ASLI SEDEF CAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2011

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

ONDANSETRON HİDROKLORÜRÜN TOPİKAL FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE PERKÜTAN ABSORPSİYONLARININ İNCELENMESİ

ASLI SEDEF CAN

DANIŞMAN
PROF. DR. YILDIZ ÖZSOY ERGİNER

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Programında Aslı Sedef Can tarafından hazırlanan Ondansetron Hidroklorürün Topikal Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Perkütan Absorpsiyonlarının İncelenmesi başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

21 / 02 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1.Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer
(İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD)

2.Prof. Dr. Ahmet Araman
(İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD)

3.Doç. Dr. Erdal Cevher
(İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD)

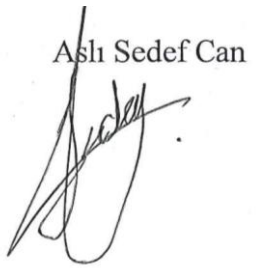
4.Yrd. Doç. Dr. Oya ~~Siphaigil~~ Sipahigil
(Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD)

5. Yrd. Doç Dr. Sevgi Güngör
(İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aslı Sedef Can



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve denyimimi ile beni yönlendiren ve bana her konusa destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yıldız Özsoy-Erginer'e,

Yardım ve desteklerinden ötürü Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a;

Çalışmam sırasında yardım ve desteklerinden ötürü Doç. Dr. Erdal Cevher'e, Yrd. Doç Dr. Sevgi Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Sedef Erdal'a,

Yüksek Lisans öğrenimim boyunca desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalındaki Araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca yanımda olan değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR..... V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ..... Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XVİ
ÖZET ..... XVİ
ABSTRACT..... XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Ondansetron Hidroklorür Hakkında Genel Bilgiler..... 2
2.1.1 Ondansetron hidroklorürün yapıs..... 2
2.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri..... 2
2.1.3. Teşhisi..... 2
2.1.3.1. Ultraviyole Spektrumu (UV) ile 2
2.1.3.2. Infrared Spektrumu (IR) ile 3
2.1.3.3. Renk Reaksiyonları ile..... 3
2.1.4. Miktar Tayini Yöntemleri..... 3
2.1.4.1. Titrimetrik Yöntem (Susuz titrasyon)..... 3
2.1.4.2. Spektrofotometrik Yöntem 3
2.1.4.3. Kromatografik Yöntemler..... 3
2.1.4.4.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)..... 3
2.1.4.4.2. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) 3
2.1.5. Farmakolojik Özellikleri..... 4
2.1.6. Stabilitesi 4
2.1.7. Ticari Preparatları 4
2.1.8. Ondansetron ile yapılan çalışmalar 5

2.2. Deri Hakkında Genel Bilgiler 10
2.2.1. Derinin Özellikleri 10
2.2.2. Perkütan Absorpsiyon.....13
2.3. Transdermal Sistemler Hakkında Genel Bilgiler.....14
2.3.1. Transdermal Sistemlerin Avantajları 15
2.3.2. Transdermal Sistemlerin Dezavantajları.....16
2.3.3. Transdermal Sistemlerde Kullanılan Penetrasyon Arttırıcı Maddeler.....17
2.3.3.1. Su 19
2.3.3.2. Sülfoksit grubu kimyasallar 19
2.3.3.3. Azon.....20
2.3.3.4. Pirolidonlar 20
2.3.3.5. Yağ asitleri.....21
2.3.3.6. Alkol, yağ alkolleri, glikoller.....22
2.3.3.7. Yüzey etkin maddeler 23
2.3.3.8. Üre 23
2.3.3.9. Fosfolipitler.....23
2.3.3.10. Esansiyel yağlar, terpenler, terpenoidler.....24
2.3.4. Transdermal Sistemlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Cihazlar ve Bazı Teknikler.....30
2.3.4.1. Difüzyon Hücresi Deneyleri 29
2.3.4.2. ATR-FTIR Spektroskopisi.....30
2.3.4.3. Langmuir Cihazı 31
2.3.4.4. Işık Mikroskobu / Elektron Mikroskobu 31
2.3.4.5. Tarayıcı Confocal Lazer Mikroskobu.....30
2.3.4.6. Ultrasonik Ses Dalgaları Kullanılarak Görüntüleme 31
2.3.4.7. Elektron Spin Rezonans (ERS).....32
2.3.4.8. Floresan Spektroskopisi.....32
2.3.4.9. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) 32
2.3.4.10. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Diferential Scanning Calorimetry, DSC)32
2.3.4.11. Bilgisayarda Moleküler Modelleme 32
2.3.4.12. Lazer Dopler Akış Ölçer (Laser Doppler Flow-Meter) 32
2.3.5. Transdermal Sistemlerin Sınıflandırılması 33
2.3.5.1. Membran Tipi Kontrollü Sistemler.....33

2.3.5.2. Matriks Tipi Kontrollü Sistemler.....34
2.3.5.3. Rezervuar Sistemler.....35
2.3.5.4. Periferal Adezif Tipi Kontrollü Sistemler 36
2.4. Jeller Hakkında Genel Bilgiler 36
2.4.1. Jellerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler.....37
2.4.1.1. Doğal Polimerler.....37
2.4.1.2. Yarı sentetik polimerler 39
2.4.1.3. Sentetik polimerler.....41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....43
3.1. GEREÇ 43
3.1.1. Kimyasal Madde ve Çözücüler.....43
3.1.2. Aletler 43
3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Programları 44
3.2. YÖNTEM 45
3.2.1. Ondansetron Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....45
3.2.1.1. Infrared (IR) Spektrumu 45
3.2.1.2. Erime Derecesi Tayini 45
3.2.1.3. Miktar Tayini 45
3.2.1.4. Miktar Tayini Yöntemlerinin Validasyonu.....45
3.2.1.6. Miktar Tayini ve *İn Vitro* Testlerde Kullanılan Çözünme Ortamında Çözünürlük Testi.....47
3.2.2. Ön Formülasyon Çalışmaları 47
3.2.2.1. Hazırlanan Jellerin Mekanik Özelliklerinin Tayini 49
3.2.3. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonların Hazırlanması 53
3.2.4. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar 55
3.2.4.1. Görsel İnceleme 55
3.2.4.2. Kalınlık Kontrolü.....55
3.2.4.3. Ağırlık Kontrolü 55
3.2.4.4. Etkin Madde Miktarının Tayini 56
3.2.4.5. Transdermal Biyoadezyon Kuvvetinin Tayini.....56
3.2.4.6. Transdermal Formülasyonlardan Ondansetron Hidroklorür'ün Çözünme Testi

Çalışmaları 58
3.2.4.7. Transdermal Formülasyonlardan Ondansetron Hidroklorür'ün *in vitro* Salım Çalışmaları 59
3.2.4.8. ATR FTIRSpektroskopisi.....60
4. BULGULAR.....62
4.1. Ondansetron Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....62
4.1.1. Infrared (IR) Spektrumu 62
4.1.2. Erime Derecesi Tayini 62
4.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonuna Ait Bulgular.....63
4.1.5. Çözünürlük Tayini 66
4.1.6. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular 67
4.1.7. Hazırlanan Jellerin Mekanik Özelliklerinin Tayinine Ait Bulgular 68
4.2. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonların Hazırlanmasına Ait Bulgular 71
4.3. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular 73
4.3.1. Görsel İnceleme 73
4.3.2. Kalınlık Kontrolü.....73
4.3.3. Ağırlık Kontrolü 73
4.3.4. Etkin Madde Miktar Tayinine Ait Bulgular 73
4.3.5. Transdermal Biyoadezyon Kuvvetinin Tayinine Ait Bulgular.....73
4.3.6. Transdermal Elastikiyet Kuvvetinin Tayinine Ait Bulgular.....75
4.3.7. Transdermal Formülasyonlardan Ondansetron Hidroklorür'ün Çözünme Testi Çalışmalarına Ait Bulgular 76
4.3.8. Transdermal formülasyonlardan Ondansetron Hidroklorür'ün *Ex Vıvo* Salım Çalışmalarına Ait Bulgular 78
4.3.9. ATR-FTIR Spektroskopisi.....80
5. TARTIŞMA.....84
KAYNAKLAR.....94
ETİK KURUL KARARI……107
ÖZGEÇMİŞ 108

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Ondansetron içeren ticari preparatlar…….....5

Tablo 3-1: Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan etkin madde içeremeyen ön formülasyonlar..……...48

Tablo 3-2: Kitozan polimeri ile hazırlanan etkin madde içeremeyen ön formülasyonlar …….49

Tablo 3-3: Kitozan polimeri ile hazırlanan penetrasyon artırıcı içeren ön formülasyonlar …….49

Tablo 3-4 Ondansetron hidroklorür içeren (%0.5 a/a) transdermal formülasyonların kodları ve içerikleri…….……55

Tablo 4-1: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin doğrusallığına ait bulgular (n=6). ……. ……64

Tablo 4-2: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin günler arası kesinlik bulguları (n=3).. ……..64

Tablo 4-3: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin gün içi kesinlik bulguları (n=3)..……...64

Tablo 4-4: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin enjeksiyon kesinlik bulguları (n=6).. ……..65

Tablo 4-5: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular (n=3)..……65

Tablo 4-6: Stabilite bulguları.....…….…….....66

Tablo 4-7: Seçilen formülasyonların mekanik özelliklerine ait bulgular (n=3).....71

Tablo 4-8: Transdermal formülasyonların kalınlıklarına ait bulgular (n=6).....72

Tablo 4-9: Transdermal formülasyonların ağırlıklara ait bulgular (n = 6).....73

Tablo 4-10: Transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorür miktar tayinine ait bulgular (n = 3)....……...73

Tablo 4-11: Kontrol transdermal formülasyonların biyoadezyon kuvvetine ait bulgular (n=3). ……....75

Tablo 4-12: Kontrol transdermal formülasyonların elastikiyet kuvvetine ait bulgular (n=3)……..……..77

Tablo 4-13: Kontrol transdermal formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün % çözünen miktarlarına ait bulgular (n=3). ……....77

Tablo 4-14: Sodyum ajinat ve kitozan ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait bulgular(n=3)…….....……78

Tablo 4-15: Kitozan ile hazırlanan penetrasyon arttırıcı madde içeren transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait bulgular (n=3)……..79

Tablo 4-16: Kontrol derisi ile formülasyonların uygulandığı deri örneklerinin ATR-FTIR spektrumlarında yer alan CH2 asimetrik ve simetrik gerilme bantları ile C=O bandına ait absorbans değerleri……...83

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Ondansetron hidroklorür yapısal formülü.....2

Şekil 2-2: Derinin yapısı (Brown 2006).....12

Şekil 2-3: Perkütan absorpsiyonun şematik şekli (Ranade 2004, Barry 1991)…….....14

Şekil 2-4: İlaçların deriden geçiş yolları (Elias 1981).....15

Şekil 2-5: Mentolün açık formülü……...27

Şekil 2-6: Limonenin açık formülü.....28

Şekil 2-7: Ökaliptolün açık formulü……....29

Şekil 2-8: Nerolidolün açık formülü……....31

Şekil 2-9: Terpinolenin açık formula……...30

Şekil 2-10: Transdermal sistemlerin genel yapısı……....34

Şekil 2-11: Membran Kontrollü Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006).....35

Şekil 2-12: Matriks Tipi Kontrollü Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006)……....36

Şekil 2-13: Rezervuar Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006)……...36

Şekil 2-14: Periferal Adezif Tipi Kontrollü Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006).....36

Şekil 3-1: Texture analiz cihazı.....50

Şekil 3-2: Jellerin sertliğine ait kuvvet - zaman eğrisi…….....51

Şekil 3-3: Jellerin sıkıştırılabilirliğine ait kuvvet - zaman eğrisi…….51

Şekil 3-4: Jellerin adezifliğine ait kuvvet - zaman eğrisi.. 52

Şekil 3-5: Jellerin kohezifliğine ait kuvvet-zaman eğrisi……....52

Şekil 3-6: Jellerin elastikiyetine ait kuvvet-zaman eğrisi……....53

Şekil 3-7: Transdermal formülasyonların biyoadezyon kuvvetinin tayinine ait kuvvet-zaman grafiği.. 58

Şekil 3-8: Transdermal sistemlerin çözünme deneylerinde kullanılan sisteme ait standartlar (USP 31 2008).. 59

Şekil 3-9: Modifiye Franz difüzyon hücresinin şematik görünüşü….....60

Şekil 4-1: Ondansetron hidroklorürün IR spektumu grafiği.....62

Şekil 4-2: Ondansetron hidroklorürün standart eğri grafiği……65

Şekil 4-3: %1 Nerolidol ve Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan jellerin (FT1NA) mekanik özelliklerine ait grafik.....68

Şekil 4-4: %1 Ökaliptol ve Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan jellerin (FT4NA) mekanik özelliklerine ait grafik.....69

Şekil 4-5: %1 Limonen ve Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan jellerin (FT7NA) mekanik özelliklerine ait grafik.....69

Şekil 4-6: %1 Nerolidol ve Kitozan polimeri ile hazırlanan jellerin (FT1K) mekanik özelliklerine ait grafik.....70

Şekil 4-7: %1 Ökaliptol ve Kitozan polimeri ile hazırlanan jellerin (FT4K) mekanik özelliklerine ait grafik.....70

Şekil 4-8: %1 Limonen ve Kitozan polimeri ile hazırlanan jellerin (FT7K) mekanik özelliklerine ait grafik.....71

Şekil 4-9: Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K1) biyoadezyon kuvvetine ait grafik.....74

Şekil 4-10: Kitozan polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K2) biyoadezyon kuvvetine ait grafik…….....74

Şekil 4-11: Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K1) elastikiyetine ait grafik……....75

Şekil 4-12: Kitozan polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K2) elastikiyetine ait grafik……76

Şekil 4-13: Kontrol transdermal formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün % çözünen miktarlarına ait grafik (n=3)……..77

Şekil 4-14: Sodyum ajinat ve kitozan ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait grafik (n=3)……..78

Şekil 4-15: Penetrasyon arttırıcı madde içeren transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait grafik (n=3).....79

Şekil 4-16: %1 Ökaliptol içeren TF4K formülasyonu uygulanan deriye ait ATR-FTIR spektrum grafiği.....81

Şekil 4-17: %1 Limonen içeren TF7K formülasyonu uygulanan deriye ait ATR-FTIR spektrum grafiği.....81

Şekil 4-18: Terpen ve ondansetron hidroklorür uygulanmayan deriye ait ATRFTIR spektrum grafiği.....83

Şekil 4-19: Kitozan uygulanmayan deriye ait ATRFTIR spektrum grafiği…….....82

Şekil 4-20: Tüm formülasyonların deri üzerindeki etkilerini gösteren ATR-FTIR spektrum grafiği.....82

Şekil 4-21: Tüm formülasyonların deri üzerindeki etkilerini gösteren ATR-FTIR spektrum grafiği……83

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ATR-FTIR .....Attenued Total Reflectance
CIR .....Cosmetic Ingredient Review
DMSO .....Dimetilsülfoksit
DSC .....Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
ERS ..... Elektron Spin Rezonans Spektroskopisi
GRAS .....Generally Recognised as Safe
HLB .....Hidrofil lipofil balance
HPC ..... Hidroksipropilmetilselüloz
HPLC ..... Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
IR .....Infrared Spektrumu
İTK ..... İnce Tabaka Kromatografisi
Kaap ..... Görünür Partisyon Katsayısı
Log P ..... Yağ/su partisyon katsayısı
MC .....Metilselüloz
Na-CMC .....Sodyum karboksimetilselüloz
NMR ..... Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Ph USP .....Amerikan Farmakopesi
PVA .....Polivinilalkol
PVP ..... Polivinilpirolidon
TPA ..... Texture Profile Analysis
UV .....Ultraviyole Spektrumu

ÖZET

Can A.S. Ondansetron Hidroklorür'ün topikal formülasyonunun geliştirilmesi ve perkütan absorbsiyonu incelenmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2011.

Çalışmamızın amacı; ondansetron hidroklorürün doğal polimerlerle (kitozan, sodyum aljinat) penetrasyon arttırıcı madde olarak terpenleri (nerolidol, terpinolen, limonen, ökaliptol, mentol) içeren transdermal filmlerinin hazırlanması ve filmler üzerinde *in vitro* ve *ex vivo* performans testlerinin gerçekleştirilmesidir.

Transdermal filmler elde etmek amacıyla ön formülasyon çalışmalarıyla seçilen jeller üzerinde mekanik testler gerçekleştirilmiştir. Ön formülasyon çalışmaları kapsamında seçilen jellerle hazırlanan transdermal filmler görsel olarak değerlendirilmiş ve mentol içeren formülasyonlarda kristallenme olduğu gözlenmiştir.

Yapılan ön formülasyon çalışmalarıyla % 4,5 sodyum aljinat, % 7,5 propilen glikol, % 1 terpen (nerolidol, limonen, ökaliptol) ve % 1 Tween 80 ile homojen, düzgün yüzeyli, esnek filmler elde edilebeleceği saptanmıştır. Bu filmlerin kalınlıklarının 0,47-0,67 mm arasında; ağırlık sapmalarının %2.0 den az, etkin madde miktarının %93-103 arasında olduğu tespit edilmiştir. Kitozan polimeri kullanılarak hazırlanan transdermal formülasyonların bileşimi yapılan ön formülasyon çalışmaları sonucu belirlenmiştir. Bu çalışmalar sonucu % 3 kitozan, % 5 Transcutol ® P, %1 terpen (nerolidol, limonen, ökaliptol) ve %1 Tween 80 ile homojen, düzgün yüzeyli, esnek filmler elde edilmiştir. Bu filmlerin kalınlıklarının 0,10-0,15 mm arasında; ağırlık sapmalarının %2.0 den az, etkin madde miktarının %93-103 arasında olduğu saptanmıştır.

Biyoadeziflik testi sonuçlarına dayanarak kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerin, sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan transdermal filmlere göre biyoadezyon kuvvetinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Transdermal filmlerin hazırlanmasında matriks ajan olarak kullanılan sodyum aljinat ve kitozanın etkin madde çözünme hızı üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla, penetrasyon arttırıcı madde içermeyen kontrol formülasyonları ile gerçekleştirilen çözünme testi sonuçlarına göre; kitozan ile hazırlanan filmlerin diğer formülasyona göre daha hızlı çözünme hızına sahip olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde her iki polimeri ile hazırlanan kontrol formülasyonlarından ondansetron hidroklorürün domuz derisinden *ex vivo* permeasyon çalışmalarında, kitozan ile hazırlanan transdermal formülasyondan etkin madde salım hızının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda polimer olarak kitozan kullanılmıştır. Ondansetron hidroklorürün kitozan ile hazırlanan transdermal filmlerinden geçişine penetrasyon arttırıcı maddelerin etkisini değerlendirmek üzere; %1 oranında 3 farklı yapıda terpen (nerolidol, ökaliptol ve limonen) ilave edilerek yeni formülasyonlar hazırlanmıştır. Bu formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün domuz derisinden yapılan *ex vivo* permeasyon çalışmasında; ökaliptol içeren transdermal filmden etkin madde salım hızının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Ex vivo permeasyon çalışmasını takiben farklı penetrasyon arttırıcı içeren formülasyonların *stratum corneum* daki yapısal değişikleri ATR-FTIR ile incelenmiştir. Elde dilen bulgulara göre; asimetrik ve simetrik gerilme bantlarına ait piklerin yüksekliğinde ve alanında artış görülmüştür. Özellikle ökaliptolün derinin asimetrik ve simetrik gerilme bantlarına ait piklerde genişlemeye sebep olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, ondansetron hidroklorürün kitozan doğal polimeri kullanılarak matriks tipi transdermal filmlerinin hazırlanabileceği ve penetrasyon arttırıcı olarak terpen sınıfından ökaliptol'ün formülasyonda yer alabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ondansetron hidroklorür, Kitozan, Terpen, Transdermal film

ABSTRACT

Can A.S. Developing Ondasetron Hydrochlorides Topical Formulations and to Examine Their Percutaneous Absorptions, Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Tecnology, Master of Science Thesis, Istanbul, 2011.

The aim of the present study was to prepare transdermal films of ondansetron hydrochloride with natural polymers (chitosan and sodium alginate) and terpenes (nerolidole, terpinolene, limonene, eucalyptol, menthol) as penetration enhancer and to assess in vitro tests on transdermal films.

In order to develop transdermal films, mechanical tests were carried out on gel formulations selected based on the preformulation study results. Transdermal films prepared with gel formulations selected were evaluated with visual control. The visual tests indicated that crystals were also observed on transdermal films containing menthol as penetration enhancer.

Based on the preformulation data prepared with sodium alginate, homogeneous, smooth surfaces and flexible transdermal films were prepared with 4,5 % of sodium alginate, 7,5 % of propilene glycol,1% terpene (nerolidol, euchalyptol, limonene,) and 1 % Tween 80. The thickness of all the transdermal films formulated in this study was found as 0,47 - 0,67 mm. The standard deviation of weight of all transdermal films was less than 2%. The content uniformity of active ingredient in transdermal films was between 93-103%.Based on the preformulation data prepared with chitosan, homogeneous, smooth surfaces and flexible transdermal films were prepared with 3 % chitosan, 3% lactic acid 5 % of Transcutol® P, 1% terpene (nerolidol, euchalyptol, limonene) and 1 % Tween 80. The thickness of all the transdermal films formulated in this study was found as 0,10 - 0,15 mm. The Standard deviation of weight of all transdermal films was less than 2 %. The content uniformity of active ingredient in transdermal films was between 93-103 %.

According to the bioadhesiveness test results, force of the chitosan based transdermal films was higher than those of the containing sodium alginate.

In order to show the effect of the polymer on the release of ondansetron hydrochloride, dissolution tests on control formulations with both polymers were conducted. Transdermal film containing chitosan showed higher drug release profile than the transdermal film containing sodium alginate. Also *ex vivo* drug release studies conducted with two control formulations of transdermal films with different polymers (sodium alginate and chitosan). This study indicated that, transdermal films containing chitosan had higher amount of drug release profile. Based on that data, further studies had conducted with transdermal films containing chitosan.

Following pig skin permeation studies, ATR-FTIR studies were performed on pig skin, the results indicated that, both height and area of peaks of asymmetric and symmetric stretching vibrations bands had increased. Eucalyptol led to significant widening in both asymmetric and symmetric stretching bands.

In conclusion, it was shown that transdermal films of ondansetron hydrochloride can be prepared with chitosan natural polymer and eucalyptol can be used as a penetration enhancer.

Key words: Ondansetron hydrochloride, chitosan terpene, transdermal film

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ondansetron selektif 5-HT-3 reseptör antagonisti antiemetiktir. Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde endikedir. Ayrıca, postoperatif bulantı ve kusmaların önlenmesinde de endikedir (Ommaty 2006). Serotonin 5-HT-3 reseptörlerini selektif olarak bloke eder. Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir edilir, oral biyoyararlanımı yaklaşık % 60 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3.3 saat bulunmuştur (Kayaalp 2002). Ticari olarak tableti, ağzıda dağılan tableti ve *intravenöz (i.v.)* uygulanan steril enjeksiyonluk formu mevcuttur (Ommaty 2006).

Transdermal sistemler, topikal olarak sağlam deriye yapıştırmak suretiyle uygulanan ve sistemik etki sağlayan yama tipi preparatlardır. Karaciğerden ilk geçiş etkisinin ortadan kalkması, sürekli ve kontrollü plazma düzeyinin sağlanabilmesi, *i.v.* uygulamaya bir alternatif olması nedeni ile meydana gelebilecek yan etkilerde azalma, hasta uyuncunun arttırılması gibi pek çok avantajından dolayı transdermal yol ile tedavi tercih edilmektedir (Ağabeyoğlu 2004, Değim 2007).

Kemoterapi ve radyoterapi alan ve özellikle gastrointestinal bölgede kanserli bölge/dokuya sahip hastalarda (pankreas kanseri gibi) kusma isteği sıklıkla ortaya çıkmaktadır (Ommaty 2006). Bu hastalar çok az miktarda su bile içseler hemen geri çıkarmaktadırlar. Bu nedenle bu tip hastalarda oral Ondansetron hidroklorür tedavisi hasta uyuncu açısından pek tercih edilmemektedir. Ayrıca hastanede yatmayan hastaların *i.v.* uygulama yapmaları oldukça zordur.

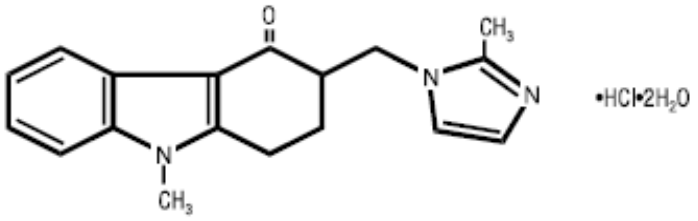
Bu çalışmanın amacı, ondansetron hidroklorürün penetrasyon arttırıcı maddeler içeren transdermal filmlerinin hazırlanarak hazırlanan filmler üzerinde farmasötik testler ile performanslarının değerlendirilmesi ve sonuç olarak ondansetron hidroklorürün sistemik etkili ideal transdermal formülasyonlarının hazırlanmasına bir öngörüde bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ondansetron Hidroklorür Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1 Ondansetron Hidroklorürün Yapısı

Ondansetron, sitotoksik kemotrapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde ve ayrıca postoperatif bulantı ve kusmaların önlenmesinde kullanılan antiemetik bir ilaçtır (Ommaty 2006). Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-1).



Şekil 2-1 Ondansetron hidroklorür yapısal formülü

Kimyasal Formülü: (±) 1, 2, 3, 9- tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1 il)metil]4H- karbazol-4-on, monohidroklorit, dihidrat

Kapalı Formülü: $C_{18}H_{19}N_3O•HCl•2H_2O$

Molekül Ağırlığı: 365.9 g/mol

2.1.2 Fizikokimyasal Özellikler

Beyaz kristalin toz haldedir (Merck Index 2001). Suda ve alkolde eser miktarda çözünür. Aseton, kloroform ve etil asetatta çok az çözünür. Diklorometanda ve izopropil alkolde az çözünür. Metil alkolde çözünür. Asit çözeltilerinde çok çözünür (Arı 2006).

2.1.3 Teşhisi

2.1.3.1 Ultraviyole Spektrumu (UV) ile

Ondansetron hidroklorürün % 1 ultraviyole absorpsiyon spektrumu, Perkin Elmer Lambda 2 UV visible spektrofotometre ve 1 cm quartz küvet ile 200 - 400 nm arasındaki dalga boylarında absorbans gösterir (Pitre ve Stradi 1987).

2.1.3.2. Infrared Spektrumu (IR) ile

400 ila 4000 cm-1 dalga boyları arasında ondansetron hidroklorürün KBr diskleri pik verir.756 cm^{-1}' de *o*-disubstitue benzen, 1279 cm^{-1}'de C-N, 1458 ve 1479 cm^{-1}' de CH_3 bandı ve 1531 cm^{-1}'de C=C bandı, 1638 cm^{-1}'de C=N, C=O bantları, 3410 cm^{-1}'de H_2O bandı görülür (Pitre ve Stradi 1987).

2.1.4. Miktar Tayini Yöntemleri

2.1.4.1 Titrimetrik Yöntem (Susuz titrasyon)

Ondansetron hidroklorür susuz titrasyon ile analiz edilebilir. 100 mg tam tartılmış madde, 50 ml glasiyel asetik asit ile seyreltildikten sonra, 3 ml susuz asetik asit ilave edilir. Çözelti 0.N perklorik asit ile titre edilir ve bitiş noktası potansiyometrik olarak belirlenir.

2.1.4.2. Spektrofotometrik yöntem

Serumda ondansetron tayini için spektrofotometrik yöntem rapor edilmiştir. Bu yöntem 1:1 iyon çiftinin, pH 3.2 ile 4.4 aralığında bromkrezol yeşili ile oluşmasına dayanır. Tayin 420 nm' de UV absorbansı ile gerçekleştirilir. Doğrusallık 0.1-20 mg/ml aralığında, %2.7 bağıl standart sapma ile gözlenir (Pitre ve Stradi 1987).

2.1.4.3. Kromatografik Analiz Yöntemleri

2.1.4.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi yöntemi, ondansetronun teşhisi ve miktar tayini için uygulanmıştır. Suda 1 mg/ml konsantrasyondaki numuneler hazırlanmış ve HP-TLC silika jel plaklarda etkin maddeye ait lekelerin değerlendirilmesi ile miktar tayini yapılmıştır (Pitre ve Stradi 1987).

2.1.4.3.2 Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi, ondansetronun teşhisi ve miktar tayini için uygulanmıştır. (Pitre ve Stradi 1987).

2.1.5. Farmakolojik Özellikleri

Ondansetron hidroklorür, klinik kullanıma 1990 yılında giren, ilk serotonin 5-HT_3 reseptör antagonisti antiemetik ilaçtır. Serotonin 5-HT_3 reseptörlerini selektif olarak bloke eder (Kayaalp 2002).

Mide-barsak kanalından çabuk absorbe ediliri, oral yararlanımı yaklaşık % 60 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3.3 saat bulunmuştur. Yaklaşık % 10 oranında böbreklerden değişmeden, büyük kısmı ise metabolit konjugatı şeklinde itrah edilir. Antiemetik etkisine ilave olarak midenin boşalma hızını arttırır. Artma, eğer bazal boşalma hızı yavaşlamışsa daha belirgindir. Bağırsaktan geçiş süresini uzatır. Bu nedenle konstipasyon yapabilir. Taşıt tutmasına bağlı kusmaya karşı etkisizdir (Kayaalp 2002).

2.1.6. Stabilitesi

Ondansetron hidroklorürün stabilitesi, farklı koşullarda değerlendirilmiştir. pH 5,7'nin üzerindeki kimyasal stabilitesizliği hariç, ağzı kapalı ambalajlarda ve ışıktan uzakta uzun süreli stabil olduğu ispatlanmıştır (Pitre ve Stradi 1987). Ondansetron hidroklorürün infüzyon çözeltileri oda sıcaklığında, normal ışığa tabi tutulduğunda 48 saat stabildir (Pitre ve Stradi 1987).

Ondansetron hidroklorürün farklı tipteki ambalajlarda, stabilitesini ve diğer ilaçlarla geçimliliğini kanıtlanmıştır (Pitre ve Stradi 1987). Ondansetronun gün ışığında 1 ay boyunca stabil olduğunu kanıtlamıştır (Revanasiddappa ve Manju 2001).

2.1.7. Ticari Preparatları

Türkiye'deki ondansetron içeren ticari preparat şekilleri, dozu ve üretici firmalar aşağıda verilmiştir (Ommaty 2006).

Tablo 2-1: Ondansetron içeren ticari preparatlar

MÜSTAHZAR ADI	PREPARAT ŞEKLİ	PREPARAT DOZU	ÜRETİCİ FİRMA
Zofer	Ampul	4 mg/ 2 ml 1x2 ml	ADEKA
Zofer	Ampul	8 mg/ 4 ml 1x4 ml	ADEKA
Zofer	Film Tablet	4 mg x 10 tablet	ADEKA
Zofer	Film Tablet	4 mg x 6 tablet	ADEKA
Zofer	Film Tablet	8 mg x 10 tablet	ADEKA
Zofer	Film Tablet	8 mg x 6 tablet	ADEKA
Zofran	Ampul	4 mg/ 2 ml 1x2 ml	GLAXOSMITHKLINE
Zofran	Ampul	8 mg/ 2 ml 1x4 ml	GLAXOSMITHKLINE
Zofran	Şurup	4 mg/ 5 ml (50 ml şişe)	GLAXOSMITHKLINE
Zofran	Film Tablet	4 mg x 8 tablet	GLAXOSMITHKLINE
Zofran	Film Tablet	8 mg x 6 tablet	GLAXOSMITHKLINE
Zofran	Hızlı Çözünen Dil Üstü Tablet	4 mg x 10 tablet	GLAXOSMITHKLINE
Zofran	Hızlı Çözünen Dil Üstü Tablet	8 mg x 10 tablet	GLAXOSMITHKLINE
Zoltem	Ampul	4 mg/ 2 ml 1x2 ml	Nobel
Zoltem	Ampul	8 mg/ 2 ml 1x4 ml	Nobel
Zoltem	Film Tablet	4 mg x 6 tablet	Nobel
Zoltem	Film Tablet	8 mg x 6 tablet	Nobel
Zontron	Ampul	4 mg/ 2 ml 1x2 ml	İ.E. Ulagay
Zontron	Ampul	8 mg/ 2 ml 1x4 ml	İ.E. Ulagay
Zophralen	Ampul	4 mg/ 2 ml 1x2 ml	DEM
Zophralen	Ampul	8 mg/ 2 ml 1x4 ml	DEM

2.1.8. Ondansetron ile yapılan çalışmalar

Son yıllarda üzerinde çalışılan konulardan biri, ondansetron yüklenmiş biyobozunan mikrokürelerin nazal kontrollü sisteminin geliştirilmesidir (Güngör 2009). Ondasetron yüklenmiş mikroküreler üç farklı tipteki polimer (poli(d,l-laktid), poli(d,l-laktid-co-glikolit), poli(d,l-laktid-co-glikolit)) ve iki farklı tipteki çözücü sistemle (diklorometan veya diklorometan- etilasetat) hazırlanmıştır. Emülsifikasyon/sprey kurutma yöntemleri biyobozunan mikroküre hazırlanmasında uygun görülmüştür. *In vitro* geçiş çalışmaları ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen sabit plazma ondansetron seviyeleri sonucuna dayanarak, ondansetron yüklenmiş biyobozunan mikrokürelerin ilaç serbestlenme süresini uzattığını ortaya koymuştur. Ayrıca *in vivo* çalışmalara

dayanarak, ondansetron yüklenmiş biyobozunan mikroküre lerin nazal yolla uygulanabileceği ortaya konmuştur (Güngör 2009).

İkinci olarak, sıvağların ve penetrasyon artırıcıların, ondansetron hidroklorürün saçsız fare sırtı derisinden in vitro permeasyonunda, etkileri değerlendirilmiştir. Farklı tipte sıvağlar (ester, alkol, eter ve bunların karışımları) ve penetrasyon arttırıcı olarak yağ asitleri ve yağlı alkoller kullanılmıştır. Sonuçlar, oleik asit, linoleik asit ve oleil alkolün; propilen glikol (PG) veya propilen glikol monokaprilat-dietilen glikol monoetil eter (PGMC-DGME) (60:40) kombinasyonlarının, ondansetron transdermal sistemlerinin tasarlanmasında kullanabileceğini ortaya koymuştur (Gwak 2004).

Ondansetron ile yapılan bir diğer çalışmanın amacı, pH'nın, ondansetron hidroklorürün domuz bukkal mukozasından in vitro permeasyonuna etkilerini değerlendirmektir. Bu amaçla farklı pH'lardaki tampon çözeltiler (pH 4.0, 6.0, 6.8, 7.4, 8.0 ve 9.0) hazırlanmış ve Franz diffüzyon cihazı kullanılarak, bukkal mukozadan *in vitro* permeasyonları incelenmiştir. Sonuçlar ondansetron hidroklorürün, domuz bukkal mukozasından kararlı durum akışının ve permeabilite katsayısının artan pH değerleri ile arttığını ortaya koymuştur. Etkin maddenin iyonize olmadığı durumda permeabilite katsayısı, iyonize olduğu durumlara göre fazladır. Buna göre ondansetron hidroklorür domuz bukkal mukozasından iyi penetre olur ve geçiş pH'nın bir fonksiyonudur. Bu çalışma ile transbukal uygulamanın, ondansetron hidroklorür uygulamasında potansiyel bir yol olduğu ortaya konmuştur. (Mashru 2005)

Etanol-su çözücü sistem ve etanolik mentol çözeltisi kullanılarak ondansetron hidroklorürün sıçan epidermisinden geçişinin incelendiği bir çalışmada; transdermal teröpatik sistem geliştirmek için uygun etanol-su sıvağının ve optimum mentol konsantrasyonun seçilmesi amaçlanmıştır. Ondansetron hidroklorürün etanol, su ve seçilen konsantrasyonlarda etanol-su sıvağlarında (20:80 h/h, 40:60 h/h, ve 60:40 h/h) çözünürlüğü belirlenmiştir. % 1.5 a/h ondansetron hidroklorürün *in vitro* geçişinde, bu çözücü sıvağların etkileri, sıçan epidermisinde çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, sıçan epidermisinden *in vitro* geçişte, % 60 h/h etanol ve % 8 a/a mentol içeren etanol-su çözücü sistemleri ile ondansetron hidroklorürün optimum transdermal permeasyon sağladığını göstermiştir (Krishnaiah 2008)

Bir diğer çalışmada, ondansetronun kapsül formülasyonunun bağıl biyoyararlanımı, eşdeğer dozdaki çözelti formülasyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma

açık, rastgele, iki yönlü çapraz çalışmadır. Gönüllülere 4 mg doz, ondansetron çözeltisi veya ondansetron kapsül formülasyonu verilmiştir. Verilişinden 12 saat sonra kan numuneleri alınmıştır. En az 3 günlük arınma süresinden sonra her gönüllüye, diğer formülasyon verilmiş ve kandan örnek alınması tekrarlanmıştır. Sonuçta her iki formülasyonla da benzer konsantrasyon- zaman eğrileri ve farmakokinetik parametreler elde edilmiştir. Çözelti formülasyonunun, düşük doz ondansetron uygulamasında uygun bir farmasötik şekil olduğu ortaya konmuştur (Lam 2004).

Ondansetron ile yapılan bir diğer çalışmanın amacı, insan kadavra epidermisinden ondansetronun *in vitro* permeasyonunu araştırmaktır. Penetrasyon arttırıcıların tipinin ve konsantrasyonun etkilerini ölçmek amacı ile farklı donörlerden deriler alınmış, $8^1 3^2$ asimetrik faktöriyel tasarım kullanılmıştır. Kullanılan penetrasyon arttıcılar, oleik asit, oleil alkol, laurik asit, lauril alkol, sineol, sodyum azid, 1-metil-2-pirolidion, gliserol monooleat ve Azone®'dur. Test edilen formülasyonların tümünde 24, 48 ve 72 saatte laurik asit ve oleik asit en yüksek permeasyon hızı değerlerini vermiştir. Diğer penetrasyon arttırıcılar için sıralama "lauril > gliserolmonooleat > Azone® > sineol > oleilalkol > 1-metil-2-pirolidion"olarak bulunmuştur (Dimas 2004).

Ondansetron hidroklorür (% 3 a/a) ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, hidroksipropil selüloz bazlı (HPC) jel ilaç rezarvuar sistemleri, farklı konsantreayonlarda farklı terpenler ile hazırlanmış (nerolidol % 0, 1, 2, 3, 4 a/a, karvon % 0, 2, 4, 8, 10 a/a ve limonen % 0 , 2, 3, 4 a/a) ve sıçan epidermisinden *in vitro* geçiş çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Her üç terpen de ondansetron hidroklorürün transdermal permeasyonunu arttırmıştır. Geçiş üzerine etkileri ele alındığından optimal formülasyonların % 3 limonen ve % 3 nerolidol ile hazırlandığı tespit edilmiştir (Krishnaiah 2008).

Başka bir çalışmada ise ondansetron hidroklorür içeren nazal sistemleri formüle edilmiş ve değerlendirilmiştir. *İn vitro* çalışmada % 0.01 benzalkonyum klorür (BC) ve % 10 sülfobutileter ß-siklodekstrin sodyum tuzu (SBCD) içeren sulu çözeltiye % 10 polietilen glikol 300 eklenmesi ile (PEG 300) elde edilen geçiş hızı, % 10 PG eklenmesine kıyasla 1.5 kat daha hızlı bulunmuştur. Akış hızı, kullanılan taşıyıcı ne olursa olsun, artan ilaç konsantrasyonu ile artmıştır. Nikotinamit veya kitozanın, sıvı ilaç çözeltisine (40 mg/ml) %10 PEG 300 ve % 0.01 BC ile eklenmesi geçiş hızını düşürmüş ve geri kalma süresini geciktirmiştir. SBCD veya dimetil- ß-siklodekstrinin de dahil olduğu siklodekstrinler ondansetron hidroklorürün geçiş etkisini arttırıcı etki

gösteremekte başarısız olsa da; güvenlik profilleri, buzdolabında stabil saklanabilmesi ve çözünürlük etkisi nedeniyle, % 10 PEG 300 ve % 0.01 BC içeren sıvı çözeltiye % 10 SBCD eklenmesi ondansetron hidroklorürün nazal sistemleri için düşünülebileceği bildirilmiştir. Yukarıdaki formülasyon ile nazal sistemlerde oral uygulamaya göre AUC_{0-2h} ve C_{max}, 2.1 ve 1.7 kat arttırırken, intravenöz uygulamaya göre ise AUC_{0-2h} aynı kalmıştır. Bu nedenle ondansetron hidroklorürün bu çalışmadaki formülasyon ile nazal uygulanması uygun bulunmuştur (Cho 2008).

Ondansetron hidroklorürün, *in vitro* basınca duyarlı adezif matriksten (PSA) saçsız fare derisinden perkütan absorpsiyonu araştırılmıştır. Bu çalışmadaki sıvağlar farklı oranlarda propilen glikol monoprilat (PGMC)-dietilen glikol monoetil eter (DGME), kosolvanlar ve PGMC-propilen glikol (PG) kosolvanlar ile % 3 oleik asittir. Duro-Tak® 7-2100 ve Duro-Tak® 87-2196 PSA olarak kullanılmıştır. PGMC-DGME kosolvan sisteminde DGME konsantrasyonu DGME arttıkça serbest kalma hızı düşecek şekilde etkilemiştir. basınca duyarlı adezif konsantrasyonu/ ilaç çözeltisi oranı azaldıkça, ondansetronun kümülatif serbestlenmesi artmıştır. Permeasyon akış hızı da aynı şekilde, basınca duyarlı adezif konsantrasyonu oranı düştükçe, permeasyon akış hızı artacak şekilde etkilenmiştir. Matriks formülasyonlarından genel akış hızı, çözelti formülasyonları ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. PG-PGMC oranında PG % 40 ile % 60 arttırıldığında, permeasyon akışını etkilemez iken geri dönme süresi anlamlı olarak 5.14± 3.31 ile 0.31± 0.12 saate düşmüştür (Gwak 2003).

Bir başka çalışmada, ondansetronun transdermal olarak çözelti halinde yılan derisinden uygulanmasında farklı peneterasyon arttırıcılar test edilmiştir. Bu çalışmaya göre etanol, permeasyon hızını % 40 veya daha fazla arttırmıştır. Ondansetron çözünürlüğü, etanol konsantrasyonu arttıkça artmıştır. Permeasyon katsayısı, yılan dersi azon, oleik asit veya lauril alkol ile muamale edildiğinde artmıştır. Permeabilitenin daha da artması, etanolün diğer penetrasyon arttırıcılar ile birlikte kullanılması ile elde edilmiştir. Permeabilite etanol ile oleik asidin birlikte kullanılması ile maksimum olmuştur. Oleik asidin ondansetronun permeasyonunu iki şekilde etkilediği düşünülmüştür: s*tratum corneum*a direk etki veya iyon çiftinde ters yük oluşumu ve etanol ile diğer penetrasyon arttırıcıların kombinasyonundan elde edilen maksimum geçiş hızı terepötik etki yaratmak için yeterli bulunmuştur (Takahashi 2001).

Basınca duyarlı adezif (PSA) tip transdermal matriks sistemler ile ondansetron hidroklorürün daha yüksek permeasyon hızı hedeflenmiştir. İki kimyasal permeasyon

artırıcının karıştırılması (oleik sit ve laurik asit dietilanolamit) ve *ex vivo* transdermal yamalardan ilaç yükleme dozunun, insan kadavra derisinden permeasyonu, D-optimal kombine karışım dizaynı ile araştırılmıştır. Optimize formülasyon ile % 67.5 laurik asit dietanolamit, % 32.5 oleik asit ve % 10 etkin madde ile akrilat bazlı PSA matriksinde başarılmıştır. Optimize formülasyonun dermotolojik uygulama için irritan olmadığı ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (Swain 2010).

Başka bir çalışmada ondansetron hidroklorürün EVA1802 membranlardan *in vitro* ve *in vivo* transdermal permeasyonu araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre % 10 a/a PEG600 içeren EVA1802 membranlar optimum ilaç permeasyonu sağlamıştır. Sonraki çalışmalar adezif kaplı EVA1802-PEG6000-10 membranın, nerolidol bazlı HPC jel ilaç rezarvuar sisteminde hız kontrol edici membran olarak davrandığını göstermiştir. İnsan gönüllülerde gerçekleştirilen in *vivo* çalışmalar yüksek biyoyararlanım gösteren oral tabletlere göre transdermal yamanın daha erken T_{max}, artan $T_{1/2}$ daha yüksek C_{max} ve artmış $AUC_{0\rightarrow\infty}$ gösterdiğini ortaya koymuştur. Elde edilen kararlı durum farmakokinetik parametreleri, TTS yamaların ortalama kararlı durum konsantrasyonu sağladığını, ancak geçiş yüzdesinin düşük olduğunu ortaya koymuştur (Krishnaiah 2009).

Bir diğer çalışmada, ondansetron hidroklorürün propilen glikoldeki çözeltisi penetrasyon arttırıcı olarak oleik asit ile birlikte, mikrodiyaliz numuneleme tekniği ile sıçanlarda çalışılmıştır. Prob ile toplanan numuneler, HPLC sistemine direkt enjekte edilmiş ve kör çözeltide bir girişim meydana gelmemiştir. Kalibrasyon aralığında standart konsantrasyonlar ve pik alanları arasında iyi bir doğrusallık elde edilmiştir. % 2 ve % 5 (a/h) oleik asit konsantrasyonları kararlı durum oranı sırasıyla, 0.001 ile 0.3 ve 0.058 mikrog/s olarak bulunmuştur. Bu da oleik asidin, sıçanlarda transdermal uygulama için etkili bir penetrasyon arttırıcı olduğunu ortaya koymuştur (Ding 2000).
Ondansetron hidroklorür ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, fare derisinden geçişleri ve farmakolojik etkileri araştırılmıştır. L-mentol penetrasyon arttırıcı ve izopropanol (IPA), N-metil-2-pirolidon (NMP) ve su çözücü olarak kullanılmıştır. *In vitro* deriden geçiş çalışması ve *in vivo* deri iritasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Geçiş değeri ve bu formüülasyonun farmakolojik etkisi ele alındığında, sonuçlar ondansetronun transdermal geçiş için uygun olduğunu ortaya koymuştur (Obata 2010).

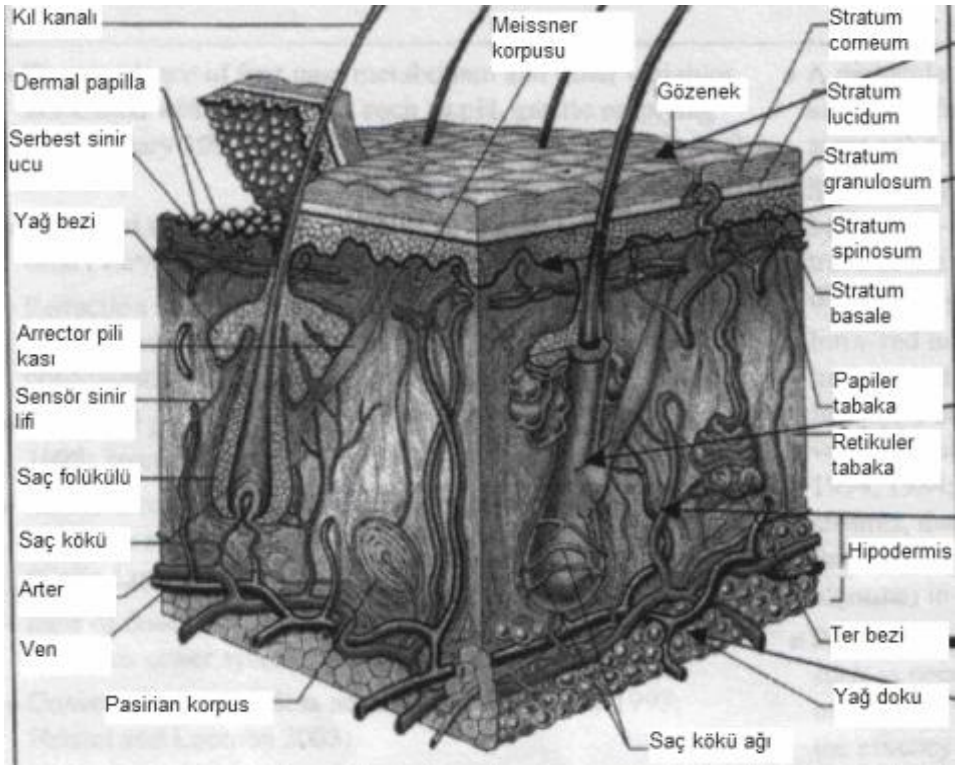
2.2. Deri Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1 Derinin Özellikleri

Deri büyük oluşu ve kolay geçiş sağlayan yapısı sayesinde terapötik ajanların lokal ve sistematik etkisini gösteerbilmeleri için ideal çoklu ortamı sağlar. İlaçların deri yoluyla uygulanması için transdermal yolun geliştirilmesinde derinin yapısının anlaşılması gerekir.

Deri ortalama 1.7 m^2 toplam yüzey alanı ve 9 kg ağırlığı ile (vücut ağırlığının % 10'u) vücudumuzun en büyük organıdır. Toksik maddelere karşı oldukça duyarlıdır. Vücudu dış çevreden korur ve organizmadaki suyun kaybını önler. Hareket etmeye imkan verebilecek kadar esnek ve uyarıları algılayabilecek derecede incedir. Ter salgılanması yoluyla vücuttan atık maddeleri uzaklaştırır. Kan basıncını denetler. Vücudu antijenik uyarılardan korur. Kalınlığı vücut bölgesine göre değişkenlik gösterir. Yüzeyi bir asit mantosuyla kaplıdır. pH'sı 5,2-5,6 arasındadır. Ayrıca yüksek miktarda kalsiyum iyonu içerir (yaklaşık 1 mg/g doku) (Değim 2007). Derideki kanın akış debisi 3-10 ml/dak/100' dır (Siddiqui 1989, Riviere 1990).

Deri üç tabakadan oluşmaktadır: *Epidermis, Dermis, Hipodermis* (şekil 2-2) (Brown 2006, Barry 1987, Ranade 2004).



Şekil 2-2: Derinin yapısı (Brown 2006)

Epidermis ile morfolojik yönden ve hücre fonksiyonlarına göre 5 tabakadan oluşur:

-*Stratum corneum*

-*Stratum lucidum*

-*Stratum granulosum*

-*Stratum spinosum*

-*Stratum germinativum*

Stratum corneum veya boynuzsu tabaka 15 -20 tabaka yassı, keratinize, ölü hücreden oluşur (Rolland 1993). Bu yapı ilaç moleküllerinin deriden geçişi için ana bariyeri oluşturur. Kalınlığı yaklaşık 10 μm'dir. *Stratum corneum* bir yandan vücudun su kaybını dengelerken bir yandan da vücuda, mikroorganizma gibi zararlı materyallerin girişini önler. (Williams 2003)

Stratum corneum çekirdeksiz, metabolik açıdan aktif olmayan kısmen suyunu kaybetmiş hücre gruplarından meydana gelir ve 2 haftada bir kendini yeniler. Yapısı proteinler (%75-80), lipitler (% 5-10), ve diğer maddelerden (% 5-10) oluşur. Protein kısmı alfa-keratin (yaklaşık % 70) ve beta keratinden (yaklaşık % 10) ibarettir (Güngör 2001). *Stratum corneum*'un lipit kısmı ise seramidler, serbest steroller, serbest yağ asitleri ve trigliseritler gibi nötral lipitlerden meydana gelmiştir. Ayrıca az miktarda

fosfolipitler, glikofosfolipitler ve kolestrol gibi, sülfat gibi lipit grupları da içerir (Güngör 2001, Jager 2007).

Stratum corneum tabakası protein tuğlaları ve lipit harcından meydana gelen düzenli örülmüş bir duvar olarak tanımlanmaktadır (Barry 1991). Hücrelerin ve hidrokorneositlerin içindeki proteinlerin etrafını saran lipit tabaka ilaçların deriden geçişi için bariyer fonkisyonunu üstlenmektedir. İçerdiği lipit miktarı ve cinsi bulunduğu vücut bölgesine göre değişir, bu da permeabilitenin farklılığından önemli bir faktördür. Hidrofobik bir membran gibi davranır (Barry 1991).

Derinin daha alt katmanlarına inildiğinde epidermisin canlı hücre gruplarından oluşan dokusuna rastlanır. Bu kısım hidrofilik karakterlidir. Canlı epidermis metabolik açıdan aktif enzimler içermektedir. Bu bölge her ne kadar *stratum corneum* kadar bariyer özelliği taşımasa da geçiş sırasında bazı ilaç moleküllerinde biyotransformasyon olaylarına (esteraz, glukuronidaz, sülfataz enzimleri vb.) yol açmaktadır. Bu durum bölgenin metabolik bir bariyer gibi davranmasına ve buna bağlı olarak da ilaçların sistemik biyoyararlanımında azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca canlı epidermis tabakasının hidrofilik karakterli ilaçların difüzyonu için bir bariyer oluşturduğu bilinmektedir (Roy 1997).

Epidermisin diğer katmanlarına ait bilgi aşağıda verilmiştir:

Stratum lucidum: İnce yağımsı görünüşlüdür. Suyun geçişini düzenler, zar özelliğinde bir dokudur. Sadece el içi ve ayak tabanı gibi derinin kalın olduğu bölgelerde bulunan bir tabakadır. (Grasso 1972, Taşpınar 1976)

Stratum granulosum: sadece bir veya iki hücre tabakası kalınlığındadır (Williams 2003) Vücudun değişik bölgelerinde farklı kalınlık gösterir. Derinin beyazlığını ve matlığını sağlar.

Stratum spinosum: Tek sıralı hücrelerden yapılmıştır. Bu hücrelerin sitoplazmaları, keratin filomentleri bakımından zengindir. İmmunolojik fonksiyona ve antijen oluşturm a yeteneğine sahip Langerhans hücreleri de bu tabakada bulunur (Taşpınar 1976).

Stratum germinativum: Epidermisin en alt tabakasıdır. Keratonositler, melanositler ve merkel hücrelerinden oluşur. Keratin dolu hücreler olan keratonositler çoğalır ve değişime uğrayarak üst tabakaları oluştururlar. Melanositler melanin sentezlemekte görevlidirler. Merkel hücreleri, nöroendokrin ve duyusal fonksiyonlu

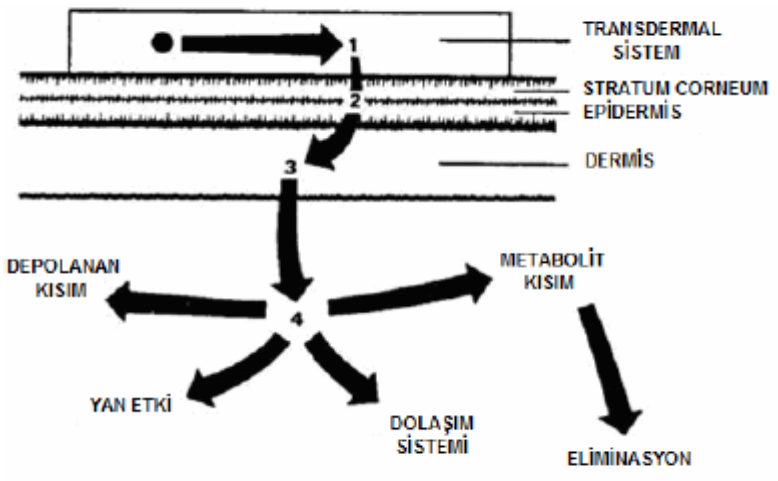
hücrelerdir. *Stratum germinativum* yeni hücrelerin meydana gelmesini sağlar (Siddiqui 1989).

Dermis: Kalınlığı 1-4 mm arasında olup nispeten daha az miktarda yağ hücresi içermektedir. Ana bileşiği kolojen olan ve lenf damarları içeren dermis fibröz yapıdadır. Mast hücreleri ve makrofajlar yoluyla immun cevabın oluşumunu sağlar. Ter bezleri, kıl folikülleri ve yağ bezlerini de yapısında barındırır. Bu bezlerin ve kıl foliküllerinin deride oluşturdukları açıklığın etkin maddelerin geçişi için bir yol olduğu kabul edilebilir. Dermis de epidermis gibi hidrofilik karakterlidir. Başta *stratum corneum* ardından epidermisin diğer katmanları ve onu takiben de dermisi geçmeyi başaran ilaç sistemik dolaşıma katılır (Değim 2007, Güngör 2001).

Hipodermis: Dermisin heman altında bulunan hipodermis yapısındaki kolojenler sayesinde deriye esneklik sağlar. Yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşur. Ana kan damarlarını barındırır, ısı yalıtımı sağlar (Değim 2007).

2.2.2 Perkütan Absorpsiyon

Perkütan absorpsiyon (deriden emilim) ilacın *stratum corneum*'dan difüzyonu, epidermisin canlı dokusunda dağılması, epidermiste ve dermisin küçük doku gruplarından dizfüzyonu, kan dolaşımı girişi, metabolize edilmesi ve eliminasyonu olmak üzere bir dizi aşama ile gerçekleşir (Şekil 2-3) (Büyüktimkin 1997, Kalia 2001).



Şekil 2-3: Perkütan absorpsiyonun şematik şekli (Ranade 2004, Barry 1991)

İlaçların deriden geçişi için en önemli engel olan *stratum corneum*'dan geçişi üç ana yol ile gerçekleşir (Williams 2003): (şekil (2.4)

1. Hücreler arası geçiş (intraselüler geçiş)

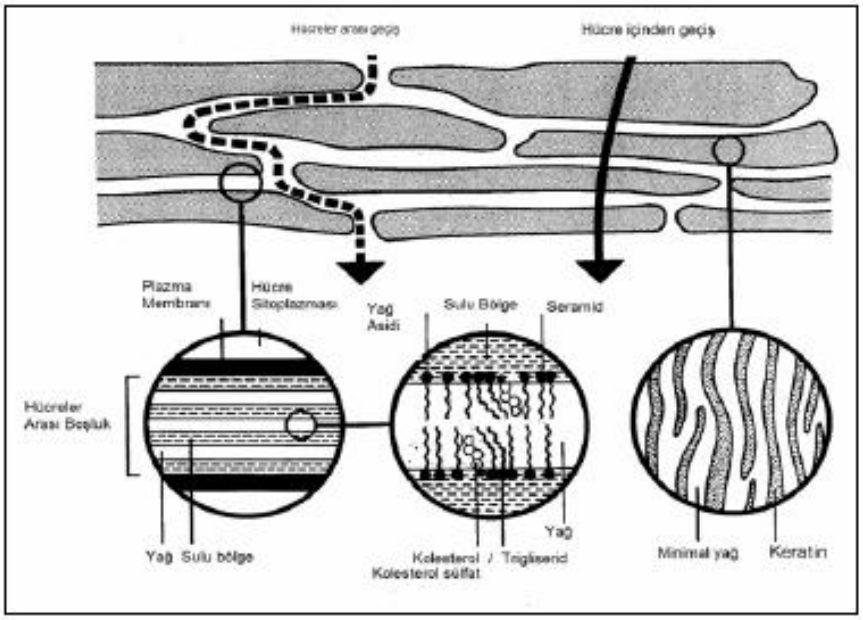
2. Hücre içi geçiş (transselüler geçiş)

3. Porlardan geçiş (shunt yol/yan geçiş yolu/kıl folikülleri ter bezleri yan geçiş yolu)

Hücreler arası geçiş (paraselüler geçiş): Penetrasyon arttırıcı maddelerin ilaçların geçişini arttırmasında etki mekanizması LLP (Lipit-Protein-Partisyon) teorisi ile açıklanmaktadır (Barry 1991, Barry 2001).

Hücre içi geçiş (transselüler geçiş): Hücre içinden geçiş olmaktadır: polar karakterli maddelerin tercih ettiği bir yoldur.

Porlardan geçiş: Kıl folikülleri ve/veya ter bezlerinden geçmek sureti ile gerçekleşen daha düşük direnç gösteren kısa bir yan geçit yoludur. Suda çözünebilen polar yapılı ilaç moleküllerinin deriden geçişi ile uygundur. Ancak bu alanlar toplam derinin % 0.1'i kadardır. Bu yol daha çok iyontoforezde etkili olmaktadır.



Şekil 2-4: İlaçların deriden geçiş yolları (Elias 1981)

2.3. Transdermal Sistemler hakkında Bilgiler

Sistemik veya lokal etki elde etmek amacıyla etkin maddelerin deri yoluyla verilmesi transdermal yol olarak adlandırılmaktadır (Değim 2007).

Transdermal sistemleri hazırlanacak olan etkin maddelerin sahip olması istenen özellikler aşağıda özetlenmiştir (Ağabeyoğlu 2002 ,Değim 2007, Brown 2006, Ranade

2004, Clearly 1984, Kydonieus 1987, Denyer 1985, Naik 2000, Ranade ve Hollinger 2004, Pfister 1990).

- Deride irritasyon veya alerjik reaksiyona neden olmamalı
- Molekül ağırlığı 500 Da'nın altında olmalı
- Düşük erime derecesine sahip olmalı (200°C'nin altında olmalı)
- Düşük konsantrasyonlarda farmakolojik etki gösterebilmeli (günlük dozu 10 mg'dan düşük olmalı)
- Polaritesi düşük olmalı
- Deri yüzeyine enzimatik ve bakteriyel parçalanmaya uğramamalı
- Suda lipitte opitimum çözünürlüğe sahip olmalıdır (log P (oktanol/su) 1-3 arasında olmalı)
- Suda çözünürlüğü 1 mg/ml'nin altında olmalı
- pH değeri 5-9 olmalı
- Biyolojik yarılanma ömrü kısa olmalı
- Düşük oral biyoyararlanım göstermeli
- Etkin madde uzun süreli hastalıkların tedavisinde kullanılmalıdır.

2.3.1 Transdermal Sistemlerin Avantajları

Transdermal sistemlerin avantajları aşağıdaki şekilde sıralanabilir (Ağabeyoğlu 2002 ,Değim 2007,Brown 2006, Ranade 2004, Clearly 1984, Kydonieus 1987, Naik 2000, Roland 1993):

- Çok düşük plazma konsantrasyonunda terapötik cevap gösterebilen ilaçlar için uygunluk
- Oral uygulamadan sonra karaciğerden ilk geçiş etkisinin ortadan kalkması
- Sürekli ve kontrollü plazma düzeyi sağlanabilmesi
- Doz tekrarlanmasının azalması

- Yan etki görülmesi halinde dozaj şeklinin kolayca deriden uzaklaştırılması
- Enjeksiyon kullanımına özgü ağrı faktörünün bu preparatlarda olmaması dolayısıyla daha fazla hasta uyuncu
- Mide barsak kanalında irritan özellik gösteren etkin maddelerin verilmesinde alternatif yol olmaları
- Etkin maddelerin kan düzeyleri toksik seviyelere çıkmadığı için yan etki görülmesinin azalması
- Biyolojik yarı ömrü kısa olan maddelerin bu yolla başarıyla verilebilmesi
- Diğer ilaçlarla kullanıldığında ilaç etkileşimlerinin oral yola nazaran daha düşük olması
- Acil vakalarda hangi ilacın kullanıldığının belirlenebilmesi
- Deri yüzeyinin transdermal yolla uygulama için son derece geniş ve uygun bir yüzey alanına sahip olmasıdır.

2.3.2 Transdermal Sistemlerin Dezavantajları

Transdermal sistemlerin dezavantajları aşağıdaki şekilde sıralanabilir (Ağabeyoğlu 2002 ,Değim 2007, Brown 2006, Ranade 2004, Clearly 1984, Kydonieus 1987, Denyer 1985, Naik 2000, Guy 1996, Panchagnula 1997):

- Düşük konsantrasyonlarda farmakolojik etki gösterebilen güçlü ilaçların kullanılmasını gerektirmesi
- Derinin düşük gerçirgenliğe sahip olması
- Deride iritasyon ve alerjik reaksiyonlara yol açabilmeleri
- Kullanılan yapıştırıcıların her tür deriye uygun olmaması
- Bireyler arası ve birey içi perkütan emilim değişimin yüksek olması (yaş, fiziksel koşullar diyet... vb.)
- Kişiye yönelik dozlama yapılamaması

- Etkin maddenin deri yüzeyinde enzimatik ve bakteriyel parçalanmaya uğrayabilmesi

- Yüksek teknoloji ve maliyet gerektirmesi

- Düşük molekül ağırlığına sahip moleküllere uygulanabilmesi (genellikle 500 Da altındaki)

- *Stratum corneum*'dan ve daha alt tabakalarda yer alan su içeriği yüksek katmanlardan sşstematik dağılımın başarıyla gerçekleşebilmesi için su ve lipit çözünürlüğü, log P (oktanol/su) 1-3 arasında olan moleküller üzerinde başarılı sonuç vermesi

- Transdermal sistemlerin günlerce uygulanması sonucu derinin florasında değişikliklere, daha uzun süreli kullanımlarda ise deride yumuşama ve iritasyonu takiben ter bezlerinin inaktif hale geçebilmesine yol açması

2.3.3 Transdermal Sistemlerde Kullanılan Penetrasyon Arttırıcı Maddeler

Penetrasyon arttırıcı maddeler ilaçların deriden geçişini çeşitli kompleks mekanizmalar ile arttırır. Etkilerini interselüler lipidlerde veya korneositlerde, strateum corneumun ölü hücrelerinde direkt olarak gösterebilirler. Penetrasyon arttırıcılar derinin intersellüler yağlarında etkilerine göre iki grupta incelenebilir. (Karande 2005)

Perkütan absorpsiyon genellikle pasif difüzyonla gerçekleşmektedir. Penetrasyon arttırıcılar etkilerini deri üzerinde difüzyon arttırarak veya ilacın derideki çözünürlüğünü arttırarak, ya da her iki yolu da kullanarak göstermektedirler. İlacın *stratum corneum*'dan difüzyonu penetrasyon arttırıcıların yardımıyla derideki lipitlerin çözülmesi suretiyle gerçekleşmektedir. Penetrasyon artırıcılar aynı zamanda ilaç molekülleri için kosolvent (yardımcı çözücü) gibi davranarak ilacın *stratum corneum*'daki termodinamik aktivitesini de arttırabilmektedirler (Büyüktimkin 1997, Williams ve Barry 2004).

CIR (Cosmetic Ingredient Review) 2003'e göre penetrasyon arttırıcı madde, derinin yapısında değişikliğe yol açarak diğer kimyasalların derin tabaklarına geçişine izin veren ve bu kimyasalların ulaştıkları bölgede miktarının artarak kan dolaşımına katılmalarına yardımcı olan kimyasaldır (Williams ve Barry 2003). Literatüre göre 7500

kişisel bakım ürününün % 56 sının içine penetrasyon arttırıcı madde katılmaktadır (Williams ve Barry 2003).

Penetrasyon arttırıcılar, deri geçirgenliği üzerine primer etkilerinin yanı sıra, etkin maddenin çözünürlüğünü arttırmak, rengi kokuyu ve kıvamı geliştirmek, emülsifiyan koruyucu veya dolgu maddesi olarak davranmak gibi etkilerinden faydalanılabilir. (Karande 2009)

İdeal bir penetrasyon arttırıcının şu özelliklere sahip olması istenir (Ranade 2004, Büyüktimkin 1997, Pfister ve Hsieh 1990, Williams ve Barry 2004, Trumen 1992, Barry 1983, Williams 2004):

1. İlaçların deriden geçişini arttırmalı
2. Formülasyon ilaç salımını sağlamalı
3. Toksik, iritan ve alerjik olmamalı
4. Hem yardımcı maddelerle hem de etkin maddeler ile geçimli olmalı
5. Çok yönlü çalışmalı örneğin terapötik ajanın vücüda girişini desteklerken, endojen materyalin kaybını önlemelidir
6. Deriden uzaklaştırıldığında derinin bariyer özellikleri hızla ve tamamen normal haline dönmeli
7. Ürünün raf ömrü boyunca stabilitesini korumalı
8. Çabuk etki göstermeli ve bu etkiler önceden tahmin edilebilir ve geri dönüşümlü olmalı
9. *Stratum corneum*'un bariyer fonksiyonunu tek yönlü olarak azaltmalı
10. Sistemik dolaşıma katılınca farmakolojik etki göstermemeli, reseptörlere bağlanmamalı
11. Formülasyon için uygun olmalı (etkin madde ve yardımcı maddelerle geçimli olmalı)
12. Kozmetik açıdan kabul edilebilir olmalı

13. *Stratum corneum* ile formülasyon arasındaki partisyonu arttırmalı (yüksek düzeyde permeasyon sağlamalı)

14. Yüksek potense sahip olmalı

Henüz tüm bu özelliklerin tamamına sahip bir penetrasyon arttırıcı bulunmamaktadır (Williams ve Barry 2004). Penetrasyon arttırıcı maddeler deri üzerindeki etki mekanizmalarına göre değil kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır. Aynı gruba dahil penetrasyon arttırıcılar, kendi fizikokimyasal yapılarına bağlı olarak deri üzerinde farklı etkiler gösterebilirler. Aşağıdaki sınıflandırma kimyasal yapılarına göre en çok kabul edilen sınıflandırma grubudur (Karande 2009).

2.3.3.1. Su

Stratum corneum'un % 15-20'sini su oluşturur. Doku hidratasyonunun arttırılması ve lipofilik karakterdeki moleküllerin geçişini arttırır. Bu nedenle su belki en iyi penetrasyon arttırıcı olarak kabul edilebilir (Williams ve Barry 2004). Su *stratum corneum*'da hücre içindeki keratinin protein yapısını bozarak etkili olur. Ayrıca hücreler arasında bulunan lipitlerin polar grupları ile etkileşerek bu tabakadaki lipitlerin çözünürlüğünü arttırır (Barry 1987).

2.3.3.2 Sülfoksil grubu kimyasallar

DMSO ilk ve en çok çalışılmış penetrasyon arttırıcılardan biridir. Renksiz, kokusuz, higroskopiktir. Polar ve polar olmayan karakterdeki ilaçlar için güçlü bir çözücüdür (Williams ve Barry 2004). Protein tabakada etkili olarak ilaç moleküllerinin daha rahat hareket edebileceği bir ortam yaratır. Ayrıca *stratum corneum*'daki lipitlerle etkileşerek lipit akışkanlığında artış sağlar ve etkilerini proteinleri denatüre ederek gösterir. (Williams ve Barry 2004, Barry 1987).

DMSO ayrıca birçok ilacın çözünürlüğünü arttırdığı bildirilmiştir (Büyüktimkin 1997). Bunlar arasında antiviral ajanlar, steroidler, antibiyotikler sayılabilir (Williams ve Barry 2004).

Etkisi konsantrasyona bağımlıdır ve yüksek konsantrasyonda optimum etki gösterir. Bu yüksek konsantrasyon eriteme ve proteinlerin denatüre olmasına neden olabilir (Williams ve Barry 2004). Bunun dışında kontakt ürtiker, yanma ve batma hissi, sistemik semptomlara yol açabilir (Williams ve Barry 2004, Remon 2007).

Dimetil asetamid (DMAC) ve Dimetilformamid (DMF) bu grupta yer alan diğer penetrasyon arttırıcılardır. Her ikisi de DMSO ile benzer özellik gösterir. DMSO hidrofilik ilaç moleküllerinin deriden geçişinin arttırılması üzerine daha etkilidir (Williams ve Barry 2004).

DMSO üzerindeki oksijen atomunun nitrojen atomu ile yer değiştirilmek suretiyle modifikasyonu ile yeni moleküller sentezlenmiştir (Kim 1999). Bu moleküllerin S,S,-dimetil-N-(-4-bromobenzoil) immunosülfuran en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Fakat bu bileşiklerin insan derisi üzerinde düşük permeabiliteye sahip bileşiklere oranda oldukça yüksek toksisiteye sahip olduğu kaydedilmiştir (Remon 2007, Kim 1999).

2.3.3.3 Azon

Renksiz kokusuz sıvıdır. Lipofilik karakterdededir $\log P_{oktanol/su}$ değeri 6.2'dir. Bu nedenle alkoller ve proplen glikol dahil pek çok organik çözücüde çözünebilir ve bunlar ile geçimlidir. Lipofilik zincir ve polar karakterde siklik bir laktam grubu olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bu nedenle hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçlar için uygun, düşük konsantrasyonda etkili olan bir penetrasyon arttırıcıdır (Williams ve Barry 2004). Penetrasyon arttırıcı özelliğini stratum corneum'daki lipit yapıların özelliğini değiştirmek suretiyle lipit moleküllerin dizfüzyonunu kolaylaştırarak gösterir (Remon 2007).

2.3.3.4 Pirolidonlar

Aksiyon mekanizması açısından, insan stratum corneumuna pirolidonların partisyonu yüksektir. Doku içersinde membranın çözücü özelliğini farklılaştırarak deri membranında 'rezarvuar' oluşturmak için kullanılırlar. Bu tarz bir rezarvuar etkisi, uzatılmış etkili ilaçların uygulanması için uygundur. Hidrofilik ilaç molekülleri için, lipfilik ilaçlara kıyasla daha etkilidirler. En çok kullanılan pirolidonlar N-metil-2-pirolidon ve 2-pirolidondur (Jungbauer 2001, Williams ve Barry 2004). Bu maddeler düşük konsantrasyonlarda *stratum coneum*'da hücre içi keratinin yapısını, yüksek konsatrasyonlarda ise hücreler arası bölgedeki lipitlerin dizilişini bozarak etkili olmaktadır (Williams ve Barry 2004, Remon 2007).

Pirolidonlar hidrofilik maddelerden mannitol, 5-florourasil ve sükfaguanin ve lipfilik maddelerden betametazon-17-benzoat, hidrokortizon ve progesteronun deriden geçişinde etkili olduğu bilinmektedir (Williams ve Barry 2004, Park 2001).

Pirolidonlara verilebilecek bir diğer örnek polivinilpirolidon olup diferansiyel taramalı kalorimetri tekniği (DSC) kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda penetrasyon arttırıcı etkinliğin *stratum corneum*'daki lipitlerle olduğu kadar proteinlerle de iyi bir bağ kurmak suretiyle gerçekleştiği kayıtlıdır (Valenta ve Auner 2004, Aoyagi 1990, Aoyagi 1991).

Godwin ve ark. (Godwin 1997) farklı zincir uzunluğuna ve fonksiyonel gruba sahip pirolidonlar kullanılarak yaptıkları bir araştırmada pirolidonların penetrasyon arttırıcı etkisini incelemiştir. Hidrkortizonun model ilaç olarak kullanıldığı bu çalışmada N-dodesil-2-pirolidon ve asetat anoloğunun tüysüz sıçan derisi üzerine en etkili iki penetrasyon arttırıcı olduğu tespit edilmiştir. Benzer çalışmalar azon ve anologları ile tekrarlanmıştır. N-metilpirolidon gibi ksıa alkil zincirli bileşiklerin faz geçiş ısılarında etkili olmadığı görülmüştür. (Hadgraft 1996) çok katlı lipozomlar kullanarak yapmış oldukları bir diğer çalışmada, azon ve anologlarının faz geçiş sıcaklığını azaltığını göstermektedir. Her iki çalışmadan da modifiye edici aktivitenin, lipit tabakadaki akışkanlığın arttırılmasına bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

2.3.3.5 Yağ Asitleri

En sık kullanılan oleik asittir (Williams ve Barry 2004, Remon 2007). *Stratum corneum*'da yüksek konsantrasyonda faz ayırıcı özellik göstererek etkili olur. Bunu stratum corneum'un lipit bölgelerindeki yağ asidi zincirlerinden *cis* konfigürasyonuna sahip olanlar üzerinden etkili olarak gerçekleştirir (Williams ve Barry 2004, Valenta ve Auner 2004). Yağ asitleri ilaç geçişi üzerine farklı şekillerde etki edebilir (Santoyo ve Ygartua 2000). Oleik asit derideki lipitlerin faz geçiş ısılarını düşürerek lipit akışkanlığını arttırmak suretiyle etkili olmaktadır (Remon 2007, Golden 1987). Estradiol, progesteron, asiklovir 5-florourasil, salisilik asit gibi lipofilik ve hidrofilik karakterli moleküller üzerinde etkilidir (Hadgraft 1999). Oleik asidin azon ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Naik 2000, Williams ve Barry 2004). Diesterlerin yağ asitleri ile birlikte kullanılması sonucunda da sinerjik etki elde edildiği kayıtlıdır (Williams ve Barry 2004).

2.3.3.6 Alkol, yağ alkolleri, glikol:

Alkoller sıklıkla taşıyıcı, çözücü ve penetrasyon arttırıcı olarak kullanılır. Bu gruba alkanoller, alkenoller, glikoller poliglikoller ve gliseroller dahildir. Alkoller deriden geçişi lipidlerin ve proteinlerin ektraksiyonu ile *stratum corneum*un interselüler lipidleri çözerek veya ilacın deriye partisyonunu veya formülasyonda ilacın çözünürlüğünü arttırarak gösterir. Aynı zamanda keratinize protein dokuları üzerinde morfolojik değişikliklere yol açmak suretiyle stratum corneum'da ilave serbest hacimsel boşluklar yaratarak bu tabakadaki difüzyon direncini azaltarak da etkili olurlar (Williams ve Barry 2004).

Bu grup içinde etanol transdermal preparatlarda en sık kullanılan penetrasyon arttırıcıdır. Etkisini çözünürlüğü arttırarak, donör fazdaki ilacın termodinamik aktivitesini arttırarak göstermektedir (Williams ve Barry 2004). Yüksek konsantrasyonda etanol içeren transdermal rezervuar sistemlerin deri üzerinde lipit modifikasyonunu değiştirmek suretiyle etkili olduğu kayıtlıdır (Remon 2007, Bommannan 1991). Levonorgestrol, estrediol, hidrokoritizon ve 5-florourasilin deriden geçişini arttırdığı kaydedilmiştir (Williams ve Barry 2004, Nokhodchi 2006, Pershin 1990).

Etanol etkisini şu şekilde gösterir.

- Çözünürlüğü arttırarak

- Donör fazdaki ilacın termodinamik aktivitesini arttırarak

- İlacın deriye permeasyonunu arttırarak

Propilen glikol ilaç molekülleri için daha çok kosolvent (yardımcı çözücü) amaçlı kullanılır ve genellikle % 1-10 konsantrasyonda verilir. Etkisini alfa keratini çözerek veya hidrojen bandı bölgelerine yerleşmek suretiyle gösterirler. Diğer penetrasyon arttırıcıları gibi lipid tabakasına etki etmezler. Bu yüzden tek başlarına hidrate olmuş dokuya uygulandıkları zaman ilaç permeasyonunu arttırmazlar, fakat bu durumda unutulmaması gereken suyun tek başına penetrasyon arttırıcı rolünün olduğudur. Eğer PG lipid bariyer üzerine etkili olan bir penetrasyon arttırıcı ile birlikte kombine halde kullanılırsa (azon gibi) daha çok glikol doku içine nüfus eder ve suyun göstereceği etkiden çok daha fazlası elde edilir. PG ilacın partisyonuna etki ederek deriden geçişi arttırır.

2.3.7. Surfaktanlar (Yüzey etkin maddeler):

Penetrasyon arttırıcı olarak pek çok farklı surfaktan kullanılır (Karande 2009). Dört grupta incelenir. Bunlar anyonik, katyonik, zwitteriyonik ve non-iyonik surfaktanlardır. Anyonik surfaktanlara, sodyum lauril sülfat (SLS), katyonik surfaktanlara setiltrimetil amonyum bromit, noniyonik surfaktanlara nonoksinol zwitter iyonik surfaktanlara dodesil betain örnek gösterilebilir. Surfaktanlar genelde bir taşıyıcı veya çözücü sistemle birlikte kullanılır ve etkileri hidrofilik ve lipfilik dengeye, şarja ve lipid kuyruk uzunluğuna bağlıdır (Karande 2005). Bu katregori içersinde anyonik ve noniyonik surfaktanlar daha geniş çalışılmıştır.

Stratum corneum içindeki lipidleri çözme ve epidermadaki proteinlerin yapısını bozma özelliğine sahiptir (Remon 2007, Kim 1993).

Etkilerini stratum korneum'daki interselüler lipit fazda ayrışmaya sebep olarak lipid akışkanlığının artmasıyla ve bu sayede de bu tabakanın difüzyon direncini azaltmak suretiyle gösterirler. Sürfaktanların penetrasyonunu sağlayan bir başka yol ise interselüler matriksi takiben keratin flamentlerinin kesiştiği bölgelerdendir. *Stratum corneum*un şişmesine neden olarak hücre içindeki alfa keratinin sarmal yapısını açarak etkili olurlar (Moghimi 1997).

Anyonik ve katyonik olan yüzey etkin maddeler insanlar üzerinde iritan etkilidir. Biyolojik membranlardan geçerek deri üzerinde şişmeye yol açarak etkili olurlar. Aynı zamanda permeasyonu uygulandıkları süreye göre değişkenlik gösterir. Anyonik yüzey etkin maddeler katyonik yüzey etkin maddelere nazaran daha etkilidir (Remon 2007, Kim 1993).

2.3.8.Üre:

Psoriasis, ichtiyosis gibi hiperkeratonik deri rahatsızlıklarında tedavi amaçlı kullanılan bir hidratasyon ajanıdır. (Williams ve Barry 2004) Etkisini derideki keratin ve lipit açısından zengin tabakaları şişirerek bariyerin yoğunluğunu düşürmek suretiyle gösterir. Penetrasyon arttırıcı amaçlı kullanımı da stratum corneum üzerindeki su içeriğini arttırmaya yöneliktir. Bunu stratum corneum'un su tutma kapasitesini arttırarak gerçekleştir (Remon 2007, Kim 1993).

2.3.9. Fosfolipidler:

Fosfolipidlerin direkt olarak stratum corneum'a temas ederek etki gösterdiği hakkında net bir kanıt olmaması sebebi ile birlikte fizikokimyasal yapılar üzerinden etkili oldukları düşünülmektedir. Doku hidratasyonunu arttırarak etkili oldukları ve bu sayede ilacın permeasyonunu arttırdıkları üzerinde fikir yürütülmektedir. Ayrıca stratum corneum'daki lipidlerle kaynaşarak ilacın düşük miktarda çözünmesine yardımcı olduğu bilinmektedir (Remon 2007, Kim 1993).

2.3.10. Esansiyal yağlar, terpenler, terpenoidler:

Terpenler trandermal ilaç uygulamaları çalışmalarında popüler bir seçenektir (Robbers 1996) Terpenlerin etki mekanizmaları fizikokimyasal özelliklerine çoğunlukla lipfilisitelerine bağlıdır. Genelde non-polar grupları olan küçük terpenler daha iyi penterasyon arttırıcıdır (Büyüktimkin 1997).

Terpenler esansiyel yağlarda bulunur ve sadece karbon hidrojen ve oksijen atomundan oluşan birleşiklerdir. (Williams ve Barry 2004) Esansiyel veya uçucu yağlar adından da anlaşılacağı gibi doğada uçucu halde bulunmaktadır. Bu özelliği sebebiyle tedavide inhalasyon yoluyla (mentol) kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca tat lezzet ve koku verme amacıyla oral yolla uygulanan ilaçlara (biber yağı) ve ağız suları ile gargara olarak (timol) kullanılan farmasötik preparatların bileşimine girmektedirler (Arı 2006, Pfister ve Hsieh 1990).

Esansiyal yağlar olan öklaliptus, kenopodyum ve ylang ylang, 5-florourasil için insan derisinde in vivo olarak etkili bulunmuştur (Williams ve Barry 1989) Esansiyel yağlarden en potenti ökaliptustur ve ilacın permeabilitesini 34-kat arttırmıştır. (Williams ve Barry 1991)

Terpenler surfaktanlar ve diğer penetrasyon arttırıcılarla kıyaslandığında daha az toksik ve iritan etkiye sahiptirler. Bazı terpenler güvenlik açısından US FDA tarafından GRAS statüsünde tanımlanmaktadır (Williams ve Barry 2007, Kang 2007, Godwin ve Michniak 1999).

Yapılan bazı çalışmalarda hidrokarbon terpenlerin, hidrofilik ilaçlar için, keton veya alkol içeren terpenlere göre daha az potent olduğunu ve en yüksek penetrasyon arttırıcı aktivitenin oksit terpenler ve terpinoitlerle gözlendiğini ortaya koymuştur. (Williams ve Barry 1991) Propanolol ve diazepam gibi hidrofilik ilaçların penetrasyonu

polar grubu olamayan terpenlerle arttırılmıştır. (Williams ve Barry 1989). Steroid ilaçlar için en etkili terpenler hidrokarbon terpenlerdir (ör: D-limonen) (Park 2001, Valenta ve Auner 2004). Lipofilik bir etkin madde olan indometasinle yapılan bir diğer çalışmada hidrokarbon terpenler özellikle limonen Azon kadar etkili olurken ve oksijen içeren terpenler (karvon, 1,8-sineol) etkisiz olmuştur. siklik monoterpenler kurkimin için genel olarak diğer terpenlere, flavanoidlere ve kolestanole göre daha güçlü etki gösterirler (Fang 2005).

Terpenler kuyruk kısmından baş kısmına kadar uzanan isopren (C_5H_8) ünitesinden meydana gelir, bu yapıya oksijen de katılabilmektedir (Aqil 2007, Wikipedia 2007). 1,8-sineol ve L-mentol kullanılarak zidovudinin insan kadavra derisi üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre terpenler etkilerini *stratum corneum*'daki lipit tabakada bulunan hidrojen bantları arasındaki bağlantıyı azaltmak suretiyle geçişe imkan veren boşluklar yaratarak ve lipit tabakanın şeklini değiştirerek göstermektedirler. Bu sayede derinin bariyer özelliğini geri dönüşümlü olarak ortadan kalkmakta, ilacın *stratum corneum*'dan difüzyonu ve partisyonu artmaktadır (Aqil 2007, Williams ve Barry 1991). Yağ/su partisyon (Log P) değerlerine göre seçilen dört model ilaç (nikardipin HCl, hidrokortizon, karbamazepin, tamoksifen) ve üç penetrasyon arttırıcı (timol, D-limonen, nerolidol) kullanılarak yapılan bir araştırmaya göre terpenler yukarıda bahsi geçen bu etki mekanizması sayesinde hidrofilik ilaçlar üzerinde lipofilik ilaçlara nazaran penetrasyon arttırmada daha etkili olmaktadır. Seçilen terpenler arasında en yüksek lipofiliteye sahip terpen olan nerolidol, en düşük lipofiliteye sahip ilaç olan nikardipinin deriden geçiş katsayısını 135 kat arttırdığı saptanmıştır (El-kattan 2001). Terpenlerin penetrasyon arttırıcı etkileri lipofilik karakteri, molekül büyüklüğü, doymamışlık derecesi, kaynama noktası ve buharlaşma derecesi gibi parametrelere bağlıdır (Aqil 2007). Lipofilik karakteri, lipofilik karakterli ilaçların penetrasyonunda önem kazanırken; moleküler açıdan küçük olan terpenler penetrasyonun arttırılmasında büyük terpenlere nazaran daha etkili olmaktadır. Yüksek doymamışlık derecesine sahip alkolik karakterdeki küçük terpenler hidrofilik karakterli ilaçlar üzerinde daha etkili olmaktadır. Ayrıca en az derecede doymamışlığı olan terpenler (mentol ve sineol gibi) polar ve suda çözünürlüğü olan ilaçlar üzerinde de iyi absorpsiyon etkisi göstermektedir. Terpenin kaynama noktası terpenin penetrasyonda etkili olmaktadır. Örneğin 173°C kaynama noktası olan sineol zidovudinin deriden geçişini daha yüksek kaynama noktasına sahip terpenlere göre daha çok arttırmaktadır. Benzer şekilde düşük

buharlaşma enerjisine sahip terpenler hidrofilik ilaçlar üzerinde yüksek buharlaşma enerjisine sahip terpenlere nazaran daha etkili olmaktadır (Aqil 2007). Dört siklik terpen (α-pinen, β-pinen, ökaliptol, ve terpinen-4-ol) kullanılarak "soyma" (tape-stripping) tekniği ile yapılan bir araştırma Log P değeri ve terpenlerin penetrasyon arttırıcı etkisi arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (El-kattan 2000).

Çalışmanın sonuçları log P değerinin 3'e yaklaştıkça terpenlerin hidrokortizonun penetrasyonunu arttırdığını göstermektedir (El-kattan 2000). Beş adet terpenin (menton, limonenoksit, karvon, nerolidol, farnesol) farklı konsantrasyonlarda katılmasıyla hazırlanan formülasyonlarda diklofenak sodyumun tavşan derisinden geçişi incelenmiştir (Nokhodchi 2006). Araştırmanın sonuçları, terpen konsantrasyonu ile diklofenak sodyumun deriden geçiş oranları arasında doğrusal bir ilişki olmadığını ve en yüksek geçişin nerolidol ile gerçekleştiğini göstermektedir. Onu farnesol takip etmektedir. Bu iki terpenin yüksek geçiş sağlaması, her iki terpenin de taşıdıkları alkolik grupların diklofenak sodyum üzerinde bulunan karbosiklik asit ve amin grupları ile kompleks bağ oluşturmasına dayandırılmaktadır (Nokhodchi 2006).

Tirotropin serbestleştirici hormon ve üç adet terpen (sineol, karvon, menton) kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada etanol eklenerek ve eklenmeden formülasyonlar geliştirilmiştir (Magnusson 1997). Yapılan değerlendirme sonucunda etanol içeren formülasyonların içermeyenlere nazaran durağan faza (steady state) ulaşma süresini kısalttığı fakat tirotropinin deriden geçişinde bir artışa sebep olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca incelenen terpenler arasında sineolün yüksek performans gösterdiği görülmektedir. Araştırma tirotropin gibi küçük peptitlerin transdermal yolla penetrasyon arttırıcılar kullanılarak pasif difüzyonunun gerçekleştiğini kanıtlamaktadır (Magnusson 1997).

Tüysüz sıçan derisinden 11 adet monoterpenin (limonen, menton, terpinen-4-ol, terpineol, 1,8-sineol, karvon, verbenon, fenchon, p-simen, neomenton, geraniol) ve üç adet model ilacın (kafein, hidrokortizon, triamsinolon asetonit) kullanılmasıyla hazırlanan formülasyonlarda penetrasyon arttırıcıların perkütan absorbsiyona etkileri incelenmiştir (Godwin 1999). Hazırlanan formülasyonlara propilen glikol yardımcı çözücü olarak ilave edilmiştir. Sonuçlar terpen ve propilen glikol kombinasyonunun kafein ve hidrokortizonun deriden geçişinde artışa yol açtığını fakat benzer durumun triamsinolonasetonit için geçerli olmadığını göstermektedir. Literatürlerdeki sonuçlarla uyumlu olarak polar karakterli bir ilaç olan kafein üzerinde en etkili terpen geraniol

olmakla birlikte bu durum hidrojen bağı yapabilen terpenlerin polar karakterli ilaçlar üzerinde etkili olması ile açıklanmaktadır (Arellano 1996, Gao ve Singh 1997). Benzer durum polar karakterli bir steroid olan hidrokortizon için de geçerli olup terpineol penetrasyonun artmasında en etkili olan terpen olmuştur. Literatürlerde kayıtlı olan sonuçların tersine elde edilen sonuçlar triamsinolon asetonit için beklenmedik olmuştur (Kitagawa 1998, Gao ve Singh 1998). Hidrokarbon karakterli terpenlerin (limonen ve menton gibi) triamsinolon asetonit üzerinde propilen glikol ilavesine rağmen belirgin bir artışa yol açmadığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar sonraki çalışmaların yardımcı çözücüler ile penetrasyon arttırıcılar üzerine yoğunlaşmanın faydalı olacağı görüşünde birleşmektedirler (Godwin ve Michniak 1999).

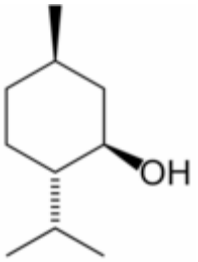
Terpenlerin (limonen, linalool ve sineol) propilen glikol ile birlikte kullanılarak antipsikotik bir ilaç olan haloperidolün perkütan absorbsiyonundaki penetrasyon arttırıcı etkisi incelenmiştir (Lim 2006). Oksijen içeren linalool ve sineole göre hidrokarbon karakterliolan limonenin haloperidolün deriden geçişini daha fazla arttırırken gecikme süresinde de azaltıcı etkide bulunduğu tespit edilmiştir. Bu doğrultuda limonen içeren jel yapıcı madde (GP1) ve propilen glikol kullanılarak formülasyon tasarlanmıştır. Reolojik çalışmalar ve permeasyon çalışmaları sonunda jel konsantrasyonundaki artışın jel modülasyonunu ve jelin fiziksel stabilitesini arttırdığını; ilacın akısını ise azalttığını göstermektedir (Lim 2006).

Penetrasyon arttırıcı olarak mentolün seçildiği jel formülasyonları hazırlanarak *in vivo* olarak ibuprofenin deriden geçişi incelenmiştir (Brain 2006). Bu amaçla 6 günlük süre boyunca yaşları 19-53 arasında değişen 18 adet sağlıklı gönüllünün her iki kol bölgesinden düzenli aralıklarla alınan kan örnekleri incelenmiştir. Araştırma neticesinde mentolün derinin lipit tabakası üzerinde ayrışmalara yol açmak suretiyle penetrasyon arttırıcı etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca mentol, derinin ısısını arttırmak ve kas ısısını azaltmak suretiyle vazodilatasyonu arttırmakta; bu sayede NSAI bir ilaç olan ibuprofenin vazokonstrüktör etkisini azaltarak deriden geçişini arttırmakta olduğu bilinmektedir. Mentolün in vitro olarak ibuprofenin deriden geçişinde ise penetrasyon arttırıcı etkinlik göstermediği tespit edilmiştir (Brain 2006).

MENTOL:

Menta piperita bitkisinin çiçek kısımlarından elde edilir. Beyaz veya renksizdir. Oda sıcaklığında katı haldedir. Doğada (-) halde bulunur. Mentol

penetrasyon arttırıcılar arasında en etkili olanı ve en sık kullanılanıdır (Aqil 2007). Suda iyi çözünür (Bruneton 1995). Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-5).



Şekil 2-5: Mentolün açık formülü

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{20}O$

Kimyasal Formülü: (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol

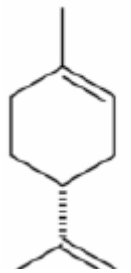
Molekül ağırlık: 156,27 g/mol

Erime Derecesi: 42-45 °C

Kaynama Derecesi: 212 °C (Bruneton 1995, Robbers 1996)

LİMONEN:

Limondan elde edilen lipofilik hidrokarbon bir terpendir. Şiral yapılı bir molekül olup biyolojik olarak D-limonen ((+)-limonen) haldedir. Lipofilik ve amfifilik karakterli ilaçların hidrofilik karakterli olanlara nazaran penetrasyonunu arttırır (Aqil 2007). Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-6).



Şekil 2-6: Limonenin açık formülü

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{16}$

Kimyasal Formülü: 1-Methyl-4-prop-1-en-2-yl-cyclohexene

Molekül ağırlık: 136,24 g/mol

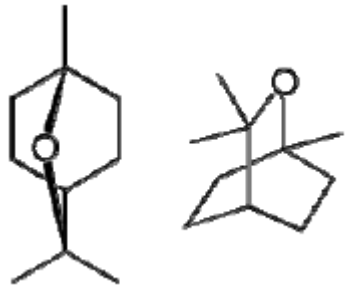
Yoğunluk: 0,8411 g/cm^3

Erime Derecesi: -95,2°C

Kaynama Dercesi: 176 °C (Robbers 1996, Heinrich 2004)

ÖKALİPTOL:

Renksiz, sıvı organik yapıda bir bileşiktir. Siklik ve monoterpenoid yapıdadır (Robbers 1996). Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-7).



Şekil 2-7: Ökaliptolün açık formulü

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{18}O$

Kimyasal Formülü: 1,3,3-trimetil-2-oksabisiklo[2,2,2]oktan

Moleküler ağırlık: 154,249 g/mol

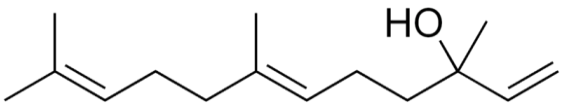
Yoğunluk: 0,9225 g/cm³

Erime Derecesi: 1,5°C

Kaynama Derecesi: 176 - 177°C (Robbers 1996)

NEROLİDOL:

Peruvil olarak da bilinen nerolidol pek çok bitki ve çiçekte uçucu yağ olarak bulunan bir seskiterpendir (Aqil 2007). Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-8).



Şekil 2-8: Nerolidolün açık formülü

Kapalı formülü: $C_{15}H_{26}O$

Kimyasal formülü: 3,7,11-trimethyl1,6,10-dodecatrien-3-ol

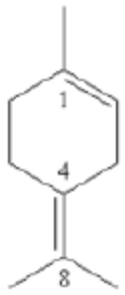
Moleküler ağırlık: 222,37 g/mol

Yoğunluk: 0,872 g/cm3

Kaynama Derecesi: 122 °C (Wikipedia 2010)

TERPİNOLEN:

Genellikle güzel koku vermek amaçlı olarak ve tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır (Aqil 2007). Kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 2-9).



Şekil 2-9: Terpinolenin açık formula

Kapalı formülü: $C_{10}H_{16}$

Kimyasal formül: 1-Methyl-4-propan-2-ylidencyclohexen

Molekül ağırlık: 136,23 g/mol

Erime Derecesi: < 25°C

Kaynama Derecesi: 186°C (Bruneton 1995, Heinrich 2004)

2.3.4. Transdermal Sistemlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Cihazlar ve Bazı Teknikler

2.3.4.1. Difüzyon Hücresi Deneyleri

- *Franz Hücresi: In vitro* difüzyon çalışmalarında en sık kullanılan sabit sıcaklıkta (37ºC) çalıştırılan aletlerdir. Geçecek maddeyi içeren donör kompartman resöptör kompartmandan bir membran ile ayrılmakta olup reseptör fazdaki madde konsantrasyonunun artışı membrandan difüze olan madde miktarının ölçülmesi ve zamana göre grafiğe geçilmesi ile belirlenmektedir (Değim 2007).

- *Dönen Difüzyon Hücresi:* Statik reseptör fazdan membran ile ayrılmış dönen donör fazdan meydana gelmektedir (Değim 2007).

2.3.4.2. ATR-FTIR Spektroskopisi

Penetrasyon arttırıcıların deri üzerindeki etkilerini araştırmada sıklıkla tercih edilen ATR FTIR (Attenuated Total Reflectance) spektroskopisi derinin engel işlevinin *in vivo* araştırılmasında önem kazanmış bir IR tekniğidir. Özellikle deri hidratasyon oranının ölçülmesi ve deri üzerinde penetrasyon arttırıcı maddelerin etkisinin

araştırılması için kullanılmaktadır. Ayrıca lipit membranların faz davranışlarının incelenmesinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde örnek IR'ye geçirgen olan özel bir kristalin yüzeyi ile temas ettirilir. Ölçülecek ışık demeti kristal üzerinden örnek kristal ara yüzeyinde yansıyacak şekilde yönlendirilmektedir. Kristalin trapezoidal şeklinin bir sonucu olarak IR ışın kristale kritik açıdan (kritik açı:gelen bütün ışının yansıdığı açı) daha düşük bir açıda girer. Birçok iç yansımaya uğrar ve yeniden dedektöre döner. Deri söz konusu olduğunda, IR radyasyonun penetrasyon derinliği, cihaza, ATR kristaline, ilgilenilen dalda boyuna ve örneğin hidratasyon seviyesine bağlı olarak 0,3-3 μm arasındadır (Erdal 2007, Erdal 2005).

2.3.4.3. Langmuir Cihazı

Penetrasyon arttırıcıların *stratum corneum* lipitleriyle etkileşimini incelemede kullanılmış olan bir cihazdır. Cihazın çalışma prensibi su yüzeyi üzerinde tabaka oluşturan lipit, lipit karışımları ve bunlarla etkileşebilen maddelerin, cihazın bariyerlerinin kapatılması esnasında su yüzeyinde meydana getirdikleri gerilimin ölçülmesine dayanmaktadır (Değim 2007).

2.3.4.4. Işık Mikroskobu / Elektron Mikroskobu

Penetrasyon arttırıcılar kullanıldıktan sonra deri üzerindeki değişikliklerin gözlemlenebilmesi için kullanılmaktadır (Değim 2007).

2.3.4.5. Tarayıcı Konfokal Lazer Mikroskobu

Floresan özellikli maddelerin membran yapısı içinde hangi bölgede (hücreler arası boşluk veya hücre içi) olduğunu belirleyebilmek için kullanılmaktadır (Değim 2007).

2.3.4.6. Ultrasonik Ses Dalgaları Kullanılarak Görüntüleme

Deri yapısının ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinin yanı sıra hücre içindeki ve hücreler arasındaki su ile ilgili ölçümlerin yapılmasına imkan veren bir tekniktir (Değim 2007).

2.3.4.7. Elektron Spin Rezonans (EPR)

Moleküler bileşenlerin rotasyonel hareketlerini ve deri hücrelerinin membranlarındaki yağ tabakalarından geçen molekülün pozisyonunu saptamada kullanılan bir tekniktir (Değim 2007).

2.3.4.8. Floresans Spektroskopisi

Bu teknik kullanılarak insan *stratum corneum*'undaki lipit çifte tabakanın dinamik özellikleri ile yumurta fosfotidilkolini ve distearil fosfodilkolinin sulu süspansiyonlarının dinamik özellikleri kıyaslanmıştır (Değim 2007).

2.3.4.9. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

Bu cihaz kullanılarak yapılan bir çalışmada kolesterol içeriği ile *in vitro* membran lipit tabakasal yapılarının akışkanlığı arasında ilişki olduğu kanaatine varılmıştır (Değim 2007).

2.3.4.10. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Diferential Scanning Calorimetry, DSC)

Bu teknik *stratum corneum* lipitleri ve deri proteinleri ile taşıyıcı veya etkin madde arasında olası etkileşimle ilgili bilgi verir. Proteinlerin ve lipitlerin orijinal piklerinin, etkin madde varlığında değişip değişmediğinin incelenmesi esasına dayanır (Değim 2007).

2.3.4.11. Bilgisayarda Moleküler Modelleme

Moleküllerin üç boyutlu bir şekilde bilgisayarda oluşturulabilmesini sağlayarak yapı aktivite ilişkilerinin geniş çapta değerlendirilmesine olanak verir (Değim 2007).

2.3.4.12. Lazer Dopler Akış Ölçer (Laser Doppler Flow-Meter)

Bu teknik dokudan lazer ışın demetinin yansımasından faydalanır. Bu yöntemle dokudaki hareketli hücrelerin (kan hücreleri), hareket hızlarının ortalamasının hesaplanmasını sağlar (Değim 2007).

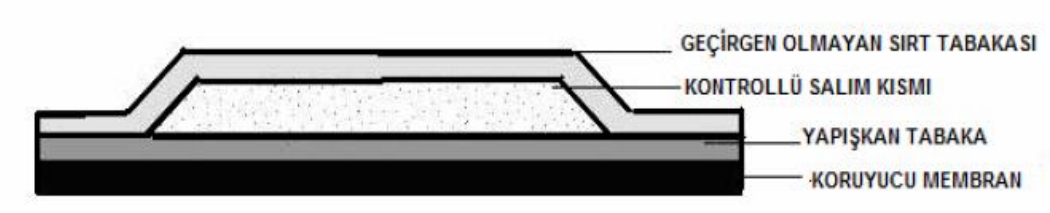
2.3.5. Transdermal Sistemlerin Sınıflandırılması

Genel olarak transdermal sistemler dört temel kısımdan oluşur. Bu kısımların yer aldığı bir transdermal formülasyonun şematik görünümü Şekil 2-10'da verilmiştir (Wokovich 2006).

Geçirgen olmayan sırt tabakası: Deri yüzeyine uygulandığında en üstte kalan, transdermal sistemin bütünlüğünü sağlayan sentetik yapılı tabakadır (Wokovich 2006).

Kontrollü salım tabakası: Transdermal filmin dış kısmını saran tabakadır. Film ile temas halinde olması nedeni ile bu kısım kimyasal açıdan inert olmalıdır (Wokovich 2006). *Yapışkan tabaka:* Görsellik, elastikiyet ve oklüzyon için gerekli bir tabakadır. Polyester film, polietilen film ve poliolefin film yardımcı tabakaya verilebilecek örneklerdir. Yardımcı tabaka etkin maddelerin formülasyondan çözünerek serbestleşmesinde ve difüzyonunda rol almaktadır (Wokovich 2006).

Koruyucu membran: Matriks yapılı ilacı veya tek tabakalı filmi saran dış tabakadır. Membranın difüzyon özellikleri ilacın ve yardımcı maddelerin deriyle etkileşiminde kontrol amaçlı rol almaktadır (Wokovich 2006).



Şekil 2-10: Transdermal sistemlerin genel yapısı

Transdermal sistemler genel olarak membran ve matriks tipi sistemler olarak iki temel esasa göre hazırlanır ve bunların kombinasyonları ile dört grup altında toplanabilirler. Bunlar sırasıyla adezif sistemler, matriks tipi kontrollü sistemler, rezervuar sistemler ve periferal adezif tipi kontrollü sistemlerdir (Wokovich 2006).

2.3.5.1. Membran Tipi Kontrollü Sistemler

Bu sistemler ilk tasarlanan transdermal sistemlerdir. Temelde üç ana bileşenden oluşur: ilaç rezarvuarı, hız kontrol membranı ve basınca duyarlı biyolojik olarak geçimli adezif tabaka (Venkatraman 1998, Vasil'ev 2001). Bunların dışında genelde silikonize film veya kağıttan oluşan ve ilacın uygulamadan önce kaybını önleyen antiadezif tabaka bulunur (Vasil'ev 2001) . İlaç, rezarvuar içinde süspansiyon veya jel halindedir. Salım hızı yarı geçirgen zar tarafından kontrol edilir. İlaç molekülü membranı ve adezif kısmı geçerek deriye ulaşır. Adezif kısım transdermal filmin deriye

yapışmasından sorumludur. Bu tip sistemlerde yardımcı madde olarak penetrasyon arttırıcı kullanılır. (Venkatraman 1998).

Membran kontrollü sistemlerde, adezif tabaka, ilaç ve penetrasyon arttırıcı için belirli bir permeabilite görtermelidir. (Venkatraman 1998). Membran tipi transdermal sistemler genelde sıvı fazda çözünen ilaçlara uygulanır (Vasil'ev 2001).

Transderm-Nitro, Catapress-TTS ve Estraderm piyasada bulunan membran tipi kontrollü sistemlere örnek olarak verilebilir (Ranade 2004).

Polimer membran kontrollü transdermal sistemler aynı zamanda prostoglandin türevlerinin hız kontrollü perkütan absorpsiyonu için kullanılmaktadır (Roseman 1984). Bu sisteme ait şematik görünüş Şekil 2-11'de verilmiştir.



Şekil 2-11: Membran Kontrollü Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006)

2.3.5.2. Matriks Tipi Kontrollü Sistemler

İlaç molekülü, nasıl uygun salım profili göstereceğine göre hidrofilik veya lipofilik matriks içinde çözündürülmüş veya süspande edilmiş haldedir (Venkatraman 1998). Matriks tipi kontrollü sistemler ilacın salımını bu polimer ile kontrol etmektedir (Wokovich 2006, Gürsoy 2004, Walters ve Brain 2002). Bu amaçla Metil vinil eter ve maleik anhidritin esterlenmiş kopolimerleri veya etilen ve maleik anhidritin kısmen esterlenmiş kopolimerleri kullanılabilir (Ranade 2004). Matriks sistemin avantajı, ince oluşu ve uygulamasının daha rahat oluşudur. (Venkatraman 1998). Matriks transdermal sistemler, stasyoner kısımda ilacın yüksek seviyede tüketimini sağladığından, membran sistemlere göre çok daha etkilidir. (Vasil'ev 2001)..

Hidrofilik matriksler ele alındığında, terleme matriks yapıyı etkiler ve özelliklerini anlamlı olarak değiştirir Vasil'ev 1996). Örneğin polimer viskozitesi düşer ve ilaç konsantrasyonu azalarak adezif özellikleri etkiler. (Vasil'ev 2001).

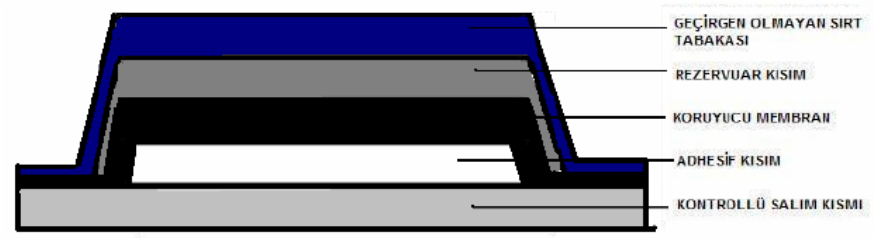
Bir çalışmada glibenklamid, polimetil metakrilat ve etilselüloz polimerik matriksinde hapsedilmiş ve diyabetli sıçanlarda oral uygulamayla kıyaslanmıştır. Oral

uygulamada hipoglisemik etki 8 saat sürerken, transdermal uygulamada 24 saat sürmüştür (Sridevi 2000).

Bazı durumlarda, eğer ilacın deriden permeasyonu düşükse, etkin madde yerine uygun partisyon katsayısı olan bir ön ilaç kullanılabilir. Ön ilaç dokularda enzimler tarafından aktive edilir (Barry 2001).

Buna göre, bir çalışmada progeston gestoden matriks tipi trandermal sistemden absorpsiyonunu arttırmak için, matriks çözünürlüğü yüksek ön ilaçlar geliştirilmiş ve sonuçlar anlamlı bulunmuştur (Lipp 1998).

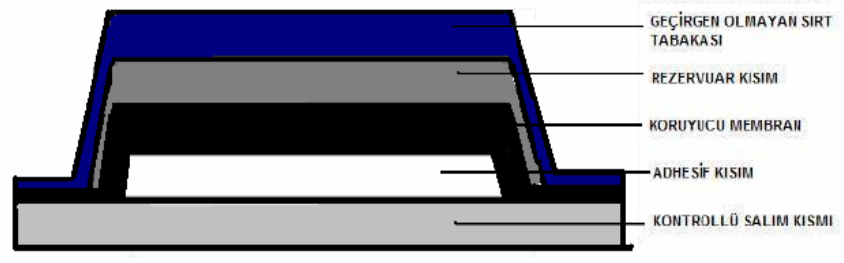
Transtec® piyasada kullanılmakta olan matriks sistemlere örnek olarak verilebilir (Valenta ve Auner 2004, Tzschentke 2002). Bu tarz bir transdermal terapötik sistem Nitro Dur® (Keith 1983) ve NTS sistemde kullanılmıştır (Kydonieus 1987). Bu sisteme ait şematik görünüş Şekil 2-12'de verilmiştir.



Şekil 2-12: Matriks Tipi Kontrollü Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006)

2.3.5.3. Rezervuar Sistemler

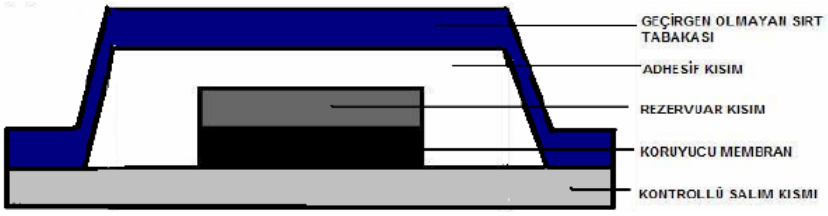
İlaç rezervuarı, kontrollü salımı sağlayan membran ve adezif kısım olmak üzere üç temel bileşenden meydana gelmektedir. Rezervuar kısım etkin madde ve yardımcı maddelerden oluşur (Wokovich 2006, Walters ve Brain 2002). Bu sisteme örnek olarak Deponit® verilebilir (Chien 1991). Bu sisteme ait şematik görünüş Şekil 2-13'de verilmiştir.



Şekil 2-13: Rezervuar Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006)

2.3.5.4. Periferal Adezif Tipi Kontrollü Sistemler

Bu sistemler rezarvuar ve matriks tip sistemlerin bir hibritidir (Chien 1991). Bu sistemlerde ilaç rezervuar sistem içerisinde yer almakta olup adezif tabaka ve membranla çevrelenmiştir. İlaç salımı membranı geçerek gerçekleşmektedir (Wokovich 2006). İlaç ile adezif kısım arasındaki etkileşim, taşıyıcı, porozite, matriks yapının kalınlığı ve kompleks yapısı ilaç serbestleşmesinde etkili olan parametrelerdir (Van Buskirk 1997). Bu sisteme ait şematik görünüş Şekil 2 14'de verilmiştir.



Şekil 2-14: Periferal Adezif Tipi Kontrollü Sistemlerin Şematik Görünüşü (Wokovich 2006)

2.4. Jeller Hakkında Genel Bilgiler

'Jel' sözcüğü 'jelatin' den türetilmiş bir sözcük olup her ikisi de Latince kökenlidir ve 'dondurmak' 'pıhtılaştırmak' gibi anlamlar içermektedir (Ofner 2007). Jel terimi ilk kez 1800 sonlarında kimyacılar tarafından fiziksel yapılarına göre yarı katı maddeler olarak ortaya atılmıştır (Ofner 2007, Zatz 1988). Jeller küçük inorganik partiküllerin süspansiyonu veya aralarına su molekülü girmiş büyük moleküllerin oluşturduğu yarı katı sistemler olarak tanımlanmaktadır (The US Pharmacopeia 24, 2000). Farmasötik açıdan dermatolojik jellerden istenen özellikler aşağıda özetlenmiştir (Ofner 2007):

- Tiksotropik karakterli olmalıdır.
- Deri yüzeyine iyi yayılabilmelidir.
- Yağsız olmalıdır (özellikle akne praparatları için).

• Deri yüzeyinden kolay uzaklaştırılabilmelidir.

• Emolian (dokuları, özellikle cildi yumuşatıcı) olmalıdır.

• Aşınmış deri ve dokulara uygun olmalıdır.

• Deri yüzeyinde leke bırakmamalı deriyi boyamamalıdır.

• Yardımcı maddelerle uyumlu olmalıdır.

• Suda çözünmelidir.

Fazlarına göre jeller tek tek ve iki fazlı jeller olarak ikiye ayrılır (Ofner 2007):

- Tek Fazlı Jeller: Protein ve polisakkarit gibi makromoleküller ile sentetik makromoleküllerin, su ve hidroalkolik çözücüler gibi uygun bir sıvı içerisinde tamamen çözündürülmesiyle elde edilir.

- İki Fazlı Jeller: Çeşitli anorganik moleküllerin oluşturduğu dayanıksız yapıda jellerdir.

2.4.1. Jellerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler

Polimerler farmasötik teknolojide pek çok formülasyonun içine farklı amaçlarla (viskozite arttırıcı, penetrasyon arttırıcı vs.) katılabilir olmaları nedeni ile önemli rol oynamaktadır (Valenta ve Auner 2004). Jellerin hazırlanmasında doğal (protein ve polisakkarit yapıda), yarı sentetik ve sentetik yapıda polimerler kullanılmaktadır (Ağabeyoğlu 2002).

2.4.1.1. Doğal Polimerler

Kolajen proteinik yapıda olan polimerlerdendir (Ağabeyoğlu 2002). Hayvansal dokuların bağlayıcı ve temel dokusunu meydana getiren bir kopolimerdir. Glisin (%33), pirolin türevleri (%23) ve amino asitlerden (%44) oluşur (Ofner 2007). Düşük konsantrasyonda yeterli kıvamda jel oluşturur (Ağabeyoğlu 2002).

Jelatin proteinik yapıdaki bir diğer polimerdir. Hayvansal kolojeniasit (jelatin A) veya alkali (jelatin B) ile hidrolizi sonucu elde edilir. Jelleşme kabiliyeti “bloom” sayısı ile ifade edilir. Jelatin A’nın izoelektrik noktası 7-9 arasında olup pH değeri 7’den küçükse pozitif (katyon) pH değeri 8’den büyükse negatif (anyon) özelliktedir. Jelatin B’nin ise izoelektrik noktası 4,7-5,2 arasında olup olup pH değeri 4,7’den küçükse pozitif (katyon) pH değeri 5,2’den büyükse negatif (anyon) özelliktedir (Ağabeyoğlu 2002). Fiziksel özellikleri protein konsantrasyonuna, molekül ağırlığına, sıcaklığa, pH’a bağlı olarak değişmektedir (Ofner 2007).

Aljinatlar polisakkarit yapıda olan polimerdir. Karbosiklik asit kısımları ve kalsiyum, kurşun, bakır ile bivalent bağ yapan kısımları sayesinde su bulunan bir ortamda jel oluşturabilir. Ortamın pH'sının düşürülmesiyle de aljinatlardan aljinik asit meydana gelmektedir (Coviello 2007). Üronik asit, mannuronik asit ve türevlerini ihtiva eder.

Poliglukuronik asit oranı arttıkça saydamlık özelliği artar. Tek değerli iyonlarla çözünen jeller oluştururken iki değerli katyonlarla suda çözünmeyen jeller oluştururlar (Ağabeyoğlu 2002). Farmasötik formülasyonlarda sodyum ve kalsiyum aljinat sıklıkla kullanılmaktadır.

Sodyum aljinat jelleri kolay dağılma ve lubrikant özellikte olmasının yanı sıra emoliyan etkilidirler, tatsızdır ve yapışkan değildirler (Ofner 2007). Kalsiyum aljinatın ise vankomisin ile birlikte kullanıldığında yara iyileşmesinde etkili olduğu kaydedilmiştir (Lin 1999). Aljinatın *in situ* jel yapıcı özelliğinden faydalanılarak pilokarpin (Coviello 2007, Cohen 1997) ve karteolol (Coviello 2007, Sechoyo 2000) içeren uzun süreli ilaç salımına imkan veren formülasyonlar oküler yolla kullanım için tasarlanmıştır. Taşıyıcı ve hedef dokuya iletici ajan olarak kalsiyum aljinat jelin *in situ* hidrojel formunun cisplatin ve rhenium-188 ile yüklenmesiyle memeli tümörlerinin bölgesel radyoterapisi test edilmiştir (Coviello 2007, Pasparakis ve Bouropoulos 2006). Antihipertansif bir ilaç olan verapamilin kalsiyum aljinat ve kitozan-kalsiyum aljinat ile hazırlanan formülasyonlardaki *in vitro* serbestleşmesi ve şişebilme özellikleri incelenmiştir (Pasparakis ve Bouropoulos 2006). Çalışmada kalsiyum aljinat damlaları, kitozan kaplı aljinat damlaları ve aljinat-kitozan karışımı damlalar sentezlenerek morfolojileri elektron taramalı mikroskop ile inceleme yapılmıştır. Damlaların farklı ortamlarda şişebilme özelliğinin aljinat ile kitozan arasındaki polielektrolit kompleks yapıya, sulu ortamın pH'sına ve damlaların içindeki fiziksel duruma bağlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada verapamilin kalsiyum aljinat ve kalsiyum aljinat-kitozan karışımı ile hazırlandığında %80 oranında geçiş sağladığı gösterilmiştir (Pasparakis ve Bouropoulos 2006).

Agar bir diğer polisakkarit yapıda polimerdir. Deniz ürünlerinden elde edilmekte olup agaroz ve agaropektin içerir. Düşük konsantrasyonda yeterli kıvamda jel oluşturan anyonik yapılı bir polisakkarittir (Ağabeyoğlu 2002). Agar içeren jel hazırlanarak nikotinin insan derisinden geçişi Franz hücreleri kullanılarak incelenmiş ve

ilacın serbestleşmesinin kontrollü salımı sağlayan matrisksten hidrojele doğru difüzyon şeklinde gerçekleşmekteolduğu kaydedilmiştir (Conaghey 1998).

Karragen deniz yosunlarından elde edilen ve yapısında sülfat taşıyan bir polisakkarit olup tek değerli iyonlarda özellikle potasyum iyonu ile jel oluşturur (Ağabeyoğlu 2002). Bölgesel, mevsimsel ve çevresel olarak değişiklik gösteren çeşitleri bulunmaktadır (Hadgraft 1996).

Kitozan ise mantar ve bakterilerin duvar hücreleri, yengeç ve böceklerin kabuklarında doğal olarak bulunan polisakkarit yapısındaki kitinin diasetillenmiş halidir. Düşük konsantrasyonlarda jel oluşturabilir (Ağabeyoğlu 2002). Gluktozamin ve Nasetilgluktozamin ünitelerinden oluşan doğal bir polikatyonik kopolimer ile kitozanın oluşturduğu yeni bir anyonik polimer (kitozan-EDTA) tasarlanmış, %0,5 konsantrasyonda stabil, renksiz, tamamen transparan hidrojellerin meydana geldiği ve antimikrobiyal etkinlik gösterdiği kaydedilmiştir (Valenta 2004, Valenta 1998). Bir başka çalışmada ise laurik asit, miristik asit, palmitik asit veya stearik asit ile fiziksel olarak çapraz bağlıkitozan jelleri liyofilizasyon tekniği kullanılarak topikal kullanım amaçlı formülasyonlar hazırlanmıştır (Valenta 2004, Cerchiara 2002). Hidrofilik model ilaç olarak propranolol HCl seçilmiştir. Analiz sonuçları tüm kitozan hidrojellerinin ilacın çözelti haline oranla transkütan geçişi daha fazla arttırdığını göstermiştir. Farklı kitozan jel formülasyonlar arasında kitozanlaurat ile kitozan-miristatın, kitozan-palmitat ve kitozan-stearat hidrojellere oranla liyofilize ilaç geçişini daha çok arttırdığı saptanmıştır. Bu durum hidrojelin stratum corneum ile kesişimi sonucu ilacın deri içinde çözünürlüğünün artmasına yol açmasıyla açıklanmaktadır (Cerchiara 2002).

Pektin bitki hücre duvarlarından elde edilen bir polisakkarittir (Robbers 1996). Elma posasından ve turunçgillerin kabuklarından elde edilen galakturonik asit pektinin içindebulunan başlıca heteropolisakkarittir (Ofner 2007). Pektin, saflaştırılmış karbonhidrat olup esas olarak galakturonik asit birimlerinin karboksil grupları metanol ile kısmen esterleşmiştir. Bu nedenle değişen oranlarda metoksil grubu bulunduran yüksek molekül ağırlıklı bir poligalakturonik asit zinciridir. Pektin, pektin açısından zengin bitkisel kaynakların sıcak su, asitler veya kompleks bileşenler vasıtasıyla ekstraksiyonu ile ve elde edilen ekstraktların alkol veya polivalent tuzlar ile çöktürülmesi ile elde edilir (Robbers 1996).

2.4.1.2. Yarı sentetik polimerler

Sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC), metilselüloz (MC), hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropil metilselüloz (HPMC) bu grupta yer almaktadır. HPMC ve HPC polimerlerinin kullanıldığı transdermal sistemler üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki nikorandilin kullanıldığı nerolidol ve HPMC içeren transdermal terapotik sistemdir. İlgili sistemden farklı tipte membranlar kullanılarak geçiş çalışmaları yapılmıştır. Çalışmaların sonucunda nikorandilin nerolidol-HPMC transdermal terapötik sistemde kararlı plazma konsantrasyonu sergilediği görülmüştür (Krishnaiah 2005). Bir diğer çalışma nikardipin ve farklı konsantrasyonlarda limonen kullanılarak hazırlanan HPC jel sistemlerinde abdominal tavşan epidermisinden *in vitro* geçişi inceleme üzerinedir. Çalışma sonunda limonen miktarındaki artışa bağlı HPC jel formülasyonlardan nikardipin geçişinin arttığı gözlemlenmiştir. Sonuçlar HPC jelininrezervuar olarak kullanıldığı nikardipin içeren sistemde limonenin uygun bir penetrasyon arttırıcı olduğunu kanıtlamaktadır (Krishnaiah 2002). Benzer çalışma sağlıklı gönüllüler üzerinde de denenmiş olup olumlu sonuçlar alınmıştır (Krishnaiah 2002).

HPMC jel sisteminin rezervuar olarak kullanıldığı bir başka çalışmada selegilinin farklı terpenler kullanılarak (nerolidol, karvon, anethol) tavşan epidermisinden *in vitro* geçişi incelenmiştir. HPMC transdermal terapotik sistemde nerolidol başta olmak üzere sırayla karvon ve anetolün selegilinin geçişini arttırdığı kaydedilmiştir (Krishnaiah 2006).

Bir başka çalışmada etanol/su karışımı (70:30) kullanılarak hazırlanan HPMC ve farklı konsantrasyonda nerolidol ve karvon terpenleri içeren formülasyonlar hazırlanmıştır. İlgili formülasyonlarda tavşan epidermisinden *in vitro* nikorandil geçişi araştırılmıştır. Çalışmalar nerolidolde daha fazla olmakla birlikte karvon kullanılan formülasyonlarda da nikorandil geçişinin arttığını göstermektedir (Karishnaiah 2006).

Etanol-su karışımının çözücü, limonenin ise penetrasyon arttırıcı olarak kullanıldığı HPMC içeren rezervuar sistemden nikorandilin tavşan epidermisinden *in vitro* geçişi incelenmiştir. Araştırma sonuçları %6 oranında (a/a) limonen içeren nikorandil-HPMC rezervuar sistemin en uygun formülasyon olduğunu ileri sürmektedir (Al-Saidan 2004). Benzer çalışma sağlıklı gönüllüler üzerinde de denenmiş olup biyoyararlanımın oranlarının arttığı kaydedilmiştir (Krishnaiah 2005).

HPMC ilaç rezervuar sistemi kullanılarak nimodipinin tavşan abdominal derisinden geçişine limonenin etkisinin incelendiği bir başka çalışmada ilacın formülasyonlar içinde stabil olduğu görülmüştür. Araştırmalar limonen konsatrasyonundaki artışla birlikte HPMC jel rezervuar sistemi içindeki ilacın geçişinin arttığı yönündedir (Krishnaiah 2004).

Limonenin penetrasyon arttırıcı, etanol-su karışımının çözücü, HPMC'nin polimer olarak kullanıldığı bir ilaç rezervuar sistem tasarlanarak trimetazidinin tavşan derisinden geçişinin incelendiği bir çalışmada farklı oranlarda çözücü ve limonen içeren formülasyonlar geliştirilmiştir. %50 (h/h) oranında etanol-su çözücü sisteminin optimum etkinlik gösterdiği tespit edilmekle birlikte bu oranda çözücü sistemi üzerine %2 (a/h) oranında HPMC ilave edildiğinde ilaç geçişinin azaldığı; farklı konsantrasyonlarda limonen ilavesiyle de geçişin arttığı gözlemlenmiştir. Optimum geçiş %6 (a/h) oranında limonende gerçekleşmiştir (Krishnaiah ve Al-Saidan 2008).

Mentolün penetrasyon arttırıcı amaçlı kullanıldığı HPC jel sistemi kullanılarak geliştirilen formülasyonlarda nikardipinin tavşan abdominal epidermisinden geçiş çalışmaları yapılmıştır. DSC ve FTIR spektroskopisi sonuçları mentolün tavşan derisindeki lipitlerde parsiyal ekstraksiyon yapmak suretiyle nikardipinin geçişini arttırdığı yönündedir. Bu bağlamda mentolün HPC jel rezervuar sistem içinde nikardipinin geçişini arttırmada kullanışlı bir penetrasyon arttırıcı olduğu bildirilmiştir (Krishnaiah 2002).

HPMC ilaç rezervuar sisteminde mentolün penetrasyon arttırıcı olarak kullanıldığı ve etanol-su çözücü sistemi yardımıyla nimodipinin geçişi sağlıklı gönüllüler üzerinde denenmiştir. Sonuçlar mentol içeren transdermal terapötiksistemden meydana gelen nimodipin filminin sabit plazma konsantrasyonunun sağlanmasında ve biyoyararlanımın arttırılmasında etkili olduğu yönündedir (Krishnaiah ve Bhaskar 2004).

Nerolidolün penetrasyon arttırıcı amaçlı olarak farklı konsantrasyonlarda katılığı HPMC jel ilaç rezervuar sisteminin trimetadizin geçişi *in vitro* tavşan epidermisi üzerinde incelenmiştir. Farklı zaman aralıklarında alınan örnekler nerolidol konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak trimetadizin geçişinin arttığını göstermektedir. Ancak %4 (a/h) ile %5 (a/h) oranında nerolidol içeren formülasyonlardan 24. Saat sonundaki geçişlerde belirgin bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak; %4

(a/h) nerolidol içeren HPMC jel ilaç rezervuar sisteminin trimetadizinin geçişinde optimal etkinlik gösterdiği kaydedilmektedir (Krishnaiah ve Al-Saidan 2008).

2.4.1.3. Sentetik polimerler

Polivinil alkol (PVA), poliakrilik asit kopolimeri (Karbomer), poliakrilamitler ve poloksamerler bu grupta yer almaktadır (Ağabeyoğlu 2002). Karbomer, poliakrilik asit türevi olan hidrojellerdendir (Valenta ve Auner 2004). Piyasada testesteron ve karbomer içeren Testogel 18 yaş üstü erkeklerde androjen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipogonadizm rahatsızlığına karşı kullanılmaktadır. İlaç günlük olarak temiz, kuru, sağlıklı cilt üzerine hızlı bir şekilde ince bir tabaka halinde uygulanır. İlacın dezavantajı yüksek aktivitesi sebebiyle kullanıldıktan sonra ellerin sabunla yıkanmaması ve en az 6 saatlik süre zarfında duş almaktan kaçınılması gerekliliğidir (Valenta ve Auner 2004). Adezifliği arttırmak için tercih edilen yollardan biri farklı polimerlerin bir arada kullanımıdır (Valenta ve Auner 2004). Bu amaçla PVA ve polimetilmetakrilat bir arada kullanılarak adezyon testi yapılmıştır. PVA katılması sonucu nüfus etme yeteneğinin 40 kat arttığı kaydedilmiştir. Matriks kohezyondaki artış PVA'nın amid grupları ile polimetilmetakrilatın karbosiklik asit grupları arasındaki kesişmeyle açıklanmaktadır (Valenta ve Auner 2004, Minghetti 2003).

Sentetik polimerlerden elde edilen hidrojellerin biyomedikal amaçlar için yüksek enerjili radyoaktif proseslerle üretimi denenmiştir (Lopergolo 2003). Bu amaçla PVP düşük basınçlı civa lambası kullanılarak (254 nm) sulu bir çözelti içinde doğru foto çapraz bağlama işlemine tabi tutulmuştur. Yüksek enerjili radyasyon ile üretilen ürünlerle kıyaslandığında bu ürünün benzer makro ve mikroskobik özellikler sergilediği ve sitotoksik etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir. Bu yöntem yüksek enerjili radyasyona gerek duyulmaksızın hidrojel üretimine alternatif bir üretim metodu olarak önerilmektedir (Lopergolo 2003).

Lidokain hidroklorürün model ilaç olarak kullanıldığı bir çalışmada PVA içeren farklı formülasyonların tavşan kulak derisinden geçişi incelenmiştir (Padula 2007). Sonuçlar transdermal filmin matriks yapısının kontrollü ilaç salımına imkan sağladığı yönündedir. Film yapıcı polimerin molekül ağırlığının ilaç geçişinde önemli bir etkisi olmamakla birlikte formülasyon içeriği daha büyük önem kazanmaktadır. Laurik asit varlığında, iyon çifti şekillenmesine bağlı olarak, ilacın geçişinde belirgin bir artış sağlandığı kaydedilmiştir (Padula 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.GEREÇ

3.1.1. Kimyasal Madde ve Çözücüler

• Asetonitril-HPLC saflığında (Merck)

• Asetik asit-ekstra saf (Merck)

• DL-Limonen (Merck)

• DL-Mentol (Merck)

• Etil alkol (Riedel)

• Propilen glikol (Merck)

• Laktik asit (Merck)

• Nerolidol (Merck)

• Ondansetron Hidroklorür (Lot no. 6ON001; Nobel İlaç'dan temin edilmiştir)

• Ökaliptol (Fluka)

• Sodyum aljinat (A-2033, Sigma)

• Sodyum asetat anhidrit (Merck)

• Sodyum hekzansülfonat %98 (Sigma)

• Sodyum klorür (Riedel-de Haen)

• Terpinolen (Fluka)

• Tween 80 (Merck)

• Transcutol® P (Gattefosse)

3.1.2. Aletler

• ATR-FTIR (Perkin Elmer)

- Spectrum 100 IR Spectrometer

- Spectrum 100 IR Spectroscopy Software

• Sotax Dissolüsyon Cihazı

• Derin Dondurucu (Electrolux MRF 120/35)

• Distile Su Cihazı (Elga PureLab Ultra)

• Erime Derecesi Tayin cihazı (Mettler FP80)

• Etüv (Heraeus ve GEMO DT109)

• Infrared Spektrumu (Perkin Elmer FT-IR Spektrometri)

• Mikropipet (Eppendorf)
• Kumpas (Mituyoyo)
• Modifiye Franz Difüzyon Hücresi (Perme Gear)
• Magnetik Karıştırıcı (Haake)
• Terazi (Mettler Toledo AT 261)
• Sirkülasyonlu Su Pompası (Colora Ultra-Thermostat K-1865)
• Symmetry C18 (250 x 4,6) 30 C
• Texture Analyzer (TA.XT.plus SMS)
• Ultrasonik Banyo (Bersonic)
• Viskozimetre (Brookfield)
• Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (Shimadzu LC – 20A prominence)
- LC – 20A : Pompa
- DGU – 20A$_5$: Vakum degazer
- SIL – 20AC : Otomatik numune örnekleyicisi
- CTO – 10 ASVP : Kolon fırını
- SPD – M20A : Fotodiyod sıralı dedektör (PDA)
• Yüksek Devirli Karıştırıcı (X 620 CAT)

3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Programları

World, Excel, SPSS

3.2.YÖNTEM

3.2.1. Ondansetron Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.2.1.1.Infrared (IR) Spektrumu

Ondansetron hidroklorürün IR spektrumu, Perkin Elmer FT-IR Spektrometri cihazı ile alındı.

3.2.1.2.Erime Derecesi Tayini

Ondansetron hidroklorürün erime derecesi kılcal tüp içinde erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Deney 3 defa tekrarlandı.

3.2.1.3.Miktar Tayini

Hazırlanan transdermal formülasyonlarda miktar tayini, *in vitro* çözünme hızı ve membrandan geçiş çalışmalarında kullanılan miktar tayini yönteminin güvenilirliğini saptamak üzere analitik yöntem validasyon çalışması yapıldı.

3.2.1.4.Miktar Tayini için kullanılan HPLC Yönteminin Validasyonu

Analitik yöntem validasyonu, bir test yönteminin kesin ve doğru bir şekilde sürekli olarak bekleneni gerçekleştirildiğinin kanıtlanmasıdır (USP, 2008). Çalışmada yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemin validasyonu için, doğrusallık (linearity), kesinlik (precision), doğruluk (accuracy), seçicilik (specificity), teşhis limiti (detection limit), miktar tayini limiti (quantitation limit) ve stabilite (stability) çalışmaları yapıldı (USP 2008).

In vitro salım ve transdermal formülasyonlarda kullanılan terpen ve yardımcı çözücü içindeki çözünürlük tayini çalışmalarında HPLC yöntemi kullanılmış olup veriler Shimadzu'nun LC solution Version (1.2.1) SP1 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Yönteme ait validasyon çalışması aşağıdaki gibidir.

Ondansetron hidroklorürün kromatografik analizinde kolon olarak C18 (250 mm x 4,6 mm; Waters Symmetry), mobil faz olarak asetonitril-fosforik asit (10 mmol) (16:84) karışımı kullanıldı. 305 nm dalga boyunda, 1 ml/dk akış hızında ve 30 µl hacimde örnekler alınarak çalışıldı.

Mobil Faz Hazırlama:

% 85 ortofosforik asit kullanılarak 10 milimolar fosforik asit çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden alınan 840 ml, 160 ml asetonitril ile karıştırıldı. Çözelti 0,45 µm membran filtreden geçirildi.

Kullanılan standartlar:

10 mg ondansetrona denk gelen miktarda ondansetron hidroklorür dihdirat tartılarak 100 ml metanol ile çözündürülüp 100 µg/ml konsantrasyonda çözelti hazırlandı. Analitik validasyon çalışmalarında bu çözeltiden % 0,9 Sodyum klorür çözeltisi kullanılarak yapılan seyreltme işlemi ile 0,1-0,5-1-2,5-5-10 µg/ml konsantrasyonda hazırlanan çözeltiler ile çalışıldı.

Doğrusallık

Miktar tayini yönteminin doğrusallığı için 0,1-10 µg/ml konsantrasyon aralığında çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler HPLC'de analiz edildi. Her konsantrasyon için deney 3 defa tekrarlandı. Konsantrasyonlara karşılık gelen ortalama pik alan değerleri kullanılarak standart eğri çizildi, en küçük kareler yöntemiyle hesaplanarak doğru denklemi bulundu ve tayin katsayısı (r^2), standart sapma (SD) ve bağıl standart sapma (% RSD) değerleri hesaplandı.

Kesinlik

Yöntemin kesinliğini bulmak amacıyla farklı günlerde ve aynı gün içinde farklı çalışmalar yapıldı. Elde edilen sonuçların ortalamaları alındı, SD ve % RSD değerleri hesaplandı.

Doğruluk

Bir yöntemle elde edilen sonuçların gerçek değere yakınlığı, yöntemin doğruluğunu vermektedir. Kullanılan analitik yöntemin doğruluğunu saptamak için 50 mg Ondansetron hidroklorür 100 ml'lik balonjojeye alındı ve hacmine metanol ile tamamlandı. Kullanılan analitik yöntemin doğruluğunu saptamak için üç farklı konsantrasyonda olacak şekilde örnekler alındı (1,25 ml, 2,5 ml, 6 ml) ve % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ile 50 ml'ye tamamlanarak, HPLC'de analiz edildi. Deney her bir konsantrasyon için 3 defa tekrarlandı. Elde edilen sonuçlardan doğru denklemi

yardımıyla, çözeltilerdeki ondansetron hidroklorür konsantrasyonu hesaplandı. Yöntemin doğruluğu, geri kazanma değerleri hesaplanarak saptandı.

Seçicilik

Yöntemin seçiciliğini bulmak amacıyla formülasyonda kullanılan polimer, plastifiyan, penetrasyon arttırıcı ve emülgatörün aynı mobil fazdaki enjeksiyonları incelenmiştir.

Stabilite

Kullanılan analitik yöntemin stabilitesini saptamak için hazırlanan stok çözeltinin 0-6-12-24-48. saat sonuçlarına bakıldı. Her bir saatteki değerler için deney 3 defa tekrarlandı. Elde edilen sonuçların ortalamaları alındı, SD ve %RSD değerleri hesaplandı.

3.2.1.5. Miktar Tayini ve *İn Vitro* Testlerde Kullanılan Çözünme Ortamında Çözünürlük Testi

0.5 ml % 0.9 Sodyum klorür çözeltisi ependorfa alındı. Üzerine çözünmeyene kadar (yaklaşık 500 mg) ondansetron hidroklorür eklendi. Ependorfun ağzı sıkıca kapatıldı ve 24 saat boyunca oda koşullarında 250 devir/dk'da çalkalandı. 5 dk süresince 3000 devir/dk'da santrifüj edildi. Üstteki berrak kısım alınarak gerekli seyreltmeler yapıldı ve HPLC'de analiz edildi.

3.2.2. Ön Formülasyon Çalışmaları

Çalışmamızda matriks sistemli transdermal formülasyonların hazırlanması planlanmıştır. Bu amaçla polimer olarak sodyum aljinat (% 4,5 a/a) ve kitozan (%3,0 a/a) polimerleri ve konsantrasyonları literatürlere dayalı olarak seçildi (Bektaş 2004**,** Sezer 2007).

Sodyum aljinatın polimer olarak kullanıldığı transdermal sistemlerde; penetrasyon arttırıcı madde olarak farklı yapıdaki değişik terpenler (nerolidol, ökaliptol, terpinolen, limonen ve mentol) 3 farklı konsantrasyonda (%1, 3 ve 5 a/a) denendi. Terpenlerin kurutma işlemi sırasında transdermal film yüzeyine çıkmasını engellemek amacıyla formülasyonlara % 1 Tween® 80 (HLB=15) ilave edildi (Tripod 2008). Plastifiyan madde olarak propilen glikol, sodyum aljinatlı formülasyonlar için literatür

verileri dikkate alınarak % 7,5 (a/a) oranında kullanıldı (Bektaş 2004**,** Rowe 2000)**.** Bu ön formülasyon çalışmalarında sodyum aljinat polimeri kullanılarak etkin madde içermeyen toplam 15 formülasyon hazırlandı (Tablo 3.1).

Düşük molekül ağırlıklı ve yüksek molekül ağırlıklı kitozan polimeri kullanılarak hazırlanan formülasyonlar ise Tablo 3.2 de verilmiştir. Bu formülasyonlarda kitozan, tablo Tablo 3.2 de belitilen konsantrasyonlarda asetik asit çözeltisi ve laktik asit çözeltisinde çözündürülerek hazırlandı. Seçilen formülasyona farklı konsantrasyonlarda (% 4, % 5, % 6 (a/a) plastifiyan madde (Transcutol® P) ilavesi yapıldı. Ayrıca seçilen bu formülasyonlara farklı penetrasyon arttırıcı madde (nerolidol, ökaliptol, limonen) ilavesi ile de yeni formülasyonlar hazırlandı (Tablo 3.3).

Sodyum aljinat veya kitozan polimeri kullanılarak hazırlanan bütün jeller petri kutusuna (9,8 cm çapında) döküldü. Jeller etüvde (40±2°C ve 45±2°C) 6, 12, 24, 36 ve 48 saat süre ile ve oda sıcaklığında (25±2°C) 24, 48 ve 72 saat süre ile bekletilerek kurutuldu. Filmlerin kuruması için en uygun bekletme ortamı ve süresi tespit edildi.

Ön formülasyon çalışmalarında uygun bulunan jeller ile hazırlanan transdermal filmler görsel olarak (görünüş, renk, homojenite, kuruyabilme özelliği v.b.) değerlendirildi.

Tablo 3-1: Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan etkin madde içermeyen ön formülasyonlar

KOD	TERPEN	TWEEN® 80 (%) (a/a)	TERPEN (%) (a/a)	PROPİLEN GLİKOL (%) (a/a)	SODYUM ALJİNAT (%) (a/a)
$F1_{NA}$	Limonen	1	1	7,5	4,5
$F2_{NA}$		1	3	7,5	4,5
$F3_{NA}$		1	5	7,5	4,5
$F4_{NA}$	Nerolidol	1	1	7,5	4,5
$F5_{NA}$		1	3	7,5	4,5
$F6_{NA}$		1	5	7,5	4,5
$F7_{NA}$	Ökaliptol	1	1	7,5	4,5
$F8_{NA}$		1	3	7,5	4,5
$F9_{NA}$		1	5	7,5	4,5
$F10_{NA}$	Terpinolen	1	1	7,5	4,5
$F11_{NA}$		1	3	7,5	4,5
$F12_{NA}$		1	5	7,5	4,5
$F13_{NA}$	Mentol	1	1	7,5	4,5
$F14_{NA}$		1	3	7,5	4,5
$F15_{NA}$		1	5	7,5	4,5

Tablo 3-2: Kitozan polimeri ile hazırlanan etkin madde içermeyen ön formülasyonlar

KOD	ASETİK ASİT	LAKTİK ASİT (h/a)	KİTOZAN (LMW)* (% a/a)	KİTOZAN (HMW)** (% a/a)	TRANSCUTOL® P (% a/a)
$F1_K$	-	2	2	-	-
$F2_K$	2	-	-	2	-
$F3_K$	-	2	2	-	-
$F4_K$	-	2	-	2	4
$F5_K$	-	2	-	2	5
$F6_K$	-	2	-	2	6
$F7_K$	-	2,5	-	2,5	4
$F8_K$	-	2,5	-	2,5	5
$F9_K$	-	2,5	-	2,5	6
$F10_K$	-	3	-	3	4
$F11_K$	-	3	-	3	5
$F12_K$	-	3	-	3	6
$F13_K$	-	3,5	-	3,5	4
$F14_K$	-	3,5	-	3,5	5
$F15_K$	-	3,5	-	3,5	6

*Düşük molekül ağırlıklı
**Yüksek molekül ağırlıklı

Tablo 3-3: Kitozan polimeri ile hazırlanan penetrasyon artırıcı içeren ön formülasyonlar

KOD	TERPEN	TERPEN KONSANTRASYONU (a/a)	LAKTİK ASİT (h/a)	KİTOZAN (HMW)* (% a/a)	TRANSCUTOL® P (% a/a)
$FT1_K$	Nerolidol	1	3	3	5
$FT2_K$		3	3	3	5
$FT3_K$		5	3	3	5
$FT4_K$	Ökaliptol	1	3	3	5
$FT5_K$		3	3	3	5
$FT6_K$		5	3	3	5
$FT7_K$	Limonen	1	3	3	5
$FT8_K$		3	3	3	5
$FT9_K$		5	3	3	5

*Yüksek molekül ağırlıklı

3.2.2.1.Hazırlanan Jellerin Mekanik Özelliklerinin Tayini

Ön formülasyonlar sonucu seçilen jel formülasyonlarının ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) mekanik özellikleri, aşağıda test parametreleri verilen TA-XT Plus Texture analiz cihazı (Şekil 3-1) ile TPA (Texture Profile Analysis) modunda çalışılarak saptandı.



Şekil 3-1: Texture analiz cihazı

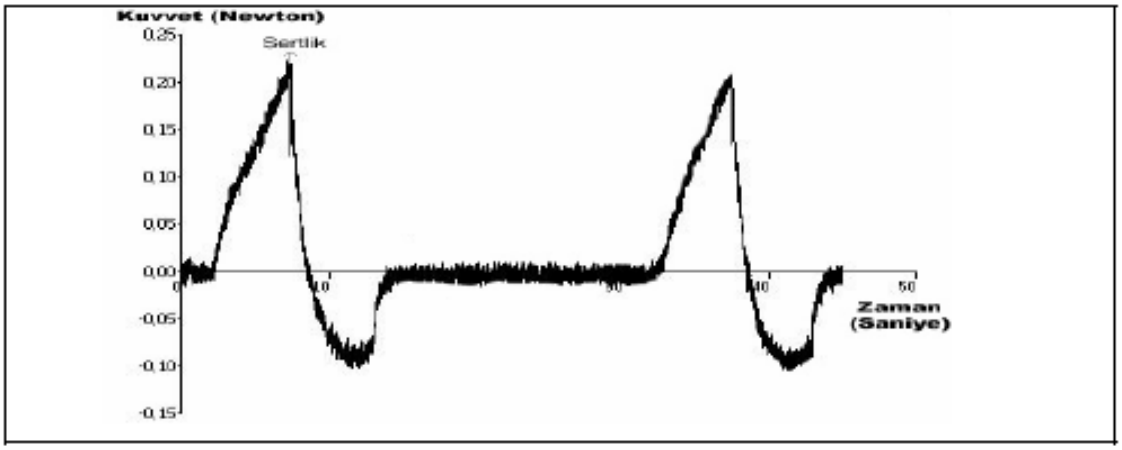
Test Parametreleri:

Prob :	P10 perspex
Test öncesi probun hızı :	2,0 mm/ sn
Test sonrası probun hızı :	2,0 mm/ sn
Test esnasında probun hızı :	2,0 mm/sn
Hedef modu :	Mesafe
Probun jele batma mesafesi :	15,0 mm
Probun ikinci batmadan önce bekleme süresi :	15,0 sn
Teste başlamak için probun hissetmesi gereken kuvvet :	0,05 Newton

Teste başlamadan önce jeller 20 ml lik beherlere yerleştirildi ve hava kabarcıklarını uzaklaştırmak amacıyla 20 dk ultrasonik su banyosunda bekletildi. Jeller 37±0,5ºC ye getirildikten sonra cihazın probu jelin içine 2,0 mm/saniye hız ile 15 mm batırıldı ve jelin yüzeyine geri çekildi, 15 saniye beklendikten sonra prob jele ikinci defa batırıldı ve geri çekilerek test bitirildi. Elde edilen güç-zaman eğrisi kullanılarak jellerin sertliği, sıkıştırılabilirliği, adezifliği, kohezifliği ve elastikiyeti hesaplandı. Test, her jel formülasyonu için 6 defa tekrarlandı ve standart sapmaları hesaplandı.

Jellerin sertliği:

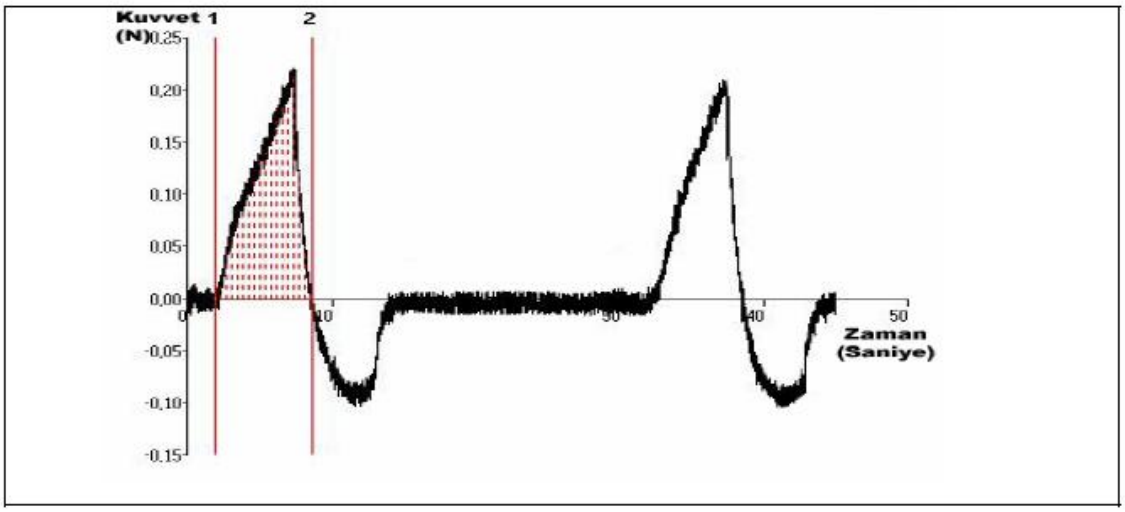
Sertlik, jelin deformasyonunu sağlamak için gerekli olan kuvveti tanımlamaktadır (Bektaş 2004, Jones 1996)**.** Yukarıda anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen güç-zaman eğrisinden jellerin sertliği hesaplandı. Şekil 3-2'de görüldüğü gibi, probun birinci batma periyodunda elde edilen en yüksek güç değeri jellerin deformasyonu için gerekli sertlik değerini (Newton, N) vermektedir.



Şekil 3-2: Jellerin sertliğine ait kuvvet - zaman eğrisi

Jellerin sıkıştırılabilirliği:

Sıkıştırılabilirlik, jeli deforme etmek için gerekli olan işi tanımlamaktadır (Bektaş 2004, Jones 1997)**.** Yukarıda anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen, güç-zaman eğrisinden jellerin sıkıştırılabilirliği hesaplandı. Şekil 3-3'de görüldüğü gibi, probun jele birinci batma periyodu süresince elde edilen eğrinin altında kalan alan (AUC_{1-2}) jelin sıkıştırılabilirlik değerini (Newton x mm) vermektedir.

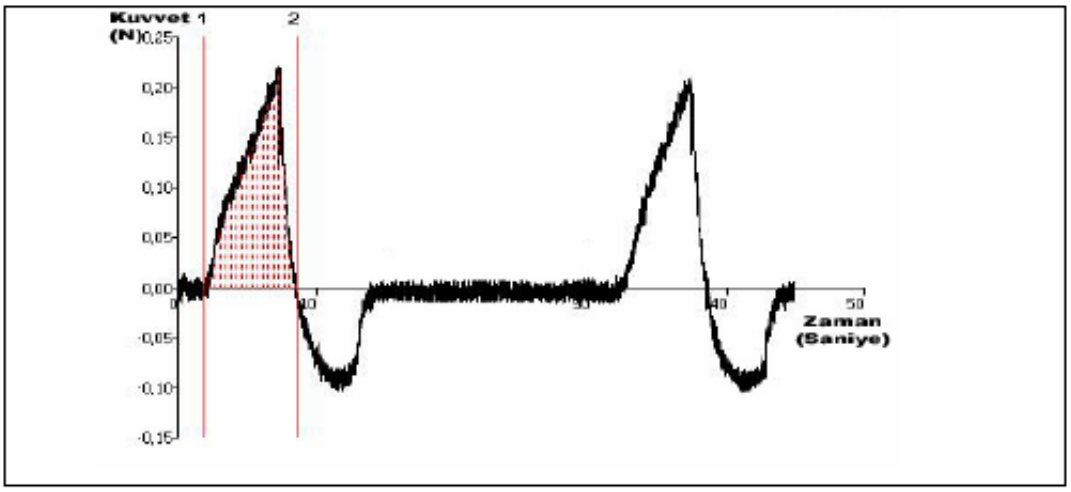


Şekil 3-3: Jellerin sıkıştırılabilirliğine ait kuvvet - zaman eğrisi

Jellerin adezifliği:

Adeziflik, jelin yüzeyi ile probun yüzeyi arasındaki çekme kuvvetlerini yenmek için gerekli işi tanımlamaktadır (Bektaş 2004, Jones 1997)**.** Yukarıda anlatıldığı gibi çalışılarak, elde edilen güç-zaman eğrisinden jellerin adezifliği hesaplandı. Şekil 3-4'de görüldüğü gibi, probun birinci batma periyodundan sonra ilk geri çekme periyodu

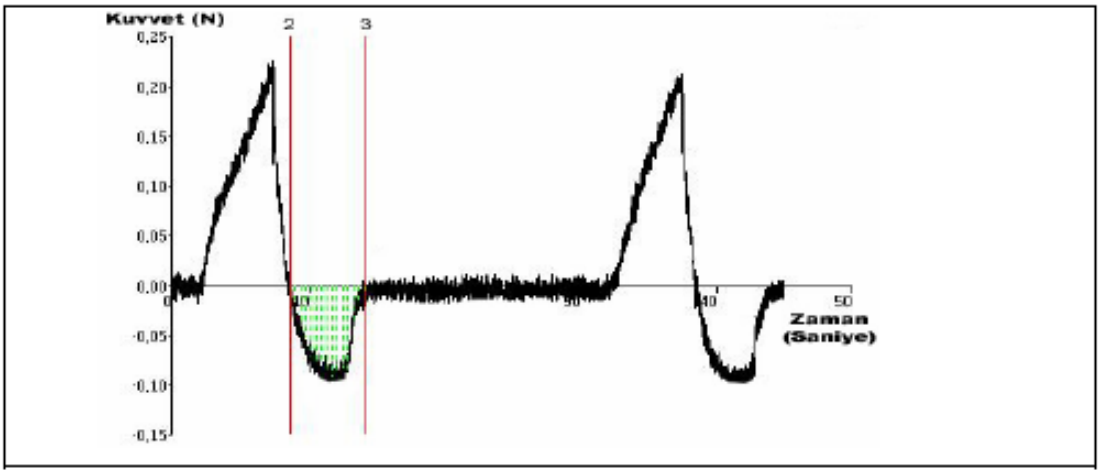
süresince elde edilen eğrinin altında kalan alan (AUC_{2-3}) adeziflik değerini (Newton x mm) vermektedir.



Şekil 3-4: Jellerin adezifliğine ait kuvvet - zaman eğrisi

Jellerin kohezifliği:

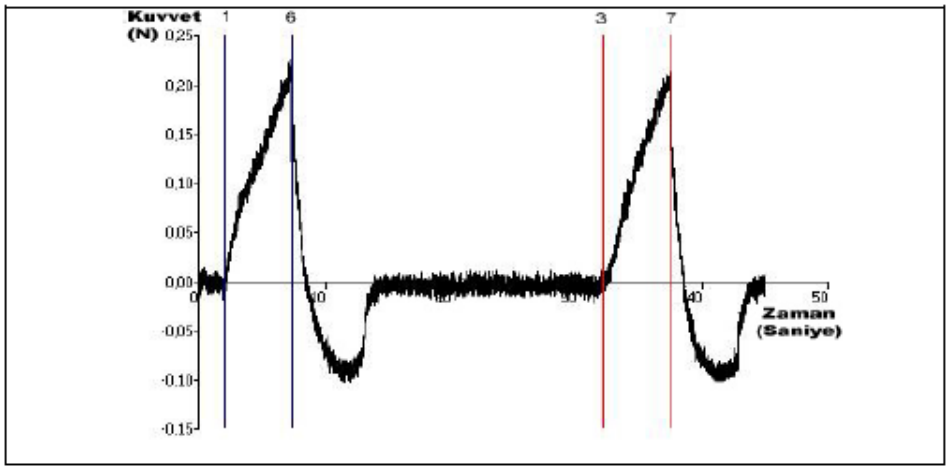
Yukarıda anlatıldığı gibi çalışılarak, elde edilen kuvvet-zaman eğrisinden jellerin kohezifliği hesaplandı. Şekil 3-5'de görüldüğü gibi, ikinci batma periyodunda elde edilen eğrinin altında kalan alanın (AUC_{4-5}), birinci batma periyodunda elde edilen eğri altında kalan alana (AUC_{1-2}) oranı koheziflik değerini vermektedir (Bektaş 2004, Jones 1997)**.** Koheziflik değerinin birimi yoktur.



Şekil 3-5: Jellerin kohezifliğine ait kuvvet-zaman eğrisi

Jellerin elastikiyeti:

Yukarıda anlatıldığı gibi çalışılarak, elde edilen kuvvet-zaman eğrisinden jellerin elastikiyeti hesaplandı. Şekil 3-6'da görüldüğü gibi, ikinci batma periyodunda en yüksek yapısal deformasyon meydana getirmek için gerekli zamanın ($Zaman_{1-6}$), birinci batma periyodundaki en yüksek deformasyonu meydana getirmek için gerekli zamana ($Zaman_{2-7}$) oranı, jellerin elastikiyetini göstermektedir (Bektaş 2004, Jones 1996). Elastikiyet değerinin birimi yoktur.



Şekil 3-6: Jellerin elastikiyetine ait kuvvet-zaman eğrisi

3.2.3. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonların Hazırlanması

Ön formülasyon çalışmaları sonucu seçilen polimer konsantrasyonları (sodyum aljinat, % 4,5 (a/a) ve kitozan, %3 (a/a)), plastifiyan madde (propilen glikol, %7,5 a/a ve Transcutol® P % 5 a/a), Tween 80 (%1 a/a) ve %1 konsantrasyonda üç farklı terpen (nerolidol, limonen, ökaliptol) kullanılarak hazırlanan ondansetron hidroklorür içeren transdermal formülasyonların kodları ve içerikleri Tablo 3-4'te verilmiştir. Bu transdermal formülasyonlar ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_{K}$, $FT4_{K}$, $FT7_{K}$) aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı. Ayrıca her iki polimeri de kullanılarak penetrasyon arttırıcı maddelerin etkinliğini değerlendirmek üzere penetrasyon arttırıcı madde içermeyen sodyum aljinatlı kontrol formülasyonu (K1) ve kitozanlı kontrol formülasyonu (K2) da hazırlandı (Tablo 3-4).

Polimer olarak sodyum aljinatın kullanıldığı 50 g jel hazırlamak için sodyum aljinat 20 ml distile su içinde 24 saat şişmeye bırakıldı. 20 ml distile suya % 1 oranında Tween 80 eklendi ve yüksek devirli karıştırıcıda 8000 devirde 5 dk süresince karıştırılarak emülsiyon hazırlandı. Yüksek devirli karıştırıcıda karıştırma esnasında %

1 oranında terpen damla damla emülsiyona ilave edildi. Karıştırma işleminin tamamlanmasından sonra emülsiyon üzerine % 1 (a/a) oranında suda çözündürülmüş olan ondansetron hidroklorür eklenerek 5 dk daha karıştırıldı. Ondansetron hidroklorür içeren emülsiyon jele ilave edildi. Son olarak propilen glikol bu karışıma eklendi ve hava kabarcığı olmamasına dikkat edilerek homojen bir şekilde karıştırıldı. Transdermal film oluşturmak amacıyla jeller 7 cm çapındaki petri kutularına döküldü. Hazırlanan formülasyonlar ön formülasyon çalışmaları ile tespit edilen kurutma şartlarında (etüvde, 40 ± 2°C de) kurumaya bırakıldı. Transdermal formülasyonlar hazırlandıktan en fazla 1 hafta içinde çalışmalarda kullanıldı. Bu süre içinde formülasyonlar ince film ve alüminyum folyo ile sarılı olarak, desikatörde bekletildi.

Polimer olarak kitozanın kullanıldığı 50 g jel hazırlamak için kitozan, % 3 laktik asit içeren 20 ml distile su içinde şişirildi. 20 ml distile suya %1 oranında Tween 80 eklendi ve yüksek devirli karıştırıcıda 8000 devir/dk da 5 dk süresince % 1 oranında terpen damla damla karıştırılarak, emülsiyon hazırlandı. Karıştırma işleminin tamamlanmasından sonra emülsiyon üzerine % 0.5 (a/a) oranında suda çözündürülmüş olan ondansetron hidroklorür eklenerek 5 dk daha karıştırıldı. Ondansetron hidroklorür içeren emülsiyon jele ilave edildi. Son olarak Transcutol® P bu karışıma eklendi ve hava kabarcığı olmamasına dikkat edilerek homojen bir şekilde karıştırıldı. Transdermal film oluşturmak amacıyla jeller 7 cm çapındaki petri kutularına döküldü. Hazırlanan formülasyonlar ön formülasyon çalışmaları ile tespit edilen kurutma şartlarında (etüvde, 40±2°C de) kurumaya bırakıldı. Transdermal formülasyonlar hazırlandıktan en fazla 1 hafta içinde çalışmalarda kullanıldı. Bu süre içinde formülasyonlar ince film ve alüminyum folyo ile sarılı olarak, desikatörde bekletildi.

Tablo 3-4 Ondansetron hidroklorür içeren (%0.5 a/a) transdermal formülasyonların kodları ve içerikleri

KOD	SODYUM ALJİNAT (%) (a/a)	KİTOZAN (%) (a/a)	LAKTİK ASİT (%) (a/a)	TWEEN 80 (%)(a/a)	ONDANSETRON HİDROKLORÜR (%) (a/a)	TERPEN (%) (a/a)	TRANSCUTOL P® (%) (a/a)	PROPİLEN GLİKOL (%) (a/a)
K1	4.5	-	-	1	0.5	-	-	7.5
K2	-	3	3	1	0.5	-	5	-
$FT1_{NA}$	4.5	-	-	1	0.5	Limonen % 1	-	7.5
$FT4_{NA}$	4.5	-	-	1	0.5	Nerolidol % 1	-	7.5
$FT7_{NA}$	4.5	-	-	1	0.5	Ökaliptol % 1	-	7.5
$FT1_{K}$	-	3	3	1	0.5	Nerolidol % 1	5	-
$FT4_{K}$	-	3	3	1	0.5	Ökalipto1 % 1	5	-
$FT7_{K}$	-	3	3	1	0.5	Limonen % 1	5	-

3.2.4. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.2.4.1.Görsel İnceleme

Emülsiyon sistemi ile hazırlanan transdermal formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_{K}$, $FT4_{K}$, $FT7_{K}$) genel görünüş, homojenite ve esneklik gibi fiziksel özellikleri görsel olarak incelendi.

3.2.4.2.Kalınlık Kontrolü

Emülsiyon sistemi ile hazırlanan transdermal formülasyonların (($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_{K}$, $FT4_{K}$, $FT7_{K}$) kalınlıklarının tespiti amacıyla hazırlanan filmlerin çeşitli yerlerinden kumpas ile en az 6 ölçüm yapıldı ve ortalamaları alınarak standart sapma değerleri hesaplandı.

3.2.4.3.Ağırlık Kontrolü

Emülsiyon sistemi ile hazırlanan transdermal formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA,}$ $FT1_{K}$, $FT4_{K}$, $FT7_{K}$) farklı bölgelerinden 1,5 cm çapında (1,77 cm^2) 6 ayrı kesit alındı. Kesitler ayrı ayrı tartıldı ve ortalamaları alınarak standart sapma değerleri hesaplandı.

3.2.4.4.Etkin Madde Miktarının Tayini

Emülsiyon sistemi ile hazırlanan transdermal formülasyonlardan (K1, K2, $FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA,}$ $FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) 1,00 $cm^{2'}$lik alana sahip kesitler 10 ml'lik balon jojeye alındı. 5 ml % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ilave edilip ultrasonik banyoda bekletildi. Formülasyonun çözündüğünden emin olunduktan sonra yine % 0.9 (a/a) sodyum klorür çözeltisi ile hacmine tamamlandı. Bu çözeltiden alınan 1 ml, 10 ml balon jojede hacmine % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ile tamamlanarak seyreltildi. Çözeltiden membran filtreden (0,45 μm) süzülerek alınan örnek HPLC şişelerine alındı. Çözeltilerin HPLC de verdiği alanlar okundu. Standart doğru denklemi kullanılarak konsantrasyon hesaplandı. Her formülasyon için 3 farklı tayin yapıldı ve ortalamaları alınarak SD ve % RSD değerleri saptandı.

3.2.4.5. Biyoadezyon Kuvvetinin Tayini

Polimerlerin biyoadezyon kuvvetini değerlendirmek için "biyoadezyon kuvvetinin tayini" çalışmasında sadece kontrol formülasyonlarının (K1 ve K2) biyoadezyon kuvveti ölçümü yapıldı. Bu çalışmalar, aşağıda test parametreleri verilen TA-XT Plus Texture analiz cihazı ile TPA (Texture Profile Analysis) modunda yapıldı.

Test Parametreleri:

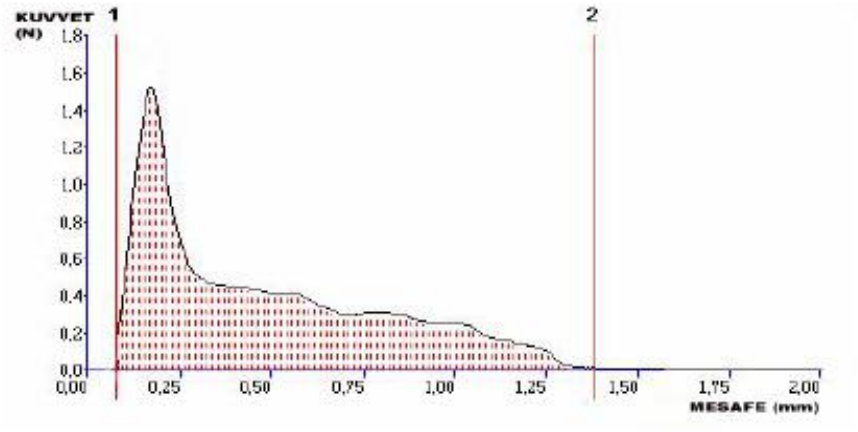
Test Modu :	Adezyon
Prob :	P10 perspex
Test öncesi probun hızı :	1,0 mm/sn
Test esnasında probun hızı :	1,0 mm/sn
Test sonrası probun hızı :	1,0 mm/sn
Teste başlamak için probun hissetmesi gereken kuvvet :	1,0 N
Probun filme batma mesafesi :	15,0 mm
Probun filme temas etme süresi :	120 /sn

Temizlenmiş ve 37º C'ye getirilmiş domuz derisi cihazın biyoadezyon test aparatın yerleştirildi. Üzerine 150 μl 37º C'deki pH 5,4 fosfat tamponu eklendi. Film probun ucuna çift yönlü bant ile yapıştırıldı. Cihazın probu deri üzerine 1,0 mm/saniye hız ile indirilerek temas ettirildi ve 120 saniye boyunca 1,0 N kuvvet uygulandı. Bu süre sonunda prob deri yüzeyinden 1,0 mm/saniye hızla yukarıya kaldırıldı. Elde edilen güç - zaman eğrisi kullanılarak filmlerin biyoadezyon değerleri hesaplandı. Test, her film formülasyonu için 3 defa tekrarlandı ve standart sapmaları hesaplandı.

Şekil 3-7'de görüldüğü gibi kuvvet-mesafe eğrisinin altında kalan alan (AUC1- 2) biyoadezyon işini vermektedir. 1 cm^2 'ye düşen biyoadezyon işini hesaplamak için ise aşağıdaki formül (3-1) kullanıldı.

$$\text{Biyodezyon işi (mJ/cm2)} = \frac{\text{AUC1-2}}{\pi.r^2} \qquad (3\text{-}1)$$

$\pi.r^2$ = Mukoza ile temas eden transdermal formülasyonun alanı

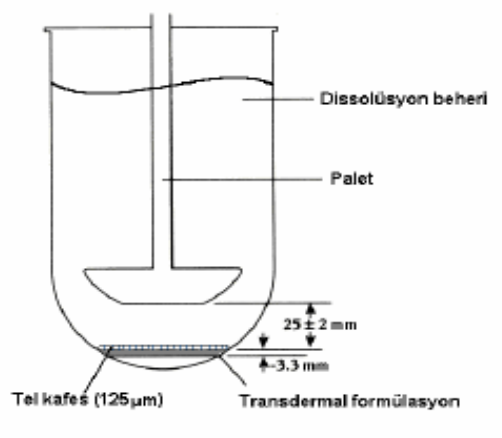


Şekil 3-7: Transdermal formülasyonların biyoadezyon kuvvetinin tayinine ait kuvvet-zaman grafiği

3.2.4.6. Çözünme Testi Çalışmaları

Çözünme hızı çalışmaları hazırlanan transdermal film formülasyonlarından iki farklı polimerin etkin maddenin filmlerden salım hızına etkisini değerlendirmek amacıyla kontrol formülasyonları (K1 ve K2) ile yapılmıştır. Bu transdermal formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün çözünme miktarını saptamak amacıyla Amerikan Farmakopesi'nde (USP 31 2008) verilen "Transdermal yamalar için çözünme testi monografında (App. XII E)" belirtilen alet ile çalışıldı (Şekil 3-8). Çözünme deneylerinde ondansetron hidroklorür için sonsuz seyrelme (sink koşul) sağlayan ortam olarak % 0.9 sodyum klorür (500 ml) kullanıldı. Sistemin sıcaklığı 32 ± 0.5°C ye ve paletin dönüş hızı 50 devir/dk ya ayarlandı. 5 cm lik çapa sahip bir saat camına yerleştirilmiş olan transdermal formülasyonun üzeri 125 μm lik paslanmaz çelik tel ile kaplandı ve bu düzenek 500 ml lik behere yerleştirildikten sonra, etkin maddenin zamana bağlı olarak formülasyonlardan serbestleşmesi incelendi (Şekil 3-8).

İn vitro çözünme çalışmalarında; önceden belirlenen zaman aralıklarında (0,5, 1 – 8 saat) çözünme ortamından 1 ml örnek HPLC şişelerine süzülerek alındı. Çözeltilerin alanları HPLC'de okundu ve doğru denkleminden ondansetron hidroklorür miktarı hesaplandı. Zamana karşı % çözünen etkin madde miktarları ile formülasyonlara ait çözünme profilleri oluşturuldu.

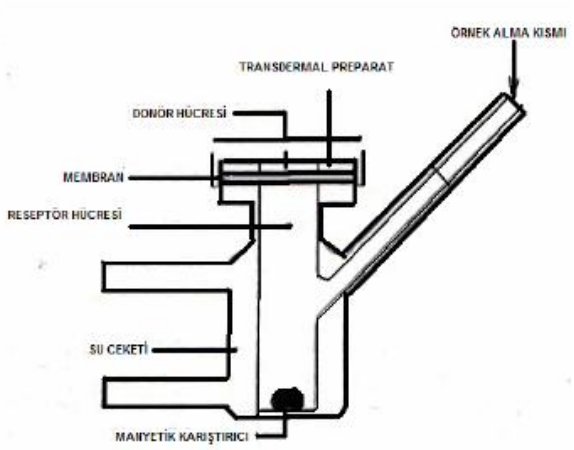


Şekil 3-8: Transdermal sistemlerin çözünme deneylerinde kullanılan sisteme ait standartlar (USP 31 2008)

3.2.4.7. *In vitro* Deriden *Geçiş* Çalışmaları

Hazırlanan transdermal film formülasyonlarından etkin maddenin deriden geçişi üzerine polimerin etkisini göstermek amacıyla, öncelikle sodyum aljinat ve kitozan polimeri kullanılarak hazırlanan penetrasyon madde içermeyen kontrol formülasyonları (K1 ve K2) ile geçiş çalışmaları yapıldı. Bu çalışma sonuçları dikkate alınarak seçilen polimere ait penetrasyon artıcı madde içeren formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş çalışmaları yapıldı.

Bu çalışmalarda kullanılan domuz derileri kesimhaneden sağlandı ve Dermatom cihazı kullanılarak homojen kesitler alındı. Deneye başlamadan önce hidratasyonu sağlamak için derilere 30 dakika süre ile % 0.9 sodyum klorür çözeltisinde bekletildi. Deriden geçiş çalışmalarında; reseptör faz hacmi 12 ml, difüzyonun gerçekleştiği yüzey alanı 1,77 cm^2 olan çift ceketli modifiye Franz difüzyon hücresi kullanıldı. Modifiye Franz difüzyon hücresinin şematik görünüşü aşağıda verilmiştir (Şekil 3-9) (Bektaş 2004).



Şekil 3-9: Modifiye Franz difüzyon hücresinin şematik görünüşü

Reseptör faz olarak; ondansetron hidroklorürün kolay çözündüğü ve "sink koşul" un sağlandığı ortam olan % 0.9 sodyum klorür çözeltisi kullanıldı. Reseptör faz yerleştirilmeden önce 10 dk ultrasonik banyoda bekletildi ve sıcaklığı 37,0 ± 0,5ºC ye ayarlandı. Hücrelerin yüzeyine uygun boyutta kesilmiş ve önceden hidrate edilmiş domuz derileri hava kabarcığı meydana gelmeyecek şekilde yerleştirildi. Membran üzerine uygun boyutta kesilmiş transdermal formülasyonlar temas ettirildi ve 100 µl distile su ile ıslatıldı. Formülasyonların kurumasını önlemek için hücrelerin üstü cam tüp ile kapatıldı. Reseptör faz manyetik karıştırıcı kullanılarak 600 rpm'de karıştırıldı. Belirlenen sürelerde (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 24 saat) paslanmaz çelik iğneler kullanılarak reseptör fazdan 1' er ml örnek alındı. Reseptör fazın hacminin azalmaması için aynı sıcaklık ve aynı hacimdeki çözücü karışımı hücreye ilave edildi. Modifiye Franz hücresinden alınan örnekler HPLC'de analiz edildi. Her formülasyon için 3 deney yapılarak elde edilen değerlerin ortalaması alındı ve SD değerleri hesaplandı. Elde edilen bulgular kullanılarak ondansetron hidroklorürün domuz derisiden geçiş hızı ve tayin katsayıları saptandı.

3.2.4.8.ATR-FTIR Spektroskopisi ile Penetrasyon Arttırıcı Madde ve Polimerlerin Etkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kullanılan kitozan transdermal film formülasyonu ve penetrasyon arttırıcı madde olarak 3 farklı terpenin ilave edildiği (nerolidol, ökaliptol terpinelen, limonen) kitozan transdermal film formülasyonlarının *stratum corneum* üzerindeki etki mekanizması ATR-FTIR spektroskopisi ile değerlendirildi.

Bu amaçla, geçiş çalışmalarında kullanılan deri örnekleri 24 saatin sonunda Franz difüzyon hücresinden alındı. Formülasyonun fazlası deri yüzeyinden uzaklaştırıldı ve örnekler bekletilmeden ATR-FTIR Spektroskopi yöntemi kullanılarak analiz edildi.

IR spektrumu, 4000-400 cm^{-1} frekans aralığında, çinko selenürden yapılmış ATR kristali taşıyan ATR-FTIR Spektrometresi (Perkin Elmer Spectrum 100) ile kaydedilmiş ve her bir spektrum, 4 cm^{-1} lik çözünürlük ile 80 adet taramanın ardından elde edilmiştir. Spektrumlardaki frekans pik konumları, Spectrum 100 IR Spectroscopy Software bilgisayar programı kullanılarak, ±0.1 cm^{-1} hata payı ile belirlenmiştir.

Deri yüzeyinde spektral analiz konusu olacak kısım, ATR Kristali üzerine yaslanarak tam temas sağlanmış ve spektrum kayıtları bu şekilde alınmıştır. ATR Kristali her analiz sonrasında metanol ile temizlenmiş, kurulanmış ve metanol tamamen uçtuktan sonra boş bir spektrum çekilmiştir.

ATR-FTIR Spektroskopisi ile gerçekleştirilen analizde, lipit alkil zincirlerinin düzeni hakkında bilgi sağlayan CH_2 asimetrik (2920 cm^{-1}) ve simetrik (2850 cm^{-1}) gerilme bantları ile lipitlerin C=O gerilme bandı incelenmiştir.

İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmamızda elde edilen deney bulguları, GraphPad Prism bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizini (ANOVA) takiben Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi uygulandı.

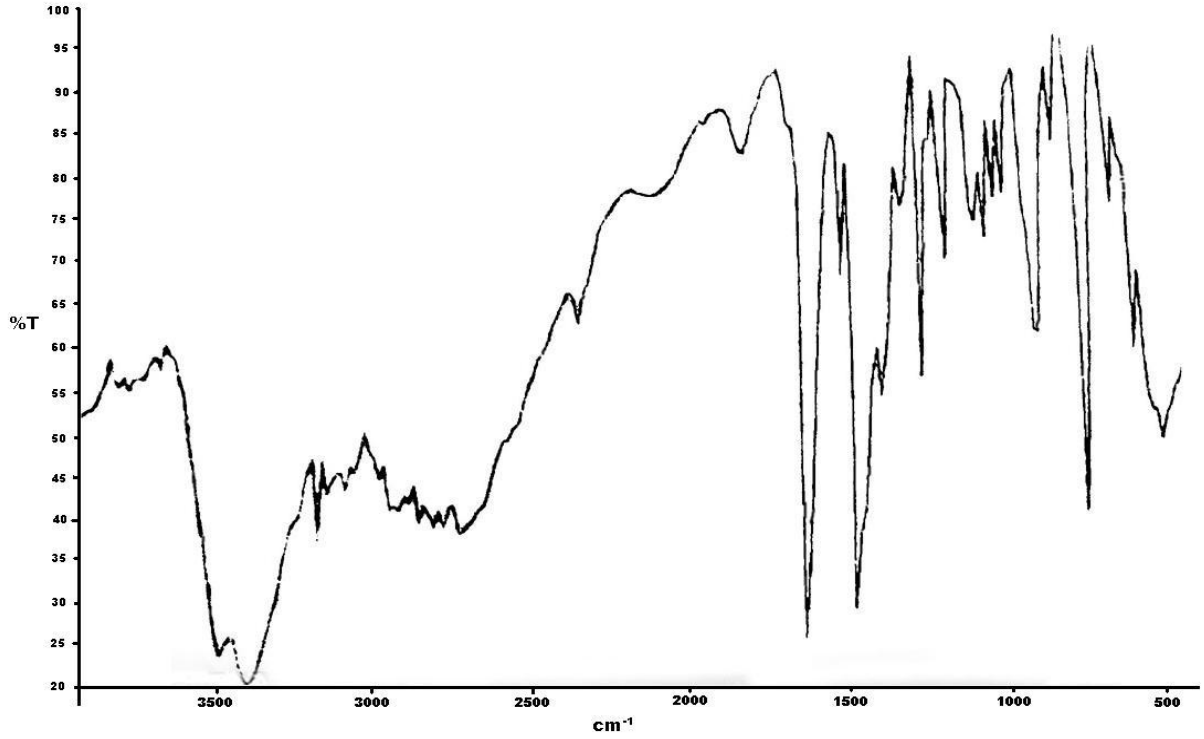
4. BULGULAR

4.1.Ondansetron Hidroklorür Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.1.1. Infrared (IR) Spektrumu

Ondansetron hidroklorürüm potasyum bromür siskleri ile hazırlanarak elde edilen IR Spektrumu Şekil 4-1'de görülmektedir.

Şekil 4-1'de verilen IR spektrumunda: 756 cm^{-1} de *o*-disubstitue benzen, 1279 cm^{-1} de C-N bandı, 1458 ve 1479 cm^{-1} de CH_3 bandları, 1531 cm^{-1} de C=C bandı, 1638 cm^{-1} de C=N, C=O bandları 3410 cm^{-1} de H_2O bandı elde edilmiştir.



Şekil 4-1: Ondansetron hidroklorürün IR spektumu grafiği

4.1.2. Erime Derecesi Tayini

Yöntem 3.2.1.2'de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan tayin ile ondansetron hidroklorürün erime derecesi 180 ±0,5°C olduğu tespit edildi.

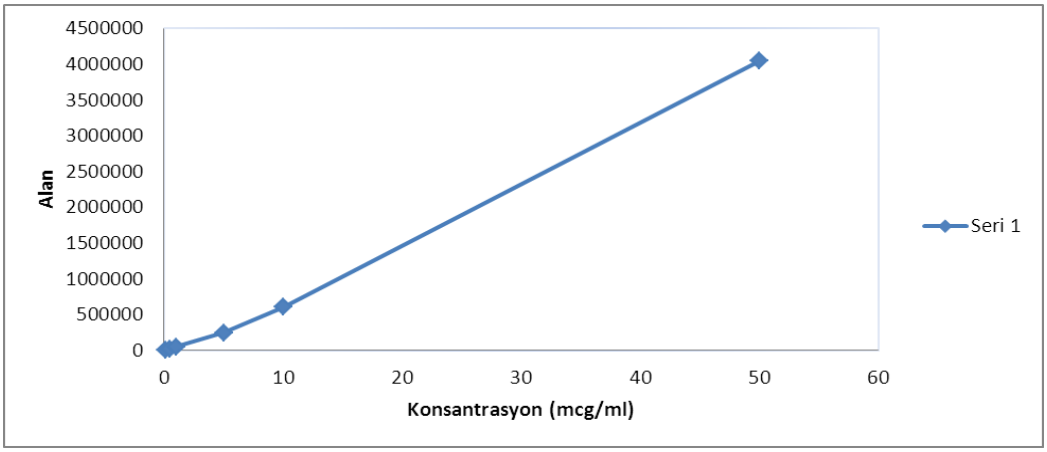
4.1.3. Miktar Tayini için HPLC Yönteminin Validasyonuna Ait Bulgular

Doğrusallık

Ondansetron hidroklorürün Yöntem 3.2.1.6'da anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen standart eğri grafiği Şekil 4-4'te ve bu eğriye ait ortalama absorbans değerleri, standart sapma (SD) ve bağıl standart sapma (% RSD) sonuçları Tablo 4-4'te verilmiştir. 0,1-0,5-1-2,5-5-10 µg/ml konsantrasyonlarda doğrusal bir grafik elde edildiği görülmüştür. Doğru denklemi ve tayin katsayısı aşağıda verilmiştir:

$y = 81803{,}98\ x + 102247$ $\qquad r^2 = 0{,}9998$

x : Konsantrasyon (mcg/ml) $\qquad$ y : Alan



Şekil 4-2: Ondansetron hidroklorürün standart eğri grafiği

Tablo 4-1: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin doğrusallığına ait bulgular (n=6)

KONSATRASYON (mcg/ml)	ALAN	SD (±)	RSD (%)
0,1	4162	98,95	2,377
0,5	22195	328,16	1,478
1	44898	244,42	0,544
2,5	116529	222,35	0,190
5,0	237467	182,78	0,498
10	486543	388,63	0,079

Kesinlik

Ondansetron hidroklorürün Yöntem 3.2.1.6'da anlatıldığı şekilde yapılan miktar tayini yöntemine gün içi ve günler arası yapılmış olan kesinlik bulguları Tablo 4-2'de ve Tablo 4-3'da verilmiştir.

Tablo 4-2: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin günler arası kesinlik bulguları (n=3)

KONSANTRASYON (mcg/ml)	KONSANTRASYON (mcg/ml)				SD (±)	RSD (%)
	1. gün	2. gün	3. gün	ORTALAMA		
100	97,45	97,56	96,98	97,33	0,30	0,31

Tablo 4-3: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin gün içi kesinlik bulguları (n=3)

KONSANTRASYON (mcg/ml)	KONSANTRASYON (mcg/ml)				SD (±)	RSD (%)
	1. gün	2. gün	3. gün	ORTALAMA		
100	97,45	97,56	96,98	97,33	0,30	0,31
100	97,67	97,65	96,57	97,29	0,62	0,64

Doğruluk

Farklı konsantrasyondaki ondansetron hidroklorürün miktar tayini için, Yöntem 3.2.1.6'da anlatıldığı şekilde çalışılarak yöntemin doğruluğu saptandı. Enjeksiyon kesinliği Tablo 4-4'de, her konsantrasyon için geri kazanma değeri (%), standart sapma (SD) ve bağıl standart sapma (% RSD) değerleri Tablo 4-5'de verilmiştir.

Tablo 4-4: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin enjeksiyon kesinlik bulguları (n=6)

KONSANTRASYON (mcg/ml)	ORTALAMA	SD (±)	RSD (%)
49,78	49,14	0,61	1,24
49,43			
49,65			
48,56			
49,17			
48,25			
49,56	49,06	0,68	1.38
48,87			
47.98			
49,67			
48.65			
49,67			

Tablo 4-5: Ondansetron hidroklorürün miktar tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular (n=3)

KONSANTRASYON (mcg/ml)	GERİ KAZANMA (%)	SD (±)	RSD (%)
11	102,5	0,87	1,5
23	100,0	1,09	1,2
60	99,2	0,78	1,2

Seçicilik

Ondansetron hidroklorürün Yöntem 3.2.1.6'da anlatıldığı şekilde analitik validasyon çalışmasının seçiciliğini bulmak amacıyla formülasyonda kullanılan polimer, plastifiyan, penetrasyon arttırıcı ve emülgatörün aynı mobil fazdaki enjeksiyonları sonucunda ondansetron hidroklorür ile girişim yapan herhangi bir pik görülmemiştir.

Stabilite

Ondansetron hidroklorür Yöntem 3.2.1.6'da anlatıldığı şekilde analitik validasyon çalışmasının stabilitesine ait bulgular Tablo 4-6'da verilmiştir. Maddenin mobil fazda 48 saat boyunca stabil kaldığı görülmüştür.

Tablo 4-6: Stabilite bulguları

ÖLÇÜM ZAMANI (saat)	TEORİK KONSANTRASYON (mcg/ml)	HESAPLANAN KONSANTRASYON (mcg/ml)
0	100,00	97,76
6	100,00	97,65
12	100,00	95,67
24	100,00	95,78
48	100,00	95,10
Ortalama		**96,05**
SD (±)		**1,38**
RSD(%)		**1,43**

4.1.5. Miktar tayini ve in vitro testlerde kullanılan çözünme ortamında çözünürlük tayinine ait bulgular

Yöntem 3.2.1.'de anlatıldığı gibi çalışılarak ondansetron hidroklorürün % 0.9 sodyum klorür ortamında çözünürlüğünün 33,44 ± 0,5 mg/ml olduğu görülmüştür.

4.1.6. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan bütün jel formülasyonların (F1-F15) ortalama viskozite değerlerinin 16000 ± 500 cPs olduğu tespit edildi. Bu jel formülasyonların transdermal film hazırlamak için petri kutusuna dökülebilirliğinin uygun olduğu saptandı. Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan bütün jellerin pH larının 7.20 ± 0.20 olduğu tespit edildi.

Yapılan ön formülasyon çalışmalarında transdermal filmlerin oluşturulmasında kullanılacak jellerin homojen olarak hazırlanabilmesi için oda sıcaklığında 12 saat süre ile bekletilmesinin uygun olduğu saptandı. Transdermal filmlerin kurutulması için, etüvde 40±2°C de 12 saat süre ile bekletmenin uygun olduğu saptandı. Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan mentol içeren formülasyonlarda (F13-F15) kristallenme gözlenmesi üzerine daha sonraki çalışmalarda mentol kullanılmadı.

Kitozan polimeri kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda; düşük molekül ağırlıklı kitozan ile film hazırlanmasına uygun jellerin elde edilmediği ($F1_K$, $F3_K$) saptandı. Asetik asit içeren $F2_K$ formülasyonunun da uygun bir jel oluşturulamamıştır. %2, 2.5, 3, 3.5 (a/a) konsantrasyonlarında kullanılan yüksek molekül ağırlıklı kitozan ile hazırlanan jellerin değerlendirilmesi sonucu en uygun konsantrasyonun % 3 (a/a) olduğu saptanmıştır. Plastifiyan madde olarak farklı konsantrasyonlarda (% 4, 5, 6 a/a) denenen Transcutol® P nin en uygun konsantrasyonunun %5 olduğu tespit edildi.

Seçilen konsantrasyonlarda polimer (yüksek molekül ağırlıklı kitozan %3), çözücü (laktik asit %3) ve plastifiyan ajan (Transcutol® P %5) kullanılarak hazırlanan jellere penetrasyon arttırıcı madde olarak 3 farklı terpen (nerolidol, ökaliptol ve limonen) 3 farklı konsantrasyonda (%1, 3 ve 5) ilave edilerek yeni jel formülasyonları oluşturuldu (Tablo 3-3).

Hazırlanan penetrayon artıcı içeren bu formülasyonların ($FT1_K$, $FT2_K$, $FT3_K$, $FT4_K$, $FT5_K$, $FT6_K$, $FT7_K$, $FT8_K$, $FT9_K$) ortalama viskozite değerlerinin 4530 ± 500 cPs olduğu tespit edildi. Hazırlanan bu jel formülasyonlarının pH larının 3.40 ± 0.20 olduğu tespit edildi. Bu jellerin homojen olarak hazırlanabilmesi için oda sıcaklığında 10 saat süre ile bekletilmesinin uygun olduğu saptandı.

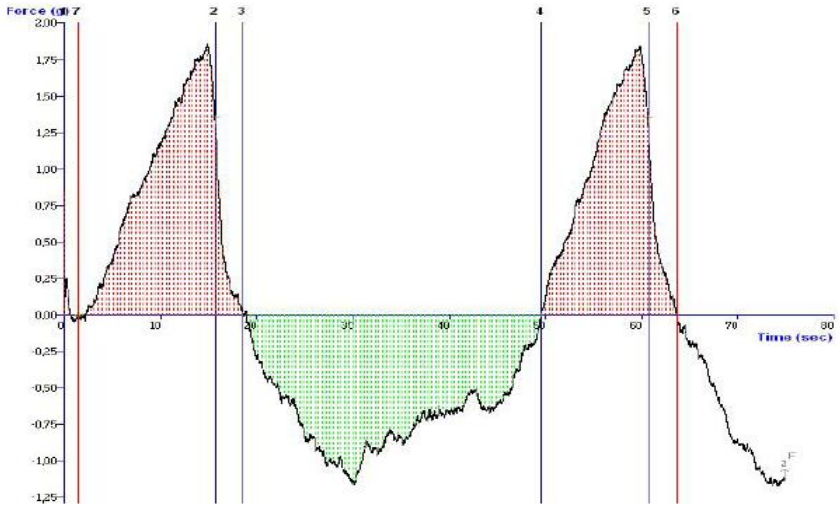
Bu jeller kullanılarak hazırlanan transdermal filmlerin kurutulması için, etüvde 40 ± 2°C de 10 saat süre ile bekletmenin uygun olduğu saptandı. Ön formülasyon çalışmalarında hazırlanan transdermal filmler görsel olarak (görünüş, renk, homojenite, kuruyabilme özelliği v.b.) değerlendirildi. Yapılan bu ön değerlendirmeler sonucunda

terpenlerin özellikle yüksek konsantrasyonda homojen bir film oluşturamaması nedeniyle düşük konsantrasyonda terpen içeren (%1 a/a) formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) transdermal film için uygun olduğu tespit edildi.

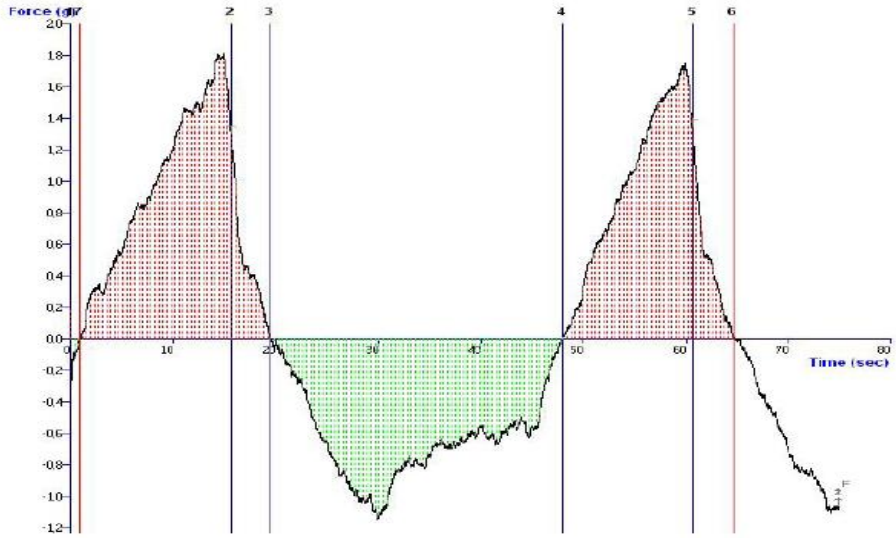
4.1.7. Hazırlanan Jellerin Mekanik Özelliklerinin Tayinine Ait Bulgular

Sodyum aljinat (% 4,5) polimeri kullanılarak hazırlanan jellerde plastifiyan olarak propilen glikol (%7,5), penetrasyon arttırıcı olarak nerolidol, limonen, ökaliptol (%1) ve yüzey aktif madde olarak Tween 80 (%1) kullanılmıştır. Hazırlanan bu jel formülasyonlarının (K1, $FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) Yöntem 3.2.2.1'de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen mekanik özelliklerine (sertlik, sıkıştırılabilirlik, adeziflik, koheziflik ve elastikiyet) ait elde edilen grafikler Şekil 4-3 – 4.5 arasında ve bu grafiklere ait sayısal bulgular da Tablo 4-12'de verilmiştir.

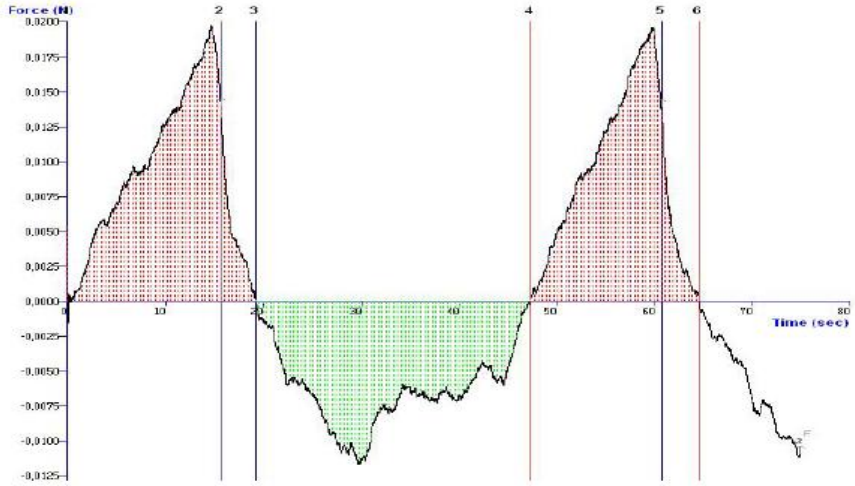
Kitozan (% 3) polimeri kullanılarak hazırlanan jellerde plastifiyan olarak Transcutol® P (% 5), penetrasyon arttırıcı olarak nerolidol, limonen, ökaliptol (% 1) ve yüzey aktif madde olarak Tween 80 (% 1) kullanılmıştır. Hazırlanan bu jel formülasyonlarının ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$), Yöntem 1.2.2.1'de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen mekanik özelliklerine (sertlik, sıkıştırılabilirlik, adeziflik, koheziflik ve elastikiyet) ait elde edilen grafikler Şekil 4-5 - 4-8 arasında ve bu grafiklere ait sayısal bulgular da Tablo 4-7 de verilmiştir.



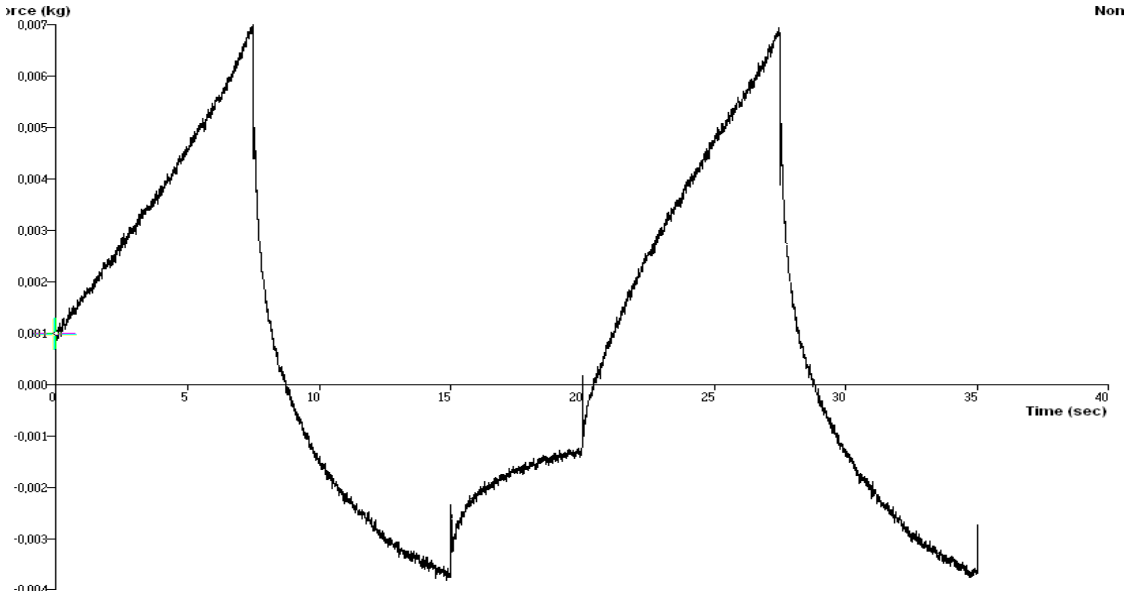
Şekil 4-3: %1 Nerolidol ve Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan jellerin ($FT1_{NA}$) mekanik özelliklerine ait grafik



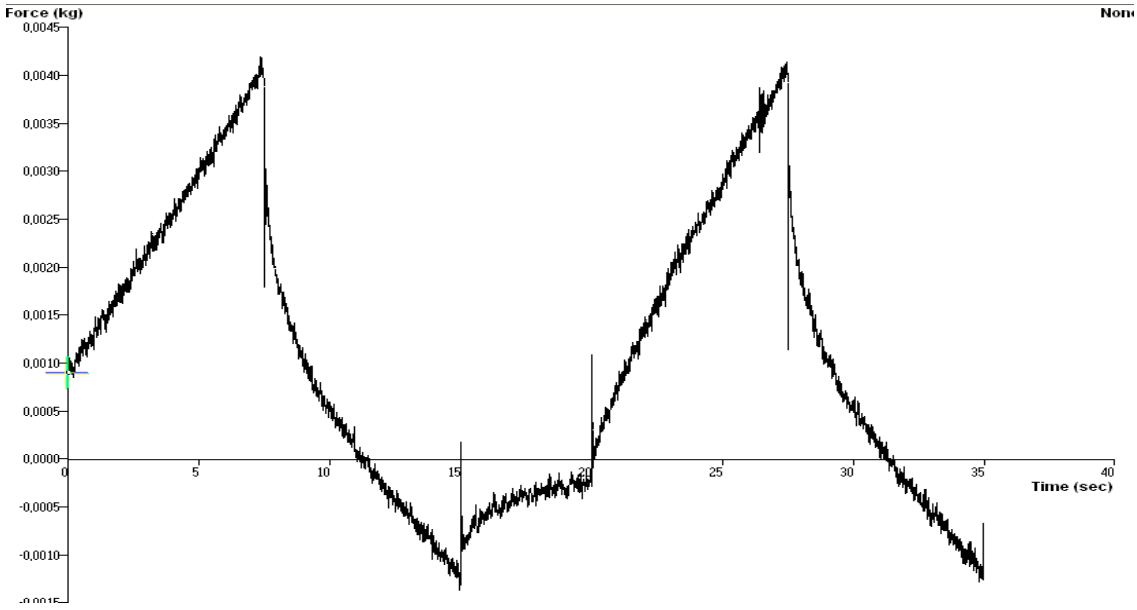
Şekil 4-4: %1 Ökaliptol ve Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan jellerin ($FT4_{NA}$) mekanik özelliklerine ait grafik



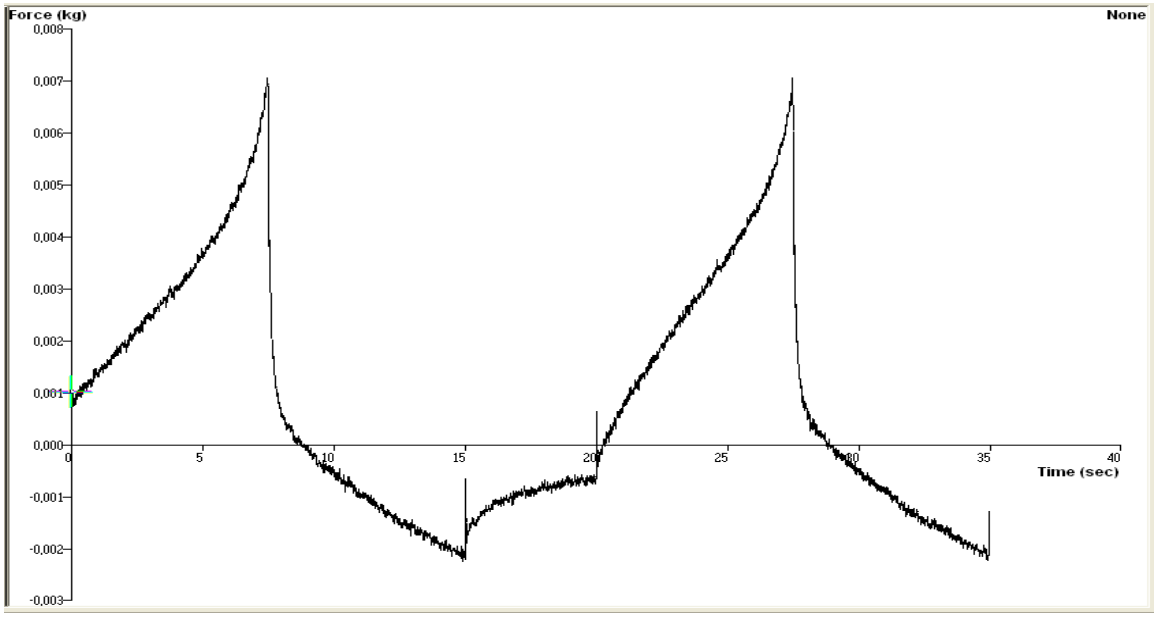
Şekil 4-5: %1 Limonen ve Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan jellerin ($FT7_{NA}$) mekanik özelliklerine ait grafik



Şekil 4-6: %1 Nerolidol ve Kitozan polimeri ile hazırlanan jellerin ($FT1_K$) mekanik özelliklerine ait grafik



Şekil 4-7: %1 Ökaliptol ve Kitozan polimeri ile hazırlanan jellerin ($FT4_K$) mekanik özelliklerine ait grafik



Şekil 4-8: %1 Limonen ve Kitozan polimeri ile hazırlanan jellerin ($FT7_K$) mekanik özelliklerine ait grafik

Tablo 4-7: Seçilen formülasyonların mekanik özelliklerine ait bulgular (n=3)

KOD	SERTLİK (N)		ELASTİKİYET		KOHEZİFLİK		ADEZİFLİK (µJ)		SIKIŞTIRILABİLİRLİK (N.mm)	
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
$FT1_{NA}$	0.019	0.002	0.707	0.037	0.905	0.043	104.333	9.018	0.132	0.016
$FT4_{NA}$	0.019	0.001	0.865	0.054	0.833	0.033	57.333	10.693	0.172	0.021
$FT7_{NA}$	0.011	0.004	786	0.060	0.910	0.014	84.667	3.786	0.141	0.023
$FT1_K$	0.040	0.002	0.956	0.078	0.909	0.078	120.345	8.964	0.022	0.003
$FT4_K$	0.069	0.005	0.978	0.087	0.933	0.098	117.356	9.098	0.030	0.007
$FT7_K$	0.059	0.006	0.904	0.067	0.956	0.025	123.789	10.098	0.023	0.004

4.2. Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonların Hazırlanmasına Ait Bulgular

Sodyum aljinat (% 4,5) polimeri ile propilen glikol (% 7,5), terpen (% 1; nerolidol, limonen, ökaliptol) ve Tween 80 (% 1) kullanılarak Yöntem 3.2.3'te anlatıldığı şekilde hazırlanan jellerin petri kutusuna dökülerek etüvde 40±5°C'de ise 12 saatte kurutulması ile uygun transdermal formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) hazırlanabileceği saptandı.

Kitozan (% 3) polimeri ile Transcutol P (% 5), terpen (% 1; nerolidol, limonen, ökaliptol) ve Tween 80 (% 1) kullanılarak Yöntem 3.2.3 ’de anlatıldığı şekilde hazırlanan jellerin petri kutusuna dökülerek etüvde 40±5°C’de ise 10 saate kurutulması ile uygun transdermal formülasyonların ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$,) hazırlanabileceği saptandı.

4.3.Ondansetron Hidroklorür İçeren Transdermal Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.3.1. Görsel İnceleme

Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan etkin madde içeren transdermal formülasyonlar ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) ile homojen, düzgün yüzeyli, esnek filmler elde edildiği saptandı. Kitozan polimeri ile hazırlanan etkin madde içeren transdermal formülasyonlar ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) ile homojen, düzgün yüzeyli, esnek filmler elde edildiği saptandı.

4.3.2. Kalınlık Kontrolü

Hazırlanan etkin madde içeren transdermal formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) kalınlıklarına ait bulgular Tablo 4-8’de verilmiştir.

Tablo 4-8: Transdermal formülasyonların kalınlıklarına ait bulgular (n=6)

KOD	TERPEN	TERPEN KONS. (%) (a/a)	KALINLIK (mm)	
			X	SD (±)
$FT1_{NA}$	Nerolidol	1	0,55	0,05
$FT4_{NA}$	Ökaliptol	1	0,67	0,04
$FT7_{NA}$	Limonen	1	0,47	0,02
$FT1_K$	Nerolidol	1	0.10	0.02
$FT4_K$	Ökaliptol	1	0,15	0.04
$FT7_K$	Limonen	1	0,12	0,02

4.3.3. Ağırlık Kontrolü

Hazırlanan transdermal formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) ağırlıklarına ait bulgular Tablo 4-9’da verilmiştir.

Tablo 4-9: Transdermal formülasyonların ağırlıklara ait bulgular (n = 6)

KOD	TERPEN	TERPEN KONS. (%) (a/a)	AĞIRLIK (mg/cm^2)	
			X	SD (±)
$FT1_{NA}$	Nerolidol	1	60,12	1,46
$FT4_{NA}$	Ökaliptol	1	58,60	1,51
$FT7_{NA}$	Limonen	1	51,18	1,77
$FT1_{K}$	Nerolidol	1	34.56	1,23
$FT4_{K}$	Ökaliptol	1	36,45	1,45
$FT7_{K}$	Limonen	1	35,23	1,54

4.3.4. Etkin Madde Miktar Tayinine Ait Bulgular

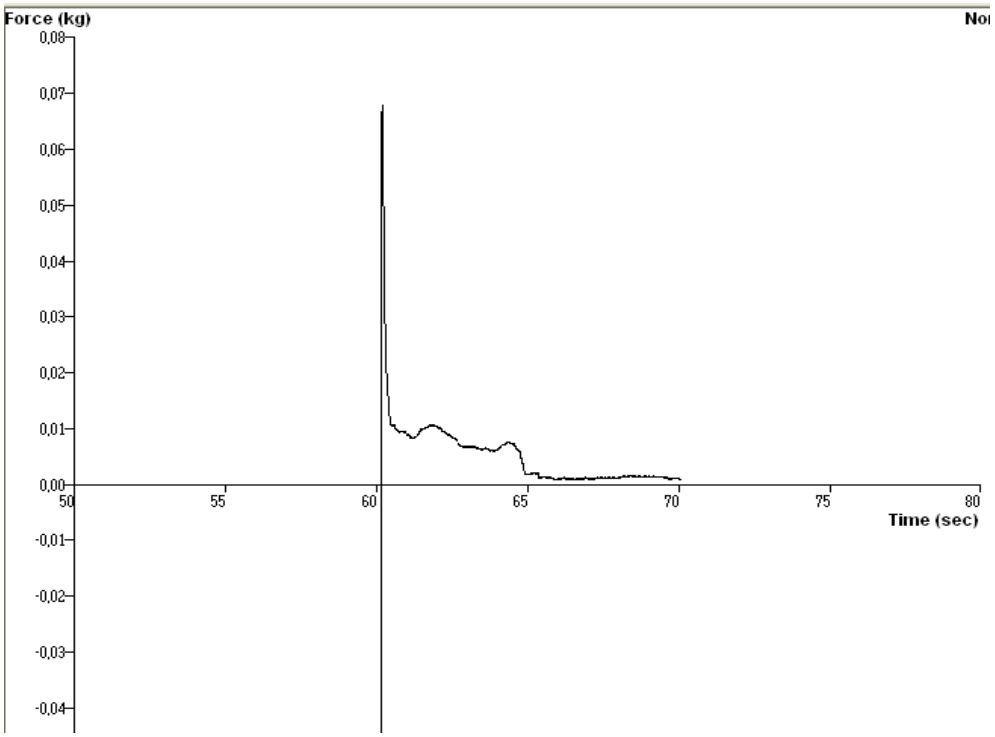
Hazırlanan transdermal formülasyonların (K1, K2, $FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$, $FT1_{K}$, $FT4_{K}$, $FT7_{K}$) içerdiği etkin maddenin tayinine ait bulgular Tablo 4-10'da verilmiştir.

Tablo 4-10: Transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorür miktar tayinine ait bulgular (n = 3)

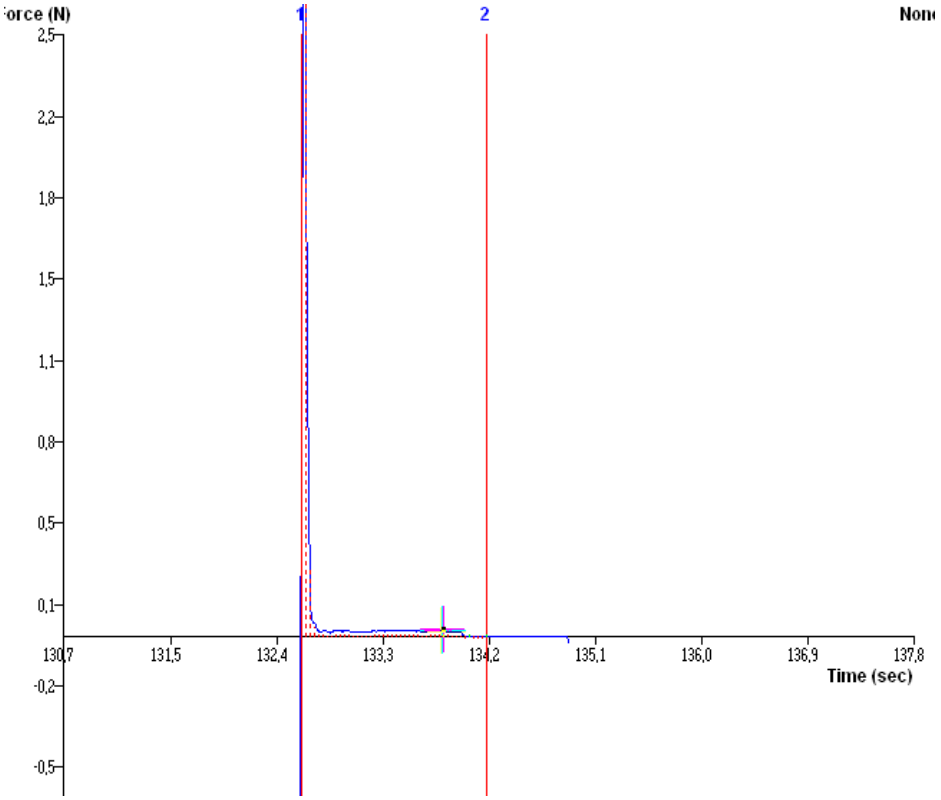
KOD	ONDANSETRON HİDROKLORÜR (%)	
	X	SD (±)
K1	% 98,12	0,76
K2	% 97,13	0,23
$FT1_{NA}$	% 99,75	1,89
$FT4_{NA}$	% 96,45	1,67
$FT7_{NA}$	% 98,56	1,72
$FT1_{K}$	% 97,15	1,56
$FT4_{K}$	% 97,89	0,63
$FT7_{K}$	% 96,92	0,41

4.3.5. Transdermal Biyoadezyon Kuvvetinin Tayinine Ait Bulgular

Sodyum aljinat ve kitozan polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K1, K2) biyoadezyon kuvvetine ait grafik Şekil 4-9 ve 4-10'da, bulgular Tablo 4-11'de verilmiştir.



Şekil 4.9: Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K1) biyoadezyon kuvvetine ait grafik



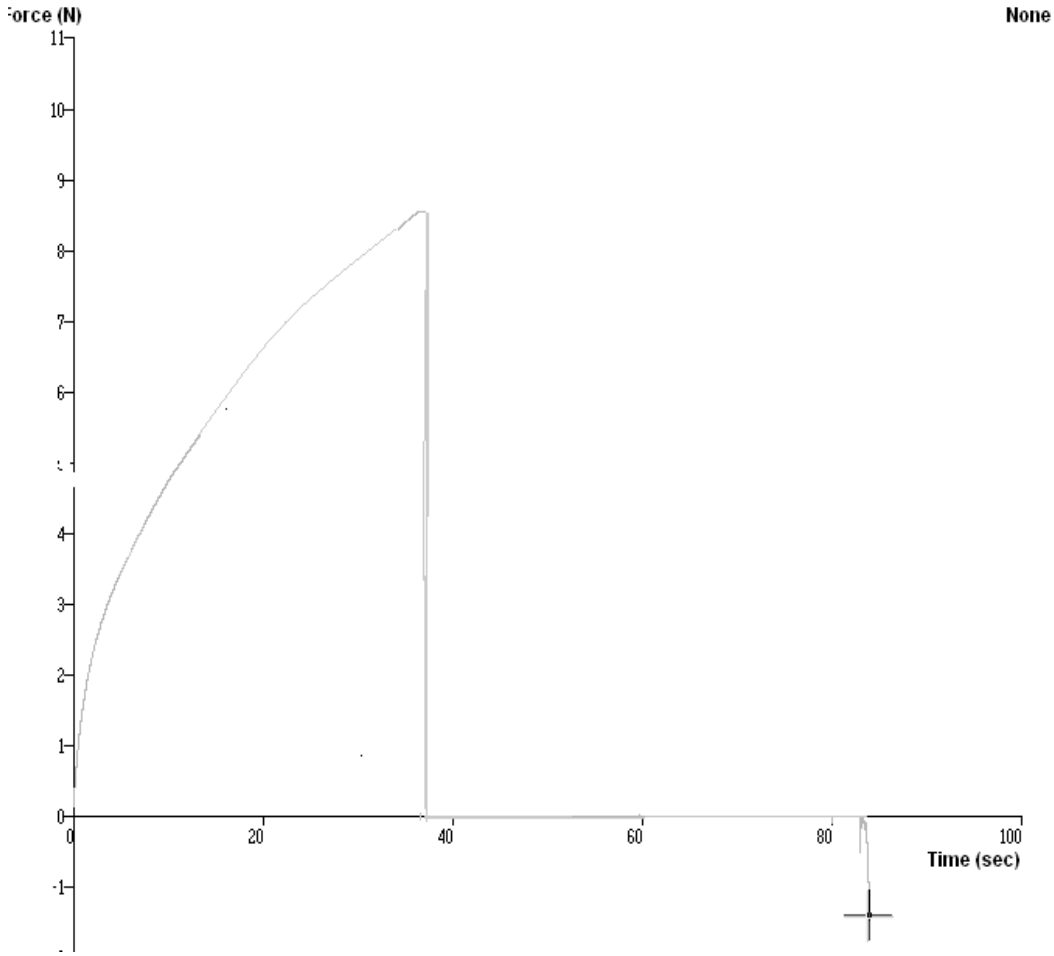
Şekil 4.10: Kitozan polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K2) biyoadezyon kuvvetine ait grafik

Tablo 4-11: Kontrol transdermal formülasyonların biyoadezyon kuvvetine ait bulgular (n=3)

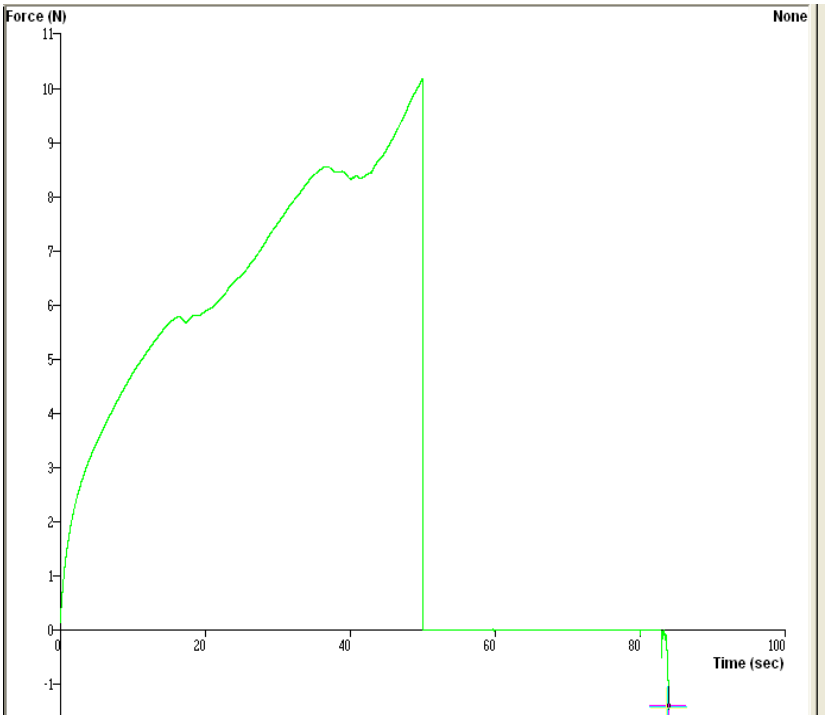
FORMÜLASYON KODU	BİYOADEZYON İŞİ (µJ/mm^2)		
	X	SD (±)	% RSD
K1	1.700	0.1678	0.051
K2	1.776	0.1589	0.036

4.3.6. Transdermal Elastikiyet Kuvvetinin Tayinine Ait Bulgular

Sodyum aljinat ve kitozan polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K1, K2) elastikiyet kuvvetine ait grafik Şekil 4-10 ve 4-11 'de verilmiştir. Bulgular Tablo 4-12'de verilmiştir.



Şekil 4-11: Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K1) elastikiyetine ait grafik



Şekil 4-12: Kitozan polimeri ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonların (K2) elastikiyetine ait grafik

Tablo 4-12: Kontrol transdermal formülasyonların elastikiyet kuvvetine ait bulgular (n=3)

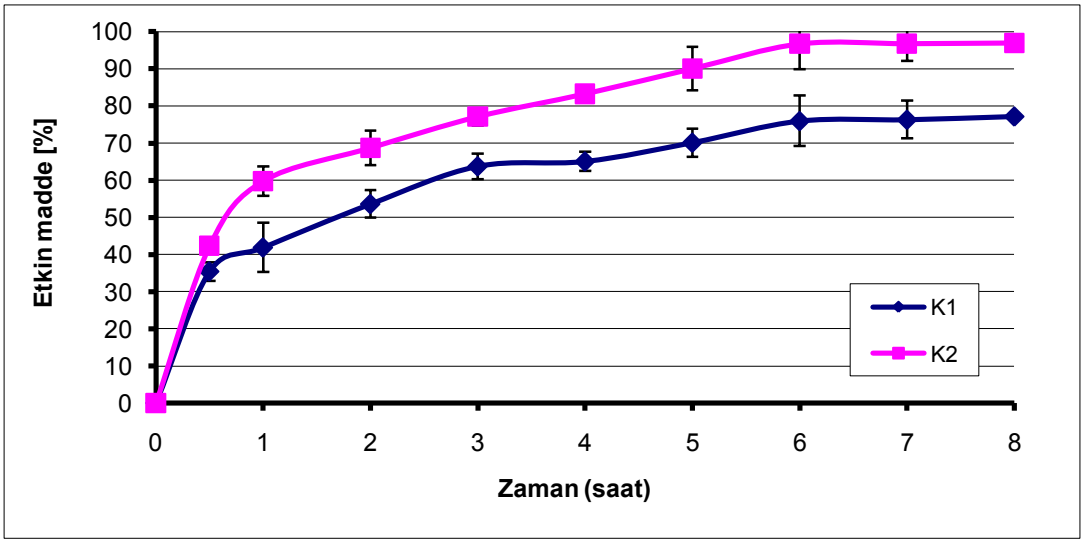
FORMÜLASYON KODU	ELASTİKİYET (%)	
	X	SD (±)
K1	38,65	2,38
K2	51,22	3.67

4.3.7. Transdermal Formülasyonlardan Ondansetron Hidroklorür'ün Çözünme Testi Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.7'de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen kontrol transdermal formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün çözünme testi çalışmalarına ait bulgular Tablo 4-12'de ve Şekil 4-12'de verilmiştir.

Tablo 4-13: Kontrol transdermal formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün % çözünen miktarlarına ait bulgular (n=3)

ZAMAN	ONDANSETRON HİDROKLORÜR KONSANTRASYONU (%)			
	K1		K2	
	X	SD (±)	X	SD (±)
0,5	35,45	1,36	42,32	1,78
1	41,90	2,46	59,78	2,09
2	53,62	6,67	68,72	3,98
3	63,78	3,67	77,12	4,67
4	65,09	3,45	83,25	2,34
5	70,16	2,54	90,05	1,67
6	75,97	3,78	96,71	5,78
7	76,33	6,78	96,78	6,90
8	77,21	5,12	96,96	4,65



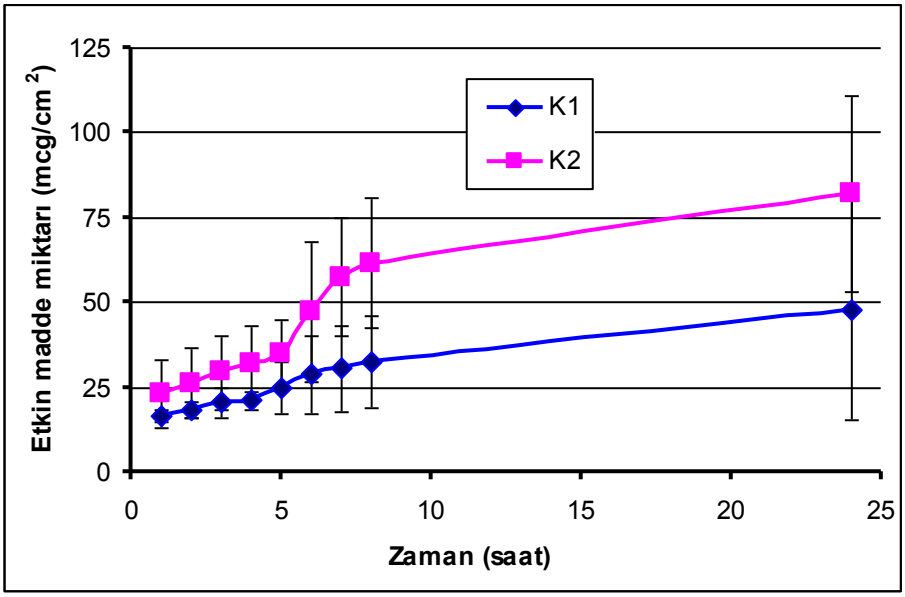
Şekil 4-13: Kontrol transdermal formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün % çözünen miktarlarına ait grafik (n=3)

4.3.8. Transdermal formülasyonlardan Ondansetron Hidroklorür'ün *Ex Vivo* Deriden Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.8'de anlatıldığı şekilde çalışılarak kontrol formülasyonlarından (K1 ve K2) domuz derisinden geçen ondansetron hidroklorür miktarlarına ait bulgular Tablo 4-13'de ve Şekil 4-13'de verilmiştir.

Tablo 4-14: Sodyum ajinat ve kitozan ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait bulgular (n=3)

ZAMAN (saat)	ONDANSETRON HİDROKLORÜR MİKTARI (µg/cm^2)			
	K1		K2	
	X	SD(±)	X	SD(±)
1	16,31	1,78	23,15	10,06
2	18,18	2,49	26,07	10,27
3	20,60	4,42	29,25	10,93
4	20,99	2,70	32,09	11,22
5	24,83	7,64	34,50	10,34
6	28,74	11,64	47,22	20,67
7	30,62	12,64	57,48	17,41
8	32,56	13,55	61,58	19,13
24	47,80	32,70	81,93	28,88

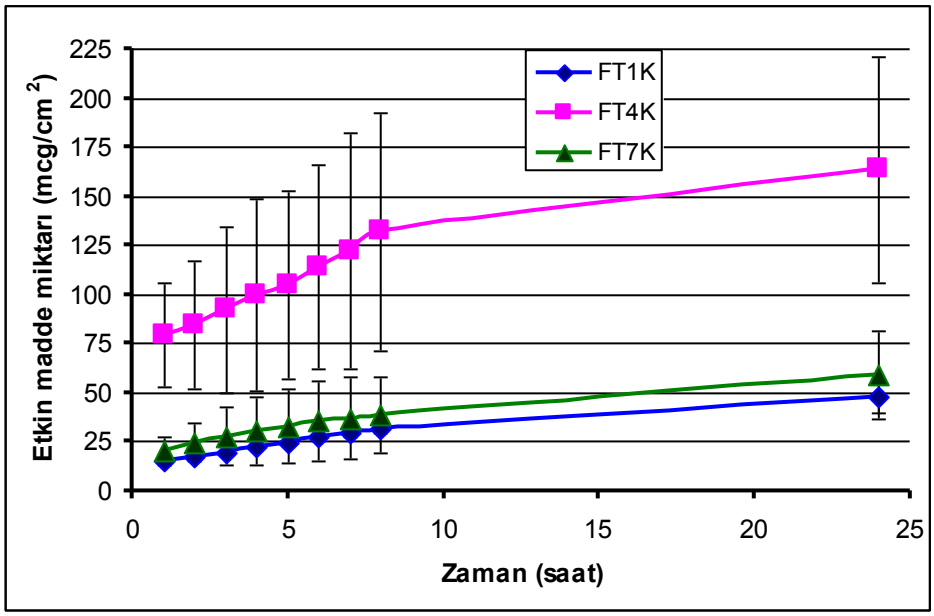


Şekil 4-14: Sodyum ajinat ve kitozan ile hazırlanan kontrol transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait grafik (n=3)

Elde edilen bu bulgulara dayanarak kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerden ondansetron hidroklorürün geçişinin anlamlı olarak fazla olması nedeniyle penetrasyon arttırıcı maddeleri içeren kitozan formülasyonlarından in vitro domuz derisinden etkin madde geçiş çalışmaları yapılmıştır. Bu transdermal formülasyonlardan ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) domuz derisinden geçen ondansetron hidroklorür miktarlarına ait bulgular Tablo 4-14'de ve Şekil 4-14'de verilmiştir.

Tablo 4-15: Kitozan ile hazırlanan penetrasyon arttırıcı madde içeren transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait bulgular (n=3)

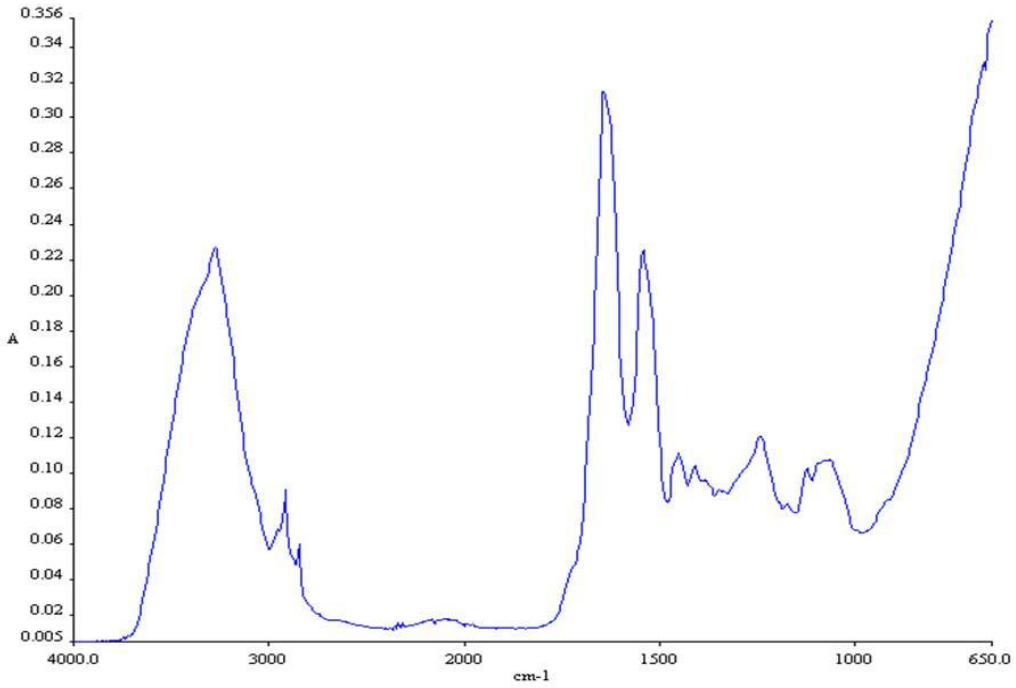
ZAMAN (saat)	ONDANSETRON HİDROKLORÜR MİKTARI (µg/cm^2)					
	$FT1_K$		$FT4_K$		$FT7_K$	
	X	SD(±)	X	SD(±)	X	SD(±)
1	15,53	0,53	79,45	26,44	20,25	6,81
2	17,32	0,44	84,67	32,52	24,90	9,26
3	19,46	0,14	92,39	42,00	27,85	14,69
4	21,89	0,55	99,97	49,11	30,64	17,16
5	24,32	1,16	104,62	47,86	32,94	18,68
6	27,05	1,54	114,08	52,29	35,56	20,63
7	29,22	1,50	122,11	59,76	36,97	20,97
8	31,29	1,59	132,16	60,65	38,54	19,65
24	47,77	7,56	163,59	57,51	59,10	21,95



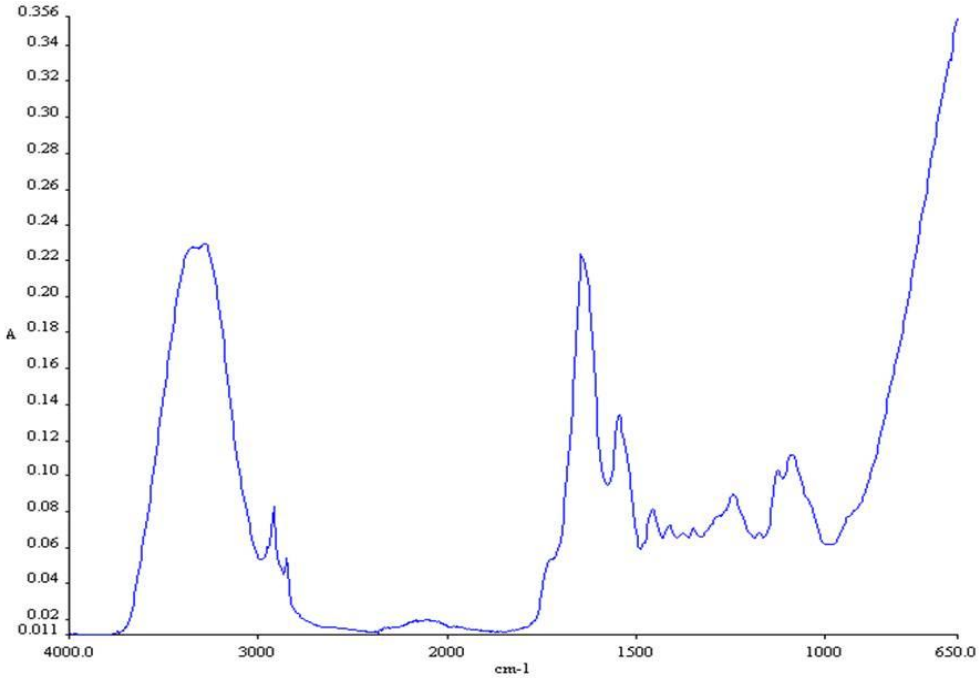
Şekil 4-15: Penetrasyon arttırıcı madde içeren transdermal formülasyonlardaki ondansetron hidroklorürün domuz derisinden geçiş miktarına ait grafik (n=3)

4.3.9. ATR-FTIR Spektroskopisi

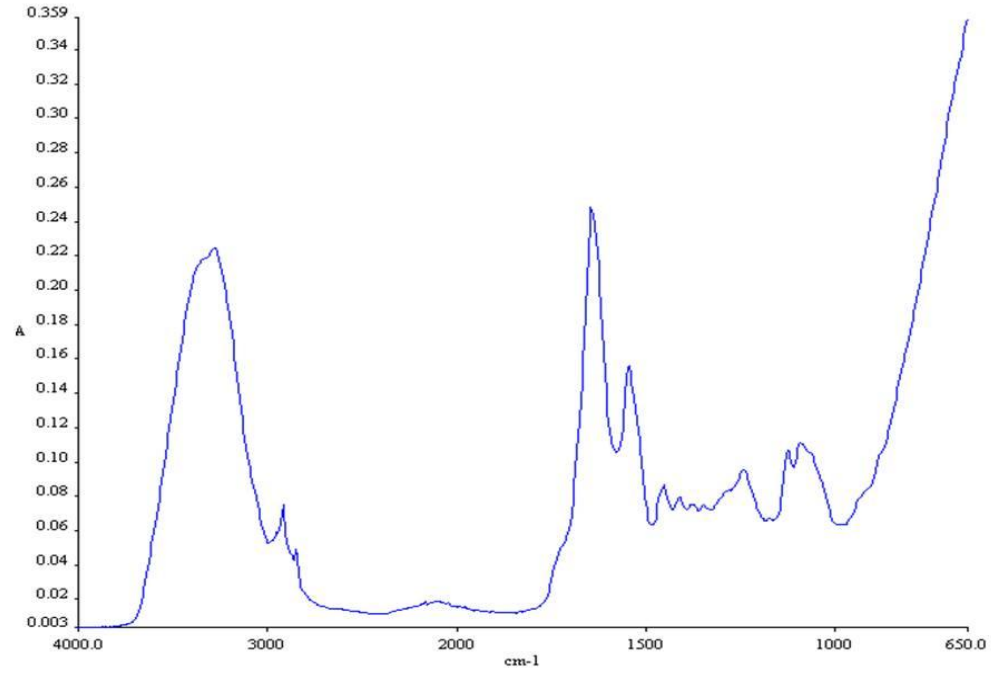
Yöntem 3.2.4.9'da anlatıldığı şekilde çalışılarak kontrol ile (penetrasyon arttırıcı madde içermeyen etkin maddenin sudaki çözeltisi) terpen içeren (limonen, nerolidol, ökaliptol terpenlerinden birini içeren etkin maddenin sudaki çözeltisi) formülasyonların uygulandığı domuz derisi örneklerinin ATR-FTIR spektrumlarında yer alan asimetrik ve simetrik gerilme bantları ile su bandına ait absorbans değerleri Tablo 4-14'de verilmiştir. Deri örneklerine ait spektrum ise Şekil 4-16 - 4-21 arasında gösterilmiştir.



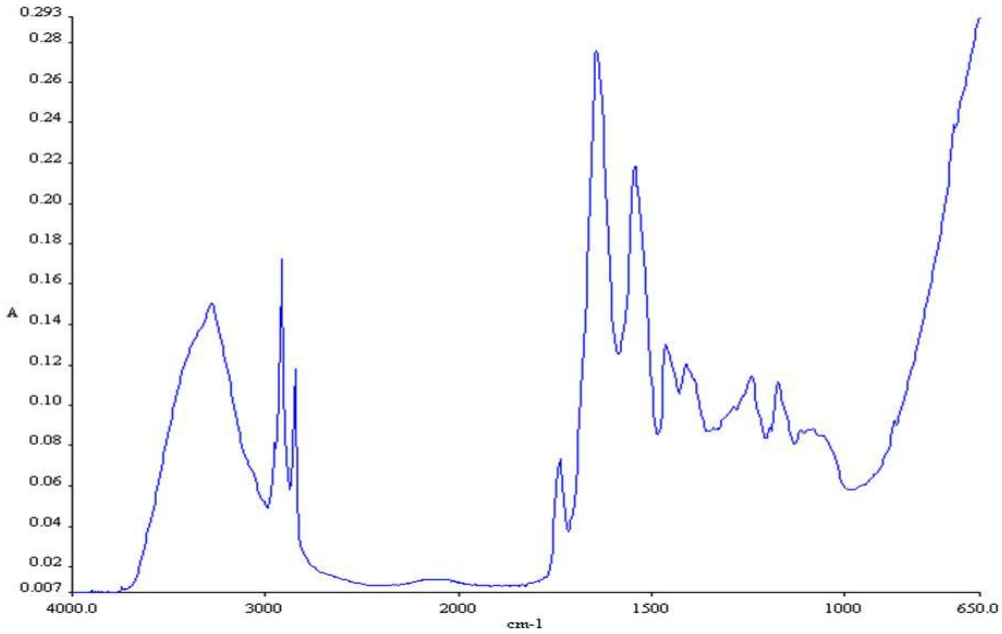
Şekil 4-16: %1 Nerolidol içeren $TF1_K$ formülasyonu uygulanan deriye ait ATR-FTIR spektrum grafiği



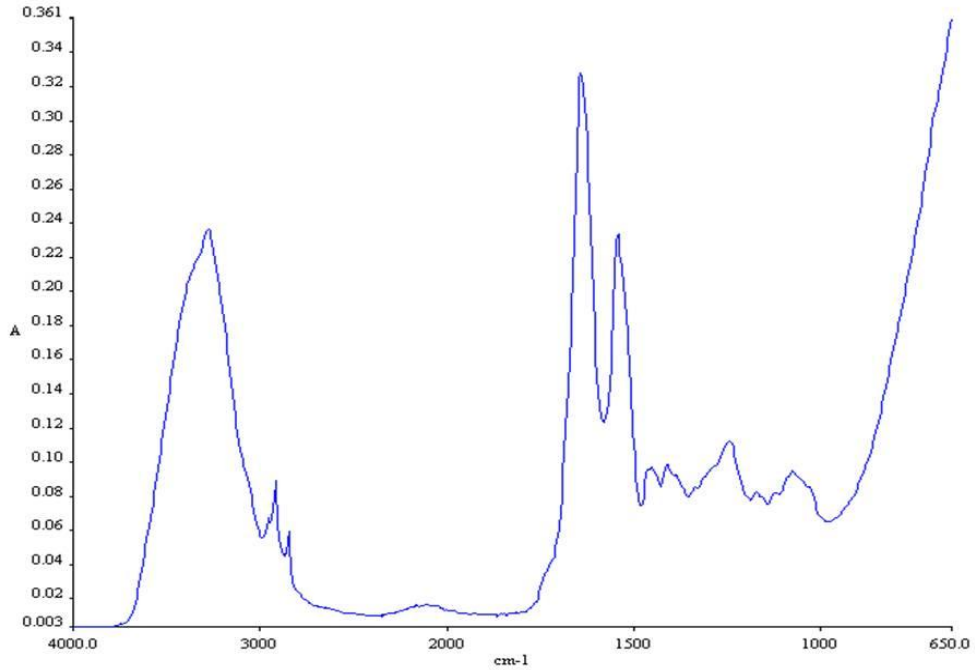
Şekil 4-17: %1 Ökaliptol içeren $TF4_K$ formülasyonu uygulanan deriye ait ATR-FTIR spektrum grafiği



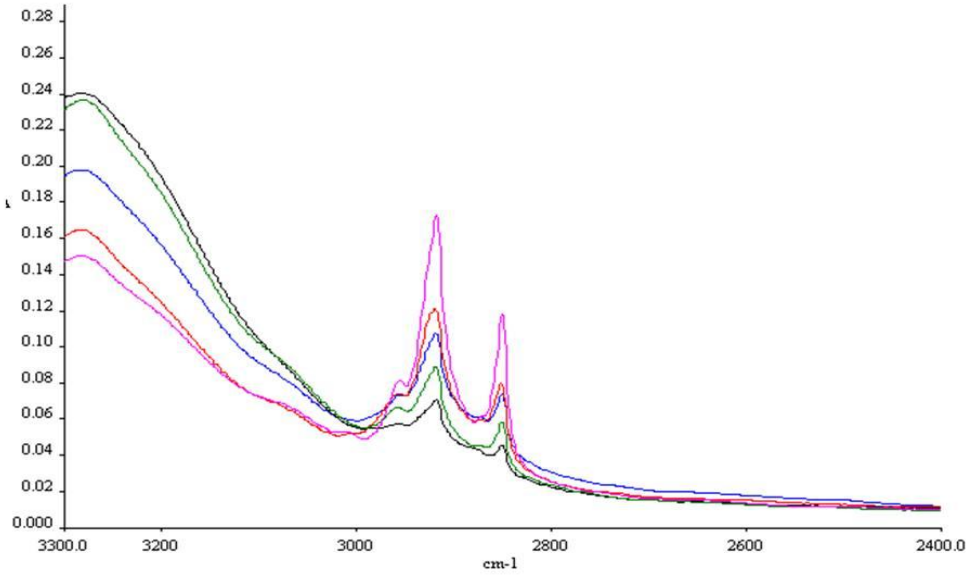
Şekil 4-18: %1 Limonen içeren $TF7_K$ formülasyonu uygulanan deriye ait ATR-FTIR spektrum grafiği



Şekil 4-19: Terpen ve ondansetron hidroklorür uygulanmayan deriye ait ATRFTIR spektrum grafiği



Şekil 4-20 Kitozan uygulanmayan deriye ait ATRFTIR spektrum grafiği



Şekil 4-21: Tüm formülasyonların deri üzerindeki etkilerini gösteren ATR-FTIR spektrum grafiği

Pembe : Uygulama yapılmamış kontrol deri örneği

Yeşil: Terpen içermeyen kitozan yama uygulaması yapılmış deri örneği

Siyah: Ökaliptol içeren kitozan yama uygulaması yapılmış deri örneği

Krmızı: Nerolidol içeren kitozan yama uygulaması yapılmış deri örneği

Mavi: Limonen içeren kitozan yama uygulaması yapılmış deri örneği

Tablo 4-16: Kontrol derisi ile formülasyonların uygulandığı deri örneklerinin ATR-FTIR spektrumlarında yer alan CH_2 asimetrik ve simetrik gerilme bantları ile C=O bandına ait absorbans değerleri

FORMÜLASYON	ASİMETRİK GERİLME BANDI (cm^{-1})	SİMETRİK GERİLME BANDI (cm^{-1})	C=O BANDI (cm^{-1})
Kontrol (uygulama yapılmamış deri örneği)	2918.44±0.57	2850.91±0.33	1741.31±3.40
Boş (terpen içermeyen) yama uygulanmış deri)	2918.85±1.56	2851.01±0.98	N/A
Limonen içeren yama	2919.21±0.59	2851.28±0.26	N/A
Nerolidol içeren yama	2918.74±0.86	2851.33±0.50	N/A
Ökaliptol içeren yama	2920.12±1.19	2852.05±0.99	N/A

5. TARTIŞMA

Ondansetron selektif 5-HT-3 reseptör antagonisti antiemetiktir. Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde endikedir. Ayrıca, postoperatif bulantı ve kusmaların önlenmesinde de endikedir (Ommaty 2006). Serotonin 5-HT-3 reseptörlerini selektif olarak bloke eder. Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir, oral biyoyararlanımı yaklaşık % 60 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3.3 saat bulunmuştur (Kayaalp 2002). Ticari olarak tableti, ağızda dağılan tableti ve *intravenöz (i.v.)* uygulanan steril enjeksiyonluk formu mevcuttur (Ommaty 2006).

İlaçların yarılanma ömrünün kısa olması ve buna bağlı olarak oral uygulamada dozlama sıklığının artması hasta uyuncunu azaltmaktadır. Sürekli etki sağlanması, ilaçların tedavi etkinliğinin arttırılması ve yan etkilerinin en aza indirilmesi için terapötik plazma konsantrasyonunun sürekliliği önemlidir. Tabletler, kapsüller gibi klasik ilaç şekilleri ile genellikle ilaçların plazma profilinde büyük dalgalanmalar olmaktadır. Bu dezavantajları ortadan kaldırmak için oral yola alternatif olarak sürekli salım yapan transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerin oldukça avantajlı olduğu bildirilmiştir (Ağabeyoğlu 2002).

Transdermal sistemler, topikal olarak sağlam deriye yapıştırmak suretiyle uygulanan ve sistemik etki sağlayan yama tipi preparatlardır. Karaciğerden ilk geçiş etkisinin ortadan kalkması, sürekli ve kontrollü plazma düzeyinin sağlanabilmesi, *i.v.* uygulamaya bir alternatif olması nedeni ile meydana gelebilecek yan etkilerde azalma, hasta uyuncunun arttırması gibi pek çok avantajından dolayı transdermal yol ile tedavi tercih edilmektedir (Ağabeyoğlu 2002, Değim 2007).

Gerek parenteral uygulamanın hasta açısından güçlüğü ve psikolojik etkisi gerekse oral yolla tedavide değişkenlik gösteren biyoyararlanım sorunu göz önüne alındığında ondasetron hidroklorürün deri yoluyla uygulanması avantajlı bir alternatif yol olarak düşünülmektedir. Ayrıca kontrollü plazma düzeyinin sağlanabilmesi ve diğer uygulama yollarına bir alternatif olması nedeni ile meydana gelebilecek yan etkilerde

azalma, hasta uyuncunun arttırması gibi pek çok nedenden dolayı da bu ilacın deri yolu ile verilişi hastaların tedavi edilmesinde tercih edilebilir.

Transdermal sistemler, doğal veya sentetik polimerler kullanılarak membran veya matriks sistemler ile hazırlanabilmektedir. Matriks tipi sistemler, katı haldeki ilacın hidrofilik veya lipofilik karakterdeki polimer matrikste dağıtıldığı sistemlerdir (Kayaalp 2002).

Literatürde ondasetronun topikal formülasyonunun çalışıldığı kayıtlıdır .Ondansetron hidroklorür (% 3 a/a) ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, hidroksipropil selüloz bazlı (HPC) jel ilaç rezarvuar sistemleri, farklı konsantreayonlarda farklı terpenler ile hazırlanmış (nerolidol % 0,2,3,4 a/a, karvon % 0,2,4,8,10 a/a ve limonen % 0,2,3,4 a/a) ve sıçan epidermisinden in vitro geçiş çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Her üç terpen de ondansetron hidroklorürün transdermal permeasyonunu arttırmıştır. Geçiş üzerine etkileri ele alındığından optimal formülasyonların % 3 limonen ve % 3 nerolidol ile hazırlandığı tespit edilmiştir

Ondansetronun sodyum aljinat ve kitozan ile hazırlanmış matriks tipi transdermal sistemlerinin hazırlandığını gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

İlaçların deriden geçişi için derinin en dış tabakası olan *stratum corneum'*un önemli bir engel oluşturduğu bilinmektedir (Barry 1987). Etkin maddelerin bu engeli geçebilmeleri için düşük molekül ğırlığına (< 500 Da), düşük erime derecesine (< 200ºC) ve lipofilik özelliğe (log K 1 - 3) sahip olması gerektiği literatürde kayıtlıdır (Naik 2000). Ondansetron; 365.9 g/mol molekül ağırlığında bir maddedir (Moffat 1986). Ondansetronun bu özellikleri ve yarılanma ömrünün kısa (3.3 saat) (Kayalp 2002) olması transdermal preparatlar için uygun bir ilaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, ondansetron hidroklorürün doğal polimerler ile penetrasyon arttırıcı madde olarak terpenleri içeren transdermal filmlerinin hazırlanması, hazırlanan filmler üzerinde *in vitro* performans testlerinin gerçekleştirilmesidir.

Çalışmamızda öncelikle ondansetron hidroklorürün IR spektrumu alınmıştır. Şekil 4-1'de verilen IR spektrumunda: 756 cm^{-1} de *o*-disubstitue benzen, 1279 cm^{-1} de

C-N bandı, 1458 ve 1479 cm^{-1} de CH_3 bandları, 1531 cm^{-1} de C=C bandı, 1638 cm^{-1} de C=N, C=O bandları 3410 cm^{-1} de H_2O bandı elde edilmiştir.

Ondansetron hidroklorürün miktar tayini HPLC yöntemi kullanılmış ve bu metoda ait de validasyon çalışmaları yapılmıştır. Doğrusallık çalışmalarında oluşturulan standart eğriye (Şekil 4-2) ait determinasyon katsayısının yüksek olması (r^2=0,9998) ve her konsantrasyonda ölçülen absorbanslara ait %RSD değerlerinin (Tablo 4-1) düşük olması sebebiyle doğru denkleminin miktar tayininde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kesinlik için yapılan gün içi ve günler arası kesinlik çalışmalarında elde edilen %RSD değerlerinin (Tablo 4-2 ve Tablo 4-3) %2 den küçük bulunmasına dayanarak yöntemin kesinliği ispatlanmıştır.

Yöntemin doğruluğu çalışması için 3 konsantrasyona ait elde edilen geri kazanma değerinin %97-103 arasında (Tablo 4-4) dayanarak yöntemin doğruluğu kanıtlanmıştır (USP 31 2008).

Yapılan seçicilik çalışması sonucunda, ondansetron hidroklorürün reansiyon zamanında kromatogramda kullanılan yardımcı maddelere ve penetrasyon arttırıcı maddelere ait herhangi yabancı bir pik görülmemiştir.

Yapılan stabilite çalışmaları ile HPLC analizinde kullanılan mobil faz içerisinde ondansetron hidroklorürün 48 saat süre ile stabil olduğu saptanmıştır (Tablo 4-6).

Ondansetron hidroklorürün miktar tayini ve in vitro testlerde kullanılan çözünme ortamındaki çözünürlük tayini çalışması yapılmış ve ondansetron hidroklorürün % 0.9 sodyum klorür karışımında 0,33 mg/ml konsantrasyonda çözündüğü saptanmıştır.

Ön formülasyon çalışmalarında hazırlanan jel formülasyonların görsel olarak (görünüş, renk, homojenite v.b.) değerlendirilmesi ile viskozite ölçümleri yapılmıştır.

Sodyum aljinat (% 4,5 a/a) polimeri içeren formülasyonların (F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12) ortalama viskozite değerlerinin 16000±500 cPs

olduğu tespit edilmiş ve bu formülasyonlar daha sonraki çalışmalar için seçilmiştir. Ayrıca bu formülasyonlar ile hazırlanan transdermal filmlerin görsel olarak (görünüş, renk, homojenite, kuruyabilme özelliği v.b.) değerlendirilmesi ile terpenlerin yüksek konsantrasyonda (%3, %5 a/a) homojen bir film oluşturmadıkları ve lipofilik karakterleri sebebiyle terpenlerin film yüzeyine çıktıkları gözlenmiştir. Bu nedenle bu formüllasyonlara yüzey etkin madde olarak Tween 80 ilave edilmiş ve emülsiyon sistemi oluşturarak terpenlerin homojen bir şekilde formülasyon içinde kalması sağlanmıştır. Bu noktadan hareketle terpenlerin emülsiyon sistemi içinde hidrofilik matrikse ilave edilmesi ile yeni formülasyonlar (F1-F12) oluşturulmuş ve bu jellerin homojen görünüşlü oldukları gözlenmiştir. Oda sıcaklığında 24 saat süre bekletme ile hazırlanan jeller kullanılarak hazırlanan transdermal filmler görsel olarak incelendiğinde ve özellikle % 1 a/a terpen içeren formülasyonların daha homojen olduğu görüldüğünden bu formülasyonlara ondansetron hidroklorür ilave edilerek etkin madde içeren emülsiyon sistemli transdermal filmler ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) elde edilmiştir.

Kitozan polimeri (% 3 a/a) içeren formülasyonlarda ($F1_K$, $F2_K$, $F3_K$, $F4_K$, $F5_K$, $F6_K$, $F7_K$, $F8_K$, $F9_K$) ortalama viskozite değerlerinin 4530 ± 500 cPs olduğu tespit edilmiştir. Bu formülasyonların transdermal film hazırlamada uygun olduğu saptandığından kitozan polimeri % 3 a/a konsantrasyonda matriks polimeri olarak daha sonraki çalışmalarda kullanılmıştır. Hazırlanan jellere formülasyonlarına ($FT1_K$, $FT2_K$, $FT3_K$, $FT4_K$, $FT5_K$, $FT6_K$, $FT7_K$, $FT8_K$, $FT9_K$) penetrasyon arttırıcı olarak terpenler (nerolidol, ökaliptol, limonen) % 1, % 3 ve % 5 (a/a) konsantrasyonda ilave edilmiştir. Terpenlerin yüksek konsantrasyonda (% 3, % 5 a/a) homojen bir film oluşturmadıkları ve lipofilik karakterleri sebebiyle terpenlerin film yüzeyine çıktıkları gözlenmiştir. Hazırlanan jeller kullanılarak hazırlanan transdermal filmler görsel olarak incelendiğinde ve özellikle % 1 a/a terpen içeren formülasyonların daha homojen olduğu görüldüğünden bu formülasyonlara ondansetron hidroklorür ilave edilerek etkin madde içeren emülsiyon sistemli transdermal filmler ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) elde edilmiştir.

Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerin oluşturulmasında kullanılacak jellerin homojen olarak hazırlanabilmesi için oda sıcaklığında 24 saat süre ile bekletilmesinin uygun olduğu saptanmıştır. Sodyum aljinat (% 4.5 a/a) polimeri ile

hazırlanan ve plastifiyan olarak %7.5 a/a propilen glikol ve %1 yüzey aktif madde (Tween 80) ile %1 penetrasyon arttırıcı (nerolidol, ökaliptol, limonen) içeren jellerin ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) mekanik özelliklerinin (sertlik, elastikiyet, koheziflik, adeziflik, sıkıştırılabilirlik) değerlendirilmesi amacıyla Texture analiz cihazı kullanılarak yapılan testlerde; formülasyonların benzer sertlik değerine sahip olduğu ($p>0.05$) tespit edilmiştir (Tablo 4-7). Elastikiyet testinde ise, en yüksek sayısal değerin ökaliptol içeren jellerde ($FT4_{NA}$) görüldüğü saptanmıştır. Elastikiyet sayısal değeri ne kadar yüksek olursa jelin elastikiyetinin o kadar düşük olacağı literatürde bildirilmiştir (Jones 1996).

Jel formülasyonlarının ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) koheziflik değerinin düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4-7). Koheziflik değeri düşük olan jellerin homojen bir film oluşturmada etkin olduğu literatürde kayıtlıdır (Jones 1997). Çalışmamızda, jellerin kohezifliğinin kullanılan polimer ve penetrasyon arttırıcı tipinden etkilenmediği ve jeller arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$) da saptanmıştır.

Seçilen jel formülasyonlarının ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) adeziflik değerinin nerolidol içeren formülasyonda (FT1) en yüksek olduğu, en düşük değerin ise ökaliptol ile elde edildiği saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak, en düşük adeziflik değerine sahip olan ökaliptol içeren formülasyonun yapışabilme özelliğinin en zayıf olduğu ve nerolidol içeren formülasyonun yüksek yapışabilme kabiliyetinde olduğu söylenebilir.

Seçilen jel formülasyonlarının ($FT1_{NA}$, $FT4_{NA}$, $FT7_{NA}$) sıkıştırılabilirlik değerlerinin sırasıyla $FT4_{NA} > FT7_{NA} > FT1_{NA}$ olduğu saptanmıştır (Tablo 4-7). Sıkışabilirlik değerinin yüksek olmasının jellerin yayılabilme özelliğini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Jones 1997, Jones 1996). Ökaliptol içeren $FT4_{NA}$ formülasyonu ile limonen içeren $FT7_{NA}$ formülasyonunun sıkışabilirlik değerleri sırasıyla 0,172 N.mm ve 0,167 N.mm olarak ölçülmüştür. Dolayısıyla nerolidol ve limonen içeren formülasyonların ($FT1_{NA}$, $FT7_{NA}$) yayılabilme özelliklerinin ökaliptol içeren formülasyonlardan ($FT4_{NA}$) daha iyi olduğu söylenebilir.

Polimer olarak kitozanın kullanıldığı ön formülasyon çalışmalarında transdermal filmlerin kurutulması için etüvde 40 ± 2°C de 10 saat süre ile bekletmenin uygun olduğu saptanmıştır. Ön formülasyon çalışmaları ile saptanan polimer (% 3

sodyum aljinat), çözücü (% 3 laktik asit), plastifiyan (% 5 Trancutol® P), terpen (%1 oranında nerolidol, limonen, ökaliptol) ve yüzey aktif madde (% 1 Tween 80) konsantrasyonları ile hazırlanan transdermal formülasyonlar ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) ile homojen, düzgün yüzeyli, esnek filmler elde edilmiş ve elde edilen bu formülasyonlarda yapılan kalınlık kontrollerinde transdermal formülasyonların kalınlıklarının 0,10-0,15 mm arasında olduğu saptanmıştır (Tablo 4-8). Transdermal formülasyonların ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) ağırlık sapmalarının % 2,0 den az olduğu hesaplanmıştır (Tablo 4-9). Bu sapma değerleri USP nin transdermal preparatlar için verdiği sapma aralığı (USP 31 2008) içinde olduğu görülmüştür. Kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerin oluşturulmasında kullanılacak jellerin homojen olarak hazırlanabilmesi için % 3 laktik asit çözeltisinin kullanılmasının uygun olduğu saptanmıştır.

Kitozan (% 3 a/a) polimeri ile hazırlanan ve plastifiyan olarak % 5 a/a Transcutol® P ve %1 yüzey aktif madde (Tween 80) ile %1 penetrasyon arttırıcı (nerolidol, ökaliptol, limonen) içeren jellerin ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) mekanik özelliklerinin (sertlik, elastikiyet, koheziflik, adeziflik, sıkıştırılabilirlik) değerlendirilmesi amacıyla Texture analiz cihazı kullanılarak yapılan testlerde; formülasyonların sertlik değerleri sıralamasının $FT4_K > FT1_K > FT7_K$ olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4-7).

Elastikiyet testinde ise, en yüksek sayısal değerin ökaliptol içeren jellerde ($FT4_K$) görüldüğü (Tablo 4-7), bu değerin (0,978) diğerlerinden yüksek olduğu saptanmıştır. Elastikiyet sayısal değeri ne kadar yüksek olursa jelin elastikiyetinin o kadar düşük olacağı literatürde bildirilmiştir (Jones 1996).

Jel formülasyonlarının ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) koheziflik değerinin düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4-7). Koheziflik değeri düşük olan jellerin homojen bir film oluşturmada etkin olduğu literatürde kayıtlıdır (Jones 1997). Çalışmamızda, jellerin kohezifliğinin kullanılan polimer ve penetrasyon arttırıcı tipinden etkilenmediği ve jeller arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$) da saptanmıştır. Seçilen jel formülasyonlarının ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) adeziflik ve sıkışabilirlik değerinin birbirlerine yakın olduğu saptanmıştır.

Kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal film formülasyonlarının ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) içerdiği ondansetron hidroklorür miktar tayini sonuçları %93- 103 arasında (Tablo 4-11) bulunmuştur. Bu bulgu da Amerikan Farmakopesi'nin verdiği limitler içindedir (USP 31 2008).

Kitozan ve sodyum aljinat kontrol transdermal filmleri (K1 ve K2) üzerinde yapılan biyoadeziflik testi bulgularına göre; kitozan ile hazırlanan formülasyonların daha yüksek biyoadeziflik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4-12). Aynı kontrol filmleri üzerinde yapılan elastikiyet testi bulgularına göre; kitozan içeren formülasyonun elastikiyet değerinin sodyum aljinat içeren formülasyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal filmin cilde daha fazla yapışabileceği beklenmektedir.

Kitozan ve sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan kontrol formülasyonlarından (K1 ve K2) ondansetron hidroklorürün çözünme testi profilleri karşılaştırıldığında; kitozan ve sodyum aljinat filmlerin (K1 ve K2) benzer çözünme profillerine sahip olduğu; ancak kitozan polimeri (K1) ile hazırlanan formülasyonun diğer formülasyona göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha hızlı salım profili gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4-12). Bunun nedeni, filmlerin oluşturulmasında kullanılan jelin mekanik özelliklerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Domuz derisinden permeasyon çalışmaları öncelikle kitozan ve sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan kontrol formülasyonları (K1 ve K2) kullanılarak yapılmıştır. Bu formülasyonlardan ondansetron hidroklorürün Franz hücresi kullanılarak domuz derisinden 24 saat süre ile geçişine ait salım profilleri incelendiğinde; kitozan ile hazırlanan transdermal filmlerden etkin maddenin geçişinin sodyum aljinatlı formülasyona kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştr ($p<0.05$). Bu bulgu *in vitro* çözünme testi sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal film formülasyonlarından ($FT1_K$, $FT4_K$, $FT7_K$) ondansetron hidroklorürün Franz hücresi kullanılarak yapılan domuz derisinden 24 saat süre ile geçişine ait salım profilleri incelendiğinde; kitozan polimeri ile hazırlanan ve ökaliptol içeren $FT4_K$ formülasyonun yüksek oranda etkin madde salımı gerçekleştirdiği saptanmıştır. Nerolidol ve limonen içeren formülasyonların

($FT1_K$, $FT7_K$) ise kontrol formülasyonu (K2) ile yakın salım profiline sahip oldukları görülmüştür (Şekil 4-13, Şekil 4-14). Literatür verilerinde terpenlerin hem hidrofilik hem de lipofilik etkin maddelerin deriden geçişinde etkin olduğu bildirilmiştir (Ofner 2007, Güngör 2008, Okyar 2008).

Stratum corneum üzerinde gerçekleştirilen spektroskopik çalışmalarda, hidrofobik alkil zincirlerinden kaynaklanan lipit absorbansları önemli bilgiler sağlamaktadır. Stratum corneum daki hücrelerarası lipitlerin alkil zincir düzeninde gerçekleşen bozulmalar, karbon-hidrojen (CH_2) asimetrik (2920 cm^{-1}) ve simetrik (2850 cm^{-1}) gerilme bantlarının dalga numaralarının daha yüksek değerlere kaymasına (blue shift) neden olur (Naik 1997, Gay 1994, Harrison 1996).

Çalışmamızda, kontrol amaçlı kullanılan ve herhangi bir formülasyon uygulaması yapılmayan deri örneğinde asimetrik ve simetrik gerilme bantları 2918.44±0.57cm^{-1} ve 2850.91±0.33cm^{-1} de saptanırken, özellikle ökaliptol içeren formülasyonun uygulanması bu absorbanslara ait piklerde daha yüksek dalga numarasına (yaklaşık 2 cm^{-1}) bir kaymaya neden olmuştur.

Genel olarak, CH_2 simetrik gerilme bandına ait dalga numarasının 2850 cm^{-1} i geçmemesi, hekzagonal tip çifte tabakalı yapılar için karakteristiktir ve düzenli alkil zincirlerine işaret eder. Dalga numarasının 2852-2854 cm^{-1} arasında bulunması sıvı kristalize faz durumunun göstergesi olmaktadır (Gay 1994). Bu durumda, *stratum corneum* hücrelerarası lipitlerinin düzeni bozulmuş, hidrokarbon zincirlerinde hareketlilik ve derinin geçirgenliği artmıştır.

1740 cm^{-1} absorbanslar, lipitlerin C=O gerilme bandından kaynaklanır ve deride yer alan yağ asitleri açısından karakteristiktir (Harrison 1996). Uygulama yapılmayan kontrol derisinde 1741.31±3.40cm^{-1} de saptanırken, kitozan ile hazırlanan transdermal filmlerin uygulanması sonucunda bu absorbansa ait pik deteksiyon limitinin altına inmiştir.

Sonuç olarak; ön formülasyonlarla birlikte toplam 47 formülasyonun yapıldığı bu çalışmada;

- %4,5 sodyum aljinat, %7,5 propilen glikol, (%1 Tween 80 ve %1 oranında nerolidol, limonen, terpinolen, ökaliptol) kullanılması ile ondansetron

hidroklorür içeren uygun transdermal filmlerin formülasyonların hazırlanabildiği,

- Sodyum aljinat polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerin kalınlıklarının 0,47-0,67 mm arasında, ağırlık sapmalarının %2,0 den az ve etkin madde miktarlarının %93-103 arasında olduğu,
- Denenen terpenler arasında mentol içeren transdermal formülasyonlarda kristallenme gözlendiği ve dolayısıyla etkin maddeli filmlerin hazırlanmasında kullanılmadığı,
- Yüksek molekül ağırlıklı kitozanın jel yapıcı özelliğinin daha iyi olduğu ve %3 (a/a) konsantrasyonda transdermal film hazırlanmasında kullanılabileceği,
- Yüksek molekül ağırlıklı kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerin oluşturulması için laktik asidin, asetik aside göre daha uygun olduğu,
- Kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal filmlerin kalınlıklarının 0,10 -0,15 mm arasında, ağırlık sapmalarının %2,0 den az ve etkin madde miktarlarının %93-103 arasında olduğu,
- Kitozan ve sodyum aljinat ile hazırlanan kontrol transdermal filmleri üzerinde yapılan biyoadeziflik testi bulgularına göre; kitozan içeren formülasyonun biyoadeziflik değerinin sodyum aljinat içeren formülasyona göre daha yüksek olduğu, dolayısıyla bu formülasyonların cilde daha fazla yapışabileceği,
- Kitozan ve sodyum aljinat ile hazırlanan kontrol transdermal filmleri üzerinde yapılan elastikiyet testi bulgularına göre; kitozan içeren formülasyonun elastikiyet değerinin sodyum aljinat içeren formülasyona göre daha yüksek olduğu ($p<0.05$),
- Kitozan ve sodyum aljinat ile hazırlanan kontrol transdermal filmlerinden ondansetron hidroklorürün *in vitro* salım değerleri ve *ex vivo* domuz derisinden yapılan permeasyon çalışmalarına göre; kitozanlı filmlerden etkin madde geçiş miktarının daha fazla olduğu,
- Kitozan polimeri ile hazırlanan transdermal film formülasyonlarından ökaliptol içeren filmlerin diğer formülasyonlara göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek salım profili gösterdiği,
- Yapılan AT-IR çalışmalarına göre de ökaliptol içeren transdermal formülasyonların asimetrik ve simetrik gerilme bandlarına ait pikleri arttırdığı,

yani stratum corneum geçirgenliğini arttırdığı, kitozan polimerinin stratum corneumdaki yağ asitlerinin yapısını bozduğu

saptanmıştır.

Bu çalışmada; ondansetron hidroklorürün kitozan doğal polimeri kullanılarak matriks tipi transdermal filmlerinin hazırlanabileceği ve penetrasyon arttırıcı olarak terpen sınıfından ökaliptol'ün formülasyonda yer alabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

Ağabeyoğlu İ., Transdermal Sistemler. Gürsoy A.Z., Editör. *Kontrollü Salım Sistemleri*. İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 2002; 239-259.

Al-Saidan S.M., Krishnaiah Y.S., Chandrasekhar D.V., Lalla J.K., Rama B., Jayaram B., Bhaskar P., *Formulation of an HPMC gel drug reservoir system with ethanol-water as a solvent system and limonene as a penetration enhancer for enhancing in vitro transdermal delivery of nicorandil*. Skin Pharmacol Physiol, 2004; 17 (6), 310-20.

Aoyagi T., Terashima O., Suziki N., Matsui K., Nagase Y., *Polymerization of benzalkonium chloride-type monomer and application to percutaneous drug absorption enhancer*. Journal of Controlled Release, 1990; 13, 63-71.

Aoyagi T., Terashima O., Nagase Y., Matsui K., *Preparation of a polymer containing hexadecylpyridinium bromide groups and its utilization as a transdermal drug penetration enhancer*. 1991; Polymer 32, 2106-2111.

Aqil M., Ahad A., Sultana J., Ali A., *Status of Terpenes as skin penetration enhencers.* Drg Discovery Today, Volume 12, Numbers, 2007; 23/24, 1061- 1067.

Arellano A., Sontoya S., Martin C., Ygartua P., *Enhancing Effect of terpenes on the in vitro percutaneous absorption of diclofenak sodium*. International Journal of Pharmaceutics, 1996; 130, 141-145.

Arı A., *Histolojik Olarak Mide Kanseri ile Helicobacter Pylori Arasındaki İlişki*. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniği (Şef: Kaygusuz A.), İstanbul, 2006.

Azhdarinia A., Yang D., Yu D.F., Mendez R., Oh C., Kohanim S., Bryant J., Kim E.E., *Regional radiochemotherapy using in situ hydrogel*. Pharmacological Research, 2005; 22, 776-783.

Babita K., Kumar V., Rana V., Jain S., Tiwory A.K., *Thermotropic and Spectroscopic Behaviour of Skin: Relationship with Percutaneous Permeation*
Enhancement. Current Drug Delivery, 2006; 3, 95-113.

Barry B.W., *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*., New York, Marcel Dekker, 1983.

Barry B.W., *Is transdermal drug delivery research still important today*. DDT, 2001, 6-19, 967-971.

Barry B.W., *Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery,* European Journal of Pharmaceutical Sciences 14 (2001) 101-114

Barry B.W., *Lipid-Protein-Partitioning theory of skin penetration enhancers*. Journal of Controlled Release, 1991; 15, 237-248.

Barry B.W., *Mode of Action of Penetration Enhancers in Human Skin*. Journal of Controlled Release, 1987; 6, 85-97.

Barry B.W., Johnson P., Lloyd-Jones J.G., Editörler., *Transdermal Drug Delivery Systems Fundamentals and Techniques*. Chichester, Ellis Horwood Publishers, 1987; 200–223.

Barry B.W., Williams A.C., *Human skin penetration enhancement: the synergy of propylene glycol with terpenes* , Proceedings of the 16th International Symposium on Controlled Release Bioactive Material, Chicago, USA, 1989; 33-34

Bektaş A., *Nifedipinin Doğal Polimerler ile Transdermal Formülasyonlarının Hazırlanması Üzerine Çalışmalar.* Danışman Prof. Dr. Yıldız Ö.E., İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2004.

Bommannan D., Potts R.O., Guy R.H., *Examination of the effect of ethanol on human stratum corneum in vivo using infrared-spectroscopy*. Journal of Controlled Release, 1991; 16, 299-304.

Brain K.R., Green D.M, Dykes P.J., Marks R., Bola T.S., *The Role of Menthol in Skin Penetration from Topical Formulations of Ibuprofen 5% in vivo*. Skin Pharmacol Physiol, 2006; 19, 17-21.

Brancaleon L, Bamberg MP, Skamaki T, Kollias N. *Attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy as a possible method to investigate biophysical parameters of stratum corneum in vivo*. J Inv Dermatol 2001; 116 (3): 380-86.

Brown M.B., Martin G.P., Jones S.A., Akomeah F.K., *Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects*. Drug Delivery, 2006; 13, 175-187.

Bruneton J., Monoterpenes and Sesquiterpenes, *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, Paris, Lavoisier Publishing, 1995; 405-466.

Büyüktimkin N., Büyüktimkin S., Rytting J.H., *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement*. Ghosh T.K. ve Pfister W.R., Yum S.I., Editörler. Interpharm Press, 1997; 357-367.

Cal K., Kupiec K., Sznitowska M., *Effect of physochemical properties of cyclic terpenes on their ex vivo skin absorption and elimination kinetics.* Journal of Dermatological Science, 2006; 41, 137-142.

Cerchiara T., Luppi B., Bigucci F., Orienti I., Zecchi V., *Physically crosslinked chitosan hydrogels as topical vehicles for hydrophilic drugs*. J. Pharm. Pharmacol., 2002; 54, 1453-1459.

Clearly G.W., *Transdermal controlled – release systems. In Medical Applications of Controlled Release.* Langer R.S. ve Wise D. L., Editörler. Boca
Raton FL, CRC Press, Inc., 1984; 1, 203-251.

Chien Y.W., *Transdermal systemic drug delivery recent development and future prospect*s., S.T.P. Pharma Sciences 1 (1) 5.23 1991

Cho E., Gwak H., Chun I., *Formulation and Evaluation of Ondansetron Nasal Delivery Systems*, International Journal of Pharmaceutics 349 (2008) 101-107

Cohen S., Lobel E., Trevgoda A., Peled Y., *A novel in situ forming ophthalmic drug delivery system from alginates undergoing gelation in the eye*. Journal of Controlled Release, 1997; 44, 201-208.

Conaghey O.M., Corish J., Corrigan O.I., *The release of nicotine from a hydrogel containing ion exhange resins*. International Journal of Pharmaceutics, 1998; 170, 215-224.

Coviello T., Matricardi P., Marianecci C., Alhaique F., *Polysaccharide hydrogels for modified release formulations*. Journal of Controlled Release, 2007; 119, 5-24.

Değim T., Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar. Acartürk F., Ağabeyoğlu İ., Çelebi N., Değim T., Değim Z., Doğanay T., Takka S., Tırnaksız F., Editörler. *Modern Farmasötik Teknoloji.* Ankara, Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, 2007; 337-354.

Denyer S.P., Guy R.H., Hadgraft J., Hugo W.B., *The microbial degradation of topically applied drugs*. J. Pharm. Pharmacol., 1985; 37-89.

Dimas D.S., Dallas P.P., Rekkas D.M., *Use of an $8^1 3^2$ Asymmetrical Factorial Design for the In Vito Evaluation of Ondansetron Permeation Through Human Epidermis,*Pharmacutical Development and Technology, Vol 9. No. 1, pp. 39-48, 2004

Ding P., Xu H., Wei G., Zheng J., *Microdialtysis Sampling Coupled to HPLC for Transdermal delivery study of Ondasetron Hydrochloride in Rats*. Biomed Chromatogr. 2000 May; 14 (3): 141-3

El-kattan A.F., Asbill C.S., Kim N., Michniak B.B., *The effects of terpene enhancer lipophilicity on the percutaneous permeation of hydrocortisone formulated in HPMC gel systems*. International Journal of Pharmaceutics, 2000; 198, 179-189.

El-kattan A.F., Asbill C.S., Kim N., Michniak B.B., *The effects of terpene enhancers on percutaneous permeation of drugs with different lipophilicities.* International Journal of Pharmaceutics, 2001; 215, 229-240.

Elias P.M., *Epidermal lipids, membranes, and keratinization*. Int. J. Dermatol., 1981; 20, 1-19.

Erdal M.S., *Vernix Caseosa'nın İnsan Derisi ile Etkileşiminin Biyofiziksel Yöntemler Kullanılarak Araştırılması*. Dermatoloji, Türkiye Klinikleri, 2007; Cilt 17, Sayı 3, 171-179.

Erdal M.S., *Yeni Topikal Etkili Bariyer Krem Formülasyonlar Hazırlanması Amacıyla Vernix Caseosa Yapısı ve İnsan Derisiyle Etkileşimleri Üzerinde Çalışmalar*. Danışman: Prof Dr. Araman O.A., İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi, 2005.

Fang J.Y., Hung C.F., Chiu H.C., Wang J.J., Chan T.F., *Efficacy and irritancy of enhancers on the in vitro and in vivo percutaneous absorbtion of curcumin,* J. Pharm. Pharmacol. 55 2005; 593-601

Gao S., Singh P., *In vitro percutaneous absorption enhancement of a lipophilic drug tamoxifen by terpenes*. International Journal Controlled Release, 1998; 51, 193-199.

Gao S., Singh J., *Mechanism of transdermal transport of 5-fluorouracil by terpenes:carvone, 1,8-cineole, and thymol*. International Journal of Pharmaceutics, 1997; 154, 67-77.

Gay C.L., Guy R.H., Golden G.M., Mak V.H.W., Francoeur, M.L., *Characterization of low temperature lipid transitions in human stratum corneum*. J Inv Dermatol 1994; 103 (2): 233-39.

Guy R.H., *Current status and future prospects of transdermal drug delivery.* Pharm. Res. 1996; 13:1765-1769

Godwin D.A., Michniak B.B., *Influence of Drug lipophilicity on terpenes as transdermal penetration enhancers.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 1999; 25-8, 905-915.

Godwin D. A., Michniak B.B., Player M.R., Sowell J.W., *Transdermal and Dermal Enhancing activity of pyrolidones in hairless mouse skin.* International Journal of Pharmaceutics, 1997; 155, 241-250.

Golden G.M., McKie J.E., Potts R.O., *Role of S.C. lipid fluidity in transdermal flux.*. Journal of Pharmaceutical Science, 1987; 76, 25-28

Grasso P., Some *aspects of the role of skin appendages in percutaneous absorbtion,* J.Soc. Cosmet. Chem 1972; 22; 523-534

Güngör S., Okyar A., Toker S.R, Baktır g. and Ozsoy Y. *Ondansetron-loaded biodegradable microspheres as a nasal sustained delivery dydtem: In vitro/in vivo studies* Pharmaceutical Development and Tecnology, 2009, 1-8

Güngör S., Bektas A., Alp F.I.; Uydes-Dogan B.S.; Özdemir O.; Araman A.; Özsoy Y., *Matrix-type transdermal patches of verapamil hydrochloride: in vitro permeation studies through excised rat skin and pharmacodynamic evaluation in rats*. Pharm. Dev. Tech., 2008; 13, 283-289.

Güngör S., *Nimesulidin Jel Tipi Farmasötik Preparatlarının Hazırlanması ve Stabilitesi Üzerine Çalışmalar*. Danışman: Prof. Dr. Nazan Bergişadi, İstanbul, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2001.

Gürsoy A.Z., *Kontrollü Salım Sistemleri.* Gürsoy A.Z., Editör. Farmasötik Teknoloji, İstanbul, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 2004; 409-422.

Gwak. H.S., Oh I. S. and Chun I.K, Transdermal Delivery of Ondasetron Hydrochloride: *Effects of Vehicles and Penetration Enhancers, Drug Develepment and Industrial Pharmacy,* Vol 30, No 2 2, pp. 187-194, 2004

Gwak. H.S., Oh I. S. and Chun I.K, In vitro Percutaneous Absorption of Ondansetron Hydrochloride from Pressure-Sensitive Adhesive Matrices Through Hairless Mause Skin, 2003 Aug; 26(8): 644-8

Hadgraft J., Peck J., Williams D.G., Pugh W.J., Allan G., *Mechanisms of action of skin penetration enhancer retarders: azone and analogues*. International Journal of Pharmaceutics, 1996; 141, 17-25.

Hadgraft J., *Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery*. International Journal of Pharmaceutics, 1999; 184, 1-6.

Harrison JE, Groundwater PW, Brain KR, Hadgraft J. *Azone induced fluidty in human stratum corneum. A fourier transform infrared spectroscopy investigation using the perdeuterated analouge*. J Controlled Release 1996; 41 (3): 283-90.

Heinrich M., Barnes J., Gibbons S., Williamson E.M., Terpenes, Green E., Editor. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy, Spain, Churchill Livingstone, 2004; 78-91.

Higuchi T., Curr. Prob. Dermatol., With permission of Karger S., AG Basel, Switzerland, 1978; 7, 121.

Jager M.W., Ponec M., Bouwstra J.A., *The Lipid Organization in Stratum Corneum and Model Systems Based on Ceramides*. Touitou E ve Barry BW., Editörler. Enhancement in Drug Delivery, Boca Raton, CRC Press, 2007; 4-11, 217-232.

Jones D.S., Woolfson A.D., Djokic J., Coulter W.A., *Development and mechanical characterization of bioadhesive semi-solid, polymeric systems containing tetracycline for the the treatment of periodontal disease*. Pharm Res. 1996; 13, 1734-1738.

Jones D.S., Woolfson A.D., Brown A.F., O'Neill M.J., *Mucoadhesive, syringeable drug delivery systems for controlled application of metronidazole to the periodontal pocket: in vitro release kinetics, syringeability, mechanical and mucoadhesive properties*. J Control Rel. 1997; 49, 71-79.

Jungbauer F.H.W., Coenraads P.J., Kardaun S.H., Toxic hygroscopic contact reaction to N-methyl-2-pyrrolidone, Contact Dermatitis (45) 2001; 303-304

Kayaalp S.O., *Ondansetron hidroklorür*. Kayaalp S.O., Editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2002; 1573.

Kalia Y.G., Guy R.H., *Modeling transdermal drug release*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001; 48, 159-172.

Kang L., Yap C.W., Lim P.F.C., Chen Y.Z., Ho P.C., Chan Y.W., Wong G.P, Chan S.Y., *Formulation Devolopment of transdermal dosage forms:Quantitative structure-activity relationship model for predicting activities of terpenes that enhance drug penetration through human skin*. Journal of Controlled Release, 2007; 120, 211-219.

Karande P., *Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals*, Biochimica et Biophysica Acta 2009; 2362-2373

Karande P., et al., *Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102 (13), 2005; 4688-4693

Keith A.D., *Polymer matrix considerations for transdermal devices*., Drug Dev. Ind. Pharm.,9, 605. 1983

Kim N., El-Khaili M., Henary M.M., Strekowski G., Michniak B.B., *Percutaneous penetration enhancement activity of aromatic S, S,- dimethyliminosulfuranes*. International Journal of Pharmaceutics, 1999; 99, 51- 58.

Kim C. K., Kim J.J., Chi S. C.. Shim C. K., *Effect of fatty acids and urea on the penetration of ketoprofen through rat skin*. International Journal of Pharmaceutics, 1993; 8, 17-24.

Kitagawa S., Hosokai A., Aseda Y., Yamamoto N., Aneko Y., Matsuoka M., *Permeability of benzoic acid derivatives in excised guinea pig dorsal skin and the effects of l-mentol*. International Journal of Pharmaceutics, 1998; 161, 115- 122.

Krishnaiah Y.S.R., Kumar M.S, Raju V., Lakshmi M. Rama B. *Penetration- Enhancing Effect of Ethanolic Solution of Menthol on Transdermal Permeation of Ondansetron Hydrochloride Across Rat Epidermis*, Drug Delivery, 15-227-234, 2008

Krishnaiah Y.S.R., Al-Saidan S.M., Chandrasekhar D.V., Satyanarayana V., *Bioavailability of nerodilol-based transdermal therapeutic system of nicorandil in human volunteers*, Journal of Controlled Release, 2005; 106 (1-2), 111-112.

Krishnaiah Y.S., Satyanarayana V., Bhaskar P., *Effect of limonene on the in vitro permeation of nicardipine hydrochloride across the excised rat abdominal skin*. Pharmazie, 2002; 57 (12), 842-847.

Krishnaiah Y.S.R., Satyanarayana V., Bhaskar P., *Influence of limonene on the bioavailability of nicardipine hydrochloride from membrane-moderated transdermal therapeutic systems in human volunteers*, International Journal of Pharmaceutics, 2002; 247 (1-2), 91-102.

Krishnaiah Y.S., Al-Saidan S.M., Jayaram B., *Effect of nerodilol, carvone and anethole on the in vitro transdermal delivery of selegiline hydrochloride*. Pharmazie, 2006; 61 (1), 46-53.

Krishnaiah Y.S., Al-Saidan S.M., Chandrasekhar D.V., Rama B., *Effect of nerolidol and carvone on in vitro permeation of nicorandil across rat epidermal membrane*., Drug Dev Ind Pharm, 2006; 32 (4), 423-35.

Krishnaiah Y.S., Chandrasekhar D.V., Rama B., Jayaram B., Satyanarayana V., Al-Saidan S.M., *In vivo evaluation of limonene-based transdermal therapeutic system of nicorandil in healthy human volunteers*. Skin Pharmacol Physiol, 2005; 18 (6), 263-272.

Krishnaiah Y.S., Bhaskar P., Satyanarayana V., *In vitro percutaneous permeability enhancement of nimodipine by limonene across the excised rat abdominal skin*. Pharmazie, 2004; 59 (12), 942-947.

Krishnaiah Y.S., Bhaskar P., Satyanarayana V., *Effect of PEG6000 on the In viro and In vivo Transdermal Permation of Ondansetron Hydrochloride from EVA1802 Membranes*. Pharmaceutical Development and Technology 14:53-64, 2009

Krishnaiah Y.S., Al-Saidan S.M., *Limonene enhances the in vitro and in vivo permeation of trimetazidine across a membrane-controlled transdermal therapeutic system*. Curr Drug Deliv., 2008; 5 (1), 70-76.

Krishnaiah Y.S., Satyanarayana V., Karthikeyan R.S., *Penetration enhancing effect of menthol on the percutaneous flux of nicardipine hydrochloride through excised rat epidermis from hydroxypropyl cellulose gels*. Pharm Dev Technol., 2002; 7 (3), 305-315.

Krishnaiah Y.S., Bhaskar P., *Studies on the transdermal delivery of nimodipine from a menthol-based TTS in human volunteers*. Curr Drug Deliv., 2004; 1 (2), 93-102.

Krishnaiah Y.S., Al-Saidan S.M., *Transdermal permeation of trimetazidine from nerodilol-based HPMC gel drug reservoir system across rat epidermis*, Med Princ Pract., 2008; 17 (1), 37-42.

Kydonieus A.F., *Controlled-Release Technologies:Methods, Theory, and Applications*. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc., 1987; 213.

Lam Y.W.F, Javors M.A. Ait-Daoud N. Roache J.D. Johnson B.A.*Relative Bioavailability of an Extemporaneous Ondasetron 4 mg Capsule Formulation versus Solution,* Pharmacotherapy 2004;24(4):477-481

Lim P.F.C., Liu X.Y., Kang L., Ho P.C.L., Chan Y.W., Chan S.Y., *Limonene GP1/PG organogel as a vehicle in transdermal delivery of haloperidol*. International Journal of Pharmaceutics, 2006; 311, 157-164.

Lin S.S., Ueng S.W., Lee S.S., Chan E.C., Chen K.T., Yang C.Y., Chen C.Y., Chan Y.S., *In vitro elution of antibiotic from antibiotic impregnated biodegradable calcium alginate wound dressing*. J. Trauma, 1999; 47, 136-141.

Lipp R., Laurent H., Günther C., Riedl J., Esperling P., Tauber U., *Prodrugs of gestodene for matrix-type transdermal drug delivery systems,* Pharmaceutical Research Vol. 15, No. 9, 1988; 1419-1424

Lopergolo L.C., Lugao A.B., Catalani L.H., *Direct UV photocrosslinking of poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) to produce hydrogels*. 2003; Polymer 44, 6217-6222.

Magnusson B.M., Runn P., Karlsson K., Koskinen L.O.D., *Terpenes and ethanol enhance the transdermal permeation of the tripeptide thyrotropin releasing hormone in human epidermis*. International Journal of Pharmaceutics, 1997; 113-121.

Mashru R.C Sutariya V. B. Sankalia M.G. and Sankalia J. M., *Effect of pH on In Vitro Permeation of Ondansetron Hydrchloride Across Porcine Buccal Mucosa,* Pharmaceutical Development and Technology 10:241-247, 2005

Merc Index, 13th Ed., Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ, 2001; 1094

Minghetti Y., Cilurzo F., Tosi L., Casiraghi A., Montanari L., *Design of a new water-soluble pressure-sensitive adhesive for patch preparation*. AAPS Pharmaceutical. Science Technologies, 2003; 4, E8.

Moffat A.C., Jackson J.V., Moss M.S., Widdop B., *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*. The Pharmaceutical Press, 1986; 776-777.Hadgraft J., *Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery*. International Journal of Phamraceutics, 1999; 184, 1-6.

Moghimi H.R., Williams A.C., Barry B.W., *A lamellar matrix model for stratum corneum intercellular lipids. V. Effects of terpene penetration enhancers on the structure and thermal behaviour of the matrix*. International Journal of Pharmaceutics, 1997; 146, 41-54.

Naik A, Guy RH. *Infrared Spectroscopic and Differential Scanning Calorimetric Investigations of the Stratum Corneum Barrier Function*. In: Potts RO, Guy RH, . Mechanisms of Transdermal Drug Delivery. NY: Marcel Dekker; 1997. p. 87-162.

Naik A., Kalia Y.N., Guy R.H., *Transdermal Drug Delivery: overcoming the skin's barrier function.* PSTT, 2000; 3, 318-326.

Nokhodchi A., Sharabiani K., Rashidi M.R., Ghafourian T., *The effect of terpene concentrations on the skin penetration of diclofenac sodium*. International Journal of Pharmaceutics, 2006; 1-9.

Obata Y.T., *Combined effect of cyclic monoterpenes and ethanol on percutaneous absorption of diclofenac sodium*. Drud Des. Deliv., 1991; 89, 191- 198.

Obata Y.T., Ashitaka y., Kikuchi S., Isowa K.., Takayama K., *A Statistical Approach to the Development of a Transdermal Delivery System for Ondansetron,* International Journal of Pharmacutics 399 (2010) 87-93

Ofner C.M., Klech-Gelotte C.M., *Gels and Jellies*. Swarbrick J., Editör. Encyclopedia of Pharmaceutical Tecnology Third Edition Volume 1, USA Newyork, Informa Healhcare, 2007; 2, 1875-1890.

Okyar A., Yıldız A., Aksu B., Çınar C., Özsoy Y., Baktır G., *Effect of Terpenes as Penetration Enhancers on Percutaneous penetration of Tiaprofenic Acid through Pig Skin*, Acta Pharmaceutical Science, 2008; 50, 247-256.

Ommaty R., *Vademecum + ATC Index*. Ankara, Feryal Matbaası, 2006; 692-693 ve 882.

Panchagnula R., *Transdermal delivery of drugs.* Indian J. Pharm. 29, 1997;140-156

Padula C., Nicoli S., Colombo P., Santi P., *Single-layer transdermal film containing lidocaine: Modulation of drug release*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007; 66, 422-428.

Park E.S., Chang S.J., Rhee Y.S., Chi S.C., *Effects of adhesives and permeation enhancers on the skin permeation of captopril.* Drug Dev. Ind. Pharm., 2001; 27, 975-980.

Pasparakis G., Bouropoulos N., *Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate-chitosan beads.* International Journal of Pharmaceutics, 2006; 323, 34-42.

Pfister W.R., Hsieh D.S.T., *Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems, Part l: Selection and Formulation Considerations*. Pharmaceutical Tecnology,1990; 132-140.

Pershing L.K., Lambert L.D., Knutson K., *Mechanism of ethanol enhanced estradiol permeation across human skin in vivo. Pharm Press, 1990; 7, 170-175.*

Pitre D., Stradi R., *Ondansetron Hydrochloride*. In Florey K, Editör. Analytical Profiles of Drug Substance, San Diago, CA, Academic Press, 1987; 16, 327-360.

Prasad R., Koul V., Anand S., Khar R.K., *Effect of DC/mDC iontophoresis and terpenes on transdermal permeation of methotrexate*:*IN vitro study*. International Journal of Pharmaceutics, 2007; 333, 70-78.

Ramirez Rigo M.V., Allemandi D.A., Manzo R.H., *Swellable drugpolyelecrolyte matrices (SDPM) of alginic acid characterization and delivery properties.* International Journal of Pharmaceutics, 2006; 322, 36–43.

Ranade V.V., *Role of polymers in drug delivery*. Ranade V.V., ve Hollinger M.A., Editörler. Drug Delivery Systems – Second Edition, Boca Raton, CRC Press, 2004; 3, 1-52.

Ranade V.S. ve Hollinger M.A, *Transdermal Drug Delivery, Drug Delivery Systems:Second Edition*. Boca Raton London New York Washington, CRC *Press LLC, DC, 2004; 6, 1-42.*

Ranade V.V., *Transdermal drug delivery*. Ranade V.V. ve Hollinger M.A., Editörler. Drug Delivery Systems – Second Edition, Boca Raton, CRC Press, 2004; 6, 1-42.

Remon J.P., *Absorption Enhancers*. Swarbrick J., Editör. Encyclopedia of Pharmaceutical Tecnology Third Edition Volume 1, USA Newyork, Informa Healhcare, 2007; 1, 13-19.

Riviere J.E., *Biological Factors in Absorbtion and Permeation*, Cosmetics Toiletries 1990; 105; 85-93

Robbers J.E., Speedie M.K., Tyler V.E., Pectin, Balado D., Editor *Pharmaccognosy and Pharmacobiotechnology,* Baltimore, Williams & Wilkins Press, 1996; 3, 47.

Robbers J.E., Speedie M.K., Tyler V.E., Terpenoids, Balado D., Editor. *Pharmaccognosy and Pharmacobiotechnology,* Baltimore, Williams & Wilkins Press, 1996; 6, 81.

Robbers J.E., Speedie M.K., Tyler V.E., Terpenoids, Balado D., Editor. *Pharmaccognosy and Pharmacobiotechnology,* Baltimore, Williams & Wilkins Press, 1996; 6, 85.

Robbers J.E., Speedie M.K., Tyler V.E., Terpenoids, Balado D., Editor. *Pharmaccognosy and Pharmacobiotechnology,* Baltimore, Williams & Wilkins Press, 1996; 6, 80-99.

Rolland A., *Particulate Carriers in Dermal and Transdermal Drug Delivery: Myth or Reality?,* Pharmaceutical Particulate Carriers, 1993; 367-417

Roy S.D., *Preformulation Aspects of Transdermal Drug Delivery Systems*. Ghosh T.K. ve Pfister W.R., Yum S.I., Editörler. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, 1997; 139-143.

Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J., *Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th Ed.* The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, London, 2000.

Roseman T.J., Bennett R.M., Biermacher J.J., Tutle M.E. and Spılman C.H. *Design criteria for carbopost methyl controlled release devices*., Proc. Int'l Symp control. Rel. Bio. Mat. 11, 50, 1984

Santoyo S., Ygartua P.; *Effect of skin pre-treatment with fatty acids on percutaneous absorbtion and skin retention of piroxicam after its topical application*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2000; 245-250

Sechoyo O., Tissie G., Sebastian C., Maurin F., Driot J.Y., Trinquand C., *A new long acting ophthalmic formulation of carteolol containing alginic acid*. International Journal of Pharmaceutics, 2000; 207, 109-116.

Siddiqui O., *Physicochemical, Phisiological, and Mathematical Considerations in Optimizing Percutaneous Absortion of Drugs*, Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. 1989; 6;1-39

Sridevi S., Chary M.G., Krishna D.R., Diwan P.V., *Pharmacodynamic evaluation of transdermal drug delivery system of glibenclamide in rats*, Indian Journal of Pharmacology 2000; 32: 309-312

Sunil T.K., Panchagnula R., *Effect of L-menthol and 1,8-cineole on phase behavior and molecular organization of SC lipids and skin permeation of zidovudine*. Journal of Controlled Release, 2005; 102, 59-70.

Swain IK., Pattnaik S., Sahu S.C. Patnaik K.K. Mallick S., *Drug in adhesive type transdermal matrix systems of ondansetron hydrochloride: optimization of permeation pattern using responde surface methodology,* Journal of Drug Targetting, 2010; 18 (2): 106-114

Takahashi K., Rytting J.H., *Novel Approach to Improve Permeation of Ondansetron Across Shed Snake Skin as a Model Membrane,* J Pharm Pharmacol. 2001 Jun; 53(6): 789-94

Tang Y.D., Venkatraman S.S., Boey F.Y.C., Wang L.W., *Sustained Release of hyrophobic drugs from a floating dosage form*. International Journal of Pharmaceutics, 2007; 336, 159-165.Higuchi T., Curr. Prob. Dermatol., With permission of Karger S., AG Basel, Switzerland, 1978; 7, 121.

Taşpınar A., *Deri hastalıklarında ön bilgiler,* A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı:932 Ankara 1976

The United States Pharmacopeia 24 / The National Formulary 19, Pharmacopeial Convention:Rockville, MD, 2000; 2111-2112.

Tripod (2008, Temmuz). *HLB Values of Some Surfactants*, Erişim 07.07.2008, http://www.pharmcal.tripod.com/ch17.htm

Trumen T.M., Urtti-Acta A., *Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery*. Pharmaceutica Fennica, 1992; 101, 3-10.

Tzschentke T. M., *Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction*. Psychopharmacology, 2002; 161, 1- 16.

USP 31, 26th Edition, Council of Experts and published by the Board of Trustees, *Validation of Compendial Procedures*. 20852 Twinbrook Parkway Rockwille, 2008; 3, 683-686.

USP 31, 26th Edition, Council of Experts and published by the Board of Trustees, *Transdermal Delivery Systems – General Drug Release Standarts*. 20852 Twinbrook Parkway Rockwille, 2008; 1, 275-278.

Valenta C., Auner B.G., *The use of polimers for dermal and transdermal delivery.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2004; 58, 279-289.

Valenta C., Christen B., Bernkop-Schnuerch A., *Chitosan-EDTA conjugate: a novel polymer for topical used gels*. J. Pharm. Pharmacol., 1998; 50, 1-8.

Van Buskirk G.A. ve ark., *Scale-up of adhesive transdermal drug delivery systems*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1997; 44, 327-331.

Vasil'ev A.E., Krasnyuk I.I., Ravikumar S., Tokhmakchi V.N., *Drug synthesis methods and manufacturing technology*., Pharmaceutical Chemistry Journal 2001

Vasil'ev A.E., Plate N.A., Feldstein M.M et al.,Rf Patent No 1705319 (1987); Byull. Izobret., No 2., (1996)

Venkatraman S., Gale R. *Skin adhesives and skin adhesion 1. Transdermal drug delivery systems, Biomaterials* 19 (1998) 1119-1136

Walters K.A. ve Brain K.R., *Dermatological Formulations and Transdermal Systems*. Walters K.A., Editör. Dermatological and Transdermal Formulations, NewYork Basel, Marcel Deccer, 2002; 7, 1-81.

Wikipedia (2010). Terpene, Erişim 13.04.2008,http://www.tr.wikipedia.org/wiki/Terpen

Williams A.C., *Structure and Function of Human Skin*, Transdermal and Topical Drug Delivery, 2003; 1-27

Williams A.C., Barry B.W., *Essential oils as novel human skin penetration enhancers,* Int. J. Pharm. 57, 1989; R7-R9

Williams A.C., Barry B.W., *Terpenes and the lipid-protein-partititioning theory of skin penetration enhancers,* Pharm. Res. 8, 1991; 17-24

Williams A.C., Barry B.W., *The enhancement index concept applied to terpene penetration enchancers for human skin and model lipophilic (oestradiol) and hydrophilic (5-fluorouracil) drugs,* Int. J. Pharm. 74, 1991; 157-168

Williams A.C., Barry B.W., *Penetration Enhancers*. Advanced Drug DeliveryRewiews, 2004; 56, 603-618.

Williams A.C., Barry B.W., *Penetration Enhancers, Cosmetic Industry safety vPanel.* the Cosmetic Ingredient Review (CIR 2003), 2004; 11-21.

Williams A.C., Barry B.W., *Chemical Permeation Enhancement.* Touitou E., Barry B.W., Editörler. Enhancement in Drug Delivery, Boca Raton, CRC Press, 2007; 4-12, 233-254.

Williams A.C., Barry B.W., *The enhancement index concept applied to terpene penetration enhancers for human skin and model lipophilic (oestradiol) and hydrophilic (5-fluorouracil) drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 1991; 74, 157-168.

Wokovich A.M., Prodduturi S., Doub W.H., Hussain A.S., Buhse L.F., *Transdermal drug delivery system adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006; 64, 1–8.

Yamane M.A., Williams A.C., Barry B.W., *Effects of Terpenes and oleic acid as skin penetration enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time; permeation, partitioning and differential scanning colorimetry*. International Journal of Pharmaceutics, 1995; 116, 237-251.

Zatz J.L., Kushla G.P., *Gels*. Lieberman H.A. ve Rieger M.M., Editörler. Banker G.S., Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems Volume 1, New York, Marcel Dekker Inc., 1988; 495-510.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI

Sayı : 30830
Konu :

İstanbul üniversitesi Rektörlüğü
Personel Daire Başkanlığına

İstanbul, .../..../.....
29 Kasım 2006

İLGİ: 17.10.2006 tarihli, 26118 sayılı yazınıza:

Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lis. Öğrencilerinden ASLI SEDEF CAN'nın yürüteceği "Ondansetron HCl'in Topikal Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Perkütan Absorpsiyonlarının İncelenmesi" başlıklı yüksek lisans tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 14 Kasım 2006 tarihinde toplanan Fakültemiz Deney Hayvanları Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, katılanların oy birliği ile çalışmanın başlamasına karar verilmiştir

Bilgilerinizi, durumun adı geçen Fakülte Dekanlığına bildirilmesini saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr.Tuncay ALTUĞ
Deney Hayvanları Etik
Kurul Başkanı

Prof.Dr. ÖNER SÜZER
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. SERGÜLEN DERVİŞOĞLU
Patoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. PERVİN BOZKURT
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.HAKKİ OKTAY SEYMEN
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. METİN CANER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr. AHMET DİRİCAN
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Doç.Dr. FADIL AYAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç.Dr. HATUN HANZADE AKDENİZ DOĞAN (DERSTE)
Deontoloji ve Tıp Tarihi

Yard.Doç.Dr. SERDAL UĞURLU
Veteriner Hekim

İST. Ü. REKTÖRLÜĞÜ
Personel D. Başkanlığına Genel Sekreterlik
30/11/2006
Yazı İşleri ve Genel Evrak Md. Gelen Evrak
Sayı: 55356

İST. ÜNİ. PERSONEL DAİRE BAŞKANLIĞI
01 Aralık 2006
Sayı: 35744

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aslı Sedef	**Soyadı**	Can
Doğ.Yeri	Siirt	**Doğ.Tar.**	27.06.1982
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	14828296774
Email	cansedef@yahoo.com	**Tel**	(532) 261 56 06

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	-	-
Yük.Lis.	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD	2011
Lisans	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	2005
Lise	FMV Ayazağa Işık Liseli	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Ruhsatlandırma Yöneticisi	Platin Kimya Mümessillik ve DIş Tic. Ltd. Şti	2007-2010
2.	Ruhsatlandırma Uzmanı	Santa Farma İlaç San. A.Ş	2005-2007

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	75	
Almanca	orta	zayıf	orta		

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	73	72	70

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Resim, Kayak, Fitness, Sinema