

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOĞAZ AĞRISI TEDAVİSİNE YÖNELİK ORAL
FİLM FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE *İN*
***VİTRO* KARAKTERİZASYONU**

Neslihan KALFA

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Özge İNAL

Bu araştırma 220S866 kodlu TÜBİTAK 1002 projesi ile desteklenmiştir.

ANKARA

2022

ETİK BEYAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “BOĞAZ AĞRISI TEDAVİSİNE YÖNELİK ORAL FİLM FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE *İN VİTRO* KARAKTERİZASYONU” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Neslihan Kalfa

Tarih: 10.01.2022

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında
NESLİHAN KALFA tarafından hazırlanan
“BOĞAZ AĞRISI TEDAVİSİNE YÖNELİK ORAL FİLM FORMÜLASYONU
GELİŞTİRİLMESİ VE *İN VİTRO* KARAKTERİZASYONU” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY
BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10.01.2022

Prof. Dr. Nurten ÖZDEMİR
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Cansel ÖZKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Özge İNAL
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Fügen AKTAN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Oral Filmler	1
1.1.1. Oral Filmlerin Avantajları	3
1.1.2. Oral Filmlerin Dezavantajları	4
1.2. Oral Filmlerin Formülasyon Bileşenleri	4
1.2.1. Oral Film Formülasyonlarında Kullanılan Etkin Maddeler	5
1.2.2. Oral Film Formülasyonlarında Kullanılan Polimerler	6
1.2.2.1. Doğal Polimerler	7
1.2.2.1.1. Maltodekstrin	7
1.2.2.1.2. Sodyum Aljinat	8
1.2.2.2. Sentetik Polimerler	10
1.2.2.2.1. HPMC	10
1.2.2.2.2. Hidroksietil Selüloz	12
1.2.2.2.3. Kollicoat IR ®	13
1.2.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Diğer Yardımcı Maddeler	15
1.2.3.1. Plastizerler	15
1.2.3.2. Tatlandırıcılar	15
1.2.3.3. Tükürük Uyarıcı Ajanlar	16
1.2.3.4. Aroma Vericiler	16

1.2.3.5. Renklendiriciler	16
1.2.3.6. Yüzey Etkin Maddeler	17
1.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Üretim Yöntemleri	17
1.3.1. Sıcakta Eriterek Ekstrüksiyon (Hot-Melt Extrusion)	17
1.3.2. Çözücü Buharlaştırma (Solvent Casting)	19
1.3.3. Yarı-Katı Buharlaştırma (Semi-Solid Casting)	20
1.3.4. Katı Dispersiyon Metodu (Solid Dispersion)	20
1.3.5. Silindir Metodu (Rolling Method)	21
1.3.6. Baskı (Printing) Yöntemi	22
1.4. Oral Film Formülasyonları Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Çalışmaları	24
1.4.1. Kalınlık	24
1.4.2. Etkin Madde İçeriği Ve Tekdüzeliliği	24
1.4.3. Mekanik Kontroller	25
1.4.4. Adeziv Özellikler	26
1.4.5. Dağılma Zamanı	27
1.4.6. Çözünme Hızı	27
1.4.7. Nem	27
1.4.8. Temas Açısı	28
1.4.9. Morfolojik Özellikler	28
1.4.10. Organoleptik Kontroller	28
1.5. Dekspantenol	29
1.5.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	29
1.5.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri	30
1.5.3. Miktar Tayini Yöntemleri	31
1.5.4. Literatürlerde Dekspantenol ile Yapılan Çalışmalar ve Dekspantenolun Ticari Müstahzarları	31
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
2.1. Gereçler	35
2.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Sarf Maddeleri	35

2.1.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar	36
2.1.3. Deneyde Kullanılan Tampon Çözeltiler	36
2.1.4. Kullanılan Bilgisayar Programları	37
2.2. Yöntemler	37
2.2.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar	37
2.2.1.1. Etkin Madde Miktar Tayini Metodu	37
2.2.1.1.1. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanarak Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması	38
2.2.1.1.2. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Kalibrasyonunun Analitik Validasyonu	38
2.2.2. Polimer Çözeltiler Üzerinde Yapılan Çalışmalar	41
2.2.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonları Üzerinde Yapılan Çalışmalar	43
2.2.3.1. Filmlerin Hazırlanması	43
2.2.3.2. Filmler Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Çalışmaları	48
3. BULGULAR	53
3.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	53
3.1.1. Etkin Madde Tayini İçin Kullanılan HPLC Analizi ve Validasyonuna Ait Bulgular	53
3.1.2. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi ile Kalibrasyonunun Validasyonu	54
3.2. Polimer Çözeltileri Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	60
3.2.1. pH Değerleri	60
3.2.2. Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular	60
3.2.3. Polimer Çözeltilerinin Adezif Özelliğine Ait Bulgular	63
3.3. Filmler Üzerinde Yapılan <i>In Vitro</i> Testlere Ait Bulgular	64
3.3.1. Film Üretim Şartlarını Belirlemeye Yönelik Bulgular	64
3.3.2. Filmlerin İçerik Tekdüzelğine Ait Sonuçlar	65
3.3.3. Kalınlık ve Ağırlık Sapmasına Ait Bulgular	66
3.3.4. Filmlerin Dağılma Sürelerine Ait Bulgular	67
3.3.5. Filmlerin Mekanik Özelliklerine Ait Bulgular	68
3.3.6. Nem	70

3.3.7. Temas Açısı	70
3.3.8. SEM	71
3.3.9. Bitmiş Üründen Etkin Madde Salımına Ait Bulgular	73
4. TARTIŞMA	74
4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	74
4.1.1. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Elde Edilen Kalibrasyon Doğrularının Değerlendirilmesi	74
4.1.2. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Analitik Validasyonunun Değerlendirilmesi	74
4.2. Ağızda Dağılan Filmlerin Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	76
4.2.1. Filmlerin Hazırlanmasında Kullanılan Üretim Yönteminin Değerlendirilmesi	76
4.2.2. Polimer Çözeltilerinin Özelliklerinin Değerlendirilmesi	78
4.2.2.1. pH Değerlerinin Değerlendirilmesi	78
4.2.2.2. Reolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi	78
4.2.2.3. Adezif Özelliklerin Değerlendirilmesi	79
4.2.3. Film Özelliklerinin Değerlendirilmesi	79
4.2.3.1. İçerik Tekdüzeliliği Sonuçlarının Değerlendirilmesi	79
4.2.3.2. Kalınlık Sapması Sonuçlarının Değerlendirilmesi	80
4.2.3.3. Dağılma Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	80
4.2.3.4. Mekanik Özelliklerin Değerlendirilmesi	81
4.2.3.5. Temas Açısı Sonuçlarının Değerlendirilmesi	82
4.2.3.6. Nem İçeriğinin Değerlendirilmesi	83
4.2.3.7. SEM Sonuçlarının Değerlendirilmesi	83
4.2.3.8. Final Filmden Etkin Madde Salım Sonuçlarının Değerlendirilmesi	84
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
ÖZET	87
SUMMARY	88

KAYNAKLAR	89
ÖZGEÇMİŞ	94



ÖNSÖZ

Bu çalışmada dekspantenol etkin maddesinin ağız/boğaz mukozasında birkaç dakika süreyle temas halinde kalabileceği uygun polimerler içerisinde çözündürülerek ağızda dağılan film formunun hazırlanması amaçlanmıştır. Filmler çözücü dökme/çözücü buharlaştırma yöntemi ile üretilmiş ve ağızda dağılan film dozaj şekline özgü in vitro kalite kontrol testleri gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmam boyunca her türlü konuda her zaman bana yol gösteren, destek olan, kendisinden çok şey öğrendiğim danışman hocam Sn Dr. Öğr. Üyesi Özge İnal'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı Farmasötik Teknoloji kürsüsünde görevli olan tüm saygı değer hocalarıma ve asistanlarına teşekkür ederim.

HPLC çalışmalarında yardımcı olan Sn Arş. Gör. Gülin Amasya'ya ve temas açısı çalışmalarında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalına ve Sn. Arş. Gör. Sinem Saar'a tüm yardımları için teşekkür ederim. AFSÜ Eczacılık Fakültesi dekanımız başta olmak üzere dekan yardımcılarımıza ve beni her zaman motive eden ve ilerlemem de destekleri yadığanamaz olan AFSÜ Eczacılık Fakültesi araştırma görevlisi arkadaşlarıma, başta Arş. Gör. Halise Betül Aslan olmak üzere teşekkür ederim. Bu yolda ilerlememi sağlayan, desteklerini her koşulda sürdüren, karşılıksız sevgi kaynaklarım canımın içi aileme ve yollarım çıkmaz olsa bile yanımda hep duran yol arkadaşım Mert'e sonsuz teşekkürler.

Etkin madde ve polimer kaynağı konusundaki destekleri nedeniyle BASF Türkiye'ye teşekkür ederim.

Bu tezin bir kısmı 220S866 kodlu TÜBİTAK 1002 projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Ecz. Nelihan Kalfa

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
>	Büyüktür
°C	Santigrad Derece
µg	Mikrogram
3D	Üç Boyutlu
a/a	Ağırlık / Ağırlık
ATP	Adenozin-5'-trifosfat
AUC	Adhezyon İşi
BASF	Badische Anilin & Soda Fabrik
%BSS	Yüzde Bağlı Standart Sapma
SS	Standart Sapma
CAS	Chemical Abstracts Service
cP	Sentipoise
cm	Santimetre
cm ²	Santimetrekare
Çöz.	Çözelti
DE	Dekstroz Eşdeğeri
DD	Kopma Mesafesi
DEX	Dekspantenol
dk	Dakika
DNA	Deoksi Ribo Nükleik Asit
DSC	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
EMA	Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı
F	Adhezyon Kuvveti
FD & C	Food, Drug and Cosmetics
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
G	Gram
G'	Elastik Modül (Loss Modulus)
G''	Viskoz Modül (Storage Modulus)

GLİ	Gliserin
GSH	Glutasyon
HEC	Hidroksietil selüloz
HCL	Hidroklorik asit
HPMC	Hidroksipropilmetil Selüloz
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi
IUPAC	International Union Of Pure Applied Chemistry
İnç	Uzunluk Ölçü Birimi
K-IR	Kollicoat IR ®
LOD	Teşhis Sınırı
LOQ	Tayin Sınırı
MD	Maltodekstrin
mg	Miligram
mL	Mililitre
Mm	Milimetre
Mm / Sn	Milimetre Bölü Saniye
mPa	Mili Pascal
N	Newton
Na-ALJ	Sodyum Aljinat
nm	Nanometre
OTC	Over The Counter
Pa	Pascal
PBS	Fosfat Tamponu
PEG	Polietilenglikol
Psi	Basınç Birimi
PVA	Polivinilalkol
r ²	Regresyon Katsayısı
Rad / Sn	Açısal Frekans Birimi
Rpm	Revolutions Per Minute
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu- Scanning Electron Microscope
SH	Standart Hata
Sn	Saniye

Sy.x	Regresyon Doğrusunda Olan Sapmaların Standart Sapması
TF	Türk Farmakopesi
UV	Ultraviyole
Y.M.	Yeter Miktar
XRD	X-Işını Kırınımı
π	Pi sayısı



ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Maltodekstrinin kimyasal yapısı (Lee ve ark., 2017).	8
Şekil 1.2.	Sodyum aljinatın kimyasal yapısı (Lee ve ark., 2017).	9
Şekil 1.3.	HPMC'nin kimyasal yapısı (Lee ve ark., 2017).	11
Şekil 1.4.	Hidroksietil selülozün kimyasal yapısı.	13
Şekil 1.5.	Kollicoat IR ®'nin kimyasal yapısı.	14
Şekil 1.6.	Sıcak eriyik ekstrüzyonu yönteminin uygulanması (Lee ve ark., 2017).	18
Şekil 1.7.	Çözücü buharlaştırma yönteminin uygulanması (Lee ve ark., 2017).	19
Şekil 1.8.	Yarı-katı buharlaştırma uygulanması (Lee ve ark., 2017).	20
Şekil 1.9.	Katı dispersiyon metodu uygulanması (Lee ve ark., 2017).	21
Şekil 1.10.	Silindir metodu uygulaması (Lee ve ark., 2017).	22
Şekil 1.11.	Mürekkep püskürtmeli baskı yöntemi (Suresh Gupta ve ark., 2021).	23
Şekil 1.12.	Fleksografik baskı yöntemi uygulanması (Suresh Gupta ve ark., 2021).	24
Şekil 1.13.	Dekspantenol'un kimyasal formülü.	29
Şekil 2.1.	Reolojik incelemelerde kullanılan cihazlar; A. Brookfield DVII prime rotasyon viskozimetresi, B-D. Anton Paar MCR 301 reometresi.	42
Şekil 2.2.	Tekstür analiz cihazının mukoadesyon problemleri.	43
Şekil 2.3.	Filmlerin genel görünüşü.	46
Şekil 2.4.	Dağılma süresi testinde filmlerin cam petrilere görüntüsü.	49
Şekil 2.5.	A. TA.XT Texture Analyser cihazı ve B. Gerilme testlerinin şematik gösterimi.	50
Şekil 2.6.	Etkin madde salım çalışması.	52
Şekil 3.1.	Kalibrasyon doğrusu.	53
Şekil 3.2.	Dekspantenol HPLC analizine ait pik görüntüsü.	54
Şekil 3.3.	Doğrusallık ve aralığı.	55

Şekil 3.4.	Dekspantenol içeren ve içermeyen polimer karışımlarının HPLC analizi üzerine etkisi.	59
Şekil 3.5.	Polimer çözeltisi üzerinde yapılan genlik taraması.	61
Şekil 3.6.	Polimer çözeltisi üzerinde yapılan frekans taraması.	62
Şekil 3.7.	Polimer çözeltilerinin akış tipi.	62
Şekil 3.8.	Adezyon testi sonuçlarına ait örnek grafik.	63
Şekil 3.9.	Final formülasyonlara ait mekanik özellikler.	69
Şekil 3.10.	Temas açısı deney sonucuna ait görüntü.	71
Şekil 3.11.	Filmlerin SEM mikrografları; A. S4 film yüzeyi; B. S4 film dikey kesiti; C. S1 film yüzeyi; D. S1film dikey kesiti; E. HPMC-K-IR %40 film yüzeyi; F. HPMC-K-IR %40 film dikey kesiti; G. HPMC film yüzeyi; H. HPMC film dikey kesiti.	72
Şekil 3.12.	Final filmlere ait etkin madde salım profilleri.	73

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Kronolojik sırayla lisanslı ağızda dağılan filmler için örnekler (Preis, 2014; Wasilewska ve Winnicka, 2019).	2
Çizelge 1.2.	Oral filmlerin yüzdeye karşılık formülasyon bileşenleri (Kathpalia ve Gupta, 2013; Khan ve Pandey, 2018).	4
Çizelge 1.3.	Oral film formunda çalışılan bazı etkin madde örnekleri (Bharti ve ark., 2019; Bilal ve ark., 2016; Han ve ark., 2019; Prajapati ve ark., 2018).	5
Çizelge 1.4.	Oral film formülasyonlarında kullanılan polimerler (Khan ve Pandey, 2018).	6
Çizelge 1.5.	Kollicoat IR ®'nin fizikokimyasal özellikleri (Nagar, Chauhan ve Yasir., 2012).	14
Çizelge 1.6.	Dekspantenolun ticari müstahzarları.	33
Çizelge 2.1.	Dekspantenol'un HPLC Analizi İçin Test Parametreleri.	38
Çizelge 2.2.	Filmlerin mg ve % içerikleri.	46
Çizelge 2.3.	Filmlerdeki etkin madde, polimerler ve plastizer içerikleri (%).	47
Çizelge 2.4.	Stirpak ile hazırlanan çözeltilerden 2 g dökülerek elde edilen filmlerin yüzde içerikleri (%).	48
Çizelge 3.1.	Dekspantenol kalibrasyon denklem verileri.	53
Çizelge 3.2.	Dekspantenol kalibrasyon denklem verileri.	55
Çizelge 3.3.	Konsantrasyon değerlerine bağlı doğruluk çalışma verileri.	56
Çizelge 3.4.	Konsantrasyon değerlerine bağlı tekrarlanabilirlik çalışma verileri.	57
Çizelge 3.5.	Konsantrasyon değerlerine bağlı tekrar elde edilebilirlik çalışma verileri.	58
Çizelge 3.6.	Ortam pH'sına ait bulgular.	60
Çizelge 3.7.	Polimer çözeltilerinde ölçülen viskozite değerleri	61
Çizelge 3.8.	Polimer çözeltilerine ait adhezyon verileri.	63

Çizelge 3.9.	F1 ve F3 kodlu filmlerde kurutma şartları ve bulgularına ait veriler.	64
Çizelge 3.10.	F4 ve F5 kodlu filmlerde kurutma şartları ve bulgularına ait veriler.	65
Çizelge 3.11.	Miktar tayin bulguları.	65
Çizelge 3.12.	F6-F24 kodlu filmlerin kalınlık ortalaması.	66
Çizelge 3.13.	Stirpak ile hazırlanan filmlerin kalınlık ve ağırlık ortalamaları.	67
Çizelge 3.14.	Filmlere ait dağılma süresi verileri.	67
Çizelge 3.15.	Filmlerin mekanik özellikleri.	68
Çizelge 3.16.	Seçilen filmlere ait temas açısı değerleri.	70

1. GİRİŞ

1.1. Oral Filmler

Oral yol; her yaş grubu hasta tarafından kullanım kolaylığı sağlaması, noninvazif olması dolayısıyla günümüzde en çok tercih edilen uygulama yollarından biridir. Tablet, kapsül, şurup gibi geleneksel ve konvensiyonel oral dozaj formları hala çok tercih edilmekle beraber, bu dozaj formlarının getirmiş olduğu yutma güçlüğü, boğulma riski, pediatrik ve geriatrik hastalarda uygulama güçlüğü gibi dezavantajları gidermek ve kullanım kolaylığını arttırmak amacıyla son yıllarda ağızda dağılan film formülasyonları geliştirilmiştir (Wasilewska ve Winnicka, 2019).

Oral filmler ilk olarak 1950’li yıllarda ilaç dışı olarak toprak verimini arttırmak üzere üretilmeye başlanmıştır. Daha sonra 1962 yılında Belçika’lı araştırmacılar etkin madde içeren ilk oral filmin çözündürülmesine patent almıştır. Takip eden yıllar içerisinde birçok farklı ülke etkin madde içeren oral film yöntemleri için patent almaya başlamıştır (Çizelge 1.1.). Bunların ilki olan ve 2001 yılında Listerine firması tarafından OTC (Over the Counter) olarak sunulan *Listerine® PocketPaks* nefes ferahlatıcı bir formüldür. Ancak oral filmler OTC yönünün yanısıra kullanım ve taşıma kolaylığının olmasından dolayı ilaç taşıyıcı sistemler olarak da gelişimini sürdürmeye devam etmiştir. 2010 yılında ise FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı ilk oral film ‘Ondansetron’ etkin maddeli *Zuplenz®* onaylanmıştır (Gupta ve ark., 2020).

Çizelge 1.1. Kronolojik sırayla lisanslı ağızda dağılan filmler için örnekler (Preis, 2014; Wasilewska ve Winnicka, 2019).

Onaylama/piyasa tarihi	Marka	Etkin madde
2001	ListerinePocketPaks® (OTC)	Esansiyel yağlar
2004	Chloraseptic® (OTC), Triaminic Thin Strips®(OTC), Theraflu® Thin Strips (OTC)	Fenilefrin Difenhidramin Dekstrometorfan Benzokain
2005	Sudafed® (OTC)	Fenilefrin
2006	Gas-X Thin Strips®, Benadryl® (OTC)	Simetikon Difenhidramin
2008	Pedia-Lax™ Quick Dissolve Strips (OTC)	Sennozidler
2010	Ondansetron RapidFilm®, Risperidon HEXAL® SF	Ondansetron Risperidon
2012	Niquitin® Strips (OTC), Zuplenz	Nikotin Ondansetron
2013	Zolmitriptan Rapid Film®	Zolmitriptan
2014	Sildenafil Sandoz Orodispersible Film®	Sildenafil
2016	IvyFilm®, IvyFilm Kiddies® (OTC)	Hedera helix L., folium
2018	Clobazam OSF®	Klobazam

Oral filmler; bir sıvı ile temas ettiğinde çözünmeye yatkın olan, tek veya birden çok katmanlı tabakalar halinde kaplı, düşük molekül ağırlıklı ve genellikle hidrofilik polimerlerden oluşan kompleks yapıli polimerik ilaç taşıyıcı matrikslerdir. Oral filmlerden ağız boşluğunda hızlı parçalanması bekleniyorsa 30 saniye, orta hızda 1-30 dakika iken yavaş parçalanma için 30 dakikadan uzun sürede parçalanması, yutulması ve gastrointestinal yolda absorbe olması amaçlanmaktadır. Oral filmler literatürlerde çeşitli sınıflarda ve isimlerde; ince film, oral film, gofret (wafer), oral şerit (strip), ağızda dağılan (orodispers) film gibi farklı olarak adlandırılmaktadır (Gupta ve ark.,

2020). Filmler, Türk Farmakopesi'nin "Ağız Mukozası Preparatları" bölümünde açıklanmaktadır (TF 2017).

1.1.1.Oral filmlerin Avantajları

Oral filmler, pediatrik ve geriatrik hastalarda, psikiyatri ve disfaji (kas ve sinirlerdeki patolojik rahatsızlık) hastalarında tablet, kapsül, şurup gibi klasik dozaj formlarına nazaran kullanım kolaylığı sağlamaktadır (Borges ve ark., 2015a; Sharma ve ark., 2018). Filmler ağız mukozasındaki sıvıya ihtiyaç duyup dışarıdan herhangi bir sıvı alımına gerek duymazlar ve sıvı formülasyonlara kıyasla hastaya daha doğru ilaç dozu uygulanabilir (Sharma ve ark., 2018; Jain ve ark., 2018).

Oral mukozanın anatomik yapısı gereği oldukça damarlı yapıda olmasından dolayı filmler ilk geçiş etkisine uğramadan doğrudan oral kavitede absorbe olup sistemik dolaşıma katılabilirler, bu sayede etkin maddenin normalden daha düşük dozlanmasıyla birlikte etkin madde kaynaklı görülen yan etkilerde de azalma meydana gelmektedir (Dixit ve Puthli, 2009).

İlaç emiliminin tükürük sıvısı ile başlamasından dolayı hızlı etki söz konusudur ve oral yol boyunca tükürük sıvısı ile emilim devam ettiğinden ilaç biyoyararlanımı artmaktadır (Baskar ve ark., 2019).

Tat maskelenebilme özelliği sayesinde ağızda acı bir tat ya da kalıntı bırakmazlar. Bu sayede kötü tatlara sahip etkin maddelerin kullanım kolaylığı sağlanmış olmaktadır (Sharma ve ark., 2018).

Ayrıca filmler esnek, kırılğan olmayan, kolay taşınabilir/depolanabilir ve göreceli olarak oldukça ucuzdur ve katı dozaj formunda olduğundan dolayı stabilitesi depolama/taşıma süresi boyunca iyidir (Jain ve ark., 2018; Sharma ve ark., 2018).

1.1.2. Oral Filmlerin Dezavantajları

Oral filmlerin yüksek dozda kullanılması gereken etkin maddeler için taşıma kapasitesi uygun değildir, formülasyonu homojen şekilde bir film haline getirmek zordur (Jain ve ark., 2018). Formülasyon pH'sı oral pH'ya uymayan ve oral kavitede stabil kalmayan etkin maddeler için uygun değildir (Sharma ve ark., 2018). Ağız mukozasında belirli bir süre kalacağından dolayı acı/kötü tadı maskelemek gerekmektedir (Borges ve ark., 2015b) Yüksek bağıl neme sahip ortamlarda depolama/paketleme/nakliye kısımlarında stabilite problemleri gözlenmektedir (Borges ve ark., 2015b; Sharma ve ark., 2018).

1.2. Oral Filmlerin Formülasyon Bileşenleri

Oral filmlerde genel olarak aşağıdaki tabloda adı geçen (Çizelge 1.2.) formülasyon bileşenleri kullanılır.

Çizelge 1.2. Oral filmlerin yüzdeye karşılık formülasyon bileşenleri (Kathpalia ve Gupte, 2013; Khan ve Pandey, 2018).

Bileşen	Yüzde (a/a)
Etkin Madde	%5-30
Polimer	%40-50
Plastizer	%0-20
Yüzey Etkin Maddeler	y.m.
Tatlandırıcı	%3-6
Tükürük Uyarıcı Ajan	%2-6
Süper Dağıtıcılar	%8
Renklendiriciler	%1
Aroma Verici Ajanlar	%10

Literatürde tablodaki formülasyon bileşenleri kullanılarak 5-20 cm² boyutu aralığında, terapötik dozu 40 mg'ı geçmeyen, ağız mukozası pH'sına uygun ve ağız mukozasında çözünüp stabil kalabilen, tadı iyi, düşük molekül ağırlıklı homojen tekdüze film oluşturması önerilmektedir (Jain ve ark., 2018; Khan ve Pandey, 2018).

1.2.1. Oral Film Formülasyonlarında Kullanılan Etkin Maddeler

Oral filmlerde kullanılan etkin maddeler, formülasyon sonucunda istenen ilaç salım profiline bağlı olarak nanokristal, mikronize toz, jel, nanotüp gibi çeşitli formlarda bulunabilmektedir (Bilal ve ark., 2016). Oral filmin homojen olması ve oldukça hızlı bir şekilde çözünbilmesi için en çok tercih edilen form mikronize toz formudur. Kullanılacak olan etkin madde film formuna kolay bir şekilde entegre olabilmesi ve film formundan istenen özellikleri gösterebilmesi için en düşük dozda kullanılmalıdır (Khan ve Pandey, 2018). Film formunda kullanılan bazı etkin maddeler ve dozları Çizelge 1.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.3. Oral film formunda çalışılan bazı etkin madde örnekleri (Bharti ve ark., 2019; Bilal ve ark., 2016; Han ve ark., 2019; Prajapati ve ark., 2018).

Etkin madde	Doz(mg)	Endikasyon
Dekstrometorfan HCL	10-20	Antitusif
Difenhidramin	25	Antihistaminik
Zolmitriptan	2.5	Antimigren
Omeprazol	10-20	Proton Pompa İnhibitörü
Ketoprofen	12.5-25	Antienflamatuar
Famotidin	10	Antiasit
Zolmitriptan	62.5	Antimigren
Buspiron	80	Anksiyete
Donepezil	5	Alzheimer Tedavisi

1.2.2. Oral Film Formülasyonlarında Kullanılan Polimerler

Oral film formülasyonlarında farklı fizikokimyasal özelliklere sahip bir veya birden fazla birbiriyle uyumlu doğal veya sentetik polimerler (Çizelge 1.4.) kullanılmaktadır (Borges ve ark., 2015b).

Çizelge 1.4. Oral film formülasyonlarında kullanılan polimerler (Khan ve Pandey, 2018).

Doğal polimerler	Karbonhidratlar	• Sodyum aljinat • Maltodekstrin • Pullulan, pektin • Sodyum nişasta glikolat
	Protein	• Jelatin
	Reçine	• Polimerize reçine
	Polisakkarit	• Kitozan • Ksantan
Sentetik polimerler	Selüloz türevleri	• Mikrokrystal selüloz • Metil selüloz • Hidroksipropil metil selüloz • Sodyum karboksi metil selüloz • Kroskarmeloze sodyum
	Vinil polimer	• Polivinil alkol • Polivinil prolidon • Polietilen oksit
	Akrilik polimer	• Polimetil metakrilat

Kullanılacak olan polimerlerin seçiminde aşağıdaki kriterler önem taşımaktadır.

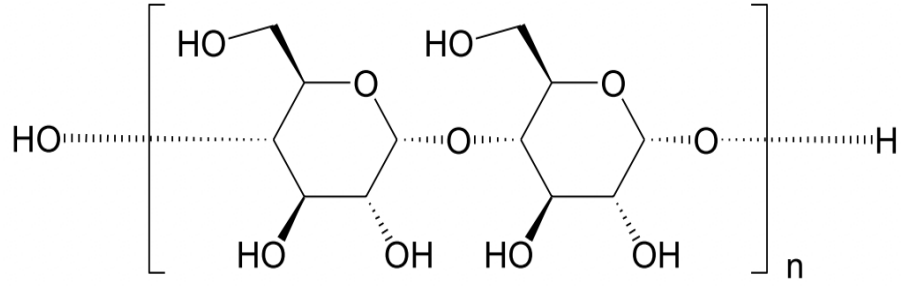
- Suda çözünebilir ve çözünme süresi optimum olan,
- Adeziv olmayan,

- Parçalanma süresi kısa olan,
- İlaç taşıma kapasitesi yüksek olan,
- Optimum kopma ve esneklik özelliklerine sahip olan,
- İyi yayılabilir özellik gösteren,
- Tahriş edici olmayan,
- Uzun süre stabil olan,
- Formülasyondaki diğer maddelerle geçimli olan ve toksik olmayan,
- Ucuz polimerler tercih edilir (Borges ve ark., 2015b; Karki ve ark., 2016; Khan ve Pandey, 2018).

1.2.2.1. Doğal Polimerler

1.2.2.1.1. Maltodekstrin

Maltodekstrin (MD); asit, enzimler veya her ikisinin bir kombinasyonu kullanılarak oluşturulan nişastanın kısmi hidrolizi ile üretilen uzun zincirli, yüksek molekül ağırlığına sahip bir karbanhidrat türevidir (Gopi ve ark., 2019). MD'ler, 20'den düşük dekstroz eşdeğeri (DE) olan nişastanın bozunma ürünleri olarak da tanımlanır. MD, doğrusal amiloz ve dallı amilopektin içeren nişasta olarak d-glikoz birimleri ile bağlanan genel formüle sahiptir (Dan Wu ve ark., 2018). MD yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığı formüllerde iyi çözünürlük ve düşük viskozite özellikleri gösterir (Farias-Pereira ve ark., 2020). Maltodekstrinler, dekstroz eşdeğerine bağlı olarak genellikle 140-180 °C aralığındaki camsı geçiş sıcaklığına sahiptir (Maidannyk ve ark., 2017).



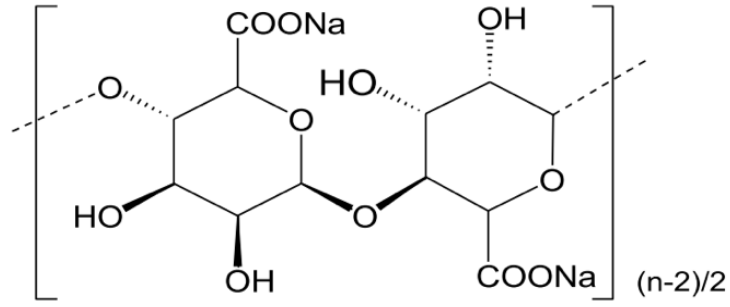
Şekil 1.1. Maltodekstrinin kimyasal yapısı (Lee ve ark., 2017).

Avantajları;

- Maltodekstrin, yüksek konsantrasyonlarda bile düşük viskoziteye ve iyi çözünürlüğe sahiptir (Farias-Pereira ve ark., 2020).
- Maltodekstrinler, ürünün; nem içeriği, pH, çözünürlük, higroskopiklik, camsı geçiş sıcaklığı, renk ve akışkanlık açısından stabilitesinin artmasına katkıda bulunurlar (Gänzle ve ark., 2016).
- Doğal nişasta ile karşılaştırıldığında, MD suda çözünür (Dan Wu ve ark., 2018).
- Viskozite, yapışkanlık ve kristalleşmeyi önleyici gücü azalırken çözünürlük ve ozmolalitesi artar (Dan Wu ve ark., 2018).

1.2.2.1.2. Sodyum Aljinat

Aljinik asit anyonik özellikte, doğal bir polimerdir. Aljinat ve aljin isimleriyle de kullanılmaktadır (Şen ve Kahraman, 2018). Aljinatlar, alg ve bakterilerden de elde edilebilirler, ancak günümüzde kahverengi deniz yosunlarından (*Phaeophyceae*, esasen *Laminaria*) ticari olarak temin edilmektedirler (Pawar ve Edgar, 2012). Negatif yüklü olma eğilimde ve geniş pH aralığına sahiptir (Şen ve Kahraman, 2018).



Şekil 1.2. Sodyum aljinatın kimyasal yapısı (Lee ve ark., 2017).

Aljinik asit ve kalsiyum aljinat suda çözünmez. Ancak aljinatın sodyum tuzu suda çözünmektedir. Çözünür hale geçmesi için protonlanmış karboksilik asit grupları ve pH belli bir değerin üzerinde olmalıdır. Ortamın iyonik gücü, polimer konformasyonunu, zincir uzamasını, viskoziteyi ve çözeltinin çözünürlüğünü etkilemektedir (Pawar ve Edgar, 2012).

Sodyum aljinatın çözünebilmesi için çapraz bağlama iyonlarının sulu serbest solvent olması gerekmektedir. Sodyum aljinat suda, organik çözücünde ve sulu organik çözücünde çözünme eğilimi göstermektedir. Ayrıca optimum ilaç salımı için hidrofobik-hidrofilik dengenin ayarlanmasını sağlayabilir (Pawar ve Edgar, 2012). Kuru toz halinde olan sodyum aljinat serin, kuru ve güneş almayan yerde birkaç ay raf ömrünü koruyabilir. Daha uzun süre stabilitelerini korumak için dondurucularda saklanması gerekmektedir. Aljinik asit formu sodyum aljinattan daha hızlı bozulmaktadır. Genel olarak aljinatlar pH 10'un üstünde ve pH 5'in altında oldukça hızlı bozulma göstermektedir (Pawar ve Edgar, 2012).

Avantajları;

- İyi film oluşturma kapasitesine sahiptir.
- Sodyum aljinatla oluşturulan filmler üstün berraklık ve iyi mekanik özellikler göstermektedir.
- Toksik ve immünojenik değildir.

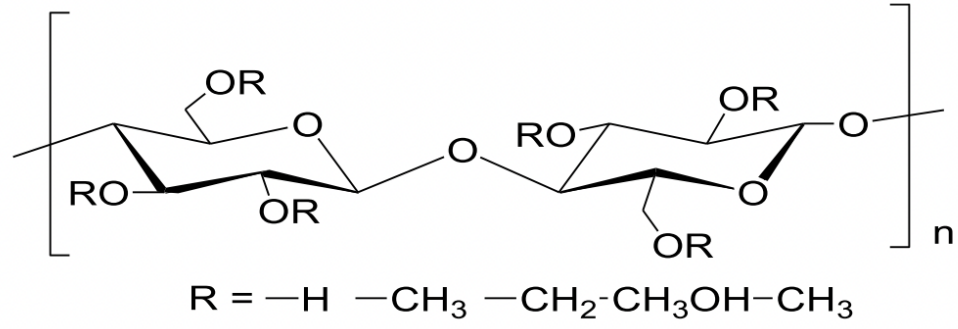
- Biyouyumlu ve biyoparçalanabilirdir.
- Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılabilir.
- Kalsiyum iyonları varlığında, kalsiyum ile kompleksleşerek daha iyi fiziksel özelliklere sahip film oluşturur (Dou ve ark., 2018).

1.2.2.2. Sentetik Polimerler

1.2.2.2.1. HPMC

Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), ilaç ve gıda endüstrilerinde geniş kullanım alanına sahip, güvenilir, selüloz kaynaklı sentetik bir polimerdir. HPMC ekspiyan olarak; kıvam arttırıcı, bağlayıcı, biyoadeziv veya çözünürlük arttırıcı olarak işlev görür. İyi film oluşturma özelliğine sahiptir. Bundan dolayı farmasötik film formülasyonlarında yaygın şekilde kullanılan bir yardımcı maddedir (Owusu-Ware ve ark., 2019).

HPMC'nin fizikokimyasal özellikleri; kokusuz ve tatsız, beyaz veya kremsi beyaz lifli veya taneli bir tozdur. Suda çözünebilir ve şeffaf süt beyazı renginde gözlenebilir bunun sonucunda da belirli bir viskoziteye sahip koloidal çözelti halinde bulunabilmektedir. Non- iyonik formda bulunan HPMC selülozik eterdir. Metal tuzları ve iyonik organiklerle reaksiyona girmez. Uzun süreli depolama sırasında pH 3-11 aralığında viskozitesi ve kararlılığı göreceliği olarak diğer polimerlerden daha iyi olduğu görülmektedir. Sulu çözeltileri enzimle dayanıklıdır. Kalitesi ve stabilitesi dekstrin, nişasta gibi diğer çok sık kullanılan polimerlere göre daha iyidir. %70 etanol veya soğuk su içerisinde çözünürken, sıcak suda pratik olarak çözünmeyip jelleşme gösterir (Huichao ve ark., 2014).



Şekil 1.3. HPMC'nin kimyasal yapısı (Lee ve ark., 2017).

HPMC, su veya su/çözücü karışımlarında, örneğin; etanol / su ve izopropil alkol/su içinde çözünür. Ek olarak, HPMC metilen klorür ve metil, etil veya izopropil alkoller, piridin karışımları gibi orta ila yüksek polariteye sahip sulu olmayan çözücüler içinde de çözülebilir. Metil pirolidon, kloroform ve metanol veya etanol karışımları, glasiye asetik asit, dimetilformamid veya dimetil sülfoksit (200), HPMC formülasyonlarının çözücü döküm ve spray drying dahil çeşitli yöntemlerle üretilebilir (Arca ve ark., 2018).

HPMC'nin Avantajları;

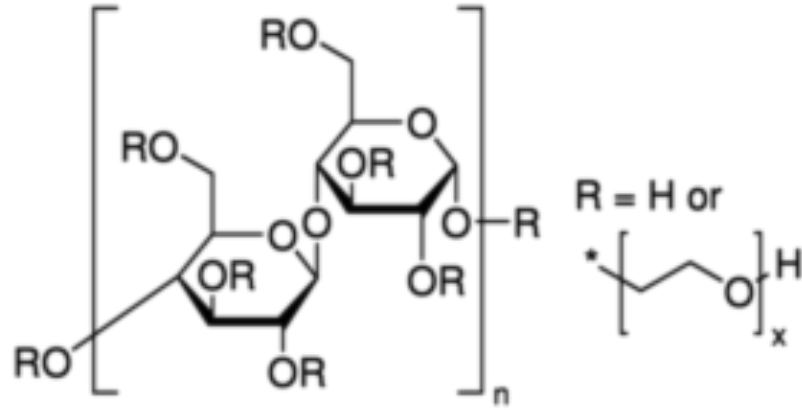
- Mekanik hasara dayanıklıdır.
- Kolay işlenebilir.
- Film oluşturma için uygun esnekliğe sahiptir.
- Su ve su ile çözücü karışımlarında kolay çözünür.
- Film oluşturma kapasitesi yüksek ve kolaydır.
- Toksik değildir.
- Mutajenik değildir (Owusu-Ware ve ark., 2019).

1.2.2.2.2. Hidroksietil Selüloz

Selüloz doğada bulunan ve tükenme olasılığı zor olan, toksik etkileri olmayan ve biyoparçalanabilir bir polimerdir. 2-Hidroksiselüloz da selüloz türevlerinden biridir. Kıvam arttırıcı, film eğilimine sahip biyolojik olarak uyumlu bir maddedir (Hafıza ve Isa, 2017).

Hidroksietil selüloz, eczacılık alanı dahil olmak üzere birçok alanda yararlı olan ve kullanılan iyonik olmayan bir selüloz eterdir. Alkali selülozun etilen oksitle reaksiyonu sonucu işlemde geçmesiyle heterojen olarak elde edilir. Antibakteriyel özelliğe sahip parçalanabilir bir polisakkarittir (Martínez-Richa, 2012). Stabilizör, süspansiyon ajanı, bağlayıcı olarak kullanılmasının yanında film yapısını kalınlaştırmak için ve kolloid yapısının korunması için formülasyonlarda yer alan bir ajandır. Moleküler yapısındaki hidroksil grupları onun suda daha iyi çözünür bir molekül olmasını sağlar (Taghizadeh ve Seifi-Aghjekohal, 2015).

Eczacılık sektörünün dışında boya, tekstil, kozmetik gibi sektörlerde kullanılan 2-Hidroksietil selülozun ticari olarak kullanıldığı bütün ürünler yüzey aktif maddeler içerir. Film formülasyonlarının içerisine 2-Hidroksietil selüloz eklenmesi topaklaşmayı arttırabilir. Bu durumda polimer maddenin molekül ağırlığı, kimyasal karakteri, yüzeyin saflığı, çözünürlüğü, ortamın pH'ı ve iyonik kuvveti önem taşır (Grza ve Matusiak M Paszkiewicz, 2018).



Şekil 1.4. Hidroksietil selülozün kimyasal yapısı.

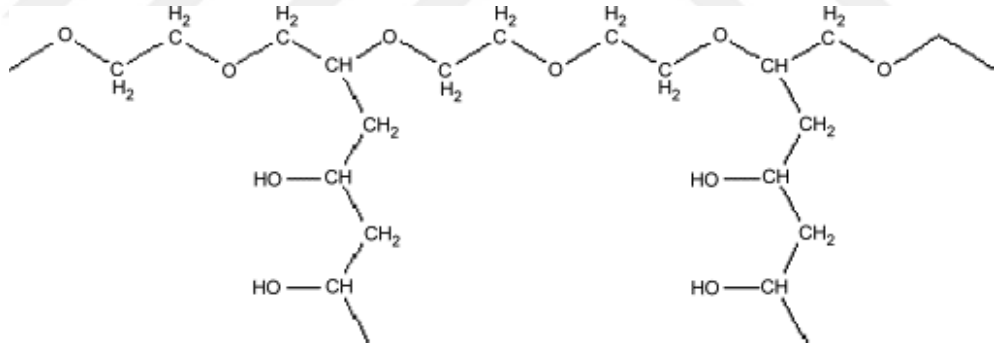
1.2.2.2.3. Kollicoat IR ®

Katı dispersiyonlarda gerçekleşen çok fazla çalışmaya rağmen son 40 yılda polimer taşıyıcıların sayısı hala oldukça azdır. Genellikle polietilen glikol veya polivinil prolidon içeren preparatların kullanımı hakkında daha fazla çalışma olmasına rağmen yeni taşıyıcı maddelerin keşfi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Kollicoat IR® hızlı salım gösteren preparatlar için yeni geliştirilen farmasötik yardımcı maddeler arasında yer almaktadır. Polivinil alkol-polietilen glikol kopolimeri olarak kaplama polimeri olarak geliştirilmiştir. İyi film oluşturma özelliğine sahip bu ekspiyan hidrofilik bir maddedir ve bu nedenle suda kolayca çözünür. Yapısı noniyonik olduğundan mide-bağırsak sistemi boyunca çözünürlüğü pH'a bağlı olarak değişmez. Suyun yüzey gerilimini azaltır ve selüloz türevlerine göre viskozitesi artan polimer konsantrasyonuna rağmen düşük olarak kalır. Dezavantaj olarak polar olmayan çözücülerde çözünürlüğü düşüktür ve bu durum spray drying gibi yöntemlerle katı dispersiyon hazırlama olasılığını düşürebilir (Janssens ve ark., 2007).

Çizelge 1.5. Kollicoat IR ®'nin fizikokimyasal özellikleri (Nagar, Chauhan ve Yasir., 2012).

Fiziksel Formu	Serbest Akışlı Toz
Moleküler Ağırlığı	Yaklaşık 45.000 dalton
Sudaki Çözünürlüğü	>50%
0,08 N HCl	>50%
pH 6,8 Fosfat Tamponu	>50%
pH (%20'lik Solüsyonu)	6,7
Viskozitesi (%20'lik Solüsyonu)	115 mPas
Erime Sıcaklığı	209 °C
Film Oluşumu	Temiz, şeffaf film

Bu özelliklerinden dolayı selüloz türevlerinden çok daha düşük viskoziteli ve daha esnek filmler yapılmasında ve katı konsantrasyondaki tablet çekirdeklerinde kolayca uygulanabilir.



Şekil 1.5. Kollicoat IR ®'nin kimyasal yapısı.

1.2.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Diğer Yardımcı Maddeler

1.2.3.1. Plastizerler

Plastizerler formülasyonun hem mekanik hem de fizikokimyasal özelliklerini etkileyen en önemli yardımcı maddelerden biridir. Formülasyonda kullanılan polimerin camsı geçiş sıcaklığını düşürerek uzama ve gerilme direncinin optimum seviyede olmasına yardımcı olmaktadır. Bunun sonucunda olan değişiklik sayesinde de esneklik ve kırılmalık yüzdelerinde olumlu değişiklikler meydana getirmektedir. Ayrıca etkin maddenin emilimi ve çözünürlüğünü iyileştirmektedir. Plastizlere örnek olarak gliserol, sorbitol, mannitol, propilen glikol, düşük moleküler ağırlıklı polietilen glikoller, dimetil-dietil-dibutil ftalat türevleri, sitrik asit ve esterleri ile makrogol örnek verilebilir. Sorbitol, mannitol, gliserol gibi bazı plastizerler tatlandırıcı bileşenlerin etkinliğini arttırmaktadır. Kuru polimer ağırlığına %0-20 oranlarında eklenmektedir (Lee ve ark., 2017; Wasilewska ve Winnicka, 2019).

1.2.3.2. Tatlandırıcılar

Özellikle pediatrik hastalar için oral kavitede belirli bir süre kalması uygun görülen ilaçların tatlandırılması oldukça önemli bir husustur. Tatlandırıcılar doğal ve yapay olarak ayrılmaktadır. Dekstroz, fruktoz, glikoz, maltoz doğal tatlandırıcılara örnektir. Fruktoz, sorbitol ve mannitolden daha tatlı olduğundan dolayı oral kavitede tadı daha baskındır. Bu yüzden fruktoz diğer tatlandırıcılara göre daha çok tercih edilmektedir. Yapay tatlandırıcılar kendi içerisinde birinci nesil tatlandırıcılar sakarin, siklamat ve aspartam iken ikinci nesil tatlandırıcılar ise Asesülfam-K, sukraz, alitam ve neotamdir. Kuru polimer ağırlığına %3-6 oranlarında eklenmektedir (Lee ve ark., 2017).

1.2.3.3. Tükürük Uyarıcı Ajanlar

Oral yoldan alınan filmin dağılmasını sağlamak amacıyla, tükürük üretimini arttırmak için formülasyona eklenmektedir. Genel olarak en çok asit türevi olan sitrik asit, malik asit, laktik asit gibi asitler tükürük uyarıcı olarak kullanılmaktadır (Irfan ve ark., 2016). Tükürük uyarıcı ajanlar tek başına ya da kombine halinde kuru formülasyon ağırlığının %2-6'sı oranında eklenmektedir. Gerekğinde sentetik ya da doğal tatlandırıcılarda tükürük uyarıcı olarak kullanılmaktadır (Bilal ve ark., 2016).

1.2.3.4. Aroma Vericiler

Her yaş grubundan insan için ağızda bırakılan tat aroması oldukça önemlidir. Baskılamak istenilen tadın yoğunluğuna bağlı olarak tek başına veya kombine halinde esansiyel yağlar, suda çözünür mentol özleri, nane, narenciye, ekşi meyve ve tatlı şekerleme aromaları verilmektedir. Film formülasyonuna %10 oranında eklenmektedir (Baskar ve ark., 2019; Bilal ve ark., 2016).

1.2.3.5. Renklendiriciler

Film formülasyonlarında renklendirici olarak pigmentler kullanılmaktadır. FD & C onaylı doğal renklendirme ajanları, titanyum dioksit, silikon dioksit gibi pigmentler, oral film formülasyonlarında kullanılmaktadır. En sık kullanılan renklendiren pigment ajanı titanyum dioksittir. Formülasyona eklenme oranı %1'i geçmemelidir (Irfan ve ark., 2016).

1.2.3.6. Yüzey Etkin Maddeler

Yüzey etkin maddeler filmin istenilen sürede ıslanıp çözünmesini sağlamak amacıyla formülasyona eklenmektedir. En sık kullanılan yüzey etkin maddeler sodyum lauril sülfat ve benzalkonyum klorür, Poloksamer 407'dir (Irfan ve ark., 2016).

1.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonlarında Kullanılan Üretim Yöntemleri

Etkin madde ve yardımcı maddelerin fizikokimyasal özelliklerine göre seçilen ağızda dağılan filmlerin üretim yöntemleri aşağıda verilmiştir;

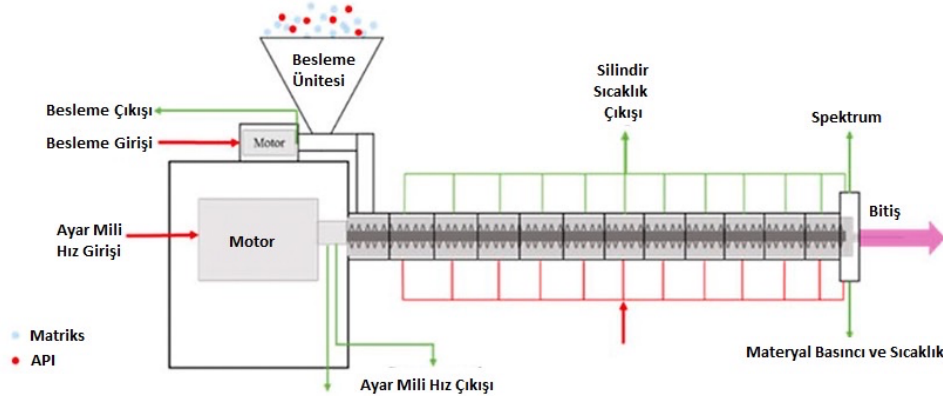
1. Sıcakta Eriterek Ekstrüksiyon (Hot- Melt Extrusion)
2. Çözücü Buharlaştırma (Solvent Casting)
3. Yarı-katı Buharlaştırma (Semi-Solid Casting)
4. Katı Dispersiyon Metodu (Solid dispersion)
5. Silindir Metodu (Cylinder method)
6. Baskı (Printing) Yöntemi

1.3.1. Sıcakta Eriterek Ekstrüksiyon (Hot- Melt Extrusion)

Etkin madde, polimerler ve diğer yardımcı maddelerin kuru haldeyken karıştırılıp, karışımın ısıtılarak eritilmek üzere sıcak hazneye doğru ilerlemesiyle meydana gelen yöntemdir. Karışımın erimesiyle birlikte herhangi bir çözücü içermeden erimiş kütle ekstrüder burgularda geçişi sayesinde homojen bir yapı meydana getirir. Oluşan homojen yapıya uygun, sıcaklık düşürülerek film oluşturulur.

Oluşan film kullanılabildiği kadar desikatörde bulundurulabilir. Bu teknikle üretim genellikle granül, sürekli salım yapan tabletler, transdermal ve transmukozal dozaj formlarının üretimi için kullanılır. Bu yöntem kullanırken filmi dökme hızı ve kurutma süresinin optimum seviyelerde tutulması önemlidir. Karışım kütlelerinin düşük sıcaklıklarda oldukça kısa süre kalması, organik solvan bulunmaması, tekrarlanabilirliğinin olması, minimum seviyede ürün israfı çıkarması, çalışma parametrelerinin kontrolünün kolay ve ürün ölçek büyütme olasılığının oldukça iyi olması avantajları arasındadır (Panda ve ark., 2012).

Çözücü kullanmamak için gerçekleştirilen alternatif bir yöntemdir. Filmin son nihai halindeki boyut, kalınlık ve ağırlıklarını, film kalıbı dışında silindirin bulunan ekstrüderi farklı şekilde geren makinenin geometrisi ve dönme hızı da etkilemektedir. Kullanım avantajlarına rağmen polimer ve etkin maddelerin ısıya duyarlı olması ve bunun sonucunda camsı geçiş sıcaklığının ayarlanamamasından dolayı sıcakta eriterek ekstrüzyon yöntemi kullanımı örnekleri oldukça kısıtlıdır (Musazzi ve ark., 2020). Sıcakta eriterek ekstrüzyon yönteminde kullanılan ekstrüderin şeması Şekil 1.6. ile gösterilmiştir.

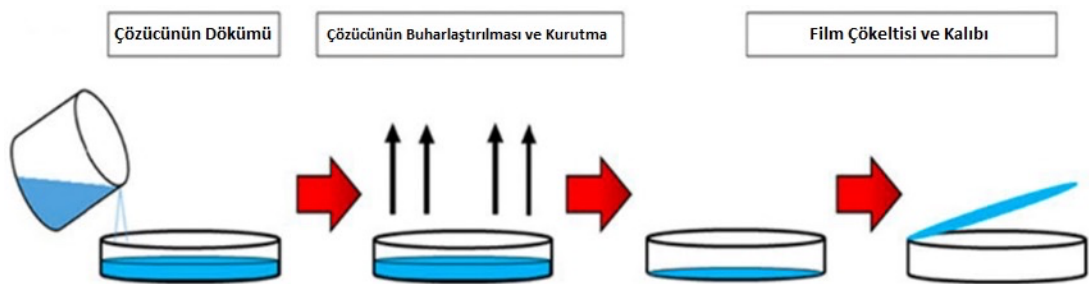


Şekil.1.6. Sıcakta eriterek ekstrüzyonu yönteminin uygulanması (Lee ve ark., 2017).

1.3.2. Çözücü Buharlaştırma (Solvent Casting)

Suda çözünen etkin madde, polimerler ve diğer yardımcı maddelerin homojen şekilde karıştırılıp uygun petri kaplarına döküldükten sonra formülasyondaki maddelerin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak belirli bir zaman boyunca filmlerin kurutulması ve sonrasında yüksek ısıya maruz bırakılıp formülasyondaki çözücünün uzaklaştırılması sonucunda uygun boyutlarda filmin kesilmesi ve paketlenmesiyle meydana gelen üretim yöntemidir (Irfan ve ark., 2016).

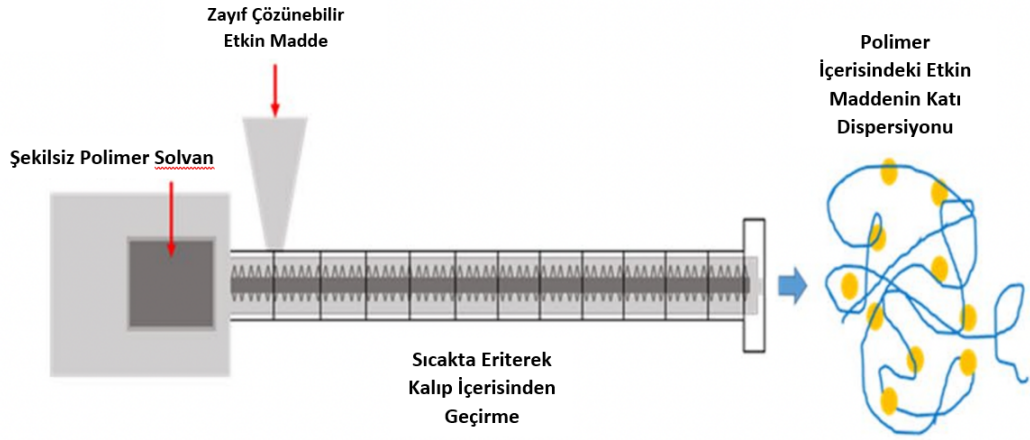
Kullanım kolaylığı ve özel ekipman gerektirmemesinden dolayı en sık kullanılan film üretim yöntemlerindendir. Formülde ısıya karşı hassas maddeler kullanıldığında kurutma sıcaklığı kontrol edilmelidir. Eğer ısıya hassas maddeler varsa, film elde edilebilmesi için uygun bir değerde viskozite oluşturması ve gereken en düşük sıcaklıkta kurutma yapılması gerekmektedir. Çözücü buharlaştırma aşamasında çözücüye uygun sıcaklık uygun süre boyunca uygulanmazsa artık çözücü formülde kalabilir ve bunun sonucunda da filmin kararlılığı ve mekanik özellikleri önemli derecede etkilenebilmektedir. Bu nedenden ötürü kontrol aşamalarında çözücünün tam olarak buharlaştığından emin olunması gerekmektedir (Lee ve ark., 2017). Şekil 1.7.'de çözücü buharlaştırma yöntemi şematize edilmiştir.



Şekil.1.7. Çözücü buharlaştırma yönteminin uygulanması (Lee ve ark., 2017).

1.3.3. Yarı-katı Buharlaştırma (Semi-Solid Casting)

Yarı katı buharlaştırma yöntemi, çözücü buharlaştırma yöntemine benzer özellikler içermektedir (Şekil 1.8.). Farklı olarak hem hidrofilik hem de hidrofobik olarak 2 ayrı polimer karışımından meydana gelmektedir. Öncelikle hidrofilik film oluşturu bir polimerden oluşan çözelti hazırlanır. Hazırlanan çözeltiye amonyum veya sodyum hidroksit içerisinde hazırlanan ve asitte çözünmeyen polimerlerden örneğin, selüloz asetat ftalat vb. oluşan karışım çözeltiye eklenir. Çözünür film oluşturu polimer çözeltisinin asitte çözünmeyen polimere oranının 1:4 olması gerekmektedir. Karışımın uygun vizkoziteye sahip jel formuna erişebilmesi için formülasyona uygun plastizer eklenmesi gerekir. Son olarak, jel kütlesi ısı kontrollü tamburlar kullanılarak dökülmektedir. Filmin kalınlığı yaklaşık 0,015–0,5 inç olmalıdır (Bilal ve ark., 2016; Lee ve ark., 2017).

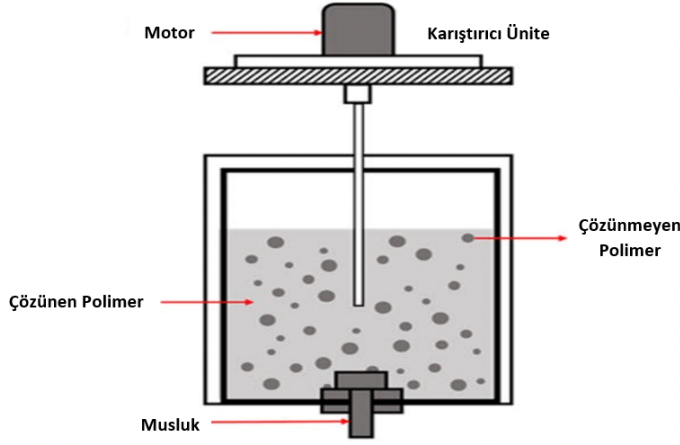


Şekil 1.8. Yarı-katı buharlaştırma uygulanması(Lee ve ark., 2017).

1.3.4. Katı Dispersiyon Metodu (Solid dispersion)

Katı dispersiyon metodunda bir veya birden fazla etkin madde uygun bir çözücüde çözündürülür daha sonra katı dispersiyon elde edebilmek için 70 °C'nin altında PEG eriği taşıyıcısının içerisine eklenmesi prensibine dayanmaktadır (Şekil 1.9.). Etkin madde/maddeler ve kullanılan çözücü PEG ile reaksiyona girmemelidir.

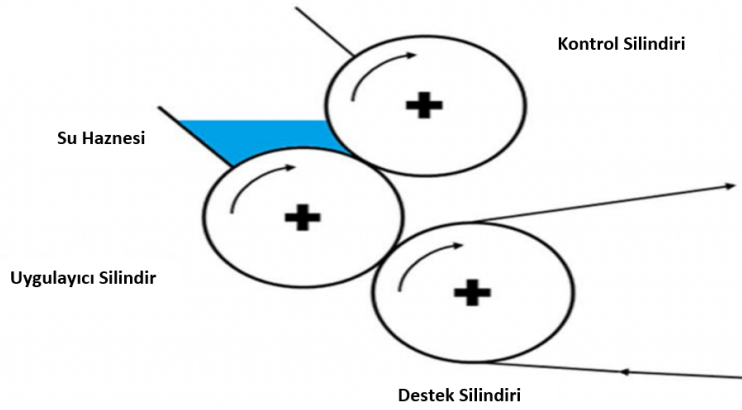
Hidrofobik yapıdaki etkin maddelerin çözünmelerini ve biyoyararlanımı arttıran bir sistem olması avantajları arasındadır (Bilal ve ark., 2016; Lee ve ark., 2017).



Şekil 1.9. Katı dispersiyon metodu uygulanması (Lee ve ark., 2017).

1.3.5. Silindir Metodu (Rolling method)

Silindir metodunda formülasyonda kullanılması kararlaştırılan polimerler öncelikle su ya da su/alkol karışımı içinde süspande hale getirilir. Daha sonra süspansiyon ölçüm silindirinden geçirilir ve ölçüm pompaları aracılığıyla etkin madde süspansiyon içerisine eklenip karıştırılır (Şekil 1.10.). Homojen karışım sağlandıktan sonra ölçüm silindiri oluşacak olan filmin kalınlığını belirler. Son aşamada film alt katmanda oluşur ve destek silindiri aracılığıyla toplanma bölümüne doğru ilerler. Filmler formülasyon yapısına bağlı olarak alttan ısı uygulamalı ya da oda koşullarında kurumaya bırakılarak nihai hallerine ulaşmaktadır (Lee ve ark., 2017).



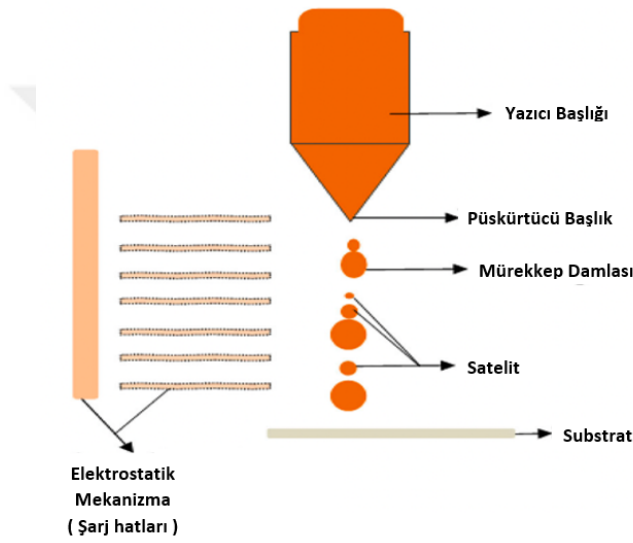
Şekil 1.10. Silindir metodu uygulaması (Lee ve ark., 2017).

1.3.6. Baskı (Printing) Yöntemi

Geleneksel film üretim yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen katmanlı üretim yöntemidir (Şekil 1.11.). Üç boyutlu baskı olarak “3D printing”, fleksografik baskı (flexographic printing), mürekkep püskürtmeli baskı (inkjet printing) olarak kendi içinde film formülasyon özelliklerine göre ve üretim yöntemini geliştirmek adına çeşitlenmiştir (Suresh Gupta ve ark., 2021).

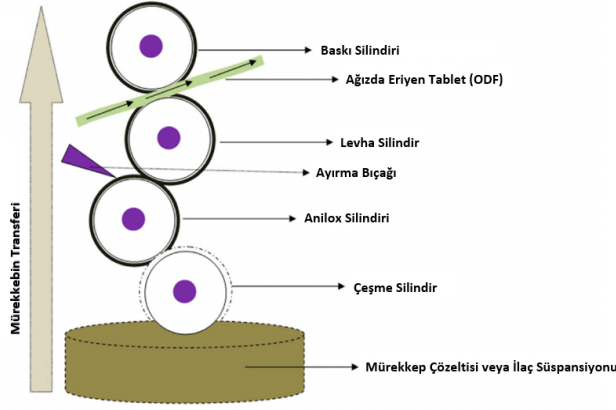
Üç boyutlu baskı olarak “3D printing” yöntemi uygulama kolaylığı ve düşük maliyet gerektirmesi açısından avantajlıdır. Filmlerin ağırlıkları oldukça hafif olurken fizikokimyasal açıdan da dayanıklı filmler elde edilmektedir. Mürekkep püskürtmeli baskı ile arasında benzerlik olduğu kadar farklılıklarda vardır. Örneğin 3D printing de yazılımcı olarak bilgisayar kullanılıp, çeşitli yazılım programları (Onshape, Solidworks, Creo parametric, AutoCAD, Autodesk, vb) kullanılarak sanal ortamda filmin üç boyutlu olarak tasarımı yapılmaktadır. Daha sonra dosya uygun formatlarda dosyalara dönüştürülerek iki boyutlu yatay kesitlere ayrılıp film haline getirilmektedir. 2015 yılında ilk 3D baskılı olarak FDA tarafından Levetirasetam (Spritam®) içeren film onaylanmıştır (Suresh Gupta ve ark., 2021).

Mürekkep püskürtmeli baskı (inkjet printing) yöntemi 2 boyutlu olarak üretim yapan baskı tekniğidir. Mikrogram dozlarda kullanılması amaçlanan filmlerde tercih edilir. Etkin maddenin içinde dağılmış olduğu homojen sıvı 1 nozzle boyutunda olan delikten direk olarak alt tablaya damladığı anda uygun kalınlık ve doğrulukta ince film oluşturmaktadır. Genellikle pahalı etkin maddeye sahip formülasyonlarda, insan hücre ve dokularının DNA dizilerinin basımında, ilaç keşif ve geliştirme aşamalarında tercih edilmektedir (Suresh Gupta ve ark., 2021).



Şekil 1.11. Mürekkep püskürtmeli baskı yöntemi (Suresh Gupta ve ark., 2021).

Fleksografik baskı (flexographic printing) yöntemi (Şekil 1.11.) endüstriyel ilaç alanında kullanılmaya uygun bir yöntemdir. Yöntemde etkin madde ve diğer yardımcı maddelerinin süspansiyon veya çözeltisi kaynak silindiri tarafından alınıp aniloks silindire aktarılır, aniloks silindirinden de sırasıyla plaka silindiri ve en son olarakta baskı silindirine iletilen formülasyon, uygun basınç altında film haline dönüştürülmektedir (Suresh Gupta ve ark., 2021).



Şekil 1.12. Fleksografik baskı yöntemi uygulanması (Suresh Gupta ve ark., 2021).

1.4. Oral Film Formülasyonları Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Çalışmaları

1.4.1. Kalınlık

Bir filmin kalınlığı kalibre edilmiş dijital mikrometre, vernier kumpas, vida ölçer, mikroskop (özel yazılımla), dijital kamera veya SEM görüntüleri ile ölçülebilmektedir. Filmin kalınlığının filmin her köşesinde homojen olması doz homojenitesi açısından önem arz etmektedir. Filmlerde kalınlık tekdüzeliğini kontrol etmek için genellikle 20 film incelenmektedir. Filmin orta ve kenar bölgelerinden genellikle üç kez bakılan ölçümlerin sonucu ortalama alınarak hesaplanmaktadır. Filmde yapılan miktar tayini sonucunda beklenen etkin madde oranı %85-115 aralığında olmalıdır (Irfan ve ark., 2016; Wasilewska ve Winnicka, 2019).

1.4.2. Etkin Madde İçeriği ve Tekdüzeliği

Filmin doz homojenliğini tespit etmek için farmakopelerce uygun olan testler 20 adet film üzerinde yapılmaktadır. Etkin madde içeriği %85-115 aralığında olması beklenmektedir (Irfan ve ark., 2016).

1.4.3. Mekanik Kontroller

Gerilme Direnci

Filmler üstünde yapılan en önemli mekanik kalite kontrollerinden biri gerilme direnci testidir. Test, filmin ayrılincaya kadar problemler arasında sabit hızda gerilmesi prensibine dayanmaktadır (Lee ve ark., 2017; Irfan ve ark., 2016).

$$\text{Gerilme direnci} = \frac{\text{Kırılma anındaki kuvvet} \times 100}{\text{Film kalınlığı} \times \text{Film genişliği}}$$

Gerilme Yüzdesi

Film üzerine uygulanan kuvvet sonucunda, filmin boyutunda ve esnekliğinde değişim oluşmaktadır. Formülasyonda kullanılan plastizerler kantitatif olarak uzamayı etkilemektedir (Irfan ve ark., 2016).

$$\text{Gerilme yüzdesi} = \frac{\text{Film boyundaki uzama} \times 100}{\text{Film başlangıç boyu}}$$

Elastik modül (Young Modulus)

Elastik modül, filmin deformasyonlara karşı tepkisini ve gerilmesini oranlayarak, filmin sertliği hakkında bilgi vermektedir (Wasilewska ve Winnicka, 2019). Eğer yüksek gerilme direnci ve yüksek elastik modül değeri elde edilmiş ise, bu sonuçtan filmin kırılğan ve sert olduğu anlaşılmaktadır (Irfan ve ark., 2016).

$$\text{Elastik modül} = \frac{\text{Eğim} \times 100}{\text{Film kalınlığı} \times \text{Çapraz kafa hızı}}$$

Yırtılma Direnci

Filmin yırtılmaya karşı gösterdiği dayanıklılık olarak tanımlanmaktadır. Filmin dayanıklılığını ölçmek için sabit oranda deformasyona maruz bırakılmaktadır. Uygulanan maksimum kuvvet miktarı newton değerinden hesaplanmaktadır (Wasilewska ve Winnicka, 2019).

Katlanma Direnci

Bir filmin mekanik özellikliği hakkında fikir sunmak amacıyla defalarca aynı yerden katlanması sonucunda kırılana kadar yapılan işlemdir. Formülasyondaki plastizer miktarı ve türü katlanma direncini etkilemektedir. Katlama sayısı hesaplanarak direnç ölçülmektedir. Katlanma direnci ne kadar yüksekse film o kadar dayanıklıdır (Irfan ve ark., 2016).

1.4.4. Adezif özellikler

Adezif özelliklerin incelenmesinde filmde kesilen şeritlerin başka kağıt şeritlere uygun aletler kullanılarak yapıştırılmasına dayalı testler kullanılmaktadır (Irfan ve ark., 2016). Bu amaçla en çok kullanılan yöntemlerden biri de tekstür analiz cihazlarının mukoadesyon problemleri kullanılarak yapılan adezyon testidir. Bu test formülasyonun mukozal membrandan ya da mukozayı taklit eden yüzeyden kopmasını sağlayan kuvvet ve/veya zamanın ölçülmesini içeren doğrudan ölçüm metodudur. Sonuçlar kopma kuvveti ve adezyon işi (eğri altında kalan alan) ile değerlendirilir. (Alaei ve Omidian, 2021).

1.4.5. Dağılma Zamanı

Filmin özelliklerine uygun olarak, farmakopelerce uygun görülen dağılma testi aparatları kullanılarak hesaplanmaktadır. Dağılma süresi formülden formüle değişmekle birlikte genellikle 5 ila 30 saniye aralığında olması uygun görülmektedir (Irfan ve ark., 2016).

1.4.6. Çözünme Hızı

Filmin özelliklerine uygun olarak farmakopelerce uygun görülen sepet veya palet metodu kullanılmaktadır. Palet metodu kullanımında filmin dissolüsyon ortamının yüzeyinde yüzme ihtimalinin fazlaca olması nedeniyle genellikle sepet metodu tercih edilmektedir (Irfan ve ark., 2016).

1.4.7. Nem

Filmde oluşan nem kaybını hesaplamak için; 2 cm² boyutunda kesilen film parçası tartıldıktan sonra 72 saat boyunca desikatöre konulmaktadır. Desikatörden çıkarılan filmin tekrardan tartımı yapıldıktan sonra aşağıda gösterilen formüle göre nem kaybı hesaplanmaktadır (Irfan ve ark., 2016).

$$\text{Nem kaybı (\%)} = \frac{\text{İlk ağırlık} - \text{Son ağırlık} \times 100}{\text{İlk ağırlık}}$$

1.4.8. Temas Açısı

Filmin yüzeyine oda sıcaklığında bir damla distile su damlatılıp 10 saniye içerisinde su damlasının farklı görüntüleri dijital kamera yardımıyla çekilmektedir. Gonyometre cihazı yardımı ile temas açısı ölçümleri en az beş kez yapılmaktadır (Irfan ve ark., 2016).

1.4.9. Morfolojik özellikler

Filmin tüm yüzeylerini ve iç yapısını görüntülemek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmaktadır. SEM sayesinde filmin kristal yapısı, film yüzeyinin pürüzlülük düzeyi, etkin madde dağılımı hakkında görüntü elde edilmektedir (Lee ve ark., 2017).

X-ışını kırınımı (XRD) cihazı sayesinde etkin madde ve polimerlerin kristellenmeleri ve birbirleri arasında gözlenecek değişimler ve uyum hakkında pikler elde edilmektedir (Lee ve ark., 2017).

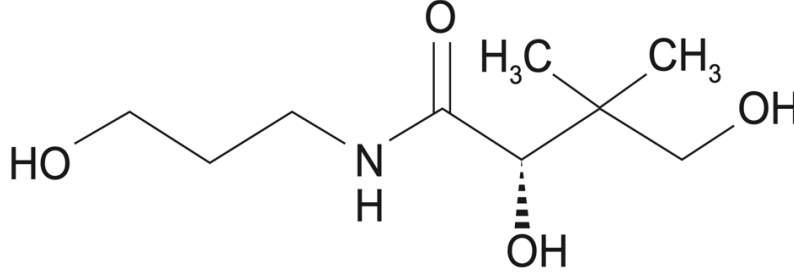
Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) etkin madde ve polimerlerin birbirleriyle uyumlarını incelemek, saf halde kristellenmelerini ve fiziksel özelliklerini değerlendirmek için DSC'den termogramlar elde edilmektedir (Lee ve ark., 2017).

1.4.10. Organoleptik Özellikler

Hasta uyuncu açısından filmin tadı oldukça önemlidir. Bu analizler in vitro olarak biyokimyasal, biyomimetik ve iyon seçici dedektörler kullanılarak yapılabilmektedir. Ancak en güvenilir test in vivo olarak gönüllü insanlarda yapılan testtir (Wasilewska ve Winnicka, 2019).

1.5. Dekspantenol

1.5.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri



Şekil 1.13. Dekspantenol'un kimyasal formülü.

Kimyasal isimleri: Dekspantenol, Pantenol, Pantenoik Alkol

CAS- no : 81-13-0

IUPAC Adlandırması: 2,4-dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetilbutanamid

Kapalı Formülü: C₉ H₁₉ O₄ N

Molekül Ağırlığı: 205,3 g/mol

Çözünürlük: Suda ve alkolde oldukça iyi çözünme gösterirken, yağlarda nerdeyse hiç çözünmemektedir. Sıvı hallerde en stabil formu pantotenik asit formudur (Ebner ve ark., 2002).

Fizikokimyasal Özellikleri: Şeffaf görünümlü, hafif karakteristik kokusu olan, higroskopik, viskoz bir sıvıdır. Suda %5'lik çözeltisinin pH değeri pH 10.5'i geçmemektedir. Hava ile teması olmayan kaplarda saklanması gerekmektedir (Martindale., 36.)

1.5.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Dekspantenol, B kompleks vitaminlerinden vitamin B5'in üyesi olan, fibroblast proliferasyonunu aktive eden, yara iyileşmesinde yeniden epitelizasyonu hızlandıran ve mukoza zarlarını ve cildi nemlendiren ve koruyan pantotenik asitin alkolik analogudur. Yetişkin ve pediatrik kullanımına uygun olarak yara iyileştirici, cilt yenileyici, emoliyan etkisiyle krem, merhem, damla, jel, losyon, çözelti, sprey formlarıyla topikal olarak kullanılırken; ağız ve boğaz tahrişleri için oral yoldan pastili ve vitamin olarak parenteral olarak piyasada çeşitli farmasötik dozaj formlarında kullanılmaktadır (Proksch ve ark., 2017).

Ayrıca farmakolojik kullanım olarak;

- Oküler cerrahide, gözün kornea ve konjonktival lezyonlarında,
- Burun ve boğaz mukozal lezyonlarında adjuvan olarak ağrıyı önleme ve azaltma amacıyla,
- Postoperatif enteroparezde sistemik etki yaratmak için,
- Yanan ayak sendromunda,
- Multivitamin preparatlar destek olarak intraenteral ve parenteral beslenme içeriklerinde de bulunmaktadır (Ebner ve ark., 2002).

Dekspantenol topikal kullanımlarda %2-5 oranlarında kullanılması uygunken, oral yoldan kullanımda istenen sistemik etkiye bağlı olarak 250-500 mg aralığında doz uygun görülmektedir (Ebner ve ark., 2002).

Dekspantenolun yapısında olan pantotenik asit karbonhidrat, yağ, nitrojen gibi çeşitli metabolizma yollarında aktif rol oynayan koenzim A'nin bir bileşenidir. Ayrıca pantotenik asit glutatyon (GSH), koenzim A ve adenosin-5'-trifosfat (ATP) sentezlerini arttırmaktadır. Pantotenik asit serbest oksijen radikallerine hedeflenerek radikallerin azaltılması sonucunda antienflamatuvar etki yaratmaktadır. Dekspantenol ise pantotenik asidin alkol formunda olmasından dolayı antienflamatuvar etkinliği

pantotenik asitten daha fazla olmaktadır. Hücresel düzeyde metabolizma yollarına yaptığı bu değişiklikler hücre savunması, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı önemli oranda olumlu olarak etkilemektedir (Bayrak ve ark., 2012; Ermis ve ark., 2013).

1.5.3. Miktar Tayini Yöntemleri

Dekspantenol yapısında kromoforlar olmamasından dolayı yüksek dalga boyunda düşük molar absorptivite göstermektedir. Farmasötik preparatlarda susuz titrimetrik yöntem, kalorimetrik titrasyon; kozmetik ve farmasötik preparatları için diferansiyel puls voltametri; alkol formu tayini için gaz/sıvı kromatografi yöntemi; ayrıca süperkritik sıvı kromatografisi, kapiler elektroforez ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi çeşitli yöntemler analiziyle miktar tayini yapılmaktadır (Kulikov ve Zinchenko, 2007; Lomenova ve ark., 2018).

1.5.4. Literatürlerde Dekspantenol ile Yapılan Çalışmalar ve Dekspantenolün Ticari Müstahzarları

Yapılan bir çalışmada dekspantenolün yara iyileştirici özelliğini desteklemek amacıyla formülasyona allantoin, resveratrol ve kafeik asitin yanısıra yardımcı maddeler olarak biyoyumlu ve toksisitesinin az olması, çapraz bağ kapasitesinin fazla olmasından dolayı PVA (polivinilalkol) ve PVA ile bağ kuracak olan malik asit, maleik asit, süksinik asit ve aspartik asit eklenerek dört farklı formülasyondan hidrojel oluşturulup yapılan yara iyileştirici filmin üzerinden bu biyoaktif bileşenlerin sürekli salım yapmasıyla hızlı olarak yara iyileştirme amaçlanmıştır. Filmler üzerinde gerilme direnci, çekme, kopma, nem ve young modül hesaplamaları yapılmıştır. PVA ve aspartik asitli filmlerin esnekliğinin düşük, kırılgenliklerinin yüksek ve sert olduğu görülürken; süksinik asit ve PVA'nın olduğu formülasyonda çekme kuvvetinin en yüksek olduğu ve diğer yardımcı maddelerinde PVA ile çapraz bağ kurarak filmin mekanik özelliklerini iyileştirdikleri görülmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda çıkan sonuçlara göre salımın tüm maddeler için oldukça iyi olduğu ve kullanılan dört

yardımcı maddeler değiştirilerek yapılan dört farklı formülasyonunda denekler üzerinde yaraların iyileşmesinin hızlandırıldığı görülmektedir (Ávila-Salas ve ark., 2019).

Bir diğer çalışmada ise farklı suşlar tarafından enfekte edilmiş bölgelere, antibiyotiklerle birlikte dekspantenol ve propolis formülasyonlarının biyofilm oluşturarak yara iyileştirmede etkisi gözlenmiştir. Dekspantenolun film oluşturma kapasitesi sayesinde stok dekspantenol çözeltisi %20 oranında ayarlanarak içerisine gentamisin, oksitetrasiklin, siprofloksasin, kolistin sülfat farklı oranlarda eklenerek farklı formülasyonlar elde edilmektedir. Dekspantenol varlığında antibiyotiklerle birlikte olan formülasyonların daha hızlı şekilde yara iyileştirdiği görülmektedir (Helaly ve ark., 2011).

Dekspantenol günümüze kadar çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Halen daha piyasada aktif olarak kullanılmaktadır. Piyasada kullanılan ürünler ve kullanılış amaçları Çizelge 1.6. 'da belirtilmiştir.

Çizelge 1.6. Dekspantenolun ticari müstahzarları (RX Media, 2021).

Ticari İsim	Endikasyon	Firma
Bepanthol® Krem/Merhem/Losyon/Dudak Bakım, Bepanthen® Plus Krem, Armathene Krem, Pantomed Krem/Merhem, Pantomed Plus Krem, Dexpanten Krem/Merhem, Pantenol Krem, Dexpanten Plus Krem	Nemlendirici, Yara İyileştirici, Emoliyan	Bayer Türk Kimya San., Saba, Arma, Acon, Koçak Farma, Pharmactive, Orion
Bepanthen® Ampul, Pantebiol Ampul, Beheptal Ampul, Pantomed Ampul	Multivitamin	Roche, Osel, Bayer Türk Kimya San., Koçak Farma İbrahim Ethem Ulagay
Stilex Jel, Stiderm Jel, K-Fenidex Jel, Solerat Jel,	Kaşıntı gidermek, yanık tedavisi, böcek ısırığı	Abdi İbrahim, Bilim İlaç, Kurtsan, Vem
Bepanthen® Pastil, Beheptal Draje	Mukoza İyileştirici, Enflamatuar risk taşıyan tüm girişimler	Roche, Osel

Çalışmamızda dekspantenol uygun polimerler içerisinde homojen olarak çözündürülerek ağız mukozasında belirli bir süre boyunca dağılması amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak, laboratuvar ölçeğinde oral film hazırlanmasında sıklıkla kullanılan çözücü dökme/çözücü buharlaştırma yöntemi ile üretim yapılmıştır. Film haline gelmeden önce polimer çözeltilerinin viskozitesi ve viskoelastik/akış

özellikleri, pH değerleri incelenmiş, filmlerde ise validasyonu yapılmış HPLC analiz metodu ile içerik tekdüzeliği, kalınlık ve ağırlık tekdüzeliği, nem içeriği, tekstür analiz cihazı kullanılarak mekanik ve adeziv özellikleri, dağılma testi, temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuç ürünün SEM özellikleri de incelenmiştir.



2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Gereçler

2.1.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Sarf Maddeleri

Dekspantenol	BASF, Almanya
PVA + PEG (Kollicoat IR ®)	BASF, Almanya
Hidroksi Propil Metil Selüloz 100 LV	Sigma
Maltodekstrin (Glucidex)	Roquette, Fransa
Hidroksietil selüloz	Sigma
Sodyum Aljinat	Sigma
Gliserin	Sigma
Müsin	Sigma
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck
Dipotasyum hidrojen fosfat	Merck
Sodyum klorür	Merck
Metanol; HPLC kalite	Fluka
Etanol; HPLC kalite	Fluka
O-Forforik asit	Fluka
Membran filtre	Sartorius
Polistiren petri	Kartal Kimya
Co-Tran 9470 membran	3M

2.1.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

HPLC	Agilent 1260 Infinity, Japonya
HPLC Kolonu	ACE 4,6x150mm, 5 µm
pH Metre	Mettler Toledo S-20K, İsviçre
Manyetik Karıştırıcı	Osaka, Japonya
Hassas Terazi	Sartorius BL 210S, Almanya
Mikropipet	Eppendorf
Tekstür Analiz Cihazı	TA.XT, Stable, İngiltere
Yüksek Hızlı Karıştırıcı	Stirpak, İngiltere
Etüv	Heraeus, Almanya
Vakumlu Etüv	Jeioke TechOV 12, Kore
Nem ölçer	Ohaus, MB 45, İsviçre
Mikrometre	NSK, Japonya
Viskozimetre	Brookfield DV II, İngiltere
Reometre	Anton Paar MCR 301, GmbH, Avusturya
SEM	Qanto 200 F, FEI
Temas Açısı Ölçümü	Attension Theba Lite-Brolin Scientific, Finlandiya

2.1.3. Deneylerde Kullanılan Tampon Çözeltiler

a. pH 6,75 PBS Tamponu

Rx

Potasyum Dihidrojen Fosfat	1 g
Dipotasyum Hidrojen Fosfat	2 g
Sodyum Klorür	8,5 g
Deiyonize su y.m	1 L

b. Müsin Tamponu

Rx

Musin	1 g
pH 6,75 PBS tamponu y.m	10 mL

2.1.4. Kullanılan Bilgisayar Programları

Microsoft Office Excel 2021	Microsoft Corporation, ABD
Microsoft Office Word 2021	Microsoft Corporation, ABD
Microsoft Paint 2021	Microsoft Corporation, ABD
Instant 3.0	GraphPad

2.2. Yöntemler

2.2.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.2.1.1. Etkin Madde Miktar Tayini Metodu

Dekspantenol miktar tayini yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla uygulanan metoda ait test parametreleri Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Dekspantenol'un HPLC Analizi İçin Test Parametreleri.

Cihaz	Agilent 1260 Infinity
Kolon	ACE C18 kolon
Mobil Faz	pH 3 Fosforik asit tamponu (% 0,1): Metanol (80:20)
Akış Hızı	1 mL/dk
Dedektör	UV dedektör
Dalga Boyu	210 nm
Alıkonma Zamanı	3,4 dk
Kolon Fırını	25 °C

2.2.1.1.1. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanarak Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması

Dekspantenolun, HPLC yöntemi için HPLC kalite su içerisinde 1 mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 2,5-50 µg/mL konsantrasyon aralığında 10 farklı konsantrasyonda dekspantenol içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltiler Çizelge 2.1. ile gösterilen deney şartları kullanılarak analiz edilmiştir.

2.2.1.1.2. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Kalibrasyonunun Analitik Validasyonu

Dekspantenol HPLC analiz metodunun validasyonu için doğrusallık ve aralığı, doğruluk-geri elde, ara kesinlik, teşhis ve tayin sınırları çalışılmış, yardımcı maddeler ile girişim olmadığı gösterilmiştir.

a. Doğrusallık ve Aralığı

Dekspantenolun, HPLC yöntemi için HPLC kalite su içerisinde 1 mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisinden 2,5-100 µg/mL konsantrasyon aralığında 12 farklı konsantrasyonda dekspantenol içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Her bir konsantrasyona karşılık gelen alan değerleri InStat 3.0 paket programına girilerek elde edilen grafik üzerinde doğrusallıktan sapmanın görüldüğü noktalar belirlenmiştir.

b. Doğruluk

Bu amaçla etkin maddenin HPLC mobil faz içerisinde 1 mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisinden hareketle hazırlanan 6 seri 5 µg/mL, 20 µg/mL ve 50 µg/mL konsantrasyonda dilüsyonların alanları HPLC metodu ile okunmuştur. Okunan alan değerleri kalibrasyon denkleminde yerine konarak elde edilen konsantrasyonlardan % geri elde değerleri aşağıda verilen denklem ile hesaplanmıştır:

$$\text{Geri elde (\%)} = \frac{C_{\text{pratik}} \times 100}{C_{\text{teorik}}}$$

C teorik: 5, 20 ve 50 µg/mL konsantrasyonlar

C pratik : HPLC ile okunan alan değerinden hareketle bulunur.

Bu hesaplamada % geri elde değerlerinin ortalaması; bu dağılımın standart sapması ve bağlı standart sapması Microsoft Excel 3.0 ile hesaplanarak yöntemin doğruluğu onaylanmış olmaktadır.

c. Kesinlik

Tekrar elde edilebilirlik

Bu amaçla etkin maddenin HPLC mobil fazı içerisindeki 1 mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisinden hareketle hazırlanan 6 seri 5 µg/mL, 20 µg/mL ve 50 µg/mL konsantrasyonda dilüsyonların alanları HPLC metodu ile 1., 2. ve 3. günlerde okunmuştur. Alan değerleri kalibrasyon denkleminde yerine konarak bulunan konsantrasyonların ortalama, standart sapma ve bağıl sapma değerleri hesaplanmıştır. Günler arasında sonuçlarda fark olmadığı ve %95 güven aralığına göre ANOVA testi ile gösterilmiştir.

Tekrarlanabilirlik

Bu amaçla etkin maddenin HPLC kalite su içerisindeki 1 mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisinden hareketle hazırlanan 5 µg/mL, 20 µg/mL ve 50 µg/mL konsantrasyonda dilüsyonların alanları HPLC yardımıyla arka arkaya 12 kez okunduktan sonra kalibrasyon denkleminde yerine konarak bulunan konsantrasyonların ortalama, standart sapma ve bağıl sapma değerleri hesaplanmıştır.

d. Teşhis ve Tayin Sınırları

HPLC metodunda analiz sırasında, gürültü (noise) seviyesinin 3,3 katı büyüklüğünde, alan veren konsantrasyon değeri tayin sınırı (Limit of Quantitation:

LOQ) 10 katı büyüklüğünde alan veren konsantrasyon değeri ise teşhis sınırı (Limit of Detection: LOD) olarak belirlenmiştir.

e. Özgünlük

Film üretiminde kullanılan tüm polimerler etkin maddesiz olarak ve etkin madde varlığında yukarıda anlatılan HPLC aralığı şartlarında analiz edilerek yardımcı maddelerin analizinde girişim yapmadığı gösterilmiştir.

2.2.2. Polimer Çözeltiler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

a. Polimer Çözeltilerinin pH Değeri

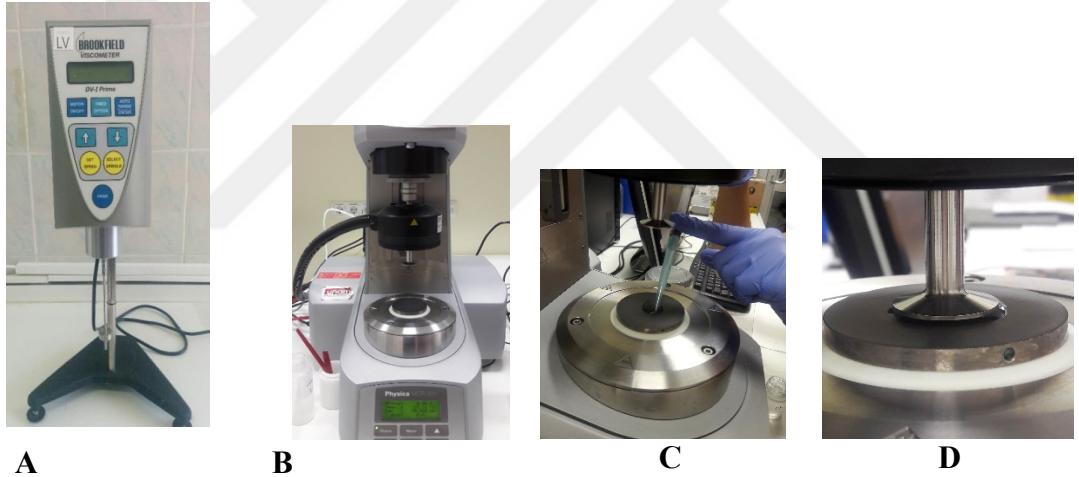
Farklı polimerlerle hazırlanan çözeltilerin üretimlerini takiben Mettler-Toledo marka pH-metre ile pH değerleri ölçülmüştür.

b. Reolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Hazırlanmış olan etkin maddeli ve etkin maddesiz polimer çözeltilerinin viskozite değerleri Brookfield DVII prime rotasyon viskozimetreleri kullanılarak ölçülmüştür (Şekil 2.2.A.). Deneyler 25 mL hacimli beherde T91 kodlu döner silindirlerle 5-10-20-50 rpm değerlerinde oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

Çözeltilerin akış tipi ise aşağıdaki deney şartlarında incelenmiştir:

Çözeltilerin viskoelastisite ve akış özellikleri ise Anton Paar MCR 301 reometresi (Şekil 2.2.B-D) kullanılarak aşağıdaki deney şartlarında incelenmiştir. Paralel plaka boyutu 25 mm, plakalar arası boşluk 1 mm, açısal amplitüt (genlik) aralığı %0,0001-%1 sabit amplitüt değeri %0,04 iken açısal frekans aralığı 0,3-500 rad/sn, kullanılarak 0,6 mL örnek üzerinde osilasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda elde edilen G' (elastik modül) ve G'' (viskoz modül) değerleri y-ekseninde logaritmik skalaya yerleştirilerek formülasyonların viskoelastik özelliği değerlendirilmiştir. Aynı cihaz ve ekipman kullanılarak 1-100 sn^{-1} kayma hızı aralığında kayma gerilimi incelenerek çözeltinin akış tipi belirlenmiştir.



Şekil 2.1. Reolojik incelemelerde kullanılan cihazlar; A. Brookfield DVII prime rotasyon viskozimetresi, B-D. Anton Paar MCR 301 reometresi.

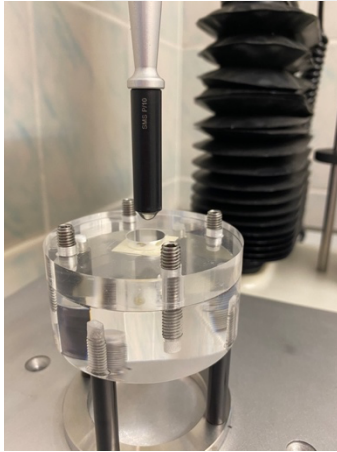
c. Çözeltilerin Adezif Özelliklerin İncelenmesi

Çözücü buharlaştırma yöntemi ile film haline getirilmeden önce polimer çözeltileri/jelleri üzerinde Tekstür Analiz Cihazı (TA.XT, Stable) ile adezif özellikler incelenmiştir. Bu amaçla ürün düzeneğin üst tarafındaki P/10 probunun ucuna 0,1 mL kadar uygulanıp Şekil 2.2.'de gösterildiği şekilde yerleştirilmiştir. Daha sonra alt

kısımda yer alan boşluğa Whatman 42 filtre kağıdı çift taraflı bant yardımı ile yerleştirilmiş ve üzerine 50 µl müsin tamponu emdirilmiştir. Bu işlem her ölçümden sonra yenilenmiştir. Çalışmaya ait test parametreleri aşağıda verilmiştir.

Test parametreleri:

- Test Modu: Kompresyon
- Uygulanan Kuvvet: 0,98 N
- Temas öncesi test hızı: 0,5 mm/sn
- Test Hızı: 0,5 mm/sn
- Temas sonrası test hızı: 0,5 mm/sn
- Temas Süresi: 30 sn



Şekil 2.2. Tekstür analiz cihazının mukoadezyon problrı.

2.2.3. Ağızda Dağılan Film Formülasyonları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.2.3.1. Filmlerin Hazırlanması

Dekspantenol ağızda dağılan filmlerinin hazırlanmasında plastizer olarak gliserin, polimer olarak Kollicoat IR, HPMC, maltodekstrin, 2-HEC ve sodyum aljinat

tek veya karışımları halinde kullanılmıştır. Filmler çözücü buharlaştırma yöntemi ile üretilmiştir.

a. Üretim Parametrelerini Belirlemeye Yönelik Ön Çalışmalar

Dekspantenol ticari müstahzarı 100 mg etkin madde içerdiği için, etkin madde miktarı 5 cm çaplı polistren petri içerisinde hazırlanan filmlerden kesilen 2x3 cm yüzey alanlı parçalarda (stripler) 100 mg olacak şekilde hesaplanmıştır. Çözeltiye eklenecek etkin madde miktarının hesabı için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\begin{aligned} \text{Etkin madde (mg)} &= \frac{\text{Petri yüzey alanı} \times \text{Dekspantenol miktarı}}{\text{Strip yüzey alanı}} \\ &= \frac{19,625 \times 100}{6} = 327 \text{ mg} \end{aligned}$$

Petri yüzey alanı: 5 cm çaplı petri için 19,625 cm² (3,14 πr²'den hareketle)

Strip yüzey alanı: 2x3 cm ebatlı filmler için 6 cm²

Dekspantenol miktarı: 6 cm² filmlerde teorik olarak 100 mg

Yukarıdaki hesaptan hareketle 5 mL polimer çözeltisi içerisinde 330 mg dekspantenol içerecek şekilde, 5 cm çaplı petri içinde çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak üretim yapılmıştır. Her bir formül için 3 katı hacimde çalışılmıştır. Üretimde önce dekspantenol distile su içerisine eklenerek manyetik karıştırıcıda 500 rpm hızda, 50°C'de 20 dakika boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra plastizer ve polimer eklenip aynı sıcaklık ve aynı hızda 30 dakika daha manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Homojen karışım elde edildikten sonra hava kabarcıklarını gidermek için 1 saat boyunca degaze edilen çözeltinin 5 mL'si polistren petriye dökülüp 24 saat oda sıcaklığında vakum uygulamadan ya da vakum uygulayarak veya 37°C etüvde kurutulmuştur. Filmlerin (F1-F3) mg ve yüzde içerikleri Çizelge 2.2. ile verilmiştir.

b. Polimer Karışımlarının Tip ve Oranını Belirlemeye Yönelik Çalışmalar

Çizelge 2.2. deki F3 kodlu formülden hareketle ve aynı şekilde hazırlanan filmlerde eklenen diğer polimerlerin miktarı K-IR veya HPMC ağırlığı üzerinden değiştirilerek F4-F25 kodlu filmler hazırlanmıştır. Her bir formülasyon için gereken miktarların 3 katı çalışılmış ve petrilere tek tek tartarak dökülmüştür. F21-F23 kodlu formülasyonlarda farklı olarak etkin madde ve polimer karışımlarını çözmek için gliserin (%1 veya %5) stok çözeltisi önceden hazırlanarak, bu çözeltinin 5 mL'si kullanılmıştır. Elde edilen filmler (F4-F25) etkin madde ve polimerlerin yüzde içerikleri Çizelge 2.3. ile verilmiştir.

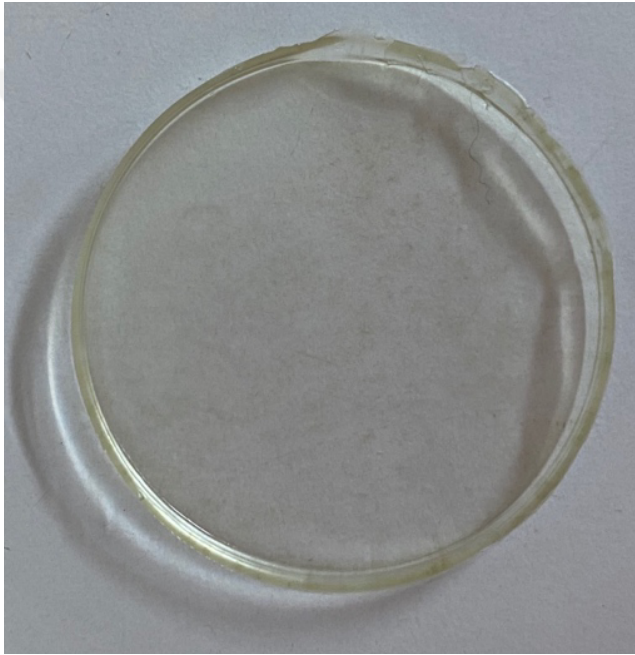
c. Üretim Hacmini Artırmaya Yönelik Çalışmalar

Çizelge 2.3. de yer alan F21 ve F24 kodlu formül içeriklerinden yola çıkılarak 25 gram S1-S4 kodlu filmler üretilmiştir. Bu grup formülasyonlarda kalınlığı düşürmek amacıyla formülasyondaki toplam polimer %6,17 ve buna bağlı olarak dekspantenol miktarı %2,8 e düşürülmüş ve plastizer olarak %5 gliserin kullanılmıştır. Gliserin çözeltisi önceden stok olarak hazırlandıktan sonra bu çözeltinin 25 gramı içerisine etkin madde ve polimerler tartılarak oda sıcaklığında stirpak ile 800 rpm'de çözülene dek karıştırılmıştır. Bu çözeltiye sırasıyla maltodekstrin, kollicoat ve HPMC her bir polimer homojen dağılına kadar tek tek eklenmiş ve 30 dk süreyle 150 rpm, oda sıcaklığında karıştırmaya devam edilmiştir. Elde edilen homojen karışımın hava kabarcıklarını gidermek için bir gece boyunca 4 °C'de buzdolabında bekletilmiştir. Hava kabarcıkları giderilen homojen ve şeffaf, akışkan özellikteki sıvı tekrar oda sıcaklığına gelince 3 cm çaplı (7cm² yüzey alanına karşılık gelen) petrilere 2 gram olacak şekilde dökülüp 37°C etüvde 18 saat kurutulmuştur. Her bir petri içeriğinde ortalama 45 mg etkin madde bulunmaktadır ve filmin bütünü tek bir formül olarak değerlendirilmiştir. Hazırlanan çözeltilerin etkin madde ve polimerlerin yüzde içerikleri Çizelge 2.4. ile, filmlerin genel görüntüsü ise Şekil 2.1. ile verilmiştir.

Çizelge 2.2. Filmlerin mg ve % cinsinden etken madde ve polimer içerikleri.

Film kodu	DEX		K-IR		GLİ		D.SU
	mg	%	mg	%	mg	%	y.m.
F1	330	6,6	660	13,2	33	0,66	ym 5 mL
F2	330	6,6	660	13,2	66	1,32	ym 5 mL
F3	330	6,6	470	9,4	4,7	0,094	ym 5 mL

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, GLİ: Gliserin, D.SU: distile su.



Şekil 2.3. Filmlerin genel görünüşü.

Çizelge 2.3. Filmlerdeki etkin madde, polimerler ve plastizer içerikleri (%).

Film kodu	DEX	K-IR	HPMC	MD	HEC	Na-ALJ	GLİ
F4	6,6	8,46	-	-	-	0,94	0,094
F5	6,6	-	-	-	-	9,4	0,094
F6	6,6	8,46	0,94	-	-	-	0,094
F7	6	8,0	1,4	-	-	-	0,094
F8	6,6	5	5	-	-	-	0,1
F9	-	5	5	-	-	-	0,1
F10	6,6	0,94	8,46	-	-	-	0,094
F11	6,6	-	9,4	-	-	-	0,094
F12	6,6	-	9,4	0,094	0,94	-	0,1
F13	-	-	9,4	-	0,94	-	0,094
F14	-	-	-	-	9,4	-	0,094
F15	6,6	-	9,4	0,94	-	-	0,094
F16	-	-	9,4	0,94	-	-	0,094
F17	-	-	-	9,4	-	-	0,094
F18	6,6	-	9,3	0,094	-	-	0,094
F19	6,6	47	8,37	0,094	-	-	0,094
F20	6,6	-	9,3	0,094	-	-	%5
F21	6,6	-	6,6	2,8	-	-	%5
F22	6,6	-	9,3	0,094	-	-	%1
F23	6,6	-	6,6	2,8	-	-	%1
F24	6,6	0,94	8,37	0,094	-	-	%5
F25	6,6	0,94	8,37	0,094	-	-	%1

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin, HEC: Hidroksi Etil Selüloz, NA-ALJ: Sodyum Aljinat, GLİ: Gliserin.

Çizelge 2. 4. Stirpak ile hazırlanan çözeltilerden 2 g dökülerek elde edilen filmlerin yüzde içerikleri (%).

Film	DEX	HPMC	MD	K-IR
S1	2,8	4,5	1,17	0,5
S2	-	4,5	1,17	0,5
S3	-	5	1,17	-
S4	2,8	5	1,17	-

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin.

2.2.3.2. Filmler Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Çalışmaları

a. İçerik Tekdüzeliliği Testi

Bu amaçla filmlerden kesilen 1cm² alana sahip parçalar 10 mL HPLC kalite su içerisinde çözüldükten sonra 1 mL'si tekrar 10 mL seyreltilerek 0,45 µm çapında membran filtreden süzülerek bölüm 2.2.2.1.'de anlatılan yöntemle miktar tayini yapılmıştır.

b. Filmlerin Kalınlık Sapmaları

Polistren petrilere çıkarılan bütün filmlerde mikrometre cihazı kullanılarak, 4 kenar ve 1 orta kısımdan ölçüm alınıp kalınlıkları ölçülmüş ve kalınlıklara ait standart sapma değerleri değerlendirilmiştir. Her formülasyon için 3 farklı petriden ölçüm alınmıştır.

c. Nem İçeriği

2 x 2,5 cm² boyutlarındaki final filmler Ohaus nem ölçer cihazının ölçüm plakasına 0,25 g olarak yerleştirilerek 105 °C sıcaklıkta ağırlığın sabitlendiği süreye kadar ısıtılmış ve kaybettikleri nem miktarı yüzde olarak ölçülmüştür.

d. Filmlerin Dağılma Süreleri

Ön formülasyon aşamasında denenmiş olan, 5 cm'lik petrilerden alınan filmler distile su içerisinde 25 rpm 37 °C'de 200 mL'lik beherlerin içerisine doğrudan bırakılıp dağılmaya başladıkları süre kaydedilmiştir.

Final formül olarak seçilen S1 ve S4 filmler 3 cm çaplı polistren petrilere 2 gram dökülerek kurutulmuş ve petriden çıkartılan film bütün olarak 9 cm çaplı cam petriler içinde (n=3), 20 mL PBS tampon ortamında dağılma testine tabi tutulmuştur. Çalışma şartları olarak karıştırma hızı 25 rpm, sıcaklık 37 °C seçilmiştir. Bu şartlarda filmlerin eriyerek dağıldıkları süre kaydedilmiştir.

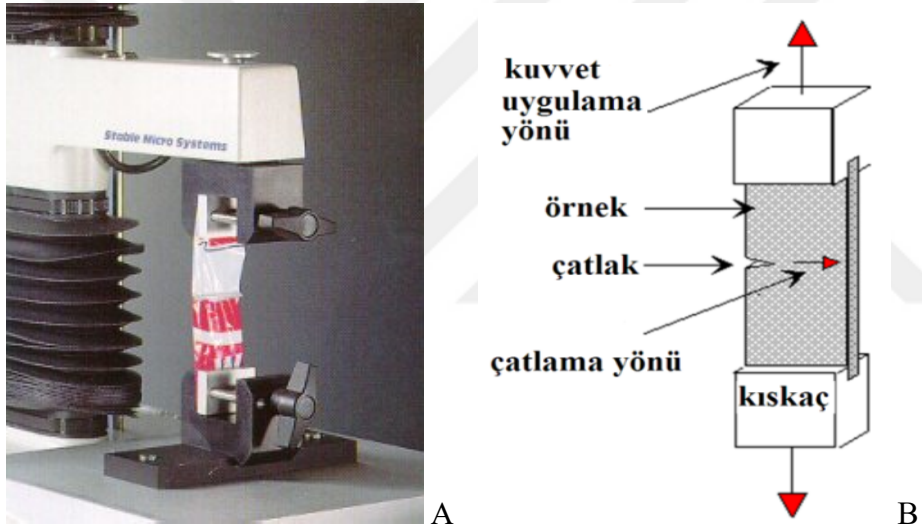


Şekil 2.4. Dağılma süresi testinde filmlerin cam petrilere görüntüsü.

e. Filmlerin Mekanik Özellikleri

Gerilme Direnci ve Esneme Yüzdesi

Hazırlanmış olan filmler Tekstür Analiz cihazı (TA.XT, Stable)’nın ‘Tensile Grip’ aparatı kullanılarak, gerilme modunda (tensile mode) gerilme dirençlerine ve esnekliklerine bakılmıştır. Filmlerden 2 cm boy ve 1 cm en boyutlarında kesitler alınarak, tekstür analiz cihazının iki kısıkcı arasına film kesiti düzgün bir şekilde yerleştirildikten sonra film sabit hızda kopma/gevşeme gözlenene kadar gerilmiştir. Her formülasyon için en az üç çalışma yapılmıştır.



Şekil 2.5. A. Tekstür analiz cihazı ve B. Gerilme testlerinin şematik gösterimi.

Katlanma Direnci

Final filmler üzerinde, filmler kırılana kadar aynı yerden peş peşe 400-600 defa el ile katlanması sağlanmıştır.

f. SEM Görüntülerinin Belirlenmesi

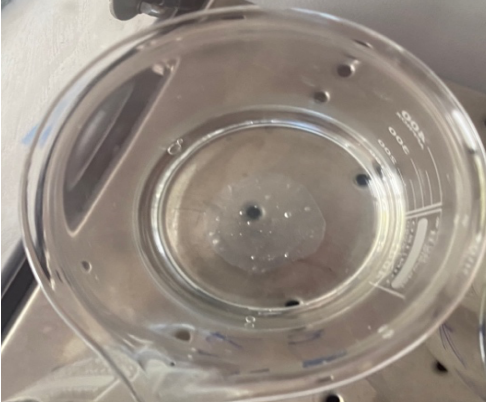
Filmlerin polimer yapıları ve poroziteleri Quanto 200F, Fei marka taramalı elektron mikroskobu ile SEM analizi yapılarak incelenmiştir. Numuneler 10 nm altın-palladyum ile kaplanmıştır.

g. Temas Açısının İncelenmesi

Final filmlerin temas açısı değerleri sesil damla yöntemi kullanılarak (Attension Theba Lite-Brolin Scientific, Finlandiya) incelenmiştir. Yöntemde özel bir substrata yerleştirilen filmler üzerine su damlatılmış ve suyla film arasında temas olduğu anda görüntü kaydedilerek temas açısı değerleri okunmuştur. Her bir film için 3 farklı bölgeden temas açısı değeri ölçülmüştür ve her bir ölçüm cihaz tarafından 10 kere okunmuştur.

j. Filmlerden Etkin Madde Salım Profillerinin İncelenmesi

Final ürün olarak seçilen filmlerden etkin madde salım profilini izlemek amacıyla 100 mL pH 6,75 PBS tamponu ortamında (n=3) Co-Tran 9470 sırt materyaline yapıştırılmış 7cm² yüzey alanlı film yerleştirilmiştir. Her bir paralel için film 3 cm çaplı polistren petriden tüm olarak çıkartılarak kullanılmıştır. Beherler inkübatöre yerleştirilerek 50 rpm 37 °C’de karıştırılmıştır. Karışım esnasında 5, 15, 30, 45, 60, 90. dakikalarda 1 mL numune alınarak her defasında beherlere 1 mL taze tampon eklenmiştir. Her bir numune örneği HPLC kalite su ile 4 kat seyreltilip 0,45 µm membran filtreden süzölmüştür. Miktar tayini için kullanılan HPLC yöntemi ile tayin edilen etkin madde yüzde miktarları zamana karşı grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 2.6. Etkin madde salım çalışması.



3. BULGULAR

3.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

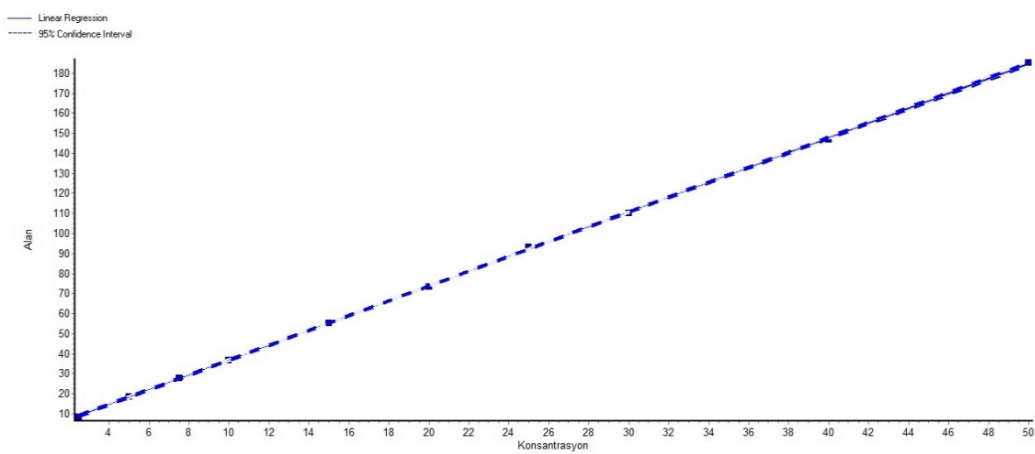
3.1.1. Etkin Madde Tayini İçin Kullanılan HPLC Analizi ve Validasyonuna Ait Bulgular

Bölüm 2.2.1.1.'de anlatıldığı şekilde, dekspantenol kalibrasyon doğrusu elde edilmiş ve elde edilen denklem ve ilgili parametreler sırasıyla, Çizelge 3.1., Şekil 3.1, dekspantenol HPLC piki ise Çizelge 3.2. ile gösterilmiştir.

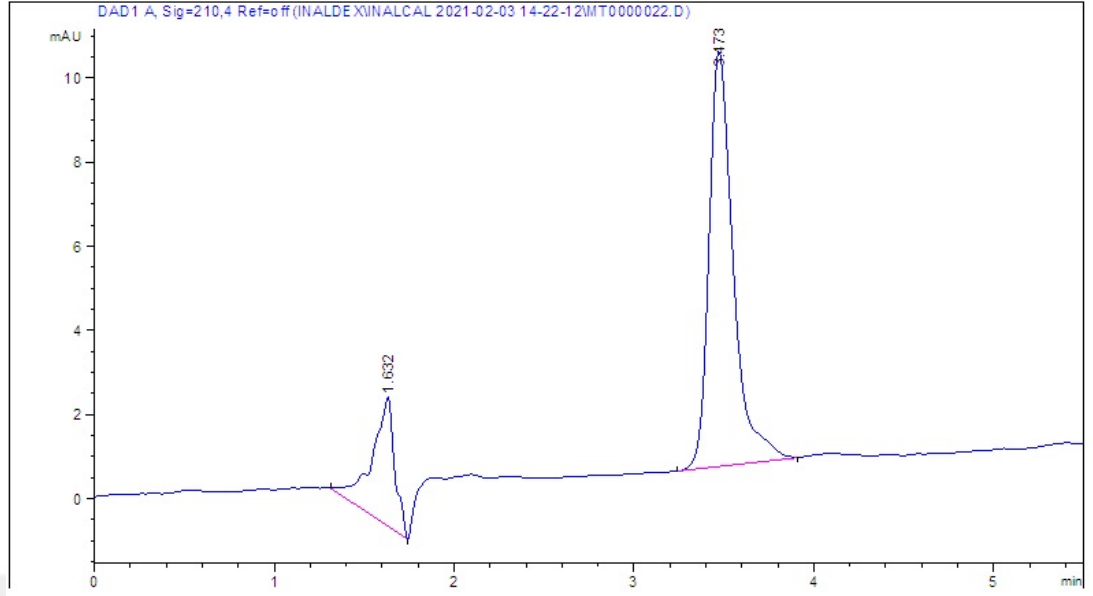
Çizelge 3.1. Dekspantenol kalibrasyon denklem verileri.

Eğim (m)	3,698
SH	0,0013
Kesişim (n)	-0,2041
SH	0,3297
r^2	0,9999
Sy.x	0,6143

SH: standart hata, r^2 : Regresyon katsayısı, Sy.x : Regresyon doğrusundan olan sapmaların standart sapması.



Şekil 3.1. Kalibrasyon doğrusu.



Şekil 3.2. Dekspantenol HPLC analizine ait pik görüntüsü.

Elde edilen standart hata değerlerinin düşük olması ancak r^2 değerlerinin yüksek olması spektrometrede okunmuş olan absorpsiyon değerlerinin ve bu değerlere karşı gelen konsantrasyon değerleri sonuçlarının güvenilir olduğunu göstermektedir.

3.1.2. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi ile Kalibrasyonunun Validasyonu

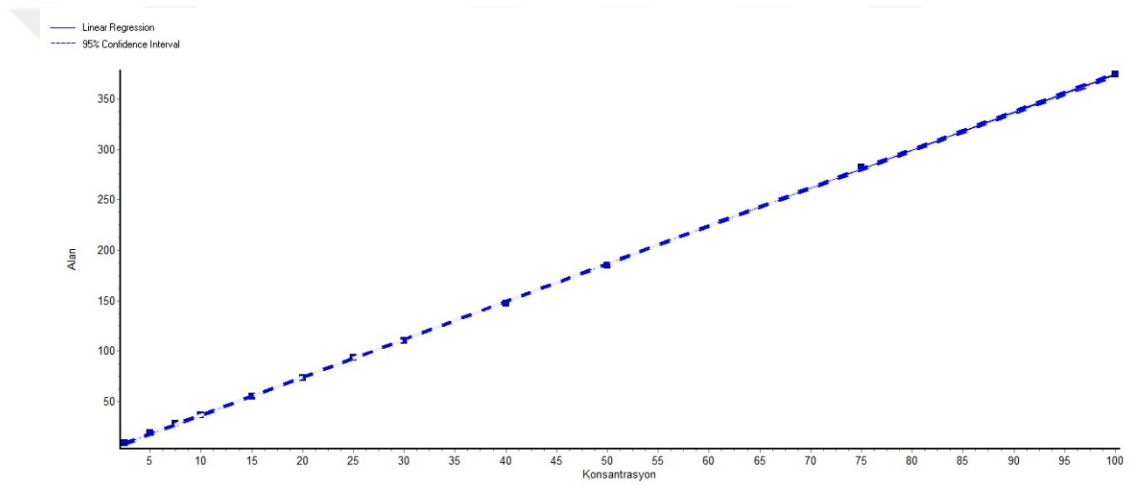
a. Doğrusallık ve Aralığı

Bölüm 2.2.1.1.2 de anlatıldığı şekilde yapılan yöntem ile ilgili parametreler Şekil 3.3 ve Çizelge 3.2. ile verilmiştir.

Çizelge 3.2. Dekspantenol kalibrasyon denklem verileri.

Eğim (m)	3,752
SH	0,0118
Kesişim (n)	-1,094
SH	0,5078
r^2	0,9999
Sy.x	1,186

SH: standart hata, r^2 : Regresyon katsayısı, GA: Güven aralığı, Sy.x: Regresyon doğrusundan olan sapmaların standart sapması.



Şekil 3.3. Doğrusallık ve Aralığı.

b. Doğruluk

Bölüm 2.2.1.1.2 de anlatıldığı şekilde yapılmış olup elde edilen veriler Çizelge 3.3., 3.4. ve 3.5. ile verilmiştir. Varyasyon katsayısı değerlerinin %5'in altında olduğu hesaplanmış ve elde edilen bu değer yapılmış olan miktar tayini yöntemlerinin doğruluğu ispatlanmıştır.

Çizelge 3.3. Konsantrasyon değerlerine bağlı doğrusallık çalışma verileri.

ALAN	KONS	%GERİ ELDE
5 µg/mL		
18,0	5,09	101,72
18,2	5,14	102,78
18,1	5,11	102,25
17,9	5,06	101,18
17,9	5,06	101,18
18,2	5,14	102,78
ORT ± SS	5,10 ± 0,04	101,98 ± 0,73
% BSS		0,72
20 µg/mL		
72,5	19,61	98,07
72,2	19,53	97,67
72,2	19,53	97,67
72,3	19,56	97,80
72,3	19,56	97,80
72,5	19,61	98,07
ORT ± SS	19,57 ± 0,04	97,85 ± 0,18
% BSS		0,19
50 µg/mL		
185,1	49,82	99,64
185,4	49,90	99,80
185,4	49,90	99,80
185,5	49,93	99,85
184,8	49,74	99,48
184,6	49,69	99,37
ORT ± SS	49,83 ± 0,10	99,66 ± 0,20
% BSS		0,20

c. Kesinlik

Bölüm 2.2.1.1.2.'de anlatıldığı şekilde elde edilen veriler tekrarlanabilirlik için Çizelge 3.4. ve tekrar elde edilebilirlik için Çizelge 3.5. ile verilmiştir.

Tekrarlanabilirlik

Çizelge 3.4. Konsantrasyon değerlerine bağlı tekrarlanabilirlik çalışma verileri.

5 µg/mL		20 µg/mL		50 µg/mL	
Alan	Konst.	Alan	Konst.	Alan	Konst.
18,0	5,09	72,5	19,61	185,1	49,82
18,2	5,14	72,2	19,53	185,4	49,90
18,1	5,11	72,2	19,53	185,4	49,90
17,9	5,06	72,3	19,56	185,5	49,93
17,9	5,06	72,3	19,56	184,8	49,74
18,2	5,14	72,5	19,61	184,6	49,69
18,1	5,11	72,3	19,56	184,6	49,69
18,1	5,11	72,2	19,53	185,4	49,90
18,3	5,17	72,6	19,64	185,3	49,87
18,1	5,11	72,3	19,56	185,6	49,95
18,3	5,17	72,1	19,51	185,1	49,82
17,9	5,06	72,5	19,61	185,4	49,90
ORT	5,110833	72,33333	19,5675	185,1833	49,8425
SS	0,039187	0,1557	0,040927	0,345972	0,091067
%BSS	0,76674	0,215253	0,209157	0,186827	0,182709

Tekrar elde edilebilirlik

Çizelge 3.5. Konsantrasyon değerlerine bağlı tekrar elde edilebilirlik çalışma verileri.

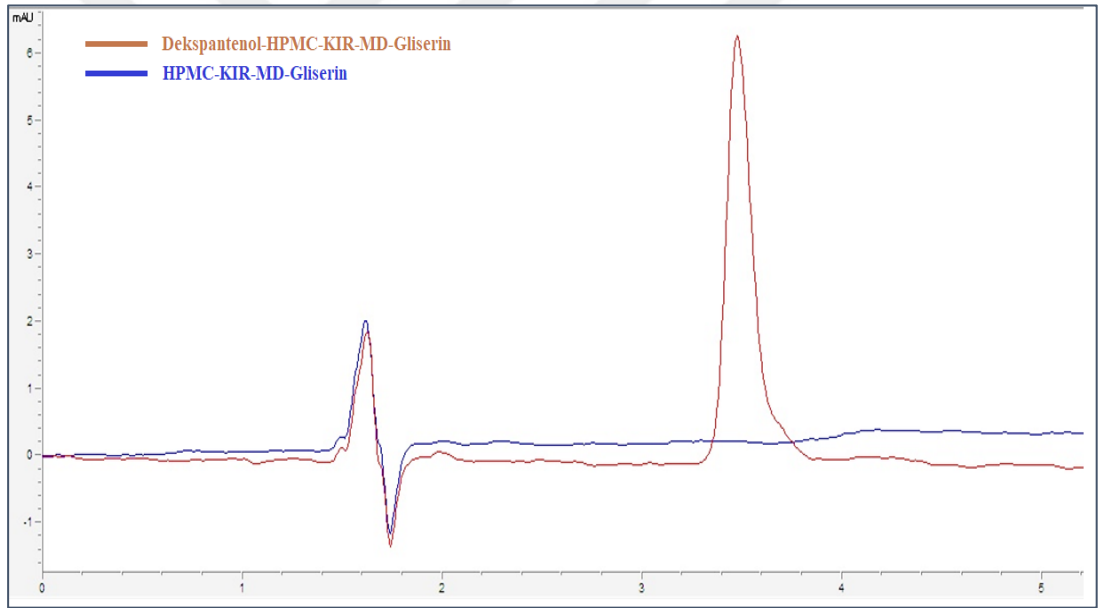
5 µg/mL		20 µg/mL		50 µg/mL	
Alan	Kons.	Alan	Konst.	Alan	Konst.
1. Gün					
18,1	5,11	72,3	19,56	184,6	49,69
18,1	5,11	72,2	19,53	185,4	49,90
18,3	5,17	72,6	19,64	185,3	49,87
18,1	5,11	72,3	19,56	185,6	49,95
18,3	5,17	72,1	19,51	185,1	49,82
17,9	5,06	72,5	19,61	185,4	49,90
Ort ± SS	5,12±0,04	72,33±0,19	19,57±0,05	185,23±0,35	49,86±0,09
%BSS	0,82	0,26	0,25	0,19	0,18
2. Gün					
18,1	5,11	72,6	19,64	185,4	49,90
18,1	5,11	72,2	19,53	186,0	50,06
18,3	5,17	72,2	19,53	185,3	49,87
18,2	5,14	72,6	19,64	185,4	49,90
18,2	5,14	72,2	19,53	185,1	49,82
18,1	5,11	72,6	19,64	185,4	49,90
Ort ± SS	5,13±0,03	72,40±0,22	19,59±0,06	185,43±0,30	49,91±0,08
%BSS	0,48	0,30	0,31	0,16	0,16
3. Gün					
18,2	5,14	72,5	19,61	185,0	49,79
18,0	5,09	72,7	19,53	185,1	49,82
18,2	5,14	72,2	19,53	185,4	49,90
18,2	5,14	72,6	19,64	185,0	49,79
18,1	5,11	72,5	19,61	185,3	49,87
18,2	5,14	72,5	19,61	185,3	49,87
Ort±SS	5,13±0,02	72,50±0,17	19,59±0,05	185,18±0,17	49,84±0,05
%BSS	0,42	0,23	0,24	0,09	0,09

d. Teşhis ve Tayin Sınırları

Bölüm 2.2.1.1.2.'de anlatılan yöntemle göre hesaplanan LOD VE LOQ değerleri sırasıyla 0,21765 µg ve 0,6595 µg olarak bulunmuştur.

e. Özgünlük

Bölüm 2.2.1.1.2.'de anlatıldığı şekilde film üretiminde kullanılan tüm yardımcı maddeler ve etkin maddenin girişim yapmadığı Şekil 3.4.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Dekspantenol içeren ve içermeyen polimer karışımlarının HPLC analizi üzerine etkisi.

3.2. Polimer Çözeltileri Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

3.2.1. pH değerleri

Farklı formüllerin pH değerlerine ait bulgular Bölüm 2.2.2.'de belirtilen yöntem üzerinden yapılmıştır. Buna bağlı olarak bulgular aşağıdaki Çizelge 3.6.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.6. Ortam pH'sına ait bulgular.

Film kodu	Formülasyon içeriği	pH
F20/S4	DEX-HPMC-MD-GLİ (%5)	7,68
F22	DEX-HPMC-MD-GLİ (%1)	7,28
F24/S1	DEX-HPMC-MD-K-IR-GLİ (%5)	7,68
F25	DEX-HPMC-MD-K-IR-GLİ (%1)	7,45

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin.

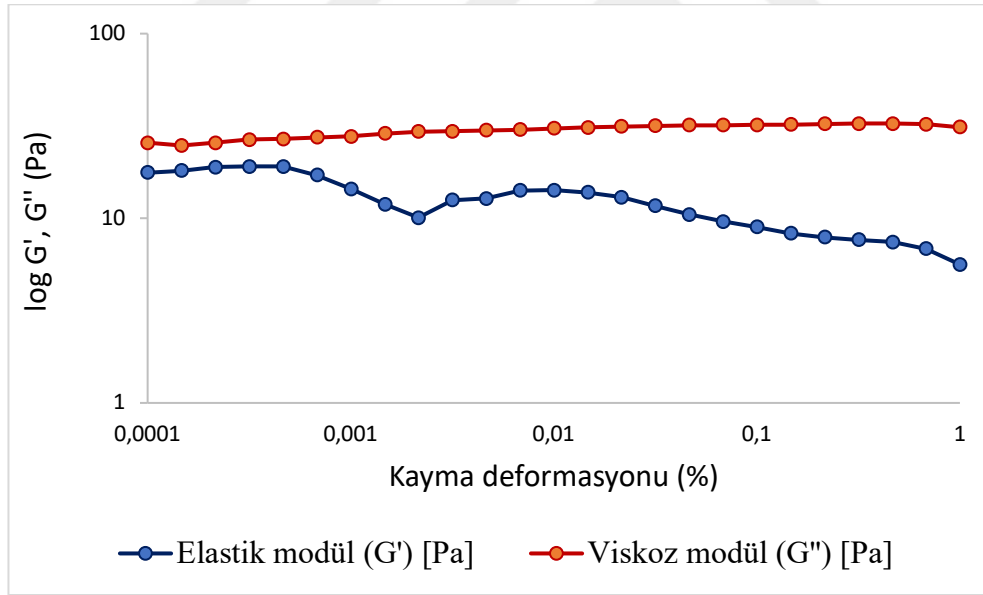
3.2.2. Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular

Hazırlanan polimer çözeltilerinin sahip olduğu viskozite değerleri ile ilgili bulgular Bölüm 2.2.2.'de anlatıldığı şekilde F kodlu formülasyonlarda T96 ve S kodlu formülasyonlarda T91 kodlu döner disk ile elde edilmiş olup sonuçlar Çizelge 3.7.'de verilmiştir.

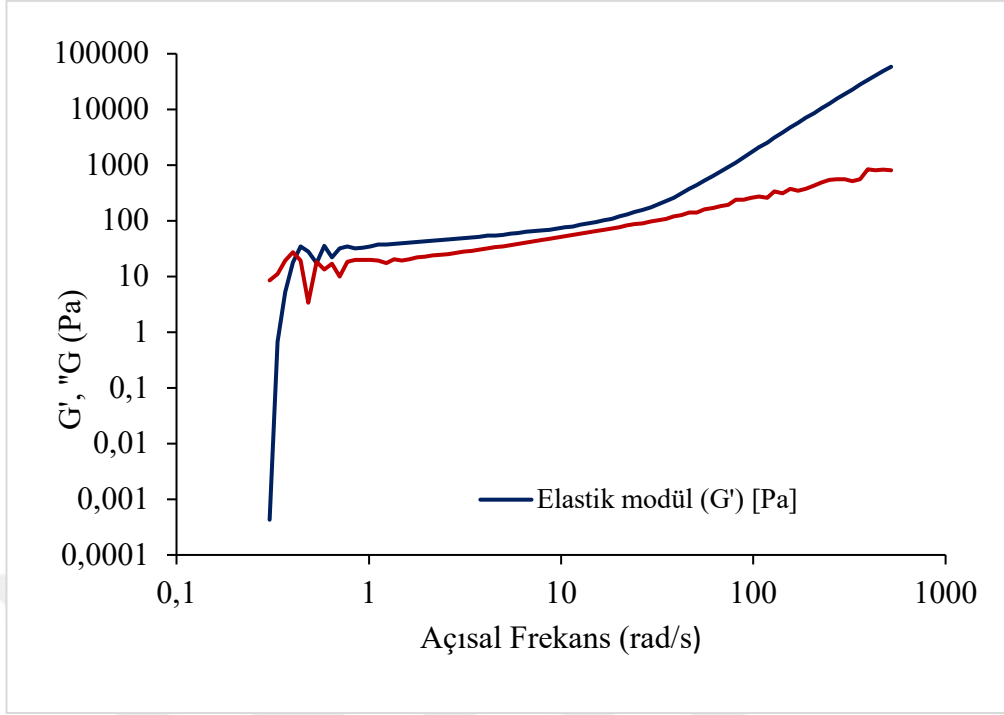
Polimerlerin reolojik-viskoelastik özellikleri ise osilasyon testi ile incelenmiş ve genlik (amplitüt) taraması, frekans taraması ve akış tipi grafikleri sırasıyla Şekil 3.5., şekil 3.6. ve şekil 3.7. ile verilmiştir.

Çizelge 3.7. Polimer çözeltilerinde ölçülen viskozite değerleri.

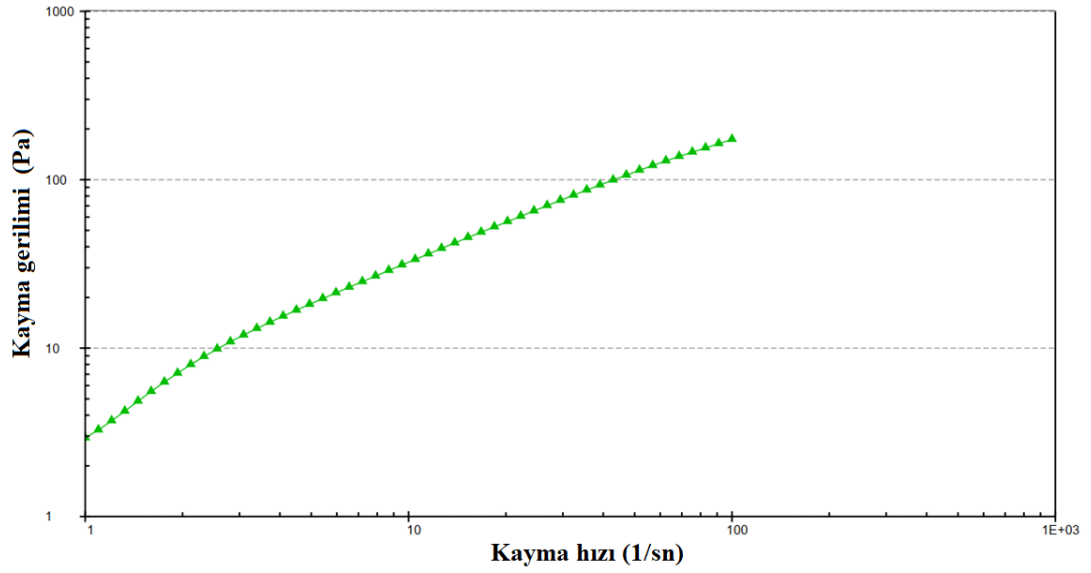
Formül Kodu	Viskozite (cP)
F18	29000
F19	18500
S1	2800
S2	2400
S3	3200
S4	3800



Şekil 3.5. Polimer çözeltisi üzerinde yapılan genlik taraması.



Şekil 3.6. Polimer çözeltisi üzerinde yapılan frekans taraması.



Şekil 3.7. Polimer çözeltilerinin akış tipi.

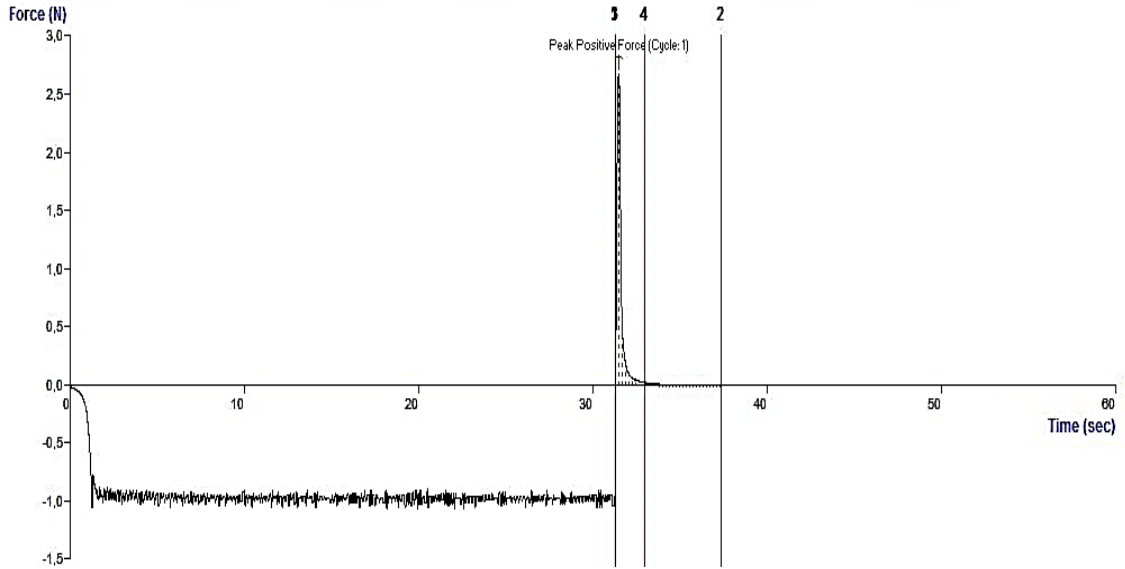
3.2.3. Polimer Çözeltilerinin Adezif Özelliğine Ait Bulgular

Etkin maddeli ve etkin maddesiz olarak hazırlanan final polimer çözeltilerinin (S1-S4) adezif özellikleri Bölüm 2.2.2. ile anlatıldığı şekilde çalışılmış ve sonuçlar çizelge 3.7 ve şekil 3.8 ile verilmiştir.

Çizelge 3.8. Polimer çözeltilerine ait adhezyon verileri.

Kodu	Formül içeriği	F(N)	AUC (N.sn)	DD(mm)
S4	HPMC-MD-DEX	2.2023	0.537	0.830
S3	HPMC-MD	2.7045	0.626	0.746
S2	HPMC-K-IR-MD	2.7794	0.469	0.485
S1	HPMC-K-IR-MD-DEX	2.4273	0.496	0.768

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin.
F: Adhezyon kuvveti, AUC: Adhezyon işi, DD: Kopma mesafesi



Şekil 3.8. Adezyon testi sonuçlarına ait örnek grafik

3.3. Filmler Üzerinde Yapılan *In Vitro* Testlere Ait Bulgular

3.3.1. Film Üretim Şartlarını Belirlemeye Yönelik Bulgular

Bölüm 2.2.3.1.a ile anlatılan yöntemle göre hazırlanan F1-F3 kodlu (Çizelge 2.2.) filmler farklı sıcaklık ve kurutma şartları kullanılarak hazırlanmış ve filmlerin kalınlık değerleri ölçülmüştür (Çizelge 3.9.).

Çizelge 3.9 ile gösterilen bulgulardan yararlanılarak F3 kodlu filmdeki total oranının kullanılmasına karar verilmiş ve F4-F5 kodlu filmler Çizelge 3.10 ile verilen kurutma şartlarında denenmiştir.

Çizelge 3.9. F1 ve F3 kodlu filmlerde kurutma şartları ve bulgularına ait veriler.

Film	Kurutma Şartı	Organoleptik bulgu	Kalınlık (mm±SS)
F1	20 C°, 60 saat	Kırılgan, sarımsı renk	0,457 ± 0,47 (1) 0,512 ± 0,298 (2)
F1	37 C°- Etüv, 60 saat	Kırılgan, sarımsı renk	0,481 ± 0,893 (1) 0,519 ± 0,108 (2)
F3	20 C°, 24 saat	Tam Kurumadı	0,217 ± 0,389
F3	20 C°-Çeker ocak, 24 saat	Tam Kurumadı	0,240 ± 0,10
F3	30 C°-Vakumlu Etüv, 1Psi basınç, 24 saat	Delikler oluştu, tam arak kurumadı	0,238 ± 0,104
F3	37 C°- Etüv, 24 saat	Kurudu	0,250 ± 0,10

Çizelge 3.10. F4 ve F5 kodlu filmlerde kurutma şartları ve bulgularına ait veriler.

Film	Kurutma Şartı	Organoleptik bulgu	Kalınlık (mm±SS)
F4	37 C°- Etüv, 18 saat	Topaklandı	0,276 ± 0,089
F4	37 C°- Etüv, 24 saat	Topaklandı	0,298 ± 0,086
F4	37 C°- Vakumlu etüv, 0,3 Psi basınç, 18 saat	Topaklandı	0,316 ± 0,699
F5	37 C°- Etüv, 18 saat	Topaklandı	0,345 ± 0,054
F5	37 C°- Etüv, 24 saat	Topaklandı	0,312 ± 0,045
F5	37 C°- Vakumlu etüv, 0,3 Psi basınç, 18 saat	Topaklandı	0,325 ± 0,525

3.3.2. Filmlerin İçerik Tekdüzeliliğine Ait Sonuçlar

Final formüller üzerinde, Bölüm 2.2.3.2. de, “İçerik Tekdüzeliliği” başlığı altında anlatıldığı şekilde yapılan miktar tayini çalışmaları ile elde edilen sonuçlar çizelge 3.11. ile verilmiştir.

Çizelge 3.11. Miktar tayin bulguları.

Formül Kodu	Miktar Tayin Sonucu (%)
F24	70,00 ± 0,43
F21	62,50 ± 0,22
S1	95,59 ± 0,75
S4	100,54 ± 3,70

3.3.3. Kalınlık ve Ağırlık Sapmasına Ait Bulgular

Bölüm 2.2.3.1.b ve 3.2.3.1.c ile anlatılan yöntemlere göre hazırlanan filmlerin Bölüm 2.2.3.2. de anlatıldığı şekilde ölçülen kalınlık ve ağırlıklarına ait bulgular sırasıyla F6-F25 kodlu formüller için çizelge 3.12 ve S1-S4 kodlu formüller için Çizelge 3.13. ile verilmiştir.

Çizelge 3.12. F6-F24 kodlu filmlerin kalınlık ortalaması.

Film kodu	Kalınlık ortalaması(mm)
F6	0,200 ±0,020
F7	0,227 ± 0,050
F8	0,183 ± 0,028
F9	0,115 ± 0,035
F10	0,088 ± 0,013
F11	0,220 ± 0,05
F12	0,155 ± 0,034
F13	0,136 ± 0,015
F14	0,163 ± 0,025
F15	0,174 ± 0,014
F16	0,233 ± 0,046
F17	-
F18	0,207 ± 0,028
F19	0,168 ± 0,022
F20	0,185 ± 0,035
F21	0,210 ± 0,013
F22	-
F23	-
F24	0,226 ± 0,015

Çizelge 3.13. Final filmlerin kalınlık ve ağırlık ortalamaları.

Formülasyon	Kalınlık ortalaması(mm)	Ağırlık ortalaması(g)
S1-petri 1	$0,160 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,01$
S1-petri 2	$0,150 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01$
S1-petri 3	$0,185 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,02$
S2	0,166	$0,20 \pm 0,02$
S4-petri 1	$0,152 \pm 0,05$	$0,26 \pm 0,02$
S4-petri 2	$0,154 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,01$
S4-petri 3	$0,156 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,01$

3.3.4. Filmlerin Dağılma Sürelerine Ait Bulgular

Filmlere ait dağılma süreleri 20 ml 6,75 PBS tampon ile 9 cm çaplı petrilerde, Bölüm 2.2.3.2.'de anlatıldığı şekilde incelenmiş olup elde edilen bulgular Çizelge 3.14 ile verilmiştir.

Çizelge 3.14. Filmlere ait dağılma süresi verileri.

Formülasyon	Dağılma süresi (sn)
F1	120 ± 30
F2	120 ± 30
F3	120 ± 30
F4	210 ± 20
F5	300 ± 15
F6	720 ± 40
F7	420 ± 30
F8	300 ± 40
F9	120 ± 20

Çizelge 3.14. devam. Filmlere ait dağılma süresi verileri.

F11	300 ± 30
F13	90 ± 5
F14	480 ± 24
F16	1200 ± 400
F17	210 ± 30
F18	184 ± 3,2
F19	230 ± 27

3.3.5. Filmlerin Mekanik Özelliklerine Ait Bulgular

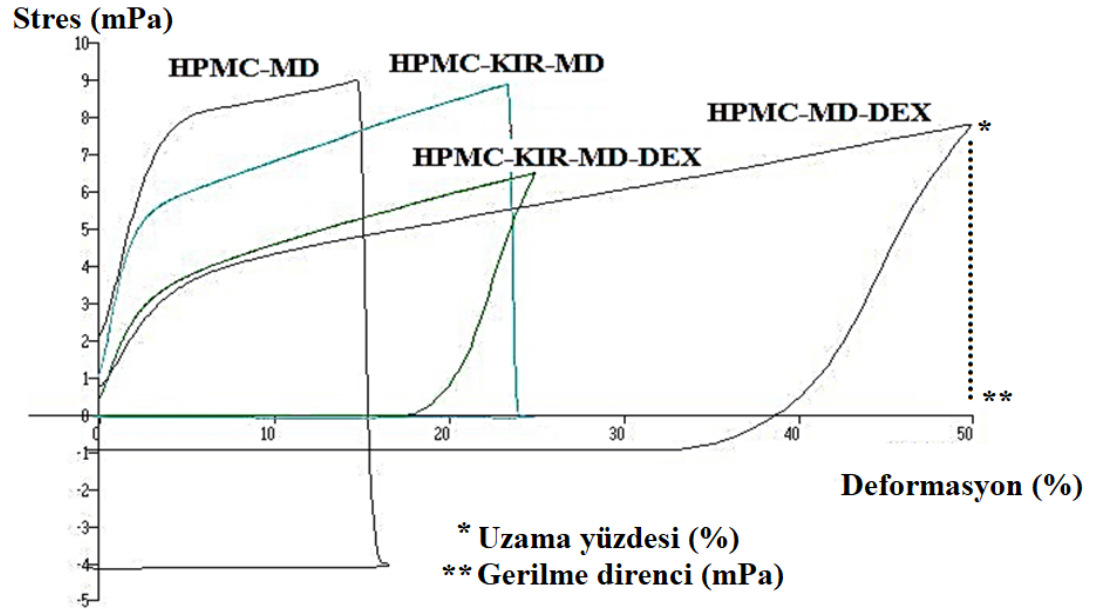
Ön denemeler ile karar verilen filmler üzerindeki mekanik testler (gerilme dayanımı, elastik modül, uzama yüzdesi) tekstür analiz cihazı kullanılarak Bölüm 2.2.3.2.'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Filmlerin mekanik özelliklerine ait parametreler Çizelge 3.15. ile gösterilmiştir ve final formülasyonlara ait mekanik özellikleri gösteren grafik ise Şekil 3.9. ile verilmiştir.

Çizelge 3.15. Filmlerin mekanik özellikleri.

	Gerilme direnci (mPa)	Uzama yüzdesi (%)
F1	1,795	17,24
F2	1,5485	14,395
F3	0,618	20,28
F6	2,822	49,5
F7	-	-
F8	6,827	15,29
F9	6,09	9,39
F10	-	-
F11	8,64	42,78
F12	2,03	9,29
F13	7,16	8,19
F14	-	-

Çizelge 3.15.devam. Filmlerin mekanik özellikleri.

F15	6,15	30,18
F16	8,305	6,99
F17	-	-
F18	13,725	37,88
F19	13,49	34,13
F20	13,07	39,58
F21	2,56	41,23
F22	-	-
F23	2,855	18,04
F24	2,225	50
F25	-	-
S1	7,495	49,79
S2	13,22	24,58
S3	6,98	16,84
S4	5,96	23,5



Şekil 3.9. Final formülasyonlara ait mekanik özellikler.

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin.

Katlanma Direnci

S1 ve S4 kodlu filmlerde Bölüm 2.2.3.2. de belirtilen yöntem üzerinden yapılan katlanma direnci çalışması sonucunda filmlerde kırılma gözlenmemiştir.

3.3.6. Nem

S1 ve S4'e ait filmlerde Bölüm 2.2.3.2. de belirtilen yönteme göre yapılan nem miktar tayini sonucunda filmlerin nem değerleri sırasıyla %4,14 ve %4,22 olarak bulunmuştur.

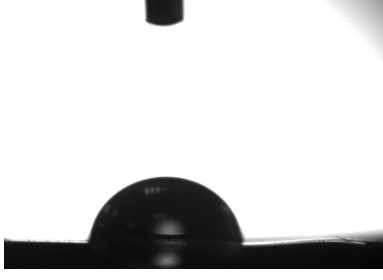
3.3.7. Temas Açısı

Filmlerin temas açlarına ait bulguları Bölüm 2.2.3.2. de belirtilen yönteme göre ölçülüp bulgular Çizelge 3.16. ile verilmiştir.

Çizelge 3.16. Seçilen filmlere ait temas açısı değerleri.

İÇERİK	TEMAS AÇISI
HPMC film- plastizersiz	80,018
HPMC film- 5 gliserin	57,200
HPMC-K-IR (%40) film-plastizersiz	76,201
HPMC-DEX (%40) film-plastizersiz	71,209
HPMC-K-IR (%40)-DEX (%40) film-plastizersiz	72,187
HPMC-K-IR (%40)- DEX (%40) film-%5 gliserin	59,682
HPMC-MD-DEX film- S1	78,920
HPMC-MD-K-IR (%10)- DEX film- S4	69,889

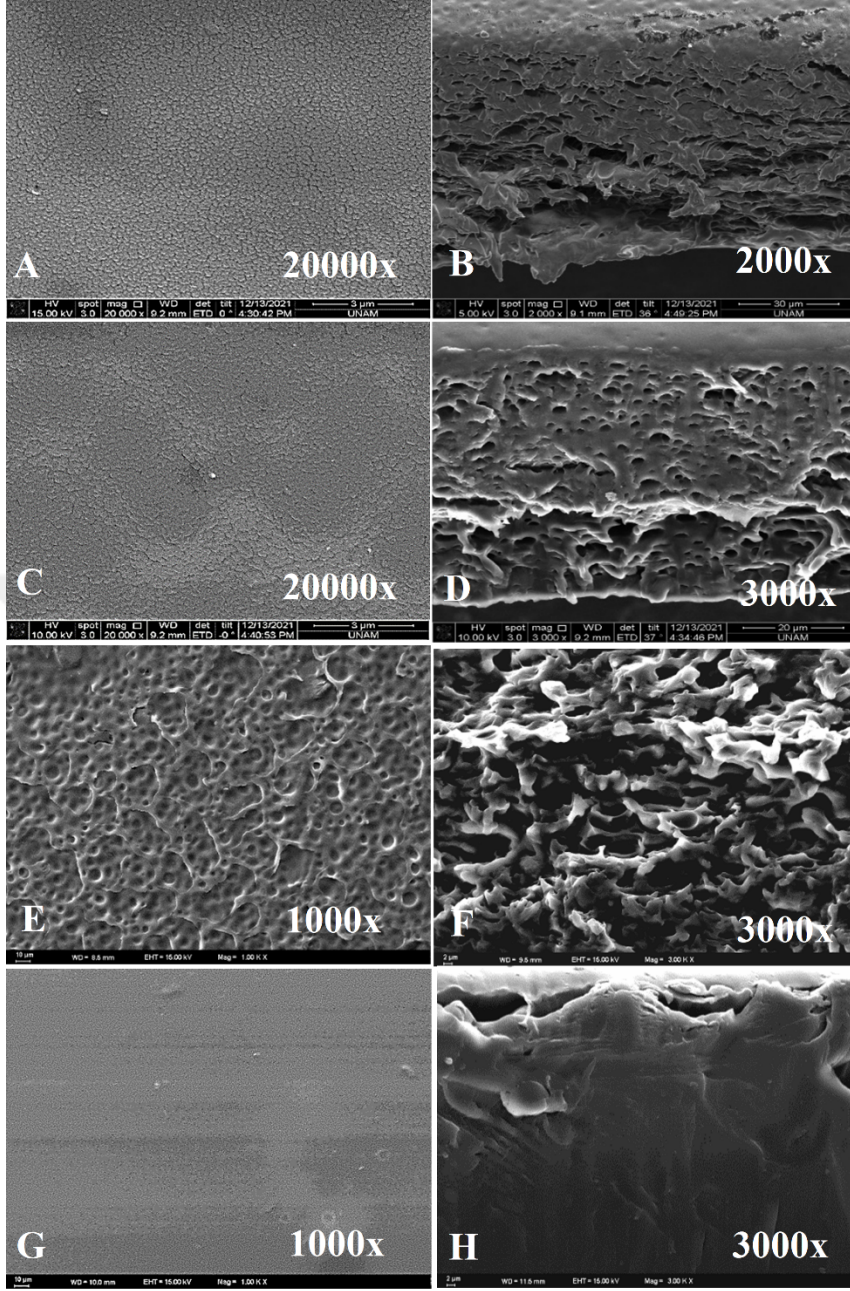
* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin.



Şekil 3.10. Temas açısı deney sonucuna ait görüntü.

3.3.8. SEM

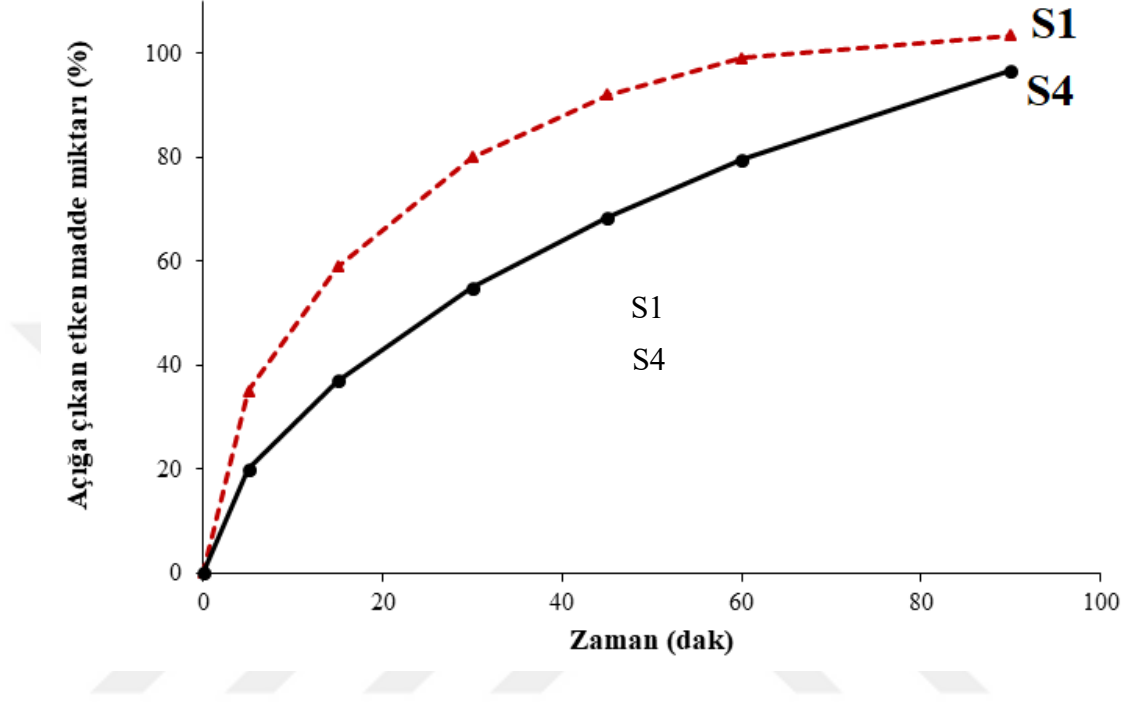
Filmlerin SEM görüntülerine ait bulguları Bölüm 2.2.3.2. de belirtilen şekilde ölçülüp, Şekil 3.11. ile verilmiştir.



Şekil 3.11. SEM mikrografları; A, B: S4 film yüzeyi ve dikey kesiti; C, D: S1 film yüzeyi ve dikey kesiti; E, F: HPMC-KIR % 40 film yüzeyi ve dikey kesiti; G, H: HPMC film yüzeyi ve dikey kesiti.

3.3.9. Bitmiş Üründen Etkin Madde Salım Profili

Bitmiş üründen etkin madde salım profili Bölüm 2.2.3.2.'de anlatılan yöntemle göre çalışılmış olup ilgili veriler Şekil 3.12. ile gösterilmiştir.



Şekil 3.12. Final filmlere ait etkin madde salım profilleri.

* DEX: Dekspantenol, K-IR: Kolikoat-IR, HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz, MD: Maltodekstrin.

4. TARTIŞMA

4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.1.1. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Elde Edilen Kalibrasyon Doğrularının Değerlendirilmesi

Dekspantenol için HPLC kalite su içerisinde elde edilen veriler ile hazırlanan kalibrasyon doğrularına ait r^2 değeri yüksek (0,9999) ve elde edilen kalibrasyon doğrusunun Sy.x değeri ise düşük (0,6143) bulunmuştur (Çizelge 3.1.). Bu nedenle 2,5-50 µg/mL konsantrasyon değerleri aralığında yapılan okumaların güvenilir sonuçlar vereceği tespit edilmiştir.

4.1.2. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Analitik Validasyonunun Değerlendirilmesi

a. Doğrusallık ve Aralığı

Dekspantenol için HPLC kalite su içerisinde elde edilen 2,5-100 µg/mL konsantrasyon değerleri aralığında yapılan doğrusallık ve aralığı çalışmasında yüksek r^2 değeri (0,9999) ve düşük Sy.x değerleri (1,186) elde edilmiştir (Çizelge 3.2.). Doğrusallık ve aralığı için kullanılan 2,5-100 µg/mL konsantrasyon değer aralığında yapılan okumaların güvenilir sonuçlar verdiği görülmüştür.

b. Doğruluk

Sırasıyla 5; 20 ve 50 µg/mL konsantrasyon değerleri ile altı paralel yapılan doğrusalılık çalışmasında yüksek yüzde geri elde değerleri ve düşük bağıl standart sapma değerleri bulunmuştur (Çizelge 3.3.) Doğruluk testine ait veriler sonucunda bulunan % bağıl standart sapma değerlerinin EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) tarafından belirlenen %2'den küçük olma şartına uygun olmaları nedeniyle doğruluk tespit edilmiştir (ICH Q2(R1)).

c. Kesinlik

Sırasıyla 5; 20 ve 50 µg/mL konsantrasyon değerleri ile arka arkaya 12 paralel hazırlanarak yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasının sonucunda her üç konsantrasyon için bağıl standart sapmalar %2'den düşük bulunmuştur (Çizelge 3.4.). Yine her 3 konsantrasyon için altı farklı okuma yapılarak okumalar 1., 2. ve 3. günde tekrar edilmiş ve sonuçlar ANOVA istatistikleri ile değerlendirilmiştir. Buna göre tüm konsantrasyonlarda günler arasındaki fark %95 güven aralığında istatistiksel olarak önemsiz ($P>0,05$) bulunmuştur (Çizelge 3.5.). Analizlerin uygulandığı şartlarda tekrarlanabilir ve tekrar elde edilebilir olduğu görülmüştür.

d. Teşhis ve Tayin Sınırları

Çalışma yapılan ortam içerisinde teşhis (LOD) ve tayin (LOQ) değerleri düşük bulunmuştur. Buna göre formülasyonlarımızdaki etkin madde miktarı 217 µg konsantrasyon üzerindeyken teşhis edilebilmekte ve 660 µg üzerinde iken doğru olarak tayin edilebilmektedir.

e. Özgünlük

Etkin maddenin çalışılan polimerler varlığında karakteristik pikinde ve alıkonma zamanında değişiklik gözlenmemiştir. Bu amaçla içinde etkin madde bulunmayan film örneği etkin madde ile aynı yöntemle analiz edilmiş ve etkin madde pikinin alıkonma zaman aralığında (3,4 dk) hiçbir pike rastlanmamıştır. Yine etkin maddeli film aynı şartlarda analiz edilmiştir ve etkin maddenin analiz yöntemindeki alıkonma zaman aralığında etkin maddenin karakteristik piki gözlenmiştir (Şekil 3.4.).

4.2. Ağızda Dağılan Filmlerin Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. Filmlerin Hazırlanmasında Kullanılan Üretim Yönteminin Değerlendirilmesi

Çözücü buharlaştırma yöntemiyle hazırlanan filmler literatürde esnek ve iyi fiziksel özellikler sağlayan, berrak görüntülü olarak ifade edilmiştir. Bu yöntem küçük ölçekte film hazırlamak için uygun bir yöntemdir. Ancak bu yöntemde polimer tip, oran ve plastizer miktarları film formülasyonlarının sonuç özelliklerine etki etmektedir (Amin ve ark., 2015).

Dekspantenol boğaz ağrısı tedavisinde ticari olarak 100 mg dozda kullanılmaktadır. Bu nedenle, 5 cm çaplı petrilerde 5 mL çözeltiden üretilen filmlerden kesilen her bir 6 cm² (2x3) yüzey alanlı film parçası içerisinde 100 mg etkin madde içerecek şekilde hazırlanan çözeltilerden F1-F3 kodlu filmler üretilmiştir. Bunlardan F1-F2 kodlu formüllerde polimer etkin maddenin 2 katı tutulmuştur. Bu polimer oranında filmler çok kalın olduğu için F3 kodlu formülde ve devamında ise total polimer oranı 1,4 katı olarak seçilmiştir. Bu grup filmlerden F1 ve F3 üzerinde farklı kurutma şartları denenmiştir. Buna göre oda sıcaklığında filmlerin çok uzun sürede

kuruduğu, vakumlu etüv ile filmlerde delikler oluştđu ve bu filmlerde homojen kalınlık elde edilemediği görölmüştür. Kurutma işlemi için en uygun yöntemin 18 saati geçmeyen sürelerde 37 C° de vakum uygulanmadan kurutma olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.9 ve 3.10). Ancak F4 ve F5 kodlu formüllerde kullanılan sodyum aljinat ile dekspantenol yanyana geldiğinde çökme ve topaklanmalar gözlenmiştir. Bu nedenle sodyum aljinat ile çalışmaktan vazgeçilmiştir.

F4-F25 kodlu formüllerde total önce polimer oranı sabit tutularak K-IR üzerinden değiştirilen çeşitli oranlarda HPMC ilave edilmiştir (F6-F9). Daha sonra total polimer oranı sabit tutularak bu kez HPMC üzerinden değiştirilen çeşitli oranlarda K-IR, MD ve HEC içeren filmler oluşturulmuştur (F10-F19). Bu filmler arasında HEC kullanılan formüller (F12-F14) organoleptik olarak daha yapışkan ve mekanik olarak daha dayanıksız bulunarak daha sonrasında çalışılmamıştır. Formülasyonun %10'nun MD ile değiştirildiği ve/veya içine %1 K-IR ilave edilen formüllerin mekanik dayanıklılık, uzama özelliklerinin ve dağılma özelliklerinin iyi olduğu gözlenmiştir. Bu grupta yer alan formüller %1 ve %5 gliserin çözeltisi stok olarak hazırlandıktan sonra aynı polimer oranları ile tekrar üretilmiş ve bu filmlerin de mekanik özellikleri iyi bulunmuştur.

Ancak filmler 20 cm² alanlı petrilere dökölüp kesildiklerinde dekspantenol geri eldesi %70 civarındadır (F217, F24). Bunun nedeni polimerlerin yüzde miktarının fazlalığı nedeniyle viskoz bir ortam oluşmasıdır. Bu nedenle, S1-S4 kodlu HPMC, MD ve/veya K-IR içeren formüller, polimer ve etkin madde oranları sırasıyla %6,17 ve %2,28 olacak şekilde değiştirilerek stirpak karıştırıcı ile üretilmişlerdir. Bu karıştırıcıyla üretilebilecek iekilde üretim hacimleri arttırılmıştır. Bu grup formüllerin 2 gramında 46 mg etkin madde bulunmaktadır ve 3 cm çaplı petride kurutulduğunda 0,150-0,185mm kalınlıkta film elde edilmektedir. Filmlerin kalınlıkları daha homojen ve üretimleri tekrarlanabilir. Bunun nedeni viskozluğun azalması ve filmlerin 3 cm çaplı petrilere dökölerek tek tek üretilmiş olmasıdır. Bu şekilde üretilen filmlerin kalınlıkları azalmış, homojen ve miktar tayin sonuçlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.13).

4.2.2. Polimer Çözeltilerinin Özelliklerinin Değerlendirilmesi

4.2.2.1. pH Değerlerinin Değerlendirilmesi

Polimer çözeltilerinin genel olarak nötr pH değerleri vermiştir ve ağız içi pH'sı ile uyumlu bulunmuştur.

4.2.2.2. Reolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Formülasyonların hazırlanmasında kullanılan polimerler final filmin içindeki oranda karıştırılarak osilasyon testine tabi tutulmuştur. İlk basamakta genlik taraması (amplitude sweep) testi ile yapının bozulduğu sınır değer tespit edilmiş ve bu değer in altında (0,4 Hz) tutulan sabit genlik değerinde frekans artışına karşılık gelen elastik ve viskoz modül değerleri grafiğe geçirilmiştir. Akışkan/sıvı formüllerde elastik modül değerinin viskoz modülden büyük olması ($G' > G''$) yapının elastik ya da jel olduğunu göstermektedir (Şekil 3.5). Filmlerin yapısını oluşturan ana polimerin HPMC 100 LV olması, polimerlerin yüksek molekül ağırlıkları ve total polimerin %6 oranında kullanılması bunun nedenidir.

Jelin kayma hızı-kayma gerilimi reogramı da incelenmiş ve akış tipinin plastik akış benzeri olduğu görülmüştür (Şekil 3.7). Kayma gerilimi ile incelen akış tipleri (shear-thinning) homojen film eldesi için önerilmektedir. Filmleri oluşturacak çözeltilerde viskozite aralığı yeterince yüksek, ama homojen bir ürün üretebilecek şekilde kolay karışmaya, kolay yayılmaya uygun değerlerde olmalıdır (Hariharan ve Bogue, 2009). Her ne kadar viskozlukları çok düşük olmasa ve sistem zayıf jel özelliğinde olsa da hazırlanan polimer karışımlarının reolojik özellikleri homojen karıştırma, kaptan aktarma ve filmin kurutulacağı yüzeye yayılma özellikleri açısından yeterli bulunmuştur.

4.2.2.3. Adezif Özelliklerin Değerlendirilmesi

Polimer çözeltileri zayıf adezif bulunmudur. Bunun nedeni formülasyonda bulunan ana polimerlerin iyonik özellikte olmayışıdır. Ancak HPMC viskoz ve yavaş yavaş erozyona uğrayan özellikte bir polimer olduğundan bu polimer çözeltisiyle hazırlanan filmler de az da olsa adezif özellik göstermiştir (Çizelge 3.8). Filmlerin kullanım amacı birkaç dakika içinde eriyerek etkin maddeyi açığa çıkarması ve lokal olarak boğazda etki sağlaması olduğundan polimerlerin adezif özellikleri uygun bulunmuştur.

4.2.3. Film Özelliklerinin Değerlendirilmesi

4.2.3.1. İçerik Tekdüzeliliği Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Ön denemelerde filmlerde içerik tekdüzeliliği sonuçları %85-115 aralığının altında ve çok yüksek standart hata değerleri vermiştir. Etkin madde HPLC analizinde polimer varlığında girişim gözlenmediği için devam eden üretimlerde film oluşturulmadan önce stok çözeltiden doğrudan miktar tayini yapılarak dekspantenolun ortamda %99 üzerinde bulunduğu ancak petrilere döküldükten sonra filmlerden bu verimin alınamadığı görülmüştür (F21 %62,5 F24 %70). Dekspantenolun girdiği ortam viskozitesini arttıran viskoz bir sıvı olması, 100 mg gibi yüksek bir dozda kullanılıyor olması ve bu nedenle ortamda etkin maddeyi taşıyacak polimer miktarının da yüksek tutulması (Formüldeki toplam polimer miktarı %9,4) nedenlerinden dolayı filmlere etkin maddenin homojen dağıtılamadığına karar verilmiştir.

Bu nedenle üretim metodunda değişiklik yapılarak etkin madde miktarı azaltılmış ve çözücü ortamı olan suyun hacmi artırılmıştır. Bu grup (S1-S4) formüllerde petriye dökülen 2 gram jel içerisindeki etkin madde 46 mg ve total polimer yüzdesi %6,17 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca petri boyutu küçültülmüş ve her bir

petriden tek bir film elde edilerek devam edilmiştir. Bu şartlarda üretilen final ürünlerde etkin madde içeren S1 kodlu film %95,6 ve S4 kodlu film %100,5 etkin madde içermektedir.

4.2.3.2. Kalınlık Sapması Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Elde edilen filmler genel olarak ortalama 200 µm ve altında kalınlıktadır. Çözücü buharlaştırma yönteminde çözücü uçurulduktan sonra kenar ve orta bölgelerde kalınlıklarda sapma meydana gelmektedir. Bu durum literatürlerde “coffee ring effect” olarak ifade edilmektedir (Foo ve ark.,2018).

Çalışmamızda ilk denemelerde filmler 4 farklı şekilde kurutulmuştur. Bunlar oda sıcaklığı, oda sıcaklığında vakum, etüv ve vakumlu etüvdür. Bu dört işlem içinden en homojen sonuçlar yavaş yavaş etüvde kurularak elde edilmiştir. Vakumun artırılması “coffee ring effect” etkisini arttırmıştır. Oda sıcaklığında ise formüller çok uzun sürede kurumuştur.

Petri kaplarına dökülüp içinden parça kesilen filmlerde örnekler incelendiğinde, F kodlu filmlerin stirpakla üretilen S kodlu filmlere kıyasla daha kalın olduğu ancak standart sapmalarının yüksek olmadığı, stirpakla daha düşük etkin madde ve polimer oranı kullanılarak hazırlanan filmlerde ise kalınlık ortalamalarının 200 mikronun altına düştüğü ve yine standart sapmanın yüksek olmadığı görülmüştür (Çizelge 3.9).

4.2.3.3. Dağılma Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dağılma hızı üzerinde kullanılan polimerlerin tip, molekül ağırlık ve oranlarının etkisi vardır. HPMC erozyona uğrayan bir polimer olduğu için dağılma hızını yavaşlatacak şekilde etki etmiştir. HPMC içerisine katılan K-IR ve MD ise genellikle hızlı dağılan dozaj formlarında kullanılan, düşük viskozluk özelliği olan ve SEM

analizinde de görüldüğü üzere daha poroz bir yapıya sahip filmler oluşturan polimerlerdir ve bu iki polimer varlığında filmler daha hızlı dağılmıştır. Genel olarak polimerler doğrudan dağılmak yerine önce bütünlüğünü kaybetmiş sonra eriyerek kaybolmuştur. Bu süre tüm filmler için 15 dk'nın altındadır (Çizelge 3.14).

Her ne kadar literatüre göre ağızda dağılan film tanımı 3 dk'nın altında olarak tanımlansa dahi hedefimiz lokal olarak boğazda etki edecek sürede dağılma olduğundan dağılma süreleri uygun bulunmuştur.

4.2.3.4. Mekanik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Ağızda dağılan filmlerde gerilme direnci ve elastik modül değerlerinin düşük, ancak uzama yüzdesi değerinin yüksek olması sağlam ve esnek film elde edilmesi için istenen bir özelliktir (Karki ve ark., 2016).

Çalışma yapılan F kodlu filmler içerisinde HPMC'un yüzdesi üzerinden MD ilave edilen F21 kodlu film ve buna HPMC'un %1 i kadar K-IR ilave edilen F24 kodlu film mekanik özellikleri açısından uygun bulunmuştur. Bu iki filmde uzama yüzdesi diğer filmlere göre daha yüksektir (Şekil 3.9). Filmler deney sırasında kopmamıştır ve el ile katlandığında da kırılmamıştır. Bu nedenle Stirpak ile hazırlanan S kodlu filmlerde bu iki filmde yola çıkmıştır. Bu formüllerin elastikiyetleri S1 kodlu film için %49,79 iken S4 kodlu film için %23,50'dir.

Çizelge 3.15 incelendiğinde, filmlerde ana polimer olarak kullanılan HPMCNin mekanik dayanımının iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Genel olarak filmlerde HPMC miktarındaki artış gerilme direnci ve uzama yüzdesi değerlerinin artışı ile sonuçlanmıştır (F6, F8 ve F11). Filmlere katılan K-IR ana yapısı PVA olan ve içerisinde %25 PEG plastizer içeren bir polimerdir. Bu polimerin artan miktarda kullanımı da uzama yüzdesini artırmıştır (F3-F8, S1-S4 ve S2-S3). Tek başına K-IR

ve HPMC kullanılan filmler karşılaştırıldığında da (F3, F11), HPMC ile daha iyi uzama yüzdesi değeri elde edilmiştir. Maltodekstrinin tek başına kullanıldığı film bütün olarak çıkartılamamış ve ölçüm alınamamıştır. Ancak MD %10 oranında kullanıldığında (F18) yine iyi mekanik özellikler elde edilmiştir.

Filmlerdeki dekspantenol varlığı veya oranının etkisi F8-F9, F15-F16, S1-S2 ve S3-S4 filmler üzerinde karşılaştırıldığında dekspantenol içeren filmlerde uzama yüzdesinin arttığı, ancak gerilme direnci değerinin azaldığı veya artmadığı görülmüştür. Bu durum –OH içeriği nedeniyle dekspantenolun de filmlerde plastizer gibi etki ettiğini göstermektedir.

4.2.3.5. Temas Açısı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Homojen bir film hazırlanmasında ve filmin dağılma hızı üzerine temas açısının etkisi vardır. Temas açısı ıslanabilirlik ve yayılabilirlik özellikleri ile ilişkilendirilebilir. Bu açının 90° değerinden küçük olması filmin kolay ıslanabilir olduğunu göstermektedir. Açı ne kadar küçük olursa filmlerde ıslanarak petri yüzeyine yayılma o kadar kolay olmaktadır. Çalışmadaki tüm temas açıları 90° altında bulunmuştur (Çizelge 3.16).

Filmlere ek olarak HPMC plastizersiz olarak denendiğinde temas açısı 80° iken Çalışmada oran olarak seçtiğimiz %5 gliserin ilavesi bu temas açısı değerini 57° düşürmüştür. Yine çalışmadaki filmlere ek olarak ortama %40 K-IR veya %40 etkin madde ya da her ikisinin birden ilavesiyle plastizersiz filmler hazırlanmış ve bu filmlerin temas açıları HPMC filme göre düşük bulunmakla beraber kendi aralarında fark gözlenmemiştir. Bunun nedeni K-IR polimer veya dekspantenol varlığında ortamdaki hidroksil sayısının artışıdır. S kodlu S1-S4 filmler içerisinde polimer olarak MD içermektedir. MD varlığında temas açıları plastizersiz HPMC filme kıyasla düşük bulunmuştur. S1-S4 kodlu filmler arasında K-IR içeren filmin temas açısı K-IR polimerin içerdiği PEG nedeniyle daha düşüktür.

Filmlerimizin temas açılarının 90 dereceden düşük olması, ağırlık ve kalınlık sapmalarının yüksek olmaması ile beraber değerlendirildiğinde, genel olarak hazırlanan filmlerin kolay yayılması ve homojenliği açısından uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

4.2.3.6. Nem İçeriğinin Değerlendirilmesi

S1 ve S4 kodlu filmin nem içeriği %5'den düşük bulunmuştur. Ağızda hızlı dağılan filmlerde genelde nem içerikleri %10 gibi oranlara çıktığında yapışkanlık arttırmakta, fazla nem ile bekletme sırasında filmlerde kristallenme ve üreme gözlenebilmektedir. Ancak film içerisinde düşük oranda bir nemin bulunması da plastizer etkinliği açısından istenmektedir (Foo ve ark., 2018).

4.2.3.7. SEM sonuçlarının Değerlendirilmesi

Final filmlerin (S1, S4) SEM görüntüleri, HPMC film ve HPMC'nin içerisinde %40 K-IR içeren film ile kıyaslanmıştır. SEM görüntüleri incelendiğinde HPMC'nin filmlere homojen bir yapı kazandırdığı ve yüzeyinin poroz olmadığı görülmüştür. Filmlerdeki K-IR oranı %40 a çıkartıldığında arttıkça yüzey porozitesinin arttığı, filmin hem yatay hem de dikey kesitinde gözlenmiştir. S1 ve S4 filmler karşılaştırıldığında sadece HPMC ve MD içeren S4 filmin S1 e kıyasla daha az poroz olduğu ancak HPMC nin tek başına kullanıldığı filme kıyasla yüzeyde porozitenin arttığı görülmüştür (Şekil 3.11). Yapıdaki bu porozitenin filmlerin gerilme direnci ve dağılma hızı artışı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

4.2.3.8. Final Filmden Etkin Madde Salım Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Salım profilinden bakıldığında etkin maddenin filmlerden filmin eridiği süre içerisinde yavaş yavaş çıktığı (S1, S4) ve salımın 90 dk'ya kadar devam ettiği görülmektedir. HPMC içeriği nedeniyle filmler eriyerek jelleşmiş ve bu jelden çıkış devam etmiştir. Bu çıkışa ortamda bulunan K-IR süper dağıtıcı özelliği nedeniyle salımı hızlandırıcı etki sağlamıştır. SEM grafiklerinde de görüldüğü üzere K-IR filmlerin yapısına porozite kazandırmaktadır ve içerisindeki PEG miktarı da plastizer etkiyi artırarak ıslanabilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle S4 kodlu formülden dekspantenol daha hızlı salınmıştır (Şekil 3.12).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, S1 ve S4 kodlu filmler, HPMC, MD ve/veya K-IR polimerler ile etkin maddeyi 50 mg ve daha az dozda içerecek şekilde, tek tek 7 cm² yüzey alanlı petrilere dökülerek hazırlandığında homojen filmler elde edilebilmiştir. Bu filmlerin hazırlanmasında çözücü buharlaştırma yöntemi, 37°C etüvde 18 saat kurutma ile uygulanmıştır. Seçilen ana polimer HPMC'nin mekanik dayanımı ve dağılma süresi değerleri dekspantenol ile boğaz ağrısına karşı lokal tedaviye uygun bulunmuştur. Ancak kullandığımız HPMC türevi (LV 100) %2'lik çözeltisinin viskozitesi 100 cP olmasına rağmen yüzde 9,4 polimer kullanılan formüllerde 20000 cP civarında ve S kodlu formüllerde 2000 cP'in üzerine çıkması nedeniyle ileride HPMC'nin daha düşük viskozluk değerine sahip türevlerinin kullanılabileceğine karar verilmiştir.

K-IR ve MD ile hazırlanan formüller ağızda çok hızlı dağılan ve mekanik dayanımı iyi olan filmler vermesine rağmen MD'nin ağırlıklı kullanıldığı filmlerde parçalanma ve K-IR'nın kullanıldığı filmlerde yırtılma gözlemlendiği için bu polimerler miktar olarak HPMC'nin total miktarından yüzde %1 K-IR ve %23 MD oranlarında değiştirilerek kullanılmıştır. Bu polimerler kullanıldığında elde edilen filmlerin yapılarının poröz olması filmlerin dağılma hızına etki etmiştir. Ayrıca K-IR'ın içeriğindeki %25 oranındaki PEG plastizer etkisi nedeniyle esneklik değerlerini etkilemiştir. Formüllerin ana plastizeri olarak dekspantenolun içinde en kolay dağıtıldığı gliserin %5 oranında kullanılmıştır.

Formüllerin temas açıları 80 derece ve altında olduğu için ıslanabilir ve yayılabilir bulunmuştur. En iyi sonuç gliserinin ve etkin maddenin bir arada olduğu ve hem MD hem de K-IR'ın birarada kullanıldığı formülde elde edilmiştir. Bu formüle ek olarak K-IR'ın artan miktarı (%40) ve etkin maddenin artan miktarı (%40) ile kıyaslandığında K-IR'nın ve etkin maddenin temas açılarını plastizersiz formüllere kıyasla düşürdüğü ancak plastizer kadar etkili olmadığı görülmüştür. Yine etkin maddenin kullanıldığı ve kullanılmadığı formüllerin mekanik özellikleri

kıyaslandığında etkin maddenin hidroksil grubu sayısı nedeniyle plastizer gibi davranarak esneklik yüzdesi üzerine etki ettiği görülmüştür.

Elde edilen filmler genel olarak %4 civarında nem içeriği olan katlanmayla kırılmayan, dağılma testinde bütünlüğün bozulduğu süre 4 ile 6 dakikadan başlayarak 15 dakikanın altında tamamlanan ve HPMC nedeniyle erozyona uğrayarak dağılan özelliktedir. Filmlerin içinden etkin madde çıkışı 90 dakikanın altında bir sürede tamamlanmıştır ve K-IR içeren filmde polimerin süper dağıtıcı etkisi nedeniyle daha hızlı gerçekleşmiştir. Ancak dekspantenolun 15 dk'dan sonra hala salınmaya devam ediyor olmasının nedeni HPMC'nin jel haline gelmesi ve salımın jelden devam etmesidir.

Sonuç olarak elde edilen filmler boğaz ağrısı tedavisinde lokal olarak kullanıma uygun bulunmuşlardır. Bu filmlerin hazırlanmasında etkin madde dozunun 100 mg'a çıkarılabilmesi için yüzey alanının genişletilmesine alternatif olarak çift tabakalı film olarak hazırlanması mümkündür.

ÖZET

Boğaz Ağrısı Tedavisine Yönelik Oral Film Formülasyonu Geliştirilmesi ve *in vitro* Karakterizasyonu

Dekspantenol, yara iyileşmesinde etkili olan bir B vitamini türevidir. Bu maddenin entübasyon sonrası ortaya çıkan boğaz ağrılarında etkili olduğu bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında dekspantenolun sıvı formda oluşu, sulu ortamdaki yüksek çözünürlüğü ve hidroksil sayısına bağlı olarak plastizer gibi davranması nedeniyle film formunun avantajlarından yararlanmak üzere çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak boğaz ağrısı tedavisine yönelik ağızda dağılan film formülasyonu hazırlanmıştır.

Ağızda dağılan filmler geriatrik, pediatrik, disfajili ya da mental sorunları olan hastalarda ya da ağız içi lokal ilaç kullanımı durumunda uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Çalışmamızda film hazırlanmasında hidroksi propil metil selüloz, kollicoat IR ve maltodekstrin karışım halinde gliserin varlığında kullanılmıştır. Hazırlanan filmler ve filmlerin hazırlanmasında kullanılan jeller *in vitro* testler ile karakterize edilmiştir. Bu testler; polimer çözeltilerinin viskozitesi, pH ve adezif özellikleri, filmlerin içerik tekdüzeliği, kalınlık tekdüzeliği, nem içeriği, mekanik özellikleri, temas açısı, dağılma ve çözünme testidir. Dekspantenol miktar tayini HPLC analiz yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Final filmlerin morfolojik özelliklerinin incelenmesinde SEM analizlerinden yararlanılmıştır.

Sonuç olarak yaklaşık 50 mg etkin madde içeren, 7cm² yüzey alanlı ve mekanik özellikleri, dağılma zamanı boğaz ağrısı tedavisinde lokal olarak kullanıma uygun film formülasyonu elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ağızda Dağılan Film (Oral Film), Boğaz Ağrısı, Dekspantenol, Kollicoat, Tekstür Analizi.

SUMMARY

Development and *in vitro* Characterization of Oral Film Formulation in the Treatment of Sore Throat

Dexpanthenol is a B vitamine derivative that is effective in wound healing. It has been reported that this substance is effective in sore throats that occur after surgery (intubation). In this thesis, an orally disintegrating film formulation for sore throat treatment was prepared by using the solvent evaporation method in order to take advantage of the film dosage form, since dexpanthenol is in liquid form, has high solubility in aqueous media and acts as a plasticizer depending its hydroxyl number.

Orally disintegrating films provide ease of application in geriatric, pediatric patients with dysphagia or mental problems, or in the case of oral local drug use. In our study, hydroxy propyl methyl cellulose, collicoat IR and maltodextrin were used in the presence of glycerin in the preparation of the films. The prepared films and the gels used in the preparation of the films were characterized by *in vitro* tests. These tests are; viscosity, pH and adhesive properties of polymer solutions, content uniformity of films, uniformity of thickness, moisture content, mechanical properties, contact angle, disintegration and dissolution test. The amount of dexpanthenol was determined by HPLC analysis method. SEM analyzes were used to examine the morphological properties of the final films.

As a result, a film formulation containing approximately 50 mg of active substance and surface area of 7 cm² with mechanical properties and disintegration time suitable for local use in the treatment of sore throat, was obtained.

Keywords: Dexpanthenol, Kollicoat, Orally Disintegrating Film, Sore Throat, Texture Analysis.

KAYNAKLAR

- ALAEİ S. ve OMİDİAN H., (2021). Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. *Eur J. Pharma Sci*, **1**, 105727.
- AMİN, P. M., GANGURDE, A. B. ve ALAI, P. V. (2015). Oral film technology: challenges and future scope for pharmaceutical industry. *Int J Pharm Pharm Res*, **3**(3), 184-203.
- ÁVILA-SALAS, F., MARICAN, A., PINOCHET, S., CARREÑO, G., VALDÉS, O., VENEGAS, B., DURÁN-LARA, E. F. (2019). Film dressings based on hydrogels: Simultaneous and sustained-release of bioactive compounds with wound healing properties. *Pharmaceutics*, **11**(9).
- BASKAR M, KIRANMATHYİ B, SIVARAJ C, SARASWATHİ K, A. P. (2019). Journal of drug delivery and therapeutics (jddt). *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **9**(3), 661–668.
- BAYRAK, O., SECKİNER, I., SOLAKHAN, M., KARAKOK, M., ERTURHAN, S. M., YAGCI, F. (2012). Effects of intravesical dexpantenol use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology*, **79**(5), 1023–1026.
- BHARTİ, K., MİTTAL, P., MİSHRA, B. (2019). Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **49**(September 2018), 420–432.
- BİLAL, M., MAHBOOB, H., RİAZ, T., JAMSHİD, M., BASHİR, I., ZULFİQAR, S. (2016). Oral Films : *A Comprehensive Review*, **5**, 111–117.
- BORGES, A. F., SİLVA, C., COELHO, J. F. J., SİMÕES, S. (2015a). Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, **206**, 1–19.
- BORGES, A. F., SİLVA, C., COELHO, J. F. J., SİMÕES, S. (2015b). Oral films: Current status and future perspectives II-Intellectual property, technologies and market needs. *Journal of Controlled Release*, **206**, 108–121.
- CİGDEM ARCA, H., MOSQUERA-GİRALDO, L. I., Bİ, V., XU, D., TAYLOR, L. S., EDGAR, K. J. (2018). Pharmaceutical Applications of Cellulose Ethers and Cellulose Ether Esters, **19**, 2351-2376
- DAN WU, D., TAN, Y., WEN CAO, Z., JİNG HAN, L., LİANG ZHANG, H., SONG DONG, L. (2018). Preparation and characterization of maltodextrin-based polyurethane, **194**, 236-244
- DİXİT, R. P., PUTHLİ, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, **139**(2), 94–107.

- DOU, L., Lİ, B., ZHANG, K., CHU, X., HOU, H. (2018). Physical properties and antioxidant activity of gelatin-sodium alginate edible films with tea polyphenols, **118**, 1377-1383
- EBNER, F., HELLER, A., RİPPKE, F., TAUSCH, I. (2002). Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American Journal of Clinical Dermatology*, **3**(6), 427–433.
- ERMİS, H., PARLAKPİNAR, H., GULBAS, G., VARDİ, N., POLAT, A., CETİN, A., AYTEMUR, Z. A. (2013). Protective effect of dexpanthenol on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats, **386**, 1103–1110.
- FARIAS-PEREIRA, R., SAVARESE, J., YUE, Y., LEE, S.-H., PARK, Y. (2020). Fat-lowering effects of isorhamnetin are via NHR-49-dependent pathway in *Caenorhabditis elegans*. *Current Research in Food Science*, **2**, 70–76.
- FOO, W. C., KHONG, Y. M., GOKHALE, R., CHAN, S. Y. (2018). A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *International Journal of Pharmaceutics*, **539**(1-2), 165-174.
- GÄNZLE, M., MOZZİ, F., GÓMEZ-ZAVAGLIA, A., SOSA, N., GERBİNO, E., GOLOWCZYC, M. A., TYMCZYSZYN, E. E. (2016). Effect of Galacto-Oligosaccharides: Maltodextrin Matrices on the Recovery of *Lactobacillus plantarum* after Spray-Drying. *Frontiers in Microbiology* | www.frontiersin.org, **1**, 584.
- GOPI, S., AMALRAJ, A., KALARİKKAL, N., ZHANG, J., THOMAS, S., GUO, Q. (2019). Preparation and characterization of nanocomposite films based on gum arabic, maltodextrin and polyethylene glycol reinforced with turmeric nanofiber isolated from turmeric spent, **97**, 723-729
- GRZA, E. VE MATUSIAK M PASZKIEWICZ, DKA J. (2018). Factors influencing the stability of the 2-hydroxyethyl cellulose/alumina system. *Cellulose*, **25**(5), 2839-2847.
- GUPTA, M. S., KUMAR, T. P., GOWDA, D. V. (2020). Orodispersible Thin Film : A new patient-centered innovation, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **59**, 101843.
- GUIDELINE, I. C. H. (2005). Q2 (R1). *Validation of analytical procedures: text and methodology*, 2-15.
- HAFİZA, M. N., ISA, M. I. N. (2017). Solid polymer electrolyte production from 2-hydroxyethyl cellulose: Effect of ammonium nitrate composition on its structural properties. *Carbohydrate Polymers*, **165**, 123–131.
- HAN, X., YAN, J., REN, L., XUE, M., YUAN, Z., WANG, T., QİN, C. (2019). Preparation and evaluation of orally disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **54**, 101-321.

- HELALY, G. F., EL-AZIZ, A. A. A., SONBOL, F. I., EL-BANNA, T. E., LOUISE, N. L. (2011). Dexpanthenol and propolis extract in combination with local antibiotics for treatment of Staphylococcal and Pseudomonal wound infections. *Archives of Clinical Microbiology*, **2**(4).
- HUÏCHAO, W., SHOUYING, D., YANG, L., LI, Y., DI, W. (2014). The application of biomedical polymer material hydroxy propyl methyl cellulose(HPMC) in pharmaceutical preparations. Available online www.jocpr.com *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **6**(5), 155–160.
- IRFAN, M., RABEL, S., BUKHTAR, Q., QADIR, M. I., JABEEN, F. VE KHAN, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **24**(5), 537–546.
- JAIN, A., AHIRWAR, H. C., TAYAL, S., MOHANTY, P. K. (2018). Fast Dissolving Oral Films: a Tabular Update. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **8**(4), 10–19.
- JANSSENS, S., DE ARMAS, H. N., REMON, J. P., VAN DEN MOOTER, G. (2007). The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR®, in the formulation of solid dispersions of Itraconazole. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **30**(3–4), 288–294.
- KARKI, S., KIM, H., NA, S. J., SHIN, D., JO, K., LEE, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **11**(5), 559–574.
- KATHPALIA, H., GUPTE, A. (2013). An Introduction to Fast Dissolving Oral Thin Film Drug Delivery Systems: A Review. *Current Drug Delivery*, **10**(6), 667–684.
- KULIKOV, A. U., ZINCHENKO, A. A. (2007). Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **43**, 983–988.
- LEE, Y., KIM, K., KIM, M., DU, CHOI, H., SEONG, JEONG, H. (2017). Orally disintegrating films focusing on formulation, manufacturing process, and characterization, **47**, 183–201.
- LOMENOVA, A., HROBOŇOVÁ, K., ŠOLÓNYOVÁ, T. (2018). HPLC separation of panthenol enantiomers on different types of chiral stationary phases. *Acta Chimica Slovaca*, **11**(2), 114–119.
- M. ADIL KHAN, G. PANDEY, B. K. D. (2018). Fast Dissolving Oral Film: a Modern Development, **6**(2), 1–14.
- MAIDANNYK, V. A., NURHADİ, B. ROOS, Y. H. (2017). Structural strength analysis of amorphous trehalose-maltodextrin systems, **96**, 121-131
- MARTÍNEZ-RİCHA, A. (2012). Determination of molecular size of O-(2-hydroxyethyl) cellulose (HEC) and its relationship to the mechanism of enzymatic hydrolysis by cellulases. *Carbohydrate Polymers*, **87**(3), 2129–2136.

- MUSAZZİ, U. M., KHALİD, G. M., SELMİN, F., MİNGHETTİ, P. CİLURZO, F. (2020). Trends in the production methods of orodispersible films, **576**, 118963
- NAGAR, P.; CHAUHAN, I.; YASİR, M. Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films. *Drug Invent. Today* 2011, **3**, 280–289
- OWUSU-WARE, S. K., BOATENG, J. S., CHOWDHRY, B., Z. ANTONIJEVIĆ, M. D. (2019). Glassy state molecular mobility and its relationship to the physico-mechanical properties of plasticized hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) films. *International Journal of Pharmaceutics: X*, **1**, 100033.
- PANDA, B., DEY, N. S., RAO, M. E. B. (2012). Fast Dissolving Film as an Effective Orally Disintegrating Drug Delivery System, **5**(2), 1666-1674.
- PAWAR, S. N., EDGAR, K. J. (2012). Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*, **33**(11), 3279–3305.
- PRAJAPATI, V. D., CHAUDHARI, A. M., GANDHI, A. K., MAHERIYA, P. (2018). Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design. *International Journal of Biological Macromolecules*, **107**, 2075–2085.
- PREIS, M. K. (2014). Oromucosal film preparations for pharmaceutical use – formulation development and analytical characterization, 8–16.
- PROKSCH, E., DE BONY, R., TRAPP, S., BOUDON, S. (2017). Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, **28**(8), 766–773.
- SHARMA, P. K., SHARMA, P. K., DARWHEKAR, G. N., SHRIVASTAVA, B. (2018). an Overview About Novel Fast Dissolving Oral Films. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, **6**(1), 1–7.
- SURESH GUPTA, M., KUMAR, T. P., DAVIDSON, R., RAO KUPPU, G., PATHAK, K., GOWDA, D. V. (2021). Printing Methods in the Production of Orodispersible Films, **22**, 129
- SWEETMAN, S.C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36nd Ed., p.: 2362. Pharmaceutical Press, London.
- ŞEN, F., KAHRAMAN, M. V. (2018). Preparation and characterization of hybrid cationic hydroxyethyl cellulose/sodium alginate polyelectrolyte antimicrobial films. *Polymers for Advanced Technologies*, **29**(7), 1895–1901.
- TAGHIZADEH, M. T., SEİFİ-AGHJEKOHAL, P. (2015). Sonocatalytic degradation of 2-hydroxyethyl cellulose in the presence of some nanoparticles. *Ultrasonics Sonochemistry*, **26**, 265–272.
- TF. (2017). *Türk Farmakopesi Genel Monograflar - EP 01/2008 Adaptasyonu*. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

ÜSTÜNES L., (2021). RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, GEMAŞ Genel Mühendislik A.Ş., Bornova, İzmir.

WASIŁEWSKA, K., WINNICKA, K. (2019). How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. *Acta Pharmaceutica*, **69**(2), 155–176.



