

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AĞRI KESİCİ YÜKLÜ PEKTİN TEMELLİ TRANSDERMAL YAMA
TASARIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aybüke TAVASLI

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Programı

HAZİRAN 2019

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AĞRI KESİCİ YÜKLÜ PEKTİN TEMELLİ TRANSDERMAL YAMA
TASARIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Aybüke TAVASLI
(521171001)**

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Seniha GÜNER

HAZİRAN 2019

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 521171001 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Aybüke TAVASLI, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "AĞRI KESİCİ YÜKLÜ PEKTİN TEMELLİ TRANSDERMAL YAMA TASARIMI" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. F. Seniha GÜNER**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. F. Seniha GÜNER**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet SİRKECİOĞLU
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Dilek KAZAN
Marmara Üniversitesi

Teslim Tarihi : **03 Mayıs 2019**
Savunma Tarihi : **12 Haziran 2019**





Aileme,



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamı yürüten ve çalışmalarım boyunca bilgisi ile bana yol gösteren, tecrübesini benimle paylaşan, kendimi geliştirmem için bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. F. Seniha GÜNER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince deneysel çalışmalarım ve tezimin yazımında yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini esirgemeyen Banu Arabacıoğlu KOCAAĞA'ya ve Atakan MERAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında her zaman destek veren ve motive edici konuşmalarıyla yoluma kararlılıkla devam etmemi sağlayan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca beni destekledikleri için, varlıklarıyla bana sonsuz bir huzur kazandıran, sevgilerini koşulsuz sunan, zorlandığım tüm aşamalarda yanımda olup sabırla beni motive eden, bana olan inançlarını hiçbir zaman yitirmeyen biricik aileme en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu tez çalışması İTÜ BAP Birimi tarafından desteklenmiştir. İTÜ BAP Birimine desteklerinden ve katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Mayıs 2019

Aybüke Tavaslı
Biyomedikal Mühendisi



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xv
ÖZET	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ	1
2. TEORİ	5
2.1 Transdermal Yama	5
2.2 Derinin Yapısı ve İlaç Rotaları.....	6
2.2.1 Derinin yapısı	6
2.2.2 Transdermal sistemde ilaç rotası.....	7
2.3 Transdermal Yama Tasarımı	9
2.4 Transdermal Sistemlerde İlaç Salımını Etkileyen Faktörler	9
2.4.1 Aktif kısmın fizikokimyasal özellikleri	9
2.4.2 İlaç salım sisteminin fizikokimyasal özellikleri.....	10
2.4.3 Fizikokimyasal özellikler	10
2.5 Penetrasyon Arttırıcılar	11
2.5.1 Taşıyıcı / ilaç etkileşimi	12
2.5.2 Veziküller / partiküller	12
2.5.3 SC modifikasyonu	13
2.5.4 SC atlatılması	13
2.5.5 Elektriksel-mekanik yöntemler	13
2.6 Literatürde Transdermal Yamalar Ve Kullanılan İlaçlar	14
2.7 Ticari Ürünlerde Transdermal Yamalar	16
2.8 Transdermal Yamada Kullanılan Polimerler.....	17
2.8.1 Pektinin yapısı.....	18
2.8.2 Pektinin avantajları	19
3. DENEYSEL ÇALIŞMA	21
3.1 Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri.....	21
3.2 İlaç Yüklü Pektin Film Sentezi	23
3.3 Karakterizasyon Yöntemleri	24
3.3.1 Fourier transform infrared spektroskopisi.....	24
3.3.2 Diferansiyel taramalı kalorimetre	24
3.3.3 Kalınlık testi	24
3.3.4 Temas açısı.....	24
3.3.5 Şişme davranışlarının belirlenmesi	24
3.3.6 UV spektrofotometre.....	25
3.3.7 Franz difüzyon hücresinde ilaç salım çalışması.....	26

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	27
4.1 Film Sentezi.....	27
4.2 Karakterizasyon Sonuçları.....	28
4.2.1 Fourier transform infrared spektroskopisi.....	28
4.2.2 Diferansiyel taramalı kalorimetre.....	29
4.2.3 Temas açısı sonuçlarının değerlendirilmesi	30
4.2.4 Şişme davranışlarının belirlenmesi	31
4.2.5 Tampon çözeltiye ilaç salım sonuçlarının değerlendirilmesi	33
4.2.6 Film kalınlığının ilaç salım profiline etkisi	34
4.2.7 Franz difüzyon hücresinde yapılan ilaç difüzyon sonuçlarının değerlendirilmesi	35
4.2.7.1 İlaç difüzyonuna BA etkisi.....	36
4.2.7.2 İlaç difüzyonuna HY etkisi	37
4.2.7.3 İlaç difüzyonuna PEG etkisi.....	37
4.2.7.4 İlaç difüzyonuna pH etkisi	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	49
ÖZGEÇMİŞ.....	53

KISALTMALAR

TD	: Transdermal
SC	: Stratum Corneum
SG	: Stratum Granülozum
NMF	: Natural Moisturizing Factor
ED	: Esterleşme Derecesi
FDA	: Food and Drug Administration
GRAS	: Generally Recognized As Safe
HY	: Hint Yağı
PEG	: Polietilen Glikol
BA	: Benzil Alkol
CO	: Castor Oil
PEG	: Polyethylene Glycol
BA	: Benzyl Alcohol
PC	: Procaine
UV	: Ultraviyole
FT- IR	: Fourier transform infrared (FT-IR) spektroskopisi
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Transdermal geçişi arttırmak için mekanizmalar.	11
Çizelge 3.1 : İlaç yüklü filmlerin sentezinde kullanılan malzemelerin kimyasal yapıları.	21
Çizelge 3.2 : İlaç yüklü filmlerin sentezinde kullanılan kimyasal malzemelerin özellikleri.	22
Çizelge 4.1 : İlaç yüklü hidrojellerdeki malzemelerin 1 gram filmdeki bileşim oranları ve filmlerin kodları.	27
Çizelge 4.2 : İlaç yüklü filmlerin DSC termogramından elde edilen Tg ve Tm değerleri.	29
Çizelge 4.3 : Filmlerin temas açısı değerleri.	30



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Yamanın deriye yapıştırılması.	5
Şekil 2.2 : Derinin yapısı.	6
Şekil 2.3 : Doğal difüzyon yolu ile ilk jenerasyon ilaç salımı.	7
Şekil 2.4 : Deriden etken maddenin geçiş yolları.	8
Şekil 2.5 : Transdermal yama tasarımları.	9
Şekil 2.6 : 2003-2017 yılları arasındaki TD çalışmalarında kullanılan polisakkaritler.	18
Şekil 2.7 : Yumurta kutusu modeli.	19
Şekil 3.1 : 24 saat karışmaya bırakılan ilaç çözeltisi.	23
Şekil 3.2 : Kalibrasyon doğrusu.	25
Şekil 3.3 : Franz difüzyon hücresi.	26
Şekil 4.1 : Sentezlenen a) benzil alkol içerikli, b) benzil alkolsüz filmler.	27
Şekil 4.2 : Filmlerin FT-IR grafikleri.	28
Şekil 4.3 : Oda sıcaklığında filmlerin şişme davranışı.	31
Şekil 4.4 : Oda sıcaklığı ortamında C10-PC kodlu filmin a) 1. saat, b) 2. saat, c) 3. saat şişme davranışı.	32
Şekil 4.5 : 37 °C’de filmlerin şişme davranışı ...	32
Şekil 4.6 : 37 °C ortamında C10-PC kodlu filmin 3. saat şişme davranışı.	33
Şekil 4.7 : İlaç yüklü filmlerin tampon çözeltiye salım sonuçları ...	34
Şekil 4.8 : Film kalınlığı-ilaç miktarı- ilaç salımı karşılaştırması ...	35
Şekil 4.9 : Franz difüzyon hücresinde ilaç difüzyonu.	35
Şekil 4.10 : İçeriği aynı olan BA’lı ve BA’sız filmlerin ilaç difüzyonlarının karşılaştırması.	36
Şekil 4.11 : İlaç difüzyonuna farklı miktarlarda HY ve PEG etkisi ...	37
Şekil 4.12 : İlaç difüzyonuna pH etkisi (24 saat sonunda) ...	38
Şekil A.1 : C10BA-PC, C10-PC ve C10P5-PC kodlu filmlerin FT-IR spektrumları	50
Şekil A.2 : Pektin film-PC kodlu filmin FT-IR spektrumu.	50
Şekil B.1 : C30P5-PC kodlu filmin DSC eğrisi	51
Şekil B.2 : C10P5-PC kodlu filmin DSC eğrisi	51
Şekil B.3 : C10-PC kodlu filmin DSC eğrisi ...	52



AĞRI KESİCİ YÜKLÜ PEKTİN TEMELLİ TRANSDERMAL YAMA TASARIMI

ÖZET

Uzun yıllardır ilacın vücuda alınmasında kullanılan yöntemler arasında oral ve parenteral yöntem ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemlerin dezavantajları göz önünde bulundurulduğunda farklı yöntem arayışları bir gereklilik oluşturmuştur. Deriye yapışan bir bant yardımıyla ilacın dolaşım sistemine verilmesi ise bu konuya önemli bir boyut kazandırmıştır. Transdermal yama adı verilen bu bantlar ile deri vasıtasıyla ilaç etken maddesi dolaşım sistemine verilir ve kontrollü salım için kararlı bir plazma düzeyi oluşturulur. Günümüzde transdermal yolla kontrollü ilaç salımı ilgi çekici ve üzerinde yoğun çalışmalar yürütülen bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yürütülen bu çalışmada pektin temelli filmler hazırlanmıştır. Pektin, doğal bir polisakarit olmasından ve ilaç salımında gösterdiği üstün özelliklerden dolayı tercih edilmiştir. Hazırlanan filmlerde deriden geçişi arttırması amacıyla, her bir film için farklı oranlarda; hint yağı (HY), polietilen glikol (PEG 600) ve benzil alkol (BA) eklenmiştir. İçinde penetrasyon arttırıcı bulunmayan standart ilaç yüklü film hazırlanıp kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan prokain, lokal anestezi bir ilaçtır. İlaç, penetrasyon arttırıcılarla birlikte 5 saat manyetik karıştırıcıda karışmıştır. Ardından bu karışım pektin temeli matrise karıştırma yöntemiyle 24 saatte yüklenmiştir. Karışım çapraz bağlayıcının bulunduğu petri kaplarına dökülerek orbital karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 24 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır.

Sentezlenen filmlerin yapısal karakterizasyonu için Fourier transform infrared spektroskopisi kullanılmıştır. Termal karakterizasyon için diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılmıştır. Filmler, yapısında kullanılan farklı HY ve PEG miktarı nedeniyle, farklı hidrofilite değerlerine sahiptir. Filmlerin hidrofilite teması açısı ölçerle belirlenmiştir. Şişme deneyi; oda sıcaklığında pH 7.4 tampon çözelti ortamında yapılmıştır. Ayrıca su buharı ile şişme değeri de belirlenmiştir.

Franz difüzyon hücreleri kullanılarak filmlerin ilaç difüzyonu gözlenmiştir. Reseptör hacmi pH değeri 7.4 olan tampon çözelti ile doldurulmuştur. Difüzyon alanına tampon çözeltiyle ıslatılmış, selüloz nitrattan yapılmış bir membran yerleştirilmiştir. İlaç yüklü filmler bu membran üzerine yerleştirilmiş ve 37 ± 2 °C sıcaklığında 24 saat ilaç nüfuzu tayin edilmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre filmlerin temas açısı değerleri HY/PEG oranı arttıkça artmıştır.

Şişme davranışlarına bakıldığında HY miktarı artınca şişmenin azaldığı görülmüştür. Burada HY' nin hidrofobik karakteri rol oynamaktadır. Literatür verileri de göz önünde bulundurulduğunda PEG ile su molekülleri arasında hidrojen bağlarının oluşmasının PEG içeren filmlerin şişmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Franz difüzyon hücrelerde yapılan difüzyon sonuçları; BA etkisi, HY etkisi, PEG etkisi ve pH etkisi olarak farklı başlıklar altında incelenip değerlendirilmiştir. HY'nin artışının difüzyonu azalttığı, BA'nın ise kontrollü salımı olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Literatürdeki verilere de uygun olarak PEG'in salımı hızlandırırken kontrollü de sağladığı görülmüştür. pH değeri 6.4 olan tampon çözeltide pH 7.4'e göre ilaç difüzyonunun arttığı tespit edilmiştir.



TRANSDERMAL PAINKILLER DELIVERY WITH PECTIN BASED PATCHES

SUMMARY

For many years, oral and parenteral methods have emerged about taking medicines to body. Along with this growth in drug delivery, however, there is increasing concern over the disadvantages of taking medicines. Therefore, the search for different methods has created a necessity. Transdermal patches make a major contribution to the field of drug delivery. By using these bands which are called transdermal patches, the drug active substance is delivered to the circulatory system through the skin and a stable plasma level is created for controlled release. Recently, researchers have shown an increased interest in transdermal drug delivery.

Despite its long clinical success, TD patches have a major problem with this kind of application is the outermost barrier of skin. To better understand the mechanisms of the stratum corneum (SC) and its effects, the skin structure is analysed. The SC, the outermost barrier of the skin against foreign materials, shows an obstacle to the transdermal diffusion of drugs. Only a few small-molecule drugs with high lipophilicity can naturally permeate through the stratum corneum, a vast majority of hydrophilic drugs have been ruled out against transdermal delivery.

In order to increase the permeation, there are many kinds of techniques. These techniques are called in mainly 2 different way. The first method is physical methods. It can be catagorized such as ultrasonic wave, electrical vibrations, iontophoresis and laser. On the other hand, there is chemical method to increse the penetration of drug through the skin. Prior studies that have noted the importance of chemical penetration enhancers. It is interesting to note that in a number of studies show that physical methods are able to have some negative results after application on the skin surface. These methods have a risk to cause an irritation on skin. A comparison of the two methods reveals that chemical enhancers have superior features than physical methods.

The aim of the thesis is investigate the transdermal drug delivery with chemical penetration enhancers. In this thesis, films based on pectin are prepared. The purpose of preferring pectin is pectin is a natural polysaccaride and it has superior feature in drug delivery. To increase the penetration, castor oil (CO), polyethylene glycol (PEG 600) and benzyl alcohol (BA) are used at different ratios for every films. Standard drug loaded film without any penetration enhancers is prepared at the same condition and used as control group. In this study, procaine is used as a model drug. Procaine is a local anesthetic of the ester type. To eliminate the moisture, CO and PEG are kept for 24 h at 80° C under vacuum. Firstly, low methoxy pectin is dissolved with the ultra deionized water at 25° C, stirred at 100 rpm for 24 h. Drug with penetration enhancers are stirred for 5 h under magnetic stirring. For the preparation of td patches, the drug solution with penetration enhancers is added successively to mixture based on pectin. The resulting mixture is stirred overnight using a magnetic

stirring. Thereafter all this process, in order to obtain crosslinked films, the resulting mixture is added to solution into a petri plate. To dry crosslinked films, orbital shaker is used at room temperature for 1 day at room temperature.

To determine structural characterization of the drug loaded td films Fourier transform infrared spectroscopy is used. For thermal characterization differential scanning calorimeter is used. This experiment is repeated at least 2 times for each film. Contact angle measurements are made for determining the hydrophilic/hydrophobic character on the td films. This experiment is repeated at least 3 times for each film. The average and standard deviation are calculated. Swelling experiments are carried out at room temperature as swelling experiment and at 37 °C as water vapor swelling, respectively. pH 7.4 buffer solution is used in all swelling experiments. 4 drug loaded films are used for this experiment. All performs for each film are repeated 3 times. The average and standard deviation are calculated.

The transdermal films are inspected for brittleness. In addition to brittleness test, film thickness is measured at least at six randomly selected areas by means of a digital micrometer. The average and standard deviation are calculated.

For permeation studies, Franz diffusion cells are used. The receptor compartment is filled with pH 7.4 buffer solution. Through the experiment, cellulose nitrate membrane which is wetted by buffer solution before drug- loaded film application is used. The drug loaded films are applied to the diffusion area on the membrane. The experiment is performed at 37 ± 2 °C. For this way, a skin epidermal surface temperature is mimicked and the situation is maintained. The permeation studies are conducted a period of 7 h which samples are collected every 60 min and the last sample is collected on 24. h. In this diffusion experiment, 8 films are used. All performs for each film are repeated 3 times. The average and standard deviation are calculated.

The findings of the contact angle measurements further support the idea of increasing hydrophobic character as CO/PEG ratio increase. The formulation of C30P5-PC has the maximum amount of CO. The most surprising aspect of the data is the formulation of C10-PC has lower contact angle result than the standard film. With the decrease of hydrophilic character, it can be said that lipophilic character will increase. This is a desired result for TD studies. Lipophilic, that is, fat-soluble substances easily pass the membranes of the lipid structure; hydrophilic ones, water-soluble substances pass less than the lipid membrane.

Swelling results are observed. As the amount of CO increase, swelling decreases. The mean of this result is the hydrophobic character of CO plays a significant role. This study confirms that hydrophobic character is associated with swelling. These results agree with the findings of other studies, in which has been concluded that the formation of hydrogen bonds between PEG and water molecules are effective in swelling films containing PEG.

According to the result of the franz diffusion, the maximum drug release a period of 24 h is observed in the case of formulation C10P5-PC within 12.7 mg drug/g film. Following this, the drug release a period of 24 h is observed in the case of formulation C30P5-PC within 11.4 mg drug/g film. The results of franz diffusion are examined and assessed under different headings as the effect of BA, the effect of CO, the effect of PEG and the effect of pH. The results from the diffusion experiment show that there is no increase of drug diffusion in case of increasing the amount of CO. A clear benefit of BA in the experiment of drug diffusion is not be

able to identified in this analysis. Interestingly, BA has a negative effect on controlled drug release. As mentioned in the literature review, there is a significant increase of drug diffusion in the case of formulations contain PEG. The results indicate that PEG has a positive effect in controlled drug release. The formulation C10P5-PC releases more than 7.8 mg drug/g film (1.6 times) than pH 7.4 at pH 6.4. It is determined that the diffusion in the buffer solution with pH value of 6.4 is more than the diffusion in the buffer solution with pH value of 7.4.



1. GİRİŞ

Günümüzde farmasötik bileşikler vücuda farklı yollarla verilmektedir. Oral yol ve parenteral yol vücut içine ilaç verme yöntemlerindedir. Ancak bu yöntemler birtakım dezavantajlara sahiptir. Bunların önüne geçmek için ise ilacın deriden verilmesi yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Transdermal (TD) yolla vücuda ilaç verilmesi deri üzerinden gerçekleşir [1]. Bu sistemler, derinin üst kısmına yapıştırılan ve beraberinde ilacın salınımını yaparak etken maddeyi dolaşıma veren yama tasarımlarıdır.

Transdermal yolla ilaç salımı diğer yöntemlerle ilaç verilmesinin dezavantajlarının önüne geçmekle birlikte klinik ortamda ve hasta yakınlarına avantajlar da sağlamaktadır. Kararlı bir ilaç dağılımı sağlar [2,3].

TD yamaların tasarımı, ilaç salımının etkili ve verimli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için en önemli aşamadır. Derinin yapısının incelenmesi tasarımı başarılı yapabilmek açısından önemlidir. Deri üç ana katmandan oluşur. Bunlar epidermis, dermis ve hipodermistir. Epidermis en üst tabakadır. Epidermis tabakası derinin koruyucu bariyer özelliğine sahiptir [4]. Deri üzerinden etken maddenin verilmeye çalışılması sırasında engel teşkil eder. Bu tabaka da kendi içinde farklı katmanlara sahiptir. Burada stratum corneum (SC), epidermisin en dış katmanıdır ve bir lipit tabakası ile kaplanmıştır. SC transdermal yöntemle ilaç salımı için aşılması gereken bariyerdir [5]. Derinin yapısı, ilacın deri altına gidebilmesi için sağladığı rotalarla da tasarımda önemli bir aşama haline gelmektedir. İlacın deriden geçişinde üç temel rota tanımlanır. Bunlar; hücreler arasından, hücre içinden ve kıl kökü- ter bezi uzantılarından geçişlerdir. İlaç etken maddesi bu rotalardan kendine uygun olanı seçerek dolaşıma katılır [6].

İlaç seçiminde, derinin engel teşkil eden yapısı göz önüne alınarak, bazı parametreler baz alınır. İlacın molekül ağırlığı ve büyüklüğü, lipofilik karakteri, dağılım katsayısı, iyonizasyonu parametrelere örnek olarak verilebilir [7]. Tüm bunlarla birlikte “fizikokimyasal özellik” adı verilen; vücut sıcaklığı, hastanın yaşı, kilosunu ve ırkı gibi

özellikler de deriden ilaç salınımını etkilemektedir. Yamanın deride yapıştırıldığı bölgede yine salımı etkileyen bir özelliktir [7].

SC tabakasının aşılıp ilacın deri altına verilebilmesi için iki ana yöntem vardır. Bunlar; fiziksel yöntemler ve kimyasal yöntemlerdir. Fiziksel yöntemlerde temel çalışma prensibi, bir dış etki yardımıyla derinin üst tabakasının kaldırılması suretiyle SC engelinin ortadan kaldırılması ve ilacın deri altına verilmesidir. Hem ultrasonik dalga yardımıyla hem de elektriksel titreşimler yardımıyla bunu gerçekleştirmek mümkündür. Ayrıca ölü derilerin soyulmasıyla da engeli ortadan kaldırmak mümkündür [8]. Kimyasal yöntemlerde ise kimyasal maddeler yama yapımında kullanılır. Cilde uyumlu, tahriş edici etkisi olmayan kimyasallar seçilir. Cildin yağlı yapısına uygun olarak seçilen bu kimyasal maddeler lipit yapısının düzenini bozarak ilacın deri altına gitmesini sağlar [9,10].

Literatürde TD yamalarla ilgili çok uzun zamandır çalışmalar yürütülmektedir. Alzheimer ve hipertansiyon hastalıkları için yapılan çalışmalarda farklı ilaçlar denenerek in vitro ortamda salımlar için karşılaştırılmaya gidilmiştir [11].

Piyasada TD yama ürünleri mevcuttur. Bu ürünler arasında başlıcaları; hipertansiyon hastalığı, alzheimer hastalığı ve hormon takviyesi için transdermal yamalardır [12].

TD yamaların yapımında kullanılan pek çok polimer vardır. Son yıllarda doğal polisakkaritler daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Seçilen malzemenin; biyoyumlu olması, toksik etkilerinin olmaması, yenilenebilir ve çevre dostu olması, mekanik olarak yama tasarımına uygun bir zemine sahip olması, ilaç salınımını desteklemesi yama tasarımında istenen matris özelliklerindedir [13]. Pektin de doğal bir polisakkarittir ve sahip olduğu üstün özellikleriyle ön plana çıkmaktadır. Pektin kaynağını hücre duvarından alır. Galakturonik asit birimlerinin tekrar etmesiyle elde edilir. Yüksek metoksilli ve düşük metoksilli olmak üzere iki farklı türe sahiptir. Düşük metoksilli pektinde çapraz bağ yapılarak yumurta kutusu modelinde jel yapısı elde edilir [14]. Yürütülen tez çerçevesinde de düşük metoksilli pektin kullanılmıştır.

Bu çalışmada pektin malzemesine ek olarak; plastikleştirici olarak gliserin kullanılmıştır. İlaç yüklü filmlerin ana matris bileşeninde pektin ve gliserin maddeleri yer almaktadır. Çapraz bağlayıcı olarak Ca iyonu kaynağı olarak $CaCl_2$ çözeltisi kullanılmıştır. İlaç penetrasyonunu arttırmak için; hint yağı (HY), polietilen glikol (PEG 600) ve benzil alkol (BA) seçilmiştir. Bunların farklı oranlarında filmler

hazırlanmıştır. Yürütülen çalışmada ilaç olarak prokain seçilmiştir. İlaç yüklü filmler karıştırma yöntemiyle oda sıcaklığında hazırlanmıştır.

Sentezlenen filmlerin ilaç salımları selüloz nitrat membranlar kullanılarak Franz difüzyon hücreleri ile belirlenmiştir. Belirli aralıklarla çözeltiden alınan örneklerdeki ilaç derişimi UV spektrofotometre kullanılarak belirlenmiştir. Filmlerin şişme davranışları belirlenmiş, ve kalınlık ölçer ile kalınlıkları ölçülmüştür. Sentezlenen filmlerin yapısal karakterizasyonu için Fourier transform infrared spektroskopisi, termal karakterizasyon için diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılmıştır. Filmler, kullanılan HY/PEG oranına göre, farklı hidrofilite değerlerine sahip olmuştur. Bu değerler temas açısı cihazı yardımıyla belirlenmiştir.



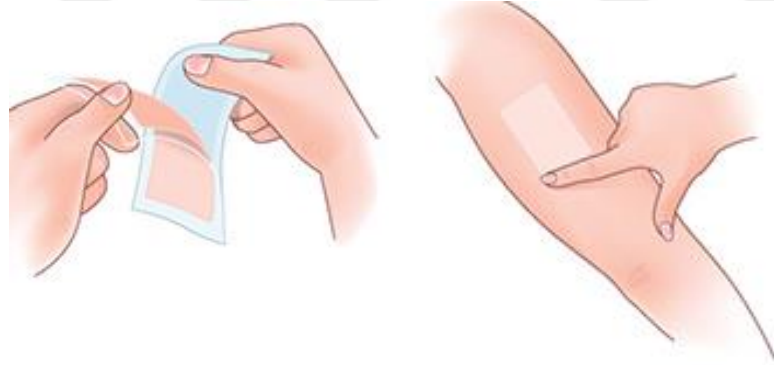


2. TEORİ

2.1 Transdermal Yama

Gen ilaçları, biyoteknoloji ürünleri, hormonlar gibi birçok farmasötik bileşenler parenteral yol ile vücut içine verilir. Çünkü bu bileşenler oral yol ile alındığında gastrointestinal enzimlerden dolayı mide asitleri farmasötik bileşenlerin etkisini azaltır [2]. Parenteral yol ile ilaç verilmesi ise invaziv bir yöntem olduğu için sağlık personeli gözetiminde bir uygulama gerektirir [2]. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için ilacın vücut içine verilebileceği yeni yollar araştırılmıştır. Transdermal sistemler bu yollardan biridir.

Transdermal sistemler; derinin üst kısmına yapıştırılmak suretiyle doğrudan deri üzerine uygulanan (Şekil 2.1), ilacın salımı yapan ve ilacın deriye nüfuz etmesiyle birlikte etken maddeyi dolaşıma veren yama tipi preparatlardır.



Şekil 2.1 : Yamanın deriye yapıştırılması.

Transdermal sistemler, geleneksel yöntemlere üstünlük sağlayan avantajlara sahiptir. Bağırsağa ilk geçiş metabolizmasının önlenmesi ve tek bir uygulama ile ilacın doz sıklığının azaltılması öne çıkan avantajlardandır. Kararlı bir ilaç dağıtım profili sağlar. Kısa bir yarı ömür ile karakterize edilen ilaçlar için aktivitenin uzatılması, sadece yamanın çıkarılması yolu ile hastaya ilaç verme sürecinin hızlıca sonlandırılabilmesi de transdermal yamanın avantajları olarak sayılır. Bilinç kaybı yaşayan hastalarda ve acil durumlarda hızlı bir ilaç verme yoludur. Bu sistemin en

göze çarpan avantajı ise, oral yoldan ilaç alamayan hastalar için kolay bir yol sunmasıdır [2,3].

Ancak tüm bu avantajların yanında, bu yamaların ciltte su buharı geçirgenliğini bozarak tahriş oluşturabilme ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca yağlı formülasyonlar yama ciltten çıkarıldığında ciltte yağlı bir his bırakabilir [15].

2.2 Derinin Yapısı ve İlaç Rotaları

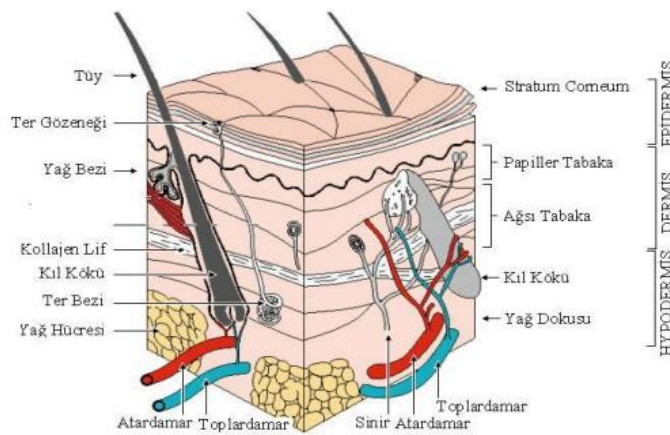
2.2.1 Derinin yapısı

Transdermal yolla ilaç difüzyonununun topikal yolla uygulamadan farkı, transdermalde ilacın derinin katmanlarına işlemesidir. Bu sistemlerin uygulanmasında deriden emilim için derinin yapısı ve özellikleri önem arz etmektedir.

Deri, insan vücudunun en büyük organıdır, vücut ağırlığının yaklaşık yüzde onunu oluşturur. Ortalama bir yetişkin vücudunun derisi 2 m² alana sahiptir ve vücut boyunca dolaşan kanın üçte birini alır. Derinin en önemli görevi; vücudu dış çevreden gelebilecek mikro ve makromoleküllere (alerjenler, kimyasallar, mikroorganizmalar) ve UV ışıklarına karşı korumak ile birlikte su ve besin kaybını da önlemektir. Bunlara ek olarak, deri; ısı düzenlemesi, metabolizma ve kan basıncı kontrolü görevini de üstlenmektedir.

Derinin vücudu yabancı madde girişinden korumakla da görevli olması ilacın vücuda TD yolla verilmesini kısıtlar [4]. Örneğin, absorpsiyon, ciltte uygulama yerine bağlıdır.

İnsan derisi üç temel bölümden oluşur: Epidermis, dermiş ve hipodermis (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 : Derinin yapısı [16].

Derinin en dış tabakası epidermistir. Epidermiste bulunan primer hücre tipleri; keratinositler, melanositler ve Langerhans hücreleridir [6].

Epidermis dört farklı katmana ayrılabilir: Stratum corneum (boynuzsu tabaka) (SC), stratum granülozum (SG), stratum spinozum (dikenli tabaka) ve stratum bazale (bazal tabaka). SC, epiderminin en dış tabakasıdır ve lipit tabakası ile kaplanmış bir protein matrisi ile bir arada tutulan ölü keratinositlerden oluşur [5].

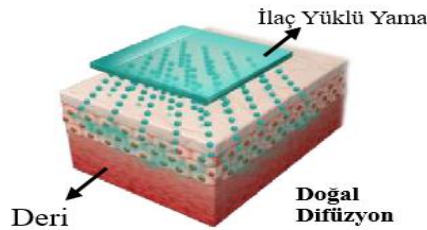
SC, SG' ye bağlanarak 500 kDa üzerindeki ilaç moleküllerinin pasif geçirgenliğini önleyen yüksek oranda hidrofobik bir katman oluşturur [6]. SC' nin kalınlığı 15 ile 20 µm arasındadır, böylece bu durum transdermal ilaç difüzyonu sırasında hız sınırlayıcı bir bariyer teşkil eder [17]. Epiderminin kalınlığı ve bütünlüğü, ilaç molekülünün büyüklüğü, ilaç iletim zarının geçirgenliği, cilt hidrasyon derecesi, ilacın pH değeri, cilt dokusuna göre ilaç bozunması ve vücut sıcaklığı da kan akışındaki değişikliklerden sorumludur [18].

Epiderminin altındaki katman dermistir. Saç kökleri, ter bezleri, kan damarları, sinir lifleri ve lenfatik damarlar gibi yapılar dermise gömülüdür. İlaçların salınımına izin verecek şekilde bir rezervuar oluşturarak ilaç salımına yardımcı olur [6].

Hipodermis ise yağ yapılıdır, epidermal ve dermal tabaka için destek görevi görür, kan damarları bulunur. TD ilaç salımında önemli bir yeri vardır. İlaç, dolaşım sistemine ulaşabilmek için üç katmanı da geçmek zorundadır [7].

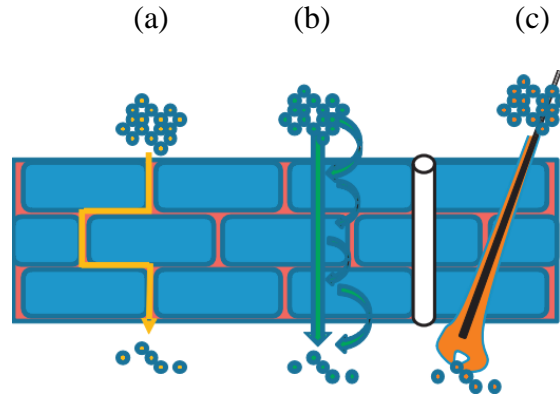
2.2.2 Transdermal sistemde ilaç rotası

Doğal difüzyon adı verilen bir yol ile ilaç deriden içeriye nüfuz eder (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 : Doğal difüzyon yolu ile ilk jenerasyon ilaç salımı [19].

İlacın stratum corneum tabakasından geçişte izlediği üç farklı yol vardır (Şekil 2.4): Hücreler arasından geçiş, uzantılardan (kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri) geçiş ve hücreler içinden geçiş.



Şekil 2.4 : Deriden etken maddelerin geçiş yolları (a), (b) ve (c) [20].

Hücreler arasından geçişte (a) hücreler birbirine paralel olarak sıralanmaz, böylece etken maddenin hücreler arası lipid çift tabakası boyunca yayılması sağlanır. SC tuğla gibi bir yapıda görünür, bununla birlikte lipidlerin karışımı ile kıvrımlı ve sınırlı bir rota oluşturulur. Hidrofilik moleküller, lipid kafa grupları boyunca taşınır ve lipofilik moleküller, lipid kuyrukları boyunca hareket eder [3]. Genelde, lipofilik ve amfifilik moleküller hücreler arası yolu takip eder [6].

Hücreler içinden geçişte (b) korneositler boyunca nanoparçacıklar vardır. Parçacıkların bunu kullanması için, hidrofilik olan iç hücreler ve lipofilik olan hücre dışı matris bölgeler boyunca hareket etmesi gerekir [21]. Ancak difüzyon ve bu bölgeler arasında bölünme nedeniyle, bu yol çoğu ilaç için elverişsizdir [6].

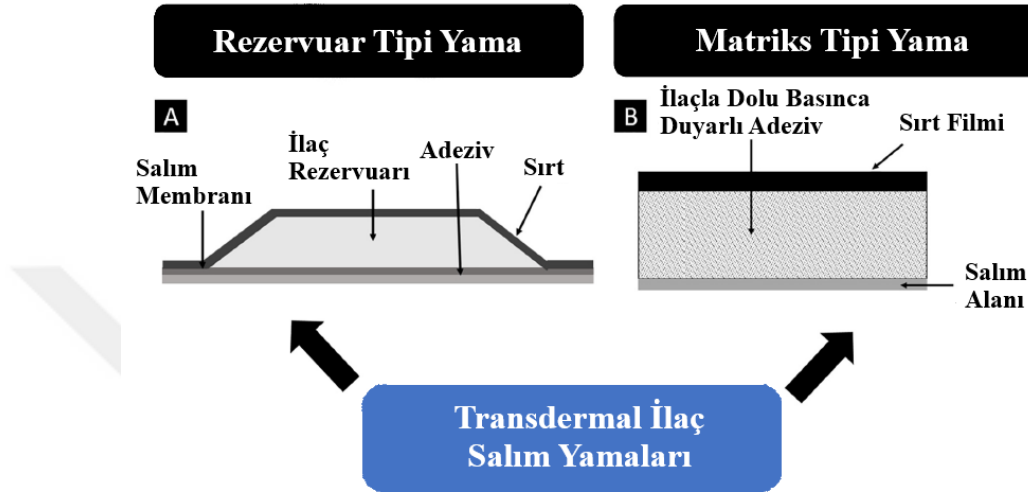
Uzantılardan geçişte (c) kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri etken maddenin iletimine yardımcı olur. Bu yol, yüzeyin sadece % 0,1' ini kapladığı için göz ardı edilmesine rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalar, bu yolun, kılcal damarlara yakınlıkları nedeniyle cilt yoluyla hızlandırılmış bir taşıma sağlayabildiğini göstermiştir.

Ayrıca, bu organlar cilt dokularına 2000 μm ' ye kadar uzanan bir rezervuar olarak da işlev görür ve sistemik dağıtım için bir yol sağlayabilir [6]. İnfundibulum bölgesinde sebum salgısından dolayı yüksek oranda yağ lipidleri vardır.

Kısa yağ asitlerinden oluşan bu bölüm, cildin ve saçın yağlanmasını sağlayan bir yapıdır. Bu yapının etrafındaki kılcal damar ağı ile ilaç etkileşiminin anlaşılması, ilaçların daha iyi verilmesini sağlayabilir [6].

2.3 Transdermal Yama Tasarımı

Genel bağlamda bir transdermal yama; sırt tabakası, kontrollü salımı sağlayan kısım, basınca duyarlı yapışkan (adeziv) tabaka ve koruyucu tabaka kısımlarından oluşur. TD yamalar rezervuar tipi ve matris tipi olmak üzere farklı tasarımlara sahiptir (Şekil 2.5) [22].



Şekil 2.5 : Transdermal yama tasarımları [22].

Rezervuar tipi yamalar ilacın bir çözelti içinde kalmasını sağlar. İlacın verilmesi ilaç haznesi ile cilt arasında konumlandırılmış bir “hız kontrol membranı” tarafından yönetilir [23]. Diğer bir tasarım türü olan matris tipi yamalar, ilaçla dolu basınca duyarlı adeziv yapı tasarımıyla karakterize edilir [22]. Yapışkan kısımdan ilaç kaybını önlemek için dışa bir katman konur. Burada mekanik bir omurga kullanılır. Bu tasarımda hızı kontrol eden membranlar yoktur ve ilaç geçirme işlemi cilt geçirgenliği ile sağlanır [18].

Rezervuar tipi yamalar, cilt durumu ile sıcaklık ve cilt tipi gibi bireysel değişimlerden etkilenmez, ayrıca ilacın salım hızını kontrol açısından daha avantajlıdır. Burada hız sınırlayıcı membran, ilacın salım hızını kontrol edecektir [24].

2.4 Transdermal Sistemlerde İlaç Salımını Etkileyen Faktörler

2.4.1 Aktif kısmın fizikokimyasal özellikleri

Dağılım katsayısı bir ilacın hem suda hem de yağda çözünebilme yeteneğidir. TD yolla ilaç difüzyonunda ideal dağılım katsayısı log K 1- 3 tür. Örneğin, yüksek

oranda lipofilik ilaçlar için $\log K > 3$ tür ve hücreler arasından geçiş uygundur, hidrofilik ilaçlarda ise $\log K < 1$ dir ve hücre içinden geçiş uygundur [7].

Molekül büyüklüğü ile ilacın salım akısı birbirine ters orantılıdır. İlacın molekül büyüklüğü 400 Da ve altında olursa TD salım için çok uygun olacaktır [7].

Birçok organik bileşen oda sıcaklığında yüksek erime noktasına ve bununla birlikte düşük çözünürlüğe sahiptir. Lipofilik ilaçlar hidrofilik ilaçlara kıyasla daha hızlı emilirler [7].

İyonize olmayan ilaçlar pH- dağılım hipotezine göre deriden emilirler [7].

İlacın deriden emilimi difüzyon katsayısına bağlıdır. Sabit bir sıcaklıkta, difüzyon katsayısı; ilacın özelliğine, ortama ve ilaç-ortam ilişkisine bağlıdır [7].

2.4.2 İlaç salım sisteminin fizikokimyasal özellikleri

İlaç salım mekanizması, salımda çözülmüş veya askıda kalmış ilaç moleküllerine ve dağılım katsayısına veya ilacın pH'ı bağlıdır. İlaç kolay salınırsa, deriden emilim oranı daha yüksek olacaktır [7,25].

İlaç salım sisteminin kompozisyonu salım özelliklerini çok etkileyebilir ancak deriden emilimi etkiler. Örneğin; metil salisilik asit, salisilik asitten daha lipofiliktir. Metil salisilik asitin deriden emilimi yağ temelli bir taşıyıcı ile daha fazladır [7,25].

İlaçların deriden emiliminin sağlanması ve kolaylaştırılması için propilen glikol, dimetil sülfoksit gibi bazı farmakolojik olarak inaktif olan emilim artırıcılar kullanılır [7,25].

2.4.3 Fizikokimyasal özellikler

Yeni doğanlarda cilt, küçük çocuklara kıyasla, biraz daha hidrofobiktir, nispeten daha kurudur ve serttir. SC hidrasyonu bebek üç aylıkken dengelenir [7].

Altmış beş yaş üstünde derinin fizyolojisinde birtakım değişiklikler meydana gelir. Derideki nem oranı yaşlanmaya bağlı olarak azalır. Epidermiste meydana gelen bozulma ilacın dermise geçişini engeller [7].

Siyah ve beyaz derilerde bazı anatomik ve fizyolojik farklılıklar vardır. Siyah deride, yüksek yağ oranı ve yüksek elektriksel deri dayanımından dolayı hücreler arası emilim artar. Ancak soyulmuş deri üzerinden bir inceleme yapıldığında emilimde herhangi bir fark görülmez [7].

İnsan vücudunun sıcaklığı genel olarak 32 °C ile 37 °C arasındadır. Sıcaklığın artırılması da ilacın dokudan difüzyonunu artıracaktır [7].

2.5 Penetrasyon Arttırıcılar

TD yamalarda deriden verilecek ilacın geçişini arttırmaya yönelik stratejiler geliştirilmiştir (Çizelge 2.1). SC tabakanın fizikokimyasal özelliklerini değiştirerek, SC tabakanın hidrasyon özelliklerini değiştirerek ya da lipid yapıların hücreler arası yolda taşınması sırasında taşınma mekanizmasını değiştirerek deriden emilim artırılabilir [7].

Çizelge 2.1 : Transdermal geçişi arttırmak için mekanizmalar [26].

Taşıyıcı/ilacın etkileşimi	Veziküller/partiküller	SC modifikasyonu	SC atlatılması	Elektriksel-mekanik yöntemler
İyon çiftleri	Lipozomlar	Hidrasyon	Mikroiğne düzenekleri	Basınç dalgası
Ön ilaç seçimi	Katı lipid nanoparçacıklar	Kimyasal arttırıcılar		Elektroforez
Ötektik karışımlar				İyontoforez
				Ultrason

SC tabakasından geçişte ilacın ön ilaç olarak kullanılması geçişi artırabileceği [27, 28] gibi lipozom türevleri kullanılarak geçiş artırılabilir [7]. Ön ilaç tasarım stratejisi, genel olarak, ilacın SC içinde taşınmasını arttırmak için ilaca bir taşıyıcı kısmın geçici olarak eklenmesini içerir. Bu yöntemle ilaç-taşıyıcı etkileşiminden yararlanarak geçiş artırılmaya çalışılır. Vücut içinde taşıyıcı bağlantılı ilaç biyotransformasyona uğrar, ana ilaç ve taşıyıcı serbest bırakılır. Kimyasal arttırıcılar en sık başvurulan emilimi artırıcı yöntemlerdendir [9,10]. Burada SC bariyeri modifikasyonu söz konusudur. Bariyer hidrasyonu ile de yine modifikasyona gidilebilir. Bunların yanında, fiziksel yöntemler de vardır. İyontoforez, elektroforez, sonoforez gibi elektriksel yöntemler; basınç dalgası gibi mekanik bir yöntem; mikroİğneler gibi SC bariyerini kaldırma esasına dayalı yöntem de vardır [7].

Elektriksel ve mekanik yöntemler kullanıldığında derinin yapısına zarar verilebilme riski vardır. Ancak kimyasal arttırıcılar kullanıldığında derinin yapısında kalıcı bir değişiklik meydana gelmez [8].

2.5.1 Taşıyıcı / ilaç etkileşimi

Yüklü molekül cilde nüfuz edebilen aktif bir kısım olsa da, deriden geçemeyebilir. Ancak lipofilik iyon çifti tekniği emilimi artırabilir. Bu yöntemde zıt yükler bir iyon çifti oluşturur ve epidermisteki iyon yükünü sıfırlar ve ana molekül serbest kalır. Salisilik asit ve alkil aminleri arasındaki iyon çifti yapısı iyon çiftlerine örnek verilebilir. Transderal yolla salisilik asidin salımı için yapılan bir çalışmada bu iyon çifti kullanılmıştır [29].

Ön ilaçlar insan vücudunda yararlanma miktarını arttırarak için original ilaçta yapılan kimyasal değişimlerle tasarlanan inaktif ilaç formlarıdır. Ön ilaçların molekül büyüklükleri 400-600 Da'dan küçük olmalıdır. Ayrıca yağdaki ve sudaki çözünürlüğü de iyi derecede olmalıdır. Dağılma katsayıları log K 1 ile 3 arasında ve erime noktası 200 °F'nin altında olmalıdır. Örnek olarak; ticari alanda kullanılan ve antikoagülen bir ilaç olan prasugrel ile epilepsi ilacı olarak kullanılan eslikarbazepin asetat verilebilir [7,30].

Düşük erime noktası derinin yapısında daha çok çözünürlük sağlar [31]. Yüksek erime noktasını düşürmek için ötektik karışımlar kullanılır. Ötektik karışım; iki bileşenin kristalin fazlarının önlenmesi sebebiyle belirli oranlarda karışmasından elde edilir [32]. Bu konulardaki çalışmalara örnek olarak, yedi terpenden oluşan ibuprofenin ve yağ asitli propranololün ötektik sistemlerinin etkileşiminin, transdermal penetrasyon artışı ile ilişkisi araştırılmıştır [26].

2.5.2 Veziküller / partiküller

Lipozomlar en çok araştırılan ve çalışılan nanoyapılardır. İçi boş, çift katlı küre yapılı lipitlerden oluşur [33-36]. Lipozomlar SC tabakasında bulunan lipit yapılarını eriterek ya da SC tabakasındaki bütünlüğü bozarak yağ moleküllerinin emilimine izin verir.

Başka bir yol olarak; lipozomlar yağ bezleri boyunca deriden içeriye girebilir. Böylece bu yolla kontrollü salınım için bir rezervuar gibi görev yapabilir [17].

Katı lipit nanoparçacık sistemler geleneksel emülsiyonların avantajlarını da içeren, yüksek basınçlı homojenizasyon tekniği ile üretilen parçacık sistemleridir. Çoğunlukla lipit yapılı maddelerden hareketle üretilirler. Sahip oldukları küçük çapları nedeniyle büyük bir spesifik yüzeye ve küresel şekle sahiptirler [37].

2.5.3 SC modifikasyonu

Su, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçlar için emilimde en iyi yoldur. Normal şartlarda bir insanın SC tabakasında yaklaşık % 20 oranında nem vardır. Bu noktada, epidermisin sahip olduğu hidrasyon deriden emilim için önem arz eder.

Bu yöntemde su ile ıslanan deri çok kısa bir sürede büyük miktarda suyu emebilir. SC tabakasının sahip olduğu higroskopik özellik ile birlikte “Doğal nem faktörü” (NMF) denilen bir etken ortaya çıkar [7].

Kimyasal arttırıcılar SC tabakasındaki lipitlerin sıralı düzenini bozarak deriden ilaç emilimine yardımcı olur. Hücreler arası proteinlerle etkileşime geçerler [38]. Kimyasal emilim arttırıcıların sahibi olması gereken bazı özellikler vardır. Yamada kullanılacak bu kimyasal malzemeler toksik etki göstermemeli ve alerjen olmamalıdır. Hızlı bir aktivite göstermelidir ve bu aktivite süresi tahmin edilebilir olmalıdır [39]. TD yamanın içinde bulunan malzemelerle ve kullanılacak ilaçla da biyouyumlu olması, bu arttırıcılar için istenen en önemli özelliklerdendir [40].

2.5.4 SC atlatılması

Mikroiğneler deriden geçişte 10-15 µm kalınlıktaki stratum corneumda mikroskobik delikler oluşturur ve bu bariyeri aşan ilaç alt tabakalara geçebilir [41]. Mikroiğnelerin kullanımı kolaydır ve ilacı verebilecek derinliğe kadar ilerler.

Sinirlere ulaşmadığından, yüksek güçte enerji veren yöntemlerden daha az acı verir. Bunlara ilaveten, mikroiğneler hastanın ihtiyaçlarına bağlı olarak kontrollü ve sürekli ilaç salımını da mümkün kılar. Kullanımlarına ve şekillerine göre farklı türlere de ayrılır [19].

2.5.5 Elektriksel-mekanik yöntemler

Lazer tarafından üretilmiş olan basınç dalgaları; optik kırılma, termal soyma ve absorbe edilen ortamı hızla ısıtma mekanizmalarını birlikte kullanır. Bunun sonucunda, SC tabakanını ve hücre membranının geçirgenliğini arttırabilir. Basınç dalgaları fotomekanik etki yoluyla geçiş arttıran tek mekanizmadır [42].

Elektroforez genellikle 0.5-1.0 V'luk potansiyelin tabaka başına 0.01 - 10 ms arasında uygulanması ile gerçekleştirilir.

Elektroforez genellikle 0.5-1.0 V'luk potansiyelin tabaka başına 0.01 - 10 ms arasında uygulanması ile gerçekleştirilir. Elektroforezin iyontoforez ile beraber kullanılması durumunda, hücrelerin belirgin bir elektrik akımına maruz kalması sonucu membran porları açılır. Böylece ilacın geçişi sağlanır [43].

İyonlaştırılmış ilacın galvanik veya voltaik hücre tarafından 0.5 mA/cm'lik elektriksel darbeler yoluyla geçirgenliği olarak tanımlanır. Katotlar pozitif yüklü iyonları, anotlar ise negatif yüklü iyonları çeker. Burada gerçekleşen mekanizma süreci Faraday yasasına dayanmaktadır [44].

20 kHz den büyük frekans kullanılarak ultrasonik dalgalar oluşturulur. Lipitler hareketlendirilerek ilacın hücreler içinden geçişi sağlanır. Bunu yanında por oluşmasını sağlayan baloncuklar da üretilebilir. Bu porlar büyük moleküllerin geçişini sağlamada yardımcı olur [45].

2.6 Literatürde Transdermal Yamalar Ve Kullanılan İlaçlar

Transdermal yamalarla ilaç salımına ilişkin akademik çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, seçilen hastalık üzerine belirlenen etken maddeler ile salımlar gözlenmiştir. Bazılarında deriden geçişi artırmak için farklı maddeler ve formülasyonlar kullanılarak bir optimizasyona gidilmiştir.

Alzheimer hastalığına yönelik yapılan çalışmada kullanılacak membran türü ile ilgili bir karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda sentetik membranların insan ya da hayvan derisine alternatif olarak kullanılabilceği sonucuna ulaşılmıştır [11]. Başka bir çalışmada ise donepezil etken maddesini içeren transdermal yamanın salım çalışmaları yapılmıştır. Donepezil etken maddesinin transdermal yama için uygun olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Penetrasyon artırıcı olarak seçilen dl-limonenin farklı konsantrasyonları incelenmiştir. En yüksek akıyı veren dl-limonen için optimum konsantrasyon belirlenmiştir [46].

Literatürde hormon takviyesi ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Testesteron hormonuyla ilgili yapılan çalışmada sonoforezin ve kimyasal penetrasyon artıcıların etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda düşük frekanslı ultrasonun geçirgenliği arttırdığı görülmüştür [47].

Etinilestradiol ile in vitro ve in vivo çalışmalarla ile transdermal film özellikleri araştırılmıştır. Farklı polimerler kullanılmıştır ve kimyasal penetrasyon arttırıcıların etkisine bakılmıştır. Oleik asidin propilen glikol ile kullanıldığı durumda ilaç salımının arttığı sonucuna ulaşılmıştır [48].

Ağrı kesici olarak kullanılan ibuprofenin deriden difüzyonu için transdermal yama tasarımının yapıldığı, bu çalışmada Franz difüzyon hücresi için membran etkisi incelenmiştir. 13 farklı membran kullanılmış ve kalınlık, por büyüklüğü gibi parametreler dikkate alınmıştır. Sonuçlar yüksek akılı ve düşük akılı olarak ikiye ayrılmıştır. Ancak membran çeşidi ile ilaç salımı arasında kuvvetli bir ilişki bulunamamıştır [49]. Başka bir çalışmada ise ibuprofen kullanılarak mikro ve makro fiber yapılı matristen transdermal yolla ilaç salımı incelenmiştir. Ibuprofen yüklemesinin miktarı, selüloz zarı ağırlığına bağlı olarak yaklaşık % 6 olmuştur. Selüloz mikro fiber matrislerinden salım profilleri, ilaç salım hızının bir Fickian difüzyon mekanizması ile belirlenebileceğini göstermiştir [50].

Lidokain ilacı ile de transdermal filmin in vitro ve in vivo çalışmalarda salım performansı incelenmiştir. Tek tabakalı film cilde uygulandığında su geçirgen bir yama görevi görmüştür. Yamaya ilaç yükleme ile deriye nüfuz eden ilaç miktarı artmıştır. Ayrıca elektrik akımı uygulandığında SC'de biriken ilacın artacağı sonucuna ulaşılmıştır [51].

Yapılan çalışmalarda mide bulantısı önlemek için de transdermal yamaya başvurulduğu görülmüştür. Doksilamin etken maddesiyle yapılan çalışmada in situ ve in vitro salımların karşılaştırması yapılmıştır. Kesilen derinin in vitro deneyler sırasında nekroza maruz kaldığı görülmüştür. Bunun ilacın geçirgenliğinin artmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Hücre nekrozunun yaklaşık 4.5 saat sonra gerçekleştiği, stratum korneumun bariyer fonksiyonunun azaldığı ve ilacın geçirgenliğinin arttığı varsayılmıştır [52]. Bu alanda yapılan bir başka çalışmada da metoklopramid etken maddesi ile çalışılmıştır. Bu çalışmada TD yama için iyileştirici optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Terpinolen, arttırıcı olarak değerlendirilen farklı terpenler (nerolidol, okaliptol, dl-limonen, terpinolen) arasında en yüksek ilaç salımını sağlamıştır [53].

Hipertansiyon hastalığı için de ticari ürünlerin yanı sıra transdermal yolla ilaç salınımını konu alan akademik çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri, 2013 yılında nifedipin ilacı ile yapılan çalışmadır.

Sonuçlar, pektin veya sodyum aljinattan oluşan jellerin, nifedipin yüklü transdermal filmlerinin yapımı için uygun olduğunu ve propilen glikol ilavesinin, filmlerin mekanik mukavemetini, esnekliğini ve biyoyapışkanlığını arttırdığını göstermiştir [54].

İzosorbid dinitrat ve bisoprolol etken maddeleriyle de transdermal yama geliştirilmiş ve in vitro/ in vivo çalışmaları da incelenmiştir. Yamada 3:2 (mg/mg) oranında izosorbid dinitrat ve bisoprolol kullanımı, tek başına bisoprolol kullanımına göre daha iyi antihipertansiyon etkisi göstermiştir [55].

2.7 Ticari Ürünlerde Transdermal Yamalar

Transdermal tedavide kullanılabilecek sistemler belirlenip ticari ürün olarak geliştirilmiş, ardından bu ürünler piyasaya sürülmüştür. Piyasaya sürülen ürünler arasında hipertansiyon ve alzheimer hastalıkları için transdermal yamalar görülmektedir. Bunlarla birlikte ağrı kesici ve hormon takviyesi için yamalar; nikotin bandı, mide bulantısını önleyici bantlar da piyasada bulunmaktadır.

Hipertansiyon ile ilgili ticari ürünlerde nitrogliserin etken maddesini kullanan farklı firmalar bulunmaktadır. 3M firması Minitran adlı ürünü, Mylan firması NG TDS adlı ürünü, Key Pharms firması Nitrodur adlı ürünü, Hercon Labs firması Nitroglycerin adlı ürünü piyasaya sürmüştür [12]. Key Pharms tarafından geliştirilen “Nitro-Dur” adlı ürün, nitrogliserin içerikli transdermal yamalar içinde ilk başarılı ticari üründür. Alza D-Trans firması ise nitrogliserin etken maddeli Transderm Nitro ürününü ve yine hipertansiyon için kullanılan klonidin etken maddeli Catapress-TTS adlı ürünü membran kontrollü olarak üretilip piyasaya sürmüştür [12]. Ancak, klonidin yamaları, yüksek oranda dermatolojik yan etkiler (ör: alerjik) göstermiştir.

Alzheimer ile ilgili piyasaya sürülen ilk ticari ürün ise 2007 yılında Novartis firması tarafından geliştirilen Exelon Patch isimli ürün olmuştur [56].

Ağrı kesici olarak üretilen transdermal bantlar fentanil etken maddeli ürünlerdir. Alza firması Duragesic isimli ürünü, Mylan firması Fentanyl TDS isimli ürünü üretmiştir. Yine Fentanyl TDS ismiyle Watson ve Lavipharm firmaları da transdermal alanda kullanılmak üzere ürün geliştirip piyasaya srmştir [12].

Hormon takviyesi için üretilen ürünlerde ağırlıklı olarak Estradiol etken maddesi görülmektedir. Bu etken maddeyi kullanan firmaların başında Alora isimli ürünüyle Watson, Climara ve Menostar isimli ürünleriyle Bayer HLTHcare, Estraderm ve Vivelle-Dot isimli ürünleriyle de Novartis firması gelmektedir [12].

Nikotin bantları transdermal çalışmalarında ilk olarak 1984 yılında kullanılmıştır. 1991 yılında ise FDA onayı alarak piyasaya girmiştir. Habitrol isimli rn Novartis firması tarafından, Nicoderm CQ ürünü ise Sanofi Avantis USA tarafından piyasaya srlmştir [57]. 1992 yılında ise Aveva tarafından Prostep geliştirilip ürün haline getirilmiştir [12].

Mide bulantısını önlemek için de Novartis tarafından scopolamine etken maddeli Transderm Scop isimli ürün geliştirilmiştir [58].

Ticari olarak üretilen bir transdermal yama ürünün sahip olması gereken genel özellikler vardır. rnlerin raf ömrü iki yıl olmalıdır ve biyoyumlu olmalıdır. Ayrıca vücuda yeterince yapışabilmelidir ve vücuttan çıkarıldığında kolay temizlenebilmelidir.

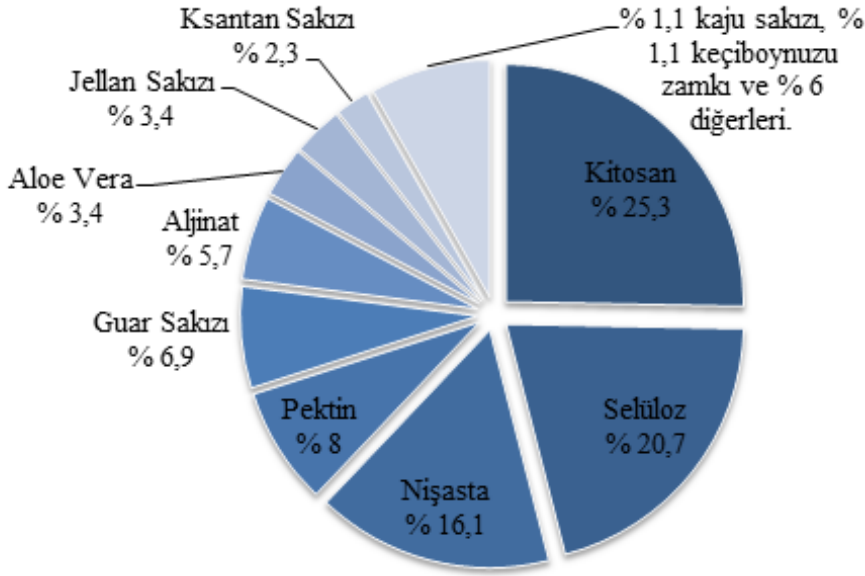
2.8 Transdermal Yamada Kullanılan Polimerler

TD sistemlerin formülasyonları genellikle merhemler, yarı katı emülsiyonlar veya polimerik yamalar ile oluşturulur [1].

Son yıllarda, doğal polisakkaritler transdermal çalışmalar için ilgi konusu olmuştur. Düşük maliyetleri ve yenilenebilir olmaları gibi özellikleri de, sentetik polimerlerle kıyaslandığında doğal polimerleri ne çıkaran özelliklerdendir [13].

Bu bağlamda polimerik yamalara bakıldığında; en uygun polimerik bileşimin seçimi, mekanik özellikler ve ilaç salım kinetiği bakımından iyi bir yama elde etmede esastır [1].

TD sistemdeki polisakaritler (Şekil 2.6) çoğunlukla bitkilerden, hayvanlardan ve mikrobiyal fermantasyondan elde edilir. Selüloz, kitosan ve nişasta yama yapımında önceki çalışmalarda kullanılmıştır. Yüksek bitkilerde bol miktarda bulunan diş etleri ve müsilaajlar da yama çalışmalarında kullanılmıştır [59].



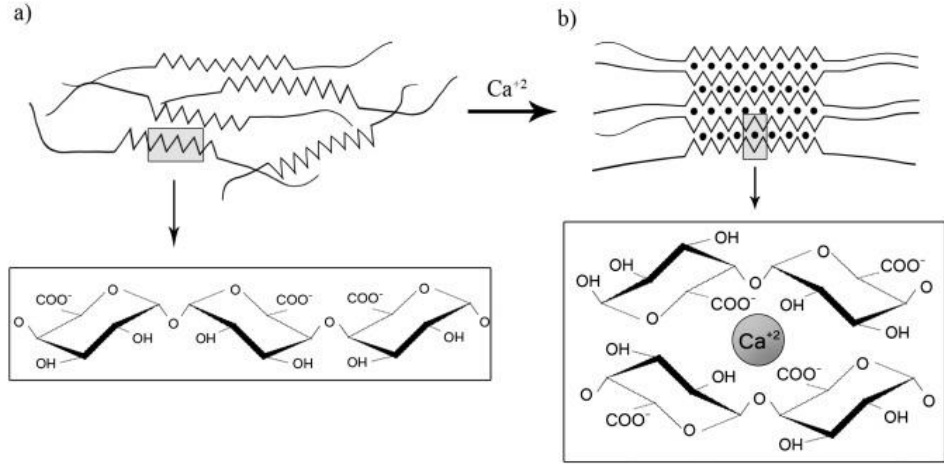
Şekil 2.6 : 2003-2017 yılları arasındaki TD çalışmalarında kullanılan polisakaritler [60].

Bu tez çalışmasında, doğal polimerlerden olan pektin, sahip olduğu üstün avantajlardan dolayı transdermal yama tasarımında kullanımı araştırılmıştır.

2.8.1 Pektinin yapısı

Pektin; α - 1, 4- D- galakturonik asit birimlerinin tekrar etmesiyle oluşan ve kaynağı hücre duvarı olan bir polisakarit çeşididir [14]. Esterleşme derecesine (ED) bağlı olarak pektin; ED yüzde elliden büyük ise yüksek metoksilli pektin ve ED yüzde elliden düşük ise düşük metoksilli pektin olarak adlandırılır [61].

Galakturonik asidin katyonları ve iyonize edilmiş karboksil grupları arasında iyonik köprülerin oluşumu ile düşük metoksilli pektinde “yumurta kutusu modeli” (Şekil 2.7) adı verilen jel yapılanması elde edilir [62]. Pektinin molekül ağırlığı ve esterleşme derecesi, pektinin viskozitesi gibi birçok parametresini tanımlamada önemli parametrelerdir [61,63].



Şekil 2.7 : Yumurta kutusu modeli [64].

2.8.2 Pektinin avantajları

Pektin, biyobozunur ve insan sağlığı için biyoyumlu bir polisakkarittir [65]. Jelleşme özelliği, biyoyumluluğu, biyobozunurluğu, toksik etkilerinin olmaması pektini farmasötik alanında ilginç ve aynı zamanda dikkat çekici kılmıştır [66,67]. Biyomedikal alandaki çok yönlü kullanımının avantajları, günümüzde pektin temelli malzemeler hazırlanmasında önemli bir artışa sebebiyet vermiştir. Pektin temelli hazırlanan ürünler arasında; polimer filmler, tabletler, nanoparçacıklar ve doku iskeleleri sayılabilir [68,69]. Tüm bunlarla birlikte pektin, FDA tarafından genel olarak güvenilir zararsız (GRAS) bir ürün olarak kabul edilmiştir [70].

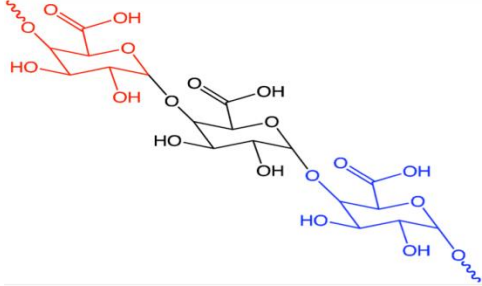
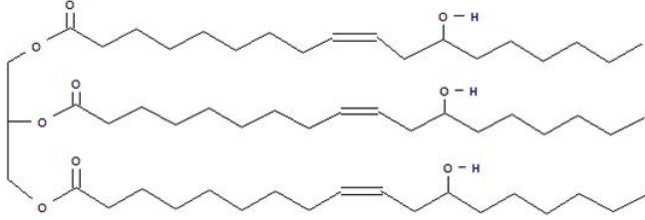


3. DENEYSEL ÇALIŞMA

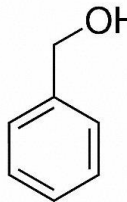
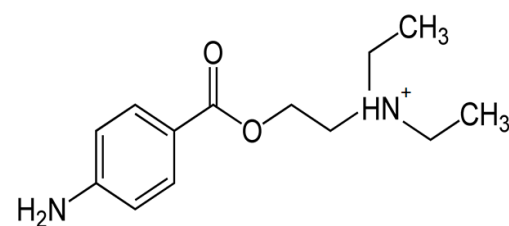
3.1 Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

Pektin filmlerinin sentezinde Herbstreith & Fox firmasından temin edilen düşük esterleşme derecesine sahip pektin ve plastikleştirici olarak Sigma-Aldrich markalı gliserin kullanılmıştır. Sentezlenen filmlerde deriden emilimi arttırması amacıyla; Sigma-Aldrich markalı hint yağı (HY), Sigma-Aldrich markalı polietilen glikol 600 (PEG 600) ve Riedel- De Haën Ag. Seelze- Hannover markalı benzil alkol (BA) kullanılmıştır. İlaç olarak Sigma-Aldrich markalı, lokal anestezik bir molekül olan prokain kullanılmıştır. Kullanılan kimyasalların formülleri Çizelge 3.1’de, kimyasal özellikleri ise Çizelge 3.2’de verilmiştir. Filmleri çapraz bağlamak için Labkim markalı CaCl₂ kullanılmıştır.

Çizelge 3.1 : İlaç yüklü filmlerin sentezinde kullanılan malzemelerin kimyasal yapıları.

İsim	Kimyasal Yapısı
Pektin	
HY	
PEG	$\text{HO}-\left[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right]_{14}-\text{OH}$

Çizelge 3.1 (devam) : İlaç yüklü filmlerin sentezinde kullanılan malzemelerin kimyasal yapıları.

İsim	Kimyasal Yapısı
BA	
Prokain	

Çizelge 3.2 : İlaç yüklü filmlerin sentezinde kullanılan kimyasal malzemelerin özellikleri.

İsim	Özellikler	Değer
Pektin	Esterleşme derecesi	% 31
	Amid derecesi	% 20
HY	Hidroksil değeri, mg KOH/g numune	161.01
	Asitlik değeri, mg KOH/g numune	1.47
PEG	Molekül ağırlığı, g/mol	600
	Yoğunluk, g/cm ³	1.13
BA	Molekül ağırlığı, g/mol	108.14
	Yoğunluk, g/cm ³	1.04
	Kaynama noktası, °C	205
	Erime noktası, °C	-15
Prokain	Molekül ağırlığı, g/mol	272.773
	Yoğunluk, g/cm ³	1.17
	Erime noktası, °C	155
	Kaynama noktası, °C	195
	pKa	8.9
	Log P	2.1

Franz difüzyon hücrelerinde kullanılmak için selüloz nitrat türünde GVS Filter Technology markalı membran seçilmiştir. Salım çalışmalarında BioFroxx marka Tris ve Tris HCl ile hazırlanan tampon çözelti kullanılmıştır.

3.2 İlaç Yüklü Pektin Film Sentezi

İlaç yüklü hidrojel filmler karıştırma yöntemiyle, 25 °C’de hazırlanmıştır.

İlk olarak HY ve PEG vakum etüvünde, 80 °C’de 24 saat süreyle tutulmuştur. Böylece içlerindeki nem giderilerek reaksiyonda oluşabilecek herhangi bir olumsuzluk ortadan kaldırılmıştır. Toz pektin % 2’lik (ağ/ağ) oranda deiyonize suda çözülene kadar manyetik karıştırıcıda 24 saat, 100 rpm hızda karıştırılmıştır. Bu karışım bir gün dinlendirilmiştir.

İlaç çözeltisi hazırlamak için 30 mg prokain tartılmış ve 10 ml pH 9.1 tampon çözeltisinde yarım saat karıştırılmıştır. 10 ml ilaç çözeltisinin üstüne belirlenen miktarda HY, PEG ve/veya BA eklenmiştir. İlaç çözeltisi ve penetrasyon artırıcı olarak kullanılan HY, PEG ve/veya BA karışımı 5 saat süre boyunca, 120 rpm hızda manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır.

% 2’lik (ağ/ağ) hazırlanan pektin çözeltisinden 30 mg tartılmış, üzerine plastikleştirici olarak % 5’lik (ağ/ağ) 6 ml gliserin ilave edilmiştir. Bu karışım 2 saat, 100 rpm hızda manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır.

Gliserinli pektin çözeltisine ilaçlı çözelti eklenmiştir. Benzil alkol içeren filmleri hazırlamak için gliserinli pektin çözeltisine 5 ml benzil alkol ilave edilmiştir. İlaç ışık alan ortamda bozulabileceği için bu karışımları içeren beherler alüminyum folyo ile sarılarak (Şekil 3.1) kapatılmıştır. Bu yeni karışım 24 saat süre boyunca 100 rpm hızda karışmıştır.



Şekil 3.1 : 24 saat karışmaya bırakılan ilaç çözeltisi.

Petri kabına 10 ml (% 0.7 ağ/ağ) apraz bağlayıcı olarak CaCl₂ içeren çözelti konulmuştur. Bunun üstüne ilaçlı pektin çözeltisi eklenmiştir. Kabin içindeki karışım orbital karıştırıcıda 90 rpm hızda, 25 °C’de bir gün kurutulmuş ve filmler elde edilmiştir.

3.3 Karakterizasyon Yöntemleri

3.3.1 Fourier transform infrared spektroskopisi

Bu çalışmada pektin filmlerinin yapısal karakterizasyonu Perkin Elmer marka Spectrum One model Fourier transform infrared (FT-IR) spektroskopisi ile 650-4000 cm⁻¹ aralığında yapılmıştır.

3.3.2 Diferansiyel taramalı kalorimetre

Polimer filmlerin ısı özellikleri, Perkin Elmer marka, DSC 4000 model diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) cihazında azot atmosferinde incelenmiştir. Analizler – 50 °C ile 150 °C arası 10 °C/dakika tarama hızında gerçekleştirilmiştir. DSC analizi her bir örnek için en az 2 kere tekrarlanmıştır.

3.3.3 Kalınlık testi

Mitutoyo marka, 0.001 mm hassasiyete sahip kalınlık ölçer ile filmlerin kalınlıkları belirlenmiştir. Her örnek için 7 farklı ölçüm alınmıştır. Aritmetik ortalaması alınarak “mm” cinsinden film kalınlığı sonucu elde edilmiştir.

3.3.4 Temas açısı

Film yüzeylerini hidrofilik özellikleri KSV CAM 200 marka temas açısı ölçüm cihazı ile incelenmiştir. Ölçüm yöntemi olarak yapışık damla temas açısı yöntemi kullanılmıştır. 5-6 µl su damlası filmlere damlatılmıştır. Ölçümler 25 °C’de sabit şartlarda gerçekleştirilmiştir. Temas açısı ölçümleri 4 farklı örnekte 3’er kez ölçüm alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.5 Şişme davranışlarının belirlenmesi

Pektin filmlerin oda sıcaklığındaki şişme davranışları ve Franz difüzyon hücredeki su buharında şişme davranışları incelenmiştir. Filmlerin oda sıcaklığındaki şişme davranışı pH 7.4 ortamında, ISO D570 standartlarına göre belirlenmiştir. Franz

difüzyon ortamındaki (36-37 °C) şişme deneyi, reseptör hacminde bulunan pH 7.4 tampon çözeltinin buharı ile yapılmıştır. Islatılmış membranın üzerine filmler yerleştirilmiştir. Franz difüzyon ortamındaki (36-37 °C) şişme deneyinde 3 saat boyunca saatte bir ve oda sıcaklığı ortamındaki şişme deneyinde ilk 3 saat boyunca saatte bir ve 24. saatte ölçüm alınmıştır. Filmler tartım öncesinde hafifçe kurulanmıştır. Daha sonra aynı deney tekrarlanmıştır. Eşitlik 3.1 ile şişme miktarları hesaplanmıştır. Şişme deneyi 4 farklı örnekte 3'er kez ölçüm alınarak gerçekleştirilmiştir.

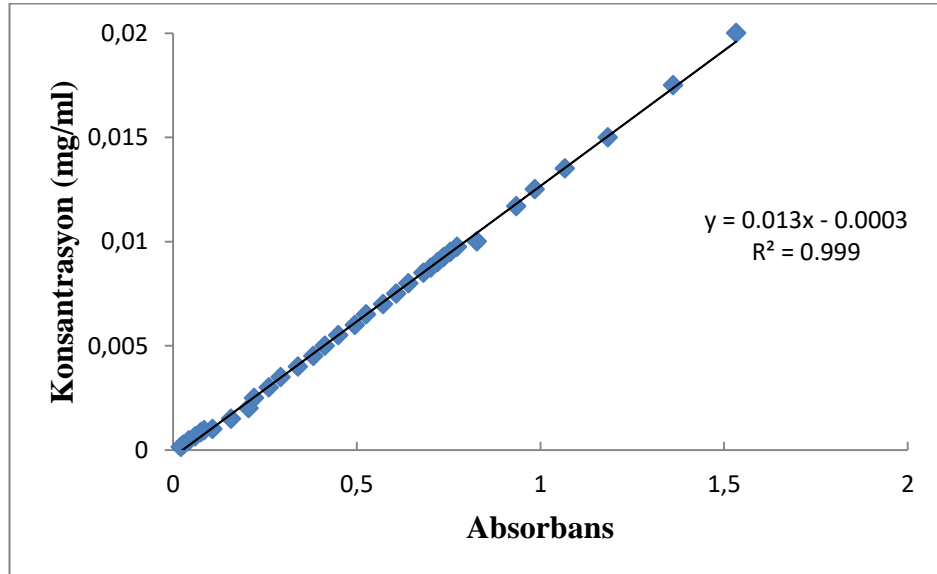
$$\text{Şişme oranı} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \quad (3.1)$$

W_1 = Kuru polimerin ağırlığı (g),

W_2 = Şişmiş polimerin ağırlığı (g) .

3.3.6 UV spektrofotometre

Perkin Elmer marka, Lambda 35 model UV-VIS Spektrofotometre cihazı ile salım yapılan tampon çözeltide 289.9 nm dalga boyunda ilacın absorbans değerleri okunmuştur. Şekil 3.2'deki kalibrasyon doğrusu yardımıyla çözeltideki ilaç derişimi belirlenmiştir.



Şekil 3.2 : Kalibrasyon doğrusu.

3.3.7 Franz difüzyon hücresinde ilaç salım çalışması

İlacın difüzyonu için, difüzyon alanı 1.76 cm^2 ve reseptör hacmi 17 ml olan modifiye edilmiş Franz difüzyon hücreleri (Şekil 3.3) kullanılmıştır. Reseptör hücrelerine 17 ml pH 7.4 ve pH 6.4 tampon çözeltisi eklenmiş, difüzyon alanına, $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ por büyüklüğüne sahip bir membran ve membranın üstüne sentezlenen film yerleştirilmiştir. Franz difüzyon hücrelerde, kontrollü salım için uygun, matrisle etkileşime girmeyen, gözenekli yapıda selüloz nitrattan yapılmış bir membran tercih edilmiştir [71]. Membran difüzyon alanına yerleştirilmeden önce bir süre tampon çözeltide bekletilerek ıslatılmıştır. Bu membran ile deriden ilacın geçişi taklit edilmiştir. Manyetik karıştırıcı ile hücredeki çözeltinin karıştırılması sağlanmıştır. Deney ortamının sıcaklığı termostat ile $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de ayarlanmıştır. Böylece vücut sıcaklığı ortamı taklit edilmiştir. Franz hücrelerin örnek alma kolu buharlaşmanın önüne geçmek için parafilm ile kapatılmıştır.

İlk 7 saat süresince saat başı örnek kolundan örnek alınmıştır. 24. saat ölçümü alındıktan sonra deney sonlandırılmıştır. Deney, aynı koşullarda her bir örnek için 3 kez tekrarlanmıştır.



Şekil 3.3 : Franz difüzyon hücresi.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

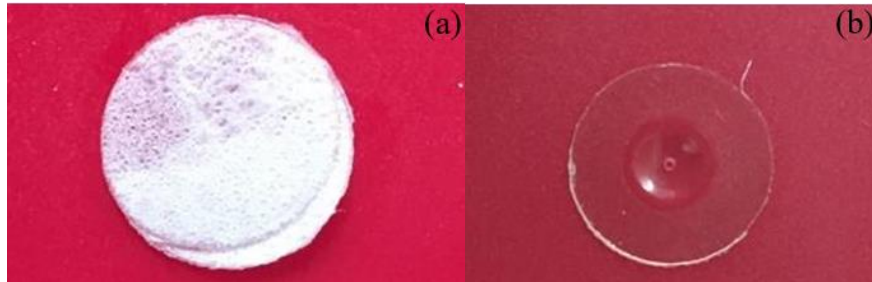
4.1 Film Sentezi

Farklı HY ve PEG oranlarında hazırlanan pektin temelli yamaların formülasyonları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Tüm örneklerin 1 gramında 30 mg ilaç ve 70 mg CaCl₂ bulunmaktadır. Benzil alkolsüz sentezlenen filmlerin yüzeyinde ilaç kristallerine rastlanmamıştır. Benzil alkol varlığında sentezlenen filmler opak olduğu için gözle muayenede veri elde edilememiştir. Şekil 4.1’de sentezlenen filmlerden örnekler görülmektedir.

Çizelge 4.1 : İlaç yüklü hidrojellerdeki malzemelerin 1 gram filmdeki bileşim oranları ve filmlerin kodları.

Film Kodu*	HY (mg)	PEG (mg)	BA (ml)
C500P100BA-PC	500	100	5
C300P100BA-PC	300	100	5
C100P100BA-PC	100	100	5
C30P10-PC	30	10	-
C30P5-PC	30	5	-
C30-PC	30	-	-
C10P5BA-PC	10	5	5
C10BA-PC	10	-	5
C10P5-PC	10	5	-
C10-PC	10	-	-
Pektin Film-PC	-	-	-
Pektin Film	-	-	-

*İlaç içeren filmlerin kodlarının sonu –PC ile bitmektedir.



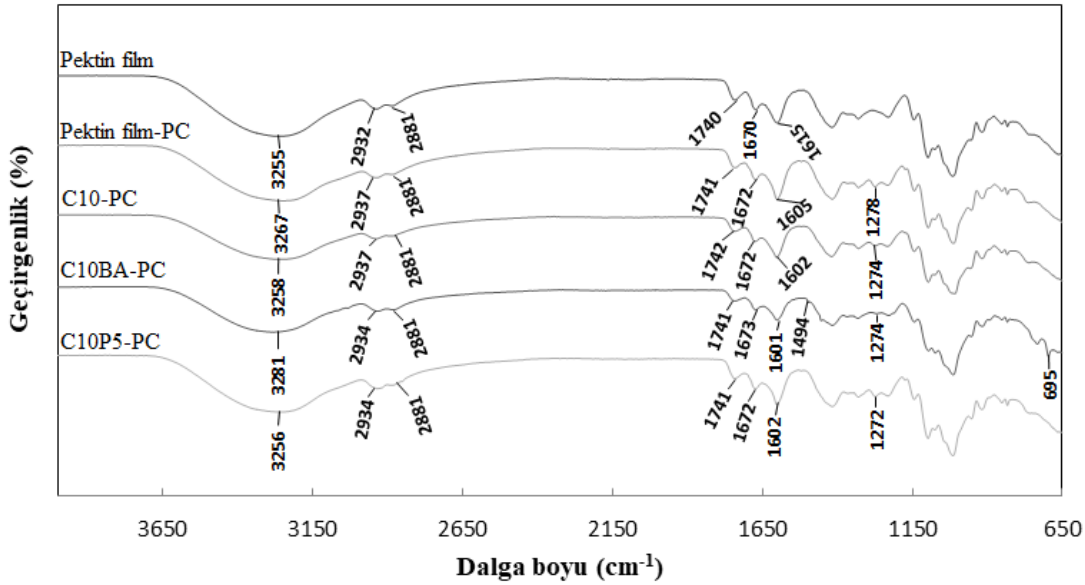
Şekil 4.1: Sentezlenen a) benzil alkol içerikli, b) benzil alkolsüz film.

Sentezlenen 12 adet filmde Franz difüzyon hücresi çalışmaları iyi sonuç veren filmler seçilmiş ve bu filmlerin karakterizasyonları yapılmıştır. Franz difüzyon hücresi sonuçları ileriki bölümde “Franz difüzyon hücrede ilaç difüzyonunun değerlendirilmesi” başlığı altında verilecektir.

4.2 Karakterizasyon Sonuçları

4.2.1 Fourier transform infrared spektroskopisi

Sentezlenen filmlerin karakterizasyonu FT-IR spektroskopisi ile yapılmıştır. Pektin film, Pektin film-PC, C10-PC, C10BA-PC ve C10P5-PC kodlu filmlerin sentezine ait FT-IR spektrumları Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Karakteristik hidroksil (-OH) piklerinin gerilmesi 3255-3281 cm^{-1} dalga boyu aralığındadır. -CH gerilmeleri ise Pektin film, Pektin film-PC, C10-PC, C10BA-PC ve C10P5-PC kodlu filmler için sırasıyla 2932-2881 cm^{-1} , 2937-2881 cm^{-1} , 2937-2881 cm^{-1} , 2934-2881 cm^{-1} , 2934-2881 cm^{-1} dalga boylarıdır.



Şekil 4.2 : Filmlerin FTIR grafikleri.

Karakteristik karbonil (-COO) pikleri 1741 cm^{-1} dalga boyunda pik verir. C10-PC filmde 1742, Pektin film kodlu filmde ise 1740 cm^{-1} dalga boyunda karbonil pikleri görülmüştür. Ester grubu karbonil piklerinin varlığı HY'nin risinoleik asit esteri olması ile açıklanabilir. Düşük metoksilli pektinin karakteristik piklerinden olan 1615 cm^{-1} dalga boyundaki COO^- piki diğer filmlerde daha düşük dalga boylarına kaymıştır. C10P5-PC kodlu film için 1602, C10BA-PC kodlu film için 1601, C10-

PC film için 1605 ve Pektin film-PC kodlu film için 1605 cm^{-1} dalga boyuna kayma gözlenmiştir. Bu durum H bağlarında bir artış olduğunu gösterir [72]. HY, PEG, BA'nın yapısında bulunan –OH gruplarının ve ilacın yapısında bulunan NH^+ ile pektindeki –COOH ya da –OH grubunun bağ yapmış olabileceği söylenebilir.

İlacın karakteristik C-O piki 1270 cm^{-1} dalga boyundadır. Bu pik C10BA-PC ve C10-PC kodlu örneklerde 1274 cm^{-1} dalga boyunda, pektin film-PC kodlu örnekte ise 1278 cm^{-1} dalga boyunda görülmüştür. C10BA-PC filminde 1274 cm^{-1} dalga boyunda zayıf bir pik görülmektedir. İlaç ve polimer arasında etkileşim olmuştur. Bu da, ilacın yapısıyla açıklanabilir. Prokain ester yapılı bir ilaçtır ve hidrofilik gruba sahiptir. Hidrofilik grup proton alıcı olarak davranır. Pektinin, BA'nın ve HY'nin yapısında bulunan H ile prokainin bağ yapması sonucu veya prokainin yapısındaki NH^+ 'ın elektrostatik etkileşim yapmasıyla pikte kayma olmuş olabilir. NH^+ , ilacın pKasının üstünde yükleme yapıldığı için oluşur. Pozitif yükle yüklenen ilaç elektrostatik etkileşim yapabilir duruma gelir. Ayrıca NH grubu H bağı da yapabilir [73].

C10BA-PC kodlu filmin spektrumunda 1494 cm^{-1} dalga boyunda ve 695 cm^{-1} dalga boyunda görülen pikler benzil alkol yapısına aittir. C=C halka gerilmesine (1494 cm^{-1}) ve =C-H bükülmesi (695 cm^{-1}) BA'nın hidrojel filmin içine girdiğinin göstergesidir [74]. Sentezlenen filmlerin FT-IR spektrumları Ek-A'da verilmiştir.

FTIR analizi sonucunda, sentez sırasında beklenen yapıların korunduğu ve ilaç moleküllerinin hidrojel filme başarıyla yüklendiği belirlenmiştir.

4.2.2 Diferansiyel taramalı kalorimetre

Filmlerin diferansiyel taralı kalorimetre (DSC) termogramları Ek-B'de verilmiştir. Termogramlardan belirlenen camsı geçiş sıcaklığı (T_g) ve erime sıcaklığı (T_m) değerleri Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 : İlaç yüklü filmlerin DSC termogramından elde edilen T_g ve T_m değerleri.

Film Kodu	Camsı geçiş sıcaklığı T_g ($^{\circ}\text{C}$)	Erime sıcaklığı T_m ($^{\circ}\text{C}$)
C30P5-PC	120.3	224.6
C10P5-PC	120.6	221
C10-PC	120.2	221.3

C10P5-PC filmi (5 mg PEG/g film), PEG içermeyen C10-PC filmi ile karşılaştırıldığında T_g değerinde önemli bir değişme gözlenmemiştir. T_g değerleri C10P5-PC ve C10-PC için sırasıyla 120.6 ve 120.2 °C'dir. C30P5-PC (30 mg HY/g film) ve C10P5-PC (10 mg HY/g film) kodlu filmler için T_g değerinde önemli bir değişme gözlenmemiş iken HY miktarı arttıkça T_m değeri artmıştır. HY miktarı arttıkça hidrofobik karakter de artar. Hidrofobik yapı, filmi suda çözünürlük açısından, daha sağlam bir yapı haline getirmiş ve pektindeki –COOH ve HY'deki –OH grupları arasında etkileşim oluşmuştur. Bu nedenle erime sıcaklığının artmış olabileceği düşünülmektedir.

Transdermal yama için difüzyon deneyleri 37 °C gerçekleşir. Doğal bir matris ile hazırlanan yamaların bu sıcaklığa dayanması önemlidir. Elde edilen T_g ve T_m değerlerine bakıldığında pektin temelli, HY ve PEG ilaveli yamaların, 37 °C'de camsı bölgede bulunduğu sonucuna varılmıştır.

4.2.3 Temas açısı sonuçlarının değerlendirilmesi

Temas açısı (θ) ölçümü malzeme yüzeyinin hidrofilitesi ile ilgili bilgi sağlar. Bu nedenle, polimerik biyomalzemelerde kullanılan test yöntemlerinden biridir. Malzeme yüzeyinin hidrofilik karakteri artarken yüzey temas açısı düşmektedir. Hazırlanan ilaç yüklü filmlerin temas açıları Çizelge 4.3'te verilmiştir.

30 mg/g film HY içeren C30P5-PC kodlu filmin temas açısı değeri 108.9°, 10 mg/g film HY içeren C10P5-PC kodlu filmin temas açısı değeri ise 91.6° 'dır. HY hidrofobik olduğu için HY/PEG oranı arttıkça filmin hidrofobik karakterin artması beklenen bir sonuçtur. C10P5-PC kodlu filmin içinde C10-PC kodlu filminden farklı olarak 5 mg PEG/g film vardır. Ancak standart sapma değerleri dikkate alınırsa, bu iki filmin temas açıları arasında önemli bir farkın olmadığı görülür.

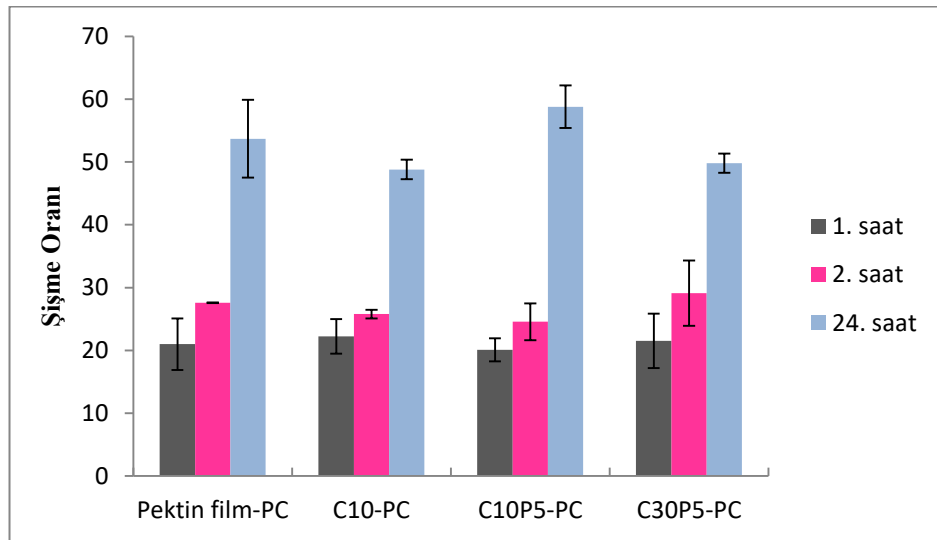
Çizelge 4.3 : Filmlerin temas açısı değerleri.

Film Kodu	Açı (°)
Pektin film-PC	70.1±2.8
C10-PC	60.7±15.3
C10P5-PC	74.4±13.5
C30P5-PC	108.9±4.1

Hidrofilik karakterin azalması ile beraber lipofilik karakterin artacağı yorumu getirilebilir. Bu da TD tasarımında istenen bir sonuçtur. Lipofilik olan, yani yağda çözünen maddeler lipit yapıdaki membranları kolaylıkla geçerlerken; hidrofilik olanlar, yani suda çözünen maddeler lipit membranı daha az geçerler.

4.2.4 Şişme davranışlarının belirlenmesi

İlaç salımında kullanılan sistemlerin absorpsiyon özelliğine sahip olması gerekir. Oda sıcaklığında yapılan şişme deneyi ile tampon çözeltiye salım mekanizması ve pektinin hidrofilik özelliği gözlenmiştir. Pektin temelli matris yapısına HY ilavesiyle, filmin hidrofilliği ve su ile şişme davranışı incelenmiştir. Oda sıcaklığında filmlerin şişme deneyi sonuçlarına (Şekil 4.3) göre; C10P5-PC kodlu film 24 saat sonunda 58.8 oranında şişme göstermiştir. Aynı sürede C10-PC kodlu film ise 48.8 oranında şişmiştir. PEG ile su molekülleri arasında hidrojen bağlarının oluşması C10P5-PC filminin daha fazla şişmesi için etkili olmuştur. PEG yapısı iyi kontrol edilebilen yapısı ve özellikleri nedeniyle ilaç salım sistemlerinde kullanılabilir [75]. C30P5-PC kodlu film ise 49.8 oranında şişmiştir. C30P5-PC filminin C10P5-PC filminden daha az oranda şişme göstermesinin nedeni HY miktarının daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Pektin film-PC kodlu film 53.7 oranında şişerken C10-PC kodlu film 48.8 oranında şişmiştir. İlaçlı pektin filme 10 mg HY ilavesi ile şişme oranı azalmıştır. HY miktarı ile hidrofobik özellik artırıldığı için şişme Pektin film-PC kodlu filme göre daha az olmuştur.



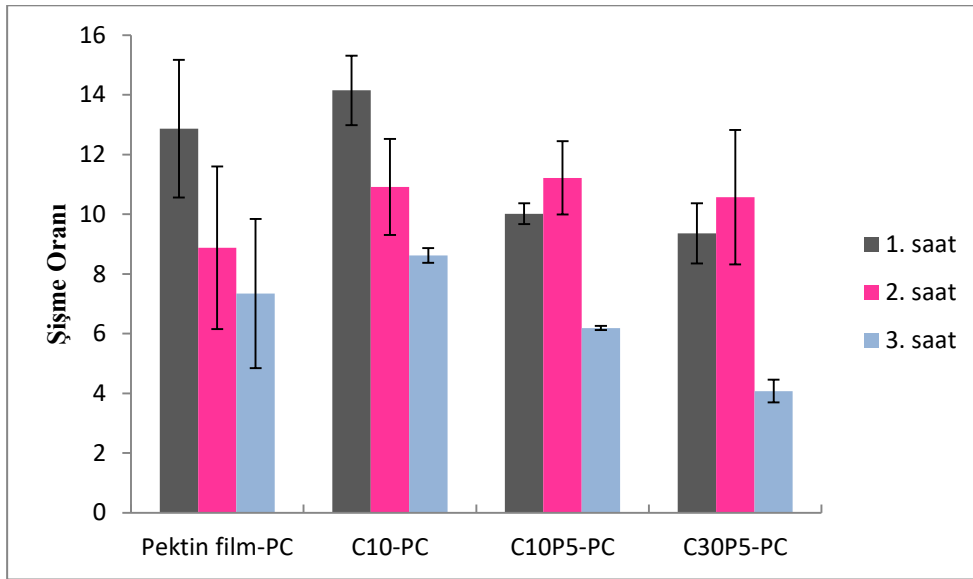
Şekil 4.3 : Oda sıcaklığında filmlerin şişme davranışı.

24. saatten sonra ise filmler parçalanmaya başlamıştır. Filmlerin yapısında kullanılan doğal polimerden dolayı biyobozunur olmaları beklenen bir sonuçtur [65]. Bunlara ilaveten, C10-PC filmi sahip olduğu HY bileşeninden dolayı şişme deneyinde diğer filmlere göre, 24 saatlik süre içinde daha dayanıklı bir davranış göstermiştir. Şekil 4.4'te C10-PC kodlu örneğin şişme davranışı gösterilmiştir.



Şekil 4.4 : Oda sıcaklığı ortamında C10-PC kodlu filmin a) 1. saat, b) 2. saat, c) 3. saat şişme davranışı.

Franz difüzyon hücrelerinde yapılan deneylerde ortamında membran tampon çözelti ile bir süre ıslatılır. Daha sonra difüzyon alanına alınır ve üstüne film yerleştirilir. Burada amaç, membrandaki ıslaklık ile filmde ilaç difüzyonunu başlatmaktır. Bu mekanizmayı anlamak için Franz difüzyon ortamında şişme deneyi yapılmıştır. Yapılan şişme deneyinde (Şekil 4.5) 3. saatin sonunda C30P5-PC kodlu film 4 ± 0.38 , C10P5-PC kodlu film ise 6.2 ± 0.068 oranında şişmiştir. C30P5-PC kodlu film içerdiği HY miktarından dolayı en az şişmiştir. Daha sonra tartışılacak olan Franz difüzyon ortamındaki salım sonuçlarında da ilaç salımının C10P5-PC kodlu film için C30P5-PC kodlu filmde daha fazla olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.5 : 37 °C'de filmlerin şişme davranışı.

Pektin film-PC kodlu film 3. saat sonunda 7.3 ± 2.5 oranında şişerken (Şekil 4.5) C10-PC kodlu film 8.6 ± 0.24 oranında şişmiştir. Burada C10-PC filmi (Şekil 4.6) sahip olduğu HY miktarından dolayı ilaçlı pektin filminden daha az oranda şişmesi beklenirken, standart sapmalarla birlikte oranlar değerlendirildiğinde ilaçlı pektin film 1.1 kat fazla şişmiştir.

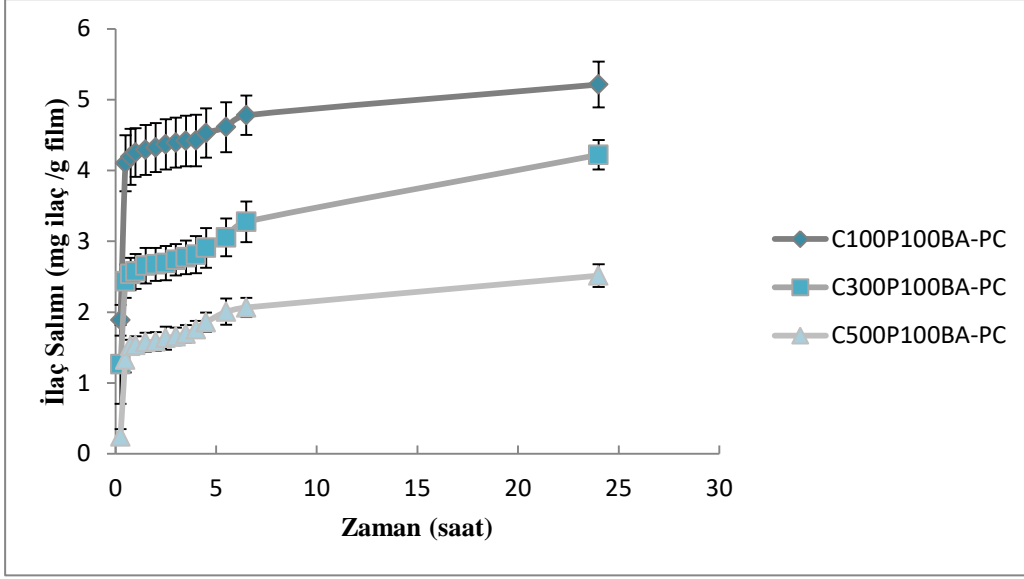
37 °C’de yürütülen deneyde reseptör hacmindeki tampon çözeltinin buharı ile şişme C10P5-PC ve C30P5-PC örnekleri için filmlerin içerisinde bulunan, hidrofilik özelliğe sahip PEG’den dolayı bir süre devam etmiştir. Daha sonra buharlaşma azaldığı için filmlerde kuruma meydana gelmiş ve şişme azalmıştır. 24. saat şişme sonuçları filmler kuruduğu için alınamamıştır.



Şekil 4.6 : 37 °C ortamında C10-PC kodlu filmin 3. saat şişme davranışı.

4.2.5 Tampon çözeltiliye ilaç salım sonuçlarının değerlendirilmesi

TD yamaların ilaç difüzyonları Franz difüzyon hücresinde incelenir. Ayrıca, literatürde bazı çalışmalarda tampon çözeltiliye salım deneyinin de Franz difüzyon hücresi çalışmalarına ek olarak yapılmaktadır [54]. Bu sebeple; C500P100BA, C300P100BA-PC ve C100P100BA-PC kodlu filmlerden tampon çözeltiliye salım deneyi de yapılmıştır. İlaç yüklü filmler pH 7.4 tampon çözeltisine 25 °C’de 100 rpm hızda karıştırarak salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Burada 3 farklı miktarda HY içeren, aynı miktarda PEG ve BA içeren filmler kullanılmıştır. İlaç yüklü filmlerin salım davranışları Şekil 4.7’de verilmiştir. C100P100BA-PC kodlu filmin (ilaç salımı=5.2 mg ilaç/g film); C300P100BA-PC kodlu filminden (ilaç salımı=4.2 mg ilaç/g film) 1.24 kat, C500P100BA-PC filminden (ilaç salımı=2.5 mg ilaç/g film) ise 2.08 kat fazla salım yaptığı görülmüştür. C300P100BA-PC kodlu filmin ise C500P100BA-PC kodlu filminden 1.68 kat fazla salım yapmıştır.



Şekil 4.7 : İlaç yüklü filmlerin tampon çözeltiye salım sonuçları.

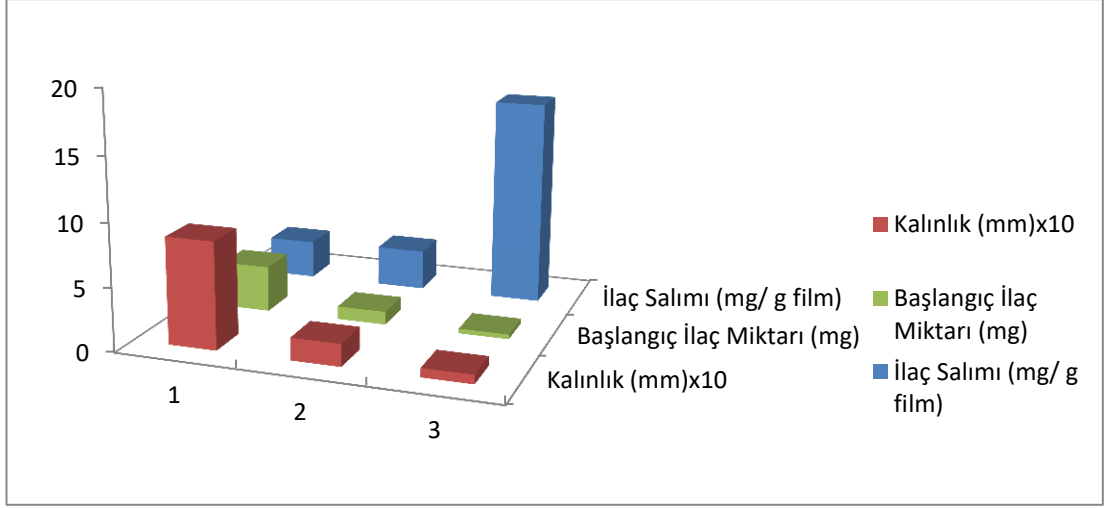
Bu filmlerde HY miktarı arttıkça salım azalmıştır. Ayrıca yağ oranı arttıkça filmlerde yağlı bir doku olmuştur. Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda HY miktarı azaltılarak filmlerin sentezlenmesine karar verilmiştir.

4.2.6 Film kalınlığının ilaç salım profiline etkisi

Pektin-BA-PC kodlu filmlerin film kalınlığının ilaç salım profiline etkisini araştırmak için 3 farklı kalınlıkta film hazırlanmıştır. En kalın film 0.85 mm kalınlığına, orta kalınlıktaki film 0.18 mm kalınlığına ve en ince film ise 0.07 mm kalınlığına sahiptir. İlaç miktarı birim film ağırlığı başına hesaplandığı için farklı kalınlıklardaki filmlerin ilaç içerikleri de farklıdır.

Başlangıçta en kalın filmde 3.6 mg, orta kalınlıkta 1.05 mg, en ince filmde 0.38 mg ilaç vardır. Franz difüzyon hücresi ile ilaç difüzyonunda en kalın film 3.1 mg ilaç/g film salım yapmıştır. Orta kalınlıktaki film ise 3.3 mg ilaç/g film salım yapmıştır. En ince film ise 16.4 mg ilaç/g film salım yapmıştır. En kalın filme göre en ince film 5.3 kat fazla salım yapmıştır. Sonuçlar Şekil 4.8'de görülmektedir.

İlaçlı filmlerin bileşiminde bulunan HY, PEG ve BA miktarları film kalınlığını etkileyen parametrelerdendir.

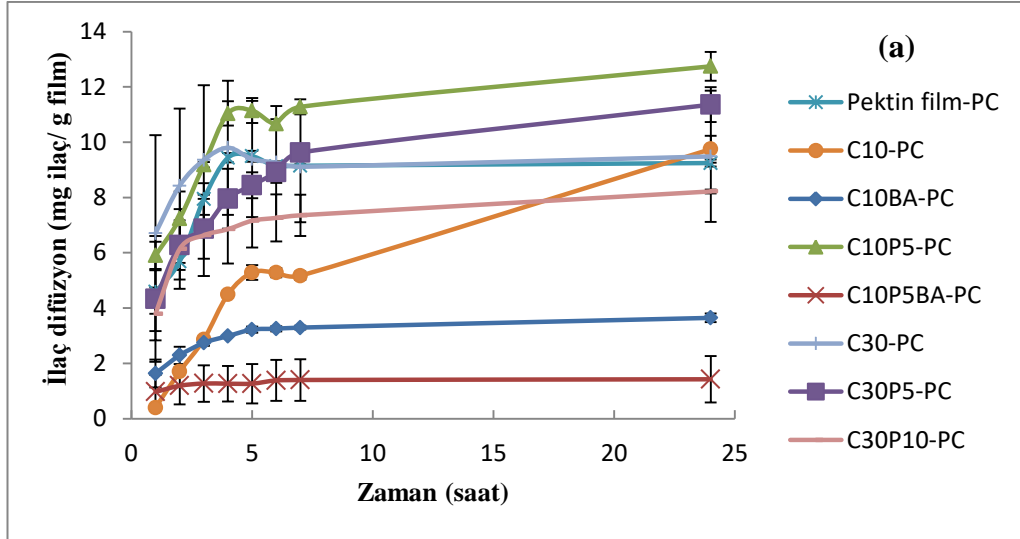


Şekil 4.8 : Film kalınlığı-ilaç miktarı- ilaç salımı karşılaştırması.

Standart bir yara örtüsü de 0.1 mm kalınlığındadır. Tüm veriler değerlendirildiğinde, filmlerin 0.1 mm kalınlığında sentezlenmesi sonucuna varılmıştır.

4.2.7 Franz difüzyon hücresinde yapılan ilaç difüzyon sonuçlarının değerlendirilmesi

Franz difüzyon hücresinde yapılan deneylerden elde edilen ilaç difüzyon verileri Şekil 4.9’da verilmiştir. Difüzyon sonuçları mg ilaç / g film olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.9 : Franz difüzyon hücresinde ilaç difüzyonu.

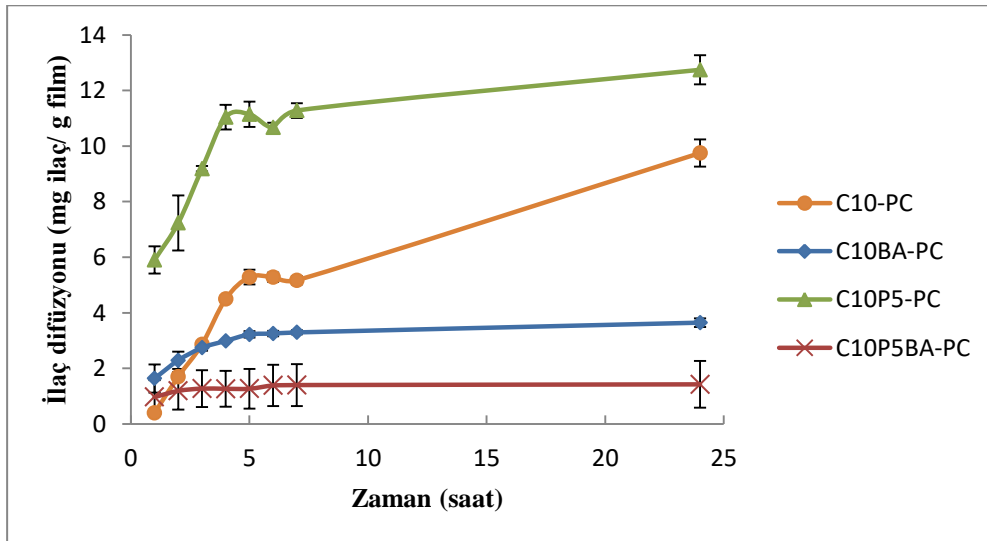
Filmlerin içeriğindeki malzemelere bağlı olarak salım sonuçlarında birtakım farklılıklar gözlenmiştir. Kontrol grubu olarak Pektin film-PC kodlu film

kullanılmıştır. Bu salım farklılıkları BA etkisi, HY etkisi, PEG etkisi olmak üzere üç başlık altında incelenmiştir.

4.2.7.1 İlaç difüzyonuna BA etkisi

C10-PC ve C10BA-PC kodlu filmlerin difüzyon sonuçları ile C10P5-PC ve C10P5BA-PC kodlu filmlerin difüzyon sonuçları karşılaştırılmıştır (Şekil 4.10). 24. saatin sonunda C10-PC kodlu filmde 9.7 mg ilaç/g film, C10BA-PC kodlu filmde 3.6 mg ilaç/g film ilaç difüze olmuştur. BA eklenmesiyle ilaç difüzyonu 2.7 kat azalmıştır. C10P5-PC kodlu film 12.7 mg ilaç/g film, C10P5BA-PC kodlu filmde 1.4 mg ilaç/g film ilaç difüze olmuştur. İlaç difüzyonları arasında 9 kat fark vardır.

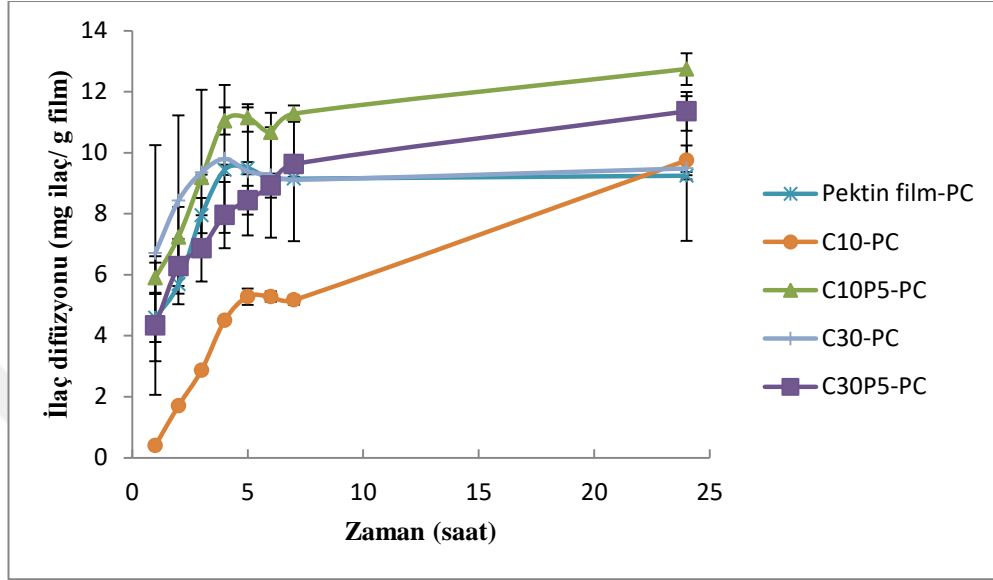
Alkol yapıları SC bariyerinden geçişi kolaylaştırarak salımı artırır. Etanol ve propilen glikol alkol yapısından [20,76]. Ancak etanol uçucu olduğu için bu yapıya alternatif olarak aromatik yapıdaki alkoller tercih edilebilir. Benzil alkol de yapısından dolayı bu çalışmada kullanılmıştır. Ayrıca sahip olduğu lokal anestetik ve koruyucu özelliğinden dolayı BA bu çalışma için seçilmiştir [77,78]. Benzil alkol sadece hint yağı ve hem hint yağı hem de PEG’li filmlerin içine ilave edilmiştir. Ancak difüzyon sonuçlarına bakıldığında; içeriğinde benzil alkol bulunan filmlerin, benzil alkol bulunmayanlara kıyasla 30 dakikada platoya ulaştığı görülmüştür. Buna bağlı olarak kontrolsüz bir difüzyon gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre BA’nın difüzyonu azaltmasından dolayı filmlerde kullanılmaması sonucuna varılmıştır.



Şekil 4.10 : İçeriği aynı olan BA’lı ve BA’sız filmlerin ilaç difüzyonlarının karşılaştırması.

4.2.7.2 İlaç difüzyonuna HY etkisi

İlaç difüzyonuna HY'nin etkisini araştırmak için 1 gram film için 10 mg ve 30 mg olmak üzere iki farklı miktarda HY kullanılarak filmler hazırlanmıştır. Difüzyon sonuçları Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.11 : İlaç difüzyonuna farklı miktarlarda HY ve PEG etkisi.

24. saat sonunda C10P5-PC kodlu filmden 12.7 mg ilaç/g film, C30P5-PC kodlu filmden ise 11.4 mg ilaç/ g film ilaç difüze olmuştur. C10-PC kodlu filmden 9.7 mg ilaç/g film, C30-PC kodlu filmden ise 9.5 mg ilaç/g film ilaç difüze olmuştur. Pektin temelli filme hint yağının ilavesiyle ve bu yağın miktarının 10 mg'dan 30 mg'a çıkmasıyla birlikte standart sapmalarla birlikte difüzyon sonuçlarının birbirine çok yakın olduğu görülmüştür.

Ayrıca HY miktarının artmasıyla PEG içermeyen filmin (C30-PC) 3 saat içinde platoya ulaştığı belirlenmiştir. 3 kat daha az HY içeren filmin (C10-PC) daha kontrollü ilaç difüzyonu yaptığı belirlenmiştir.

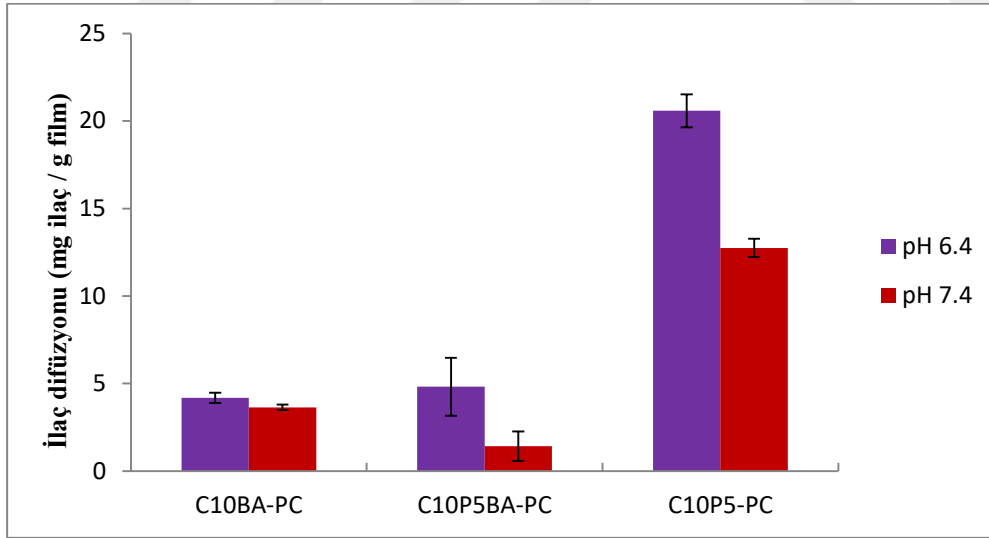
4.2.7.3 İlaç difüzyonuna PEG etkisi

İlaç difüzyonuna PEG'in etkisinin incelenmesi amacıyla hazırlanan filmlerden difüzyon sonuçları Şekil 4.11'deki grafikte görülmektedir. C10P5-PC kodlu film (ilaç difüzyonu=12.7 mg ilaç/g film) C10-PC kodlu filmden (ilaç difüzyonu=9.7 mg ilaç/g film) 1.3 kat fazla; C30P5-PC kodlu film (ilaç difüzyonu=11.4 mg ilaç/g film) ise C30-PC kodu filmden (ilaç difüzyonu=9.5 mg ilaç/g film) 1.2 kat fazla ilaç difüze

etmiştir. Filmlere PEG ilavesinin difüzyonu arttırdığı belirlenmiştir. Burada PEG'in sahip olduğu hidrofilik karakter önemli rol oynamaktadır [79]. Bununla birlikte; HY miktarı arttığında artan difüzyon hızı PEG ilavesi ile kontrollü hale gelmiştir. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde 1 gram film için 5 mg PEG miktarının difüzyon için uygun olduğu sonucuna varılmıştır. C10P5-PC ve C30P5-PC filmleri umut verici sonuçlar vermiştir.

4.2.7.4 İlaç difüzyonuna pH etkisi

pH 6.4 ortamında ilaç difüzyonu çalışması için seçilen model filmler C10BA-PC, C10P5BA-PC ve C10P5-PC kodlu filmlerdir. Sonuçlar Şekil 4.12'de verilmiştir. 24. saat sonunda C10BA-PC kodlu filmde pH 6.4 ortamında 4.2 mg ilaç/g film ilaç difüze olmuştur. pH 7.4 ortamında 3.6 mg ilaç/g film difüze olmuştur. Bu sonuca göre HY ve BA içeren C10BA-PC filminden 24 saat sonunda ilaç difüzyonu, pH 6.4'den 7.4'e arttırıldığında, % 14 azalmıştır. C10P5BA-PC kodlu filmde pH 6.4 ortamında 4.8 mg ilaç/g film ilaç difüze olmuştur. pH 7.4 ortamında (1.4 mg ilaç/g film) ilaç difüzyonu % 71 azalmıştır. Sadece PEG ve HY içeren C10P5-PC filminden ilaç difüzyonu pH'ın 6.4' den 7.4'e arttırılması ile % 38 azalmıştır.



Şekil 4.12 : İlaç difüzyonuna pH etkisi (24 saat sonunda).

Normal doku pH'ı 7.4 iken tümörlü dokunun pH'ı ~ 6.5'tir [80]. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; ağrı kesici yüklü transdermal yamanın cilt kanseri tümörü taşıyan hastalarda ağrıyı azaltmak amaçlı kullanılabileceği belirlenmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada; ağrı kesici yüklü pektin temelli transdermal yama tasarlanmıştır. Matris olarak doğal bir polisakkarit olan düşük metoksilli pektin, ilaç olarak da prokain kullanılmıştır. İlacın deriden geçişini arttırmak için penetrasyon arttıcılar olarak hint yağı (HY), polietilen glikol (PEG) ve benzil alkol (BA) seçilmiştir. Bu kimyasal penetrasyon arttırıcılar ile ilaç yüklü filmler karıştırma yöntemiyle hazırlanmıştır. Sentezlenen BA'sız filmlerin yüzeyinde ilaç kristaline rastlanmamıştır. BA'lı filmler opak olduğu için gözle muayene yapılamamıştır, veri elde edilememiştir.

Sentezlenen filmlerin yapısal karakterizasyonları Fourier transform spektroskopisi ile yapılmıştır. İlaç polimerle etkileşime girdiğinde ilgili piklerde kaymalar görülmüştür. Buradan ilaç ve polimer arasında etkileşim olduğu sonucuna ulaşılabilir. Bununla beraber, benzil alkolün karakteristik pikleri benzil alkolün hidrojel filmin içine girdiğini göstermiştir.

DSC ile filmlerin termal özellikleri incelenmiştir. Düşük molekül ağırlıklı PEG ve hint yağı ilavesi ile hazırlanan filmlerin T_g ve T_m değerlerinde önemli bir değişim görülmemiştir. Transdermal yama için difüzyon deneyleri 37 °C gerçekleşir. Elde edilen T_g değerlerine göre pektin temelli, HY ve PEG ilave edilmiş yamaların 37 °C'de camsı bölgede bulunduğu için transdermal uygulamalarda uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Temas açısı ölçümü malzeme yüzeyinin hidrofilitesi hakkında bilgi verir. Temas açısı değerlerine bakıldığında HY hidrofobik olduğu için HY/PEG oranı arttıkça hidrofobik karakterin artması beklenen bir sonuçtur. Hidrofilik karakterin azalması ile beraber lipofilik karakterin artacağı yorumu getirilebilir. Bu da transdermal yama uygulamaları için istenen bir sonuçtur. Lipofilik olan, yani yağda çözünen maddeler lipit yapıdaki membranları kolaylıkla geçerlerken; hidrofilik olanlar, yani suda çözünen maddeler lipit membranı daha az geçerler.

Sentezlenen filmlerin oda sıcaklığında yapılan şişme ve 37 °C’de su buharında şişme deneyleri sonuçlarına göre, film yapısında HY miktarının artışı filmin şişmesinde azalmaya, PEG miktarının ilavesi ise filmin şişmesinde artmaya neden olmuştur.

İlaç yüklü filmlerin pH 7.4 tampon çözeltisine ilaç salımı davranışı incelenmiştir. Bu amaçla PEG ve BA içerikleri aynı fakat 3 farklı miktarda HY içeren filmler kullanılmıştır. Bu filmlerde HY miktarı arttıkça salım azalmıştır. Ayrıca yağ oranı arttıkça filmler aşırı yağlı bir dokuya sahip olmuştur. Bu nedenle filmlerin HY miktarı azaltılarak sentezlenmesine karar verilmiştir. Böylece, tasarlanan yamanın daha az yağlı olması ile ciltte bırakılan yağlı hissini önüne geçilebileceği sonucuna varılmıştır.

Kalınlığa bağlı olarak Franz difüzyon hücresinde membrandan difüze olan ilaç miktarının farklılık gösterdiği belirlenmiş ve filin kalınlığının 0.1 mm olmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Franz difüzyon hücresiyle yapılan deneyin sonuçlarına göre; içeriğinde benzil alkol bulunan filmlerin 30 dakikada platoya ulaştığı, aynı içerikte fakat benzil alkol içermeyen filmlerin ise daha kontrollü difüzyon sergilediği belirlenmiştir.

Pektin temelli filme hint yağının ilavesiyle ve HY miktarının artırılmasıyla ilaç difüzyonunun azaldığı görülmüştür. Ayrıca HY miktarının artmasıyla PEG içermeyen filmin kısa sürede platoya ulaştığı görülmüştür.

Filmlere PEG ilavesi yapılırken difüzyonun arttığı görülmüştür. Literatür verileri değerlendirilerek PEG’in sahip olduğu hidrofilik karakterin bu sonuçta etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte; HY miktarı arttığında artan difüzyon hızı PEG ilavesi ile kontrollü hale gelmiştir. Difüzyon sonuçlarına bakıldığında 5 mg PEG miktarının difüzyon için olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür.

İlaç difüzyonunun pH 6.4 ortamında, pH 7.4’e göre arttığı görülmüştür. Literatür verilerinden elde edilen bilgilere göre, normal doku pH’ı 7.4 iken tümörlü dokunun pH’ı ~ 6.5’tir. Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, transdermal yamanın cilt kanseri tümörü taşıyan hastaların tedavi sürecinde yaşadığı ağrıyı azaltmak amaçlı tasarlanması ve klinikte kullanması düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- [1] **Mazzitelli, S., Pagano, C., Giusepponi, D., Nastruzzi, C., ve Perioli, L.** (2013). Hydrogel blends with adjustable properties as patches for transdermal delivery, *Int. J. Pharm.*, **454**, (1), 47–57.
- [2] **Berti, J. J. ve Lipsky, J. J.** (1995). Transcutaneous Drug Delivery: A Practical Review, *Mayo Clin. Proc.*, **70**, (6), 581-586.
- [3] **Prausnitz, M. R., Langer, R. ve Author, N. B.** (2008). Transdermal drug delivery, NIH Public Access Author Manuscript, *Nat Biotechnol*, **26**, (11), 1261-1268.
- [4] **Wang, Q., Cheng, H., Peng, H., Zhou, H., Li, P. Y. ve Langer, R.** (2015). Non-genetic engineering of cells for drug delivery and cell-based therapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **91**, 125-140.
- [5] **Van Smeden, J., Janssens, M., Gooris, G. S. ve Bouwstra, J. A.** (2014). The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1841**, (3), 295-313.
- [6] **Carter, P., Narasimhan, B. ve Wang, Q.** (2019). Biocompatible nanoparticles and vesicular systems in transdermal drug delivery for various skin diseases, *Int. J. Pharm.*, **555**, 49-62.
- [7] **Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K. ve Rath, G.** (2016). Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery, *Drug Delivery*, **23**, (2), 564-578.
- [8] **El-Kattan, A. F., Asbill, C. S. ve Michniak, B. B.** (2000). The effect of terpene enhancer lipophilicity on the percutaneous permeation of hydrocortisone formulated in HPMC gel systems, *Int. J. Pharm.*, **198**, (2), 179-189.
- [9] **De Graaff, A. M., Li, G. L., Van Aelst, A. C. ve Bouwstra, J. A.** (2003). Combined chemical and electrical enhancement modulates stratum corneum structure, *J. Control. Release*, **90**, (1), 49-58.
- [10] **Pillai, O. ve Panchagnula, R.** (2003). Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: Ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers, *J. Control. Release*, **89**, (1), 127-140.
- [11] **Simon, A., Amaro, M. I., Healy, A. M., Cabral, L. M. ve de Sousa, V. P.** (2016). Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with in vivo-in vitro correlation, *Int. J. Pharm.*, **512**, (1), 234–241.

- [12] **Farahmand, S. ve Maibach, H. I.** (2009). Transdermal drug pharmacokinetics in man: Interindividual variability and partial prediction, *International Journal of Pharmaceutics*, **367**, (1-2), 1-15.
- [13] **Khairnar, D. A., Anantwar, S. P., Chaudhari, C. S. ve Shelke, P. A.** (2014). Superdisintegrants: An Emerging Paradigm In Orodispersible Tablets, *Int. J. Biopharmaceutics*, **5**, (2), 119-128.
- [14] **Hendrickx, M. E., Kyomugasho, C., Christiaens, S., Willemsen, K. L. D. D. ve Van Loey, A. M.** (2015) Microscopic evidence for Ca²⁺ mediated pectin–pectin interactions in carrot-based suspensions, *Food Chem.*, **188**, 126-136.
- [15] **Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A. ve Akomeah, F. K.** (2006). Dermal and transdermal drug delivery systems: Current and future prospects, *Drug Deliv. J. Deliv. Target. Ther. Agents*, **13**, (3), 175-187.
- [16] **Malmivuo, J., Plonsey, R., Malmivuo, J.** (1995). Lead ECG System, *Bioelectromagnetism*, 277-289.
- [17] **Barua, S. ve Mitragotri, S.** (2014). Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: A review of current status and future prospects, *Nano Today*, **9**, (2), 223-243.
- [18] **Wokovich, A. M., Prodduturi, S. W., Doub, H., Hussain, A. S. ve Buhse, L. F.** (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **64**, (1), 1-8.
- [19] **Lee, H., Song, C., Baik, S., Kim, D., Hyeon, T. ve Kim, D. H.** (2018). Device-assisted transdermal drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **127**, 35–45.
- [20] **Lane, M. E.,** (2013). Skin penetration enhancers, *International Journal of Pharmaceutics*, **447**, (1-2), 12-21.
- [21] **Ng, K. W. ve Lau, W. M.** (2015). Skin deep: The basics of human skin structure and drug penetration, in *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects*, 3-11.
- [22] **Santos, L. F., Correia, I. J., Silva, A. S., ve Mano, J. F.** (2018). Biomaterials for drug delivery patches, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **118**, (March), 49–66.
- [23] **Suedee, R., Bodhibukkana, C., Tangthong, N., Amnuait, C., Kaewnopparat, S. ve Srichana, T.** (2008). Development of a reservoir-type transdermal enantioselective-controlled delivery system for racemic propranolol using a molecularly imprinted polymer composite membrane, *J. Control. Release*, **129**, (3), 170-180.
- [24] **Prodduturi, S., Sadrieh, N., Wokovich, A. M., Doub, W. H., Westenberger, B. J. ve Buhse, L.** (2010). Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: Effect of heat and compromised skin, *J. Pharm. Sci.*, **99**, (5), 2357-2366.
- [25] **Schoellhammer, C. M., Blankschtein, D. ve Langer, R.** (2014). Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **11**, (3), 393-407.

- [26] **Barry, B. W.** (2001). Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **14**, (2), 101-114.
- [27] **Sung, K. C., Fang, J. Y. ve Yoa-Pu Hu, O.** (2000). Delivery of nalbuphine and its prodrugs across skin by passive diffusion and iontophoresis, *J. Control. Release*, **67**, (1), 1-8.
- [28] **Inoue, K., Ogawa, K., Okada, J. ve Sugibayashi, K.** (2005). Enhancement of skin permeation of ketotifen by supersaturation generated by amorphous form of the drug, *J. Control. Release*, **108**, (2-3), 306-318.
- [29] **Goyal, G., Garg, T., Malik, B., Chauhan, G., Rath, G. ve Goyal, A. K.** (2015). Development and characterization of niosomal gel for topical delivery of benzoyl peroxide, *Drug Deliv.*, **22**, (8), 1027-1042.
- [30] **Kaur, M., Garg, T., Rath, G. ve Goyal, A. K.** (2014). Current Nanotechnological Strategies for Effective Delivery of Bioactive Drug Molecules in the Treatment of Tuberculosis, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **31**, (1), 49-88.
- [31] **Garg, T. ve Goyal, A. K.** (2014). Medicated Chewing Gum: Patient Compliance Oral Drug Delivery System, *Drug Deliv. Lett.*, **4**, (1), 72-78.
- [32] **Fiala, S., Jones, S. A. ve Brown, M. B.** (2010). A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport, *Int. J. Pharm.*, **393**, (1-2), 68-73.
- [33] **Cao, J., Wang, R., Gao, N., Li, M., Tian, X., Yang, W., Ruan, Y., Zhou, C., Wang, G., Liu, X., Tang, S., Yu, Y., Liu, Y., Sun, G., Peng, H., Wang, Q.** (2015). A7RC peptide modified paclitaxel liposomes dually target breast cancer, *Biomater. Sci.*, **3**, (12), 1545-1554.
- [34] **Du, D., Chang, N., Sun, S., Li, M., Yu, H., Liu, M., Liu, X., Wang, G., Li, H., Liu, X., Geng, S., Wang, Q., Peng, H.** (2014). The role of glucose transporters in the distribution of p-aminophenyl- α -d-mannopyranoside modified liposomes within mice brain, *J. Control. Release*, **182**, (1), 99-110.
- [35] **Liu, M., Li, M., Sun, S., Li, B., Du, D., Sun, J., Cao, F., Li, H., Jia, F., Wang, T., Chang, N., Yu, H., Wang, Q., Peng, H.** (2014). The use of antibody modified liposomes loaded with AMO-1 to deliver oligonucleotides to ischemic myocardium for arrhythmia therapy, *Biomaterials*, **35**, (11), 3697-3707.
- [36] **Li, M. H., Yu, H. Wang, T. F. Chang, N. D. Zhang, J. Q. Du, D. Liu, M. F. Sun, S. L. Wang, R. Tao, H. Q. Geng, S. L. Shen, Z. Y. Wang, Q. Peng, H.** (2014). Tamoxifen embedded in lipid bilayer improves the oncotarget of liposomal daunorubicin in vivo, *J. Mater. Chem. B*, **2**, (12), 1619-1625.
- [37] **Gasco, M. R.** (2007). Lipid nanoparticles: perspectives and challenges, *Advanced Drug Delivery Reviews.*, **59**, (6), 377-378.

- [38] **Garg, T., Singh, S., ve Goyal, A. K.** (2013). Stimuli-Sensitive Hydrogels: An Excellent Carrier for Drug and Cell Delivery, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **30**, (5), 369-409.
- [39] **Garg, T., Singh, O., Arora, S. ve Murthy, R. S. R.** (2012). Scaffold: A Novel Carrier for Cell and Drug Delivery, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*, **29**, (1), 1-63.
- [40] **Erdal, M. S., Peköz, A. Y., Aksu, B. ve Araman, A.** (2014). Impacts of chemical enhancers on skin permeation and deposition of terbinafine, *Pharm. Dev. Technol.*, **19**, (5), 565-570.
- [41] **Karataş, A. ve Sonakin, Ö.** (2007). Mikrofabrikasyon teknolojisi ve ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde uygulamaları : microfabrication technology and applications on drug delivery systems, *Ankara Univ. Eczac. Fak. Derg.* **36**, (1), 47-74.
- [42] **Doukas, A. G. ve Kollias, N.** (2004). Transdermal drug delivery with a pressure wave, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, (5), 559-579.
- [43] **Wang, Y., Thakur, R., Fan, Q. ve Michniak, B.** (2005). Transdermal iontophoresis: Combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **60**, (2), 179-191.
- [44] **Garg T. ve Goyal, A. K.** (2015). Iontophoresis: Drug Delivery System by Applying an Electrical Potential Across the Skin, *Drug Deliv. Lett.*, **2**, (4), 270-280.
- [45] **Tiwari, S. B. Pai, R. M. ve Udupa, N.** (2004). Influence of Ultrasound on the Percutaneous Absorption of Ketorolac Tromethamine in Vitro Across Rat Skin, *Drug Deliv. J. Deliv. Target. Ther. Agents*, **11**, (1), 47-51.
- [46] **Galipoğlu, M., Erdal, M. S. ve Güngör, S.** (2015). Biopolymer-Based Transdermal Films of Donepezil as an Alternative Delivery Approach in Alzheimer's Disease Treatment, *AAPS PharmSciTech*, **16**, (2), 284-292.
- [47] **El-Kamel, A., Al-Fagih, I. ve Alsarra, I.** (2008). Effect of Sonophoresis and Chemical Enhancers on Testosterone Transdermal Delivery from Solid Lipid Microparticles: An In Vitro Study, *Curr. Drug Deliv.*, **5**, (1), 20-26.
- [48] **Schroeder, I. Z., Franke, P., Schaefer, U. F. ve Lehr, C. M.** (2007). Delivery of ethinylestradiol from film forming polymeric solutions across human epidermis in vitro and in vivo in pigs, *J. Control. Release*, **118**, (2), 196-203.
- [49] **Ng, S. F., Rouse, J., Sanderson, D. ve Eccleston, G.** (2010). A Comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using franz diffusion cells, *Pharmaceutics*, **2**, (2), 209-223.
- [50] **Liu, Y., Nguyen, A., Allen, A., Zoldan, J., Huang, Y. ve Chen, J. Y.** (2017). Regenerated cellulose micro-nano fiber matrices for transdermal drug release, *Mater. Sci. Eng. C*, **74**, 485-492.

- [51] **Padula, C., Colombo, G., Nicoli, S., Catellani, P. L., Massimo, G. ve Santi, P.** (2003). Bioadhesive film for the transdermal delivery of lidocaine: In vitro and in vivo behavior, *J. Control. Release*, **88**, (2), 277-285.
- [52] **Venter, J. P., Muller, D. G., Du Plessis, J. ve Goosen, C.** (2001). A comparative study of an in situ adapted diffusion cell and an in vitro Franz diffusion cell method for transdermal absorption of doxylamine, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**, (2), 169-177.
- [53] **Aktar, B., Erdal, M. S., Sagirli, O., Güngör, S. ve Özsoy, Y.** (2014). Optimization of biopolymer based transdermal films of metoclopramide as an alternative delivery approach, *Polymers (Basel)*, **6**, (5), 1350–1365.
- [54] **Bektaş, A., Cevher, E., Güngör, S. ve Özsoy, Y.** (2014). Design and Evaluation of Polysaccharide-Based Transdermal Films for the Controlled Delivery of Nifedipine, *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, (2), 144–152.
- [55] **Zhao, J. H. et al.** (2007). A novel transdermal patch incorporating isosorbide dinitrate with bisoprolol: In vitro and in vivo characterization, *Int. J. Pharm.*, **337**, (1-2), 88-101.
- [56] **Lefèvre, G., Sedek, G., Huang, H., Saltzman, M., Rosenberg, M., Kiese, B., Fordham, P.** (2007). Pharmacokinetics of a Rivastigmine Transdermal Patch Formulation in Healthy Volunteers: Relative Effects of Body Site Application, *J. Clin. Pharmacol.*, **47**, (4), 471-478.
- [57] **Gupta, S. K., Okerholm, R. A., Eller, M., Wei, G., Rolf, C. N. ve Gorsline, J.** (1995). Comparison of the Pharmacokinetics of Two Nicotine Transdermal Systems: Nicoderm and Habitrol, *J. Clin. Pharmacol.*, **35**, (5), 493-498.
- [58] **Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M. ve Roberts, M. S.** (2015). Transdermal patches: History, development and pharmacology, *Br. J. Pharmacol.*, **172**, (9), 2179–2209.
- [59] **Prajapati, V. D., Jani, G. K., Moradiya, N. G. ve Randeria, N. P.** (2013). Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms, *Carbohydrate Polymers*, **92**, (2), 1685-1689.
- [60] **Saidin, N. M., Anuar, N. K. ve Meor Mohd Affandi, M. M. R.** (2018). Roles of polysaccharides in transdermal drug delivery system and future prospects, *J. Appl. Pharm. Sci.*, **8**, (3), 141–157.
- [61] **Liang, R. H., Chen, J., Liu, W., Liu, C., Yu, W., Yuan, M., Zhou, X.,** (2012). Extraction, characterization and spontaneous gel-forming property of pectin from creeping fig (*Ficus pumila* Linn.) seeds, *Carbohydr. Polym.*, **87**, (1), 76-83.
- [62] **Liu, L. S., Fishman, M. L., Kost, J. ve Hicks, K. B.** (2003). Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route, *Biomaterials*, **24**, (19), 3333-3343.

- [63] **Zhang, L., Ye, X., Ding, T., Sun, X., Xu, Y. ve Liu, D.**, (2013). Ultrasound effects on the degradation kinetics, structure and rheological properties of apple pectin, *Ultrason. Sonochem.*, **20**, (1), 222-231.
- [64] **Kirtil, E., Oztop, M. H., Sirijariyawat, A., Ngamchuachit, P., Barrett, D. M. ve McCarthy, M. J.** (2014). Effect of pectin methyl esterase (PME) and CaCl₂ infusion on the cell integrity of fresh-cut and frozen-thawed mangoes: An NMR relaxometry study, *Food Res. Int.*, **66**, 409–416.
- [65] **Chen J., Liang, R., Liu, W., Liu, C., Li, T., Tu, Z., Wan, J.** (2012). Degradation of high-methoxyl pectin by dynamic high pressure microfluidization and its mechanism, *Food Hydrocoll.*, **28**, (1), 121-129.
- [66] **Sriamornsak, P.** (2011). Application of pectin in oral drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, (8), 1000-1023.
- [67] **Smistad, G., Bøyum, S., Alund, S. J., Samuelsen, A. B. C. ve Hiorth, M.** (2012). The potential of pectin as a stabilizer for liposomal drug delivery systems, *Carbohydr. Polym.*, **90**, (3), 1337-1344.
- [68] **Liu, L. S., Fishman, M. L. ve Hicks, K. B.** (2007). Pectin in controlled drug delivery - A review, *Cellulose*, **14**, (1), 15-24.
- [69] **Morris, G. A., Kök, S. M., Harding, S. E. ve Adams, G. G.** (2010). Polysaccharide drug delivery systems based on pectin and chitosan, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, **27**, (1), 257-284.
- [70] **H. Food And Drug Administration**, (2015). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products - Titanium, *Fda*, 1-4.
- [71] **Ng, S. F., Rouse, J., Sanderson, D. ve Eccleston, G.** (2010). A Comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using franz diffusion cells, *Pharmaceutics*, **2**, (2), 209–223.
- [72] **Sheng, X., Jiang, X., Zhao, H., Wan, D., Liu, Y., Ngwenya, C., Du, L.** (2018). FTIR study of hydrogen bonding interaction between fluorinated alcohol and unsaturated esters, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **198**, 239-247.
- [73] **Adam, A. M. A.** (2012). Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial investigations of charge-transfer complexes formed from the drug procaine hydrochloride with quinol, picric acid and TCNQ, *Journal of Molecular Structure*, **1030**, 26-39.
- [74] **Jachuck, R. J. J., Selvaraj, D. K. ve Varma, R. S.** (2006). Process intensification: Oxidation of benzyl alcohol using a continuous isothermal reactor under microwave irradiation, *Green Chem.*, **8**, (1), 29-33.
- [75] **Peppas, N. A., Keys, K. B., Torres-Lugo, M. ve Lowman, A. M.** (1999). Poly(ethylene glycol)-containing hydrogels in drug delivery, *J. Control. Release*, **62**, (1-2), 81-87.
- [76] **Williams A. C. ve Barry, B. W.** (2012). Penetration enhancers, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 128–137.

- [77] **Singh, S. ve Saroha, K.** (2016). A Review : Effect of Permeation Enhancers on the Penetration Mechanism of Transdermal Gel, *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **11**, (1), 82–89.
- [78] **European Medicines Agency (EMA)**, (2017). Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients, *EMA*, **2**, (October),1–16.
- [79] **Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D. ve Schubert, U. S.** (2010). Poly(ethylene glycol) in drug delivery: Pros and cons as well as potential alternatives, *Angewandte Chemie - International Edition*, **49**, (36), 6288-6308.
- [80] **Wu, W. et al.** (2018). Endogenous pH-responsive nanoparticles with programmable size changes for targeted tumor therapy and imaging applications, *Theranostics*, **8**, (11), 3038–3058.





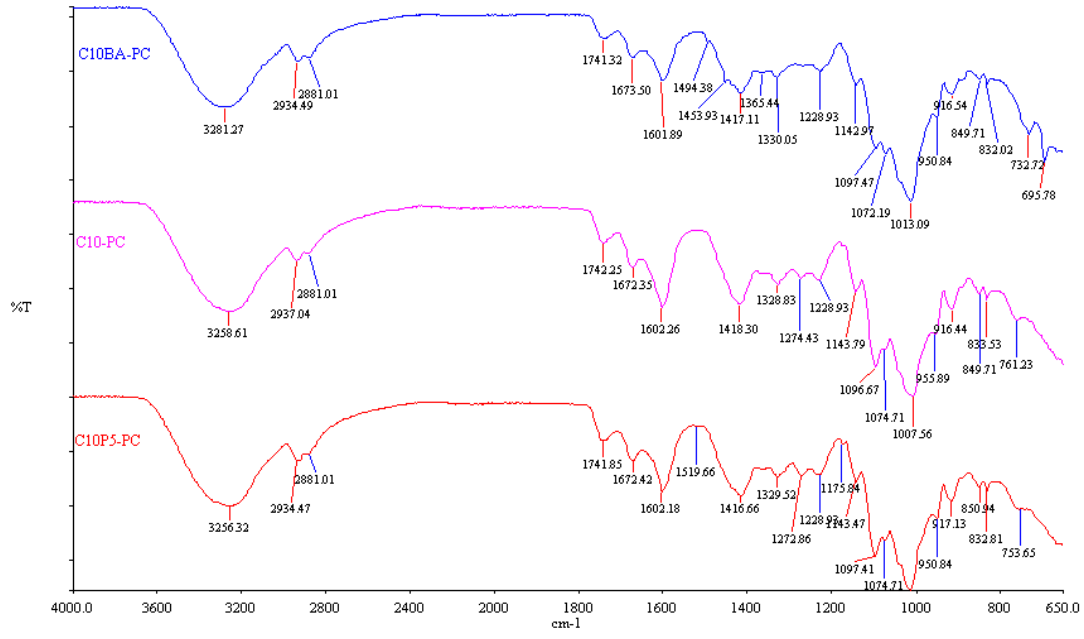
EKLER

EK A: FT-IR spektrumları.

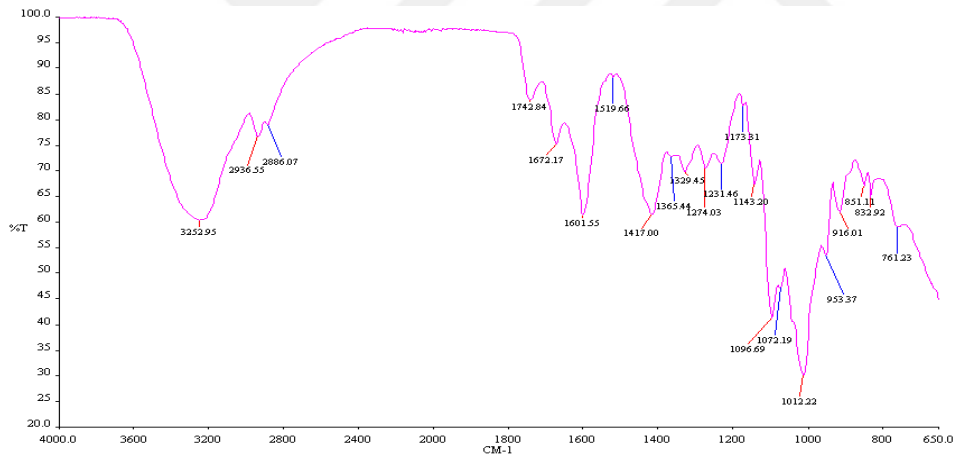
EK B: DSC eğrileri.



EK A

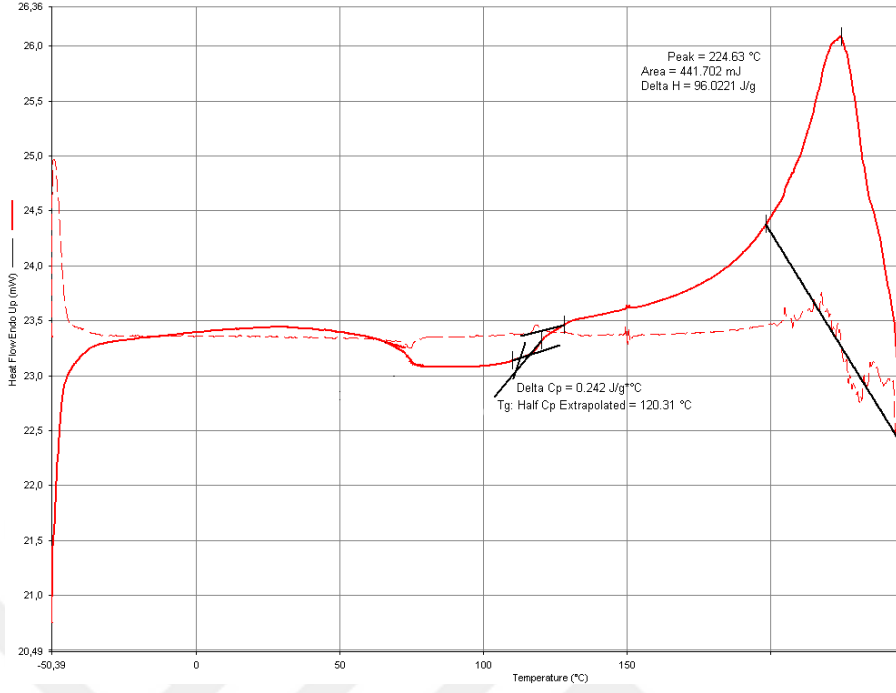


Şekil A.1 : C10BA-PC, C10-PC ve C10P5-PC kodlu filmlerin FT-IR spektrumları.

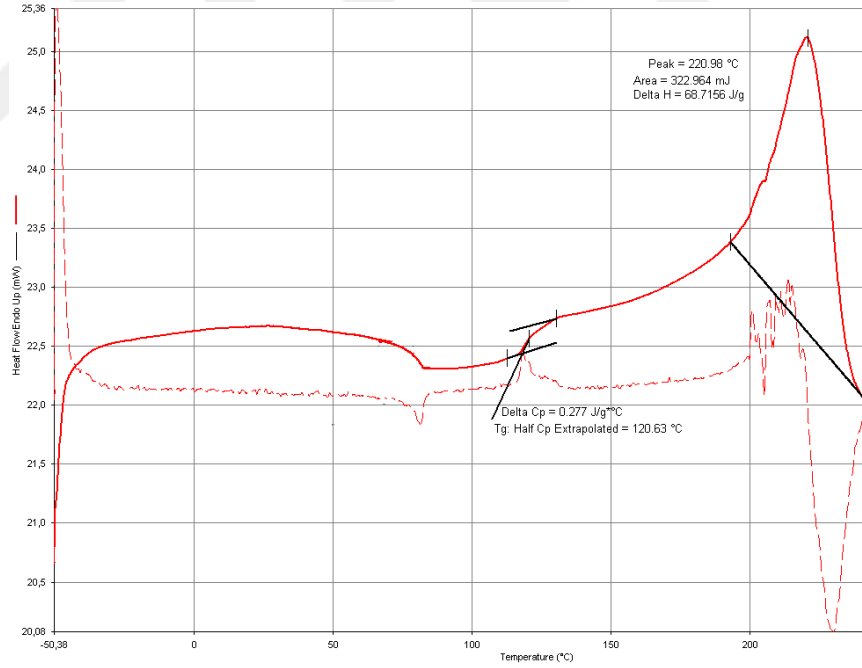


Şekil A.2 : Pektin film-PC kodlu filmin FT-IR spektrumu.

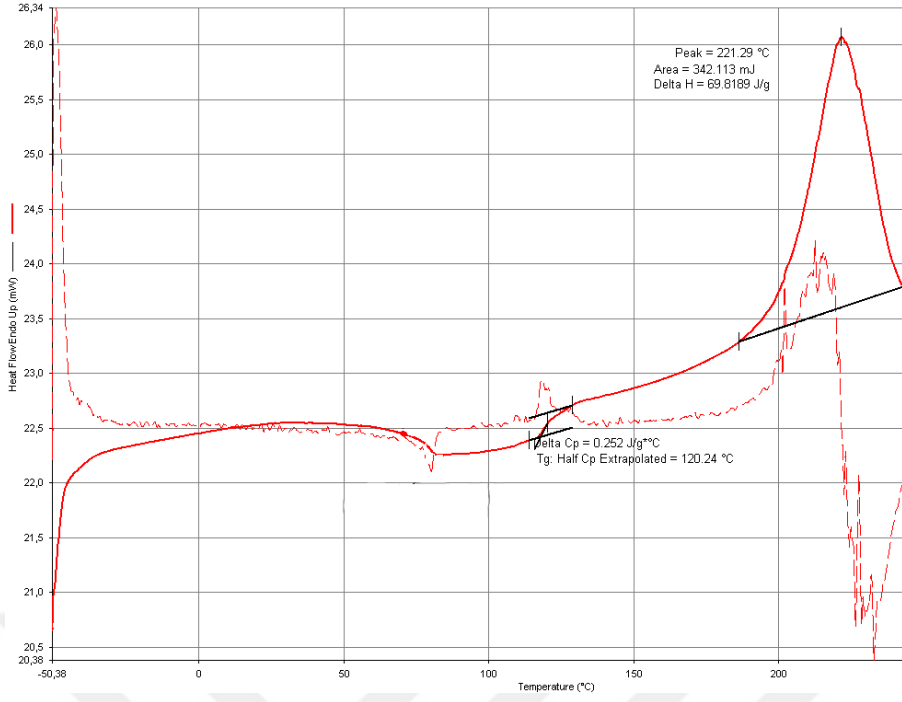
EK B



Şekil B.1 : C30P5-PC kodlu filmin DSC eğrisi.



Şekil B.2 : C10P5-PC kodlu filmin DSC eğrisi.



Şekil B.3 : C10-PC kodlu filmin DSC eğrisi.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Aybüke Tavaslı
Doğum Tarihi ve Yeri : İstanbul / Ağustos 1994
E-posta : tavasli17@itu.edu.tr

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2017, NK , Çorlu Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

