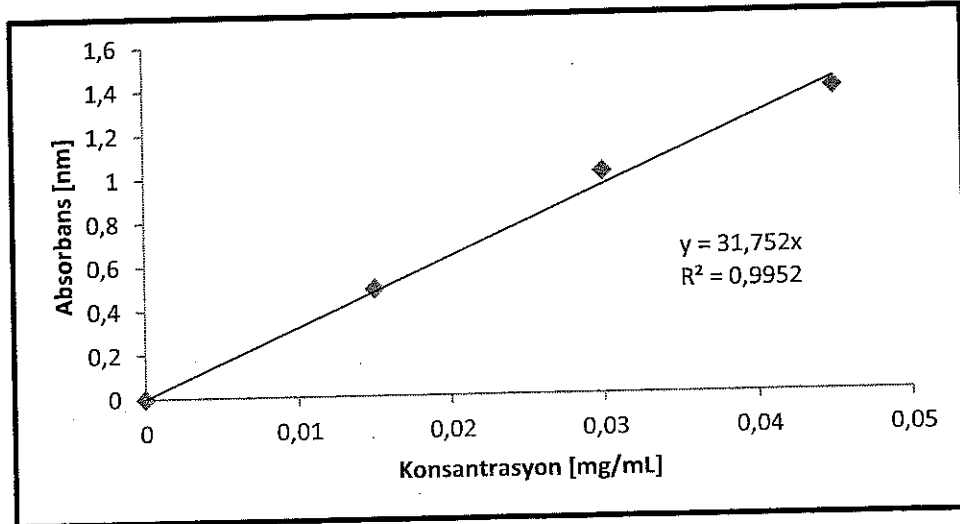
Şekil 3.10.İş akış şeması.

3.3.2. Hazırlanan Tüm Filmlerden Model İlaç Salım Denemeleri Aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

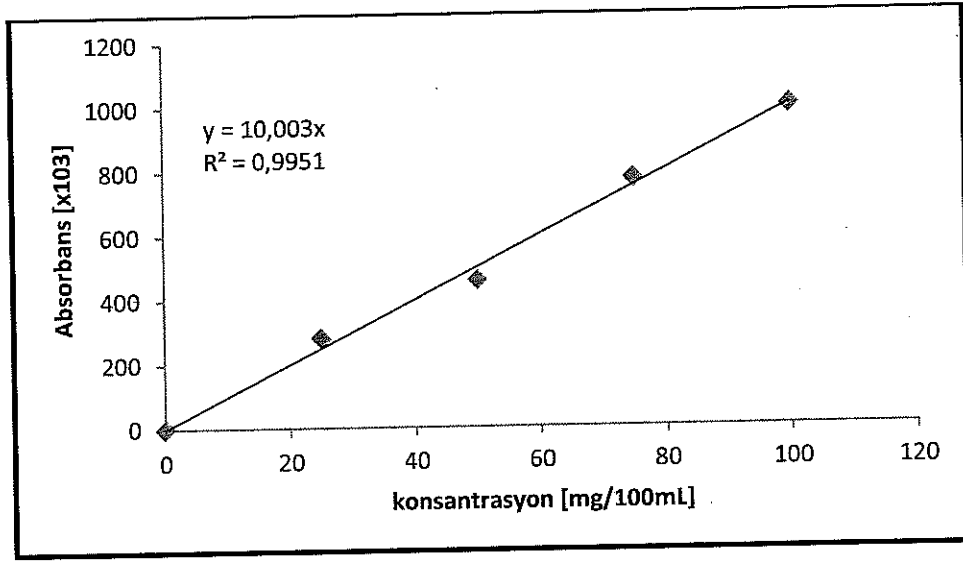
Model ilaç yüklü filmlerden "2x2" cm boyutunda kesilip tartılarak pH 1,5 (mide pH'sı) ile pH 8,0 (bağırsak pH'sı) 75'er mL tampon içine konarak oda sıcaklığında 250 rpm karıştırma hızıyla manyetik olarak karıştırılan bir ortamda salım denemeleri yapılmıştır (Şekil2). Ortamdan 2 dakikada bir 500µL numune alınmış ortama her numune alınımının akabinde 500µL tampon çözelti eklenmiştir. Metilen Mavisi için 668nm'de; Kafein için 273nm'de Ranitidin.HCl için ise 313nm'de UV-Vis spektrofotometresinde absorbans değerleri okunmuştur. Tüm model ilaçlar için çizilen standart grafik denklemleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır.



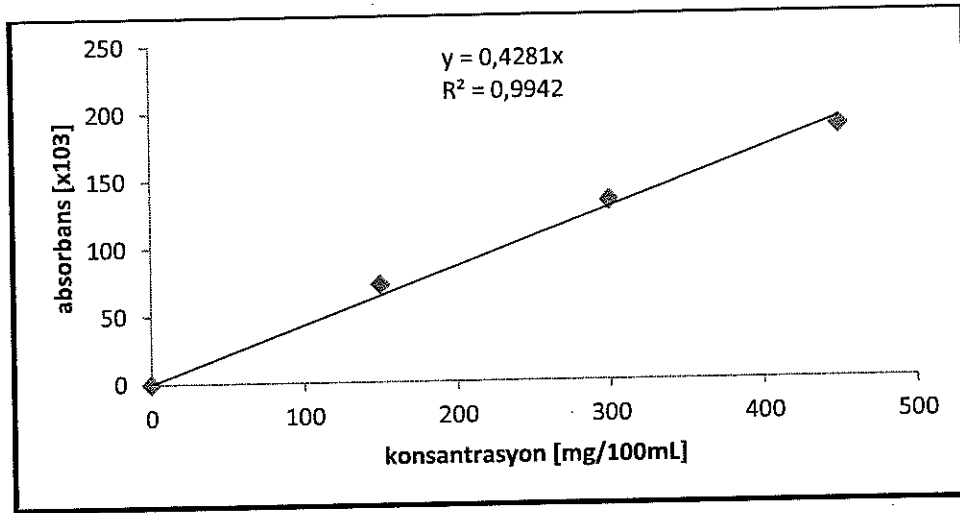
Şekil 3.11.MB yüklü filmlerde yapılan salım denemeleri



Şekil 3.12.Metilen Mavisi için standart grafiği



Şekil 3.13.Kafein için standart grafiği



Şekil 3.14.Ranidin.HCl için standart grafiği

3.3.3. Hazırlanan Filmlerin Mekanik Testleri, Morfolojik İncelemeleri ve C-NMR Analizleri

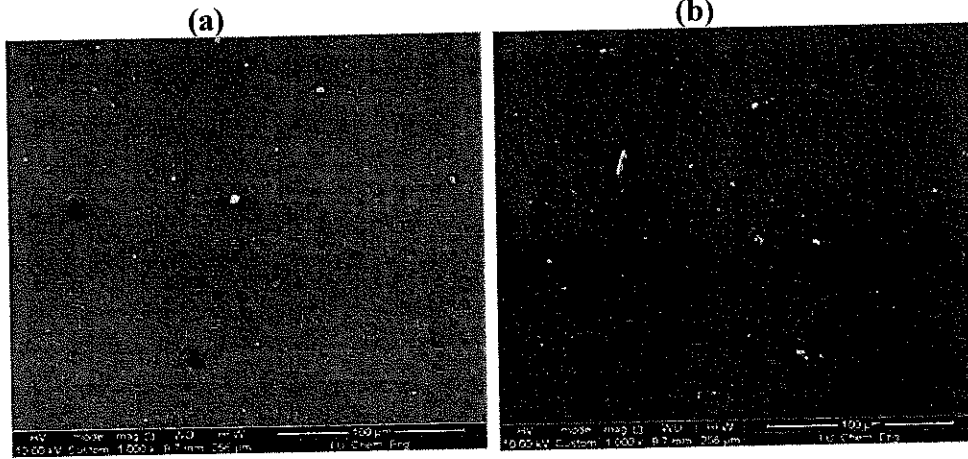
Hazırlanan filmlerden ilaç yüklenmesi planlanan değişik oranlarda genipin içeren ilaçsız filmlerin mekanik testleri DMA cihazı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir.

Morfolojik inceleme için SEM analizleri yapılmıştır. Özellikle kafeinli filmlerdeki ilaç salım sonuçlarının değişik bir seyir izlemesi sebebi ile SEM fotoğrafları ayrıca ayrıntılı incelenmiştir. Sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir.

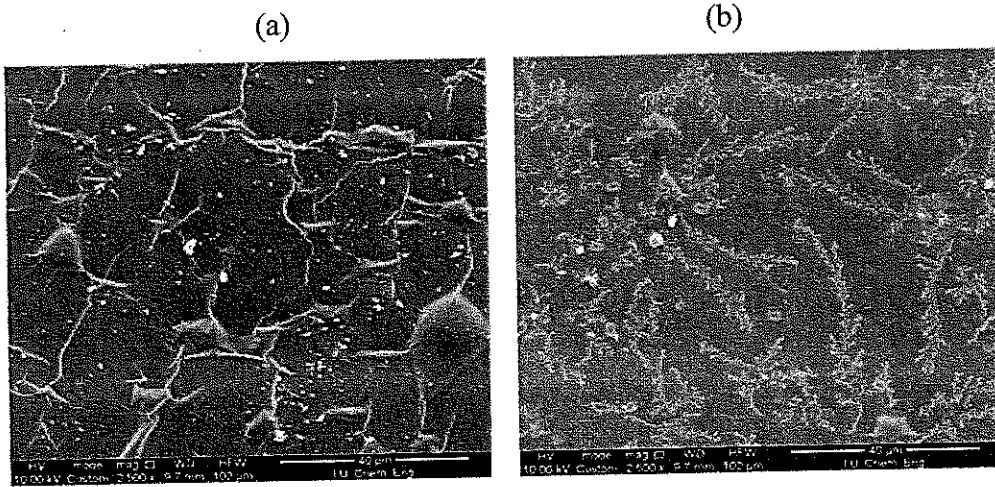
Çapraz bağlanmanın tam olarak ortaya konması için ninhidrin testi dışında C-NMR Analizleri de yaptırılmıştır. Sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Hazırlanan Filmlerin SEM Analizleri



Şekil 4.1.Genipinsiz (a) ve %1,5 genipin (b) içeren filmlerin SEM fotoğrafları



Şekil 4.2.%0,75genipin (a) ve %1,5genipin (b) içeren kafeinli filmlerin SEM fotoğrafları

Yukarıdaki SEM fotoğraflarında Şekil4.1 (a)'da genipin içermeyen %5J+%0,5K(%90J+%10K) film görülmektedir. Herhangi bir morfolojik sorun görülmemektedir. Şekil4.1 (b)'de ise en yüksek oranda (%1,5) genipin içeren film görülmektedir. Rengin koyulaşması dışında herhangi bir yüzeyel sorun görünmemektedir.

Şekil4.2(a)'da %0,75 kafein içeren film görülmektedir. Yüzeyde çok düşük oranda kafein kristalleri görülmektedir. Şekil4.2(b)'de ise %1,5 genipin içeren kafeinli filmler

görülmektedir. Yüzeyle yoğun bir şekilde kafein kristalleri göze çarpmaktadır. Bu durum salım sonuçlarını etkilemiştir.

4.2.Hazırlanan Filmlerin Şişme Miktarlarının Belirlenmesi

Jelatin, kitosan ve çapraz bağlayıcı olarak genipin kullanılan filmlerin pH 1,5 ve 8,0 tampon çözeltilerinde ve destile suda şişme davranışları incelenmiştir. Hesaplamalar için,

$$\% \text{ şişme}(S) = [(Ws-Wd)/Wd] \times 100 \quad (4.1)$$

formülü kullanılmıştır.

Ws = şişmiş filmin ağırlığı

Wd = başlangıçtaki kuru filmin ağırlığı

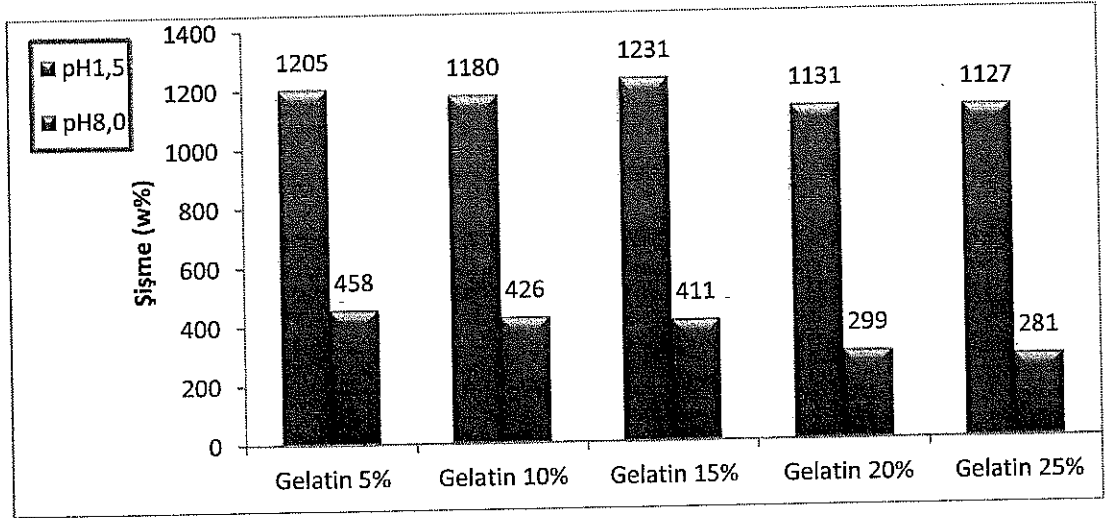
Filmlerin 120 dakika sonunda oda sıcaklığındaki maksimum % Şişme sonuçları tampon çözeltiler için kendi arasında değerlendirilirken, destile sudaki sonuçlar ayrı bir tablo olarak verilmiştir (Tablo4.1 ve Tablo4.2).

Tablo4.1. Filmlerin Destile su içindeki %şişme değerleri.

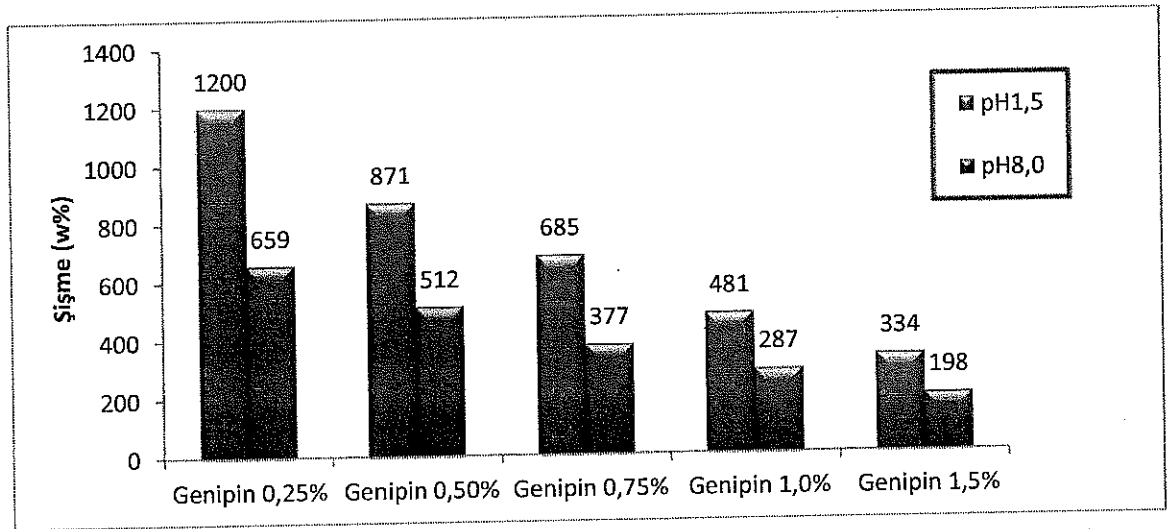
Destile suda %şişme değerleri			
Tek jelatin içeren filmler		Jelatin-kitosan-genipin içeren filmler	
%5	678	%0,25G	444
%10	545	%0,50G	412
%15	489	%0,75G	372
%20	381	%1,00G	315
%25	320	%1,50G	224

Tablo 4.2.Filmlerin Tampon Çözeltiler içindeki % şişme değerleri

Tek jelatin içeren filmler % şişme		Jelatin-Kitosan-Genipin içeren filmler% şişme			
% Jelatin	pH		% Genipin	pH	
	1,5	8,0		1,5	8,0
5	1205	458	0,25	1200	659
10	1180	426	0,50	871	512
15	1231	411	0,75	685	377
20	1131	259	1,00	481	287
25	1127	281	1,50	334	198



Şekil 4.3. Tek jelatinli filmlerin % şişme değerleri sütun grafiği



Şekil 4.4. Jelatin-Kitosan-Genipin içeren filmlerin % şişme değerleri

Şekil 4.3'de görüldüğü gibi artan jelatin oranıyla su tutma oranı pH1,5 da ciddi bir değişiklik göstermezken, pH8,0'da azalma olmuştur. Şekil 4.4'de ise çapraz bağlayıcı olan genipin oranındaki artışın en fazla pH1,5'da değişime sebep olduğu görülmektedir. Genipinin diğer pH8,0'da da şişme oranı üzerine etkisinin olduğu gözlenmiştir. Düşük pH'da ya da diğer bir deyişle mide pH'ında çapraz bağlayıcının etkisi jelatin oranındaki artışa göre daha fazladır. Genipin asidik ortamda daha kontrol

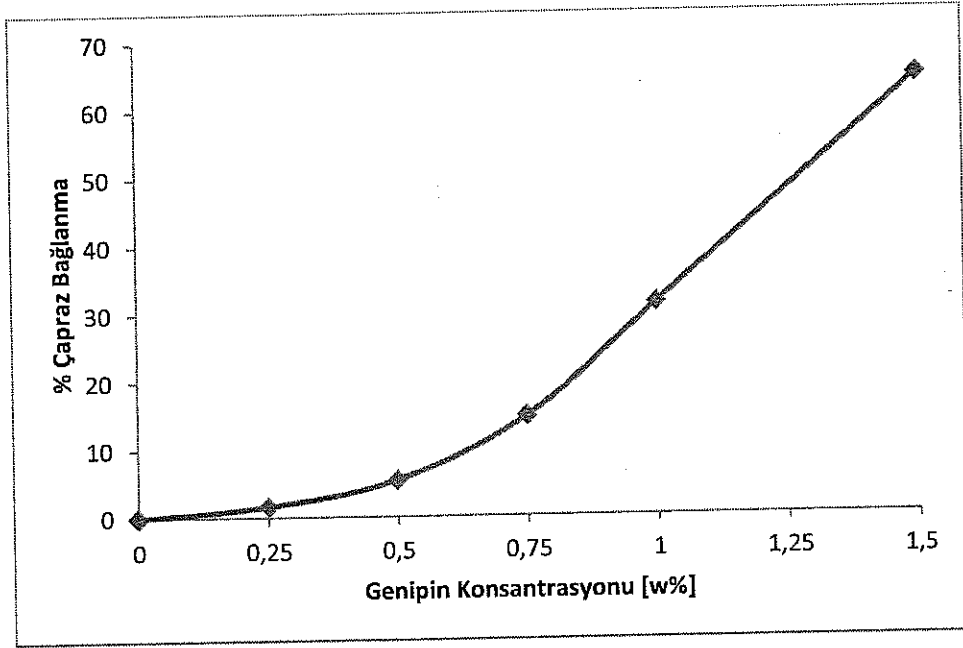
edilebilir bir polimerik ilaç salım sistemi eldesini sağlamıştır diyebiliriz. Şişme oranının düşük pH'da daha yüksek olmasının jelatindeki $-NH_2$ gruplarının asidik ortamda quarterner yapıya ($-NH_3Cl$) geçmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan, pH8,0'da şişme oranındaki düşüş jelatinin kendi içindeki çapraz bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.3. Hazırlanan Filmlerde Çapraz Bağlanma Oranının Ninhidrin Testi ile Belirlenmesi

Her filminden kesilen 1g'lık parçalar 10mL %5'lik H_2SO_4 çözeltisinde tüp içerisinde tamamen parçalanıncaya kadar kaynatılmıştır. Devamında oda sıcaklığına kadar soğutulmuş üzerlerine %20'lik etanollü ninhidrin çözeltisinden 5mL eklenmiştir. (Toplam hacim 10mL olarak sabittir). UV'de 570nm'de okuma yapılmıştır[108]. En yüksek genipin oranı olan % 1,5 için \approx % 65 çapraz bağlanma değerine ulaşılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.2 ve Şekil 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Genipin çapraz Bağlanma oranları.

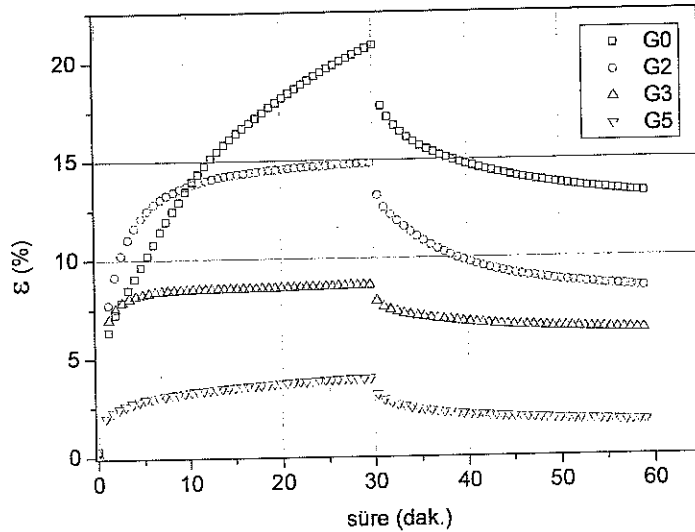
% Genipin	% Çapraz Bağlanma
0	0
0,25	1,62
0,5	5,46
0,75	14,77
1	31,37
1,5	64,57



Şekil 4.5.Çapraz bağlanma oranının grafiksel gösterimi

4.4.Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi

Bu çalışmada çapraz bağlayıcı olarak değişik konsantrasyonlarda hazırlanmış genipin çözeltisinden eklenen filmlerin mekanik özelliklerinin nasıl değiştiğini incelenmiştir. Mekanik özellikler polimerik filmlerin su ile etkileşimi ile ilgili destekleyici bilgiler vermektedir.



Şekil 4.6.Filmlerin sünme testi ile ölçülen zamana bağlı uzama ve geri kazanım davranışları

Uygulanan gerilim, sıcaklık ve süre koşullarında, G0 yani genipin içermeyen numune yaklaşık %20 uzarken, artan çapraz bağlanma miktarı ile, beklendiği gibi, aynı

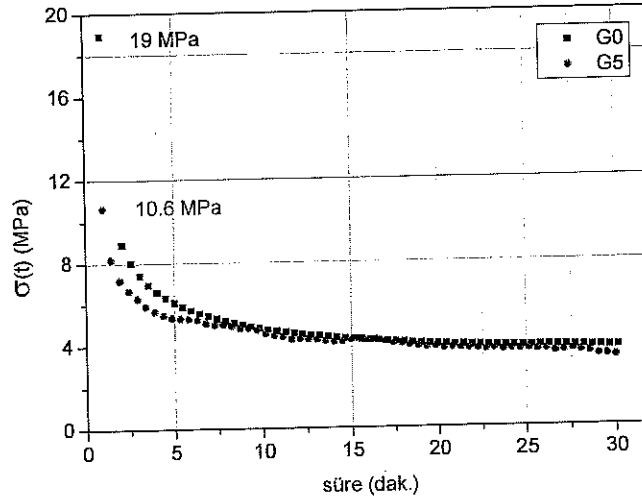
koşullardaki toplam uzamanın azaldığı G5 yani en yüksek oranda genipin içeren numunenin yaklaşık %4 oranında uzayabildiği tespit edilmiştir. Cihazın yazılımı ile filmlerin sünme verileri gerilim-gerinim datalarına dönüştürülerek, elastik modül E hesaplaması yapıldığında elde edilen sonuçlar tabloda verilmiştir.

Tablo 4.2.Filmlerin hesaplanan elastik modülleri

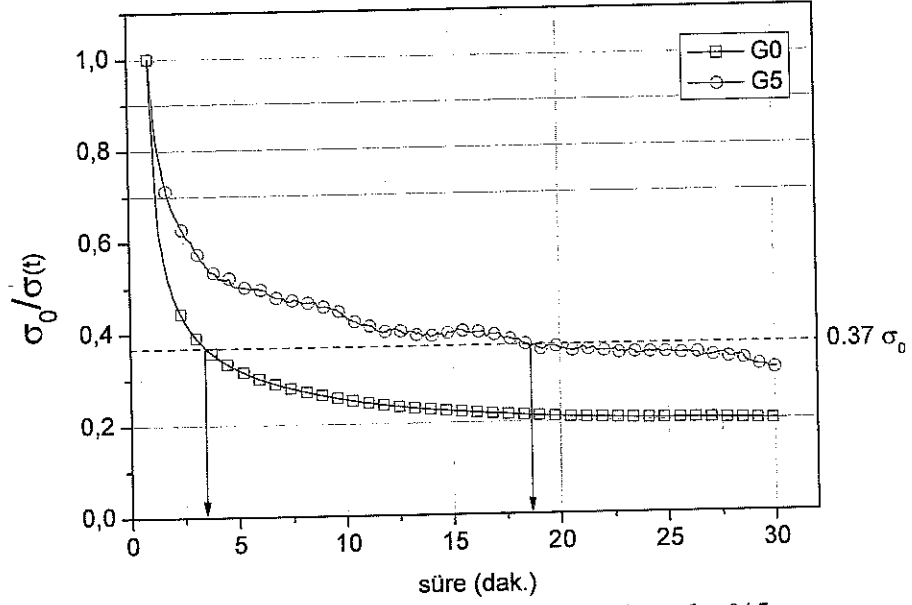
Numune	Elastik Modül (Mpa)
G0	29.5
G2	31,6
G3	34.3
G5	146

Gerilim gevşeme (stressrelaxation) testi

Bazı film numunelerinin gerilim gevşeme testleri de, SII Nanotechnology marka, ExStarDMS 6100 model dinamik mekanik analiz (DMA) cihazında, tek eksenli çekme (uniaxialtension) modunda ve oda sıcaklığında, numunelere %5 ani uzama uygulanmasıyla oluşan gerilimdeki değişimin 30 dak. boyunca izlenmesi şeklinde uygulanmıştır.



Şekil 4.7.G0 ve G5 kod.lu filmlerin oda sıcaklığında, %5 uzama koşulundaki gerilim gevşeme eğrileri

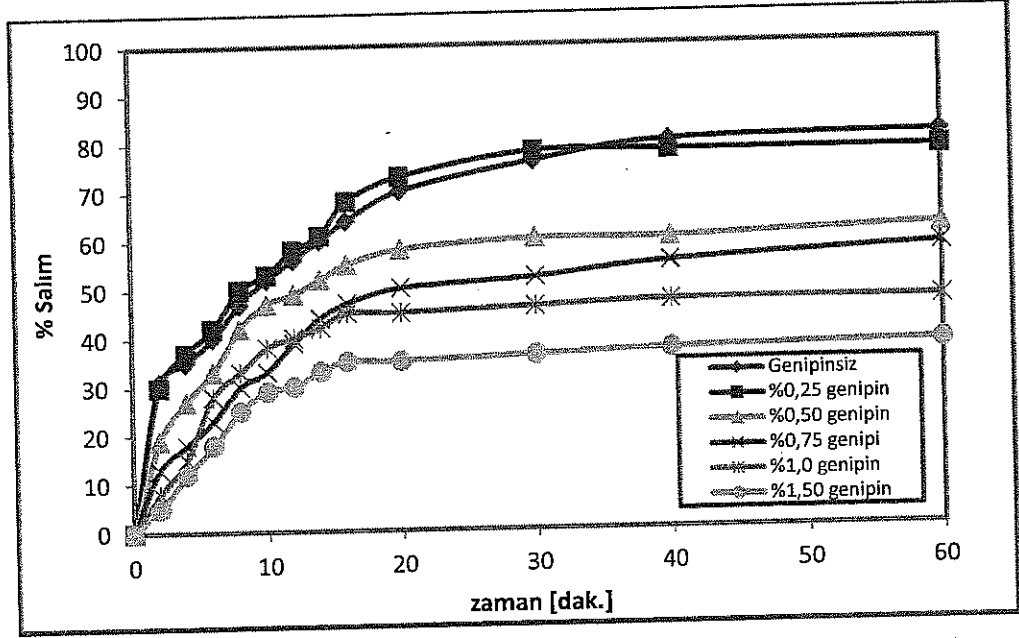


Şekil 4.8. G0 ve G5 kod.lu filmlerin oda sıcaklığında, %5 uzama koşulundaki bağıl gevşeme eğrileri.

Uygulanan uzama, sıcaklık ve süre koşullarında, G0 kod.lu numunenin gerilim gevşeme hızının G5 kod.lu numuneye oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Maxwell denklemine göre, bir polimerin karakteristik gevşeme zamanı (τ) başlangıçta oluşan gerilim değerinin yaklaşık %37'sine düşmesi için geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Buna göre; G0 kod.lu numunenin oda sıcaklığındaki gevşeme zamanının yaklaşık 3 dak., G5 kod.lu numunenin gevşeme zamanının ise ~18 dak. Olduğutespit edilmiştir. Numunelerin çapraz bağlanma oranındaki artışının viskoelastik davranışlarını da doğrudan etkilediği bulunmuştur.

4.5. Hazırlanan Filmlerden Model İlaçların Salım Profillerinin İncelenmesi

4.5.1. Metilen Mavisinin Salım Profiline İncelenmesi



Şekil 4.9. pH 1,5'da metilen mavili filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.

Sıfırıncı dereceden kinetik model uygulandığında bulunan sonuçlar tablo 4.4'de verilmiştir.

$$M_t/M_0 = K_0 t \quad (4.1)$$

M_t : t anında salınan MB miktarı

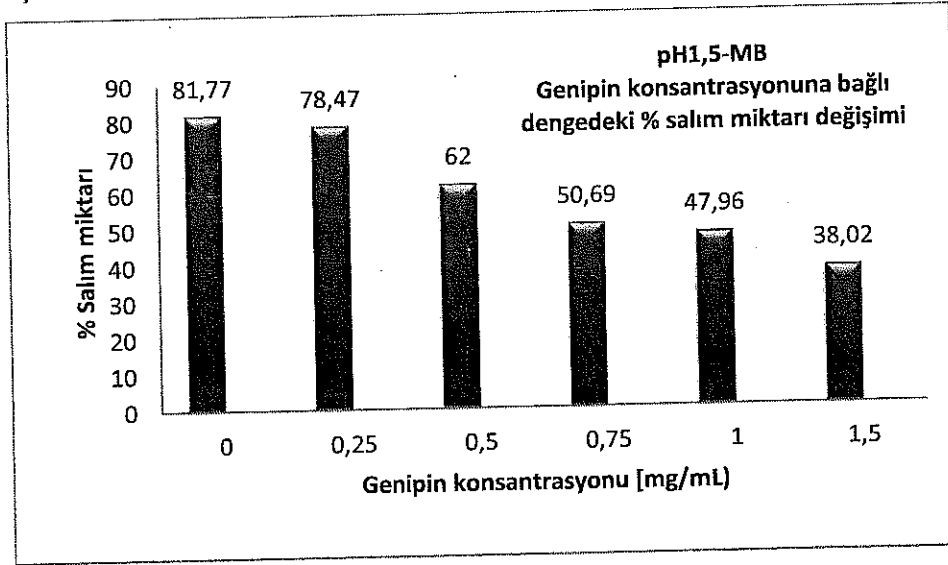
M_0 : başlangıçta filme yüklenmiş olan MB miktarı

K_0 : 0. dereceden salım sabiti

Tablo 4.3. pH 1,5 için MB salım kinetik model sonuçları.

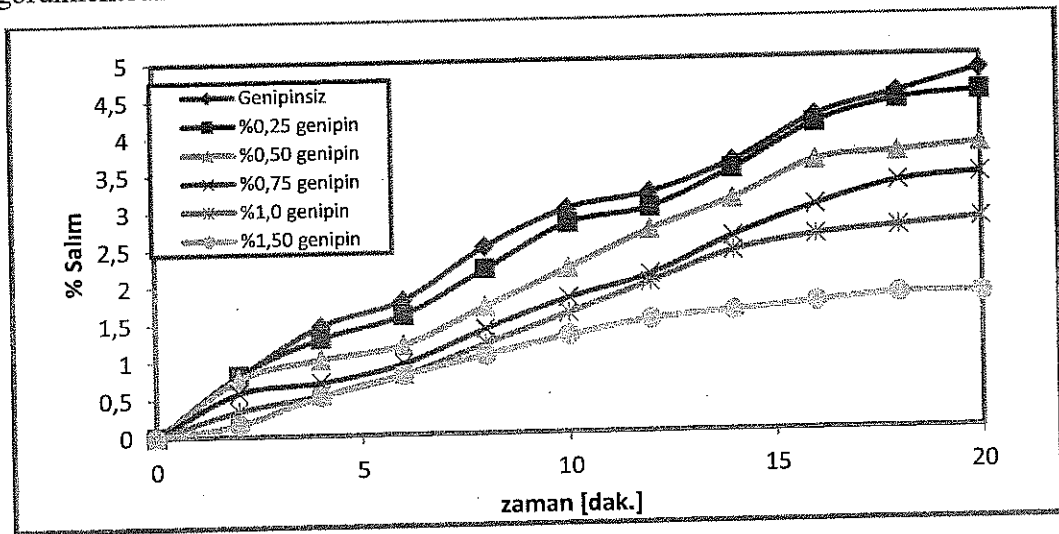
Başlangıç ilaç miktarı [mg]	Film	Sıfırıncı mertebe		Birinci mertebe		Higuchi		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ [mg/dak]	R ²	K ₁ [dak ⁻¹]	R ²	K _H [mg/dak]	R ²	K _s	R ²	n	k
1,464	G0	0,990	0,022	0,667	0,205	0,810	7,152	0,780	0,031	0,983	0,338	0,238
1,458	G1	0,984	0,026	0,802	0,436	0,762	8,901	0,815	0,012	0,981	0,469	0,158
1,471	G2	0,981	0,021	0,915	0,561	0,903	9,123	0,901	0,090	0,985	0,503	0,137
1,467	G3	0,990	0,026	0,770	0,478	0,821	8,150	0,748	0,045	0,992	0,902	0,038
1,458	G4	0,980	0,023	0,835	0,242	0,745	8,038	0,817	0,017	0,986	0,621	0,070
1,501	G5	0,613	0,012	0,602	0,107	0,731	6,153	0,619	0,048	0,639	0,446	0,089

Denklem 4.1 kullanılarak zaman ile ilaç kesri arasında çizilen grafik doğrusal olur. Tablo4.4'de görüldüğü gibi pH1,5'da yapılan MB için salım denemelerinde %1,5 genipin içeren film dışında sıfırıncı derece kinetiğe uyum vardır. Yani, salım 1.Fick kanununa göre difüzyon ile gerçekleşmektedir denilebilir. %1,5 genipin içeren filmde \approx %38'e kadar bir salım gerçekleşmekte ancak \approx %62'lik kısım filmin içinde kalmaktadır. Bu muhtemelen metilen mavisi ile çapraz bağlanma arasındaki bir etkileşimin sonucudur denilebilir.

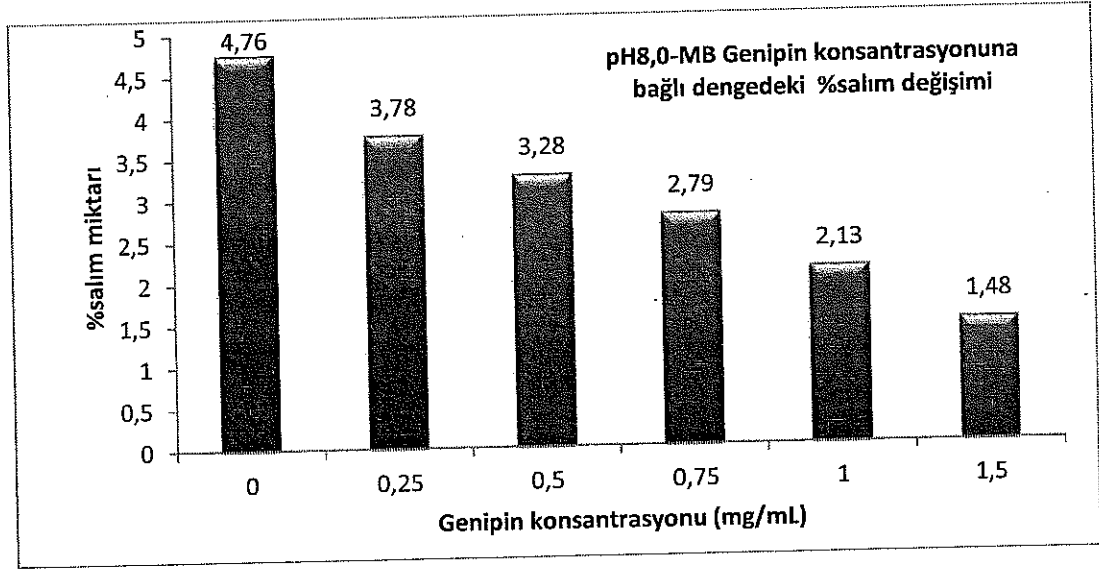


Şekil 4.10. pH1,5 için MB dengedeki % salım miktarları.

pH8,0 için yapılan salım denemelerinin sonuçları şekil 4.11 ve 12'deki grafiklerde görülmektedir.



Şekil 4.11. pH8,0'de metilen mavili filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.



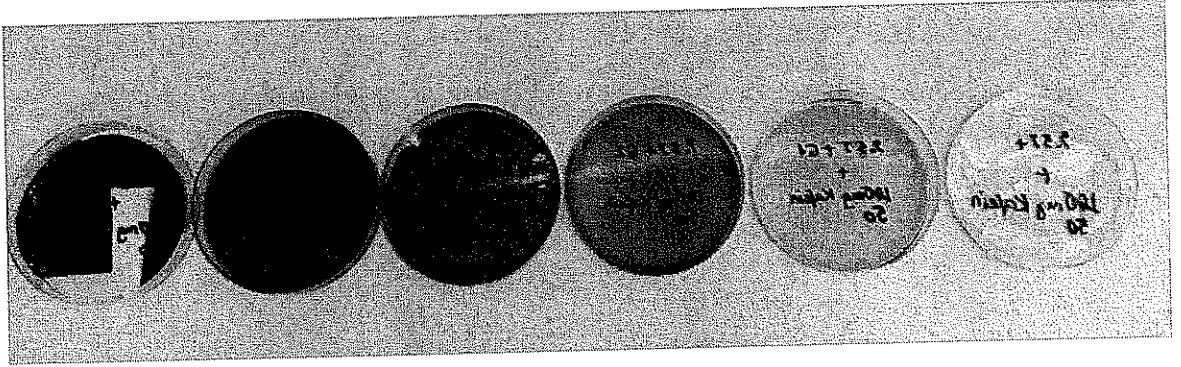
Şekil 4.12.pH8,0 için MB dengedeki % salım miktarları.

Tablo 4.4.pH8,0 için MB salım kinetik model sonuçları

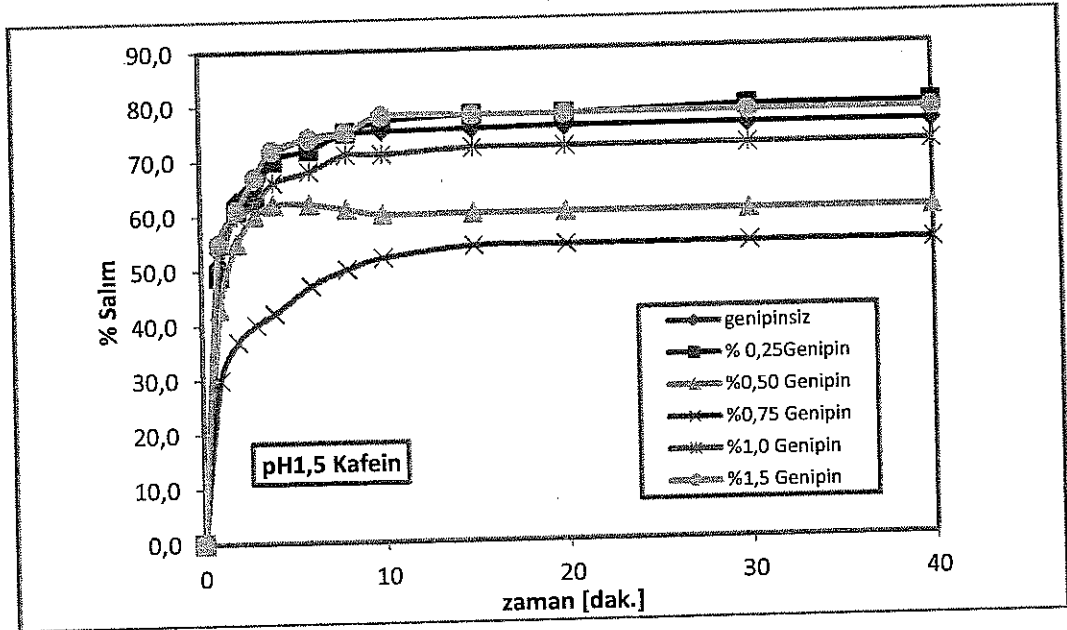
Başlangıç ilaç miktarı[mg]	Film	Sıfıncı mertebe		Birinci mertebe		Higuchi		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ [mg/dak]	R ²	K ₁ [dak-1]	R ²	K _H [mg/dak]	R ²	K _s	R ²	n	k
1,451	G0	0,994	0,002	0,817	0,502	0,791	6,019	0,810	0,002	0,972	0,301	0,209
1,467	G1	0,988	0,001	0,872	0,206	0,802	7,653	0,798	0,005	0,983	0,452	0,167
1,454	G2	0,991	0,001	0,865	0,541	0,781	6,983	0,879	0,009	0,985	0,544	0,140
1,487	G3	0,987	0,001	0,812	0,387	0,839	8,508	0,856	0,012	0,979	0,893	0,059
1,478	G4	0,981	0,001	0,780	0,401	0,704	7,891	0,892	0,093	0,981	0,670	0,081
1,494	G5	0,987	0,001	0,845	0,521	0,781	7,553	0,702	0,007	0,881	0,403	0,090

Denklem 4.1 kullanılarak zaman ile ilaç kesri arasında çizilen grafik doğrusal olur. Tablo4.5'de görüldüğü gibi pH8,0'da yapılan MB için salım denemelerinde Tüm filmler için sıfıncı derece kinetiğe uyum vardır. Yani, salım 1.Fick kanununa göre difüzyon ile gerçekleşmektedir denilebilir. Ancak, pH8,0'da maksimum salım oranlarına bakıldığında bu pH değerinin metilen mavisi model ilacı için uygun bir pH olmadığı söylenebilir. Maksimum salım genipinsiz filmde gerçekleşmiş olan % 4,76'dır. Bu değerinin bağırsak pH değeri olduğunu göz önünde bulundurursak, metilen mavisi model ilacı için kontrollü ilaç çalışmalarında mide pH değeri olan 1,5'da daha iyi sonuçlar vereceği sonucuna ulaşabiliriz.

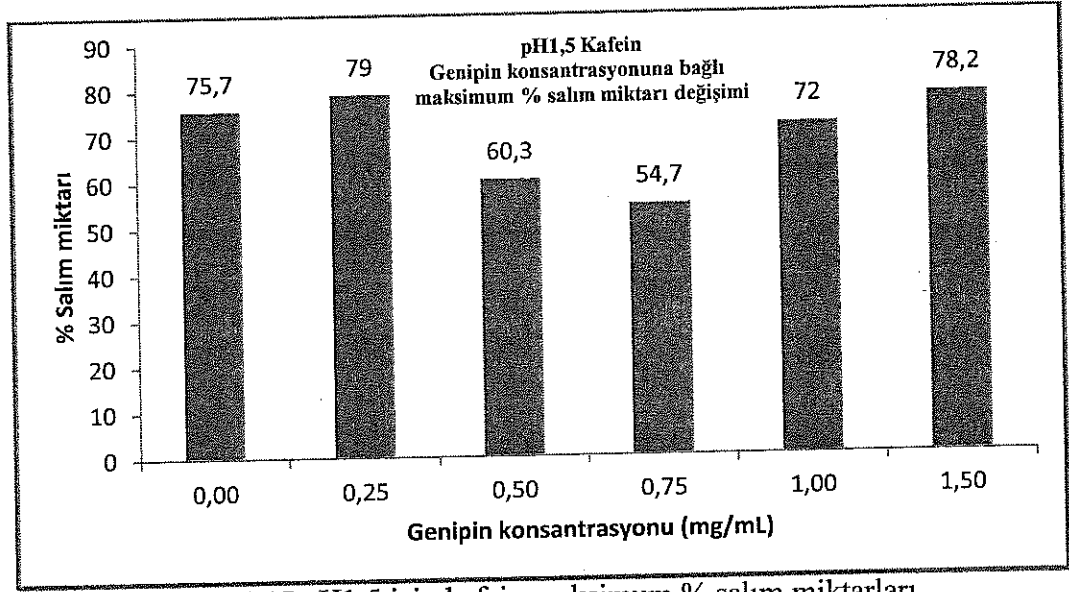
4.5.2.Kafeinli Filmlerin Salım Profilinin İncelenmesi



Şekil 4.13.Kafein içeren filmler



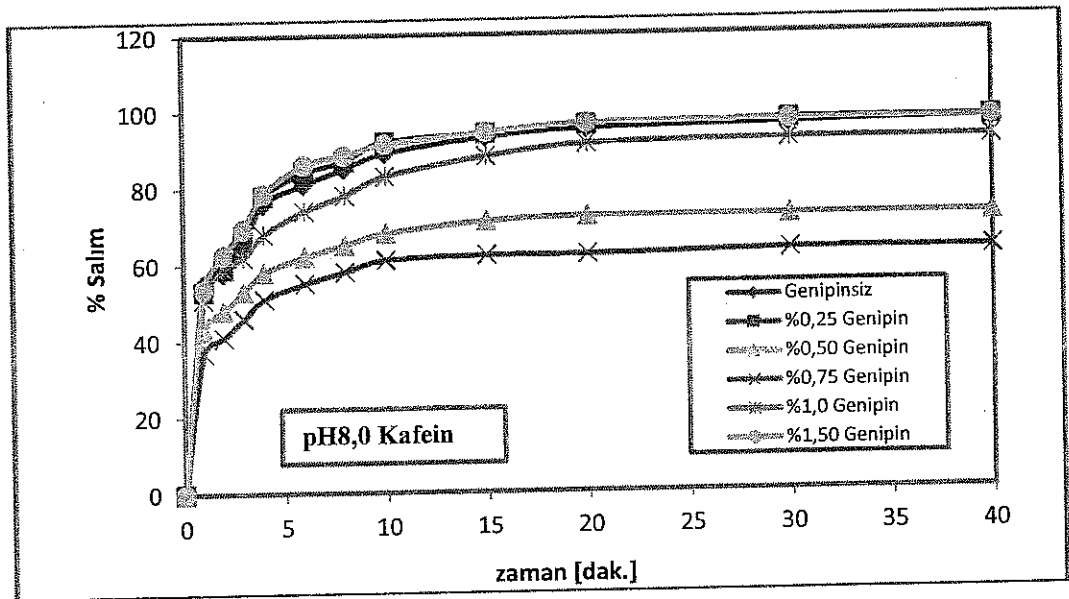
Şekil 4.14.pH1,5'da kafeinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.



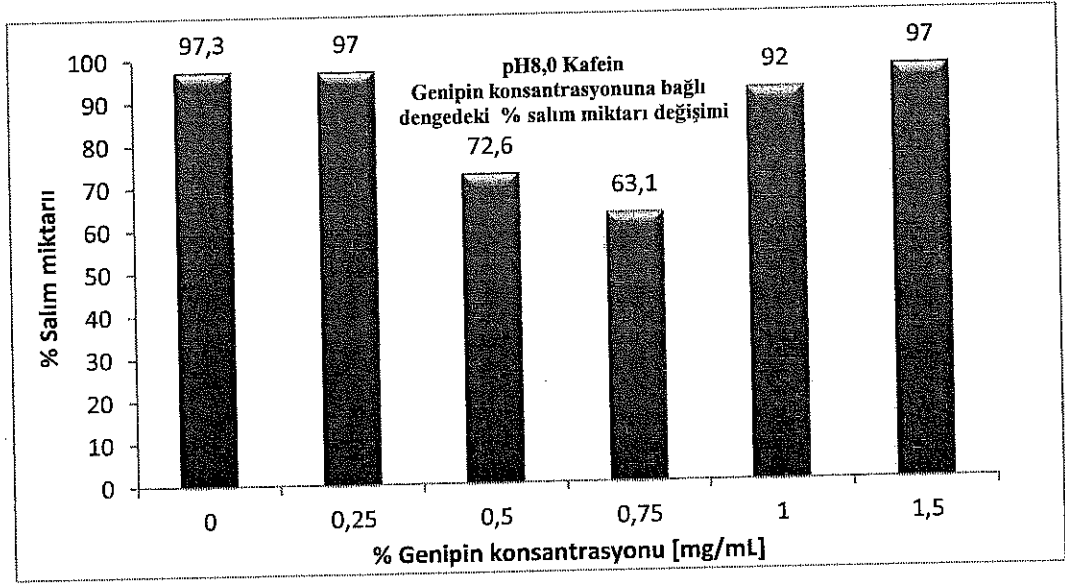
Şekil 4.15.pH1,5 için kafein maksimum % salım miktarları.

Tablo 4.5.pH1,5 için kafein salım kinetik model sonuçları

Başlangıç ilaç miktarı[mg]	Film	Sıfıncı mertebe		Birinci mertebe		Higuchi		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ [mg/dak]	R ²	K ₁ [dak ⁻¹]	R ²	K _H [mg/dak]	R ²	K _s	R ²	n	k
3,475	G0	0,882	0,009	0,809	0,490	0,607	7,451	0,713	0,034	0,987	0,653	0,220
3,463	G1	0,879	0,010	0,846	0,341	0,732	6,378	0,780	0,081	0,990	0,697	0,199
3,481	G2	0,891	0,008	0,871	0,569	0,671	6,901	0,725	0,094	0,986	0,826	0,230
3,495	G3	0,875	0,003	0,820	0,487	0,689	7,094	0,809	0,075	0,983	1,169	0,220
3,469	G4	0,901	0,091	0,801	0,395	0,745	6,874	0,982	0,089	0,987	0,642	0,148
3,586	G5	0,843	0,087	0,888	0,467	0,689	6,504	0,998	0,085	0,982	0,587	0,152



Şekil 4.16.pH8,0'de kafeinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.

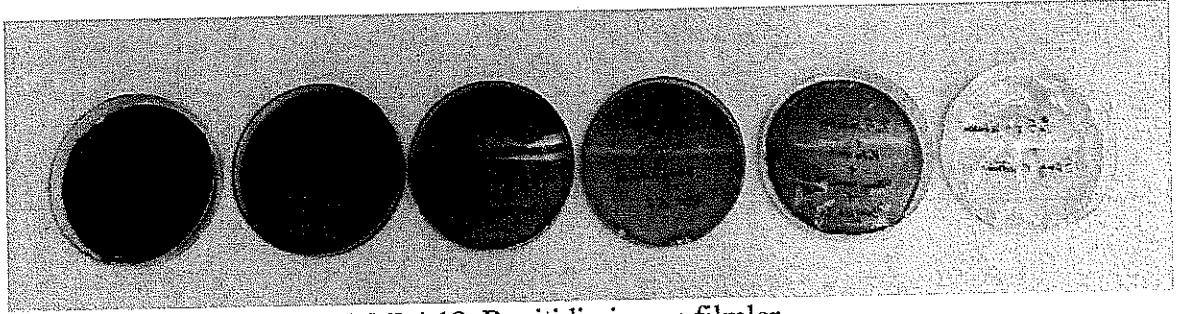


Şekil 4.17.pH8,0 için kafein maksimum % salım miktarları.

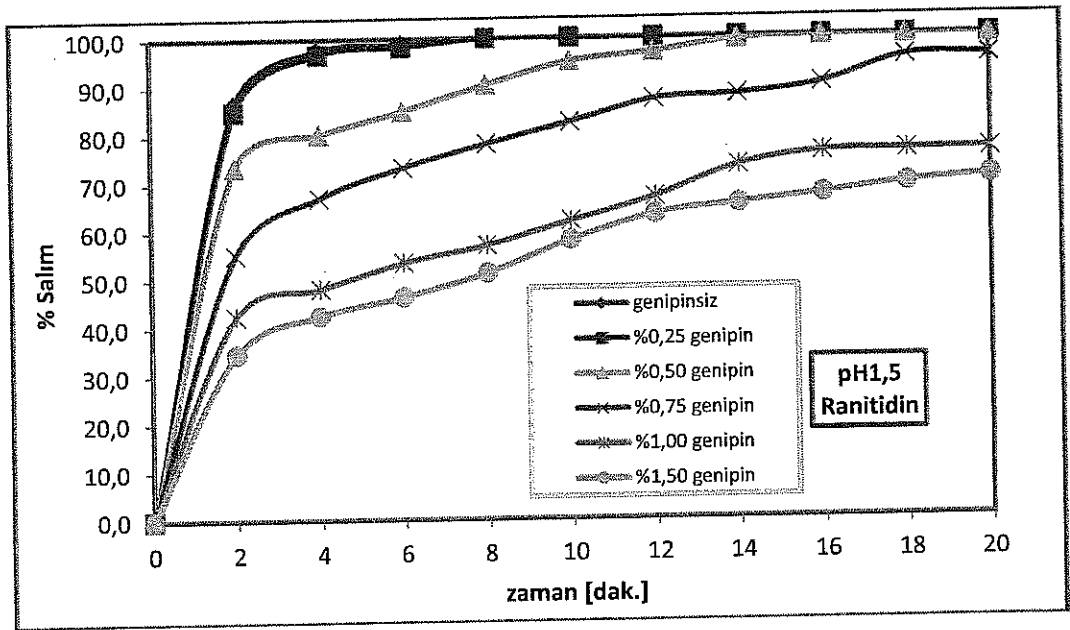
Tablo 4.6.pH8,0 için kafein salım kinetik model sonuçları.

Başlangıç ilaç miktarı[mg]	Film	Sıfıncı mertebe		Birinci mertebe		Higuchi		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ [mg/dak]	R ²	K ₁ [dak-1]	R ²	K _H [mg/dak]	R ²	K _s	R ²	n	k
3,471	G0	0,880	0,081	0,753	0,310	0,709	3,853	0,602	0,013	0,997	0,250	0,521
3,504	G1	0,871	0,072	0,798	0,423	0,721	4,289	0,679	0,044	0,980	0,299	0,498
3,459	G2	0,804	0,077	0,777	0,409	0,789	3,901	0,702	0,071	0,983	0,220	0,381
3,492	G3	0,862	0,089	0,781	0,452	0,801	4,410	0,682	0,018	0,991	0,290	0,300
3,481	G4	0,897	0,085	0,765	0,403	0,746	4,092	0,991	0,039	0,998	0,167	0,526
3,487	G5	0,855	0,093	0,790	0,413	0,820	3,049	0,998	0,035	0,984	0,149	0,556

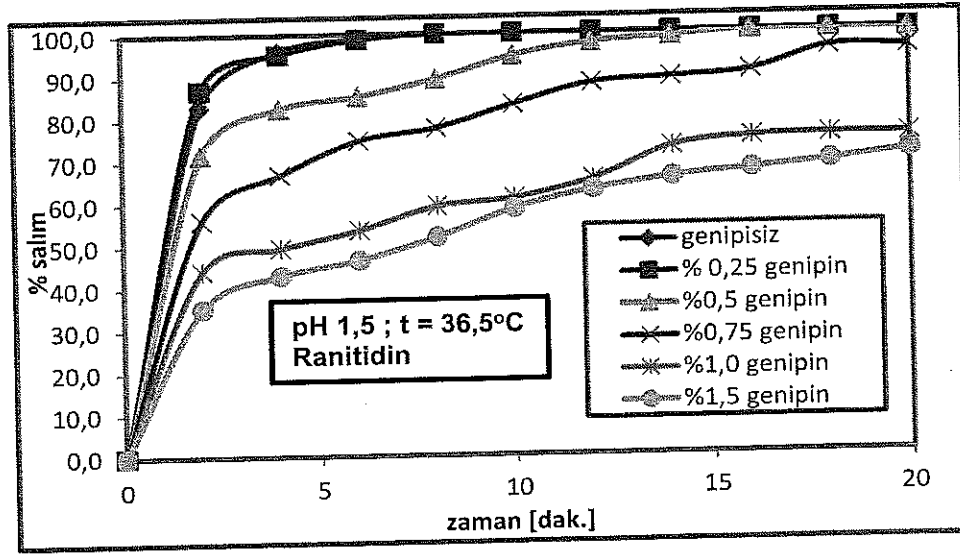
4.5.3. Ranitidinli Filmlerin Salm Profilinin İncelenmesi



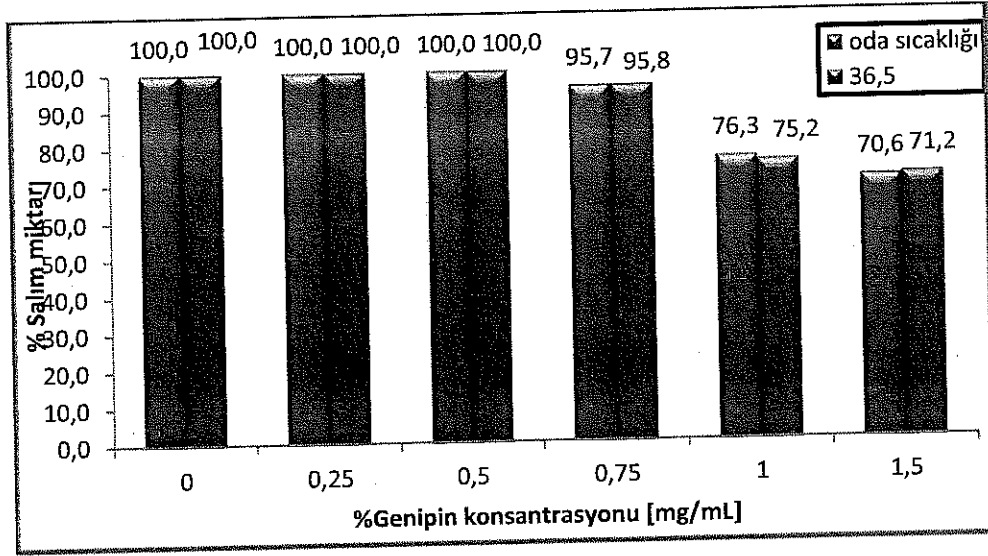
Şekil 4.18. Ranitidin içeren filmler



Şekil 4.19. pH1,5'te oda sıcaklığında ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-%salmı grafiği.



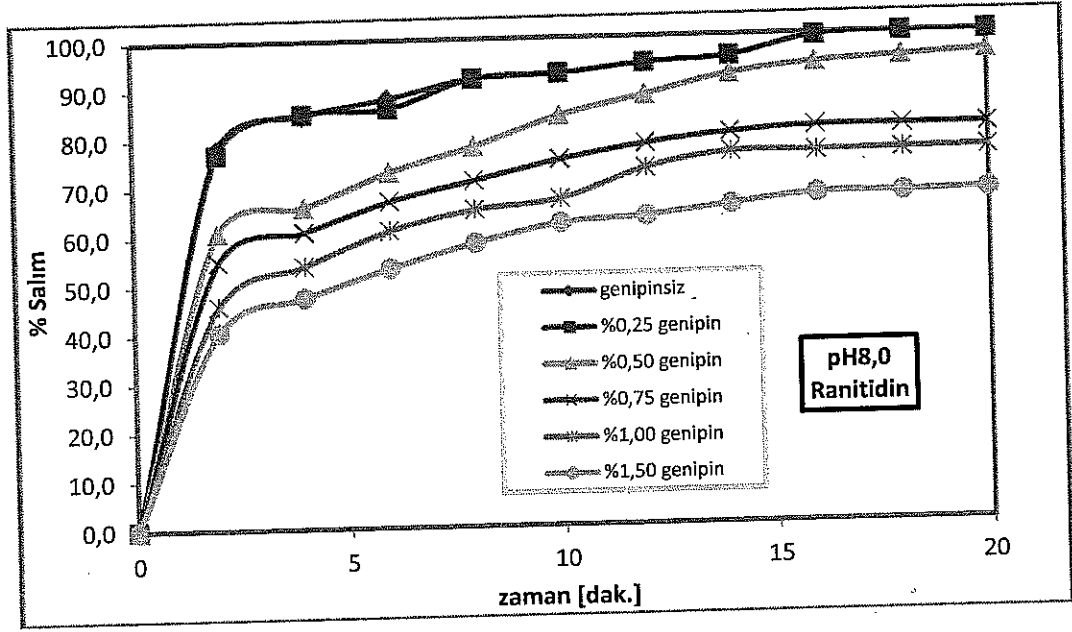
Şekil 4.20.pH1,5'da 36,5°C'da ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.



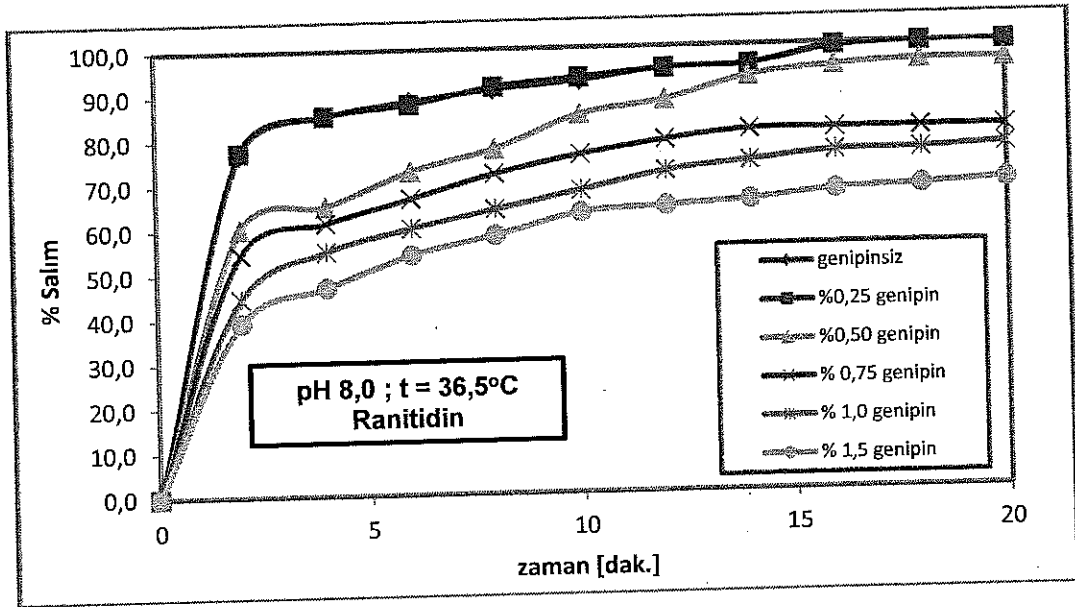
Şekil 4.21.pH1,5 oda sıcaklığı ve 36,5°C için ranitidin maksimum % salım miktarları.

Tablo 4.7.pH1,5 için ranitidin salım kinetik model sonuçları.

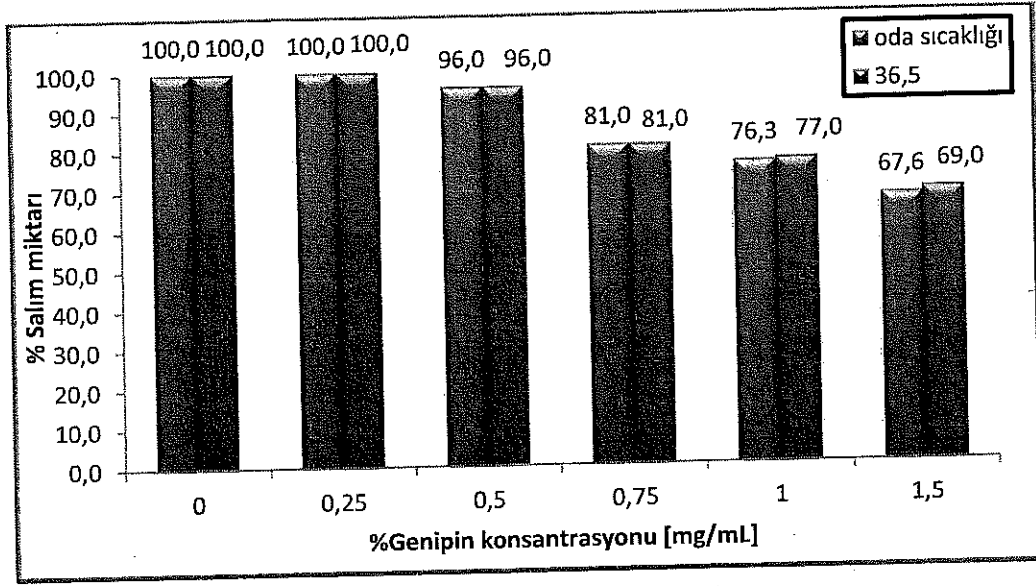
Başlangıç ilaç miktarı[mg]	Film	Sıfıncı mertebe		Birinci mertebe		Higuchi		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ [mg/dak]	R ²	K ₁ [dak-1]	R ²	K _H [mg/dak]	R ²	K _s	R ²	n	k
5,525	G0	0,880	0,081	0,753	0,310	0,709	3,853	0,998	0,013	0,980	0,046	90,922
5,487	G1	0,871	0,072	0,798	0,423	0,721	4,289	0,987	0,044	0,998	0,069	86,661
5,504	G2	0,804	0,077	0,777	0,409	0,789	3,901	0,984	0,071	0,989	0,157	65,105
5,476	G3	0,862	0,089	0,781	0,452	0,801	4,410	0,982	0,018	0,994	0,238	47,465
5,519	G4	0,897	0,085	0,765	0,403	0,746	4,092	0,690	0,023	0,980	0,274	33,582
5,535	G5	0,855	0,093	0,790	0,413	0,820	3,049	0,625	0,032	0,987	0,326	29,977



Şekil 4.22. pH8,0'de oda sıcaklığında ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.



Şekil 4.23. pH8,0'de 36,5°C'da ranitidinli filmlerin zaman(dak.)-%salım grafiği.

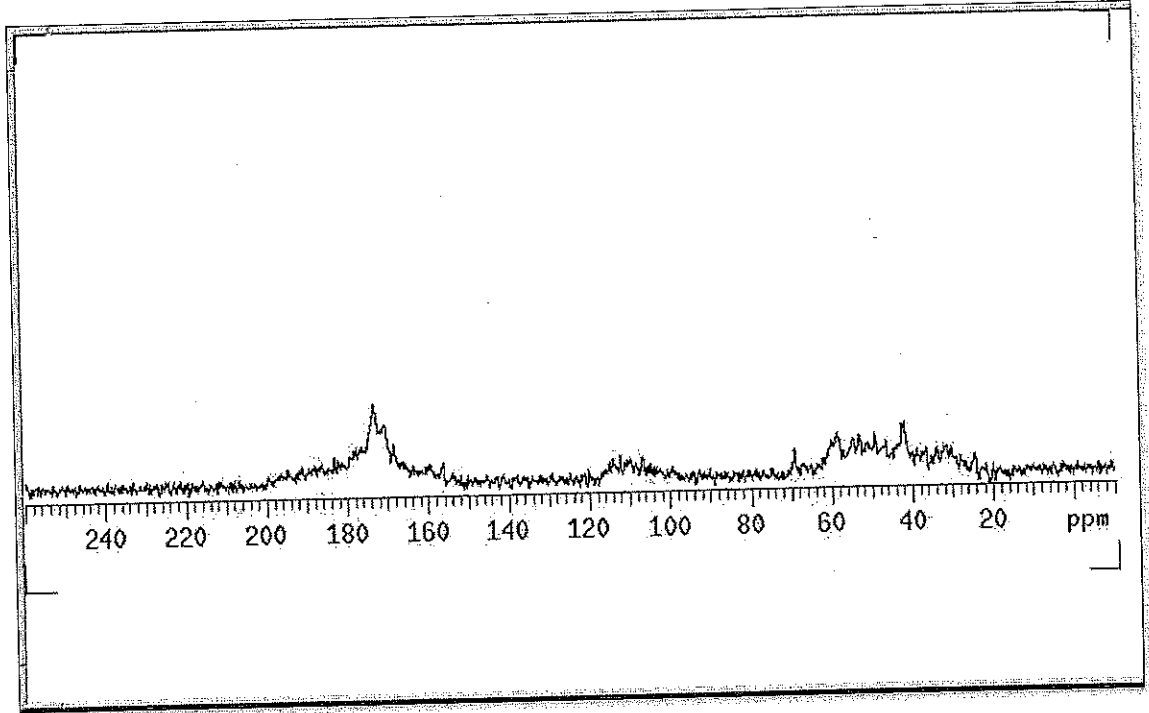


Şekil 4.24.pH8,0 için oda sıcaklığı ve 36,5oC'da ranitidin maksimum % salım miktarları.

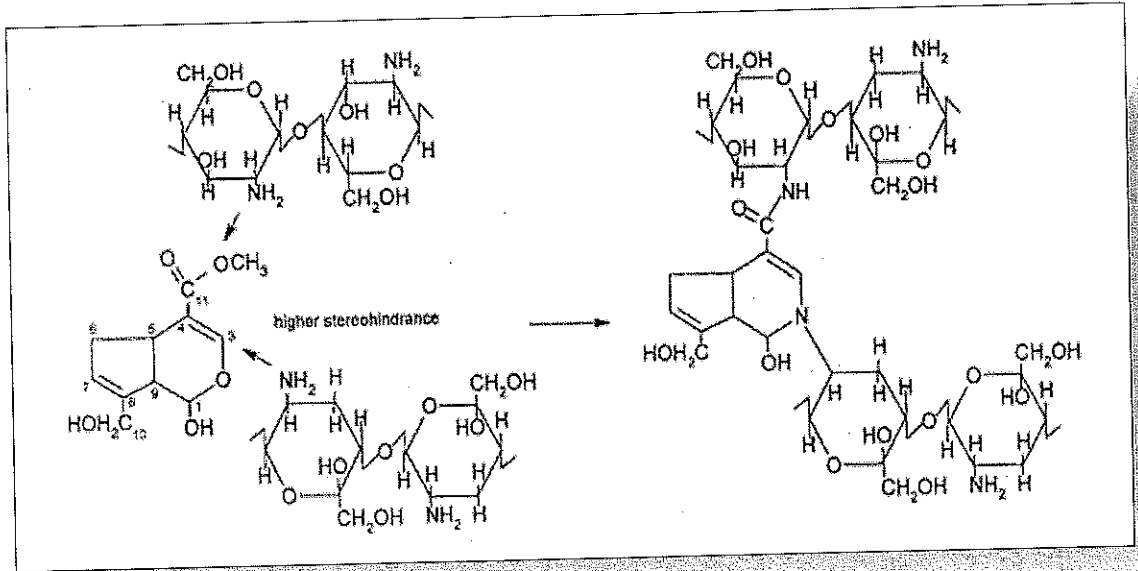
Tablo 4.8.pH8,0 için ranitidin salım kinetik model sonuçları.

Başlangıç ilaç miktarı[mg]	Film	Sıfıncı mertebe		Birinci mertebe		Higuchi		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ [mg/dak]	R ²	K ₁ [dak ⁻¹]	R ²	K _H [mg/dak]	R ²	K _s	R ²	n	k
5,525	G0	0,880	0,081	0,753	0,310	0,709	3,853	0,998	0,040	0,990	0,109	72,458
5,487	G1	0,871	0,072	0,798	0,423	0,721	4,289	0,987	0,044	0,980	0,114	71,379
5,504	G2	0,804	0,077	0,777	0,409	0,789	3,901	0,984	0,041	0,980	0,218	50,552
5,476	G3	0,862	0,089	0,781	0,452	0,801	4,410	0,982	0,018	0,981	0,183	48,328
5,519	G4	0,897	0,085	0,765	0,403	0,746	4,092	0,690	0,023	0,984	0,230	39,686
5,535	G5	0,855	0,093	0,790	0,413	0,820	3,049	0,625	0,032	0,983	0,232	34,988

Hem kafein hem de ranitidin filmlerden salımı incelendiğinde Korsmeyer-Peppas modelinde n değerinin 0,45 den küçük olduğu görülmektedir. Bu durumda salım less fickian difüzyonu şeklinde olmaktadır denilebilir. Bunun anlamı, suyun geçiş hızı polimerin gevşeme hızının çok gerisinde kaldığıdır. Ancak, maksimum salımlar incelendiğinde, kafeinin genipinsiz ve %0,25 oranında genipinli durum ile %1,0 ve %1,5 oranında genipinli filmlerden aynı oranda salımının gerçekleştiği görülmektedir. %0,5 ve %0,75 oranında genipin içeren filmlerden ise daha az salındığı görülmektedir. Demek ki belirli bir miktar kafein her durumda filmin içinde kalmakta muhtemelen polimerik yapılarla etkileşime girmektedir. Filmlerde uygun bir çapraz bir bağlanma oranı yakalandığında (%0,5 ve %0,75genipin) ise kafeinin bir miktarı daha yapı içinde tutunabilmektedir.



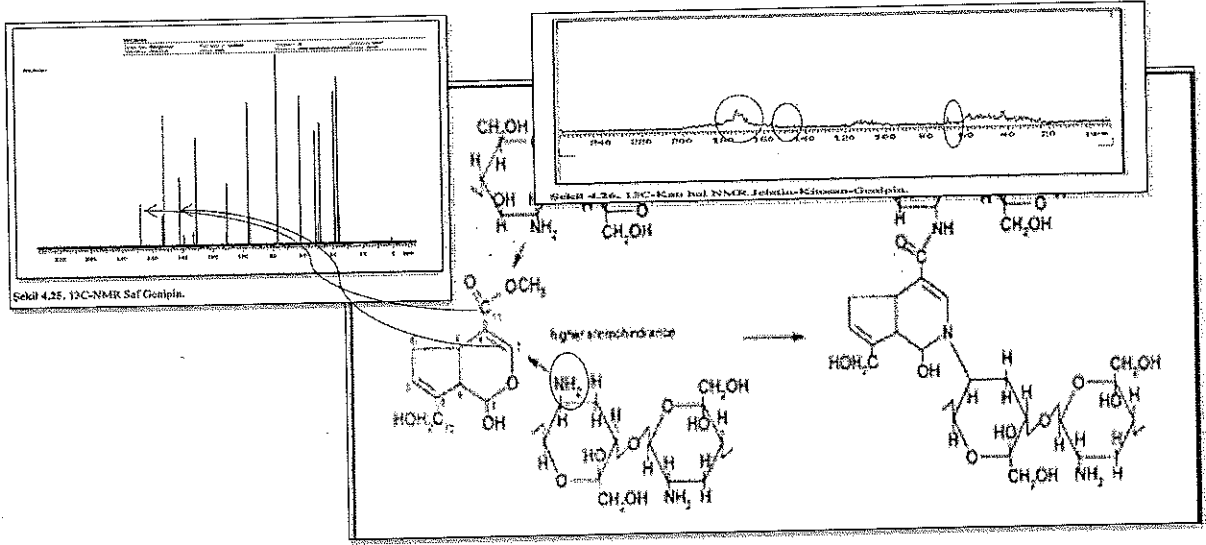
Şekil 4.26. ^{13}C -Katı hal NMR Jelatin-Kitosan-Genipin.



Şekil4.27. Genipin-Kitosan çapraz bağlanma reaksiyonu[109].

Şekil4.27’de görüldüğü gibi genipin kitosanı C3 ve C11 karbonlarından çapraz bağlamaktadır. Saf genipinin ^{13}C -NMR sonucu 153-160ppm arasındaki C3 piki kitosandaki amin ($-\text{NH}_2$) grubunun nükleofilik atak yapması ile halkanın açılmasını ve çapraz

bağlanmaya geçişini göstermektedir ki jelatin-kitosan-genipin 13C katı hal NMR sonucunda görüldüğü gibi söz konusu pik oldukça küçülmüştür[110]. 172 ppm'de ise genipin ester grubu C11 karbonunun pikinin katı hal NMR'da yok olduğu gözlenmektedir. 62 ppm'deki kitosanın C2 karbonunun da görülmemesi glikozaminden çapraz bağlanmaya döndüğünü yani heterosiklik amine dönüştüğünü gösterir [110]. 170-180ppm arasındaki pik jelatinin karbonil gruplarını göstermektedir [111]. 13C NMR sonuçlarına göre genipin kitosanı çapraz bağlamıştır denilebilir(Şekil4.28).



Şekil4.28.Çapraz bağlanma reaksiyonu ve 13C NMR pikleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde sıklıkla kullanılan iki doğal polimer olan jelatin ve kitosan ile doğal yeni bir çapraz bağlayıcı olan genipin kullanılarak film şeklinde polimerik ilaç taşıma sistemleri denenmiştir.

Model ilaçlar olarak metilen mavisi, kafein ve ranitidin kullanılmıştır. Çalışmalar, pH1,5 ve pH8,0'de oda sıcaklığında ayrıca, sıcaklığın salıma etkisinin olup olmadığının anlaşılması amacıyla ranitidin için 36,5°C'da da salım denemeleri gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle, değişik oranda jelatin ve kitosan içeren filmler dökülerek ön denemeler yapılmış; en uygun formülasyon belirlenmeye çalışılmıştır. Ön denemeler sonucunda en uygun oranın % 5'lik jelatin (%90) ve %0,5'lik kitosan (%10) olduğu tespit edilmiştir. İlaçsız filmler %90 jelatin (%5'lik sulu çözeltisi) %10 Kitosan (%0,5'lik; %1'lik asetik asit çözeltisinde çözünmüş) şekilde değişik 5 oranda (genipinsiz; %0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,5) genipin içerecek şekilde petri kaplarına dökülmüş, 24 saat oda sıcaklığında kurutularak karakterize edilmiştir.

Bu filmlerin morfolojik incelemeleri için SEM fotoğrafları çekilmiş, ninhidrin testi ile çapraz bağlanma oranları tespit edilmiş, DMA ile mekanik testleri yapılmış, 3 farklı pH (1,5; 5,5; 8,0)'da şişme oranları bulunmuştur.

Sonuçlara göre, artan jelatin oranıyla su tutma oranı pH1,5'da ciddi bir değişiklik göstermezken (\approx %1200); pH5,5 (%678-%320) ve pH8,0 (%458-%281)'da azalma olmuştur. Çapraz bağlayıcı olan genipin oranındaki artışın en fazla pH1,5'da değişime sebep olduğu şişme ya da su tutma oranının %1200'den %334'e kadar düştüğü görülmüştür. V.Chionove arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük pH'da genipinin çapraz bağlayıcı olarak jelatinin şişme eğilimini azalttığını kitosanın ise tersine arttırdığını ifade etmiştir[91]. Bunun sebebi olarak, çapraz bağlanmada etkili olan $-NH_2$ gruplarının düşük pH'da aktif olmasının, bunun yanı sıra jelatinin kendi iç çapraz bağlanmalarının olması gösterilmiştir. Genipinin diğer pH'lardaki şişme oranı üzerine etkisinin çok fazla olmadığı fark edilmiştir.

Yani, genipin asidik ortamda daha kontrol edilebilir bir polimerik ilaç salım sistemi eldesini sağlamıştır denilebilir. Butler ve arkadaşlarının yaptığı genipinin çapraz

bağlayıcı olarak incelendiği jelatin ve kitosanı da içine alan çalışmada asidik ortamın (%1'lik asetik asit) çapraz bağlanma da iyi sonuç verdiği ortaya konmuştur [101].

Farklı çapraz bağlayıcı oranınının filmlerin mekanik özelliklerini nasıl etkilediği DMA ile incelenmiştir. Mekanik test sonuçları polimerik filmlerin su ile etkileşimi ile ilgili olarak şişme testlerini destekleyici bilgiler verdiği görülmüştür.

Uygulanan gerilim, sıcaklık ve süre koşullarında, G0 yani genipin içermeyen numune yaklaşık %20 uzarken, artan çapraz bağlanma miktarı ile, beklendiği gibi, aynı koşullardaki toplam uzamanın azaldığı G5 yani en yüksek oranda (%1,5) genipin içeren numunenin yaklaşık %4 oranında uzayabildiği tespit edilmiştir. Filmlerin sünme verileri gerilim-gerinim datalarına dönüştürülerek, elastik modül (E) hesaplaması yapıldığında değer 29,5'dan 146'ya çıktığı görülmüştür. Bilindiği gibi *elastik modül* ya da *young modülü* gerinim-gerilim grafiğinin eğiminden hesaplanan bir değerdir. Young modülü büyük olan malzemeler uzama şeklindeki deformasyona karşı dirençli olurlar. Çapraz bağlayıcı uzamaya karşı deformasyonu azaltmıştır yani filmin yapısında sıkılaşma meydana gelmiştir. Bu da suyu daha az tutmasına dolayısıyla daha az oranda şişmesine sebep olmuştur denilebilir.

Uygulanan gerilim gevşeme testinde ise, aynı sıcaklık ve süre koşullarında, genipin içermeyen filmin gerilim gevşeme hızının en yüksek oranda genipin içeren filme oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Maxwell denklemine göre, bir polimerin karakteristik gevşeme zamanı (τ) başlangıçta oluşan gerilim değerinin yaklaşık %37'sine düşmesi için geçen süre olarak tanımlanmaktadır [109].

Buna göre; genipin içermeyen filmin oda sıcaklığındaki gevşeme zamanı ≈ 3 dak. iken %1,5 genipin içeren filmin gevşeme zamanı ise ≈ 18 dak.'dır. Genel olarak ifade etmek gerekirse, çapraz bağlanma oranındaki artışının filmlerin viskoelastik davranışlarını da doğrudan etkilediği sonucu ortaya konmuştur.

Butler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, çapraz bağlayıcı olarak genipinin mekanik dayanımı -artan genipinkonsantrasyonuna bağlı olarak arttırdığını ifade etmiştir [101].

Literatürde primer ve sekonder amin gruplarının tespitinde kullanılan ninhidrin testi [108] çapraz bağlanma oranının tespiti için en çok kullanılan yöntemlerdendir. Filmlere uygulanan ninhidrin testi sonucunda % 0,25 genipin içeren filmde çapraz bağlanma oranı %1,62 iken %1,5 genipin içeren filmdeki çapraz bağlanma oranı %

64,57'dir. Yani genipin oranı arttıkça çapraz bağlanmanın arttığı görülmektedir. Ninhidrin testinin yanı sıra ¹³C NMR sonuçlarının değerlendirilmesi ile de çapraz bağlanmanın gerçekleştiği net olarak ortaya konmuştur. Hem jelatin hem de kitosan için toksik olmayan, doğal kaynaklı FDA onaylı genipin, rahatlıkla tercih edilebilir bir çapraz bağlayıcıdır.

Filmlerin morfolojik incelemeleri için SEM fotoğrafları çekilmiştir. İlaç yüklü olmayan filmlerde yapısal olarak farklılık görülemedi, ancak özellikle kafein içeren filmlerde %1,5 genipinli filmin yüzeyinde kafeinin biriktiği gözlemlenmiştir. Yapı çok sıklaştığı için kafeinin filmin yüzeyinde kaldığı yorumu yapılmıştır.

Model ilaçların salım çalışmalarında, metilen mavisi (MB) için pH1,5'da zaman ile ilaç kesri arasında çizilen grafiklerin -%1,5 genipin içeren film dışında- doğrusal olduğu görülmüştür. Buna göre salımlar, 1.Fick kanununa göre difüzyon ile gerçekleşmektedir. Yani, sıfırıncı mertebeden kinetiğe uyum vardır. Salım oranının %81'den %38'e kadar düştüğü görülmüştür. Bu muhtemelen düşük pH'da metilen mavisi ile çapraz bağlanma arasındaki bir etkileşimin sonucudur, diye düşünülmektedir.

pH8,0'da yapılan MB için salım denemelerinde tüm filmler için sıfırıncı derece kinetiğe uyum vardır. Yani, salım 1.Fick kanununa göre difüzyon ile gerçekleşmektedir. Ancak, genel olarak pH8,0'daki maksimum salım oranlarına bakıldığında %4,76-1,48 arasında değişmektedir. Bu pH değerinin metilen mavisi model ilacının kontrollü salımı için uygun bir pH olmadığı söylenebilir. Maksimum salım genipinsiz filmde gerçekleşmiş olan % 4,76'dır. Bu değerinin bağırsak pH değeri olduğunu göz önünde bulundurursak, metilen mavisi model ilacı için kontrollü ilaç çalışmalarında mide pH değeri olan 1,5'da daha iyi sonuçlar vereceği sonucuna ulaşabiliriz.

Hem kafein hem de ranitidinin filmlerden salımı incelendiğinde Korsmeyer-Peppas modelinde n değerinin 0,45 den küçük olduğu görülmektedir. Bu durumda salım less fickian difüzyonu şeklinde olmaktadır denilebilir. Bunun anlamı, suyun geçiş hızı polimerin gevşeme hızının çok gerisinde kaldığıdır [78]. Ancak, maksimum salımlar incelendiğinde, kafeinin genipinsiz ve %0,25 oranında genipinli durum ile %1,0 ve %1,5 oranında genipinli filmlerden aynı oranda salımının gerçekleştiği görülmektedir. %0,5 ve %0,75 oranında genipin içeren filmlerden ise daha az salındığı görülmektedir.

Demek ki belirli bir miktar kafein her durumda filmin içinde kalmakta muhtemelen polimerik yapılarla etkileşime girmektedir. Kinetik modellere bakıldığında kafeinli filmlerin %1,0 ve %1,5 genipin içerenlerinde Hixson-Crowell modeline uyumda görülmektedir ki bu da yüzeyden salım olduğunun işaretidir. Bu veri, kafeinli filmlerin SEM fotoğraflarındaki yüzeyde kalan kafeinlerin salımının olduğu fikrini desteklemektedir. Ayrıca, filmlerde uygun bir çapraz bağlanma oranı yakalandığında (%0,5 ve %0,75genipin) kafeinin bir miktarı daha yapı içinde tutunabilmektedir.

Ranitidin içeren filmlerde ise durum difüzyon mekanizması olarak değişmemekte ancak salım miktarı açısından bakıldığında genipin miktarı arttıkça ranitidinin yapı içinde daha iyi tutunduğu gözlenmektedir. Ranitin için pH1,5'da yapılan çalışmalarda genipinsiz; %0,25 ve %0,50 oranında genipin içeren filmlerde ranitidinin tutunmadığı tamamen salındığı görülmüştür. %0,75; %1,0 ve %1,5 oranında genipin içeren filmlerde ise artan oranda tutunma gözlenmiştir. pH8,0'da ise sadece genipinsiz ve %0,25 genipin içeren filmlerde tamamen salım gerçekleşmiş, diğer oranlarda pH1,5 ile kıyaslandığında göreceli (%70,6 ya karşılık %67,6) daha fazla bir tutunma görülmüştür. Ranitidin literatür çalışmalarında [106] suda çözünürlüğü yüksek olmasından dolayı gastrointestinal sistemde salımı daha yavaşlatmak için çalışılan bir etken maddedir. Dolayısıyla en yüksek genipin oranındaki sonuç olumlu olarak değerlendirilebilir. Ranitin için ayrıca, 36,5°C'da salım denemleri yapılmış, sıcaklığın salım üzerine dikkate değer bir fark oluşturmadığı ortaya konmuştur [67,74,75,76].

Ortam pH'ının etkisinin ise her iki model ilaç için salım hızında çok etkisi olmadığı görülmüştür. Bunun da kafein (pH6,9, %1'lik sulu çözeltisi) ve ranitidinin (pH6,7-7,5, %1,5 sulu çözeltisi) sulu çözeltilerinin nötr pH civarında olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak genel bir değerlendirme yapılacak olursa, genipin doğal bir çapraz bağlayıcı olarak ilaç taşıma sistemi olarak kullanılmaları durumunda jelatin ve kitosan için rahatlıkla tercih edilebilir. Model ilaçlar açısından genel olarak değerlendirme yapıldığında ise, jelatin-kitosan esaslı genipin çapraz bağlayıcılı ince film ilaç taşıyıcı sistemi, MB için düşük pH'larda istenilen salım hızına göre tercih edilebilir. Kafein için %0,50 ve %0,75 oranında genipin içeren ince filmler gerek düşük gerekse yüksek pH değerlerinde tercih edilebilir. Ranitidin için ise, %1,5 genipin içeren ince filmler göreceli olarak yüksek pH için tercih edilebilir denilebilir.

Bu çalışmamızın devamında, tasarlanmış olan ince filmlerin farklı ilaçlarla denenmesi düşünülmektedir. Ayrıca, sistemin doku mühendisliğinde kullanımının da mümkün olup olmadığı test edilecektir. Genipin çok yeni ve doğal bir çapraz bağlayıcı olması sebebiyle uygun farklı polimerlerle de denenmesi düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1]. Heller, A., 2005, Integrated Medical Feedback Systems for Drug Delivery, American Institute of Chemical Engineers journal, Vol.51, No.4.
- [2]. Langer, R., 2003, Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology, American Institute of Chemical Engineers journal, Vol.49, No.12.
- [3]. Peppas, N., 2010, Polymers for Drug Delivery Systems, Annu Rev Chem Biomol Eng., Vol.1, 149-173.
- [4]. Mohanty, A.K., 2005, Natural Fibers, Biopolymers and Biocomposites, CRC Press. Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, 0-8493-1741-X.
- [5]. Canbaz, G.E., 2008, Biyopolimer/Kil Nanokompozitlerinin Üretimi Ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [6]. Brannon-Peppas L., 1997, Polymers in Controlled Drug Delivery., Biomaterials, 4, 34-44.
- [7]. Reza-Ul, J., 1990, Biodegradable poly (lactic acid) and poly (lactide-coglycolide) polymers in sustained drug delivery, Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (16), 2353-23.
- [8]. Tuncay, M., Calı S., 1999, İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler, J. Pharm. Sci., 24, 109-123.
- [9]. Muller, E.G., Luenberger, H., Kissel, T., 1996, Albumin nanospheres as carriers for passive drug targeting: An optimized manufacturing technique, Pharm. Res., 13 (1), 32-37.
- [10]. Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. J Control Release 2011;153:106–116.

- [11]. Borges AF, Silva C, Coelho JF, et al. Oral films: current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *J Control Release* 2015;206:1–19.
- [12]. Sharma D, Kaur D, Verma S, et al. Fast dissolving oral films technology: a recent trend for an innovative oral drug delivery system. *Int J Drug Deliv* 2015;7:60–75.
- [13]. Kang-Mieler JJ, Osswald CR, Mieler WF. Advances in ocular drug delivery: emphasis on the posterior segment. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:1–14.
- [14]. Castro PM, Fonte P, Sousa F, et al. Oral films as breakthrough tools for oral delivery of proteins/peptides. *J Control Release* 2015;211:63–73.
- [15]. Barbu E, Verestiuc L, Nevell TG, et al. Polymeric materials for ophthalmic drug delivery: trends and perspectives. *J Mater Chem* 2006;16:3439–3443.
- [16]. Achouri D, Alhanout K, Piccerelle P, et al. Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2013;39:1599–1617.
- [17]. Hearnden V, Sankar V, Hull K, et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:16–28.
- [18]. Nair AB, Kumria R, Harsha S, et al. In vitro techniques to evaluate buccal films. *J Control Release* 2013;166:10–21.
- [19]. Ng YC, Yang Z, McAuley WJ, et al. Stabilisation of amorphous drugs under high humidity using pharmaceutical thin films. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;84:555–565.
- [20]. Kumari A, Sharma P, Garg V, et al. Ocular inserts – advancement in therapy of eye diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1:291–296.
- [21]. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, et al. Orally disintegrating films: a modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J* 2015;2015:1–10.

- [22]. Prabhu SC, Parsekar SD, Shetty A, et al. Review article a review on fast dissolving sublingual films for systemic drug delivery. *Int J Pharm Chem Sci* 2014;3:501–511.
- [23]. Janßen EM, Schliephacke R, Breitenbach A, et al. Drugprinting by flexographic printing technology – a new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm* 2013;441:818–825.
- [24]. Jadhav YG, Galgatte UC, Chaudhari PD. Challenges in formulation development of fast dissolving oral films. *Indo Am J Pharm Res* 2013;3:1746–1751.
- [25]. Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, et al. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm* 2013;447:75–93.
- [26]. Kunte S, Tandale P. Fast dissolving strips: a novel approach for the delivery of verapamil. *J Pharm bioallied Sci* 2010;2:325–328.
- [27]. El-Setouhy DA, Shakwy N, El-Malak ABD. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech* 2010;11:1018–1025.
- [28]. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, et al. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;70:895–900.
- [29] Low AQJ, Parmentier J, Khong YM, et al. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. *Int J Pharm* 2013;455:138–147.
- [30]. Russo E, Selmin F, Baldassari S, et al. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *J Drug Deliv SciTechnol* 2015;32:113–125.
- [31]. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release* 2009;139:94–107.
- [32]. Repka MA, Gutta K, Prodduturi S, et al. Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine. *Eur J Pharm Biopharm* 2005;59:189–196.

- [33]. Crowley MM, Zhang F. Pharmaceutical applications of hotmelt extrusion: part I. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:909–926.
- [34]. Ali J, Arora S, Ahuja A, et al. Formulation and development of floating capsules of celecoxib: in vitro and in vivo evaluation. *AAPS Pharm. Sci.Tech.* 2007;8:E1–E8.
- [35]. Prabhushankar GL, Gopalkrishna B, Manjunatha KM, et al. Formulation and evaluation of levofloxacin dental films for periodontitis. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010;2:162–168.
- [36]. Dong Z, Wang Q, Du Y. Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release. *J Memb Sci* 2006;280:37–44.
- [37]. Mathurm M, Gilhotra RM. Glycerogelatin-based ocular inserts of aceclofenac: physicochemical, drug release studies and efficacy against prostaglandin E2-induced ocular inflammation. *Drug Deliv* 2011;18:54–64.
- [38]. Liew KB, Tan YTF, Peh KK. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40:110–119.
- [39]. Nesseem DI, Eid SF, El-Houseny SS. Development of novel transdermal self-adhesive films for tenoxicam, an anti-inflammatory drug. *Life Sci* 2011;89:430–438.
- [40]. Kaur G, Singh D, Brar V. Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2014;70:408–419.
- [41]. Wong CF, Yuen KH, Peh KK. An in-vitro method for buccal adhesion studies: importance of instrument variables. *Int J Pharm* 1999;180:47–57.
- [42]. Peh KK, Wong CF. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharm Sci* 1999;2: 53–61.
- [43]. Roy SK, Prabhakar B. Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems – a review. *Trop J Pharm Res* 2010;9:91–104.
- [44]. Kumria R, Nair AB, Goomber G, et al. Buccal films of prednisolone with enhanced bioavailability. *Drug Deliv* 2014;23:471–478.

- [45]. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, et al. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. *SciWorld J* 2014;2014:1–14.
- [46]. Eroglu H, Sargon MF, Öner L. Chitosan formulations for steroid delivery: effect of formulation variables on in vitro characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:265–271.
- [47]. Taylor MJ, Tanna S, Sahota T. In vivo study of a polymeric glucose-sensitive insulin delivery system using a rat model. *J Pharm Sci* 2010;99:4215–4227.
- [48]. Gandhi RB, Robinson JR. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1994;13:43–74.
- [49]. Lesch CA, Squier CA, Cruchley A, et al. The permeability of human oral mucosa and skin to water. *J Dent Res* 1989;68: 1345–1349.
- [50]. Galey WR, Lonsdale HK, Nacht S. The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water. *J Invest Dermatol* 1976;67:713–717.
- [51]. Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet] 2003;29:821–832.
- [52]. Perumal VA, Lutchman D, Mackraj I, et al. Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. *Int J Pharm* 2008;358:184–191.
- [53]. Mahajan HS, Deshmukh SR. Development and evaluation of gel-forming ocular films based on xyloglucan. *Carbohydr Polym* 2015;122:243–247.
- [54]. Panomsuk SP, Hatanaka T, Aiba T, et al. A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of drugs on swelling properties. *Chem Pharm Bull* 1996;44:1039–1042.
- [55]. Padula C, Nicoli S, Colombo P, et al. Single-layer transdermal film containing lidocaine: modulation of drug release. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;66: 422–428.
- [56]. Padula C, Nicoli S, Colombo P, et al. Single-layer transdermal film containing lidocaine: modulation of drug release. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;66:422–428.

- [57]. Ammar HO, Ghorab M, Mahmoud AA, et al. Rapid pain relief using transdermal film forming polymeric solution of ketorolac. *Pharm Dev Technol* 2013;18:1005–1016.
- [58]. Aktar B, Erdal MS, Sagirli O, et al. Optimization of biopolymer based transdermal films of metoclopramide as an alternative delivery approach. *Polymers (Basel)* 2014;6:1350–1365.
- [59]. Tanner T, Marks R. Delivering drugs by the transdermal route: review and comment. *Ski Res Technol* 2008;14:249–260.
- [60]. Mali ADM, Bathe R, Patil M. An updated review on transdermal drug delivery systems. *Int J Adv Sci Res* 2015;1:244–254.
- [61]. Guo R, Du X, Zhang R, et al. Bioadhesive film formed from a novel organic-inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;79:574–583.
- [62]. Tırnaksız, F., (2012), Difüzyon, Modern Farmasötik Teknoloji, s.113.
- [63]. Kim CJ, "Diffusion", *Advanced Pharmaceutics - Physicochemical Principles*, (Ed:CJ Kim), CRC Press, Washington D.C., 2004, s. 341408.
- [64]. Flynn GL, "Dermal diffusion and delivery principles", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, (Ed: J Swarbrick and J Doylan), Marcel Dekker, New York, 1991, s. 457-503.
- [65]. Florence AT, Atwood D, "Physicochemical properties of drugs in solution", *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 2nd Ed., (Ed: AT Florence and D Atwood), MacMillan Press, London, 1988, s. 47-80.
- [66]. Barry BW, "Topical preparations", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s. 381-411.
- [67]. Kışmir, Y., 2011, Bazı Polimer Jellerin Hazırlanması ve İlaç Aktif Madde Salınımında Kullanılması, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.

- [68]. Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S., Kankane, S., 2008, Responsive polymers in controlled drug delivery, *Progress in Polymer Science*, 33, 1088–1118.
- [69]. Vadas E.B, "Stability of Pharmaceutical Products", Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Ed: AR Gennaro), 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2002, s. 986-994.
- [70]. USP XXVI, 11 th ed., The United States Pharmacopeial Con. Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, 2003.
- [71]. Martin A, Physical Pharmacy, Fourth Ed., Lea & Febiger, Philadelphia ve London, 1993, s, 284-323.
- [72]. Fung H, "Chemical kinetics and drug stability", Modern Pharmaceutics, (Ed: GS Banker, CT Rhodes), Second Ed., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1990, s, 209-237.
- [73]. Noyes, A. A. And Whitney, W. R., 1897, The rate of solution of solid substances in their own solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 930-934.
- [74]. Mulye, N.V., Turco, S.J., 1995, A Simple Model Based on First Order Kinetics to Explain Release of Highly Water Soluble Drugs from Porous Dicalcium Phosphate Dihydrate Matrices, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (8), 943-953.
- [75]. Nochos, A., Douroumis, D., Bouropoulos, N., 2008, In vitro release of bovine serum albumin from alginate/HPMC hydrogel beads, *Carbohydrate Polymers*, 74 (3) 451-457.
- [76]. Schliecker, G., Schmidt, C., Fuchs, S., Ehinger, A., Sandow, J., Kissel, T., 2004, In vitro and in vivo correlation of busserelin release from biodegradable implants using statistical moment analysis, *Journal Of Controlled Release*, 94, 25-37.
- [77]. Costa, P., Lobo, J.M.S., 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *European journal of Pharmaceutical sciences*, 13, 123-133.

- [78]. Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987, A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *Journal Of Controlled Release*, 5, 23-26.
- [79]. Güney Ögüt H., 2006, Yüksek oranda şişebilen kimyasal çapraz bağlı akrilamid/itakonik asit hidrojelinde su ve model molekül soğurumunun temellerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [80]. Veis A. The macromolecular chemistry of gelatin. New York, London: Academic Press, 1964.
- [81]. Rose PJ, Mark HF, Bikales NM, Overberger CG, Menges G, Kroschwitz JI. *Encyclopedia of polymer science and engineering*, 2nd ed., Vol. 7. New York: Wiley Interscience, 1987.
- [82]. Nimni ME, Cheung DT, Strates B, Kodama M, Sheikh K. Bioprosthesis derived from cross-linked and chemically modified collagenous tissues. In: Nimni ME, editor. *Collagen*, vol. 3. Boca Raton: CRC Press, p. 1-38, 1988.
- [83]. Otani Y, Tabata Y, Ikada Y. Hemostatic capability of rapidly curable glues from gelatin poly(l-glutamic acid) and carbodii-mide. *Biomaterials*;19:2091-8, 1998.
- [84]. Rose PJ, Mark HF, Bikales NM, Overberger CG, Menges G, Kroschwitz JI. *Encyclopedia of polymer science and engineering*. 2nd ed., vol. 7. New York: Wiley Interscience, 1987.
- [85]. Digenis GA, Gold TB, Shah VP. Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro- in vivo performance. *J Pharmaceutical Sci* ;83:915-21, 1994.
- [86]. Esposito E, Cortesi R, Nastruzzi C. Gelatin microspheres: influence of preparation parameters and thermal treatment on chemico-physical and biopharmaceutical properties. *Biomaterials* ;20:2009-20, 1995.

- [87]. Tanioka A, Miyasaka K, Ishikawa K. Reconstitution of collagen fold structure with stretching gelatin film. *Biopolymers* ;15:1505–11, 1976.
- [88]. Dutta, P. K., Tripathi, S., Mehrotra, G. K., & Dutta, J. Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications. *Food Chemistry*, 114, 1173–1182, 2009.
- [89]. Aider, M. Chitosan application for active bio-based films production and potential in the food industry: Review. *LWT – Food Science and Technology*, 43, 837–842, 2010.
- [90]. A. Bigi, G. Cojazzi, S. Panzavolta, N. Roveri, K. Rubini, Stabilization of gelatin films by crosslinking with genipin, *Biomaterials* 23 4827–4832, 2002.
- [91]. Valeria Chiono, Genipin-crosslinked chitosan/gelatin blends for biomedical applications, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, February 2008, Volume 19, Issue 2, pp 889–898.
- [92]. T. Akao and K. Kobashi, Enzymic Studies on the Animal and Intestinal Bacterial Metabolism of Geniposide, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1994.
- [93]. M. A. Vandelli, M. Romagnoli, A. Monti, M. Gozzi, P. Guerra, F. Rivası And F. Form, Microwave-Treated Gelatin Microspheres As Drug Delivery System, *J. Control. Release* 96 (2004) 67.
- [94]. V. Yannas And A. V. Tobolsky, Cross-linking of gelatine by dehydration, *Nature* 215 (1967) 509.
- [95]. H. Ueda, T. Nakamura, M. Yamamoto, N. Nagata, S. Fukuda, Y. Tabata, Repairing of rabbit skull defect by dehydrothermally crosslinked collagen sponges incorporating transforming growth factor β 1, *J. Control. Release*. 88 (2000) 55.
- [96]. M. M. Welz And C. M. Ofner III, Examination of self-crosslinked gelatin as a hydrogel for controlled release, *J. Pharm. Sci.* 81 (1992) 85.
- [97]. L. Ma, C. Gao, Z. Mao, J. Shen, X. Hu And C. Han, Thermal dehydration treatment and glutaraldehyde cross-linking to increase the biostability of collagen–

chitosan porous scaffolds used as dermal equivalent J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 14 (2003) 861.

[98].G. A. Diogenis, T. B. Gold And V. P. Shah, Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro-in vivo performance, J. Pharm. Sci. 83 (1994) 915.

[99].T. Miyada, T. Tara And Y. Noishiki, Collagen Engineering For Biomaterial Use, Clin. Mater. 9 (1992) 139.

[100].A. J. Kuijpers, G. H. M. Engbers, Cross-linking and characterisation of gelatin matrices for biomedical applications, J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 11 (2000) 225.

[101].M. F. Butler, Yiu-Fai Ng, Mechanism and Kinetics of the Crosslinking Reaction between Biopolymers Containing Primary Amine Groups and Genipin, Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Vol. 41, 3941–3953 (2003).

[102]. G.Thakur, A.Mitra, Crosslinking of gelatin-based drug carriers by genipin induces changes in drug kinetic profiles in vitro, J Mater Sci: Mater Med (2011) 22:115–123.

[103]. B. Manickam, R. Sreedharan, 'Genipin' – The Natural Water Soluble Cross-linking Agent and Its Importance in the Modified Drug Delivery Systems: An Overview, Current Drug Delivery, 2014, 11, 139-14.

[104].https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methylene_blue

[105].<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/caffeine>

[106].V. A. Eberle, J. Schoelkopf, Floating gastroretentive drug delivery systems: Comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior, European Journal of Pharmaceutical Sciences 58 (2014) 34–43.

[107].<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ranitidinehydrochloride>

[108]. A. Mezzetta, L. Guazzelli, C. Chiappe, Access to cross-linked chitosans by exploiting CO₂ and the double solvent-catalytic effect of ionic liquids, Electronic

Supplementary Material (ESI) for Green Chemistry, The Royal Society of Chemistry 2016.

[109]. W.N. Findley, Creep and Relaxation of Nonlinear Viscoelastic Materials, Dover Publications, New York, 1989.

[110]]. F.L. Mi, H.W.Sung, S.S. Shyu, Release of Indomethacin from a Novel Chitosan Microsphere Prepared by a Naturally Occurring Crosslinker: Examination of Crosslinking and Polycation–Anionic Drug Interaction, Journal of Applied Polymer Science, Vol. 81, 1700–1711 (2001).

[111]. K. H. Mroue, A.Viswan, N. Sinha, A. Ramamoorthy, Solid-State NMR Spectroscopy: The Magic Wand to View Bone at Nanoscopic Resolution, Annual Reports on NMR Spectroscopy, Volume 92, p.381, 2017.

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Fatma Ebru KOÇ
Doğum Yeri	Malatya
Doğum Tarihi	21.05.1972
Uyruğu	T.C. □ Diğer:
Telefon	05302229952
E-Posta Adresi	februkoc@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	Tarih girmek için tıklayın veya dokunun.

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği
Programı	Proses ve Reaktör Tasarımı

Doktora	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Proses ve Reaktör Tasarımı Programı

Makale ve Bildiriler
1. Muzaffer Yasar, Fatma Ebru Cerci , Huseyin Gulensoy "Effect of asphaltenes on pyrolysis kinetics of saturates" Journal of Analytical and Applied Pyrolysis V56, I2, pages 219-228, 2000. (28 atıf-Mayıs 2018'e kadar)
2. Fatma Ebru Koç , Mehmet Şenel "Solubility enhancement of Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) using polypolypropyleneoxide core PAMAM dendrimers" Original Research Article, International Journal of Pharmaceutics, Volume 451, Issues 1-2, Pages 18-22, 15 July 2013. (23 atıf-Mayıs 2018'e kadar)
3. Fatma Ebru Koç , Mehmet Şenel "Drug Delivery Applications of the Magnetic

- Nanoparticles”Nanotechnology, Volume : 8, Chapter: 52 , STUDIUM PRESS LLC, 2012.
4. Ayşe Akan, **Fatma Ebru Koç**, Emre Uysal, Çağlar Kulu ” Farklı Menşeli Soğuk Sıkma Çörekotu YağlarınınFiziksel ve Kimyasal Özelliklerininİncelenmesi”Bilinçli Sağlıklı Yaşam Dergisi Ocak 2016, Sayı:12.
 5. “Anthracene Pyrolysis: Influence of Thiophene and Decylmercaptane on Reaction Pathway sand Selectivities” Gürkaynak M.A, G.Gülerman, **F. E.Çerçi**, M.Yasar 36th IUPAC Congress 17-23 August 1997,Geneva, Switzerland.
 6. “Structural Characterization of Turkish Crude Oil Residue by Proton Nuclear Magnetic Resonance” Muzaffer Yasar, **F. Ebru Çerçi**, M. Ali Gürkaynak35th IUPAC Congress, 14-19 August.
 - 7.”The Effect of Jeffamine®cored PAMAM type dendrimers on the aqueous solubility, in vitro release and anti-bacterial activity of sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug” **Fatma Ebru Koç**,Mehmet Şenel, European Biotechnology Congress 2011, Istanbul, Turkey.
 - 8.Ayşe Akan, **Fatma Ebru Koç**, Çağlar Kulu “A New Approach to Production of Diabetic Molasses”(Oral Presentation), ISNFF-2014, Istanbul, TURKEY.
 - 9.Ayşe Akan, **Fatma Ebru Koç**, Çağlar Kulu “Edible Films of Gelatine-Chitosan-Based For Food Packaging” (Oral presentation), **International Conference On Agriculture, Forest, Food Sciences And Technologies (ICAF OF 15-17 May 2017 Cappadocia / Turkey)**.
 - 10.**Fatma Ebru Koç**, Ayşe Akan, Kübra Nur Ayyılmaz, Çağlar Kulu, “Investigation of the Synergistic Effect of Enriched Thyme and Rosemary Extract as Food Preservative”**International Conference On Agriculture, Forest, Food Sciences And Technologies (ICAF OF)(Oral presentation) 2-5 April 2018 Çeşme-İzmir / Turkey**.
 - 11.“Batman (Yeniköy) Petrolünün Piroliz Kinetiğinin İncelenmesi” M. Yaşar, H. İmamoğlu, **F. E. Çerçi**, H. Gülensoy 2. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi 9-13 Eylül 1996, İstanbul/Türkiye.
 - 13 “Conversion of wastetirestoitsfeedstocksandidentification of theirreactionprinciples” M. Yaşar, S. Ertürk, **F. E. Çerçi**, Ş. H. Özören, M. Ali Gürkaynak, 2ndNationalChemicalEngineeringCongress, 9-13 September 1996, Istanbul, Turkey
 - 14.“Türk Petrollerinin ve Fraksiyonlarının H-NMR ile Yapısının Aydınlatılması” Muzaffer Yasar, **F. Ebru Çerçi**, S. Ertürk, H. Gülensoy 2. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 9-13 Eylül 1996, İstanbul/Türkiye.
 - 15.**Fatma Ebru Koç**, Mehmet Şenel “Polipropilenoksit Çekirdekli PAMAM Tipi

- Dendrimerlerin Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar (NSAI) İlaçların Çözünürlüğü Üzerine Etkisinin İncelenmesi" (Sözlü Sunum) "3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi"20-22 Mart 2015, Antalya.
- 16.**Fatma Ebru Koç**, Mehmet Şenel "Polipropilenoksit Çekirdekli PAMAM Tipi Dendrimer Varlığında İlaçların Çözünürlüğü Üzerine pH Etkisinin İncelenmesi" (Poster Sunum) "3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi"20-22 Mart 2015, Antalya.
- 17.Ayşe Akan, **Fatma Ebru Koç**, Leyla Kent, Çağlar Kulu "Keçiboynuzu Pekmezinden D-Pinitol Eldesi" 3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi"20-22 Mart 2015, Antalya.
- 18.Ayşe Akan, **Fatma Ebru Koç**, Emre Uysal, Çağlar Kulu "Doğal Antibiyotik Propolis" 3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi"20-22 Mart 2015, Antalya.
- 19.**Fatma Ebru Koç** ve Mehmet Şenel" Layer-by-Layer Yöntemi Kullanılarak "Kitosan/Poliakrilikasit" ile Solid Yüzey Kaplanması ve İlaç Taşıma Sistemi Olarak Kullanımının Test Edilmesi" 2.Uluslararası Eczacılık ve İlaç Kongresi, 27-29 Kasım 2015, Haliç Kongre Merkezi, İstanbul/Türkiye.
- 21.**Fatma Ebru Koç**, Serkan Naci Koç, Mehmet Ali Gürkaynak "Genipin Çapraz Bağlayıcı Jelatin-Kitosan Esaslı Polimer Filmlerin Şişme Davranışlarının İncelenmesi" (Poster sunum) 4. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi" Pine Bay Holiday Resort 17-20 MART 2016 Kuşadası / AYDIN.
- 22.Ayşe Akan,**Fatma Ebru Koç**,Çağlar Kulu "Doğal Antioksidan Biberiye (Rosmarinus Officinalis)'nin Kalitatif ve Kantitatif Analizi", (Sözlü sunum), 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 30 Mart-2 Nisan 2017, Antalya.
- 23.**Fatma Ebru Koç**, Mehmet Ali Gürkaynak, "Jelatin-Kitosan Esaslı Filmlerin Model İlaç için Salım Kinetiğinin İncelenmesi"(Poster sunum) İstanbul Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü,Uluslararası 3.İlaç Ve Eczacılık Kongresi (İVEK-3), 26-29 Nisan 2017, İstanbul.
- 24.**Fatma Ebru Koç**, Ayşe Akan, Kübranur Ayyılmaz, Çağlar Kulu "Ağızda Çözünebilen Propolisli Film Üretimi"Uluslararası Bal Komisyonu Kongresi, 25-27 Eylül 2017 Maritim Pine Beach Hotel-Belek Antalya.