T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

MİRTAZAPİN İÇEREN TRANSDERMAL TAŞIYICI SİSTEMİN GELİŞTİRİLMESİ

ÖZLEM KARABUDAK

DANIŞMAN
PROF. DR. FATMA GÜLGÜN YENER

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2024

İTHAF

Canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim süresince tezimin yönetilmesinin yanında, manevi desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden çok kez yararlandığım değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Gülgün YENER'e katkılarından ve desteklerinden dolayı müteşekkirim.

Tez çalışmamı gerçekleştirmemde sağladığı olanak ve destekler için Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdal Cevher'e, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yıldız Erginer'e ve fakültemizin tüm Öğretim Üyelerine, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma,

Doktora tez çalışmalarımda katkıları ve bilgilerini paylaşımından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ümit Gönüllü'ye,

Çalışmalarım boyunca değerli yorumları ve katkıları ile yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Tuncer Değim'e,

Tez çalışmamın önemli noktalarında bilgi ve desteğini her zaman iletmiş olan Dr. Öğretim Üyesi Emine Kahraman Şirin'e, Öğr. Gör. Dr. Aykut Kul'a, Dr. Ece Merve Yılmaz'a,

Tez çalışmalarım esnasında anabilim dalı laboratuvarında aynı havayı soluduğumuz tüm lisansüstü araştırmacı arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca koşulsuz ve sınırsız sevgileri, maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan annem Şehide KARABUDAK, babam İmdat KARABUDAK ve kardeşim İrem KARABUDAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31926

İÇİNDEKİLER

İTHAF ..... İİ
TEŞEKKÜR ..... İİİ
İÇİNDEKİLER ..... İV
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Mirtazapin Hakkında Genel Bilgiler 3
2.1.1. Fizikokimyasal Özellikler 4
2.1.2. Miktar Tayini 4
2.1.2.1. UV Spektroskopisi 4
2.1.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi 5
2.1.2.3. Sıvı Kromatografisi – Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) 6
2.1.2.4. Gaz Kromatografisi 6
2.1.2.5. Kapiler Elektroforez 6
2.1.3. Farmakolojik Özellikleri 7
2.1.3.1. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi 7
2.1.3.2. Mirtazapinin Etki Mekanizması ve Endikasyonları 8
2.1.3.3. Mirtazapinin Farmakokinetik Özellikleri 9
2.1.3.4. Mirtazapinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları 9
2.1.4. Mirtazapinin Farmasötik Dozaj Şekilleri 10
2.2. Deri Hakkında Genel Bilgiler 12
2.2.1. Derinin Görevleri ve Yapısı 13
2.2.1.1. Epidermis 14
2.2.1.2. Dermis 17
2.2.1.3. Hipodermis 18
2.2.1.4. Diğer Deri Bileşenleri 18

2.2.2. Deri Metabolizması....20
2.2.3. Perkütan Absorpsiyon....21
2.2.3.1. İlaç Etkin Maddelerinin Deriden Geçiş Yolları....22
2.2.3.2. İlaç Etkin Maddelerinin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler....24
2.2.3.3. Penetrasyon Arttırıcı Maddeler....26
2.2.3.4. Perkütan Absorpsiyon Tayin Metodları....33
2.3. Transdermal Yamalara Dair Genel Bilgiler....36
2.3.1. Transdermal Yamaların Avantajları....37
2.3.2. Transdermal Yamaların Dezavantajları....38
2.3.3. Transdermal Yamaların Kısımları....39
2.3.4. Transdermal Yamaların Sınıflandırılması....41
2.3.4.1. Adezif Tipi Kontrollü Sistemler....41
2.3.4.2. Matriks Tipi Kontrollü Sistemler....42
2.3.4.3. Membran Tipi Kontrollü Sistemler....42
2.3.4.4. Mikrorezervuar Sistemler....43
2.3.5. Transdermal Sistem İçinde Formüle Edilecek İlaçlar İçin Gerekli Özellikler....43
2.4. Çalışmada Kullanılan Eksipiyanlar Hakkında Genel Bilgiler....44
2.4.1. Hidroksipropil Metilselüloz (Benecel ™ K4M)....44
2.4.2. Hidroksietil Selüloz (Natrosol ™ 250 HHX)....45
2.4.3. Polivinilpirolidon (PVP K 30)....47
2.4.4. Polietilen Glikol 400 (PEG 400)....48
2.4.5. Oleik Asit....49
2.5. Salım Profillerini Değerlendirmede Kullanılan Salım Kinetikleri....50
2.5.1. Sıfırıncı Derece Salım Kinetiği....50
2.5.2. Birinci Derece Salım Kinetiği....51
2.5.3. Higuchi Salım Kinetiği....51
2.5.4. Hixson-Crowell Salım Kinetiği....52
2.5.5. Korsmeyer – Peppas Salım Kinetiği....53
3. GEREÇ VE YÖNTEM....54
3.1. Mirtazapin Üzerinde Yapılan Çalışmalar....55
3.1.1. Erime Derecesinin Belirlenmesi....55
3.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu....56
3.1.3. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi....56

3.1.4. Miktar Tayini Metodu ve Validasyonu 56
3.1.5. Farklı Çözünme Ortamlarında Çözünürlüğünün Belirlenmesi 57
3.2. Ön Çalışmalar 58
3.2.1. Polimerler ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi 58
3.2.2. Polimer Karışımının Jelleşme Süresinin Saptanması 62
3.2.3. Plastifiyan Madde Seçimi ve Miktarının Belirlenmesi 63
3.2.4. Penetrasyon Arttırıcı Madde Seçimi ve Miktarının Belirlenmesi 64
3.2.5. Filmlerin Kuruma Sürelerinin Belirlenmesi 65
3.3. Transdermal Film Formülasyonlarının Hazırlanması 65
3.3.1. Transdermal Film Formülasyonlarını Hazırlama Yöntemi 65
3.4. Hazırlanan Transdermal Filmlerin Fizikokimyasal Değerlendirmesi 69
3.4.1. Görsel İnceleme 69
3.4.2. Kalınlık Ölçümü 69
3.4.3. Ağırlık Sapması Ölçümü 69
3.4.4. İçerik Tekdüzeliği Testi 69
3.4.5. Katlanma Dayanıklılık Testi 69
3.4.6. Kararlılık Çalışmaları 69
3.5. Hazırlanan Transdermal Filmlerin *In vitro* Performans Testleri 70
3.5.1. Dissolüsyon Testi 70
3.5.2. In-vitro Permeasyon Testi 71
3.6. İstatistiksel Değerlendirme 72
3.6.1. Aritmetik Ortalama 72
3.6.2. Standart Sapma 72
3.6.3. Varyans Analizi (Tek Yönlü, One-way ANOVA) 73
4. BULGULAR 74
4.1. Mirtazapin Üzerinde Yapılan Çalışmalara Dair Bulgular 74
4.1.1. Erime Derecesinin Tayini 74
4.1.2. UV Spektrumu 74
4.1.3. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumu 74
4.1.4. Miktar Tayini Yöntemi ve Metot Validasyonu 75
4.1.5. Mirtazapinin Farklı Çözücü Ortamlarında Çözünürlüğünün Tayini 77
4.2. Ön Çalışmalarda Hazırlanan Transdermal Formülasyonlara Ait Bulgular 77

4.2.1. Deneme Formülasyonlarında Yapılan İncelemeler Sonucu Elde Edilen Bulgular 77
4.2.2. Polimerlerin Jelleşme Süresinin Saptanmasına Dair Bulgular 82
4.2.3. Plastifiyan Madde ve Miktarının Belirlenmesine Dair Bulgular 82
4.2.4. Penetrasyon Arttırıcı Madde ve Miktarının Seçimine Dair Bulgular 82
4.2.5. Filmlerin Kuruma Süresinin Belirlenmesine Dair Bulgular 82
4.3. Mirtazapin İçeren Trabsdermal Filmlerin Fizikokimyasal Değerlendirmesine Ait Bulgular.....83
4.3.1. Kalınlık Ölçümüne Dair Bulgular.....83
4.3.2. Ağırlık Sapması Ölçümüne Dair Bulgular.....84
4.3.3. İçerik Tekdüzeliğine Dair Bulgular 85
4.3.4. Katlanma Dayanıklılık Testine Dair Bulgular 86
4.3.5. Kararlılık Çalışmalarına Dair Bulgular.....86
4.4. Mirtazapin İçeren Transdermal Filmlerin In vitro Performans Testlerine Dair Bulgular.....89
4.4.1. Dissolüsyon Çalışmalarına Dair Bulgular.....89
4.4.2. In vitro Permeasyon Çalışmasına Ait Bulgular.....93
5. TARTIŞMA 97
KAYNAKLAR 103

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi 7
Tablo 2-2 Mirtazapinin dünya ilaç piyasasındaki müstahzarları 10
Tablo 3-1 Transdermal filmlerin tasarımında ön çalışması yapılan filmler ve içerikleri 58
Tablo 3-2 Plastifiyan madde seçimi için hazırlanan formülasyonlar 63
Tablo 3-3 Penetrasyon arttırıcı madde seçimi için hazırlanan deneme formülasyonları 64
Tablo 3-4 Görsel değerlendirmede uygun bulunan ve Mirtazapin içerecek şekilde hazırlanan film formülasyonlarının içerikleri 67
Tablo 4-1 Mirtazapinin HPLC metoduyla miktar tayininin doğrusallığına ait bulgular 76
Tablo 4-2 Mirtazapinin HPLC metoduyla miktar tayininin doğruluk, tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirliğine dair bulgular 76
Tablo 4-3 Mirtazapinin HPLC metoduyla miktar tayininin stabilite ve sağlamlık bulguları 76
Tablo 4-4 Mirtazapinin farklı çözücü ortamlarındaki çözünürlüğüne dair bulgular (n=3) 77
Tablo 4-5 Ön çalışmada hazırlanan deneme formülasyonlarına ait fiziksel değerlendirme sonuçları 77
Tablo 4-6 Mirtazapin içeren filmlerin kalınlık ölçümlerine dair sonuçlar (n=10) 83
Tablo 4-7 Mirtazapin içeren transdermal filmlerin ağırlık ölçümüne dair bulgular (n=10) 84
Tablo 4-8 Etkin madde içeren filmlerdeki Mirtazapin miktar tayini bulguları (n=6) 85
Tablo 4-9 6 ay süreyle 25 ± 2°C'de %75 ± 5 bağıl nemde bekletilen, Mirtazapin içeren filmlere dair bulgular (n=3) 86
Tablo 4-10 6 ay süreyle 40 ± 2°C'de %75 ± 5 bağıl nemde bekletilen, Mirtazapin içeren filmlere dair bulgular (n=3) 88
Tablo 4-11 Mirtazapin içeren formülasyonların tamamına uygulanan 1 saatlik ön dissolüsyon çalışmasına ait bulgular 90
Tablo 4-12 Mirtazapin içeren transdermal filmlerdeki in vitro dissolüsyon çalışmalarına dair bulgular 91
Tablo 4-13 In vitro dissolüsyon bulgularına göre Mirtazapinin transdermal filmlerden salım kinetiklerine dair bulgular 92

Tablo 4-14 Transdermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan geçen etkin madde miktarları 94
Tablo 4-15 Mirtazapin içeren trandermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan geçen etkin madde kümülatif miktarları 95
Tablo 4-16 Mirtazapin içeren trandermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan 5. Saatte geçen kümülatif Mirtazapin konsantrasyonu, denge durumundaki akı ve geçirgenlik katsayısı değerleri (n=6)..... 96

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Mirtazapinin kimyasal yapısı 3
Şekil 2-2 Derinin yapısı 13
Şekil 2-3 Epidermisin yapısı 15
Şekil 2-4 İlaç etkin maddelerinin deriden geçiş yolları 23
Şekil 2-5 Transdermal yamaların kısımları 39
Şekil 2-6 Adezif tipi kontrollü transdermal sistemin genel yapısı 41
Şekil 2-7 Matriks tipi kontrollü transdermal sistemin yapısı 42
Şekil 2-8 Membran tipi kontrollü transdermal sistemin yapısı 42
Şekil 2-9 Mikrorezervuar transdermal sistemin yapısı 43
Şekil 2-10 Hidroksipropil metilselülozun moleküler yapısı 45
Şekil 2-11 Hidroksietil selülozun moleküler yapısı 46
Şekil 2-12 Polivinilpirolidonun moleküler yapısı 47
Şekil 2-13 Polietilen glikolün moleküler yapısı 49
Şekil 2-14 Oleik asidin moleküler yapısı 50
Şekil 3-1Mirtazapin içeren transdermal filmin görüntüsü 67
Şekil 3-2 Disk üzeri palet dissolüsyon düzeneği 70
Şekil 3-3 Ceketli Franz hücresinin görünümü 71
Şekil 4-1 Mirtazapin'in FT-IR spektrumu 74
Şekil 4-2 Plasebo (a) ve LOQ (b) kromatogramı 75
Şekil 4-3 Saf Mirtazapinin ve 6.ay süresinde transdermal filmin ATR ünitesine direkt okutulmasıyla elde edilen spektrumları 89
Şekil 4-4 Mirtazapin içeren transdermal filmlerin dissolüsyon profilleri 92
Şekil 4-5 Transdermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan geçen etkin madde miktarının zamana karşı değişim profilleri (n=6) 95

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ANOVA	: Varyans Analizi (Analysis of Variance)
MRZ	: Mirtazapin
HPMC	: Hidroksipropil metilselüloz
HEC	: Hidroksietil selüloz
PVP	: Polivinilpirolidon
PEG	: Polietilenglikol
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
IVIVC	: in-vitro in-vivo korelasyon

ÖZET

Karabudak, Ö. (2024). Mirtazapin İçeren Transdermal Taşıyıcı Sistemin Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Mirtazapin, alfa-2 ve histamin H1 reseptör antagonisti, atipik tetrasiklik yapıda bir antidepresan ilaçtır. Majör depresif bozukluk, uykusuzluk, travma sonrası stres bozukluğu ve panik bozukluğun tedavisinde yetişkinlerde kullanılmaktadır. Dünya çapında Mirtazapinin ticari ürün olarak oral dozaj formları mevcuttur. Oral biyoyararlanımı sınırlı (%50) olan Mirtazapinin birçok yan etkisi olduğu raporlanmıştır.

Bu tez çalışmasında, oral biyoyararlanımı düşük olan Mirtazapin için alternatif uygulama yolu olarak transdermal sistemin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, Mirtazapinin transdermal film formülasyonları tasarlanmış, bu formülasyonlardan ilacın salımı ve yapay deriden permeasyonu araştırılmıştır. Farklı polimerler çeşitli oranlarda kullanılarak Mirtazapinin transdermal film formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan transdermal filmler 6 ay süresince 25°C ve 40°C'de bekletilmiş, fiziksel ve kimyasal kararlılık durumları değerlendirilmiştir. Filmlerin fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesini takiben *in-vitro* performanslarını değerlendirme amacıyla dissolüsyon testleri ve yapay deri membranından geçiş çalışmaları yapılmıştır.

Hazırlanan formülasyonlarda Mirtazapinin kimyasal kararlılığını koruduğu saptanmıştır. Filmleri oluşturmak üzere hazırlanan jel karışımında, HPMC'nin %0,6 - %1,6 ve HEC'in %0,3 - %1,1 arasında değişen konsantrasyonlarının kombinlendiği formülasyonların en iyi fizikokimyasal özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Formülasyonların ≥24 saat boyunca Mirtazapin salımı yaptığı kaydedilmiştir. Yapay membrandan ilaç geçişi en yüksek olan F14 ile 24 saatte 0,0786 mg/cm^2 geçiş elde edilirken, aynı formülasyona oleik asit ilavesiyle, 0,0876 mg/ cm^2 etkin madde geçişine ulaşılmıştır. Penetrasyon arttırıcı oleik asitin ilavesi ile Mirtazapinin permeasyonunda %11,53 oranında artış sağlanmıştır.

Bu tez çalışmasıyla birlikte ilk defa hazırlanan Mirtazapin transdermal film formülasyonlarının, uygun farmasötik kaliteye sahip olduğu kanaatine varılmıştır. Mirtazapinin transdermal film formülasyonları ile, tedavide oral yolla ilaç alımına bir alternatif sunulmuştur. Geliştirilen formülasyonlar ile hastanın tedavi uyuncu arttırılırken, ilacın yan etkilerinin görülme riski en aza indirilebilecektir.

Anahtar Kelimeler : Mirtazapin, Transdermal film, Transdermal Yama, Antidepresan, Oleik asit

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31926

ABSTRACT

Karabudak, Ö. (2024). Development of Mirtazapine Loaded Transdermal Drug Delivery System. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology. PhD Thesis. Istanbul. 2024.

Mirtazapine is an alpha-2 ve histamine H1 receptor antagonist, atypical tetracyclic antidepressant. It is indicated in the treatment of major depressive disorder, insomnia, post-traumatic stress disorder and panic disorder in adults. The oral drug dosage forms of Mirtazapine are commercially available worldwide. Mirtazapine has limited oral bioavailability (50%) and has been reported to cause several side effects in patients.

In this thesis study, it was aimed to design the transdermal film formulations as an alternative route of administration for Mirtazapine, which has limited oral bioavailability. Mirtazapine transdermal films were designed, the drug release from the formulations and the drug permeation through the synthetic skin membrane were experimented. The transdermal film formulations of Mirtazapine were prepared by using several polymers in various concentrations. The prepared transdermal films were kept in 25°C and 40°C temperature during 6 months in stability chambers and the physical and chemical stability of the films were evaluated. Following the physicochemical analysis, the dissolution tests and the permeation studies through the synthetic skin membrane were carried out to examine the *in-vitro* performance of the prepared transdermal films.

Mirtazapine has been determined that it has maintained its chemical stability within the prepared formulations. It has been obtained that, the formulations which had the polymers combined in varying concentrations as HPMC 0.6% - 1.6% and HEC 0.3% - 1.1% with in the gel mixture to form the transdermal films, having the best physicochemical properties. It has been noted that the prepared formulations kept releasing Mirtazapine during ≥24 hours. The highest permeation rate was observed with F14, reached 0,0786 mg/cm^2 in 24 hours. Oleic acid incorporation to the same formulation provided 11,53% increase in drug permeation which resulted as 0,0876 mg/cm^2 in 24 hours

In conclusion, the prepared Mirtazapine transdermal films were found to having the consistent pharmaceutical quality. Transdermal films were presented as a potential alternative to the oral administration of Mirtazapine. The developed transdermal formulations can provide improved patient compliance to the treatment along with minimizing the risk of side effects.

Key Words: Mirtazapine, Transdermal Film, Transdermal Patch, Antidepressant, Oleic acid. The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 31926

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mirtazapin, 1,2,3,4,10,14b-heksahidro-2-metilpirazino (2,1-a) prido (2,3-c) benzazepin, alfa-2 ve histamin H1 reseptör antagonisti, atipik tetrasiklik yapıda bir antidepresandır (Frazer 1997). Majör depresif bozukluk ataklarının tedavisinde yetişkinlerde endikedir. Uykusuzluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, Mirtazapin'in obsesif kompulsif bozuklukta ve ek terapi olarak uygulandığında şizofreni tedavisinde de etkili olduğunu gösteren sonuçlar vermiştir. Majör depresyonun eşlik ettiği, kanser, felç sonrası sendrom, Parkinson ve fibromiyalji sendromu gibi hastalıklarda, Mirtazapin'in tedavide etkin olduğunu ve hastalık kaynaklı veya birincil terapinin yan etkisi olan mide bulantısı ve uykusuzluk gibi durumların da iyileştirilmesine yardımcı olduğunu raporlayan klinik çalışmalar da mevcuttur (Croom ve ark 2009).

Mirtazapinin, global ilaç pazarında tablet, ağızda dağılan tablet, efervesan tablet ve oral çözelti formları bulunmaktadır. Hastanın ihtiyacına göre reçete edilerek, oral yolla 7.5, 15, 30 veya 45 mg dozlarında uygulanmaktadır (RX MediaPharma 2023). Oral yol ile alındığında hızla absorbe olur; 2 saat içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır ve biyoyararlanımı %50'dir (Anttila ve Leinonen 2001).

Mirtazapin, tedavide hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, aşırı sedasyon hali ve ağız kuruluğu sık görülen yan etkiler arasındadır (Kasper ve ark 1997). Mirtazapinin yan etkilerini minimuma indirmek ve biyofarmasötik özelliklerini iyileştirmek amacıyla, farklı dozaj formlarının geliştirilmesine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır; nazal mukoadhesiv in-situ jel, bukkal tablet, oral ince film ve ağızda dağılan tablet formülasyonları hazırlanmıştır (Ghazwani ve ark. 2023; Koradia ve Chaudhari 2018; Kumar ve ark. 2020; Yıldız ve ark 2016; Maqbool ve ark 2022).

Bu çalışmada, Mirtazapinin oral yol ile alımına alternatif olabilecek, transdermal film formülasyonları geliştirilmesi planlanmaktadır. Fizikokimyasal kararlılığını koruyabilecek ve ilaç etkin maddesinin deriden geçişini sağlayabilecek formülasyonların tasarlanması amaçlanmaktadır. Transdermal yol ile uygulama sayesinde, Mirtazapinin limitli olan oral biyoyararlanımından daha iyi bir biyorarlanım

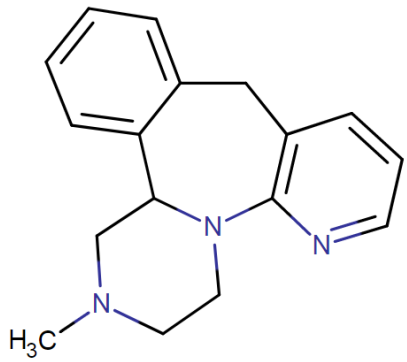
elde edilmesi, oral yolla ilaç alımında deneyimlenen yan etkilerinin görülmesi riskinin düşürülmesi ve hasta uyuncunun iyileştirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mirtazapin Hakkında Genel Bilgiler

Mirtazapin ilk kez 1996 yılında Organon International (günümüzde Merck Sharp & Dome şirketi bünyesindedir) tarafından sentezlenmiş, Remeron® isimli müstahzar ile orta ve şiddetli majör depresyonun tedavisinde kullanılmak üzere ilaç pazarında yerini almıştır. (Schatzberg ve Nemeroff 2009) (Şekil 2-1).

Mirtazapin sentetik olarak, 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol'ün derişik sülfürik asit ile siklizasyonu sonucu yüksek saflıkta elde edilir (US8173804B2 - Process for Production of Mirtazapine).



Şekil 2-1 Mirtazapinin kimyasal yapısı

Kimyasal isimleri	: 1,2,3,4,10,14b-heksahidro-2-metilpirazino (2,1-a) prido (2,3-c) benzazepin
	: 6-Azamianserin
CAS no	: 207516-99-2
Kapalı Formülü	: C17H19N3
Molekül Ağırlığı	: 265.3529
Fiziksel görünüşü	: Beyaz veya kremsi beyaz renkli, kristal yapıda bir tozdur.
Çözünürlük	: Metanol ve asetonda serbestçe çözünür, asidik sulu çözeltilerde az çözünür ve pratikte suda çözünmez.

(Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands, Mirtazapine, Registration Number RVG 33366-8)

Erime Derecesi : 114-116 °C (The European Pharmacopoeia, 2017)

2.1.1. Fizikokimyasal Özellikler

Mirtazapin, tetrasiklik yapılı antidepresan bir ilaçtır. R (-) ve S (+) enantiyomerleri halinde bulunan Mirtazapin'in iki enantiyomeri de antidepresan etkisine katkıda bulunmaktadır (Anttila ve Leinonen 2001). Mirtazapin, suda az çözünür. Sulu çözeltilerdeki çözünürlüğü pH'ya bağlıdır; düşük pH'da çözünürlüğü daha yüksektir (Chandira ve ark 2011). Metanol, etanol, aseton, isopropanolde serbestçe çözünür. LogP değeri 2.9 olup, yüksek lipofilik özellik göstermektedir. (Ezealisiji ve ark 2015).

2.1.2. Miktar Tayini

2.1.2.1. UV Spektroskopisi

Mirtazapin'in UV spektroskopisi ile miktar tayininde birçok yöntem kullanılmıştır. Kontrollü ilaç salımı için, Mirtazapin yüklenmiş poli(propilenglikol)bis(2aminopropileter) yapıdaki nano taşıyıcı sistemlerin geliştirildiği ve in-vitro olarak değerlendirildiği bir çalışmada; Mirtazapin'in 290 nm dalga boyunda maksimum absorbans verdiği belirlenmiştir. In-vitro salım testi boyunca, pH 7.4 fosfat tamponunda çözülen Mirtazapin miktarının hesaplanması için 290 nm dalga boyunda ölçümler yapılmıştır (Jibowu ve ark 2016).

Mirtazapin'in toz halde ve basılı tabletlerde miktar tayininde kullanılmak üzere yeni bir UV metodu geliştiren çalışmada; Mirtazapin içeren numuneler pH 6.8 fosfat tamponunda çözülmüş, aynı tampon ile hacmine tamamlanmış ve 232 nm dalga boyunda spektroskopik ölçümleri yapılmıştır (Benajeer ve ark 2012).

Mirtazapin içeren ağızda eriyen tabletlerin geliştirildiği ve in-vitro olarak test edildiği bir çalışmada ise, tabletlerin dissolüsyonunda kullanılan pH 6.8 fosfat tamponu çözücü olarak kullanılmış, miktar tayini amacıyla 288 nm dalga boyunda ölçümler yapılmıştır (Dhruvi ve ark 2015).

Mirtazapin içeren, kontrollü salım yapan mikrokürelerin geliştirildiği; in-vitro ve in-vivo olarak değerlendirildiği çalışmada; mikroküreler pH 7.4 fosfat tamponunda suspande edilmiş ve diyaliz tüpüne konmuştur. Bu diyaliz tüpü, 50 mL pH 7.4 fosfat tamponu içeren ve 400 ± 20 rpm ile manyetik karıştırıcı ile karıştırılan 100 mL'lik beherin içine yerleştirilmiştir. Mikrokürelerin ilaç salım miktarını belirlemek amacıyla, belirli zaman aralıklarında 2 mL'lik numune ortamdan çekilmiş ve yerine aynı miktarda pH 7.4 fosfat tamponu ortama eklenmiştir. Numuneler 0.45 μm membran filtreden süzülmüş ve UV spektrometre ile 290 nm'de ölçüm yapılmıştır (Ranjan ve ark 2011).

2.1.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

Mirtazapin'in HPLC ile miktar tayininde farklı metotlar kullanılmıştır. Amerikan Farmakopesi'nde (2009), Mirtazapin'in miktar tayini için belirtilen metotta, mobil faz olarak; tetrametilamonyum hidroksit pentahidratın sulu çözeltisi, asetonitril, metanol, tetrahidrofuran (65:15:12.5:7.5) kullanılmıştır. L1 içeren ve 4.6-mm × 25-cm boyutunda olan kolon kullanılarak, 240 nm'de ölçüm yapılmıştır (United States Pharmacopeia 2009).

Mirtazapin ve iki ana metabolitinin, insan plazmasındaki miktarının tayininin yapıldığı bir çalışmada, floresans dedektörü kullanılarak HPLC ile analiz yapılmıştır. Mobil faz olarak asetonitril ve 0.025 M monobazik potasyum fosfat tamponu (20:80 h/h) kullanılmıştır. C18 kolon kullanılarak, uyarma ve emisyon yapması için floresans dedektör 290 ve 350 nm dalga boyuna ayarlanmıştır (Lavasani ve ark 2014).

Mirtazapin'in stress şartlarındaki stabilite çalışmalarında kullanılmak üzere, ters fazlı HPLC metodunun geliştirildiği bir çalışmada, mobil faz olarak su ve asetonitril (80:20) kullanılmıştır. C18 Neosphere kolon kullanılarak, 225 nm dalga boyunda tayin yapılmıştır (Bhusari ve ark 2011).

Tablet dozaj formundaki Mirtazapin'in miktar tayini için metot geliştirilen bir çalışmada, ters faz Satisfaction RP18 AB® kolonu kullanılarak, 220 nm dalga boyunda çalışılmıştır. Mobil faz olarak asetonitril ve fosforik asit ile trietilamin'in sulu çözeltisi (18:82 h/h) hazırlanmıştır (Labat ve ark 2002).

Mirtazapin'in terapötik dozlarının, insan plazmasındaki konsantrasyonlarının ölçümü için geliştirilen bir HPLC metodunda, LunaTM phenylhexyl kolonu ve mobil

faz olarak amonyum asetat ve asetonitril (80:20, h/h) karışımı kullanılmıştır. 300 nm uyarma ve 390 nm emisyon dalga boylarında çalışılmıştır (Meineke ve ark 2004).

2.1.2.3. Sıvı Kromatografisi – Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)

Mirtazapin'in insan plazmasında kantitatif analizi için, LC-MS/MS metodu geliştirilen bir çalışmada, kütle spektrometresine bağlı HPLC sistemi ile analiz yapılmıştır. C18 kolon ile, 40°C'de kromatografik ayrım gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak amonyum asetat, asetonitril ve formik asit karışımı (60/40/0.1 h/h/h) kullanılmış, 0.5 mL/dk akış hızı uygulanmıştır. Mirtazapin, elektrosprey iyonizasyon ile nitrojen kaynağı kullanılarak, 3.5 kV voltajla 100°C'de iyonize hale getirilmiş ve 350°C'de çözücü uzaklaştırılmıştır. Koni ve çözücü uzaklaştırıcı gazın akış hızı 50L/saat ve 600 L/saattir; çarpışma enerjisi 25 eV olarak ölçülmüştür. Mirtazapin için 266.2 m/z'deki öncü iyonun, 195.0 m/z'deki ürün iyona dönüşümü gözlenmiştir (Chorilli ve ark 2011).

2.1.2.4. Gaz Kromatografisi

Mirtazapin'in gaz kromatografisi ile terapötik ve toksik konsantrasyonlarının ölçümü, azot-fosfor dedektörü ve HP-50+ kolon kullanılarak yapılmıştır. Tayin limiti 0.01 mg/L olan metot ile, Mirtazapin'in periferal kan, karaciğer ve göz sıvısında bulunan konsantrasyonları ölçülebilmiştir (Kirkton ve McIntyre 2006).

Kütle spektrometresine bağlı gaz kromatografisi ile ölçüm yapılan bir çalışmada; kromatografik sistem, kütle spektroskopisi dedektörü ile kombinlenmiştir. Böylece Mirtazapin'in tam kan numunesindeki oldukça düşük miktarlarında (20 ng/mL) da miktar tayini hassas ve kesin şekilde yapılabilmiştir (Truta ve ark 2016).

2.1.2.5. Kapiler Elektroforez

Mirtazapin içeren tabletlerde kantitatif analiz için kapiler elektroforez yöntemi geliştirilmiştir. Elektroforetik bölgeler UV dedektör ile 220 nm dalga boyu kullanılarak tayin edilmiştir. Tampon olarak 25 mM fosfat tamponu (pH:7) kullanılmış ve 15 kV gerilim uygulanmıştır. Bu metot ile 5-25 ng/ mL konsantrasyonlarda Mirtazapin'in miktar tayini yapılabilmiştir (Labat ve ark 2002).

2.1.3. Farmakolojik Özellikleri

2.1.3.1. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi

Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi, sağlık otoriteleri tarafından kabul gören ve yeni ilaçların keşfi, geliştirilmesi ve ruhsatlandırılması aşamalarında faydalanılan bir sistemdir. Sistem temelde, oral yolla ilaç alımında ilacın absorpsiyonunu etkileyen iki önemli faktör olan ilacın çözünürlüğünü ve intestinal permeabilitesini esas alır. Bu sınıflandırmaya göre ilaçlar 4 farklı başlık altında incelenir (Tablo 2-1). (Benet 2013; Löbenberg ve Amidon 2000).

Tablo 2-1 Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi

İlaç Sınıfı	Çözünürlük	Permeabilite	IVIVC Değerlendirmesi
1	Yüksek	Yüksek	Çözünme hızı, gastrik boşalma hızından düşükse korelasyon vardır. Aksi taktirde korelasyon sınırlıdır veya mevcut değildir.
2	Düşük	Yüksek	In vitro çözünme hızı, in vivo çözünme hızına yakınsa ve doz çok yüksek değilse, korelasyon öngörülür.
3	Yüksek	Düşük	Absorpsiyon, hız belirleyici basamaktır. Çözünme hızına bağlı olarak, korelasyon sınırlıdır veya gözlenmez.
4	Düşük	Düşük	Korelasyon gözlenmez veya oldukça sınırlıdır.

Bu sistemde ilacın çözünürlük ve permeabilite in vitro ölçümleri referans alınarak, ilacın in-vivo performansı öngörülebilmektedir. Sistemin kullanılması ile in vitro - in vivo korelasyon sağlanabilir, gerekli in vivo çalışmalar en aza indirilebilir ve biyoyararlanım / biyoeşdeğerlik çalışmalarından vazgeçebilme kriterleri belirlenebilir (ICH Harmonised Guideline M9, 2018).

Mirtazapin, çözünürlük ve permeabilite özelliklerine göre Sınıf 1'de yer alır (Ramirez ve ark 2010).

2.1.3.2. Mirtazapinin Etki Mekanizması ve Endikasyonları

Mirtazapin, orta ve ağır majör depresif bozuklukların tedavisinde kullanılan, antidepresan etkili tetrasiklik yapıda bir ilaçtır; kimyasal yapısı bakımından piperazino azepinler adlı organik bileşikler sınıfında yer almaktadır (Schatzberg ve Nemeroff 2009. p. 429; Scoralick ve ark 2015).

Mirtazapin, kendisinden önce keşfedilip depresyon tedavisinde kullanılan SSRI, SNRI ve trisiklik antidepresanlardan farmakolojik olarak farklıdır; bu grup ilaçların aksine merkezi sinir sisteminde monoamin geri alımına etki etmez. Merkezi sinir sisteminde noradrenerjik ve serotonerjik sistemler üzerinde ikili bir biyokimyasal etki mekanizması ile aktivite göstererek, antidepresan etkisini oluşturur. (Croom ve ark 2009; Alam ve ark 2013; Norman 2004).

Noradrenerjik etkisini, inhibitör presinaptik α-otoreseptörlerin bloke edilmesi ile gösterir. Normalde, α2-reseptörlerin aktivasyonu, noradrenalin salımını azaltan inhibitör sinyalleri tetikler. Bu sinyal engellenirse, noradrenerjik nöron inhibisyonu ortadan kalkar. Mirtazapin, α2-reseptörlerini (dolayısıyla inhibitör etkiyi) bloke eder, böylece sinaptik boşluğa noradrenalin salımı artar (Rauggi ve ark 2005; Haddjeri ve ark 1995).

Mirtazapin'in ikili etki mekanizmasında diğer kısım ise, serotonerjik 5HT nöronlarındaki somatodendritik α2-reseptörlerini bloke etmesidir. Serotonerjik sinir terminallerinde α2-heteroreseptörleri bloke eder; böylece serotonin salımını arttırır. Ancak Mirtazapin, aynı zamanda 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerini de post sinaptik olarak bloke ettiği için, sadece 5-HT1A aracılı serotonerjik iletimi arttırır. Bu ikili mekanizma, Mirtazapin'in etkisinin hızlı başlamasını sağlamaktadır (Boer ve Ruigt 1995; Timmer ve ark 2000).

Mirtazapin, histamin H1 reseptörlerine karşı yüksek; dopaminerjik ve muskarinik-kolinerjik reseptörlere ise düşük afinite gösterir. Ayrıca, 5-HT1A, 5-HT1B, ve 5-HT1D reseptörlerine düşük afiniteye sahiptir. S (+) enantiyomer 5-HT2 ve Alfa-reseptör blokajından sorumluyken, R(-) enantiyomer 5-HT3 reseptörlerini bloke eder. (Holm ve Markham 1999; Anttila ve Leinonen 2001).

2.1.3.3. Mirtazapinin Farmakokinetik Özellikleri

Mirtazapin oral uygulamayı takiben, gastrointestinal kanalda hızla ve iyi biçimde absorbe olur. Gastrointestinal sistem bariyerleri ve karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması nedeniyle, mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %50'dir. Yarılanma ömrü, yetişkin ve yaşlı hastalarda değişmekle birlikte 20-40 saattir. (Timmer ve ark 2000). Günde 1 defa uygulanan oral tedavi ile, Steady-state durumuna 4-6 gün içerisinde ulaşılır. Sağlıklı erkek bireylerde, Steady-state durumunda Cmax'ın 55-89 µg/L olduğu saptanmıştır. (Fiaturi ve Greenblatt 2004 p.125; Timmer ve ark 2000).

Ağızdan ilaç alımının ardından plazma doruk düzeylerine erişme süresi yaklaşık 2 saattir. Besinler ile birlikte kullanımının, farmakokinetiğine etkisi yoktur (Cohen ve ark 1997). Uygulanan dozun, kadınlarda ve yaşlılarda, erkeklere ve daha genç olan hastalara kıyasla, daha yüksek plazma düzeyleri oluşturduğu ancak, bu durumun doz ayarlaması yapmayı gerektirmediği raporlanmıştır (Timmer ve ark 1996).

Plazma proteinlerine yaklaşık olarak %85 oranında bağlanır. Bu bağlanma spesifik değildir ve reversibldir (Paulzen ve ark 2015). Mirtazapin'in oral kullanımının sonrasında tamamına yakını metabolize olur; konjugasyonun takip ettiği demetilasyon ve oksidasyon reaksiyonları gerçekleşir. Karaciğerdeki polimorf CYP2D6 enzimi ile 8-hidroksi analoğu meydana gelir. N-demetil ve N-oksit metabolitlerinin oluşmasında CYP3A4 enzimi görev alır (Delbressine ve ark 1998). Intravenöz uygulama sonrası, total vücut klirensi 31L/saattir. Oral yolla uygulanan dozun yaklaşık %85'i idrar ve kalanı ise feçes ile vücuttan uzaklaştırılır; böylece uygulanan dozun tamamına yakını 4 gün içerisinde vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Timmer ve ark 2000).

2.1.3.4. Mirtazapinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Yapılan klinik çalışmalar, Mirtazapin'in majör depresyon hastaları tarafından genellikle iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. Plasebo kontrollü yapılan klinik çalışmalarda, hastalar tarafından bildirilen çeşitli advers etkilerden, istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bulunanları; ağız kuruluğu (%25), uyuşukluk (%23), aşırı sedasyon (%19), iştah artışı (%11) ve kilo artışı (%10)dır (Kasper ve ark 1997).

1995-2015 yılları arasında, Mirtazapin kullanan hastaların FDA'e bildirdikleri advers etkiler incelenmiş; bu etkilerin alınan dozla bağlantılı olmadığı, ancak daha sık dozlama ile tedavi edilen hastalarda nöropsikiyatrik advers etkilerin görülme oranının arttığı raporlanmıştır (Shuman ve ark 2019).

Mirtazapin'in histamin-1 antagonisti olması nedeniyle oluşturduğu antihistaminik etki, belirgin sedasyon ve kilo artışına sebep olabilmektedir. Bununla birlikte, yan etkilerin Mirtazapin ile tedaviye başlangıç aşamasında görüldüğü; tedavinin ilerleyen dönemlerinde çoğunlukla ortadan kalktığı belirtilmiştir (Fawjett ve Barkin 1998). Geriyatrik hastalarda yaygın olarak kullanılan Mirtazapin, bu grup hastalarda görülen uykusuzluk ve düşük kiloya sahip olma gibi şikayetler için bu yan etkileri ile faydalı olmakta ve tercih edilmektedir (Holland ve Bhogle 2013). Depresyon tedavisinde kullanılan SSRI ve TCA grubu ilaçlarla karşılaştırıldığında, Mirtazapin'in yan etkilerinin daha hafif ve kısa süreli olduğu raporlanmıştır (Chae ve ark 2004; Kasper ve ark 1997).

Mirtazapin, CYP izo-enzimleri üzerinde çok az etkili olduğu için, beraberinde alınan ilaçların farmakokinetiğine etki etmemektedir. Ancak Karbamazepin'in enzim indüksiyonu yaparak Mirtazapin'in plazma düzeylerinin yaklaşık%60 oranında azalmasına neden olduğu ve doz düzenlemesi gerektirebileceği bildirilmiştir (Timmer ve ark 2000).

2.1.4. Mirtazapinin Farmasötik Dozaj Şekilleri

2023 yılı itibariyle, Mirtazapin içeren ve tedavide kullanılan müstahzarlar Tablo 2-2'de sunulmuştur (RXMediaPharma 2023).

Tablo 2-2 Mirtazapinin dünya ilaç piyasasındaki müstahzarları

Müstahzar İsmi	Dozaj Formu	Doz	Ülke
Calixta	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Hırvatistan
Combar	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Danimarka
Esprital	Film kaplı tablet	30, 45 mg	Polonya
Mirta TAD	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtabene	Film kaplı tablet	45 mg	Avusturya
Mirtagamma	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
MirtaLich	Film kaplı tablet	15,30, 45 mg	Almanya
Mirtaron	Film kaplı tablet	30 mg	Avusturya, Türkiye
Mirtazapin AAA-Pharma	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin Abz	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya

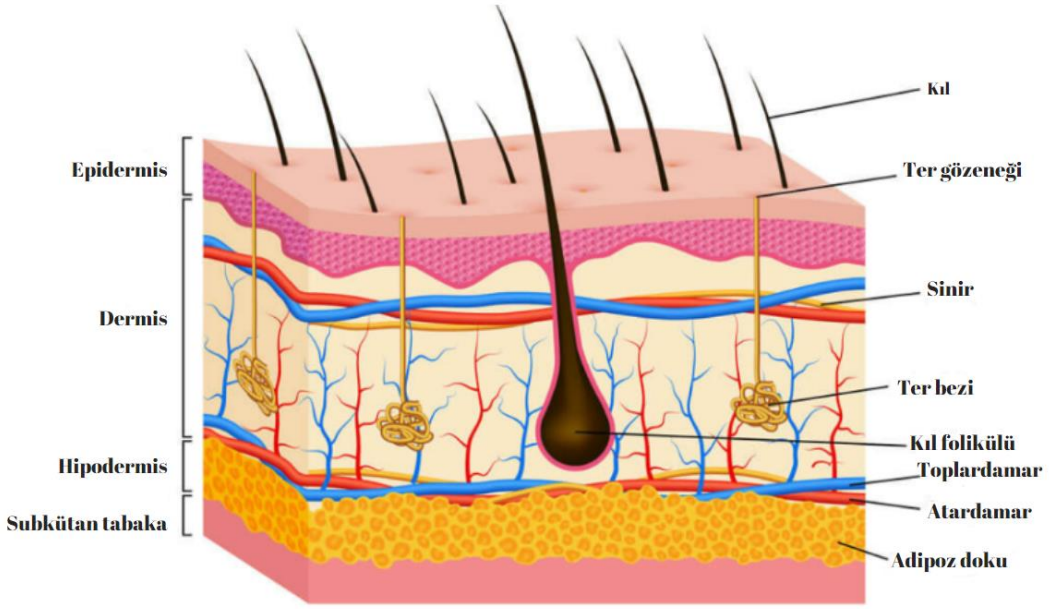
Müstahzar İsmi	Dozaj Formu	Doz	Ülke
Mirtazapin AL	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin Aurobindo	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin beta	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin Bluefish	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin dura	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin Heumann	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin HEXAL	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin Sandoz	Film kaplı tablet	15, 30 mg	Almanya
Mirtazapin STADA	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-1A Pharma	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-Actavis	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-biomo	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-CT	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-Hormosan	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-neuraxpharm	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-ratiopharm	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazapin-Teva	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtazelon	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Almanya
Mirtel	Film kaplı tablet	30, 45 mg	Avusturya
Mirtin	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	Danimarka
Mirtazen	Film kaplı tablet	30, 45 mg	Polonya
Redepra	Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	Türkiye
REMERGIL	Oral kullanım için çözelti	15 mg/mL	Almanya
REMERGIL SolTab	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	Almanya

Müstahzar İsmi	Dozaj Formu	Doz	Ülke
Remergon SolTab	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	Belçika
Remeron	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet, Oral kullanım için çözelti	15, 30, 45 mg 15 mg/mL	Danimarka, Hollanda, İsviçre, İtalya, Kanada, Norveç, Türkiye
Remeron RD	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	Kanada
Remeron S	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	İsveç, Norveç
Remeron SolTab	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	Almanya, Finlandiya, Hollanda, İsviçre, Portekiz,
Rexer	Ağızda dağılan tablet, Pompa ile verilmeye özgü çözelti, Film kaplı tablet	15, 30 mg	İspanya
Velorin OD	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45mg	Türkiye
Zismirt	Ağızda dağılan tablet, Film kaplı tablet	15, 30, 45 mg	İrlanda
Zispin SolTab	Ağızda dağılan tablet	15, 30, 45 mg	İngiltere
Zestat	Ağızda dağılan tablet	15 mg/mL	Türkiye

2.2. Deri Hakkında Genel Bilgiler

Deri, insan vücudunun en geniş organıdır. Yetişkin insan vücudunda, total ağırlığın %10-15'ni oluşturur ve vücut yüzey alanının yaklaşık olarak 2 m2'sini kaplar. Bulunduğu vücut bölgesine göre değişmekle birlikte, derinin kalınlığı 0.1 - 4 mm ve pH değeri 5.4 - 5.9'dur (Scothorne 1976 p.707; Wendtner ve Korting 2006)

Vücut ve çevre arasında bir bariyer oluşturan deri, vücudun yaşamsal faaliyetlerinin kontrollü bir fizyolojik ortamda gerçekleşmesini sağlar (Ng ve Lau 2015 p. 4). Deri, yapısı itibariyle dış uyaranlara karşı hassastır ve vücut hareketlerine uyum sağlayabilecek kadar esnektir. Fiziksel bir bariyer olmasının yanında, su kaybını önleme, metabolizma, sentez ve vücut sıcaklığının kontrolü gibi hususlarda aktif rol almaktadır (Değim 2007 s.338) (Şekil 2-2).



Şekil 2-2 Derinin yapısı

(https://www.thedermspecs.com/blog/skin-anatomy-101/)

2.2.1. Derinin Görevleri ve Yapısı

Derinin görevleri şu şekilde sıralanabilir:

- Derinin, vücudun dış etkenlere karşı korunmasında önemli fonksiyonları vardır. Çarpma vb. travma durumlarında esnek yapısı ile vücudu korur. Zararlı maddelerin vücuda girişini engellerken, yaşamsal maddelerin vücutta kalmasını sağlar. Güneşin yaydığı ultraviyole radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruyucu bir tabaka oluşturur. Patojen mikroorganizmaların vücuda girişini engeller.

- Vücudun aşırı su kaybını engelleyen ozmotik bir işlevi vardır; böylece vücuttaki su ve elektrolit dengesinin korunmasını sağlar.

- D vitamininin vücutta bir dizi sentez ile üretilmesi, deride bulunan 7-dehidrokolesterol molekülünün güneşten deriye ulaşan ultraviyole ışınları ile etkileşmesi sonucu başlar.

- Duyu organı olarak görev yapar; basınç, sıcaklık, ağrı hissini somatik reseptörler ile algılar.

- Deri vücut sıcaklığını düzenler. Vücut çok sıcak olduğunda; deride bulunan termoreseptörler hipotalamustaki termoregülasyon merkezini bilgilendirir. Deride

bulunan kan damarlarının vazodilatasyonu; kanın damarlarda dolaşımının artması ile fazla sıcaklığın vücut yüzeyinden uzaklaştırılması ve vücut sıcaklığının normal seviyeye gelmesi mekanizması devreye girer. Ayrıca, deride bulunan ter bezlerinden salgılanan ter, deri yüzeyinden buharlaşarak uzaklaşırken fazla ısıyı beraberinde götürür. Vücut normalden soğuk olduğunda ise, deride kan damarları daralır, derideki kan akışı azalır ve böylece ısı kaybı önlenir.

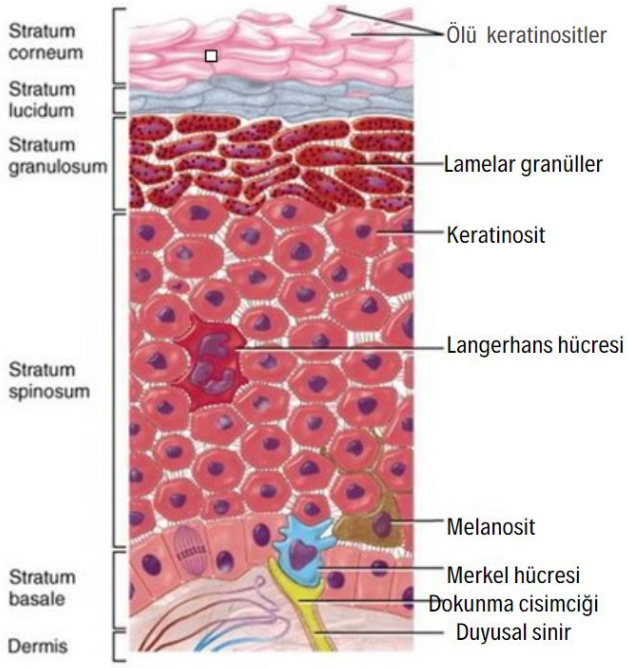
Deri, anatomi ve işlev olarak birbirinden farklı, 3 tabakadan meydana gelmektedir. Bu tabakalar, yüzeyden derine doğru; Epidermis, Dermis ve Hipodermis'tir. (Lee ve ark 2006; Chuong ve ark 2002; Bikle 2011; Romanovsky 2014).

2.2.1.1. Epidermis

Epidermis, derinin üç tabakasından en yüzeyde yer alanıdır. Kalınlığı, derinin yer aldığı vücut bölgesine göre değişmektedir; göz kapaklarında epidermis kalınlığı 0.1 mm iken, avuç içleri ve ayak tabanında yer alan derideki epidermis kalınlığı yaklaşık 1.5 mm'dir. Epidermis tabakası temelde keratinosit adı verilen hücrelerden oluşur. Keratinositler, uzun ve ipliksi yapılı bir protein olan ve koruyucu rolü bulunan keratin proteinini sentezler. Epidermiste kan damarları ve sinir uçları bulunmaz (Kolarsick ve ark 2011, Venus ve ark 2011).

Epidermis, yapısında bulunan keratinositlerin morfolojisi ve durumuna göre 4 temel tabakaya ayrılır. Bu tabaklar, yüzeyden derine doğru; Stratum corneum, Stratum granulosum, Stratum spinosum ve Stratum basale olarak sıralanmaktadır (Şekil 2-3). Derinin kalın olduğu avuç içi, ayak tabanı gibi bölgelerde Stratum corneum ile Stratum granulosum tabakası arasında Stratum lucidum tabakası da bulunmaktadır. En altta yer alan 3 tabaka Stratum malphigi olarak da adlandırılmaktadır (Kanitakis 2002).

Epidermis, hücrelerinin sürekli hareket halinde olduğu dinamik bir tabakadır. Keratinositler, Stratum basale'de yer alan basal hücrelerin çoğalıp farklılaşması ile oluşur ve derinin üst tarafına doğru hareket ederek, epidermis yüzeyinin yenilenmesini sağlarlar (Brodell ve Rosenthal 2008).



Şekil 2-3 Epidermisin yapısı

(https://www.earthslab.com/physiology/cells-layers-epidermis/)

Stratum corneum

Epidermisin en dışta yer alan tabakasıdır, boynuzsu tabaka olarak da adlandırılır ve 10-20 µm kalınlığındadır. Korneosit adı verilen ve keratinositlerin terminal farklılaşması ile oluşan, yassılaşmış ve uzamış cansız hücrelerin 10-15 kat kümelenmesi ile meydana gelir. Korneositlerin çekirdeği ve sitoplazmik organelleri yoktur, ancak içleri keratin lifleri ile doludur; bu hücrelerin etrafında plazma membranı yerine lipit bir örtü ile çevrelenmiş boynuzlaşmış bir tabaka bulunur (Ng ve Lau 2015 p.5; Değim 2007 s.340) .

Korneositler, corneodesmosomes adlı adhezyon yapıları ile birbirine bağlanırlar. Korneosit kümeleri, lipit bakımından zengin ve peptit/protein yapılarını da içeren ekstrasellüler bir matrikse gömülmüş durumda yer alır. Stratum corneumun bu yapısı literatüre “Brick & Mortar” (tuğla ve harç) modeli olarak geçmiştir. Bu modelde, korneositler tuğlaya benzetilir. Kümelenmiş korneositlerin etrafındaki kıvrımlı geçitleri dolduran lipitlerce zengin matriks ise modelde tuğla duvarın oluşumunu sağlayan harca benzetilir. Bu ekstrasellüler matriks, seramitler, kolesterol ve yağ asitlerini molar olarak

eşit oranda içeren kompleks bir karışımdır. Stratum corneum tabakasının geçirgenlik bariyerini oluşturan da bu yapıdır (Menon ve ark 2012; Iwai ve ark 2012).

Seramitler; Stratum corneum lipidlerinin ağırlık olarak yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. İnsan Stratum corneum'unda, 342 farklı seramit türünü kapsayan 11 farklı sınıfa ait seramit bulunur (Masukawa ve ark 2008). Her seramit molekülü, polar bir baş grubu içeren sfingoit parça, hidrokarbon zinciri ve yağ asiti/yağ asit esteri parçası içeren başka bir hidrokarbon zincirinden meydana gelir. Seramit 1 haricindeki hidrokarbon zincirleri çoğunlukla doymuştur. Seramitlerin derinin bariyer fonksiyonunun yapılanmasında önemli olduğu düşünülmekte ve konu üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Zbytovska ve ark 2008; Coderch ve ark 2003).

Kolesterol, Stratum korneum lipitlerinin ağırlık olarak %25'ni oluşturur. Deri sıcaklığında kolesterol, Stratum korneum ve lipit tabakasının rijit olmayan, daha akışkan bir yapıda olmasını sağlamaktadır (Zbytovska ve ark 2008).

Serbest yağ asitleri, Stratum corneum lipitlerinin ağırlık olarak %10'nu teşkil eder ve çoğunlukla uzun zincirli doymuş yağ asitlerinden oluşur. Serbest yağ asitlerinin, Stratum corneum'a daha esnek bir yapı kazandırdığı bilinmektedir (Ananthapadmanabhan ve ark 2013). Stratum corneum ekstrasellüler membranında yer alan bu üç lipit türünden herhangi birinin eksikliği, transepidermal su kaybı gibi durumlarda artışa neden olarak derinin bariyer fonksiyonun olumsuz etkilenmesine neden olur (Menon 2012).

Stratum lucidum

Bu tabaka lusidum tabakası olarak da adlandırılır; avuç içleri ve ayak tabanı gibi derinin kalın olduğu bölgelerde bulunur. Stratum granulosumdan ayrılmış, cansız keratinositlerin oluşturduğu bir tabakadır. Bu tabakada bulunan keratinositler, keratin yerine berrak bir protein olan eleidin içerirler ve mikroskop ile incelendiğinde şeffaf bir görüntü verirler (Ng ve Lau 2015 p.4; Nguyen ve Soulika 2019).

Stratum granulosum

Stratum granulosum (granüler tabaka) epidermisin, canlı hücre içeren en dış tabakasıdır. Burada yer alan hücreleri; epidermisin daha derinde yer alan tabakalarından yüzeye hareket halinde olan, çekirdeklerini ve sitoplazmadaki organellerini kaybetmeye başlamış hücreler oluşturur. Yassı şekildeki bu hücrelerin sitoplazmalarında fazla

miktarda keratohyalin granülleri bulunur. Keratinizasyonda yer alan proteinlerin ileri sentezi ve modifikasyonundan bu hücreler sorumludur. Hücreler, sitoplazmalarındaki lipid içeri,hücrelerarası boşluğa boşaltarak, bariyer fonksiyonunda ve Stratum corneumdaki hücrelerarsı kohezyonda önemli rol oynarlar (Kolarsick ve ark 2011; Venus ve ark 2010; Eckhart ve ark 2013).

Stratum spinosum

Stratum granulosum altında yer alan ve 8-10 sıra hücre kümelerinden oluşan tabakadır, dikensi tabaka olarak da adlandırılır. Daha derinde yer alan bazal tabakadaki hücrelerin bölünmesiyle meydana gelen keratinositlerden oluşur. Bu tabakada hücreler desmosomlar ile birbirine bağlıdır ve kalın keratin demetleri içerirler. Bir makrofaj gibi görev yapan; zarar görmüş hücreleri, bakterileri ve yabancı partikülleri yutan Langerhans hücreleri de, bu tabakadaki keratinositlerin arasına dağılmış şekilde yerleşmiştir (Krause 2004 p.47; Venus ve ark 2011).

Stratum basale

Stratum basale (bazal tabaka) epidermis'in en derinde yer alan tabakasıdır; dermisten bazal lamina ile ayrılır. Keratinositlerin, epidermisin dış yüzeyine hareket edip, ölü deri hücrelerini meydana getirmeden önce oluştukları ve bölünüp, çoğalmaya başladıkları tabakadır. Derinin termal yaralanmalar gibi belli tip hasarlarında iyileşmeyi sağlar. Deriye renk ve tonunu veren melanin pigmentini üretmek üzere özelleşmiş hücreler olan melanositler de bu tabakada yer alır ve derinin UV radyasyondan korunmasında da önemli rol oynarlar (Wickett ve Visscher 2006).

2.2.1.2. Dermis

Epidermis tabakasının altında yer alan, derinin fibröz bağlayıcı doku yapısındaki destek tabakasıdır. Bulunduğu vücut bölgesine göre değişmekle birlikte, kalınlığı 1-4 mm'dir (Oltulu ve ark 2018; Wong ve ark 2016). Dermis, yapısı ve fonksiyonu bakımından farklılık gösteren iki belirgin alt tabakadan oluşur; epidermisin hemen altında yer alan papiller tabaka ve daha derindeki retiküler tabaka. Papiller tabaka yapısındaki konik çıkıntılar yardımıyla epidermise kenetlenerek, epidermis-dermis arası adezyonun daha iyi olmasını sağlar. Papiller dermis gevşek bağlı kolajen demetleri, elastik lifler, sinir lifleri, kılcal damarlar ve fibroblastlar içerir (Khavkin ve Ellis 2011).

Fibroblastlar, dermiste yer alan temel hücrelerdir; sentezledikleri kolajen demetleri ile, dermisin ana bileşeni olan kolajeni meydana getirir. Kolajen deriye mekanik dayanıklılık ve direnç kazandırır; retiküler lifler ve fibroblastların ürettiği elastik lifler ile bir araya gelerek dermisin ekstrasellüler destek dokusunu oluştururlar. Fibroblastlar, farklı alt türleri ile yara oluşması, iyileşmesi ve kıl folüküllerinin oluşumunu da gerçekleştirerek deri homeostazisinin devamını sağlar. Retiküler dermis, yoğun kolajen lifleri, kalın elastik lifler, vasküler ve sinir ağları içerir (Chu 2008 p. 63).

Dermis lifleri ve hücreleri, glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşan bir matriks içinde gömülü durumdadır. Fibroblastların yanı sıra dermiste bulunan monositler, makrofajlar, mast hücreleri ve dermal dendrosit hücreleri derinin savunma sistemini oluştururlar (Preston ve Wilson 2013 pp. 174-188) .

Dermis, lifler ve hücrelerin yanında, lenfatik kanallar ve duyu sinirleri özelleşmiş reseptörleri de içermektedir. Dermiste yer alan Merkel ve Meissner cisimcikleri dokunma duyusu, Pacinian korpüskülü basınç hissi ve Ruffini cisimciği mekanik duyuların algılanmasını sağlar (Khavkin ve Ellis 2011).

Dermiste üç tür salgı bezi bulunur: Pilosebase bezler, ekrin bezler ve apokrin bezler. Pilosebase bezler sebum salgısını gerçekleştirirken, ekrin ve epokrin bezler ise ter salgılanmasını sağlar (Baker 2019).

2.2.1.3. Hipodermis

Dermis tabakasının hemen altında yer alan, subkutis olarak da adlandırılan deri tabakasıdır. Hipodermisin kalınlığı, bulunduğu vücut bölgesine, kişinin beslenme durumuna, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterir. Derinin, iskelet kasları etrafında bulunan bağ dokuya kenetlenmesini sağlar. Yapısında yüksek miktarda bulunan yağ hücreleri lipositler; kan damarları ve sinir uçlarının mekanik etkilerden korunmasında ve vücudun yalıtımında önemli rol oynar. Deriden geçişi olan ilaçların büyük çoğunluğu hipodermise ulaşmadan sistemik dolaşıma geçer. (Kim ve ark 2013 p. 271; Singh ve Morris 2011; Mills ve Cross 2006).

2.2.1.4. Diğer Deri Bileşenleri

Yağ Bezleri

Yağ bezleri, insan vücudunun tüm deri yüzeyinde (ayak tabanı ve avuç içleri hariç) bulunmakla birlikte; saçlı deri, yüz ve alında diğer bölgelere göre daha yoğundur.

Epidermiste yer alır ve kıl folikülünün epitel hücrelerinden gelişirler. Yağ bezlerinin en önemli özelliği, hücreleri sebositlerin sebum adı verilen lipid karışımını üretmesidir. Sebum, yapısında bulunan skualen, balmumu esterleri ve trigliseritler gibi lipidler sayesinde, cildi koruyan fizikokimyasal ve biyolojik bir bariyer meydana getirir. Sebum salgılanması, androjen hormonlarının kontrolündedir (Zouboulis 2004; Smith ve Thibouot 2008; Zouboulis ve ark 2016).

Ter Bezleri

Ter bezleri dermiste bulunur; ekrin ve apokrin olmak üzere iki çeşittir. Ekrin bezler; dış kulak yolu, dudaklar ve dış genital bölge haricinde tüm vücut yüzeyinde bulunur. Salgıları kokusuz ve berraktır; içeriğinde bulunan laktat, üre, sodyum ve potasyum ile derinin hidratasyonu sağlar. Ayrıca, salgıladıkları antimikrobiyal peptitler ile deri florasının kontrolünü sağlar ve deri enfeksiyonlarını önlerler. Salgıları, direkt olarak cilt yüzeyine salınır. Ekrin bezler, vücut sıcaklığının düzenlenmesini sağlayan asıl bezlerdir; terlemeyle oluşan su, cilt yüzeyinden buharlaşırken beraberinde götürdüğü ısı ile vücut sıcaklığının normal düzeye gelmesini sağlar (Cui ve Schlessinger 2015; Saga 2002).

Apokrin bezler vücutta daha çok koltuk altı, meme çevresi, genital bölge, yüz ve saçlı deride bulunur. Ekrin bezlerden farklı olarak, direkt deri yüzeyine açılmazlar ve salgılarını kıl folikülüne boşaltırlar. Apokrin bezler, lipidlerce zengin, protein ve şeker türlerini de içeren viskoz bir salgı üretirler. Bu salgı, kişinin kendine özgü vücut kokusunun oluşmasını sağlar. (Baker 2019; Wilke ve ark 2007).

Tırnaklar

El ve ayak parmaklarının uçlarında bulunan; özelleşmiş, keratinize epidermis yapılarıdır. Parmakları mekanik travmalara karşı korur ve duyusal algıya yardımcı olurlar. Tırnak gövdesi, yoğun bir şekilde biraraya gelmiş ölü keratinositlerden oluşur ve tırnak yatağı üzerinde yer alan konveks bir plaka şeklindedir. Parmağın dorsal kısmında yer alan ve tırnak gövdesinin yaklaşık ¼'nü kaplayan kısım proksimal kıvrımdır. Tırnak gövdesinin yanlarında lateral kıvrım yer alır. Tırnak gövdesi, stratum basale'den çoğalan hücrelerin oluşturduğu bir matrikse sahip tırnak kökü ile derinin içine doğru uzanır ve sürekli uzar. Tırnak kıvrımı, tırnak gövdesinin deriye bağlandığı ucunda tırnak kütikülünü meydana getirir (Cheong ve McGrath 2013). Tırnak yatağı,

kan damarlarınca zengindir ve tırnağa pembe rengini verir. Tırnak dip kısımlarında ise, tırnak matriksi üzerinde yer alan kalın epitel tabakası nedeniyle ay şeklinde bir bölge vardır ve lanula olarak adlandırılır. Tırnağın serbest olan uç kısmı hiponişyum olarak adlandırılır ve kalınlaşmış stratum korneum tabakasından oluşur (Kumar ve ark 2017).

Tırnak matriksinin bazal tabakasındaki çoğalma, tırnak matriksinin sürekli yenilenmesini sağlar. Matriks hücreleri farklılaşır ve sürekli ilerler; organellerini kaybedip, sitoplazmalarını yoğunlaştırarak düzleşirler. Bu yeni yapının oluşturduğu basınç ile, proksimal ve lateral kıvrımlar sayesinde tırnak gövdesi ileriye doğru uzar. El tırnakları, ayda yaklaşık 3 mm uzarken, ayak tırnakları daha yavaş uzar (Baswan ve ark 2017).

Kıllar

Kıllar, insan vücudunda estetik görünümü tamamlamanın yanında, derinin mekanik etkilerden korunması, duyu fonksiyonunun desteklenmesi, termoregülasyon, sebum ve feromonların üretimi gibi işlevleri de olan mini bir organ olarak kabul edilmektedir. Ayak tabanı, avuç içleri, dudakların ağız içindeki yüzeyleri ve dış genital bölgenin bazı kısımları haricinde, kıllar tüm vücut yüzeyine yayılmıştır. Vücut yüzeyinde yer alan kıllar daha küçük ve az pigmentli iken, saçlı deri, kirpik ve kaşlarda bulunan kıllar daha uzun, kalın ve pigmentlidir (Buffoli ve ark 2014; Cheong ve McGrath 2013).

İnsanlarda kıl sayısı yaklaşık olarak 5 milyon adettir. 3 çeşit kıl bulunmaktadır. Lagüno kıllar, fetüs yüzeyinde oluşur. Anne karnında veya doğum sonrası birkaç ay içinde dökülürler. Vellüs kıllar, tüm vücut yüzeyini kaplayan ince ve kısa kıllardır. Terminal kıllar ise daha kalın ve pigmentli kıllardır. Saçlar, terminal kıllardan oluşmaktadır (Erdoğan 2017 p. 14-16).

2.2.2. Deri Metabolizması

Derinin bariyer fonksiyonu, Stratum korneumun oluşturduğu mekanik engelin yanı sıra, deride bulunan enzimlerin meydana getirdiği biyokimyasal bariyer tarafından da desteklenmektedir. İlaç veya vücuda yabancı kimyasal maddelerin (ksenobiyotiklerin), fiziksel bariyer olan Stratum korneum'u aşması için iyi dengelenmiş bir lipofilik-hidrofilik profile sahip olması gerekmektedir. Fiziksel bariyeri

aşan ksenobiyotikler, canlı epidermis ve dermisin enzimleri ile biyotransformasyona uğrayabilmektedir. Hücre sayısı göre deri, karaciğerin ⅓'ü oranında biyotransformasyon aktivitesine sahiptir (Pyo ve Maibach 2019).

Derideki biyotransformasyonun amacı, penetre olmaya çalışan maddenin aktivitesinin düşürülmesi ve eliminasyon ile atılımının kolaylaştırılması için sudaki çözünürlüğünün arttırılmasıdır. Bu amaçla deride iki fazlı biyotransformasyon gerçekleşir. Birinci fazda, molekülde bir polar grup yaratılır ya da oksidatif, redüktif veya hidrolitik bir reaksiyonla molekülde bir polar grup açığa çıkarılır. İkinci fazda ise, moleküle glukuronik asit, sülfat veya gliserin kovalent bağlanır (konjugasyon). Deride varlığı tespit edilen ksenobiyotik metabolize edici enzimler, alkollerin dehidrojenasyonu, aldehitlerin dehidrojenasyon ve oksidasyonu, aminlerin oksidasyonu, karbonillerin redüksiyonu ve epoksitler ile karboksilesterlerin hidrolizini gerçekleştirme kapasitesi olduğu belirlenmiştir.(Eijl ve ark 2012).

Deride gerçekleşen bu biyotransformasyon reaksiyonlarında enzimler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Oksidatif bir enzim olan alkol dehidrojenaz, keratinositlerde ve kıl köklerinde bulunmuştur (Cheung ve ark 1999). Flavin bağımlı monooksijenaz enziminin ise, dermal uygulanan ilaçların oksidatif metabolizasyonunda rol oynadığı belirtilmiştir. Karboksilesteraz enziminin insan keratinositlerinde bulundğu tespit edilmiştir (Pyo ve Maibach 2019). Yapılan diğer bir çalışmada, analiz edilen 10 tam deri numunesinin hepsinde glutatyon-S-transferaz enziminin çeşitli izoformları tespit edilmiştir (Eijl ve ark. 2012).

Deriye uygulanan ilaçların biyotransformasyonu bir dezavantaj olmakla birlikte, prodrug (ön ilaç) uygulamaları için faydalı olabilmekte ve bu alanda da çalışmalar devam etmektedir (Pyo ve Maibach 2019).

2.2.3. Perkütan Absorpsiyon

Perkütan absorpsiyon; maddelerin çeşitli deri tabakalarına penetrasyonu ve deriden sistemik dolaşıma geçişi olarak tanımlanmaktadır (Kielhorn ve ark 2006 p.1).

Topikal olarak uygulanan ilaç, lokal veya sistemik etki gösterebilmesi için önce Stratum korneum'a penetre olmalıdır. Transdermal ilaç uygulamasında, ilaç moleküllerinin perkütan absorpsiyonu özellikle önemlidir; çünkü ilacın kullanım süresi

boyunca sistemik ve tekdüze terapötik seviyelerinin sürdürülebilmesi için, ilacın yeterli miktar ve hızda absorpsiyonu gereklidir. Genellikle, ilaç molekülü Stratum korneum bariyerini geçince, daha derinde yer alan dermal tabakalara olan geçiş ve sistemik dolaşım tarafından ilacın alınması hızla ve kolayca gerçekleşir (Mehta 2004).

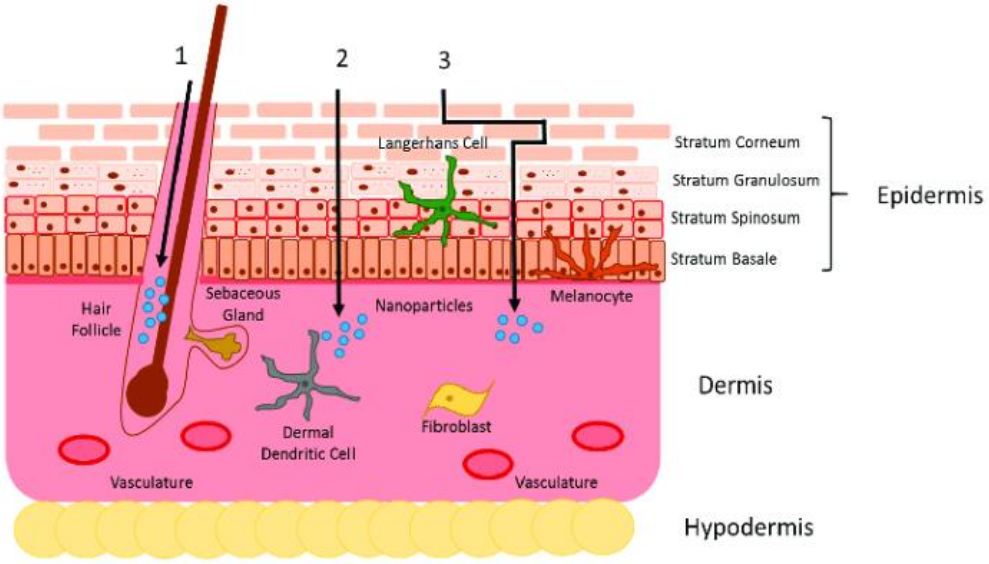
Perkütan absorpsiyonun aşamaları şu şekilde sıralanabilir (Zsikó ve ark 2019):

- İlacın formülasyon içinde disolüsyonu ve formülasyondan salınması
- İlacın Stratum korneum'a partisyonu
- İlacın Stratum korneum'dan difüzyonu (özellikle lipid yapıdaki intersellüler yoldan)
- İlacın Stratum korneum'dan, su içeren canlı epidermise partisyonu
- İlacın canlı epidermisin içinden difüzyon ile üst dermise geçişi ve papiller dermiste kılcal damarlar ile dolaşım sistemine alınması.

Perkütan absorpsiyon bir çok parametreden etkilenen kompleks bir biyolojik prosestir. Son yapılan çalışmalar ile birlikte, uygulanan ilaca, uygulama koşullarına ve hastanın metabolik özelliklerine göre perkütan absorpsiyona etki eden faktörler güncel olarak tanımlanmıştır (Law ve ark 2019; Wester ve Maibach 1992). İlgili başlık olan "Etkin Maddelerin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler" altında detaylı olarak incelenmiştir.

2.2.3.1. İlaç Etkin Maddelerinin Deriden Geçiş Yolları

Perkütan geçiş prosesinde, ilaç sadece epidermisten geçebildiği gibi, yan yollardan da difüze olabilir. Özellikle cilde dağılmış halde olan kıl folikülleri ve ter kanallarına penetre olabilir; foliküler epitelden ve yağ bezlerinden absorbe olabilir. İlaç salımında Steady-state'e ulaşıldığında, Stratum korneum'dan difüzyon, transdermal permeasyon için birincil yol olur (Ruela ve ark 2016). Etkin maddelerin deriden geçiş yolları Şekil 2-4'te gösterilmiştir (Palmer ve DeLouise 2016).



Şekil 2-4 İlaç etkin maddelerinin deriden geçiş yolları (Palmer ve DeLouise 2016)

Hücre İçi (Transselüler, İntraselüler) Geçiş Yolları

İlaç etkin maddesinin, Stratum korneum hücreleri olan korneositlerin içerisinden geçerek ilerlemesini gerekiren yoldur. Kısa bir yol olmasına rağmen oldukça seçicidir. Bu yolda, ilaç etkin maddesinin lipofilik hücre membranlarını, hücrelerin keratin gibi hidrofilik içeriklerini ve fosfolipid yapıdaki hücre bariyerlerini geçmesi gerekmektedir. Intrasellüler yolun, lipofilik moleküllere yüksek direnç gösterdiği bilinmektedir. Genellikle küçük molekül ağırlığına sahip, hidrofilik moleküllerin kullanabildiği yoldur (Dayan 2005; Dabrowska ve ark 2018;).

Hücreler Arası (İntersellüler) Etkin Madde Geçiş Yolları

Bu yol ilaç etkin maddesinin korneositler arasındaki lipofilik matriksten geçmesini gerektirir. Hücreler arasında aralıksız devam eden ve korneositlerin kenetlenmiş yapısı nedeniyle kıvrımlı olan bu yol, düşük molekül ağırlıklı, yüksüz ve lipofilik maddeler tarafından öncelikli olarak kullanılır (Morrow ve ark 2007). Deriden geçişte, moleküllerin ağırlıklı olarak tercih ettiği önemli yoldur; bununla birlikte molekülün büyüklüğü, lipofilitesi, yükü ve erime sıcaklığı geçişi etkileyen faktörlerdir (Wu ve ark 2011 p.10).

Yan Geçit Yolları

İlaç etkin maddesinin deriden geçiş için kullandığı, ekrin ter bezi kanalları ve folikül kanallarını kapsamaktadır. Foliküler kanal sebum içeriği nedeniyle lipofilik yapıdadır ve ekrin ter bezi içeriği ise hidrofiliktir. Yan yollar toplam deri yüzeyinin %0.1'ni oluşturmasına rağmen, etkin maddelerin deriden difüzyonunda önemli rol oynamaktadır (Scheuplein 1967; Verma ve ark 2016).

2.2.3.2. İlaç Etkin Maddelerinin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler

Bireye ve Deriye Ait Faktörler

Transdermal ilaç uygulaması yapılan birey ve uygulama yapılan derinin özellikleri, deriden ilaç absorpsiyonunu etkilemektedir. Artan yaş ile birlikte, derinin yapısında değişimler meydana gelmektedir. Yaşlanma nedeniyle derinin hidratasyonu ve deri yüzey lipidleri azalır. Yağ bezlerinin aktivitesi düşer ve derinin kılcal damar ağı zayıflar. Buna bağlı olarak perkütan absorpsiyon azalmaktadır. Pediatrik bireylerde deri daha incedir; deriden ilacın absorpsiyonu hızla ve yüksek miktarda gerçekleşir (Waller ve Maibach 2006).

İnsanda farklı anatomik bölgelerde yer alan deriden, ilaç maddesinin absorpsiyonu farklılık göstermektedir. Genital bölgede bulunan derinin Stratum korneum'u çok incedir ve kan akışı fazladır. Bu nedenle vücutta perkütan absorpsiyon en yoğun olarak bu bölgedeki deride gerçekleşir. Avuç içleri ve ayak tabanı ise deri kalınlığının fazla olması nedeniyle ilaç absorpsiyonunun en az olduğu vücut bölgeleridir (Law ve ark 2019).

Dermisten kaynağını alan kıl folikülü ve yağ bezleri gibi yardımcı deri bileşenlerinin ilaç absorpsiyonuna yardımcı olduğu bilinmektedir (Scheuplein 1967).

Deri, içeriğinde bulunan metabolik enzimler ile ilaç maddelerinin biyotransformasyonunda rol oynar. Deri metabolizmasına uğrayan ilacın, fizikokimyasal özellikleri ve/veya farmakodinamik aktivitesi değişebilir. Bunun sonucu bozunma reaksiyonu gerçekleşip, ilacın inaktivasyonuna neden olabilir veya bir ön ilacın aktivasyonu gerçekleşebilir. Hidroksilasyon, oksidasyon reaksiyonları sonucu, lipofilik bir ilaç maddesinin suda çözünürlüğü artabilir (Pyo ve Maibach 2019).

Derinin bütünlüğü ve sağlıklı olması, bariyer fonksiyonunun devamlılığı için önemlidir. Normal deri yüzeyi pH'ı 4-6 arasındadır. Bu asit mantosunun çeşitli nedenlerle zarar görmesi, pH artışı ile sonuçlandığında psöriasis ve egzama gibi Stratum korneum yapısını bozan hastalıkları meydana getirmekte; buna bağlı olarak derinin bariyer fonksiyonu azalmakta ve ilacın deriden absorpsiyonu artmaktadır. Derideki kan akışını artıracak inflamasyon ve benzeri durumların olması da ilacın absorpsiyonunda artışa neden olmaktadır (Wiechers 1989; Machado ve ark 2017 p.745).

Sağlıklı durumdaki deride Stratum korneum'un su oranı % 10-20 arasında değişmektedir. Derinin hidratasyonu, Stratum korneum'un permeabilitesini etkilemektedir; özellikle polar ve suda çözünürlüğü iyi olan maddelerin penetrasyonunda etkili olmaktadır. Bu amaçla, deriye uygulanan formülasyonlarda oklüzyon etkisi nedeniyle balmumu ve benzeri maddeler tercih edilerek derinin nem kaybı azaltılmaktadır veya su içeriği yüksek formülasyonlar hazırlanmaktadır (Zhai ve Maibach 2001). Derinin sıcaklığı, deriden ilaçların pasif difüzyonunu etkilemektedir. Stratum korneum'a ısı uygulanmasının, intersellüler lipidlerin akışkanlığını arttırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, Stratum korneum'da sıcaklık artışının, ilacın deriden geçiş miktarını arttırdığını ve pik plazma konsantrasyonuna daha hızlı ulaşıldığını göstermektedir (Szunerits ve Boukherroub 2018; Shomaker ve ark 2001).

İlaç Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özellikleri

Transdermal yol ile ilaç uygulamasında, ilaç molekülüne ait partikül büyüklüğü, molekül ağırlığı, lipofilisite, pH, pKa, partisyon katsayısı gibi fizikokimyasal özellikler, ilacın deriden absorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır.

Molekül ağırlığı 500 Da ve altında olan ilaç molekülleri, pasif difüzyon ile deriden kolayca absorbe olabilmektedir. Molekül ağırlığı arttıkça, ilaç molekülünün kimyasal yapısı daha kompleks hale gelir; ilacın deriye partisyonu ve absorpsiyonu azalır (Brown ve ark 2006).

Derinin bariyer fonksiyonunu sağlayan Stratum korneum'un hücrelerini çevreleyen lipofilik ekstraselüler matriks nedeniyle, lipofilik yapıdaki etkin maddeler, hidrofilik maddelere göre daha iyi absorbe olmaktadır. Non-iyonize maddeler lipid tabakalardan daha kolay geçerler. Derinin membran proteinlerinin bazik yapıda olması nedeniyle, bazik ilaçlar asidik ilaçlara göre bu pH'da daha fazla non-iyonize halde

bulunurlar ve daha iyi absorbe olurlar. Daha az iyonlaşma, lipid çözünürlüğü sağlar ve membranlardan geçiş kolaylaşır (Law ve ark 2019). Maddenin optimum yağ/su dağılım katsayısına sahip olması deriden geçişini etkilemektedir. Yüksek yağ/su dağılım katsayısına sahip olan maddeler lipid membranı terk etmezken, düşük yağ/su dağılım katsayısına sahip olan maddelerin deriden geçişi çok düşük olmaktadır (Ruela ve ark 2016).

İlaç Taşıyıcı Sistem ve Kullanılan Yardımcı Maddelerin Etkisi

İlaç etkin maddesinin, içerisinde formüle edildiği taşıyıcı sistem, ilacın deriden geçiş hızını ve miktarını önemli derecede etkilemektedir. İlacın absorpsiyonunu arttırmada taşıyıcı sistemle ilgili iki faktör önemlidir; ilacı taşıyıcı sistemde çözmek ve ilacın taşıyıcıdan Stratum korneum'a partisyonunu maksimuma ulaştırabilmek. Taşıyıcının absorpsiyonu artırıcı etkide bulunmasını sağlamak amacıyla, taşıyıcıda bulunan çözünebilir durumdaki etkin madde miktarı maksimuma çıkarılır. Böylece ilacın, taşıyıdan deriye difüzyonunu sağlayacak termodinamik potansiyel arttırılmış olur. Absorpsiyonu arttırmanın diğer bir yolu da, derinin bariyer fonksiyonunun azaltılmasıdır. Bu amaçla da derinin lipid bariyeri ile etkileşecek penetrasyon arttırıcı maddeler formülasyona ilave edilmektedir. Yağ bazlı taşıyıcı sistemin kullanılması, oklüzyon etkisi ile derinin nemlenmesini ve ilacın deriye penetrasyonunu arttırmaktadır (Prausnitz ve ark 2012 p.2068-2070; Schaffer ve Redelmeier 2001 p.175).

2.2.3.3. Penetrasyon Arttırıcı Maddeler

İlaç maddelerinin deriden ve diğer biyolojik membranlardan geçişini artıran veya iyileştiren maddelerdir. İdeal bir penetrasyon artırıcının, toksik veya alerjik olmaması; formülasyonda yer alan diğer yardımcı maddeler ve ilaç etkin maddesi ile geçimli olması beklenir. Vücutta farmakolojik etki göstermemesi istenir. Hızlı aktivite göstermeli, etkisi ve etki süresi öngörülebilir ve tekrarlanabilir olmalıdır. Etkisi tek yönlü olmalıdır; deriden geçişi istenen etkin maddenin deriye penetrasyonunu kolaylaştırırken, vücudun endojen maddelerinin derinin dışına çıkışını önlemelidir. Penetrasyon artırıcı madde, deriden uzaklaştırıldığında derinin bariyer fonksiyonu hızla ve tam olarak normal haline geri gelebilmelidir. Deride bıraktığı hissin hasta tarafından kabul edilebilir olması ve deride iritasyona neden olmaması gerekmektedir (Vikas ve ark 2011; Pathan ve Setty 2009; Songkro 2009).

Günümüze kadar birçok penetrasyon arttırıcı madde üzerinde çalışmalar yapılmıştır, ancak etki mekanizması açıkça tanımlanabilen çok az madde final formülasyonda yer alabilmektedir. Penetrasyon arttırıcı maddelerin farklı etki mekanizmaları vardır. Stratum korneum intersellüler lipid matriksinde lipidlerin polar gruplarıya etkileşip, düzenini bozarak yapıyı daha geçirgen duruma getirebilirler. İntrasellüler protein yapısı olan keratin ile etkileşip, sıkı protein yapısını açarak özellikle transselüler yolu kullanan maddelerin geçişini arttırabilirler. Bazı penetrasyon arttırıcı maddeler ilaç taşıyıcı sistem ile deri arasındaki partisyon katsayısını değiştirerek deriden geçişi kolaylaştırabilmektedir (Williams ve Barry 2004; Daniels 2004; Morrow ve ark 2007).

Su

Etkili, doğal ve güvenli bir madde olması nedeniyle su, ilaç maddelerinin deriden geçişini arttırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir penetrasyon arttırıcıdır. Özellikle hidrofilik maddelerin deriye etkili bir şekilde penetre olmalarını sağlamada, derinin hidratasyonu veya nemlendiricilerin kullanımı en kolay yoldur. Stratum korneum kuru ağırlığının yaklaşık %15-20'si kadar su içermektedir ve bu miktarın %25-35'i yapısal elementlere bağlı durumdadır; suyun serbest formu özellikle polar maddeler için çözücü görevine sahiptir. (Williams ve Barry 2004; Benson 2005).

Su molekülünün, hem hidrofilik hem de lipofilik yapılı ilaçların deriden geçişini arttırmak için, intersellüler ve intrasellüler yolların her ikisine de etki ettiği bilinmektedir. Suyun deriden penetrasyonu arttırıcı etki mekanizmasını tam olarak aydınlatmak üzere çalışmalar devam ederken bazı bulgular ortaya konmuştur. Deri kuru durumdayken, korneositlerde bulunan keratin proteini yapısında ve intrasellüler bölgede, hidrojen bağı yapabilen çeşitli grupların varlığı nedeniyle, önemli ölçüde bariyer özelliği gösterir. Stratum korneum hidrate hale geldiğinde, protein içeren bölge suyu alır. Su, proteinlerin üzerindeki hidrojen bağlanma bölgeleri için yarışır; suyu tutan bu bölgedeki protein diziliminin düzeni bozulur ve proteinlerin arasındaki etkileşimi azaltır. Böylece ilaç moleküllerinin intersellüler yoldan geçişi kolaylaşır ve artar (Haque ve Talugder 2018).

Su molekülleri ayrıca, lipid tabakadaki polar baş gruplarıyla hidrojen bağı yapar; lipid zincirlerinin dizilim düzeni bozulur ve lipid zincirlerinin hareketi artar.

Hidratasyon bu şekilde lipofilik moleküllerin de deriden geçişini arttırır (Suhonen ve ark 1999).

Oklüzyon ile deriden difüzyonla su kaybı engellenebilmektedir; bu şekilde Stratum korneum'un su oranı %50'e kadar yükseltilebilir (Trommer ve Neubert 2006). Bu amaçla formülasyonlarda parafinler, yağlar ve balmumu türevleri gibi maddeler kullanılmaktadır. S/Y emülsiyonları transepidermal su kaybını engellerken, Y/S emülsiyonları ise deriye nem vermektedir. Yağlı taşıyıcıların derinin hidratasyonu ve penetrasyon artışı sağlamada en etkili oldukları kaydedilmiştir (Benson 2005).

Sülfoksitler

Dimetilsülfoksit (DMSO) bilinen en eski ve üzerinde en çok çalışma yapılmış penetrasyon arttırıcılardan biridir. Hem hidrofilik hem de lipofilik maddelerin deriden geçişini arttıran, dipolar, güçlü aprotik (çözdüğü maddeye hidrojen iyonu veremeyen) bir çözücüdür. Renksiz ve kokusuzdur; higroskopik özelliğe sahiptir (Marren 2011; McKim ve Strub 2008). Stratum korneum'un yapısındaki keratini parçalar ve proteinler ile etkileşir. Bunun yanında intersellüler lipid bölgesi üzerinde de etkilidir; tabakadaki lipidlerin baş gruplarıyla etkileşerek lipid dizilimini bozar ve lipidlerin akışkanlığını arttırır. Etkisi, konsantrasyonuyla doğrudan ilişkilidir; bir kosolvan ile karışımında % 60 ve üzeri konsantrasyonda optimum etkiyi göstermektedir. Ancak çok yüksek konsantrasyonlarda, deride kızarıklık ve izlere, protein denatürasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Yan etkisi nedeniyle, ticari ürünlerde kullanımı kısıtlıdır (Chattaraj ve Walker 1995 pp.6-7; Mathur ve ark 2010).

Yağ Asitleri ve Yağ Asidi Esterleri

Perkütan ilaç absorpsiyonu, çok çeşitli uzun zincirli yağ asitleri tarafından arttırılabilmektedir. Yağ asitleri hem lipofilik hem de hidrofilik maddelerin deriden geçişini arttırmaktadır. Yapılan kapsamlı deneyler, polar bir baş grubuna bağlanmış 10-12 karbon atomlu doymuş alkil zincirlerinin etkili bir penetrasyon artışı sağladığı sonucuna erişmiştir. Doymamış alkil zincirine sahip penetrasyon arttırıcılarda 18 karbon atomu optimum etkiyi sağlamaktadır. Genellikle doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitlerinden daha etkili olmaktadır. Ayrıca cis konfigürasyonuna sahip olan yağ asitlerinin, trans konfigürasyonlu yağ asitlerinden daha etkili penetrasyon arttırıcı

olduğu belirlenmiştir; cis konfigürasyonlu doymamış yağ asitleri, tabakadaki lipidler ile etkileşerek paket benzeri lipid diziliminin düzenini bozarak etki göstermektedir. Yağ asitlerinin daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında, çift katlı lipid katmanında ayrı fazlar oluşturup tabakalar arasındaki mesafeyi açarak hidrofilik maddelerin de Stratum korneum'dan geçişini kolaylaştırdığı saptanmıştır (Naik ve ark 1995; Trommer ve Neubert 2006).

İlaçların deriden geçişini arttırmada en sık kullanılan ve çalışma yapılan yağ asidi oleik asittir. Oleik asit, Stratum korneum lipidleri üzerinde etki gösterir. Lipid faz geçiş sıcaklığını ve normalde gözlenen geçiş entalpilerini düşürerek lipidlerin akışkanlığını arttırır; böylece maddelerin deriden geçişini kolaylaşır. (Tanojo ve ark 1996). Linolenik asit ve palmitoleik asit, üzerinde çalışmalar yapılan ve güvenli olarak kabul edilen penetrasyon arttırıcı yağ asitleridir (Anupriya ve ark 2018).

Yağ asidi esterleri, Stratum korneum'un düzenli lipid zincirleri arasına kendileri girerek, lipid tabakanın düzenini bozar ve penetrasyon arttırıcı etki gösterirler. Izopropil miristat, üzerinde en çok çalışma yapılan yağ asidi esterlerinden biridir (Karande ve Mitragotri 2009).

Alkoller ve Glikoller

İlaçların transdermal formülasyonlarında alkoller; taşıyıcı, çözücü veya penetrasyon arttırıcı olarak olarak kullanılmaktadır. Etanol ve izopropil alkol, transdermal formülasyonlarda en çok kullanılan kısa zincirli alkollerdir. Alkoller penetrasyon arttırıcı etkilerini çeşitli mekanizmalar ile gösterirler. Stratum korneum lipid ve proteinlerinin ekstraksiyonuna neden oldukları belirlenmiştir (Lane 2013). %75 (v/v) gibi yüksek konsantrasyonda kullanıldıklarında, lipid ve proteinlerin ekstraksiyonu sonucu, deri bariyerinin ilaç moleküllerine karşı direncini azaltırlar. Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında, deride dehidratasyona ve dolayısıyla deriden geçişin azalmasına neden olduklarından, uygun konsantrasyonda kullanılmaları önemlidir. Etanol, hidrofilik bir penetrasyon arttırıcıdır, Stratum korneum'daki seramidlerin polar baş grupları üzerine direkt etki ederek onların hidrojen bağlarını zayıflatıp, baş grup bölgesinde farklılıklara yol açmaktadır. Bu etki, lipid tabakasındaki alkil zincir dizilimlerinin düzenini bozar, lipid bölgesi akışkanlaşır. Bunun sonucunda ilaç maddesinin geçişine karşı olan direnç azalır ve penetrasyon artar (Dragicevic ve ark 2015 p.21; Mathur ve ark 2010).

Etanolün, ilacın deriden geçişi üzerinde "itici etki" yarattığı belirlenmiştir. Formülasyonda kullanılan etanol, ilacın çözünürlüğünü arttırabilir. Etanol derinin tabakalarına hızla penetre olabilir ve aynı zamanda donor faz sayılan formülasyondan hızlı şekilde buharlaşır. Böylece ilacın formülasyondaki konsantrasyonu yükselir ve aşırı doymuş bir duruma ulaşır; bu da ilacın deri tabakalarını geçişinde önemli bir itici güç meydana getirmektedir (Dragicevic ve ark 2015 p.20).

Etanol, piyasaya çıkan ilk transdermal ürünlerden Estraderm ve Durogesic'te kosolvan ve penetrasyon arttırıcı olarak kullanılmıştır. Etanol uçucu özelliği nedeniyle, formülasyondan hızla uzaklaştığında penetrasyon arttırıcı etkisi de ortadan kalkmaktadır. Bu noktada, formülasyonda etkin maddenin tamamının deriden geçişine olanak sağlayacak miktarda etanolün formülasyonda yer alması önemlidir (Lane 2013).

Transdermal ve dermal formülasyonlarda yer alan bir başka grup alkol ise glikollerdir. En yaygın kullanılanı propilen glikoldür; penetrasyon arttırıcı mekanizmasının etanol ile çok benzer olduğu belirtilmiştir (Williams and Barry 2004). Bir glikol eteri olan Transcutol® ise ilacın deride çözünürlüğünü arttırarak etki göstermektedir (Lane 2013).

Azon

Azon (kimyasal ismi ile 1-dodesilazasikloheptan-2-on) sentetik olarak üretilen ilk penetrasyon arttırıcıdır. Deride pürüzsüz, yağlı ama yapışkan olmayan bir his bırakır; çok hafif iritasyona neden olabilir ancak, toksisitesi çok düşük olduğundan güvenli olarak kabul edilmektedir. Yapı olarak 12 karbonlu bir zincire eklenmiş polar baş bölgesine sahiptir ve oldukça lipofilik özelliktedir. Hem hidrofilik hem de lipofilik ilaç maddelerinin deriden geçişini arttırmaktadır. % 0.1-5 konsantrasyonlarında oldukça etkili bir kimyasal penetrasyon arttırıcıdır. Formülasyonda Azon'la birlikte kullanılan çözücü de önemlidir; Propilenglikol ile kombine halde kullanıldığında penetrasyon arttırıcı etkisinin arttığı belirlenmiştir (Jampilek ve Brychtova 2012; Sinha ve Kaur 2000).

Azon'un etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da farklı teoriler bulunmaktadır. DSC ve FTIR analizleri ile elde edilen sonuçlara göre Azon, Stratum korneum lipid bariyeri üzerine etki ederek onları akışkanlaştırır ve ilacın deriden difüzyonunu kolaylaştırır. Ayrıca, Azon'un ve Stratum korneum'da yer alan seramidlerin baş grupları arasında hidrojen bağı oluşması sonucu penetrasyon arttırıcı

etki meydana gelmektedir. Azon, molekül şekli sayesinde, membrandaki lipid zincirlerinin arasına girerek, lipid diziliminin düzenini değiştirir ve deriden ilaç difüzyonunu kolaylaştırır (Dragicevic ve ark 2015 p.19).

Azon üzerinde en çok çalışma yapılan penetrasyon arttırıcı olmasına rağmen, şimdiye kadar piyasaya çıkan transdermal formülasyonların hiç birinde yer almamıştır (Lane 2013).

Yüzey Etkin Maddeler

Yüzey etkin maddelerin, çeşitli biyolojik membranların permeabilite özelliklerini etkilediği bilinmektedir; deri de bu bariyerlerden biridir. Deri bariyerini geri dönüşümlü şekilde zayıflatarak ilaçların deriye penetrasyonunu iyileştirirler. Kimyasal yapı olarak bir alkil grubu (veya bir aril zinciri) ve hidrofilik baş grubundan oluşurlar. Hidrofilik baş grubunun taşıdığı yüke göre, anyonik, katyonik ve non-iyonik olarak sınıflandırılırlar. Bulundukları ortamın pH'ına göre yük taşıyan veya non-iyonik kalan amfifilik moleküllerdir. Belirgin hidrofilik ve lipofilik uçları nedeniyle, su gibi yüksek yüzey gerilimi olan çözücülerde çözündüklerinde, çözücülerin yüzeyine toplanırlar. Polar baş grupları suya yönelirken, hidrofobik kuyruk kısmı ise ters tarafa yönelir. Bu şekilde çözücünün yüzey gerilimini düşürürler. Aynı mekanizma ile, katı/sıvı ara yüzeylerine de etki ederek, katı yüzeylerin ıslanabilirliğini arttırırlar (Walker ve Smith 1996; Guertechin 2009 p.769)

Yüzey etkin maddelerin penetrasyon arttırıcı etkisi; molekül yapısına, zincir uzunluğuna ve polaritesine göre değişmektedir. İyonik yapıda olanlar, hem korneositlerdeki keratin ile hem de Stratum korneum'un lipid matriksi ile etkileşir. Anyonik yüzey etkin maddeler, derideki lipidler ve keratin ile etkileşir. Uygulama süresi uzadıkça, penetrasyon arttırıcı etkisi iyileşir; ancak geri dönüştürülemez bir şekilde protein denatürasyonu, bariyerin genleşmesi ve derinin su bağlama kapasitesinin azalması gibi durumlara neden oldukları görülmüştür. Üzerinde en yaygın şekilde çalışma yapılan anyonik yüzey etken madde sodyum lauril sülfattır. Katyonik yüzey etkin maddeler, ilacın deriden geçişini arttırmada daha etkilidir, bununla birlikte deriye verdiği hasar da daha fazla olmaktadır. Stratum korneum proteinleri ile polar ve hidrofobik etkileşimlere girerler. Güçlü irritan etki gösterdikleri için, transdermal ve topikal formülasyonlarda tercih edilmemektedir. En bilinenleri, benzalkonyum klorür ve setilpridinyum klorürdür (Som ve ark 2012; Mathur ve ark 2010; Lane 2013).

Noniyonik yüzey etkin maddeler, iyonik yüzey etkin maddelere göre deri tarafından daha iyi tolere edilirler, ancak kimyasal penetrasyon arttırıcı etkileri onlara göre daha azdır. Noniyonik yüzey etkin maddeler, bariyerdeki lipidlerin çözünmesine ve ekstraksiyonuna neden olarak, lipid bariyerin akışkanlığını arttırırlar. Korneositlerdeki keratin lifleriyle de etkileşirler. Ayrıca, ilacın termodinamik aktivitesini değiştirerek deriye daha etkili şekilde penetre olmasını sağlarlar. Yüzey etkin maddeler, suda belli bir konsantrasyonun üzerinde çözüldüğünde, hidrofobik kuyrukları birbirine bakacak şekilde ve polar baş grupları dışarı (suya) yönelecek şekilde birleşerek miselleri oluştururlar; bu durumun gerçekleştiği konsantrasyon kritik misel konsantrasyonu olarak adlandırılır. Noniyonik surfaktanların kritik misel konsantrasyonu iyonik olanlara göre daha düşüktür; bu nedenle irite edici etkisi daha azdır ve deri tarafından daha iyi tolere edilirler. Tween 20, Tween 80 gibi polisorbatlar en bilinen noniyonik yüzey etkin maddelerdir (Williams ve Barry 2004)

Spesifik bir uygulama için, en uygun yüzey etkin madde seçilirken, moleküllerinin hidrofilik ve lipofilik kısımları arasındaki denge değerine (HLB) bakılır. Griffin tarafından tanımlanan HLB değeri, molekülün hidrofilik bölgesinin total molekül kütlesine bölünerek elde edilen değer 20 ile çarpılarak hesaplanır. HLB değeri 9'dan küçük olanlar lipofilik, 9-11 arasında olanlar orta derece ve 11'den büyük olanlar hidrofilik olarak kabul edilir (Ghafourian ve ark 2015 p.209).

Fosfolipidler

Fosfolipidler, epidermal dokuya yüksek afinite gösteren ve hücre membranlarını akışkanlaştırabilen maddelerdir. Özellikle sıvı haldeki L-α-fosfatidilkolinin, Stratum korneum'a difüze olup, ilaçların transdermal penetrasyonunu arttırabildiği çalışmalarla ortaya konmuştur. Fosfolipidlerin derinin hidrasyonunu arttırarak ve Stratum korneum lipidleri ile etkileşerek ilaçların deriye penetrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Yokomizo ve Sagitani 1996; Heena ve ark 2011; Kirjavainen ve ark 1999).

2.2.3.4. Perkütan Absorpsiyon Tayin Metodları

İn vitro Metotlar

In vitro perkütan absorpsiyon testleri, formülasyon ve performansı hakkında bilgi edinmek ve uygulanacak in vivo testlerin tasarımında kullanılabilecek anlamlı veriler elde etme amacıyla yapılan testlerdir. İn vitro test sistemleri ile, formülasyonun deriye uygulanmasından sonra ilacın salımı ve deriden geçişi simüle edilerek çalışma yapılır. Her ilaç maddesi ve uygulama şekline uyan tek bir metot bulunmamaktadır. Formülasyonun insanda transdermal absorpsiyonununu öngörebilmek amacıyla yapılan in vitro testler, maliyet ve zaman tasarrufu açısından daha uygun olması ve tekrarlanabilirliğinin daha iyi olması nedeniyle in vivo testlere göre daha avantajlı ve tercih edilirdir (Kielhorn ve ark 2006 pp.38-44; Finnin ve ark 2011)

In vitro sistemler temel olarak, bir deri numunesi veya membranın ayırdığı iki bölmeli bir test sistemi şeklindedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarla birlikte, basit iki hücreli statik sistemden, dış sıcaklığı ayarlanabilen akış hücreli sistemlere kadar farklı sistemler ortaya konmuştur. Bu sistemlerin hepsinde, bir donör (verici) ve bir reseptör (alıcı) bölmesi bulunur. Deri numunesi veya yapay membran, bu iki bölme arasına bir bariyer gibi yerleştirilir. Test edilecek olan formülasyon bu membran üstüne konumlandırılır. Formülasyondan salınan ve donör bölmeden reseptör bölmeye geçen ilacın miktarı zamana karşı belirlenir (Zsiko ve ark. 2019).

Yan yana iki bölmeli difüzyon hücre sistemi, normal deride hava ile temas halinde olan Stratum korneum'u simüle edememesi ve sadece sonlu doz çalışılabilmesi sebebiyle yetersiz kalmış, ancak farklı araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. Düşey hücre sisteminin geliştirilmesi ile, Stratum korneum'un yapısı ve çevresindeki sıcaklık ve relatif nem gibi fiziksel koşullar uygun şekilde simüle edilebilmiştir. Statik veya akış hücresi şeklinde çalışabilmektedir. Bu sistemde, sınırlı doz veya sonsuz doz uygulaması ile test yapılabilir. Franz difüzyon hücresi olarak adlandırılan bu sistem, günümüzde transdermal formülasyonların perkütan absorpsiyonunun in vitro testlerinde en yaygın kullanılan sistemdir. Difüzyon hücre sistemlerinde, canlı deri yüzeyi sıcaklığı olan 32°C'nin çalışma boyunca sürdürülmesi için ısıtıcı manto, ısıtıcı blok veya su banyosu kullanılmaktadır. Reseptör bölmedeki ilaç konsantrasyonunun, ilacın geçişini etkilememesi için Sink koşulun sağlanması önemlidir. Özellikle akış hücresi sistemi,

sink koşulun sağlanması için kullanılır ancak reseptör bölmedeki ilacın zamanla seyrelmesi, miktar tayini için hassas bir analitik metot ihtiyacını da beraberinde getirmektedir. Reseptör bölmedeki fazın homojen olması için manyetik karıştırıcı kullanılır. Çalışma sonunda reseptör fazdaki ilaç maddesi konsantrasyonunun zamana karşı değişimi değerlendirilir (Franz 1975; Finnin ve ark 2011; Ruela ve ark 2016; Bartosova ve Bajgar 2012).

In vivo Metotlar

In vivo testler, canlıya uygulanan ilaç formülasyonundan salınan ilaç etkin maddesinin, canlı dokuya ulaştıktan sonra oluşturduğu farmakolojik etkinin belirli protokoller ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Transdermal absorpsiyonun farklı yaklaşımlar kullanılarak in vivo ölçümü yapılmaktadır. İlaç etkin maddesinin veya metabolitlerinin, kan, idrar ve solunum sonrası dışarı verilen hava gibi biyolojik maddelerdeki ölçümü en yaygın kullanılan yöntemdir. In vivo yöntemlerin uygulanması teknik ve etik yönden sakıncalar oluşturabileceği için, gönüllü sayısı ve metodun invazivliği açısından ilgili kılavuzlar ve oluşturulan kurullar ile düzenlenmektedir. In vitro metotlar ile transdermal formülasyon hakkında ön bilgiler elde edilebilirken, biyolojik sistemlerin kompleks ve karmaşık yapısı bire bir simüle edilemez. İn vivo yöntemler, formülasyonun canlı organizmadaki performansı hakkında anlamlı veriler sağlaması açısından önemlidir (Ruela ve ark 2016; Jakasa 2006; Kezic 2008).

- ***Hayvan Çalışmaları***

Perkütan absorpsiyona dair en uygun veriler insanlarda yapılan in vivo çalışmalarla elde edilmesine rağmen, uygulama ve etik açısından her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bu tip durumlarda hayvan çalışmaları daha tercih edilebilir olmaktadır. Transdermal formülasyonların, klinik öncesi farmakokinetik verilerinin elde edilmesi için hayvan modelleri kullanılarak çalışmalar yapılmaktadır. Gönüllüler üzerinde yapılan insan çalışmaları öncesi, hayvanlara uygulanan bu testler ile formülasyonun insandaki performansını yüksek oranda öngörebilmek mümkün olmaktadır. Hayvan çalışmalarının asıl amacı, ilacın hedef plazma konsantrasyonlarına ulaşabilirliğini ve bu konsantrasyonların transdermal formülasyonu uygulama sonrası ideal süre boyunca korunabilirliğini test etmektir (Ruela ve ark 2016).

Transdermal formülasyonların perkütan absorpsiyonu için günümüze kadar yapılan hayvan çalışmalarda memeli, laboratuvar hayvanları (fare, sıçan, guinea pig, tavşan, domuz, köpek ve maymun) kullanılmıştır. Ancak, hayvan derisinin bariyer özellikleri bakımından insan derisinden farklı olduğu noktalar da bulunmaktadır. Fare, sıçan ve tavşan gibi hayvanlarda ter bezi bulunmazken, kıl folikül sayısı insandan çok daha fazladır. Hayvanın büyüklüğü ile orantılı olarak Stratum korneum kalınlığı artmakta, bununla birlikte lipid içeriği azalmaktadır. Yapılan çalışmalar, birçok maddenin perkütan absorpsiyonu için, insan derisine en yakın profilin domuz ve rhesus maymunlarında olduğunu ortaya koymuştur. Transdermal formülasyon hayvanların karın ya da sırt bölgesine uygulanır. Öncesinde, uygulama yapılacak deri bölgesinden kılların uzaklaştırılması gerekebilir. Uygulama sonrası, belirli zamanlarda kan numuneleri alınır. Santrifüj ile plazma ayrılır, ilaç ekstre edilir; uygun ve ayırt edici bir analitik metot ile kantitatif olarak analiz edilir (Brain ve ark 2002 pp.223-227; Godin ve Touitou 2007; Todo 2017).

- ***İnsan Çalışmaları***

Transdermal ilaç formülasyonlarından perkütan absorpsiyonunun değerlendirilmesinde, in vitro/ex vivo ve in vivo hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ışığında, formülasyonun farmakokinetik profilini elde etmede en doğru bilgileri insanda yapılan çalışmalar sağlamaktadır. En yaygın kullanılan metotlar; ilaç maddesi ve/veya metabolitlerinin biyolojik maddelerde ölçümü, mikrodiyaliz yöntemi ve Stratum korneum'un tape-stripping metodu ile incelenmesidir (Jakasa 2006). Perkütan absorpsiyonu ölçülecek olan transdermal formülasyon, derinin bir bölgesine belirli bir süre boyunca uygulanır. Gönüllüden planlanan zamanlarda kan, idrar veya verilen nefes numunesi alınır. Numuneye uygun olacak şekilde seçilen analiz metodu ile kantitatif tayin yapılır; absorbe olan doz hesaplanır. Mikrodiyaliz yönteminde ise, üzerine transdermal formülasyon uygulanan deri bölgesinin hemen altında yer alan ekstrasellüler boşluğa geçen ilaç maddesinin ölçümü yapılır. Bu yöntemde, deri yüzeyine paralel olacak şekilde, dermise bir mikrodiyaliz probu yerleştirilir. Yöntemin esası, ilaç maddesinin bu probun yarı geçirgen membranından difüze olmasıdır. Prob, kanı simüle eden ve doku ile uyumlu bir sıvı ile perfüze edilir. Probun yarı geçirgen membranını geçen ilaç maddesi bu perfüzyon sıvısına difüze olur. Belirlenen zaman

aralıkları ile bu sıvıdan alınan numuneler, uygun metot ile kantitatif olarak analiz edilir. Formülasyonda yapılan farklılıkların çalışılması için oldukça uygun bir yöntemdir. Ancak çok lipofilik ilaç maddeleri ve proteinlere yüksek bağlanma özelliği olan maddeler için uygun bir metot olmadığı belirlenmiştir. Tape stripping metodunda ise, derinin belli bölgesine belirlenen süre ile transdermal formülasyon uygulanır. Uygulama sonunda, Stratum korneum'un katmanları yapışkan bir bant uygulanarak sırası ile soyulur ve bu bantlar, her tabakadan aldığı ilaç miktarı belirlenmek üzere analiz edilir. Metodun tekrarlanabilirliği düşük olsa da, günümüze kadar birçok çalışmada kullanılmıştır (Kezic 2008; Schnetz ve Fartasch 2000; Escobar-Chávez ve ark 2008).

2.3. Transdermal Yamalara Dair Genel Bilgiler

Transdermal yama, deriye uygulanan ve vücutta sistemik etki meydana getiren bir ilaç taşıyıcı sistemdir. Sistemik etki elde etmek istendiğinde, yaygın olarak uygulanan oral, intramüsküler ve intravenöz gibi ilaç uygulama şekillerine göre ilacın vücuda daha kontrollü verilmesini ve istenmeyen bir etki görüldüğünde yamanın deriden uzaklaştırılarak etkinliğin sonlandırılmasını sağlamaktadır (Prausnitz ve Langer 2008).

Sistemik etki amacıyla deriye ilaç uygulanması günümüzden uzun yıllar öncesine dayansa da, farmasötik ürünler olarak tasarlanmaya başlanması ve ilk ürün patentlerinin alınması 1970'lerin ortalarından sonra gerçekleşmiştir. Transdermal ilaç sistemleri ile ilk uygulanan maddeler; skopolamin, nitrogliserin ve nikotin olmuştur. 2000'li yıllarda ise merkezi sinir sistemi hastalıkları tedavisinde kullanılmak üzere, selegilin, rivastigmin, metilfenidat ve rotigotin içeren dört farklı transdermal yama ürünü kısa süre arayla piyasaya çıkmıştır. Günümüzde 20'e yakın ilaç maddesi yama, jel ve merhem formlarında transdermal ticari ürün olarak mevcuttur. Transdermal yol ile verilebilmeleri için birçok ilaç maddesi üzerinde çalışmalar yapılmakta ve farklı teknolojiler de içeren transdermal yama sistemleri geliştirilmektedir. (Miller 2015; Benson ve ark 2019; Pastore ve ark 2015; Singhal ve ark 2017).

2.3.1. Transdermal Yamaların Avantajları

Transdermal yamaların avantajları şu şekilde sıralanabilir (Duppala ve ark 2016; Jhawat ve ark 2013; Tanwar ve Sachdeva2016; Patel ve ark 2012).

- Günümüzde tanı ve tedavide kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu, oral yol ile alınan tablet ve kapsül form şeklindedir. Ağız yolu ile ilaç alımı, yutma güçlüğü çeken hastalarda uygun bir tedavi biçimi olmamaktadır. Özellikle düzenli ilaç kullanımında transdermal yol ile ilaç uygulaması, oral tedaviye çok daha iyi bir alternatif olmakta ve hasta uyuncunu arttırmaktadır.

- Transdermal yamalar, parenteral ilaç uygulamasına kıyasla; hastanın sağlık personeline ihtiyaç duymaksızın, güvenli ve acısız bir biçimde ilacı uygulayabilmesini sağlar.

- Birden fazla ilaç kullanan hastalar için, ilaç takibi açısından transdermal yamalar daha pratik ve güvenilir olmaktadır.

- Transdermal yamalar sürekli salım gerçekleştirerek, ilacın plazma düzeylerinin daha uzun süre sabit kalabilmesini sağlar. Böylece ağız yolu ile ilaç alımı ya da parenteral ilaç alımını takiben plazmada görülen pik ve düşük düzeylerden kaçınılmış olur; daha etkili bir tedavi sağlanır.

- Karaciğerde görülen ilk geçiş etkisi ile ilacın büyük kısmının metabolize olduğu, toksik metabolitleri olan, absorpsiyonu düşük olan ya da gastrointestinal irritasyona neden olan ilaçların terapötik etkilerinin geliştirilmesini sağlar.

- Transdermal yol ile uygulanan ilaç, besinler, enzimler, alkol veya gastrointestinal flora ile etkileşmez.

- Yarılanma ömrü kısa olan ve dar terapötik pencereye sahip ilaçların, sürekli ve uzun süreli salımını sağlayarak, dozlama sıklığının azaltılmasında başarılı olmaktadır.

- Kolaylaşan ilaç rejimi sayesinde, hasta içi ve hastalar arası değişkenliklerin azalmasını sağlar.

- Karaciğerdeki ilk geçiş etkisinin elimine edilmesi sayesinde, etkin tedavi için hastaya verilmesi gereken ilaç miktarı azalır. Bununla birlikte, karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda daha güvenli bir tedavi uygulanabilir.

- Uzun süreli tedavinin gerekli olduğu kronik ağrı, hormon replasman tedavisi ve sigara bırakma gibi tedavilerde oldukça verimlidir.
- İstenilen durumda, transdermal yama hastanın cildinden uzaklaştırılarak ilaç tedavisi kesilebilir. Acil durumlarda, hastanın kullanmakta olduğu ilacın en kısa sürede belirlenmesine de olanak sağlar.
- Transdermal yamalar 1-7 gün ilaç salımı yapması için tasarlandığından, diğer yollarla ilaç uygulanmasına kıyasla maliyet anlamında daha avantajlı olmaktadır.
- Transdermal ürünlerin hasta tarafından kabul edilebilirliği oldukça iyidir; bu durum transdermal ürünlerin piyasadaki artan pazar payı ile de görülmektedir.
- Bukkal ve nazal yolla uygulamaya kıyasla, daha geniş bir yüzey ile ilaç uygulanmasını sağlamaktadır.

2.3.2. Transdermal Yamaların Dezavantajları

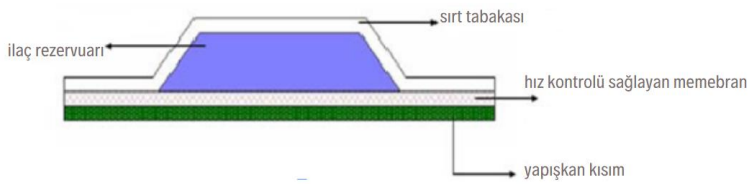
Transdermal yamaların dezavantajları şu şekilde sıralanabilir (Kalvimoorthi ve ark 2015; Yadav 2012; Dhiman ve ark 2011; Premjeet ve ark 2011).

- Cildin zayıf permeabilitesi nedeniyle, transdermal yol ile verilebilen ilaçların sayısı kısıtlıdır.
- Stratum korneum'un yapısı nedeniyle, iyonik ilaçlar için uygun bir dozaj formu değildir.
- Molekül boyutu 500 Dalton'dan büyük olan ilaçlar, transdermal yama ile formüle edilmeye uygun değildir.
- Çok düşük ya da çok yüksek partisyon katsayısına sahip ilaçlar sistemik dolaşıma ulaşmada başarılı olamamaktadır.
- Günlük dozu 25 mg'dan fazla olan ilaçların, transdermal yol ile verilmesi oldukça zordur. Transdermal yama ile formüle edilebilen ilaçlar, düşük dozda etkili olabilenler ile sınırlıdır.
- Transdermal yol ile ilaç uygulandığında, yüksek plazma seviyesi elde etmek mümkün olmamaktadır.
- İlacın plazmada sabit seviyeye ulaşması için, belli bir gecikme süresi (lag time) gerekmektedir.

- Formülasyonda kullanılan etkin madde ya da eksipiyanlar, cildin uygulama bölgesinde kaşıntı, eritem ya da lokal olarak ödem yapabilir.
- Cildin farklı bölgelerinde, yaş ve cinsiyete de bağlı olarak perkütan emilim farklılık gösterir.

2.3.3. Transdermal Yamaların Kısımları

Transdermal yamalar, dört temel kısımdan meydana gelir. En dıştan, deri yüzeyine temas eden en içe doğru; sırt kısmı, ilaç etkin maddesini içeren kısım, yapışkan tabaka ve koruyucu tabaka olarak sıralanır. Transdermal yamaların genel kısımları Şekil 2-5'te gösterilmiştir.



Şekil 2-5 Transdermal yamaların kısımları

Sırt Tabakası

Transdermal yamanın en dışta yer alan kısmıdır. Formülasyonun deri üzerinde kaldığı kullanım süresi boyunca, dış etkilerden korunmasını ve fiziksel bütünlüğünün devamını sağlar. Formülasyonda yer alan tüm maddeler ile uzun süre temasta olduğu için, sırt tabakası materyalinin kimyasal geçimliliğinin uygun ve mümkünse tamamen inert bir madde olması istenir. Esnek bir yapıda olup, uygulama yapılan vücut bölgesi hareketlerine uyumlu olması istenir. Opak ve üzerine yazılabilir bir madde olması, hastanın ilacın yapıştırılma gününü takip edebilmesi açısından tercih edilir. Ayrıca seri üretim yapılırken, prosesin daha hızlı gerçekleşmesine olanak sağladığı için, sırt kısmı materyalinin yüksek sıcaklık seviyelerine dayanıklı olması istenen bir özelliktir. Kısa süreli uygulama yapılacak yamalarda, oklüzyon sağlayıp derinin nemini arttırabilen ve böylece ilacın deriye difüzyonunu kolaylaştırabilecek polietilen ve polyester gibi materyaller kullanılır. Daha uzun süreli uygulama yapılacak yamalarda ise, deriden su buharının uzaklaşmasına izin verebilen polivinil klorür gibi materyaller sırt kısmı için tercih edilir (Williams 2018 p. 733; Kandavilli ve ark 2002; Monika ve ark 2012).

Kontrollü Salım Sağlayan Kısım

Bir matriks veya rezervuar yapısı ile ilacın kontrollü salımını sağlayan kısımdır. İlaç maddesi ve polimerlerin seçilen çözücüde çözünmesi ile hazırlanır. Formülasyonda kullanılan polimer miktarı değiştirilerek veya polimerler çeşitli metotlarla çapraz bağlı duruma getirilerek matriksin viskozitesi ayarlanır. Böylece etkin maddenin matriksten deri yüzeyine olan difüzyonu kontrol edilebilir. Matriks oluşumunda selüloz türevleri gibi doğal polimerler, polivinil alkol, polivinil klorür, polietilen, polipropilen, polivinil prolidon gibi sentetik polimerler veya sentetik elastomerler kullanılır. Rezervuar sistemlerde ise, ilacın içinde çözündüğü veya disperse edildiği, silikon gibi bir viskoz sıvı veya genellikle etanol içeren bir kosolvan sistemi kullanılır (Sheth ve Mistry 2011; Williams 2018 p. 733).

Yapışkan Tabaka

Yapışkan tabaka, transdermal yamada bulunan tabakaların bir bütün halde tutulmasını ve formülasyonun deri üzerine sıkıca yapışmasını sağlar. Basınca duyarlı yapıştırıcı maddeler olan akrilatlar, poliizobutilen veya polisiloksan amaca uygun özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir. Yapıştırıcı tabakanın, bir parmağın uyguladığı basınç ile yamayı gereken sıkılıkta deriye yapıştırabilmesi ve sistemin uygulandığı vücut bölgesinin mekanik hareketlerine dayanıklı olarak yamayı deri üzerinde tutabilecek güçlü bir tutucu kuvvete sahip olması ilacın etkin şekilde kullanımı için önemlidir. Formülasyonun tasarımına göre değişmekle birlikte, yapıştırıcı tabaka, sistemi yanlarından sarıp deriye yapıştırabildiği gibi, sistemin deriye temas eden yüzeyinin tamamını da kaplayabilir. Yüzeyin tamamının yapıştırıcı tabaka olduğu sistemlerde, ilacın difüzyonunun yapışkan özelliği etkilememesine dikkat edilir (Monika ve ark 2012; Cilurzo ve ark 2011).

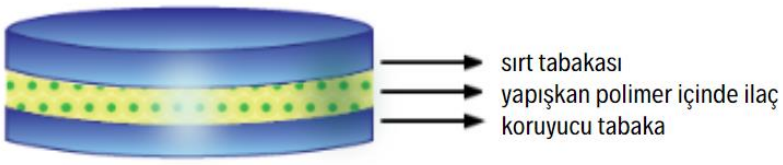
Koruyucu Tabaka

Yapışkan tabakayı ve formülasyonu dış etkenlere karşı koruyan tabakadır. Yamanın deriye uygulanmasından hemen önce yamadan çıkarılıp uzaklaştırılır. Yapışkan tabakada kullanılan materyale uygun olarak, polietilen vinil asetat veya alüminyum folyodan üretilir. Formülasyonun bir parçası olmaktan çok bir primer ambalaj olarak değerlendirilse de, ilaç maddesi ve eksipiyanlarla direkt temasta olduğu için inert olması gerekmektedir. Koruyucu tabakanın yapışkan tabakadan kolayca ayrılması, ancak yamanın kullanımına kadar yapışkan tabakaya sıkıca yapışması istenir. Formülasyonda yeralan etanol vb. uçucu maddelerin kaybını önlemek amacıyla, koruyucu tabakanın geçirmez olması tercih edilir (Kandavilli ve ark 2002; Brown ve Williams 2019 p.115).

2.3.4. Transdermal Yamaların Sınıflandırılması

2.3.4.1. Adezif Tipi Kontrollü Sistemler

En basit ve en yaygın kullanılan transdermal yama tasarımıdır. İlaç etkin maddesinin bir adezif materyal içinde çözülmesi ya da dağıtılması ile meydana gelir. Bir sırt tabakası ve koruyucu tabaka eklenerek formülasyon şekli tamamlanır (Şekil 2-6).

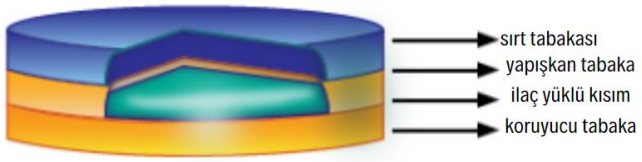


Şekil 2-6 Adezif tipi kontrollü transdermal sistemin genel yapısı

Diğer yama tiplerine göre daha ince ve esnek yapılı olması sayesinde hastaya daha konforlu bir kullanım sağlar. İlacın adezif tabakada çözüldüğü bu sistemde, ilaç molekülleri formülasyondan deriye difüze oldukça, yama içindeki ilacın konsantrasyonu düşer. Yamadan deriye olan konsantrasyon gradientindeki bu düşüş, ilaç salımının yavaşlamasına neden olur; birinci derece salım kinetiği meydana gelir. Ticari ürün olarak hasta kullanımına sunulmuş olan Daytrana®, Climara®, Nitro-Dur®, Neupro® gibi bir çok ürün adezif tipi kontrollü sistemler olarak piyasada yer almaktadır (Pastore ve ark 2015; Williams 2018 p. 733).

2.3.4.2. Matriks Tipi Kontrollü Sistemler

Matriks tipi kontrollü sistemlerde, ilaç maddesi hidrofilik veya lipofilik bir polimer matriksine homojen şekilde dağıtılır. İlaç içeren bu polimer matriks tabakası uygun bir sırt tabakası ile birleştirilir. Yapışkan tabaka formülasyonun deriye temas eden yüzeyini kaplamaz; bir çerçeve şeklinde çevresini sarar (Şekil 2-7).

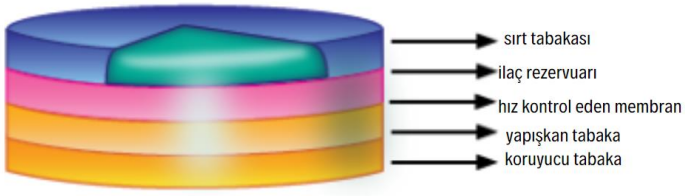


Şekil 2-7 Matriks tipi kontrollü transdermal sistemin yapısı

İlaç içeren matriks genellikle polivinil prolidon ve polivinil asetat gibi bir polimerik karışım şeklindedir. Gliserol gibi plastifiyan maddeler de ilave edilebilir. Polimer matrikste çözünen ilaç maddesi, matriksten deri yüzeyine difüze olur. İlacın, matriks kontrollü sistemden, sıfırıncı derece kinetiğe uygun şekilde salınması için, matriksin sıvı fazında ilacın doygunluğu devam etmeli ve ilacın matriksteki difüzyon hızı, derideki difüzyon hızından daha yüksek olmalıdır. Exelon®, Nicorette® ve Habitrol® piyasadaki matriks tipi kontrollü sistemlerdir (Walters ve Brain 2002 p.342; Williams 2018 p. 732; Pastore ve ark 2015).

2.3.4.3. Membran Tipi Kontrollü Sistemler

Membran tipi kontrollü sistemler, ilacın bir rezervuar tabaka içerisinde yer aldığı sistemlerdir. Bu rezervuar tabaka, sırt tabakası ile hız kontrol edici polimerik bir membran arasına konumlanmıştır (Şekil 2-8).

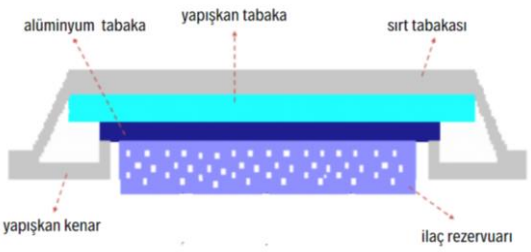


Şekil 2-8 Membran tipi kontrollü transdermal sistemin yapısı

Rezervuar kısımında ilaç; çözelti, süspansiyon, jel veya katı polimer matrikse dağıtılmış şekilde bulunabilir. Hız kontrol edici membran, gözenekli veya gözeneksiz yapıda olabilir. Yapıştırıcı tabaka, sistemin deriye temas eden yüzeyine uygulanır. Bu sistem ilacın, sıfırıncı derece salım kinetiğine uygun olarak verilmesini sağlar. Catapres-TTS®, Estraderm®, Transderm Scop® ve Androderm® piyasadaki membran tipi kontrollü sistemlerdir (Bharadwaj ve ark 2011; Keserwani ve ark 2013).

2.3.4.4. Mikrorezervuar Sistemler

Mikrorezervuar sistemler, matriks dispersiyon sistem ile bir rezervuarın bir araya gelmesiyle oluşturulmuştur. İlaç, hidrofilik polimerin sulu çözeltisi içinde suspende edilir. Bu ilaç süspansiyonu, lipofilik polimer üzerine homojen şekilde dağıtılır. Bu işlem laboratuvar koşullarında, yüksek mekanik kuvvetle yapıldığında binlerce mikroskobik küre meydana gelir. Bu ilaç dispersiyonunun termodinamik olarak stabil kalabilmesi için çapraz bağlayıcı polimerler ilave edilir (Şekil 2-9). Mikrorezervuar sistemlerde, sırt tabakasından ilaç kaybının engellenmesi için, ilaç içeren rezervuar ile sırt tabakası arasına oklüzyon sağlayıcı bir katman yerleştirilir. Nitrodisc® piyasada bulunan mikrorezervuar bir transdermal sistemdir (Rani ve ark 2011; Hanbali ve ark 2019; Kandavilli ve ark 2002; Bruschi 2015 p.165).



Şekil 2-9 Mikrorezervuar transdermal sistemin yapısı (Sahu ve ark 2017)

2.3.5. Transdermal Sistem İçinde Formüle Edilecek İlaçlar İçin Gerekli Özellikler

Deri, tabakaları ve farklı yapısal özellikleri nedeniyle doğal bir bariyer oluşturmaktadır. Bu bariyeri aşabilecek etkinlikte başarılı bir transdermal formülasyon ortaya koyabilmek için, kullanılacak etkin maddenin sahip olması gereken bazı

fizikokimyasal özellikler mevcuttur (Kaur 2017; Deshwal ve Verma 2012; Margetts ve Sawyer 2007; Alkilani ve ark 2015) Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir;

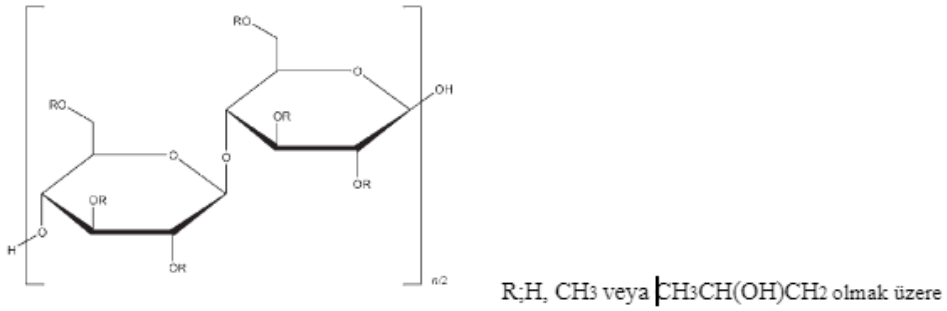
- Büyük molekül ağırlığı Stratum korneum'a penetre olmayı engellediği için, ilacın molekül büyüklüğü 500 Dalton'dan küçük olmalıdır.
- İlacın lipofilik ve hidrofilik özelliği dengeli olmalıdır. Fazla lipofilik maddeler Stratum korneum'da kalma eğiliminde olup sistemik dolaşımın su içeren yapısına geçemez, fazla hidrofilik maddeler ise Stratum korneum'un lipofilik yapısını aşamaz. Uygun partisyon katsayısının (LogP) 1-4 arasında olduğu kabul edilmektedir.
- İlacın erime derecesi 200 °C'den düşük olmalıdır.
- Doymuş bir sulu çözeltisinin pH değeri 5-9 arasında olmalıdır.
- Transdermal yolla ilaç verilişi, yüksek etkili ilaçlar için daha uygun olduğundan, kullanılacak ilacın etkili günlük dozu 20 mg'ın altında olmalıdır.
- Deride istenmeyen etkiler oluşturmamalı, uzun süreli uygulamaya uygun olmalıdır.

2.4. Çalışmada Kullanılan Eksipiyanlar Hakkında Genel Bilgiler

2.4.1. Hidroksipropil Metilselüloz (Benecel ™ K4M)

Doğal bir polimer olan selülozun modifikasyonu ile üretilen yarı sentetik bir selüloz türevidir; hipromelloz olarak da adlandırılır. Beyaz-bej renkli, kokusuz ve tatsız bir toz halindedir; granül formunda da bulunabilmektedir. Suda çözünür; organik çözücülerdeki çözünürlük profili formülasyonlarda tercih edilmesini sağlar. Suda şişerek dayanıklı viskoz jel oluşturması nedeniyle, hidrofilik matriks sistemler hazırlamak istenen kontrollü salım formülasyonlarında yaygın olarak kullanılır; ilaç yüklenme kapasitesi yüksektir. Hidroksipropil metilselülozun sulu çözeltileri, tabletlerin film kaplanmasında da kullanılarak tabletin etrafında matriks yapılı bir bariyerin oluşması sağlanır. Toksisitesi oldukça düşüktür; inert bir yardımcı maddedir. Asidik ve bazik ortamlarda stabildir; pH 3-11 arasında viskozitesini korur ve uzun raf ömrüne sahiptir (Huichao ve ark 2014; Sahoo ve ark 2015).

Doğal selülozun, sodyum hidroksit çözeltisi ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan alkali çözeltisinin, klorometan ve propilen oksit ile işlenmesiyle elde edilir (Şekil 2-10). %2'lik çözeltisinin 20°C'de gösterdiği viskoziteye göre ayırt edilen çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. Hipromelloz, Amerikan Farmakopesi'nde yapılan tanımına göre, adının yanına eklenen dört haneli bir kod ile adlandırılmaktadır. Bu kodun ilk iki hanesi, molekülün yapısında bulunan metoksi grubunun yüzde içeriğini; takip eden iki hane ise, molekül yapısındaki hidroksi propoksi grubunun yaklaşık yüzde miktarını belirtir. Molekül ağırlığı 10000-1500000 arasındadır (Rogers 2009 pp. 326-329; Vlaia ve ark 2016 p.167).



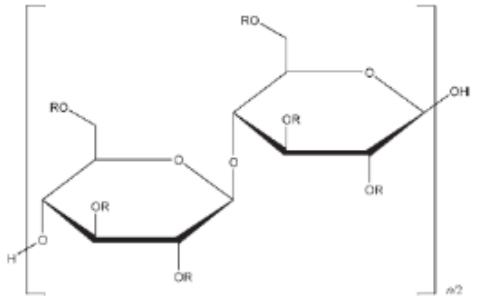
Şekil 2-10 Hidroksipropil metilselülozun moleküler yapısı

Benecel K4M, Ashland firması tarafından, kontrollü salım sağlanmak istenen formülasyonlar için üretilir. Hipromelloz'un Ashland üretiminde olan, metoksil içeriği %20.0-24.0 ve hidroksipropil içeriği %7.0-12.0 arasında değişen; farklı teknik özellikler gösteren alt tipleri bulunmaktadır. Bu alt tipler, Amerikan Farmakopesi'nde yer alan tip 2208 Hipromelloz ile uyumludur ve Benecel serisi olarak tasarlanmıştır ve üretilmektedir (Dürig ve ark. 2012).

2.4.2. Hidroksietil Selüloz (Natrosol ™ 250 HHX)

Hidroksietil selüloz (HEC), suda çözünebilen bir selüloz türevidir; farklı molekül ağırlıklarına sahip alt türleri bulunmaktadır. Kokusuz, tatsız, açık-sarımsı beyaz renginde, higroskopik bir toz halindedir. Soğuk veya sıcak suda kolayca çözünür; berrak ve viskoz çözeltiler meydana getirir. Organik çözücülerde ise çözünmez. Non-iyonik yapıdadır ve pH değişimlerinden diğer selüloz türevlerine göre daha az etkilenir (Garcia ve ark 2019 p.129-162).

HEC, selülozun poli(hidroksietil)eter sübstitüsyonundan meydana gelmektedir (Şekil 2-11). Selülozun NaOH ile muamele edilmesini takip eden etilen oksit ile reaksiyonu sonucu nda hidroksietil eter oluşur. Bu reaksiyonda, selülozun hidroksil gruplarındaki hidrojen atomlarının yerini hidroksietil grupları alır ve bu durum HEC'e suda çözünme özelliği kazandırmaktadır. Sübstitüsyon derecesi (degree of substitution - DS) minimum 1.5'tur. DS değeri arttıkça HEC'in sudaki çözünürlüğü artmaktadır (Harika ve ark 2012; Vlaia ve ark 2016 p.163).



R; H veya [—CH2CH2O—]mH olmak üzere (m; selüloz türevlerindeki ortak integral sayısıdır)

Şekil 2-11 Hidroksietil selülozun moleküler yapısı

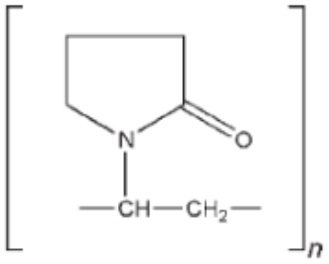
Hidroksietil selüloz, öncelikli olarak topikal ve oftalmik formülasyonlarda kıvam arttırıcı madde olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında tablet formülasyonlarında da bağlayıcı ve film kaplama maddesi olarak yer almaktadır. Formülasyonda kullanılan konsantrasyonu, çözücü ve kullanılan hidroksietil selüloz alt türüne göre değişmekle birlikte, %1 gibi düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında jel oluşturabilmektedir (Hapgood 2009 pp. 311-314).

Natrosol 250 HHX, Ashland firması tarafından üretilmektedir ve çeşitli alt türlere sahiptir; bu alt türler molekül ağırlığı ve sulu çözeltilerinin viskoziteleri bakımından farklılıklar göstermektedir. Natrosol HH-alt türleri, düşük konsantrasyonda kullanıldıklarında bile yüksek viskoziteleri çözeltiler meydana getirmektedir. Sıcaklık artışı, HEC'in sulu çözeltilerinin viskozitesinin azalmasına neden olur; sıcaklık azaltıldığında ilk viskozite değerine dönülmektedir (Ashland Technical Literature, 2018).

2.4.3. Polivinilpirolidon (PVP K 30)

Polivinilpirolidon (PVP), farmasötik formülasyonlarda farklı fonksiyonları ile yaygın olarak kullanılmakta olan sentetik bir polimerdir. Kuru halde iken krem - beyaz renginde, kokusuz, oldukça higroskopik bir toz yapısındadır; ağırlığının % 40'na kadar miktarda suyu absorbe edebilmektedir. Çözelti halindeyken kolayca film oluşturmaktadır. Suda kolayca çözünür; sudaki çözünürlüğünün limiti, elde edilen çözeltinin viskozitesi ile belirlenmektedir. Non-iyonik yapısı sayesinde pH değişimlerinden etkilenmez. Kimyasal olarak inerttir, toksik olmaması nedeniyle fizyolojik olarak da uyumlu bir maddedir (Kariduraganavar ve ark. 2014 p.13).

PVP, Reppe prosesi adı verilen bir dizi reaksiyon ile üretilmektedir. Asetilen ve formaldehitin, aktivitesi yüksek bakır asetilid katalizörü varlığında reaksiyonu sonucu elde edilen butindiol, bir dizi hidrojenasyon ve dehidrojenasyon işlemi sonucunda butirolaktona dönüşmektedir. Butirolaktonun amonyak ile reaksiyonu ve takip eden vinilasyon işlemleri sonucunda vinil pirolidonun oluşmaktadır. Vinil pirolidonun çeşitli katalizörler aracılığı ile polimerizasyonu sonucunda ise PVP elde edilmektedir (Şekil 2-12). PVP üretiminde püskürtme ile kurutma yöntemi kullanılmaktadır; molekül ağırlığı yüksek olan PVP K90 gibi alt türler ise tambur kurutma yöntemi ile kurutulmaktadır (Kibbe 2009 pp. 581-585; Folttmann ve Quadir 2008).



Şekil 2-12 Polivinilpirolidonun moleküler yapısı

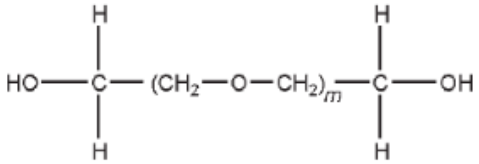
PVP alt türleri, sulu çözeltilerinin sahip oldukları viskozite değeri üzerinden hesaplanan bir K-değeri ile adlandırılmakta (PVP K 30, PVP K 90 gibi) ve farmakopelerde de bu adları ile yer almaktadır; K değeri 12-200 arasındadır. PVP, çoğunlukla solid dozaj formülasyonlarında yer almaktadır; yaş granülasyon prosesinde çözelti halinde bağlayıcı olarak kullanılmaktadır. Oral ve parenteral formülasyonlarda çözünürlük arttırıcı özelliği nedeniyle formülasyonlara ilave edilmektedir. Topikal ve

oral süspansiyon ve çözeltilerin bileşiminde ise viskozite arttırıcı veya stabilize edici madde olarak yer almaktadır. PVP K 90, çözeltilerinden dayanıklı, parlak ve saydam filmler elde edilmektedir (Kibbe 2009 pp. 581-585; Ashland Product Data, 2013).

2.4.4. Polietilen Glikol 400 (PEG 400)

Polietilenglikoller, farmasötik formülasyonların içeriğinde yaygın olarak yer almaktadır. Parenteral, topikal, oftalmik, oral ve rektal formülasyonların terkibinde kullanılan polietilen glikoller, hidrofilik olmaları nedeniyle özellikle topikal formülasyonlarda penetrasyon arttırıcı olarak tercih edilmektedir. Deride iritan ve toksik etki oluşturmaması, suda çözünürlüğü sayesinde yıkandığında ciltten uzaklaşması nedeniyle topikal formülasyonlarda ideal eksipiyan olarak kullanımı yaygındır. Erime derecesini yükselttiği için, supozituvarlarda baz olarak tercih edilir. Tablet kaplamada ise, şeker kaplamanın esnekliğini arttırdığı için kullanılmaktadır. Polietilen glikollerin, kontrollü salım sistemleri bileşiminde vücutta çözünen polimerik matriks yapılarının oluşturulması üzerine de çalışmalar devam etmektedir; ilacın ve ilaç taşıyıcıların farmakokinetiğini etkileyebilme özelliği nedeniyle yeni farmasötik formülasyonların geliştirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Wallick 2009 pp. 517-522; Henning 2002; Knop ve ark 2010).

Polietilen glikoller, PEG kısaltması ve yanında yer alan ortalama molekül ağırlığını belirten bir sayı ile adlandırılır. Polietilen glikoller, sıvı ve katı yapıda olmak üzere alt türlere ayrılmaktadır. Oda sıcaklığında, PEG 200-600 arasındaki alt türler sıvı ve PEG 1000 üzerinde olanlar katı haldedir. Sıvı halde olan PEG 200-600, berrak, renksiz-sarı renkli, viskoz sıvılardır. Katı olan alt türler ise beyaz-beyazımsı renkte, yapışkan pullar şeklindedir. Polietilen glikol polimerleri etilen oksitin, başlangıç maddesi olarak su, mono etilen glikol veya dietilen glikol ile katalizör varlığında ve basınç altında reaksiyonu sonucu elde edilirler. Proses esnasında viskozite kontrol edilerek, istenen molekül ağırlığına ulaşıldığında reaksiyon sonlandırılır (Wallick 2009 pp. 517-522). Elde edilen molekülün basit bir kimyasal yapısı vardır (Şekil 2-13).



(m; oksietilen gruplarının ortalama sayısıdır)

Şekil 2-13 Polietilen glikolün moleküler yapısı

PEG 400'ün Mirtazapin'in sudaki çözünürlüğünü arttırdığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Ezealisiji ve ark 2015).

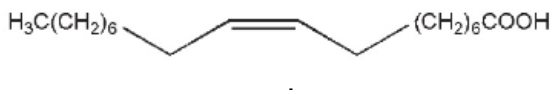
2.4.5. Oleik Asit

Oleik asit, doğada bir çok hayvansal ve bitkisel yağda bulunan bir yağ asididir. Topikal farmasötik formülasyonlarda emülsifiye edici ajan olarak kullanılır. Transdermal formülasyonlarda, penetrasyon arttırıcı olarak içeriğe katılır. Topikal mikroemülsiyonlarda ve oral mukoadhezif yamalarda ilaç taşıyıcı sistemin yapısına katıldığı çalışmalar da mevcuttur (Tanojo ve ark, 1998; Hathout ve ark 2010; Prasanth ve ark 2018).

Yapılan çalışmalar, oleik asitin ikili bir mekanizma ile derinin transdermal geçirgenliğini arttırdığını ortaya koymaktadır. Oleik asit, Stratum korneum yapısındaki ekstrasellüler lipitlere etki ederek onların akışkan olmasını sağlar; bağlantılı olarak derinin difüzyon direnci düşer ve küçük moleküllerin deriden geçişi kolaylaşır. Stratum korneumda yüzeye yakın konumda bulunan lipitlerin daha akışkan hale gelmesiyle birlikte, derinde yer alan lipitler solid yapısını korur. Bu durum, solid ve akışkan lipit alanlarının birlikte bulunduğu bir yapıyı meydana getirerek, lipit faz ayrımına neden olur. Oluşan lipit faz ayrımı da Stratum korneum'un geçirgenliğinin artmasında önemli ölçüde etkilidir (Naik ve ark 1995; Rowat ve ark 2006).

Oleik asit, tekli doymamış Omega-9 yağ asidi yapısındadır ve doğada en yaygın şekilde bulunan yağ asididir. Esterleri formunda trigliseritlerin yapısında, membranları oluşturan fosfolipidlerin yapısında bulunur. Zeytinyağı, ayçiçek yağı ve kanola yağı gibi bitkisel yağlarda yüksek oranda (%70- %80) bulunur. Oleik asit, hayvansal yağlarda da çeşitli oranlarda mevcuttur. İnsan yağ dokusunda ve çeşitli dokularda da farklı olanlarda

bulunur. (Choi ve ark 2010). Fiziksel olarak sarımsı soluk kahverengi, yağlı bir sıvı yapısındadır. Oleik asit, çeşitli hayvansal ve bitkisel yağların hidrolizi ve devamında sıvı asitlerin ayrılması ile elde edilir; esas olarak (Z)-9- oktadekanoik asit'ten oluşur (Şekil 2-14).



Şekil 2-14 Oleik asidin moleküler yapısı

Oleik asitin, farklı oranlarda doymuş yağ asiti içeren çeşitleri ticari ürün olarak mevcuttur ve farmasötik formülasyonların terkibinde yer almaktadır (Cable 2009).

2.5. Salım Profillerini Değerlendirmede Kullanılan Salım Kinetikleri

2.5.1. Sıfırıncı Derece Salım Kinetiği

İlaç etkin maddeleri hızlı salım yapan dozaj formlarıyla uygulandığında, ilacın etkili terapötik aralığında çok kısa süre kalınabilmektedir. Bu nedenle ilacın sık dozlanması gerekmekte ve etkili ilaç-plazma konsantrasyonunun sürekliliği ve kontrolü zor olmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesiyle, ilaç etkin maddesini sabit hızda ve belirlenen süreyle salan dozaj formları ortaya konmuştur. Sıfırıncı derece salım kinetiği; ilaç etkin maddesinin dozaj formundan salım hızının sabit ve etkin madde konsantrasyonundan bağımsız olduğu salım kinetiğidir. Belirli bir anda salınan etkin madde miktarı sabittir (Denklem 1). Bu salım kinetiği, transdermal sistemler ve düşük çözünürlüğe sahip ilaçların kaplı matriks tabletleri gibi kontrollü salım sistemlerinden ilacın salımını tanımlamak için kullanılabilmektedir (Bruschi 2015 pp.63-86; Dash ve ark 2010; Paarakh ve ark 2018).

Denklem 1; $Ct = C0 - k0.t$

Ct : t zamanında salınan etkin madde derişimi (madde miktarı / hacim)

C0 : Başlangıçtaki etkin madde derişimi (madde miktarı / hacim)

k0 : Sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.5.2. Birinci Derece Salım Kinetiği

Etkin madde salım hızının, madde konsantrasyonuna bağlı olduğu sistemleri tanımlamak için kullanılan salım kinetiğidir. Etkin madde salım miktarı, dozaj formunda kalan ilaç konsantrasyonu ile orantılıdır ve zamana bağlı olarak azalır (Denklem 2). Bu model, suda çözünebilen etkin madde taşıyan poröz matriks sistemleri tanımlamakta kullanılmaktadır (Dash ve ark 2010; Bruschi 2015 pp.63-86).

Denklem 2; $\ln (C0/C) = k.t$

C0 : Başlangıçtaki etkin madde derişimi (madde miktarı / hacim)

Ct : t zamanında salınan etkin madde derişimi (madde miktarı / hacim)

k : Birinci derece çözüme hız sabiti

t : Zaman

2.5.3. Higuchi Salım Kinetiği

Higuchi modeli, matris sistemden difüzyon ile ilaç salımını ortaya koymaktadır. Etkin madde, matriks yapıdaki taşıyıcıdan küçük kanallar aracılığı ile önce yavaşça çözünür ve bunu takiben bu kanallardan difüzyon yolu ile salınır. Suda çözünebilen veya düşük çözünürlüğe sahip ilaç etkin maddelerinin, yarı katı veya katı matriks yapılardan salımı üzerine yapılan çalışmalara uygulanabilen bu model 1961 yılında Higuchi tarafından ortaya konmuştur (Denklem 3).

Higuchi'nin geliştirdiği model, ilaç etkin maddelerin dozaj formlarından olası salım profillerinin sınıflandırması hususunda önem arz etmektedir (Paarakh ve ark 2018; Bruschi 2015 pp.63-86).

Denklem 3; $Q = KH \cdot t1/2$

Q : İlaç salımının "t" zamanında kümülatif miktarı

KH : Higuchi sabiti

t : Zaman

2.5.4. Hixson-Crowell Salım Kinetiği

Hixson ve Crowell, partiküllerin yüzey alanlarının, hacimlerinin küp kökü ile orantılı olduğunu keşfedip, Hixson-Crowell eşitliğini geliştirmişlerdir (Denklem 4).

Denklem 4;

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa t$$

W_0 : Farmasötik dozaj formundaki etkin maddenin başlangıçtaki miktarı

Wt : t zamanında farmasötik dozaj formu içinde kalan etkin maddenin miktarı

k : Yüzey - hacim ilişkisini oluşturan sabit

Hixson-Crowell salım kinetiği, dissolüsyonun yüzeye paralel gerçekleştiği tablet gibi dozaj formlarına uygulanabilmektedir. Dissolüsyonun gerçekleştiği yüzey, zamanla orantılı olarak azalır; bununla birlikte geometrik şekil korunur. Bu model kullanıldığında etkin madde salımının, dissolüsyon hızı ile sınırlandığı kabul edilir (Bruschi 2015 pp.63-86; Eryol ve Öner 2005; Judefeind ve Villiers 2009 pp. 129-162).

2.5.5. Korsmeyer – Peppas Salım Kinetiği

Korsmeyer ve ark, polimerik bir sistemden ilaç salımını tanımlayan bir eşitlik ortaya koymuşlardır.

Denklem 5; $M_t/M_\infty = k.t^n$

M_t	:t anında salınmış ilacın derişimi (miktar / hacim)
M_∞	:toplam etkin madde derişimi (miktar / hacim)
k	:salım hızı sabiti
n	:salım katsayısı

Bu kinetikte ilaç salım mekanizmasını incelemek ve n salım katsayısını bulmak için, % çözünen ilaç etkin madde miktarının %60'a ulaştığı ana kadar olan profilin kullanılması uygundur (Korsmeyer ve ark 1983; Dash ve ark 2010; Paarakh ve ark 2018).

Korsmeyer-Peppas salım kinetiğinde, ilaç salım mekanizması n'nin değerine göre aşağıdaki şekilde yorumlanmaktadır (Ahmed ve ark 2019).

n	**ilaç salım mekanizması**
$n \leq 0.45$	: Fick difüzyon (case I difüzyon)
$0.45 < n < 0.89$	: Fick yasasına uymayan (anomalous, non-fickian)
$n = 0.89$	: Sıfırıncı derece salım (case II transport)
$n > 0.89$	: super case II transport

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri

Mirtazapin hemihidrat	Zhejiang Liaoyuan Pharmaceutical Co. Ltd. (Çin)
Hidroksipropil Metilselüloz (Benecel ™ K4M)	Ashland (ABD)
Hidroksietil Selüloz (Natrosol ™ 250 HHX)	Ashland (ABD)
Polivinilpirolidon (PVP K 30)	BOAI NKY Pharmaceuticals (Çin)
Polietilen Glikol 400 (PEG 400)	BASF (Almanya)
Oleik Asit	Sigma-Aldrich (ABD)
Etanol	Merck (Almanya)
Sodyum hidroksit	KimyaLab (Türkiye)
Potasyum dihidrojen fosfat	KimyaLab (Türkiye)
Cam Malzemeler	Borosil (Hindistan), Borox (Çin)
HPLC Kolonu	GL Sciences InertSustain C18
Asetonitril	Merck (Almanya)
Ortho-fosforik asit	Merck (Almanya)
HPLC vialleri	Borox (Çin)
PTFE şırınga ucu filtre 0.45 µm	Borox (Çin)
Transdermal difüzyon test membranı	Merck Millipore, Strat M® (ABD)

Kullanılan Cihazlar

Saf Su Cihazı	Merck Millipore (ABD)
Hassas Terazi	Radwag (Polonya)
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Daihan Scientific (Çin)
Ultrasonik Banyo	Daihan Scientific (Çin)
Çalkalamalı Su Banyosu	Wisd Laboratory instruments (Çin)
Sirkülasyonlu Su Banyosu	Wisd Laboratory instruments (Çin)
İklimlendirme Kabini	Wisd Laboratory instruments (Çin)
Dissolüsyon Cihazı	Sotax AT-7 (İsviçre)
Erime Derecesi Tayin Cihazı	Buchi (İsviçre)
Dijital Kumpas	Mitutoyo (Japonya)
Franz Difüzyon Hücre Sistemi	Permegear V3A (ABD)
pH metre	Hanna instruments (ABD)
UV-VIS Spektrofotometresi	Shimadzu (Japonya)
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Shimazdu (Japonya)
Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	JASCO, FT/IR 4700 (Japonya)

YÖNTEM

3.1. Mirtazapin Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.1.1. Erime Derecesinin Belirlenmesi

Mirtazapinin erime derecesini tayin etmek için, erime derecesi ölçüm cihazı ile çalışıldı. Saf ve toz haldeki Mirtazapin kapiler tüpe konuldu; kapiler tüp, ölçüm aparatına yerleştirildi. Erime süreci, lens yardımı ile gözlenerek; erime sıcaklığı belirlendi. Ölçüm işlemi 3 kez tekrarlandı.

3.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu

Mirtazapinin UV-spektrumunu elde etmek amacıyla, 10 mg Mirtazapin hassas olarak tartıldı ve 100 mL'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 mL pH 6.8 fosfat tamponu eklendi ve 15 dakika ultrasonik su banyosunda tutularak ilk çözünme gerçekleştirildi. pH 6.8 fosfat tamponu ile hacmine tamamlandı (100 µg/ mL). Bu çözeltiden 1 mL alınarak, balon jojede pH 6.8 çözeltisi ile 10 mL'e tamamandı (10 µg/ mL). Elde edilen çözeltinin spektrofotometrede 200 - 400 nm dalga boyu aralığında UV spektrumu alındı ve pik absorbans değerini verdiği dalga boyu saptandı.

3.1.3. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi

Bu çalışmada FT-IR spektrofotometresi kullanıldı ve ATR ünitesiyle doğrudan analiz gerçekleştirilerek IR spektrumları elde edildi. Cihaz ve yazılım transmisyon modunda aktifleştirildi. Toz haldeki Mirtazapin cihazın haznesine yerleştirildi. 4000-400 cm-1 dalga boyu aralığında, 4 cm-1 spektral çözünürlüğünde ölçüm yapıldı. Hazırlanan Mirtazapin içeren transdermal filmler üzerinde de olası etkin madde - eksipiyan etkileşimini incelemek amacıyla ölçümler yapıldı.

3.1.4. Miktar Tayini Metodu ve Validasyonu

Mirtazapinin miktar tayininde kullanılmak üzere HPLC metodu geliştirilip, valide edildi. Metodun validasyonunda, ICH'in analitik prosedürlerin validasyonu kılavuzu rehber alındı (EMA/CHMP/ICH/82072/2006). Kılavuzun teknik gereklilikleri doğrutusunda, metodun doğrulanmasında seçilebilirlik, kesinlik, doğruluk, geri kazanım, doğrusallık, sağlamlık, LOD ve LOQ parametreleri değerlendirildi. Çalışmaya ait koşullar şu şekildedir:

Cihaz	: Shimadzu HPLC-PDA
Kolon	: GL Sciences InertSustain C18 150 x 4,6 mm, 5 µm
Kolon sıcaklığı	: 30°C
Akış hızı	: 1,0 mL/dakika
Enjeksiyon hacmi	: 5 µl
Mobil Faz	: 20 mM Fosforik asit sulu çözelti: asetonitril (80:20)
Analiz Süresi	: 6 dakika
Dalga Boyu	: 317 nm

Sistem uygunluk testi çalışmasında, Mirtazapin içeren 6 adet numunenin piklerinde, rezolüsyon, kuyruk faktörü ve teorik plaka parametreleri değerlendirildi.

HPLC metodunun seçilebilirlik çalışması, boş ve standart numunelerinin enjekte edilmesiyle gerçekleştirildi.

Metodun doğruluğunu ve geri kazanımını test etme amacıyla, uygulama üç farklı günde, farklı konsantrasyonda üç test numunesi ile gerçekleştirildi. Geri kazanım için kabul limitleri %98-102 aralığındadır.

Gün içi ve günler arası kesinlik çalışmalarında, üç farklı konsantrasyon kullanıldı. Kesinlik çalışmasında, tüm konsantrasyon seviyeleri, üç farklı günün her birinde altışar kez incelendi.

Metodun LOQ değeri, sinyal-gürültü oranı (S/N) 10 olduğunda belirlendi. LOD ise, S/N oranı 3 olduğunda ölçüldü. LOD ve LOQ değerlerinin, tekrarlanabilirliğini değerlendirme amacıyla altı enjeksiyon üzerinden RSD değerleri hesaplandı.

Metodun doğrusallık çalışması, 7 farklı standart numune konsantrasyonuyla, 0,1-20 µg/mL aralığında, üç farklı günde gerçekleştirildi.

Metodun stabilitesini belirlemek amacıyla, taze hazırlanmış bir standart ile 24 saatlik bir standart kullanıldı. Sağlamlık çalışmaları ise, farklı akış hızları ve kolon sıcaklığı değişimleri ile tamamlandı.

3.1.5. Farklı Çözünme Ortamlarında Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Mirtazapinin, dissolüsyon ve ilacın permeasyonu gibi in-vitro çalışmalarda kullanılan çözünme ortamının saptanmasında çeşitli karışımlar denendi. Çözünürlük tayini, çalkalama metoduna (shake flask) göre gerçekleştirildi.

pH 6.8 fosfat tampon çözeltisi, pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi, distile su: etanol (60:40) çözeltisi ve serum fizyolojik:PEG 400 (60:40) çözünme ortamı olarak denendi.

Uygulanan metoda göre, 25 mL'lik kapaklı erlene 15 mL çözünme ortamı alındı ve çözünebilenden fazla miktarda Mirtazapin ilave edildi, erlenin kapağı kapatıldı. Yatay çalkalayıcılı su banyosuna yerleştirildi ve 25±1 °C'de, 200 rpm çalkalama hızı ile 24 saat çalkalandı. Süre sonunda, 0,45 µm gözenek büyüklüğüne sahip filtreden süzüldü. Süzüntüden 1 mL alındı ve HPLC'de miktar tayini metodu ile analiz edildi. İşlem, her farklı çözünme ortamı için 3'er kez tekrarlandı; Mirtazapinin çözünürlüğü hesaplandı.

3.2. Ön Çalışmalar

Kararlı transdermal film formülasyonlarını tespit etmek amacıyla ön çalışmalar gerçekleştirildi. Etkin madde ilavesi yapılmaksızın, farklı konsantrasyonlarda polimer ve plastifiyan içeren formülasyonlar hazırlandı, jelleşme ve kuruma süresinin belirlenmesi için çalışmalar yapıldı.

3.2.1. Polimerler ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Detaylı literatür taraması sonucu, transdermal film formülasyonlarında kullanılmak üzere HPMC, HEC ve CMC polimerleri seçildi; farklı miktarlarda kullanılarak hazırlanan filmler (Tablo 3-1), homojen görünüm, oluşan jelin petri kutusuna dökülebilmesi, kuruma sonucu elde edilen filmin petri kabından kolay ayrılabilmesi gibi parametreler ile değerlendirildi. Uygun özellikleri gösteren filmler seçilerek, içeriğindeki polimerler üzerinden çalışmaya devam edildi.

Tablo 3-1 Transdermal filmlerin tasarımında ön çalışması yapılan filmler ve içerikleri

Formülasyon kodu	Miktar (mg)				
	HPMC	HEC	CMC	PVP K30	PEG 400
D1	250	-	-	250	210
D2	500	-	-	250	210
D3	625	-	-	250	210
D4	750	-	-	250	210
D5	875	-	-	250	210
D6	1000	-	-	250	210
D7	-	125	-	250	210
D8	-	150	-	250	210
D9	-	250	-	250	210
D10	-	500	-	250	210
D11	-	625	-	250	210

Formülasyon kodu	Miktar (mg)				
	HPMC	**HEC**	**CMC**	**PVP K30**	**PEG 400**
D12	-	1000	-	250	210
D13	400	100	-	250	210
D14	550	100	-	250	210
D15	300	225	-	250	210
D16	550	200	-	250	210
D17	700	200	-	250	210
D18	150	150	-	250	210
D19	200	200	-	250	210
D20	100	150	-	250	210
D21	100	200	-	250	210
D22	150	200	-	250	210
D23	300	250	-	250	210
D24	250	250	-	250	210
D25	300	150	-	250	210
D26	300	200	-	250	210
D27	250	150	-	250	210
D28	200	250	-	250	210
D29	200	300	-	250	210
D30	100	350	-	250	210
D31	150	350	-	250	210
D32	200	350	-	250	210
D33	250	350	-	250	210

Formülasyon kodu	Miktar (mg)				
	HPMC	**HEC**	**CMC**	**PVP K30**	**PEG 400**
D34	100	300	-	250	210
D35	150	300	-	250	210
D36	300	100	-	250	210
D37	300	300	-	250	210
D38	250	200	-	250	210
D39	150	250	-	250	210
D40	250	300	-	250	210
D41	350	150	-	250	210
D42	-	-	150	250	210
D43	-	-	200	250	210
D44	-	-	250	250	210
D45	-	-	300	250	210
D46	-	-	375	250	210
D47	-	-	400	250	210
D48	-	-	500	250	210
D49	-	-	625	250	210
D50	-	-	750	250	210
D51	-	-	800	250	210
D52	-	-	1000	250	210
D53	-	-	1250	250	210
D54	-	-	1500	250	210
D55	-	375	375	250	210

Formülasyon kodu	Miktar (mg)				
	HPMC	HEC	CMC	PVP K30	PEG 400
D56	-	300	450	250	210
D57	-	250	250	250	210
D58	-	250	500	250	210
D59	-	150	350	250	210
D60	-	200	500	250	210
D61	-	125	1000	250	210
D62	300	350	-	250	210
D63	350	100	-	250	210
D64	350	200	-	250	210
D65	350	250	-	250	210
D66	400	150	-	250	210
D67	400	200	-	250	210
D68	400	250	-	250	210
D69	400	300	-	250	210
D70	500	100	-	250	210
D71	200	300	-	250	210
D72	350	300	-	250	210
D73	200	150	-	250	210
D74	250	100	-	250	210
D75	450	100	-	250	210
D76	450	150	-	250	210
D77	450	200	-	250	210

Formülasyon kodu	Miktar (mg)				
	HPMC	**HEC**	**CMC**	**PVP K30**	**PEG 400**
D78	450	250	-	250	210
D79	500	150	-	250	210
D80	500	250	-	250	210
D81	600	100	-	250	210
D82	600	150	-	250	210
D83	600	200	-	250	210
D84	600	250	-	250	210
D85	600	275	-	250	210
D86	550	100	-	250	210
D87	550	150	-	250	210
D88	550	250	-	250	210
D89	550	300	-	250	210
D90	450	300	-	250	210
D91	500	300	-	250	210

3.2.2. Polimer Karışımının Jelleşme Süresinin Saptanması

En uygun özelliklerde filmler elde edilebilmesi için, kullanılan polimerlerin distile su içerisinde optimum jelleşme süresinin belirlenmesi üzerinde çalışıldı. Toz haldeki polimer, beherdeki distile suyun yüzeyine ince bir tabaka halinde dağıtıldı ve jelleşmenin gözlenmesi için 8, 12, 16, 24 ve 48 saat süre ile ağzı kapalı olarak oda sıcaklığında bekletildi. Süre sonucunda oluşan jeller akışkanlık, homojenlik ve topak oluşumu yönünden görsel olarak değerlendirildi; optimum jelleşme süresi saptandı.

3.2.3. Plastifiyan Madde Seçimi ve Miktarının Belirlenmesi

PEG 400, propilen glikol, gliserol ve izopropil miristat plastifiyan olarak farklı oranlarda kullanılarak, transdermal film formülasyonları üretildi (Tablo 3-2). Hazırlanan filmin, petri kabından ayrılabilmesi, homojen ve berrak görünümü, kalınlık, sertlik ve görsel olarak uygun olması bakımından değerlendirildi. İstenilen özelliklere sahip formülasyonlar seçildi.

Tablo 3-2 Plastifiyan madde seçimi için hazırlanan formülasyonlar

Formülasyon kodu	**Miktar (mg)**						
	HPMC	**HEC**	**PVP K30**	**PEG 400**	**Propilen glikol**	**İzopropil miristat**	**Gliserol**
P1	350	200	250	250	-	-	-
P2	350	200	250	500	-	-	-
P3	350	200	250	210	-	-	-
P4	350	200	250	-	800	-	-
P5	350	200	250	-	1600	-	-
P6	350	200	250	-	3200	-	-
P7	350	200	250	-	-	150	-
P8	350	200	250	-	-	50	-
P9	350	200	250	-	-	450	-
P10	350	200	250	-	-	-	1500
P11	350	200	250	-	-	-	625
P12	350	200	250	-	-	-	3000

3.2.4. Penetrasyon Arttırıcı Madde Seçimi ve Miktarının Belirlenmesi

Transdermal filmlerdeki Mirtazapinin deriden geçişini iyileştirmek amacıyla, film formülasyonlarına penetrasyon arttırıcı maddeler ilave edildi. Limonen, oleik asit ve propilen glikol farklı oranlarda denenerek (Tablo 3-3), filmler görsel ve fiziksel özellikleri bakımından değerlendirildi.

Tablo 3-3 Penetrasyon arttırıcı madde seçimi için hazırlanan deneme formülasyonları

Formülasyon kodu	**Miktar (mg)**						
	HPMC	**HEC**	**PVP K30**	**PEG 400**	**Limonen**	**Oleik asit**	**Propilen glikol**
PT1	350	200	250	210	300	-	-
PT2	350	200	250	210	625	-	-
PT3	350	200	250	210	1250	-	-
PT4	350	200	250	210	-	250	-
PT5	350	200	250	210	-	500	-
PT6	350	200	250	210	-	1000	-
PT7	350	200	250	210	-	-	1250
PT8	350	200	250	210	-	-	200
PT9	350	200	250	210	-	-	2500

3.2.5. Filmlerin Kuruma Sürelerinin Belirlenmesi

Transdermal filmleri meydana getirmek için hazırlanan jeller, kurutma işlemi için iç çapı 9 cm olan petri kaplarına döküldü. Petri kapları etüvde 25°C, 30°C ve 38°C'de 12, 18, 24, 30, 36, 48 ve 72 saat süre ile tutularak, en uygun kuruma sıcaklığı ve süresi tespit edildi.

3.3. Transdermal Film Formülasyonlarının Hazırlanması

Transdermal film farmasötik dozaj şekli içinde formüle edilebilecek etkin maddelerin fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurularak, yapılan detaylı veritabanı incelemeleri sonucunda etkin madde olarak Mirtazapin ile çalışılmaya karar verildi.

Etkin madde üzerinde yapılan çalışmaların ardından, planlanan matriks tipi transdermal film formülasyonunda kullanılacak olan polimer kombinasyonlarının seçimi için deneme amaçlı boş (blank) film formülasyonları hazırlandı. Polimer olarak hidroksipropil metilselüloz (HMPC), hidroksipropil etilselüloz (HEC) ve karboksimetil selüloz (CMC), matriks oluşumunu sağlayıcı polimer olarak polivinil pirolidon (PVP), plastifiyan madde olarak PEG 400, propilen glikol, gliserol ve izopropil miristat farklı konsantrasyonlarda ve çeşitli kombinasyonlarda kullanılarak film formülasyonları hazırlandı. Formülasyonların hazırlama aşamasında oluşturduğu jelin homojen ve berrak bir yapıya sahip olması, jelin petri kabına dökülebilmesi, kuruma aşaması sonrası meydana gelen filmin petri kabından düzgün şekilde ayrılabilirliği, genel olarak esnek ve dayanıklı bir film oluşturabilirliği açısından değerlendirildi. En iyi özelliklere sahip 20 adet formülasyon seçildi ve Mirtazapin içerecek şekilde hazırlanarak çalışmalara devam edildi.

3.3.1. Transdermal Film Formülasyonlarını Hazırlama Yöntemi

Yapılan ön çalışmalar sonucu, ilaç içermeyen ve Mirtazapin içeren film formülasyonlarını hazırlamak için, petri kabına dökme yöntemi esas alınarak bir metot oluşturuldu (Yener ve ark 2010; Damgalı ve ark 2022). Çalışmada üretilen tüm transdermal filmlerin hazırlanmasında, totalde 20 gr distile su ve 10 gram %96'lık etil alkol çözücü olarak kullanıldı; farklı miktarlarda polimerler ve her formülasyonda aynı miktarda olmak üzere matriks oluşturucu polimer ve plastifiyan eklenerek elde edilen

final jel karışımının 20 gramı petri kabına alınarak kurutma işlemi uygulandı. Bu amaçla gerçekleştirilen transdermal film üretimi işlem basamakları detaylı olarak şu şekildedir:

Çalışmaya 250 mL beherde, beherin boş ağırlığı tartılıp not alınarak başlandı. 15 gr distile su 250 mL'lik beher içinde tartıldı. HPMC ve HEC belirlenen miktarda tartılarak, toz halindeyken karıştırıldı. Toz polimer karışımı, beherde bulunan distile suyun yüzeyine ince bir tabaka halinde dağıtıldı, beherin ağzı parafilm ile sıkıca kapatıldı ve bu karışım ideal jelleşmenin sağlanabilmesi için 24 saat süre ile oda sıcaklığında şişmeye bırakıldı. 24 saatin sonunda oluşan jel, 35 °C'de ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile 90 rpm'de 30 dakika karıştırıldı (Beher A). Bu aşamadan sonra sıcaklık 25 °C'ye düşürülüp, işlem basamaklarına bu sıcaklıkta devam edildi.

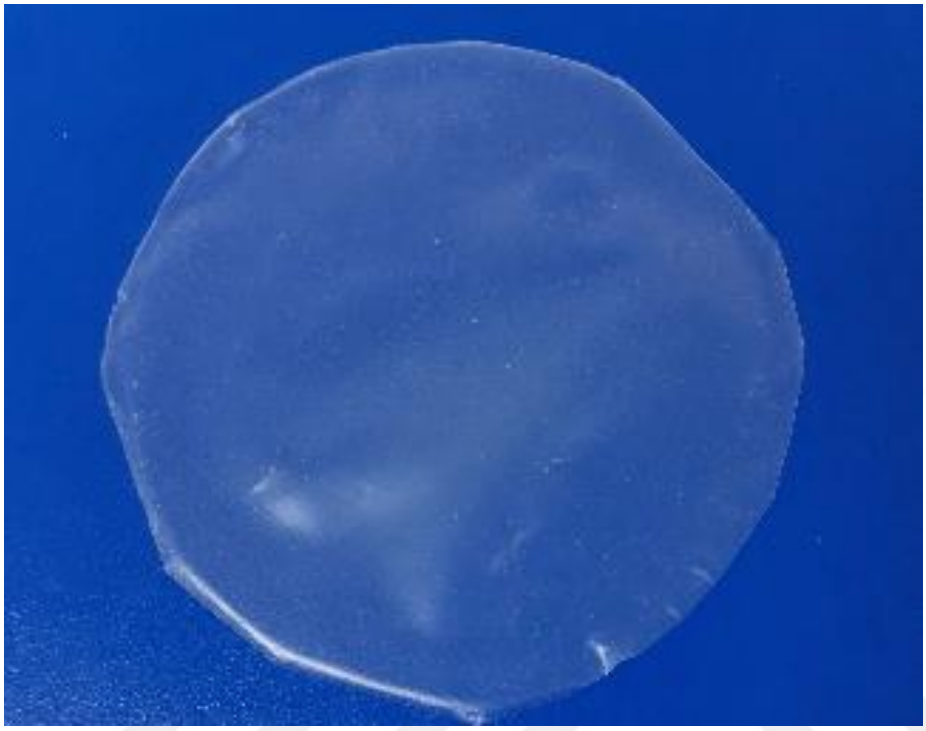
5 gr distile su 50 mL'lik beher içinde tartıldı ve 250 mg PVP tartılarak behere eklendi; ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile 180 rpm'de 1 saat karıştırıldı (Beher B).

Beher B'deki PVP çözeltisi, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılmakta olan Beher A'daki jel karışımına damla damla eklendi ve 1 saat 150 rpm'de ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

10 gr %96'lık etanol 50 mL'lik behere tartıldı (Beher C). (Mirtazapin içeren filmlerin hazırlanması bu noktada farklılık göstermektedir; 45 mg Mirtazapin hassas olarak tartıldı ve 10 gr etanole eklenip, 30 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı (Beher C).

Beher A+B'deki jel karışımına Beher C'nin içeriği damla damla eklendi ve 60 dakika, 200 rpm ile karıştırmaya devam edildi. 0,21 gr PEG 400 damla damla bu karışıma ilave edildi ve 250 rpm'de 30 dakika ısıtıcılı manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Elde edilen jel, içerisindeki hava kabarcıklarını uzaklaştırmak amacıyla ultrasonik su banyosunda 30 dakika süre ile tutuldu. Elde edilen final jel karışımının net ağırlığı not alındı; 20 gramı, içerisine alüminyum folyo serilmiş ve sabitlenmiş, iç çapı 9 cm olan petri kabına alındı. Petri kabına aktarma sırasında jelde oluşan hava kabarcıklarının giderilmesi amacıyla, petri kutuları 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. Süre sonunda 38°C'de 18 saat kurutuldu.

Bu metot ile hazırlanan filmlerden görsel değerlendirmes sonucu 20 adet formülasyon seçilmiş ve Mirtazapin içerecek şekilde hazırlanmıştır (Tablo 3-4) (Şekil 3-1).



Şekil 3-1 Mirtazapin içeren transdermal filmin görüntüsü

Tablo 3-4 Görsel değerlendirmede uygun bulunan ve Mirtazapin içerecek şekilde hazırlanan film formülasyonlarının içerikleri

Formülasyon kodu	Miktar							
	HPMC		HEC		PVP K30		PEG 400	
	(mg)	(%)*	(mg)	(%)*	(mg)	(%)*	(mg)	(%)*
F1	250	0,8	250	0,8	250	0,8	210	0,7
F2	250	0,8	150	0,5	250	0,8	210	0,7
F3	200	0,6	250	0,8	250	0,8	210	0,7
F4	350	1,1	150	0,5	250	0,8	210	0,7

Formülasyon kodu	Miktar							
	HPMC		HEC		PVP K30		PEG 400	
	(mg)	(%)*	(mg)	(%)*	(mg)	(%)*	(mg)	(%)*
F5	300	1,0	350	1,1	250	0,8	210	0,7
F6	350	1,1	100	0,3	250	0,8	210	0,7
F7	350	1,1	200	0,6	250	0,8	210	0,7
F8	350	1,1	250	0,8	250	0,8	210	0,7
F9	400	1,3	150	0,5	250	0,8	210	0,7
F10	400	1,3	200	0,6	250	0,8	210	0,7
F11	300	1,0	100	0,3	250	0,8	210	0,7
F12	200	0,6	200	0,6	250	0,8	210	0,7
F13	400	1,3	100	0,3	250	0,8	210	0,7
F14	450	1,4	200	0,6	250	0,8	210	0,7
F15	450	1,4	100	0,3	250	0,8	210	0,7
F16	450	1,4	150	0,5	250	0,8	210	0,7
F17	500	1,6	250	0,8	250	0,8	210	0,7
F18	250	0,8	200	0,6	250	0,8	210	0,7
F19	300	1,0	250	0,8	250	0,8	210	0,7
F20	400	1,3	300	1,0	250	0,8	210	0,7

* Transdermal filmleri oluşturmak üzere hazırlanan jelin toplam ağırlığındaki (25 gram) % miktarı

3.4. Hazırlanan Transdermal Filmlerin Fizikokimyasal Değerlendirmesi

Ön çalışmalar sonucu hazırlanan, etkin madde içermeyen filmlerde sadece görsel inceleme ile değerlendirme yapıldı. Mirtazapin içeren filmler tüm fizikokimyasal testlere tabi tutuldu.

3.4.1. Görsel İnceleme

Hazırlanan filmler, görünüşleri, homojenite, petri kabından ayrılabilme, esnek ve sağlam olma açısından incelendi, uygun özellikte olup olmadıkları belirlendi.

3.4.2. Kalınlık Ölçümü

Hazırlanan transdermal filmlerin her birinin 10 farklı noktasından 1er cm^2'lik kesitler alındı; kesitlerin kalınlıkları dijital kumpas ile ölçüldü. Elde edilen ölçümlerin ortama ve SD değerleri hesaplanıp kaydedildi.

3.4.3. Ağırlık Sapması Ölçümü

Hazırlanan filmlerin her birinin 10 farklı noktasından 1er cm^2'lik kesitler alındı; kesitler tek tek hassas terazide tartıldı. Elde edilen ölçümlerin ortalama ve SD değerleri hesaplandı.

3.4.4. İçerik Tekdüzeliği Testi

Mirtazapin içeren transdermal filmlerin her birinin 6 farklı noktasından 1er cm^2'lik kesitler alındı. Alınan her bir kesit, 25 ml'lik balon jojeye kondu ve üzerine 10 mL etanol eklendi; ultrasonik su banyosunda 24 saat tutularak çözünmesi sağlandı. 0,45 µm por açıklığına sahip membran filtreden süzüldü. Süzüntüden 1 mL alındı ve HPLC'de miktar tayini metodu ile analiz edildi.

3.4.5. Katlanma Dayanıklılık Testi

Her filmin 3 farklı noktasından 2 x 2 cm'lik kesitler alındı. Alınan kesit, belli bir noktasından ardı ardına katlanıp açılarak, film yüzeyinde çatlak oluşumu görüldüğü ana kadar olan katlama sayısı kaydedildi

3.4.6. Kararlılık Çalışmaları

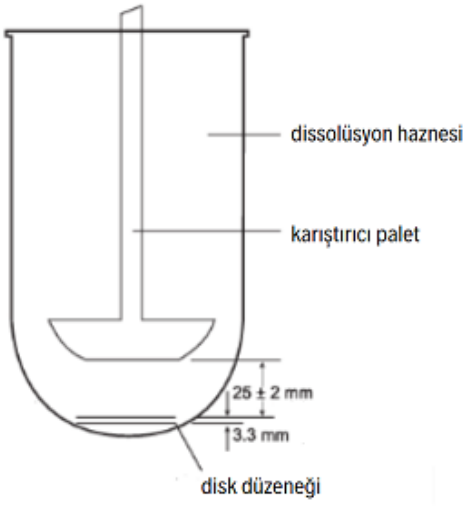
Mirtazapin içerecek şekilde hazırlanan filmler, fizikokimyasal kararlılıklarının testine tabi tutuldu. Filmler, ağzı kapalı cam petri kaplarında iklimlendirme kabinlerine yerleştirildi. 25 ± 2°C ve 40 ± 2°C sıcaklık ve %75 ± 5 bağıl nem şartlarında, stabilite

kabinlerinde tutuldu. 1, 3 ve 6. ay sürelerinde alınan numunelerde miktar tayini yapıldı. 6. Ayda alınan numuneler üzerinde FTIR incelemesi de yapıldı.

3.5. Hazırlanan Transdermal Filmlerin *In vitro* Performans Testleri

3.5.1. Dissolüsyon Testi

Fizikokimyasal özellikleri bakımından uygun olarak seçilen 6 adet film formülasyonuyla çözünme (dissolüsyon) profillerinin elde edilmesi amacı ile dissolüsyon çalışması gerçekleştirildi. Avrupa Farmakopesi'nde, Transdermal Yamaların Kalitesi Kılavuzu'nda yer alan "Transdermal Yamalar için Dissolüsyon Testi" bölümünden Disk Assembly (Disk Aksamı) metodu kullanıldı (Guideline on Quality of Transdermal Patches, 2014). Bu amaçla, kılavuzda yer alan şekilde, filmden alınan kesitin yerleştirildiği bir disk ve onun üzerinde dönen palet tipi karıştırma aparatının olduğu düzenek kullanıldı. Çalışmada, çözücü ortamı olarak pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi kullanıldı. Hazırlanan transdermal filmden 4 cm^2 kare şeklinde kesit alındı. Kesit, çözünme ortamında haznenin dibinde sabit kalabilmesi için disk adı verilen daldırmaya yardımcı aparata yerleştirildi ve 125 µm gözenek boyutuna sahip paslanmaz çelik ağ örgü plaka ile sabitlendi. Çözünme ortamından, dissolüsyon cihazının haznesine 900 mL alındı. Sıcaklığın 32±0.5°C'e ulaşması için 45 dakika beklendi. İçerisine film kesiti yerleştirilen disk, haznedeki çözünme ortamına bırakıldı ve karıştırıcı şekil 3-2'deki ölçülere sahip olacak şekilde hizalandı. Karıştırma hızı 50 rpm olarak ayarlandı.

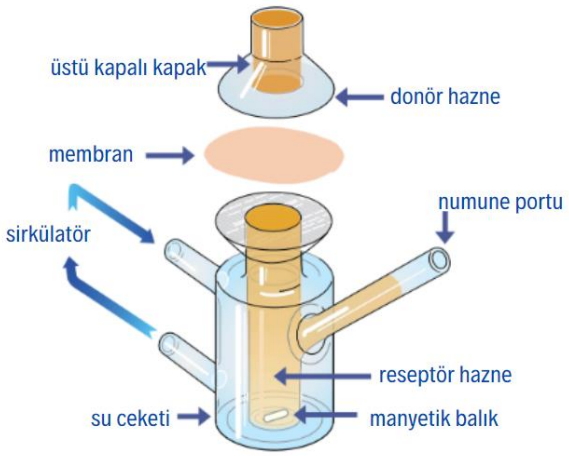


Şekil 3-2 Disk üzeri palet dissolüsyon düzeneği

Çözücü ortamından 15 dk, 30 dk, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 24. saatte 1 mL kadar numune alımı yapıldı. Her numune alımını takiben, 1 mL pH 7.4 fosfat çözeltisi hazneye hemen ilave edildi. Her bir film formülasyonu için test 6 kez tekrarlandı. Alınan numuneler 0.45 µm gözenek açıklığına sahip PTFE şırınga ucu filtreden süzüldü ve HPLC'de miktar tayini metodu ile analiz edildi.

3.5.2. In-vitro Permeasyon Testi

Mirtazapinin hazırlanan filmlerden salınıp, yapay deri membranından geçişinin test edilmesi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nın ilgili kılavuzunda yer alan tavsiyeler izlenerek oluşturulan metot kullanılmıştır (EMA/CHMP/QWP/608924/2014). Deney, Franz difüzyon hücre sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan Franz hücre sistemi ısıtıcılı su ceketine sahiptir. Reseptör bölme hacmi 12 mL, reseptör hücre ağız boşluğu alanı 1.77 cm^2'dir. (Şekil.3-3). Franz difüzyon hücreleri ile yapılan çalışmalarda, insan derisini simüle edebilen yapay membran Strat M® kullanıldı.



Şekil 3-3 Ceketli Franz hücresinin görünümü

Franz difüzyon hücre sisteminde gerçekleştirilen çalışmada, çözünme ortamı olarak pH 7.4 fosfat tamponu kullanıldı ve 32±0.5°C'de çalışma gerçekleştirildi (EMA/CHMP/QWP/608924/2014; Neupane ve ark 2020). Çalışmanın başında Franz difüzyon hücre sistemine sirkülasyonlu su banyosu bağlandı. Ve sıcaklığı 32°C'ye ayarlanıp, su sirkülasyonu başlatıldı. Reseptör hazeneye manyetik balık kondu ve

çözünme ortamı 12 mL miktarda üzerine eklendi; numune portundaki 12 mL ölçü işareti dikkate alınarak hacim kontrol edildi. Yapay membran, donör ve reseptör hazneler arasındaki yerine, hava kabarcığı oluşturmayacak şekilde yerleştirildi ve 30 dakika boyunca manyetik balıkla karıştırılarak, hem çözücü ortamının hem de temas ettiği membranın sıcaklığının 32°C'ye ulaşması sağlandı. Bu esnada, test edilecek olan transdermal filmden, 1.77 cm^2 alanına sahip daire şeklinde kesit alındı. Kesit Franz hücre sisteminde, membranın üzerine yerleştirildi. Donör hazne yerine oturtuldu; reseptör hazneyle birleşim yerini etrafı parafilm ile sıkıca sarıldı ve metal kıskaç ile tutturuldu. Film kesitinin yerleştirilmesiyle deney zamanlaması başlatıldı. 15 ve 30. dakikalar, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 ve 24. saatlerde numuneler alındı. Numune alımını takiben, çözünme ortamından reseptör hazneye eklendi. Numune alımları esnasında reseptör haznede oluşan hava kabarcıkları giderildi. Alınan numuneler 0.45 µm por açıklığına sahip PTFE şırınga ucu filtreden süzüldü ve HPLC'de miktar tayini metodu ile analiz edildi. Her formülasyon için deney 6 kez tekrarlandı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

3.6.1. Aritmetik Ortalama

Yapılan çalışmalar sonucunda erişilen verilerin, aritmetik ortalama değerlerinin hesaplanmasında Denklem 6 kullanıldı.

Denklem 6:

$$\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$$

3.6.2. Standart Sapma

Yapılan çalışmalar sonucunda erişilen verilerin, standart sapma değerlerinin hesaplanmasında Denklem 7 kullanıldı.

Denklem 7:

$$\sigma(r) = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(x_i - r)^2} \qquad (r = \bar{x}.)$$

3.6.3. Varyans Analizi (Tek Yönlü, One-way ANOVA)

Bulgular ortalama ve SD± verisiyle kaydedilip, ifade edildi. *In vitro* dissolüsyon ve *in vitro* permeasyon çalışmalarında elde edilen profiller değerlendirildi. Bu çalışmalara dahil olan tüm formülasyon grupları birbirleri ile karşılaştırıldı. . GraphPad Prism kullanılarak tek yenlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Anlamlılık derecesi (p); 0,05 olarak dikkate alındı, anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirtildi.

4. BULGULAR

4.1. Mirtazapin Üzerinde Yapılan Çalışmalara Dair Bulgular

4.1.1. Erime Derecesinin Tayini

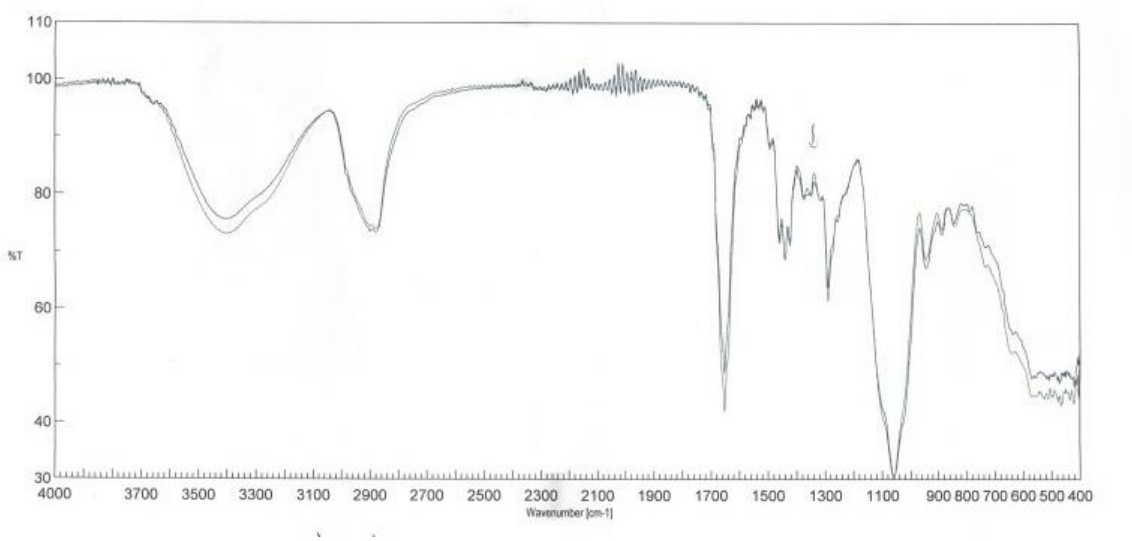
Çalışma, bölüm 3.1.1.'de anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi. Mirtazapin'in erime derecesi 116 °C olarak saptandı.

4.1.2. UV Spektrumu

Mirtazapinin UV spektrumunu almak için, bölüm 3.1.2.'de anlatıldığı şekilde çalışıldı. Mirtazapinin pH 6.8 fosfat tampon çözeltisinde, en yüksek absorbans verdiği dalga boyunun 232 nm olduğu tespit edildi.

4.1.3. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumu

Bölüm 3.1.3'te anlatılan metot ile çalışılarak, Mirtazapinin FT-IR spektrumları elde edilmiştir (Şekil 4-1).



Şekil 4-1 Mirtazapin'in FT-IR spektrumu

Şekil 4-1'de saf Mirtazapin'in spektrumu ile 6 aylık kararlılık çalışması sonucu, film yapısındaki Mirtazapin'in spektrumu birlikte verilmiştir.

Mirtazapinin FT-IR spektrumunda gözlenen pikler λ (cm^{-1}):

2981 – 2964	:Alifatik C-H gerilme bandı,
1585 – 1566	:C=N-gerilme bandı,
1442-1494	:Aromatik C=C gerilme bandı,
3016-3057	:Aromatik C-H gerilme bandı,
763-786	: düzlem dışı deformasyon bandı (1.2 disübstitüe benzen)

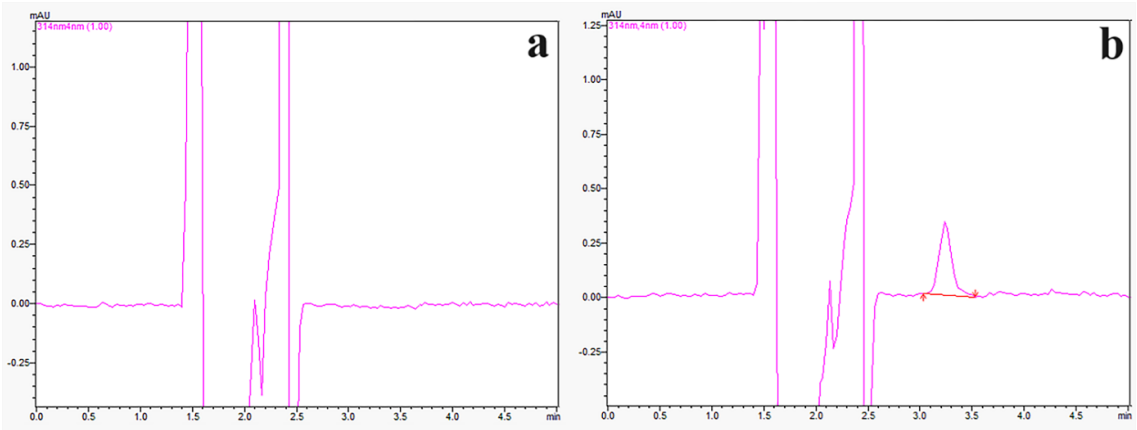
4.1.4. Miktar Tayini Yöntemi ve Metot Validasyonu

Mirtazapinin HPLC yöntemiyle miktar tayininin metot validasyon çalışmaları bölüm 3.1.4'te anlatıldığı gibi yapıldı.

Mirtazapin 3,02 dakikada elüe edildi. Rezolüsyon değeri 1,9; kuyruk faktörü değeri 1,3 ve teorik plaka değeri 3062 olarak bulundu. Sonuçlar, iyi bir tepe simetrisini işaret etmekte ve kolon etkinliğini garanti etmektedir.

Metot Mirtazapinin alıkonma süresinde, endojen müdehalelerin olmadığını gösterdi (Şekil 4-2)

Doğruluk çalışmasında, Mirtazapinin geri kazanımları %98 - %102 arasında bulundu. Tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik değerlendirmelerinde, bağıl standart sapma (RSD) %2'nin altında bulundu. Bu veriler ile yöntemin gereken duyarlılığa sahip olduğu doğrulandı. Sonuçlar tablo 4-1'de verilmiştir.



Şekil 4-2 Plasebo (a) ve LOQ (b) kromatogramı

Tablo 4-1 Mirtazapinin HPLC metoduyla miktar tayininin doğrusallığına ait bulgular

Hazırlanan Standart Solüsyonun Konsantrasyonu (µg/mL)	
Teorik	Deneysel
0,10	0,10
0,50	0,50
1,00	0,98
5,00	4,96
10,00	10,05
15,00	15,10
20,00	19,91

Yöntemin doğrusallık aralığı, 0,10-20 µg/mL aralığında belirlendi (Tablo 4-2). Kalibrasyon eğrisi denklemi >0,99 korelasyon katsayılarını göstermektedir. LOD değeri 0,03 µg/mL ve LOQ değeri 0,1 µg/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 4-2 Mirtazapinin HPLC metoduyla miktar tayininin doğruluk, tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirliğine dair bulgular

Konsantrasyon (µg/mL)	Ortalama Doğruluk (% Geri Kazanım)	Tekrarlanabilirlik RSD(%)	Yeniden Üretilebilirlik RSD(%)
0,10	99,1	1,6	1,7
10,00	100,5	1,2	1,3
20,00	101,9	0,9	1,1

Stabilite çalışmasından elde edilen verilere göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir Akış hızındaki veya mobil faz bileşimindeki küçük değişiklikler, test verilerinde önemli değişikliklere neden olmamıştır (maksimum ± %10) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3 Mirtazapinin HPLC metoduyla miktar tayininin stabilite ve sağlamlık bulguları

Parametre		**Pik alanı**	**%Değişim**
Akış Hızı (mL/min)	0,9	242585	-8,36
	1,0	264725	0,00
	1,1	278525	+5,21
Kolon Sıcaklığı (°C)	27	245856	-6,24
	30	264725	0,00
	33	281255	+7,13
Zaman (saat)	0	264725	0,00
	24	265842	+0,43

4.1.5. Mirtazapinin Farklı Çözücü Ortamlarında Çözünürlüğünün Tayini

Mirtazapinin farklı çözünme ortamlarındaki çözünürlüğünün belirlenmesi amacıyla, bölüm 3.1.5'te belirtildiği şekilde çalışıldı. Elde edilen veriler, Tablo 4-4'te sunulmuştur.

Tablo 4-4 Mirtazapinin farklı çözücü ortamlarındaki çözünürlüğüne dair bulgular (n=3)

Çözünme Ortamı (25 °C)	Çözünürlük (mg/ mL)	SD (±)
pH 6.8 fosfat tampon çözeltisi	0,418	0,007
pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi	0,451	0,005
distile su: etanol (60:40)	0,526	0,011
serum fizyolojik:PEG 400 (60:40)	0,346	0,004

4.2. Ön Çalışmalarda Hazırlanan Transdermal Formülasyonlara Ait Bulgular

4.2.1. Deneme Formülasyonlarında Yapılan İncelemeler Sonucu Elde Edilen Bulgular

Transdermal film formülasyonları üretiminin ön çalışmaları esnasında denenen farklı polimer ve miktarları sonucunda elde edilen filmlerin inceleme sonuçları Tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-5 Ön çalışmada hazırlanan deneme formülasyonlarına ait fiziksel değerlendirme sonuçları

Formülasyon kodu	Jelin Homojenliği	Filmin petri kabından kolay ayrılabilmesi	Filmin homojen ve pürüzsüz görünümü	Filmin esnek ve dayanıklı yapıda olması
D1	+	-	+	-
D2	+	-	+	-
D3	+	-	+	-
D4	+	+	+	-
D5	+	+	-	-
D6	+	+	-	-
D7	+	-	+	-

Formülasyon kodu	Jelin Homojenliği	Filmin petri kabından kolay ayrılabilmesi	Filmin homojen ve pürüzsüz görünümü	Filmin esnek ve dayanıklı yapıda olması
D8	+	-	+	-
D9	+	-	+	-
D10	+	-	+	-
D11	+	-	+	-
D12	+	-	+	-
D13	+	+	+	+
D14	-	+	-	+
D15	+	+	-	+
D16	-	+	-	+
D17	-	+	-	+
D18	+	-	+	-
D19	+	+	+	+
D20	+	-	+	-
D21	+	-	+	-
D22	+	-	+	-
D23	+	+	+	+
D24	+	+	+	+
D25	-	-	-	+
D26	+	+	-	+
D27	+	+	+	+
D28	+	+	+	+
D29	-	-	-	-

Formülasyon kodu	Jelin Homojenliği	Filmin petri kabından kolay ayrılabilmesi	Filmin homojen ve pürüzsüz görünümü	Filmin esnek ve dayanıklı yapıda olması
D30	-	-	-	-
D31	-	-	-	-
D32	-	+	-	+
D33	-	+	-	+
D34	+	-	-	-
D35	+	+	-	+
D36	+	+	+	+
D37	-	-	-	-
D38	+	+	+	+
D39	+	-	+	-
D40	+	-	+	-
D41	+	+	+	+
D42	+	-	-	-
D43	+	-	-	-
D44	+	-	-	-
D45	+	-	-	-
D46	+	-	-	-
D47	+	-	-	-
D48	+	-	-	-
D49	+	-	-	-
D50	+	-	-	-
D51	+	-	-	-

Formülasyon kodu	Jelin Homojenliği	Filmin petri kabından kolay ayrılabilmesi	Filmin homojen ve pürüzsüz görünümü	Filmin esnek ve dayanıklı yapıda olması
D52	+	-	-	-
D53	+	-	-	-
D54	+	-	-	-
D55	-	-	-	-
D56	-	-	-	-
D57	-	-	-	-
D58	-	-	-	-
D59	-	-	-	-
D60	-	-	-	-
D61	-	-	-	-
D62	+	+	+	+
D63	+	+	+	+
D64	+	+	+	+
D65	+	+	+	+
D66	+	+	+	+
D67	+	+	+	+
D68	+	+	-	+
D69	+	+	+	+
D70	+	+	-	+
D71	-	+	-	+
D72	+	+	-	+
D73	+	-	+	-

Formülasyon kodu	Jelin Homojenliği	Filmin petri kabından kolay ayrılabilmesi	Filmin homojen ve pürüzsüz görünümü	Filmin esnek ve dayanıklı yapıda olması
D74	+	-	-	+
D75	+	+	+	+
D76	+	+	+	+
D77	+	+	+	+
D78	+	+	-	+
D79	-	+	-	+
D80	+	+	+	+
D81	-	+	-	+
D82	-	+	-	+
D83	-	+	-	+
D84	-	+	-	+
D85	-	+	-	+
D86	-	+	-	+
D87	-	+	-	+
D88	-	+	-	+
D89	-	+	-	+
D90	-	+	-	+
D91	-	+	-	+

Yapılan görsel inceleme sonucu, 4 parametreden hepsinde olumlu bulgular elde edilen formülasyonlar, üzerlerinde ileri çalışmalar yapılmak üzere seçildi.

4.2.2. Polimerlerin Jelleşme Süresinin Saptanmasına Dair Bulgular

Hazırlanan tüm formülasyonlarda, polimerlerin jelleşmesi için oda sıcaklığında 24 saat süreyle bekletilmesinin yeterli olduğu, 24 saatten daha az bekletildiğinde jelin yeteri kadar homojen şişmediği gözlendi. 24 saat sonrasında, jelleşme açısından bir gelişme olmadığı bulgusu elde edildi. Optimum jelleşme süresi 24 saat olarak belirlendi.

4.2.3. Plastifiyan Madde ve Miktarının Belirlenmesine Dair Bulgular

Denenen plastifiyan maddelerden izopropil miristatın jelde bulanıklık oluşturduğu ve kurutma sonrasında film üzerinde faz ayrımı olduğu gözlendi. İzopropil miristat bu nedenle formülasyona uygun bulunmadı. Gliserolün, jel aşamasında homojenliği sağlayamadığı ve kurutma aşamasından sonra kırılgan filmler oluşturduğu kaydedildi; bu sebeple formülasyonlar için yeterli ve etkili bulunmadığı not alındı. Propilen glikolün ise jele homojen dağılmadığı gözlendi, formülasyona uygun bulunmadı. PEG 400 ise jel karışımında homojenlik gösterdi ve filme istenen esnekliği dayanıklılıkla birlikte verdi. 210 mg (%0.8) miktarda kullanıldığında optimum sonuç elde edildi.

4.2.4. Penetrasyon Arttırıcı Madde ve Miktarının Seçimine Dair Bulgular

Farklı penetrasyon arttırıcılar çeşitli oranlarda kullanılarak hazırlanan formülasyonlar görsel olarak değerlendirildi. Limonen kullanılan formülasyonların, kurutma aşamasından sonra film yüzeyinde homojen olmayan görüntü oluşumu kaydedildi. Propilen glikol kullanılan formülasyonlarda, jel karışımının homojen olmadığı gözlendi. Oleik asit hem homojen jel karışımı, hem de kuruma sonrası homojen film yüzeyi sağladığı kaydedildi. Oleik asitli formülasyonların kurutma süresi 38°C'de 24 saat olarak uygun bulundu.

4.2.5. Filmlerin Kuruma Süresinin Belirlenmesine Dair Bulgular

Transdermal filmlerin elde edilmesinde hazırlanan jellerin kurutulması için yapılan çalışmalarda en uygun sonucu 38°C'de 18 saat kurutma verdi. 25°C sıcaklıkta tüm filmlerin tamamen kuruması için 72 saatten fazla süre gerekli oldu. 30°C'de kurutulmaya bırakılan filmlerin tamamen kuruması 36 saat sürdü. 38°C'de ise 18 saatte tüm filmler tamamen kururken; 18 saatten fazla kurutmada, filmlerin petri kenarlarından kıvrılmaya başladığı gözlendi. 18 saatten daha az kurutma süresi ise yeterli olmadı.

Bunların yanında, oleik asit içerecek şekilde hazırlanan filmlerin kurutulmasında 18 saat yeterli olmadı; bu filmler 38°C'de 24 saat boyunca kurutuldu.

4.3. Mirtazapin İçeren Trabsdermal Filmlerin Fizikokimyasal Değerlendirmesine Ait Bulgular

4.3.1. Kalınlık Ölçümüne Dair Bulgular

Dijital kumpas kullanılarak yapılan kalınlık ölçümlerine dair veriler tablo 4-6'da sunulmuştur.

Tablo 4-6 Mirtazapin içeren filmlerin kalınlık ölçümlerine dair sonuçlar (n=10)

Formülasyon kodu	Ortalama kalınlık (mm)	SD (±)
F1	0,1220	0,028
F2	0,1140	0,019
F3	0,1260	0,015
F4	0,1160	0,020
F5	0,1930	0,038
F6	0,1150	0,016
F7	0,1430	0,029
F8	0,1230	0,018
F9	0,1270	0,013
F10	0,1320	0,024
F11	0,1010	0,018
F12	0,1230	0,017
F13	0,1050	0,018
F14	0,1460	0,022
F15	0,1130	0,018
F16	0,1280	0,026

Formülasyon kodu	Ortalama kalınlık (mm)	SD (±)
F17	0,1870	0,031
F18	0,1110	0,017
F19	0,1110	0,009
F20	0,1590	0,025

4.3.2. Ağırlık Sapması Ölçümüne Dair Bulgular

Hassas terazi ile yapılan ağırlık ölçümlerine dair veriler tablo 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4-7 Mirtazapin içeren transdermal filmlerin ağırlık ölçümüne dair bulgular (n=10)

Formülasyon kodu	Ortalama ağırlık (mg)	SD (±)
F1	11,48	0,941
F2	9,75	0,579
F3	9,10	0,352
F4	11,48	1,099
F5	13,45	0,793
F6	10,47	0,662
F7	13,28	0,554
F8	10,05	0,714
F9	10,85	0,632
F10	13,84	0,471
F11	11,91	0,395
F12	10,91	0,457
F13	10,62	0,703

Formülasyon kodu	Ortalama ağırlık (mg)	SD (±)
F14	14,14	0,401
F15	9,84	0,674
F16	11,84	0,740
F17	12,74	0,696
F18	10,48	0,620
F19	9,70	0,635
F20	12,93	0,827

4.3.3. İçerik Tekdüzeliğine Dair Bulgular

Bölüm 3.4.4'te anlatılan şekilde transdermal filmlerdeki etkin maddenin tayini yapıldı. Tablo 4-8'de bu tayine ait bulgular sunulmuştur.

Tablo 4-8 Etkin madde içeren filmlerdeki Mirtazapin miktar tayini bulguları (n=6)

Formülasyon kodu	Mirtazapin miktarı (mg) / cm^2	SD (±)
F1	0,50	0,031
F2	0,51	0,032
F3	0,50	0,037
F4	0,53	0,062
F5	0,52	0,057
F6	0,53	0,045
F7	0,53	0,042
F8	0,49	0,023
F9	0,52	0,068
F10	0,54	0,068

Formülasyon kodu	Mirtazapin miktarı (mg) / cm^2	SD (±)
F11	0,50	0,026
F12	0,53	0,050
F13	0,56	0,058
F14	0,51	0,058
F15	0,53	0,059
F16	0,48	0,054
F17	0,51	0,024
F18	0,48	0,054
F19	0,47	0,044
F20	0,52	0,032

4.3.4. Katlanma Dayanıklılık Testine Dair Bulgular

Katlanma dayanıklılık testi bölüm 3.4.5'te anlatıldığı şekilde 20 formülasyonda gerçekleştirilmiştir (n=3). Tüm filmlerde katlanma sayısı > 100 olarak bulunmuştur.

4.3.5. Kararlılık Çalışmalarına Dair Bulgular

Bölüm 3.4.6'da anlatılan şekilde gerçekleştirilen kararlılık çalışmalarına ait bulgular tablo Tablo 4-9, Tablo 4-10 ve şekil 4-3'te verilmiştir.

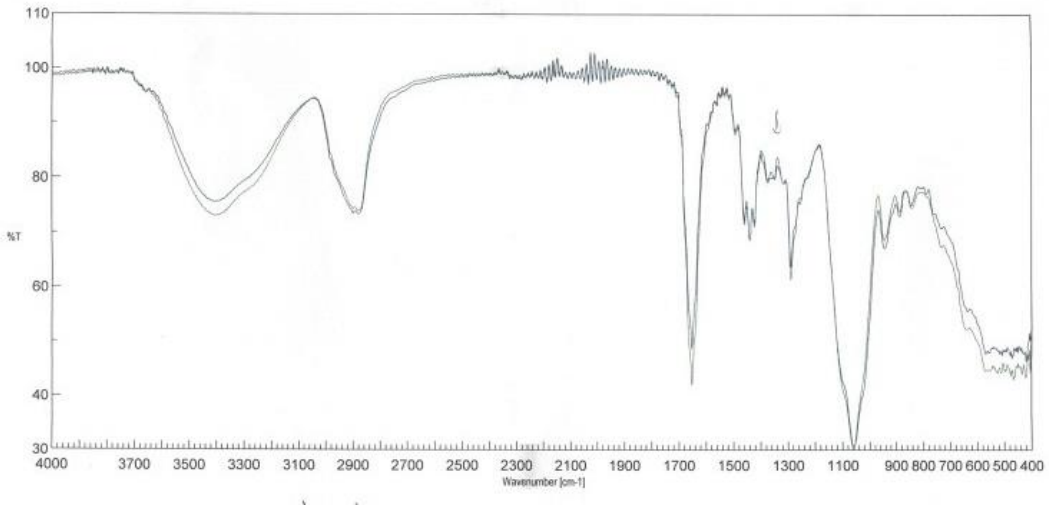
Tablo 4-9 6 ay süreyle 25 ± 2°C'de %75 ± 5 bağıl nemde bekletilen, Mirtazapin içeren filmlere dair bulgular (n=3)

Formülasyon kodu	Miktar Tayini (%)							
	0.gün	**SD(±)**	**1.ay**	**SD(±)**	**3. ay**	**SD(±)**	**6.ay**	**SD(±)**
F1	99,97	0,0115	99,46	0,046	99,37	0,052	98,94	0,032
F2	100,06	0,043	99,93	0,025	99,87	0,035	99,80	0,026
F3	100,07	0,03	99,99	0,062	99,95	0,053	99,92	0,042

Formülasyon kodu	Miktar Tayini (%)							
	0.gün	**SD(±)**	**1.ay**	**SD(±)**	**3. ay**	**SD(±)**	**6.ay**	**SD(±)**
F4	99,99	0,020	99,97	0,020	99,91	0,035	99,84	0,040
F5	99,73	0,066	99,61	0,105	99,54	0,063	98,92	0,040
F6	99,75	0,040	99,68	0,031	99,60	0,015	98,87	0,025
F7	99,49	0,026	99,33	0,051	99,21	0,067	98,75	0,056
F8	99,62	0,060	99,59	0,055	99,56	0,053	99,47	0,051
F9	99,86	0,032	99,78	0,029	99,73	0,036	99,63	0,031
F10	99,34	0,075	99,20	0,025	98,92	0,038	97,93	0,053
F11	99,55	0,040	99,49	0,038	99,42	0,021	99,32	0,027
F12	99,49	0,020	99,22	0,035	98,97	0,071	98,55	0,050
F13	99,86	0,040	99,81	0,046	99,72	0,031	99,61	0,035
F14	99,97	0,032	99,94	0,037	99,86	0,032	99,76	0,032
F15	99,29	0,031	99,19	0,023	99,06	0,027	98,94	0,038
F16	99,92	0,038	99,82	0,029	99,46	0,040	98,98	0,070
F17	99,27	0,021	99,05	0,045	98,82	0,035	98,20	0,071
F18	99,37	0,027	99,18	0,021	98,95	0,055	98,66	0,055
F19	98,95	0,046	98,65	0,045	97,95	0,045	96,89	0,037
F20	99,59	0,027	99,21	0,021	98,83	0,061	98,12	0,044

Tablo 4-10 6 ay süreyle 40 ± 2°C'de %75 ± 5 bağıl nemde bekletilen, Mirtazapin içeren filmlere dair bulgular (n=3)

Formülasyon kodu	Miktar Tayini (%)							
	0.gün	**SD(±)**	**1.ay**	**SD(±)**	**3. ay**	**SD(±)**	**6.ay**	**SD(±)**
F1	99,97	0,0115	99,38	0,052	99,28	0,029	98,75	0,040
F2	100,06	0,043	99,74	0,021	99,70	0,074	99,60	0,025
F3	100,07	0,03	99,80	0,025	99,61	0,038	99,19	0,020
F4	99,99	0,020	99,70	0,056	99,52	0,027	99,17	0,032
F5	99,73	0,066	99,25	0,060	98,89	0,061	98,24	0,027
F6	99,75	0,040	99,44	0,045	99,19	0,027	98,22	0,042
F7	99,49	0,026	99,12	0,035	98,78	0,021	98,23	0,036
F8	99,62	0,060	99,36	0,042	99,11	0,048	98,92	0,032
F9	99,86	0,032	99,46	0,040	99,16	0,045	98,79	0,026
F10	99,34	0,075	98,78	0,021	98,24	0,027	97,62	0,049
F11	99,55	0,040	99,18	0,021	98,95	0,046	98,37	0,025
F12	99,49	0,020	98,88	0,021	98,59	0,021	98,16	0,035
F13	99,86	0,040	99,57	0,030	99,26	0,045	98,86	0,053
F14	99,97	0,032	99,73	0,046	99,42	0,032	99,06	0,045
F15	99,29	0,031	98,72	0,036	98,51	0,045	98,13	0,052
F16	99,92	0,038	99,46	0,045	99,15	0,026	98,66	0,035
F17	99,27	0,021	98,66	0,03	98,22	0,038	97,79	0,025
F18	99,37	0,027	98,73	0,051	98,46	0,055	98,17	0,045
F19	98,95	0,046	98,40	0,026	97,80	0,032	97,56	0,045
F20	99,59	0,027	99,04	0,061	98,56	0,045	97,79	0,03



Şekil 4-3 Saf Mirtazapinin ve 6.ay süresinde transdermal filmin ATR ünitesine direkt okutulmasıyla elde edilen spektrumları

4.4. Mirtazapin İçeren Transdermal Filmlerin In vitro Performans Testlerine Dair Bulgular

4.4.1. Dissolüsyon Çalışmalarına Dair Bulgular

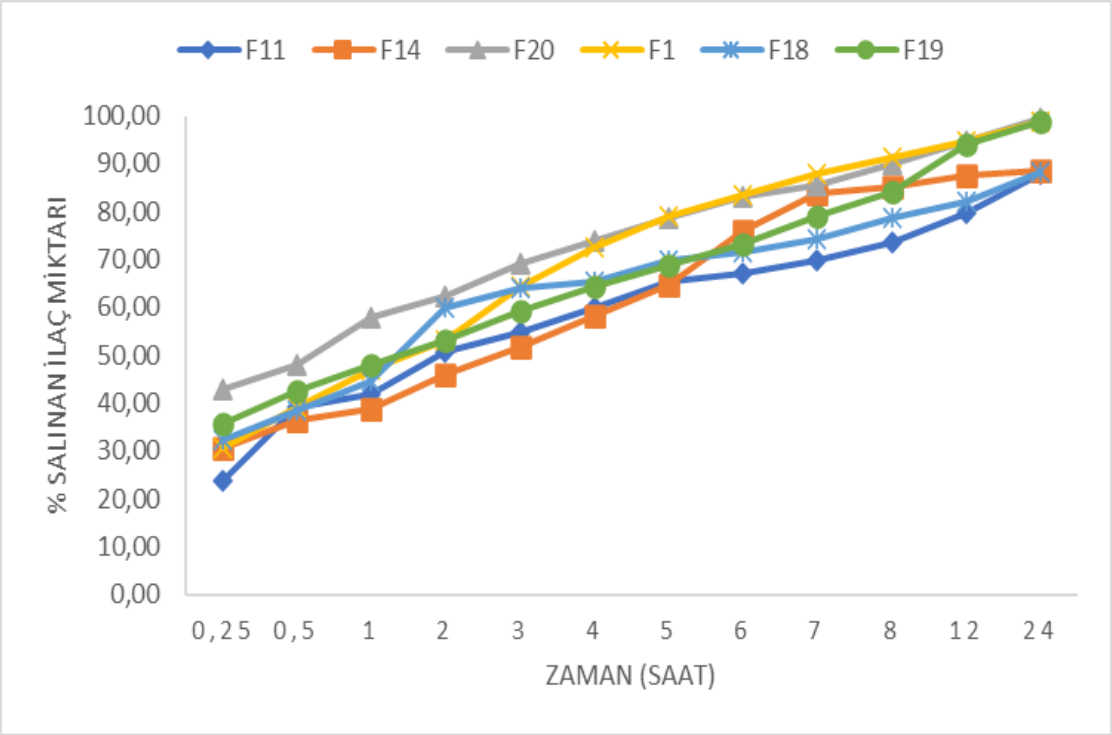
Fizikokimyasal özelliklerine göre seçilen 20 adet transdermal filmden, *in vitro* dissolüsyon çalışması için seçilecek 6 adet film formülasyonunun belirlenmesi için, 20 adet formülasyonda 0-1 saat süresiyle dissolüsyon çalışması gerçekleştirildi. Matriks yapılı filmlerin dissolüsyon çalışmasının ilk 1 saatinde alınacak numunelerin değerlendirme açısından özellikle önemli olduğu bilgisi EMA'nın kılavuzlarından edinilmiş ve uygulanmıştır (EMA/CHMP/QWP/608924/2014). 20 adet formülasyona ait 0-1 saat dissolüsyon çalışması bulguları (n=3), tablo 4-11'de, değerlendirmeler sonucu seçilen 6 adet formülasyona ait 24 saatlik dissolüsyon verileri tablo 4-12, tablo 4-13 ve şekil 4-4'te sunulmuştur.

Tablo 4-11 Mirtazapin içeren formülasyonların tamamına uygulanan 1 saatlik ön dissolüsyon çalışmasına ait bulgular

	15. dk		**30. dk**		**1 sa**	
	% salınan ilaç	SD (±)	% salınan ilaç	SD (±)	% salınan ilaç	SD (±)
F1	30,69	0,063	39,29	0,063	47,13	0,062
F2	46,03	0,059	47,89	0,067	50,16	0,029
F3	37,72	0,010	40,18	0,045	53,72	0,041
F4	43,93	0,039	48,03	0,024	51,21	0,053
F5	46,07	0,009	51,35	0,039	56,43	0,038
F6	42,81	0,041	45,63	0,102	50,92	0,087
F7	32,01	0,082	36,83	0,074	44,62	0,092
F8	35,27	0,036	44,38	0,050	50,69	0,042
F9	41,87	0,038	47,96	0,037	52,83	0,081
F10	42,01	0,098	46,52	0,104	53,35	0,910
F11	23,88	0,070	39,01	0,036	41,83	0,082
F12	32,69	0,054	36,13	0,071	43,24	0,038
F13	33,26	0,039	38,47	0,101	42,04	0,049
F14	30,62	0,070	36,33	0,069	38,67	0,039
F15	41,32	0,081	47,69	0,092	52,03	0,102
F16	42,31	0,039	47,42	0,068	52,86	0,056
F17	34,63	0,027	42,98	0,023	49,61	0,035
F18	32,41	0,049	38,33	0,053	44,66	0,075
F19	35,92	0,059	42,52	0,105	48,10	0,090
F20	43,07	0,048	48,1	0,043	57,87	0,069

Tablo 4-12 Mirtazapin içeren transdermal filmlerdeki in vitro dissolüsyon çalışmalarına dair bulgular

	F11		F14		F20		F1		F18		F19	
Zaman (saat)	**% salınan ilaç**	**SD (±)**	**% salınan ilaç**	**SD (±)**	**% salınan ilaç**	**SD (±)**	**% salınan ilaç**	**SD (±)**	**% salınan ilaç**	**SD (±)**	**% salınan ilaç**	**SD (±)**
0,25	23,88	0,070	30,62	0,07	43,07	0,048	30,69	0,063	32,41	0,049	35,92	0,059
0,5	39,01	0,036	36,33	0,069	48,10	0,043	39,29	0,062	38,33	0,053	42,52	0,105
1	41,83	0,082	38,67	0,039	57,87	0,069	47,13	0,062	44,66	0,075	48,1	0,090
2	50,78	0,081	46,03	0,092	62,20	0,065	53,19	0,051	60,00	0,054	53,12	0,088
3	54,84	0,135	51,95	0,049	69,22	0,070	64,54	0,086	63,92	0,051	59,17	0,079
4	60,00	0,151	58,28	0,165	74,11	0,064	72,73	0,092	65,37	0,193	64,47	0,088
5	65,37	0,127	64,82	0,107	78,85	0,040	79,06	0,085	69,98	0,191	68,67	0,082
6	67,02	0,082	76,10	0,182	82,98	0,028	83,46	0,075	71,70	0,169	73,28	0,083
7	69,70	0,097	83,67	0,202	85,39	0,024	87,8	0,062	74,17	0,171	78,99	0,055
8	73,69	0,103	85,05	0,169	89,93	0,031	91,44	0,072	78,78	0,159	84,29	0,040
12	79,61	0,044	87,73	0,077	94,89	0,019	94,68	0,076	82,29	0,14	93,99	0,057
24	87,80	0,053	88,49	0,038	99,50	0,017	98,74	0,075	88,28	0,066	98,81	0,039



Şekil 4-4 Mirtazapin içeren transdermal filmlerin dissolüsyon profilleri

Tablo 4-13 In vitro dissolüsyon bulgularına göre Mirtazapinin transdermal filmlerden salım kinetiklerine dair bulgular

		F11	F14	F20	F1	F18	F19
sıfırıncı derece	**k0**	2,3104	2,5569	2,2454	2,6989	2,0971	2,6311
	r2	0,6971	0,6161	0,6724	0,6064	0,6270	0,7590
birinci derece	**k1**	0,0733	0,0864	0,1977	0,1734	0,0717	0,1717
	r2	0,9072	0,7092	0,9982	0,9523	0,9523	0,9880
Higuchi	**D**	14,0759	15,9044	13,8475	17,0668	13,1450	15,6225
	r2	0,9076	0,8362	0,8970	0,8505	0,8642	0,9387
Hixson Crowell	**kH**	0,0754	0,0869	0,1287	0,1301	0,0720	0,1280
	r2	0,8437	0,6794	0,9302	0,8393	0,7714	0,9426
Korsmeyer peppas	**n**	0,2963	0,2192	0,1857	0,2799	0,2799	0,1995
	r2	0,9212	0,9717	0,9751	0,9834	0,9839	0,9906

4.4.2. In vitro Permeasyon Çalışmasına Ait Bulgular

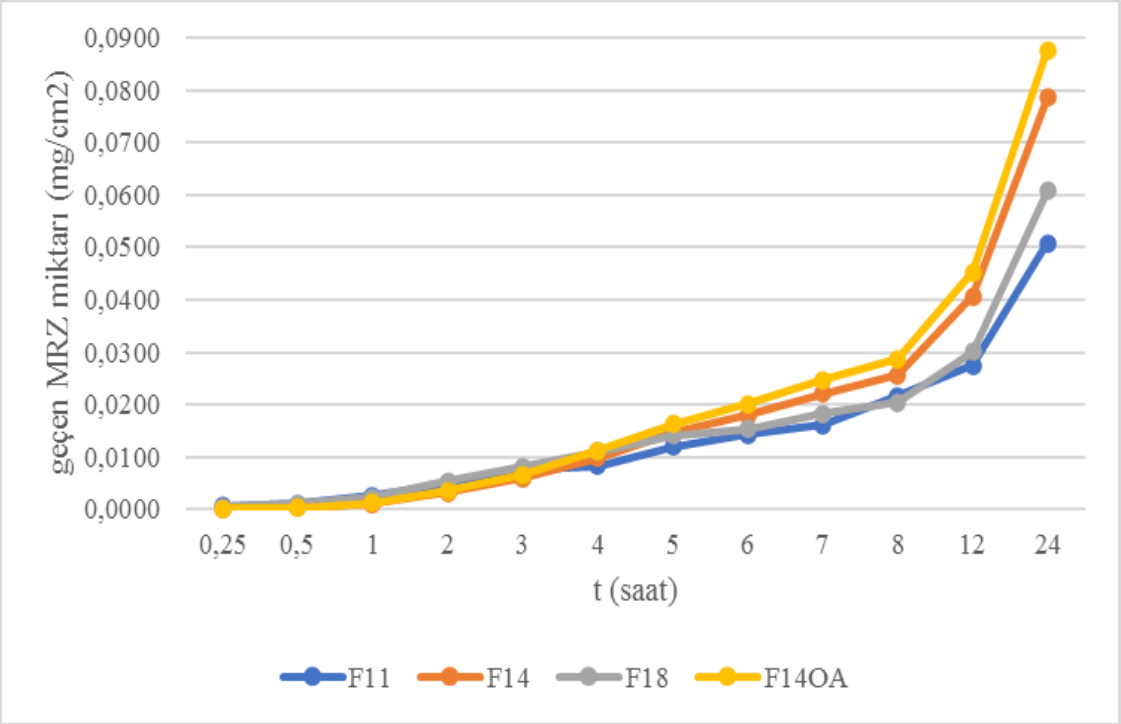
In vitro permeasyon testi bölüm 3.5.2'de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. Mirtazapin içeren filmler ile Franz cell difüzyon hücre sisteminde yapılan çalışmalara ait bulgular Tablo 4-14, Tablo 4-15, Tablo 4-16 ve Şekil 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-14 Transdermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan geçen etkin madde miktarları

	F18				F14				F11				F14OA			
zaman (saat)	**(ppm)**	**geçen kümülatif miktar (mcg)**	**% kümülatif geçen**	**SD ±**	**(ppm)**	**geçen kümülatif miktar (mcg)**	**% kümülatif geçen**	**SD ±**	**(ppm)**	**geçen kümülatif miktar (mcg)**	**% kümülatif geçen**	**SD ±**	**(ppm)**	**geçen kümülatif miktar (mcg)**	**% kümülatif geçen**	**SD ±**
0,25	0,07	0,83	0,09	0,005	0,03	0,38	0,04	0,005	0,10	1,22	0,13	0,019	0,03	0,37	0,04	0,003
0,5	0,15	1,89	0,20	0,009	0,04	0,46	0,05	0,010	0,15	1,86	0,19	0,014	0,04	0,49	0,05	0,003
1	0,32	4,04	0,42	0,015	0,16	1,99	0,21	0,013	0,37	4,67	0,48	0,022	0,18	2,23	0,23	0,008
2	0,74	9,43	0,98	0,014	0,45	5,64	0,58	0,010	0,67	8,68	0,90	0,015	0,50	6,29	0,65	0,016
3	1,09	14,33	1,49	0,034	0,82	10,50	1,09	0,022	1,01	13,35	1,38	0,063	0,91	11,71	1,21	0,021
4	1,43	19,55	2,03	0,020	1,33	17,47	1,81	0,023	1,29	17,79	1,84	0,024	1,53	19,97	2,07	0,024
5	1,76	24,92	2,58	0,017	1,91	25,78	2,67	0,020	1,46	21,12	2,19	0,018	2,13	28,80	2,98	0,027
6	1,80	27,17	2,82	0,020	2,25	31,79	3,29	0,029	1,67	25,05	2,60	0,015	2,51	35,50	3,68	0,045
7	2,09	32,46	3,36	0,023	2,68	39,21	4,06	0,021	1,82	28,60	2,96	0,017	3,00	43,83	4,54	0,046
8	2,22	36,15	3,75	0,041	2,98	45,47	4,71	0,029	2,48	38,27	3,97	0,014	3,33	50,74	5,26	0,068
12	3,47	53,28	5,52	0,036	4,93	71,86	7,45	0,018	3,13	48,61	5,04	0,026	5,50	80,18	8,31	0,030
24	7,71	107,61	11,15	0,051	10,12	139,07	14,41	0,017	6,26	89,23	9,25	0,025	11,29	155,10	16,07	0,080

Tablo 4-15 Mirtazapin içeren trandermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan geçen etkin madde kümülatif miktarları

	F11		F18		F14		F14OA	
zaman (saat)	**mg/ cm2**	**SD±**	**mg/ cm2**	**SD±**	**mg/ cm2**	**SD±**	**mg/ cm2**	**SD±**
0,25	0,0007	0,0001	0,0005	0,0001	0,0002	0,0001	0,0002	0,0000
0,5	0,0011	0,0001	0,0011	0,0001	0,0003	0,0001	0,0003	0,0002
1	0,0026	0,0002	0,0023	0,0009	0,0011	0,0003	0,0013	0,0007
2	0,0049	0,0002	0,0053	0,0011	0,0032	0,0006	0,0036	0,0020
3	0,0076	0,0008	0,0081	0,0062	0,0059	0,0010	0,0066	0,0037
4	0,0083	0,0011	0,0110	0,0099	0,0099	0,0010	0,0113	0,0064
5	0,0120	0,0016	0,0141	0,0101	0,0146	0,0017	0,0163	0,0092
6	0,0142	0,0023	0,0154	0,0230	0,0180	0,0020	0,0201	0,0113
7	0,0162	0,0020	0,0183	0,0209	0,0222	0,0042	0,0248	0,0140
8	0,0216	0,0037	0,0204	0,0163	0,0257	0,0096	0,0287	0,0102
12	0,0275	0,0130	0,0301	0,0208	0,0406	0,0169	0,0453	0,0107
24	0,0508	0,0126	0,0608	0,0243	0,0786	0,0108	0,0876	0,0106



Şekil 4-5 Transdermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan geçen etkin madde miktarının zamana karşı değişim profilleri (n=6)

Tablo 4-16 Mirtazapin içeren trandermal film formülasyonlarından Strat-M® membrandan 5. Saatte geçen kümülatif Mirtazapin konsantrasyonu, denge durumundaki akı ve geçirgenlik katsayısı değerleri (n=6)

Formülasyon kodu	Konsantrasyon (%)	SD±	Jss (µg/cm2.saat)	SD±	P (cm/dk)	SD±
F11	2,19	0,018	2,386	0,011	0,0004	0,00001
F18	2,58	0,017	2,816	0,016	0,0005	0,00001
F14	2,67	0,020	2,913	0,021	0,0005	0,00001
F14OA	2,98	0,027	3,254	0,010	0,0006	0,00001

5. TARTIŞMA

Mirtazapin, alfa-2 ve histamin H1 reseptör antagonisti, atipik tetrasiklik yapıda bir antidepresan ilaçtır. Majör depresyon ataklarının tedavisinde endikedir. Ayrıca uyku bozuklukları, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, disritmi, tansiyon kaynaklı baş ağrısı, madde bağımlılığı bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanımı da tıbbi pratiklerde mevcuttur (Cipriani ve ark. 2018; Alam ve ark 2013). Ticari ürün olarak dünya çapında film kaplı tablet, ağızda dağılan tablet ve oral kullanım için çözelti dozaj formları bulunmaktadır. Mirtazapinin sedasyon, kilo artışı ve ağızda kuruluk gibi sıklıkla hastalarda gözlenebilen yan etkileri vardır. Oral yolla alındığında oral biyoyararlanımı %50'dir (Timmer ve ark 2000; Holland ve Bhogle 2013).

Bu çalışmada, hastaların Mirtazapin kullanımında yaşadığı yan etkilerin ortaya çıkma riskini en aza indirebilmek, özellikle geriyatrik kullanımda uygulama kolaylığı ile hasta uyuncunu artırmak ve oral yol ile alınan, biyoyararlanımı daha düşük olan tablet ve çözelti formlarına alternatif bir dozaj formu ortaya koymak amacıyla, transdermal film formülasyonları geliştirilmiştir.

Çalışmada etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinden formülasyon tasarımına uzanan bir çalışma planı izlenmiştir. Bu amaçla öncelikle Mirtazapinin fizikokimyasal özellikleri tayin edilmiş, elde edilen veriler doğrultusunda da kararlı transdermal film formülasyonlarının belirlenmesi için çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Mirtazapin üzerinde öncelikle erime derecesi tayini yapılmış ve 116°C'de eridiği tespit edilmiştir. Elde edilen veri, daha önce yapılan çalışmalarda raporlanan 115 - 116 °C erime sıcaklığı ile uyumludur (Sarma ve ark, 2011).

Mirtazapinin kantitatif analizlerinde kullanılmak üzere, HPLC metodu geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Bu amaçla, bölüm 3.1.4'te anlatılan şekilde gerçekleştirilen HPLC metodu validasyonunda, Mirtazapinin tutulma zamanının 3,02 dakika olduğu ve bu alıkonma süresinde endojen müdehalelerin olmadığı tespit edilmiştir. Metodun tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik değerlendirmelerinde bağıl standart sapma %2'nin altında bulunmuştur. Mirtazapin için hazırlanan çözeltilerin 24

saat süresince kararlılığını koruduğu tespit edilmiştir. Yöntemin gerekli duyarlılığa sahip olduğu doğrulanmıştır.

İlacın transdermal yoldan permeasyonun belirlenmesi ve iyileştirilmesi için en iyi sonucu veren film formülasyonunun geliştirilmesinde en önemli parametrelerden biri olan çözünürlük tayini yapılmıştır. Mirtazapinin farklı çözünme ortamlarında çözünürlük çalışmaları yapılmış, in vitro dissolüsyon ve in vitro geçiş çalışmalarında hem vücut sıvılarını simule edebilen hem de Sink koşulu sağlayan bir çözücü belirlenmiştir. Mirtazapinin çözünürlüğünün 0.451 ± 0,005 mg/mL olduğu pH 7.4 fosfat tamponu çözünme ortamı olarak seçilmiştir.

Mirtazapinin fizikokimyasal özelliklerinin tayin edilmesini takiben, içerisinde formüle edileceği kararlı transdermal film formülasyonlarının oluşturulması için ön çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla öncelikle sadece eksipiyanlardan oluşan, Mirtazapin içermeyen transdermal filmler hazırlanarak, yardımcı maddelerin farklı oranlarda kullanımının oluşan filmin yapısına etkisi belirlenmiş ve yardımcı maddelerin birbiriyle geçimliliği incelenmiştir.

Yapılan ön çalışmalarda polimer olarak HPMC, HEC ve CMC tek başına veya 2li kombinasyonları halinde, farklı oranlarda kullanılarak transdermal filmler hazırlanmıştır. Transdermal filmleri oluşturacak jel karışımında, polimerlerin jelleşme sürelerinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla, distile su yüzeyine toz polimerin eşit şekilde dağıtılmasıyla oluşan karışımlar, oda sıcaklığında ağzı kapalı olacak şekilde bekletilmiş ve 8, 12, 16, 24 ve 48 saat süresince gözlenmiştir. Homojen jel oluşumunun sağlanması için 24 saat bekleme süresi yeterli ve uygun bulunmuştur.

Polimer olarak sadece CMC'nin kullanıldığı ve polimer konsantrasyonunun %0.5 - %4.0 arasında değiştiği, hazırlanan 13 adet formülasyonda plastifiyan kullanımına rağmen, çok rijit yapıda ve yüksek kırılganlığı olan filmler elde edilmiştir. Formülasyona esneklik katacağı öngörüldüğü için, CMC içeren formülasyonlara %0.3 - %1.2 aralığında değişen konsantrasyonlarda HEC de ilave edilmiştir. Elde edilen 7 adet film de esnek olmayan ve sert bir yapıda olduğu için, CMC formülasyon gelişimine uygun bulunmamış ve ön çalışmaların bundan sonraki aşamalarında HMPC ve HEC kullanılarak ilerlenmiştir.

HPMC ve HEC kullanarak yapılan çalışmalarda, sadece HPMC'nin kullanıldığı filmlerin esnek olmayan ve sert bir yapıya sahip olduğu, petri kabından zor ayrıldığı gözlenmiştir. Polimer olarak yalnızca HEC'in kullanıldığı filmlerin çok yapışkan, kolay yırtılan ve dayanıksız yapıları nedeniyle petri kabından ayrılmadığı; film bütünlüğünü koruyamadığı gözlenmiştir. Bu nedenle, ön çalışmalara HPMC ve HEC'in farklı oranlarda birlikte kullanıldığı film formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan filmler oluşturulan jelin homojenliği, topak oluşturmaması; filmin homojen, pürüzsüz olması ve petri kabından kolay ayrılabilmesi, esnek ve dayanıklı yapıda olması gibi istenen özellikler göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. HPMC'nin filme dayanıklı bir yapı kazandırdığı, HEC'in ise daha homojen ve esnek olmasını sağladığı gözlenmiştir. Belirtilen değerlendirme parametrelerine göre 20 adet formülasyon, üzerinde çalışmalar yapmaya devam etmek üzere seçilmiştir. Seçilen filmlerde HMPC %0.6 - %1.6 ve HEC %0.3 - %1.1 içeriği çeşitli oranlarda kombinlenmiştir.

Polimer seçimi için yapılan çalışmanın paralelinde, kullanılacak olan plastifiyan maddenin belirlenmesi ve kullanım oranının saptanması için çalışmalar yapılmıştır. Denenen plastifiyan maddelerden izopropil miristatın, bulanık jel oluşumu ve kurutma esnasında faz ayrımı oluşturduğu gözlenmiştir. Gliserolün jelin karıştırılması aşamasında homojenliğe engel olduğu ve film oluşumunda kırılgan bir yapı meydana getirdiği tespit edilmiştir. Propilen glikolün ise jele homojen olarak karışmadığı gözlenmiştir. PEG 400 ise %0.8 konsantrasyonunda kullanıldığında, filme istenen esnekliği ve homojenliği verdiği için formülasyonlarda plastifiyan madde olarak seçilmiştir.

Formülasyonlara matriks oluşturucu ajan olarak PVP K 30 da %0.80 oranında eklenmiştir (Saurabh ve ark 2019).

Transdermal filmlerden Mirtazapin'in permeasyonuna etkisini incelemek amacıyla, formülasyona eklenecek penetrasyon arttırıcı madde seçimi yapılmış ve en uygun maddenin oleik asit olduğuna karar verilmiştir. Penetrasyon arttırıcı etkiden maksimum faydalanmak ve aynı zamanda deride iritasyon oluşturmayacak bir konsantrasyon sağlamak amacıyla, oleik asit formülasyonda %4 oranında kullanılmıştır (Kovacik ve ark 2023).

Film oluşumunu sağlayacak olan final jel karışımını elde etme aşamasına, karıştırıcı tipi, karıştırma hızı ve sıcaklığın etkisi gözlenmiş ve bir prosedür

oluşturulmuştur. Polimer karışımının cam beher içinde karıştırılıyor olması, karışım esnasında beherin iç cidarına mesafe olarak en yakın karıştırma hareketini sağlayacak karıştırıcı tipine ihtiyaç duyulduğu için ısıtıcılı manyetik karıştırıcı tercih edilmiş, 6.5 cm iç çapına sahip beher ve 4 cm uzunluğunda manyetik balık kullanılmıştır. Şişme sonrası oluşan jelin ilk karıştırılması, 35 °C'de ve 90 rpm'de yapılmıştır; bu sıcaklıkta polimer jel karışımı daha homojen karışmaktadır ve karıştırma hızı sonraki aşamalara göre daha düşük tutularak hava kabarcığı oluşumu en aza indirilmiştir. Karışımın sonraki aşamalarında PVP K30 çözeltisi ve Mirtazapinin etanoldeki çözeltisi karışıma eklendikçe, çözücü buharlaşmasını minimuma indirmek için sıcaklık 25 °C'e kadar düşürülmüştür. Karışım hızı ise daha homojen karışım sağladığı gözlemlendiği için kademeli olarak, çeşitli işlem basamaklarında 150 - 200 - 250 rpm'e yükseltilmiştir.

Elde edilen jel karışımının kurutulma aşamasında, farklı sıcaklıklar ile farklı süreler boyunca kurutma yapılmıştır. 38°C sıcaklıkta 18 saat süreyle uygulanan kurutma işlemi, en yeterli, uygun ve tekrarlanabilir sonuçları vermiştir ve tüm formülasyonlarda uygulanmıştır.

Ön çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, eksipiyan içeriği belirlenen 20 adet formülasyon Mirtazapin içerecek şekilde hazırlanmıştır. Öncelikle kararlılık çalışmaları için 25 ± 2°C ve 40 ± 2°C sıcaklık ve %75 ± 5 bağıl nem koşulları sağlanarak, stabilite dolabında 6 ay bekletilmiştir. 1 ay, 3 ay ve 6 ay süreçlerinde numuneler alınıp (n=3), görsel ve fiziksel incelemenin yanında miktar tayini yapılmıştır. Formülasyonların 6 ay boyunca hem 25 ± 2°C hem de 40 ± 2°C sıcaklıklarında fiziksel bütünlüklerini ve kimyasal kararlılıklarını korudukları saptanmıştır. Kimyasal kararlılık bulgusunu desteklemek amacıya, 6 aylık süre sonunda transdermal filmden numune alınıp FT-IR görüntülemesi yapılmış ve Mirtazapin'in formülasyon içindeki kimyasal kararlılığını sürdürdüğü gözlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, Mirtazapin içeren transdermal filmlerin oda sıcaklığında saklanabileceği görüşüne varılmıştır.

Mirtazapin içeren transdermal filmlerin, içerik tekdüzeliği bulguları değerlendirildiğinde standart sapma değerlerinin 0,069'un altında olduğu verisi elde edilmiş ve hazırlanan filmlerin içeriğinde etkin madde dağılımının istenen düzeyde olduğu kanaatine varılmıştır.

Transdermal filmlerin, farmasötik kalitesinin bir ölçütü olarak *in vitro* dissolüsyon ve permeasyon çalışmalarının önemi bilinmektedir. Özellikle matriks yapılı

transdermal filmlerin dissolüsyon çalışmalarında ilk 1 saat içinde alınan numunelerin tayininin, çözünme davranışını değerlendirirken daha ayırt edici veriler sağladığı tavsiye edilmektedir (EMA/CHMP/QWP/608924/2014). Bu bilgiler doğrultusunda, 24 saatlik dissolüsyon çalışması gerçekleştirilecek olan 6 adet formülasyonun seçiminde, fizikokimyasal özellikleri uygun bulunan 20 adet formülasyonda 0-1 saatlik dissolüsyon çalışması yapılmış ve bulgular değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular incelendiğinde,

ilk 1 saat içinde en yavaş salım hızına sahip iki formülasyon olan F19 ve F1 ile birlikte orta hızda salım hızına sahip F11, F14, F18, F20, 24 saatlik dissolüsyon çalışılmak üzere seçilmiştir.

Seçilen 6 adet transdermal film formülasyonlarında gerçekleştirilen dissolüsyon çalışması sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda, formülasyonların % salınan ilaç miktarının, zamana karşı kaydedilmesiyle ortaya konan dissolüsyon profilleri; sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Hixson Crowell ve Korsmeyer peppas kinetik modelleri incelenerek değerlendirilmiştir (Tablo 4-13) (Laracuente ve ark 2020; Paarakh ve ark 2018). Kinetik modellere uyarlandığında, en yüksek determinasyon katsayısını Korsmeyer peppas verdiği için, salım kinetiğinde uygunluğu dikkati çekmiştir. Korsmeyer Peppas eşitliğinde, n'in değerine göre farklı ilaç salım mekanizmalarına uymaktadır. $n \leq 0.45$ olduğunda salım, Fick yasası ile açıklanırken; $0.45 < n < 0.89$ durumunda, salımın Fick yasasına uymayan şekilde gerçekleştiği belirlenir. n=0.89 olması halinde, salım sıfırıncı dereceden gerçekleşmektedir. $n > 0.89$ koşulu oluştuğunda ise salım, super case II transport mekanizması ile ilişkilendirilir. Elde edilen dissolüsyon verileri, Korsmeyer Peppas kinetik modeline uymaktadır, n değeri ≤ 0.45 olarak elde edildiğinden (Tablo 4-13), salım Fick yasasına uygun olarak difüzyon ile açıklanmaktadır. Çalışmada hazırlanan transdermal filmler, matriks yapıda olmaları tasarlanarak hazırlanmıştır. Matriks yapılı filmlerde ilaç salım hızı sabit değildir; konsantrasyon gradienti, difüzyon mesafesi ve şişme derecesi ile ilişkilidir ve çoğu zaman Fick difüzyon mekanizması ile salım gerçekleşmektedir (Fu ve Kao 2010; Siepmann J ve Siepmann F, 2012).

In vitro permeasyon çalışmalarını gerçekleştirmek üzere, dissolüsyon çalışmaları bulguları doğrultusunda değerlendirme yapılmış ve 3 adet formülasyon seçilmiştir. F11, F14 ve F18 formülasyonlarında ilk 1 saatte formülasyondaki ilaç miktarının %45'inden daha azı salınmış olup, bu formülasyonlardan ilaç salımının 24 saatten sonra da devam ettiği görülmüştür. Tasarlanan transdermal film formülasyonunda, salımın daha uzun zamana yayılması tercih edilen özellik olduğu için F11, F14 ve F18 *in vitro* permeasyon

çalışmaları ile devam etmek üzere seçilmiştir. Dissolüsyon verileri değerlendirildiğinde; aynı miktarda HPMC içeren transdermal filmlerden, daha yüksek konsantrasyonda HEC içeren F1 ve F20 gibi formülasyonlarda salımın daha hızlı gerçekleştiği; dolayısıyla HEC'in salım hızını arttırıcı etki yaptığı kanaatine varılmıştır.

In vitro permeasyon çalışmalarında, insan derisini simule edebilen yapay deri membranı kullanılmıştır. İnsan derisi ile çalışmayla korelasyon gösteren ve penetrasyon arttırıcılara duyarlı olan Merck Strat-M® ürünü tercih edilmiştir (Haq ve ark 2018). Mirtazapin içeren transdermal film formülasyonlarının, pH 7.4 fosfat tamponu kullanılarak, Franz difüzyon hücre sisteminde *in vitro* permeasyon çalışması yapılmıştır. Test edilen transdermal filmlerden, 24 saat sonunda, Strat-M® membrandan etkin madde geçişi en yüksek, penetrasyon arttırıcı içermeyen formülasyon, % 14,41 kümülatif geçen miktar ile F14 olarak tespit edilmiştir. ($p<0,05$) (Tablo 4-15). F18 ve F11 ise sırasıyla, %11,15 ve %9,25 kümülatif geçen miktar sağlamıştır ($p<0,05$).

Elde edilen in vitro permeasyon verileri doğrultusunda en yüksek penetrasyon oranını vermiş olan F14'ün, penetrasyon arttırıcı etkinliği bir çok kez raporlanmış olan Oleik asit ile formülasyonlar (F14OA) hazırlanmış (Yener ve ark. 2003) ve yapay deri membranından permeasyonunu değerlendirmek üzere test edilmiştir. Deneyde kullanılan Strat-M® membranın, penetrasyon arttırıcılara duyarlı olduğu bildirilmiştir (Merck Millipore 2023; Haq ve ark 2018). 24 saatlik çalışma sonunda, F14OA formülasyonunun, % 16.07 kümülatif miktar permeasyon sağladığı tayin edilmiştir ($p<0,05$). Elde edilen verilere göre, formülasyona oleik asit ilavesinin, 24 saatlik permeasyon çalışması sonucunda, yapay deri membranından geçen kümülatif ilaç miktarını %11.53 oranında arttırdığı tespit edilmiştir. (Tablo 4-14).

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında farklı polimerler çeşitli oranlarda kullanılarak Mirtazapin'in transdermal film formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonların dissolüsyon ve permeasyon çalışmaları yapılarak *in vitro* performansları test edilmiş ve formülasyona penetrasyon arttırıcı oleik asit ilavesinin etkisi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında yapılan araştırmalarla, Mirtazapin'in oral yol ile kullanımına alternatif olabilecek bir transdermal taşıyıcı sistem geliştirilmiş ve penetrasyon arttırıcı ilavesi ile etkin maddenin deriden geçişinin iyileştirilebileceği ortaya konmuştur. Geliştirilen transdermal taşıyıcı sistem ile, oral biyoyararlanımı sınırlı olan Mirtazapin'in, oral yol ile kullanımına bir alternatif oluşturulabilecektir.

KAYNAKLAR

Ahmed, L., Atif, R., Eldeen, T.S., Yahya, I., Omara, A. ve Eltayeb, M. (2019). Study the Using of Nanoparticles as Drug Delivery System Based on Mathematical Models for Controlled Release. IJLTEMAS Volume VIII, Issue V, 52-56.

Alam, A., Voronovich, Z. ve Carley, J.A. (2013). A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. Prim Care Companion CNS Disord. 2013;15(5).

Alkilani, A.Z., McCrudden, M.T.C. ve Donnelly, R.F. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. Pharmaceutics, 7, 438-470.

Ananthapadmanabhan, K.P., Mukherjee, S. ve Chandar, P.(2013). Stratum Corneum Fatty Acids: Their Critical Role in Preserving Barrier Integrity During Cleansing. International Journal of Cosmetic Science, 2013, 35, 337–345.

Anttila, S. ve Leinonen, E.V.J. (2001). A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. CNS Drug Reviews Vol. 7, No. 3, pp. 249–264.

Anupriya, K., Kiran, M.S., Kumar, V.D. ve Prashant, P. (2018). Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 8(5-s):62-66.

Ashland (2018). Formulating Elegant Liquid and Semisolid Drug Products. Natrosol 250 Technical Literature.

https://lifesciences-virtual.ashland.com/wp-content/uploads/Natrosol%E2%84%A2-250-HEC-Physical-and-Chemical-Properties-Brochure.pdf erişim tarihi: 15.12.2023.

Ashland PVP K-30 Polymer Product Data Sheet. Number: 4847. Rev 09-2013.

Baker, L.B. (2019). Physiology of Sweat Gland Function: The Roles of Sweating and Sweat Composition in Human Health. Temperature. Volume 6, 2019. Issue 3; 211-259.

Bartosova, L. ve Bajgar, J. (2012). Transdermal Drug Delivery In Vitro Using Diffusion Cells. Current Medicinal Chemistry, 19, 4671-4677.

Baswan, S., Kasting, G.B., Li, S.K., Wickett, R., Adams, B., Eurich, S. ve ark. (2017). Understanding the Formidable Nail Barrier: A Review of the Nail Microstructure, Composition and Diseases. Mycoses. 60(5): 284–295.

Benajeer, S.K., Ramana, K.V., Reddy, V.K and Kumar, A.A. (2012). New Simple UV Spectrophotometric Method for Determination of Mirtazapine in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms. International Journal of Pharma Sciences and Research. Vol 3 No 10.

Benet, L.Z. (2013). The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. J Pharm Sci. 2013 Jan;102(1):34-42.

Benson, H.A.E. (2005). Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. Current Drug Delivery, 2, 23-33.

Benson, H.A.E., Grice, J.E., Mohammed, Y., Namjoshi, S. ve Roberts, M.S. (2019). Topical and Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies. Current Drug Delivery, 16, 444-460.

Bharadwaj, S., Garg, V.K., Sharma, P.K., Bansal, M. ve Kumar, N. (2011). Recent Advancement in Transdermal Drug Delivery System. IJPPR Volume 2, Issue 1; 247-254.

Bhusari, K.P., Tajne, M.R. ve Ahmed, R.H. (2011). Stress Degradation Studies and Development of Validated Stability Indicating Method for Assay of Mirtazapine. Res.J.Chem.Sci. Vol. 1(4), 74-79.

Bikle, D.D. (2011). Vitamin D Metabolism and Function in the Skin. Molecular and Cellular Endocrinology 347 (2011) 80–89.

Boer, T. D. ve Ruigt, G.S.F. (1995). The Selective α2-Adrenoceptor Antagonist Mirtazapine (Org 3770) Enhances Noradrenergic and 5-HT lA-Mediated Serotonergic Neurotransmission. CNS Drugs 4 (Suppl. 1): 29-38, 1995.

Brain, K.R., Walters, K.A. ve Watkinson, A.C. (2002). Methods for Studying Percutaneous Absorption. İçinde Walters K.A. Dermatological and Transdermal Formulations. CRC Press. 197-270.

Brodell, L.A. ve Rosenthal, K.S. (2008). Skin Structure and Function. The Body's Primary Defense Against Infection. Infectious Diseases in Clinical Practice Volume 16, Number 2.

Brown, M.B., Martin, G.P., Jones, S.A. ve Akomeah, F.A. (2006). Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. Drug Delivery, 13:175–187.

Brown, M.B. ve Williams, A.C. (2019). Topical and Transdermal Formulation Development. İçinde Brown, M.B ve Williams, A.C. (1st edition) The Art and Science of Dermal Formulation. CRC Press; 101-139.

Bruschi, M.L. (2015). Drug Delivery Systems. İçinde Bruschi, M.L. Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems. Elsevier Ltd; 87-194.

Bruschi, M.L. (2015). Mathematical Models of Drug Release. İçinde Bruschi, M.L. Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems. Elsevier Ltd.

Buffoli, B., Rinaldi, F., Labanca, M., Sorbellini, E., Trink A., Guanziroli, E. ve ark. (2014). The Human Hair: From Anatomy to Physiology. International Journal of Dermatology 2014, 53, 331-341.

Buka, B. (2023). Skin Anatomy 101. https://www.thedermspecs.com/blog/skin-anatomy-101/ erişim tarihi 12.05.2023.

Cable, C.G. (2009). Oleic Acid. İçinde Rowe, R.C., Sheskey, P.J ve Quinn, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition. Pharmaceutical Press USA. 466-468.

Chae, J.H., Lee, K.U., Shin, Y.K., Bahk, W.M., Jun, T.Y., Kim, K.S. ve ark. (2004). Comparison of Side Effect Profiles Between Mirtazapine and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; A Naturalistic Setting. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2004; 2(1): 31-35.

Chandira, R.M., Sagiraju, S.R.K.R., Pasupathi, A., Bhowmik, D. ve Jayakar, B. (2011). Formulation and In-vitro Evaluation of Mirtazapine Extended Release Tablets. Int. J. Chem. Res., 2011v01 (1-22).

Chattaraj, S.C. ve Walker, R.B. (1995). Penetration Enhancer Classification. İçinde Smith E.W. ve Maibach H.I. Percutaneous Penetration Enhancers. CRC Press LLC. pp. 6-7.

Cheong, J.E.L. ve McGrath, J.A. (2013). Structure and function of Skin, Hair and Nails. Medicine Volume 41, Issue 6, June 2013, Pages 317-320.

Cheung, C., Smith, C.K., HooG, J.O. ve Hotchkiss, S.A.M. (1999). Expression and Localization of Human Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase Enzymes in Skin. Biochemical and Biophysical Research Communications 261, 100 –107 (1999).

Choi, S.G., Won, S.G. ve Rhee, H.I. (2010). Oleic Acid and Inhibition of Glucosyltransferase. İçinde Preedy, V.R. ve Watson, R.R. Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention. Elsevier Inc. 1375-1383.

Chorilli, M., Bonfilio, R., Louvandini, C.R., Gonçalves, F.A.R.M. ve Salgado, H.R.N. (2011). Development and Validation of an LC-MS/MS Method for Quantitative Analysis of Mirtazapine in Human Plasma. American Journal of Analytical Chemistry, 2, 650-657.

Chu, D.H. (2008). Overview of Biology, Development and Structure of Skin. İçinde Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Glichrest, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J. ve Wolff, K. (Eighth Edition) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008; 57-91.

Chuong, C.M., Nickoloff, B.J., Elias, P.M., Goldsmith, L.A., Macher, E., Madersaon, P.A. ve ark. (2002). What is the 'True' Function of Skin? Experimental Dermatology :11: 159–187.

Cilurzo, F., Gennari, C.G.M. ve Minghetti, P. (2012). Adhesive Properties: A Critical Issue in Transdermal Patch Development. Expert Opin. Drug Deliv. 9(1); 33-45.

Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chamani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y. ve ark. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 391: 1357–66.

Coderch, L., Lopez, O., Maza, A. ve Parra, J.L. (2003). Ceramides and Skin Function. Am J Clin Dermatol; 4 (2): 107-129.

Cohen, M., Panagides, J., Timmer, C.J. ve Huisman, J.A.M. (1997). Pharmacokinetics of Mirtazapine from Orally Administered Tablets: Influence of a

High-Fat Meal. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Vol. 22, No. 2, pp. 103 - 110.

Croom, K.F., Perry, C.M. ve Plosker, G.L. (2009). Mirtazapine A Review of its Use in Major Depression and Other Psychiatric Disorders. CNS Drugs; 23 (5): 427-452.

Cui, C.Y. ve Schlessinger, D. (2015). Eccrine Sweat Gland Development and Sweat Secretion. Exp Dermatol. September; 24(9): 644-650.

Dabrowska, A.K., Spano, F., Derler, S., Adlhart, C. ve Spencer, N.D. (2018). The Relationship Between Skin Function, Barrier Properties, and Body-Dependent Factors. Skin Res Technol. 24:165–174.

Damgalı, Ş., Özdemir, S., Kaya, G., Demirkoz, A.B. ve Üner, M. (2022). Development of Monolithic Matrix Type Transdermal Patches Containing Cinnarizine: Physical Characterization and Permeation Studies. Braz. J. Pharm. Sci. 58: e19859

Daniels, R. (2004). (2004). Strategies for Skin Penetration Enhancement. Skin Care Forum Issue., 37: 1-15.

Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L. ve Chowdhury, P. (2010). Kinetic Modeling of Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research, Vol. 67 No. 3 pp. 217ñ223.

Dayan, N. (2005). Pathways for Skin Penetration. Cosmetics & Toiletries magazine. Vol. 120, No.6/June; 67-76.

Değim, T. (2007) Deriden Emilim ve Deriden Uygulanan Yarı Katı Preparatlar. İçinde F. Tırnaksız, İ. Ağabeyoğlu, N. Çelebi, T. Değim, Z. Değim, T. Doğanay ve ark. Modern Farmasötik Teknoloji. Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; 337-364.

Delbressine, L.P.C., Moonen, M.E.G., Kaspersen, F.M., Wagenaars, G.N., Jacobs, P.L., Timmer. C.J. ve ark. (1998). Pharmacokinetics and Biotransformation of Mirtazapine in Human Volunteers. Clin. Drug. Invest.; 15(1): 45-55.

Deshwal, S. ve Verma, N. (2012). Optimization Techniques in Transdermal Drug Delivery System. IJPSR, Vol. 3(8): 2362-2370.

Dhiman, S., Singh, T.G. ve Rehni, A.K. (2011). Transdermal Patches: A Recent Approach to New Drug Delivery System. Int J Pharm Pharm Sci, Vol 3, Suppl 5, 26-34.

Dhruvi, P., Patel, U. and Bhavin, B. (2015) Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablet of Mirtazapine. IJPRBS, Volume 4(2): 450-471.

Dragicevic, N., Atkinson, J.P. ve Maibach, H.I. (2015). Chemical Penetration Enhancers: Classification and Mode of Action. İçinde Dragicevic, N. ve Maibach, N.I. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; pp. 11-28.

Duppala, L., Girinath, S., Kumar, D.M. ve Durga, D.H.N. (2016). Applicability of Natural Polymers in Transdermal Patches: Overview. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Volume 5, Issue 12, 513-527.

Dürig, T., Lusvardi, K.M. ve Harcum, W.W. (2004). For Use in Modified Release Drug Dosage Forms: Performance Similarity to Competitive Grades. Ashland Consumer Specialities Pharmaceutical Technology Report.
https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Industries/Pharmaceutical/PTR_029-1_CR_Klucel_HPC_Polymer_Molecular_Weight_Controls.pdf Erişim tarihi: 28.03.2023.

Eckhart, L., Lippens, S., Tschacler, E. ve Declercq, W. (2013). Cell Death by Cornification. Biochimica et Biophysica Acta 1833 3471–3480.

Eijl, S.V., Zhu, Z., Cupitt, J., Gierula, M., Götz, C., Fritsche, E. ve ark. (2012). Elucidation of Xenobiotic Metabolism Pathways in Human Skin and Human Skin Models by Proteomic Profiling. PLoS ONE | Volume 7 | Issue 7 | e41721.

EMA/CHMP/ICH/82072/2006. ICH Guideline Q2(R2) on Validation of Analytical Procedures. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.

EMA/CHMP/QWP/608924/2014. Guideline on quality of transdermal patches. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2014.

Erdoğan, B. (2017). Anatomy and Physiology of Hair. İçinde Z. Kutlubay. Hair and Scalp Disorders. IntechOpen.

Eryol, C. ve Öner, Y. (2005). Çözünme Profili Karşılaştırma Yöntemleri. Türk Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği. Cilt:12 Sayı:1; 3-11.

Escobar-Chávez, J.J., Merino-Sanjuan, V., Lopez-Cervantes, M., Urban-Morlan, Z., Pinon-Segundo, E., Quintanar-Guerrero, D. ve ark. (2008). The Tape Stripping Technique as a method for Drug Quantification in Skin. J Pharm Pharmaceut Sci 11 (1): 104-130.

Ezealisiji, K.E., Mbah, C.J. ve Osadebe, P.O (2015). Aqueous Solubility Enhancement of Mirtazapine: Effect of Cosolvent and Surfactant. Pharmacology & Pharmacy, 6, 471-476.

Fawjett, J. ve Barkin, R.L. (1998). Review of the Results from Clinical Studies on the Efficacy, Safety and Tolerability of Mirtazapine for the Treatment of Patients with Major Depression. Journal of Affective Disorders 51 267–285.

Fiaturi, N. ve Greenblatt, D.J. (2004) Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants. İçinde Macaluso M ve Preskorn S.H. Antidepressants From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action. Springer Nature Switzerland AG; 115-133.

Finnin, B., Walters, K.A., Franz, T.J. (2011). In Vitro Skin Permeation Methodology. İçinde Benson H.A.E ve Watkinson A.C. Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice. John Wiley & Sons, Inc. pp. 85-108.

Folttmann, H. ve Quadir, A. (2008). Polyvinylpyrrolidone (PVP) One of the Most Widely Used Excipients in Pharmaceuticals: An Overview. Drug Delivery Technology Vol. 8, No. 6; 22-27.

Franz, T.J. (1975). Percutaneous Absorption on the Relevance of In Vitro Data. The Journal of Investigative Dermatology, 64;190-195.

Frazer, A. (1997). Pharmacology of Antidepressants. J.Clin.Psychopharmacol. 17 Suppl 1:2S-18S.

Fu, Y. ve Kao, W.J. (2010). Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-degredable and Degredable Polymeric Delivery Systems. Expert Opin Drug Deliv. 7(4): 429–444.

Garcia, R.D., O'lenick, A. ve Leita-Silva, V.R. (2019). Thickening Agents. İçinde Benson, H.A.E., Roberts, M.S., Leita-Silva, V.R. ve Walters, K.A. Cosmetic Formulation Principles and Practice. 1st edition CRC Press.

Ghafourian, T., Nokhodchi, A. ve Kaialy, W. (2015). Surfactants as Penetration Enhancers for Dermal and Transdermal Drug Delivery. İçinde Dragicevic, N. ve Maibach, N.I. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement. Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp. 207-230.

Ghazwani, M. ve ark (2023). Formulation of Intranasal Mucoadhesive Thermotriggered In Situ Gel Containing Mirtazapine as an Antidepressant Drug. Gels 9(6), 457.

Godin, B. ve Touitou, E. (2007). Transdermal Skin Delivery: Predictions for Humans from In vivo, Ex vivo and Animal Models. Advanced Drug Delivery Reviews 59 1152–1161.

Guertechin, L.O. (2009). Surfactants: Classification. İçinde Barel, A.O, Paye, M., Maibach, H.I. (3rd Edition). Handbook of Cosmetic Science and Technology. Informa Healthcare USA, Inc 769-786.

Haddjeri, N., Blier, P. ve Montigny, C. (1995). Noradrenergic Modulation of Central Serotonergic Neurotransmission: Acute and Long-term Actions of Mirtazapine. International Clinical Psychopharmacology. 10 Suppl. 4, 11-17.

Hanbali, O., Khan, H.M.S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S. ve Hameed, A. (2019). Transdermal Patches: Design and Current Approaches to Painless Drug Delivery. Acta Pharm. 69 197–215.

Hapgood, K.P. (2009). Hydroxyethyl Cellulose. İçinde Rowe, R.C., Sheskey, P.J. ve Quinn, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition. Pharmaceutical Press USA. 311-314.

Haq, A., Goodyear, B., Ameen, D., Joshi, V. ve Michniak-Kohn, B. (2018). Strat-M® synthetic membrane: Permeability comparison to human cadaver skin. International Journal of Pharmaceutics 547 432–437.

Haque, T. ve Talugder, M.U. (2018). Chemical Enhancer: A Simplistic Way to Modulate Barrier Function of the Stratum Corneum. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 8(2), 169-179.

Harika, K., Pavan, K.P., Maheshwar, K. ve Madhusudan, R.Y. (2012). Basic Concepts of Cellulose Polymers - A Comprehensive Review. Archives of Pharmacy Practice. 3(3) 202-216.

Hathout, R.M., Woodman, T.J., Mansour, S., Mortada, N.D., Geneidi, A.S. ve Guy, R.H. (2010). Microemulsion Formulations for the Transdermal Delivery of Testosterone. European Journal of Pharmaceutical Sciences 40 188–196.

Heena, C., Rana, A.C., Saini, S. ve Singh, G. (2011). Effect of Chemical Penetration Enhancers on Skin Permeation: A Review. IRJP 2(12), 120-123.

Henning, T. (2002). Polyethylene glycols (PEGs) and the Pharmaceutical Industry. PharmaChem June 57-59.

Holland, J. ve Bhogle, M. (2013). Sertraline and Mirtazapine as Geriatric Antidepressants. Psychiatria Danubina, Vol. 25, Suppl. 2, 286–290.

Holm, K.J. ve Markham, A. (1999). Mirtazapine A Review of its Use in Major Depression. Drugs; 57 (4): 607-631.

https://www.earthslab.com/physiology/cells-layers-epidermis/ erişim tarihi 07.03.2023

Huichao, W., Shouying, D., Yang, L., Ying, L. ve Di, W. (2014). The Application of Biomedical Polymer Material HydroxyPropyl Methyl Cellulose (HPMC) in Pharmaceutical Preparations. J. Chem. Pharm. Res. 6(5):155-160.

ICH Harmonised Guideline M9, 2018. Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers - M9. 2018.

Iwai, I., Han, H., Hollander, L., Svensson, S., Öfverstedt, L.G., Anwar, J. ve ark. (2012). The Human Skin Barrier Is Organized as Stacked Bilayers of Fully Extended Ceramides with Cholesterol Molecules Associated with the Ceramide Sphingoid Moiety. Journal of Investigative Dermatology 132, 2215-2225.

Jakasa, I. (2006). Dermal Absorption of Chemicals Through Normal and Compromised Skin. University of Amsterdam. Digital Academic Repository. Erişim

08.02.2022. https://dare.uva.nl/search?identifier=aff69cb9-70c9-4eb3-989c-b8af84366132.

Jampilek, J. ve Brychtova, K. (2012). Azone Analogues: Classification, Design and Transdermal Penetration Principles. Medicinal Research Reviews, 32, No. 5, 907--947.

Jhawat, V.C., Saini, V., Kamboj, S. ve Maggon, N. (2013). Transdermal Drug Delivery Systems: Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 20(1), nº 10, 47-56.

Jibowu, T., Rohani, S. and Ragab, D. (2016). Magnetic Mirtazapine Loaded Poly(propylene glycol) bis(2aminopropylether) (PPG-NH2, MW_2000) Nanocarriers for Controlled Drug Release. J Material Sci Eng, 5:4.

Judefeind, A. ve Villiers, M.M (2009). Drug Loading into and In Vitro Release from Nanosized Drug Delivery Systems. İçinde Villiers, M.M, Aramwit, P. ve Kwon, G.S. Nanotechnology in Drug Delivery. Springer Science + Business Media LLC.

Kalvimoorthi, V., Rajasekaran, M., Rajan, V.S., Balasubramani, K.P. ve Kumar, S. (2015). Transdermal Drug Delivery: A Review. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences. IJPCS Vol. 4 (1)

Kandavilli, S., Nair, V. ve Panchagnula, R. (2002). Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. Pharmaceutical Technology; 62-80.

Kanitakis, J. (2002). Anatomy, Histology and Immunohistochemistry of Normal Human Skin. Eur J Dermatol.;12(4):390-9.

Karande, P. ve Mitragotri, S. (2009). Enhancement of Transdermal Drug Delivery via Synergistic Action of Chemicals. Biochimica et Biophysica Acta 1788 2362–2373.

Kariduraganavar, M.Y., Kittur, A.A. ve Kamble, R.R. (2014). Polymer Synthesis and Processing. İçinde Kumbar, S.G., Laurencin, C.T. ve Deng, M. Natural and Synthetic Biomedical Polymers. Elsevier Inc.

Kasper, S., Praschak-Rieder, N., Tauscher, J. ve Wolf, R. (1997). A Risk-Benefit Assessment of Mirtazapine in The Treatment of Depression. Drug Safety 17(4): 251 - 264.

Kaur, T. (2017). Transdermal Drug Delivery System: Innovations in Skin Permeation. IPP, Vol 5 (2), 121-128.

Kelder, J., Funke, C., Boer, T.D., Delbressine, L., Leyse, D. ve Nickolson, V. (1997). A Comparison of the Physicochemical and Biological Properties of Mirtazapine and Mianserin. J. Pharm. Pharmacol. 49: 403-411.

Keserwani, A., Yadav, A.K., Singh, S., Gautam, H., Singh, H.N., Sharma, A. ve ark. (2013). Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. Bull. Pharm. Res. 3(2).78-89.

Kezic, S. (2008). Methods for Measuring In-vivo Percutaneous Absorption in Humans. Human & Experimental Toxicology 27: 289–295.

Khavkin, J. ve Ellis, D.A.F. (2011). Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. Facial Plast Surg Clin N Am 229–234.

Kibbe, A.H. (2009). Povidone. İçinde Rowe, R.C., Sheskey, P.J. ve Quinn, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition. Pharmaceutical Press USA. 581-585.

Kielhorn, D.J., Kollmuß, S.M. ve Mangelsdorf, I. (2006). The World Health Organisation (WHO) Reports. Dermal Absorption - Environmental Health Criteria 235. Erişim 25.12.2023. https://www.who.int/publications/i/item/9241572353

Kim, K.W., Han, J.K. ve Son, J.H. (2013). Terahertz Dynamic Imaging of Skin Drug Absorption. İçinde Son J.H. Terahertz Biomedical Science & Technology. Version date: 20140411. CRC Press; 267-278.

Kirjavainen, M., Mönkkönen, J., Saukkosaari, M., Valjakka-Koskela, R., Kiesvaara, J. ve Urtti, A. (1999). Phospholipids Affect Stratum Corneum Lipid Bilayer Fluidity and Drug Partitioning into the Bilayers. Journal of Controlled Release 58 207–214.

Kirkton, C. ve McIntyre, I.M. (2006). Therapeutic and Toxic Concentrations of Mirtazapine. J Anal Toxicology. 30(9): 687-691.

Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D. ve Schubert, U.S. (2010). Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives. Angew. Chem. Int. Ed. 49, 6288 – 6308.

Kolarsick, P.A.J., Kolarsick, M.A. ve Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. Journal of the Dermatology Nurses' Association, 3 (4), 203–213.

Koradia, H. ve Chaudhari, K. (2018). Formulation of Unidirectional Buccal Tablet of Mirtazapine: An in vitro and ex vivo evaluation. Journal of Drug Delivery Science and Technology 43 233–242.

Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. ve Peppas, N. (1983). Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers. International Journal of Pharmaceutics. Volume 15 Issue 1, 25-35.

Kovacik, A., Kopecna, M., Hrdinova, I., Opalka, L., Bettex, M.B ve Vavrova, K. (2023). Time-Dependent Differences in the Effects of Oleic Acid and Oleyl Alcohol on the Human Skin Barrier. Mol. Pharmaceutics 20, 12, 6237–6245.

Krause, W.J. (2004). Integument. İçinde Krause W.J. The Art of Examining and Interpreting Histologic Preparations: A Laboratory Manual and Study Guide for Histology. Florida. Universal Publishers; 47-48.

Kumar, S., Gautam, D. ve Talwan, P. (2020). Formulation and Evaluation of Mirtazapin Oral Thin Film. IJRPC, 10(1), 35-41.

Kumar, V., Sharma, S. ve Jalwal P. (2017). A Comprehensive Review on Human Nail. International Journal of Medical and Health Research. Volume 3; Issue 10; Page No. 72-74.

Labat, L., Dallet, P., Kummer, E. ve Dubost, J.P. (2002). Spectrophotometric, Spectrofluorimetric, HPLC and CZE Determination of Mirtazapine in Pharmaceutical Tablets. J. Pharm. Biomed. Anal. 28 365–371.

Laracuente, M.L., Yu, M.H. ve McHugh, K.J. (2020). Zero-order Drug Delivery: State of the Art and Future Prospects. Journal of Controlled Release 327; 834–856.

Lavasani, H., Giorgi, M., Sheikholeslami, B., Hedayati, M. ve Rouini, M.R. (2014). A Rapid and Sensitive HPLC-Fluorescence Method for Determination of Mirtazapine and Its two Major Metabolites in Human Plasma. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 13 (3): 853-862.

Law, R.M., Ngo, M.A.ve Maibach, H.I. (2019). Twenty Clinically Pertinent Factors/Observations for Percutaneous Absorption in Humans. Am J Clin Dermatol.

Lee, S.H., Jeong, S.K. ve Ahn, S.K. (2006). An Update of the Defensive Barrier of Skin. Yonsei Medical Journal. Vol. 47, No. 3, pp. 293 - 306.

Löbenberg, R. ve Amidon, G.L. (2000). Modern Bioavailability, Bioequivalence and Biopharmaceutics Classification System. New Scientific Approaches to International Regulatory Standards. Eur J Pharm Biopharm. 50(1):3-12.

Machado, A.C.H.R., Lopes, P.S., Raffier, C.P., Haridass, I.N., Roberts, M., Grice, J. ve ark. (2017). Skin Penetration. İçinde Sakamoto K, Lochhead R.Y. ve Yamashita Y. Cosmetic Science and Technology Theoretical Principles and Applications. Elsevier Inc. 741-756.

Maqbool, A., Aamir, M.N. ve Naeem, M. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Films Embedded with Nanoparticles of Mirtazapine Hydrochloride. Journal of Contemporary Pharmacy. Volume 6: Issue 1: 6-18.

Margetts, L. ve Sawyer, R. (2007). Transdermal Drug Delivery: Principles and Opioid Therapy. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 7 Number 5; 171-176.

Marren, K. (2011). Dimethyl Sulfoxide: An Effective Penetration Enhancer for Topical Administration of NSAIDs. Phys Sportsmed. 39(3):75-82.

Masukawa, Y., Narita, H., Shimizu, E., Kondo, N., Sugai, Y., Oba, T. ve ark. (2008). Characterization of Overall Ceramide Species in Human Stratum Corneum. J Lipid Res 49:1466–1476.

Mathur, V., Satrawala, Y. ve Rajput, M.S. (2010). Physical and Chemical Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery System. Asian Journal of Pharmaceutics - 173-183.

McKim, A.S ve Strub, R. (2008). Dimethyl Sulfoxide USP, PhEur in Approved Pharmaceutical Products and Medical Devices. Pharm Tech. 1–8.

Mehta, R. (2004). Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know. InetCE. 1st, Arizona;1-10.

Meineke, I., Kress, I., Poser, W., Rüther, E. ve Brockmöller, J. (2004). Therapeutic Drug Monitoring of Mirtazapine and Its Metabolite Desmethylmirtazapine by HPLC with Fluorescence Detection. Ther Drug Monit • Volume 26, Number 3.

Menon, G.K., Cleary, G.W. ve Lane, M.E. (2012). The Structure and Function of Stratum Corneum. International Journal of Pharmaceutics 435 3– 9.

Merck Millipore (2023). Test without Limits! Overcome the barriers to predicting diffusion in human skin. Elektronik doküman. https://www.merckmillipore.com/TR/tr/product/Strat-M-Membrane-Transdermal-Diffusion-Test-Model-47mm,MM_NF-SKBM04760#anchor_BRO Erişim tarihi 19.12.2023.

Miller K. (2015). Transdermal Patches: Past, Present and Future. Ther. Deliv. 6(6), 639–641.

Mills, P.C. ve Cross, S.E. (2006). Transdermal drug delivery: Basic principles for the veterinarian. Vet. J. 172, 218-233.

Morrow, D.I.J., McCarron, P.A., Woolfson, A.D. ve Donnelly, R.F. (2007). Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery. The Open Drug Delivery Journal, 1, 36-59.

Naik, A., Pechtold, L.A.R.M., Potts, R.O. ve Guy, R.H. (1995). Mechanism of Oleic Acid-Induced Skin Penetration Enhancement In vivo in Humans. Journal of Controlled Release 37 299-306.

Neupane, R., Boddu, S.H.S., Renukuntla, J., Babu, R.J. ve Tiwari, A.K. (2020). Alternatives to Biological Skin in Permeation Studies: Current Trends and Posibilities. Pharmaceutics 12, 152.

Ng, K.W. ve Lau, W.M (2015). Skin Deep: The Basics of Human Skin Structure and Drug Penetration. İçinde N. Dragevic ve H.I. Maibach. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement. Springer, Berlin, Heidelberg; 3-11.

Nguyen, A.V. ve Soulika, A.M. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. Int. J. Mol. Sci. 20(8).

Norman, T. (2004). Mechanism of Action of Mirtazapine: Dual Action or Dual Effect. Aust N. Z. J. Psychiatry. 38(4):267-9.

Oltulu, P., Ince, B., Kökbudak, N., Fındık, S. ve Kılınç, F. (2018). Measurement of Epidermis, Dermis, and Total Skin Thicknesses from Six Different Body Regions with a new Ethical Histometric Technique. Turkish Journal of Plastic Surgery. Volume 26. Issue 2. 56-61.

Paarakh, M.P., Jose, P.A., Setty, C.M. ve Christoper, G.V.P. (2018). Release Kinetics - Concepts and Applications. International Journal of Pharmacy Research & Technology | Volume - 8.

Palmer, B.C. ve DeLouise, L.A. (2016). Nanoparticle-Enabled Transdermal Drug Delivery Systems for Enhanced Dose Control and Tissue Targeting. Molecules, 21, 1719.

Patel, D., Chaudhary, S.A., Parmar, B. ve Bhura, N. (2012). Transdermal Drug Delivery System: A Review. The Pharma Journal Vol. 1 No. 4 66-75.

Pathan, I.B. ve Setty, C.M. (2009). Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. Trop J Pharm Res, 8 (2): 173-179.

Paulzen, M., Gründer, G., Tauber, S.C., Veselinovic, T., Hiemke, C. ve Groppe, S. (2015). Distribution Pattern of Mirtazapine and Normirtazapine in Blood and CSF. Psychopharmacology 232:807-813.

Prasanth, V.V., Puratchikody, A., Mathew, S.T. ve Ashok, K.B. (2014). Effect of Permeation Enhancers in the Mucoadhesive Buccal Patches of Salbutamol Sulphate for Unidirectional Buccal Drug Delivery. RPS 9(4): 259-268.

Prausnitz, M.R., Elias, P.M., Franz, T.J., Schmuth, M., Tsai, J.C., Menon, G.K. ve ark (2012). Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. İçinde Bolognia J, Schaffer J ve Cerroni L. Dermatology 3:2065-73.

Prausnitz, M.R. ve Langer, R. (2008). Transdermal Drug Delivery. Nat Biotechnol. 26(11): 1261–1268.

Premjeet, S., Bilandi, A., Sahil, K. ve Akanksha, M. (2011). Transdermal Drug Delivery Systems (Patches), Applications in Present Scenario. IJRPC, 1(4) 2231-2781.

Preston, R. ve Wilson, T.E. (2013). Skin. İçinde. Harvey R.A. Lippincott Illustrated Reviews: Physiology. Lippincott Williams and Wilkins. pp. 174-188.

Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands, Mirtazapine, Registration Number RVG 33366-8 (https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h33366.pdf erişim tarihi: 12.01.2024).

Pyo, S.M. ve Maibach, H.I. (2019). Skin Metabolism: Relevance of Skin Enzymes for Rational Drug Design. Skin Pharmacol Physiol 32:283–293.

Ramirez, E., Laosa, O., Guerra, P., Duque, B., Mosquera, B., Borobia, A.M. ve ark. (2010). Acceptability and Characteristics of 124 Human Bioequivalence Studies with Active Substances Classified According to the Biopharmaceutic Classification System. Br J Clin Pharmacol / 70:5 / 694–702.

Rani, S., Saroha, K., Syan, N. ve Mathur, P. (2011). Transdermal patches A Successful Tool in Transdermal Drug Delivery System: An Overview. Der Pharmacia Sinica, 2 (5):17-29.

Ranjan, O.P., Shavi, G.V., Nayak, U.Y., Arumugam, K., Averineni, R.K., Meka, S.R. ve Sureshwar, P. (2011). Controlled Release Chitosan Microspheres of Mirtazapine: In Vitro and In Vivo Evaluation. Arch Pharm Res Vol 34, No 11, 1919-1929.

Rauggi, R., Cassanelli, A., Raone, A., Tagliamonte, A. ve Gambarana, C. (2005). Study of mirtazapine antidepressant effects in rats. International Journal of Neuropsychopharmacology, 8, 369–379.

Rogers, T.L. (2009). Hypromellose. İçinde Rowe, R.C., Sheskey, P.J. ve Quinn, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition. Pharmaceutical Press USA. 326-329.

Romanovsky, A.A. (2014). Skin Temperature: Its Role in Thermoregulation. Acta Physiol, 210, 498–507.

Rowat, A.C., Kitson, N. ve Thewalt, J.L. (2006). Interactions of oleic acid and model stratum corneum membranes as seen by 2H NMR. / International Journal of Pharmaceutics 307 225–231.

Ruela, A.L.M., Perissinat,o A.G., Lino, M.E.S., Mudrik, P.S. ve Pereira, G.R. (2016). Evaluation of Skin Absorption of Drugs from Topical and Transdermal Formulations. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 52, N. 3; 527-544.

RX MediaPharma. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı Veritabanı. 2023.

Saga, K. (2002). Structure and Function of Human Sweat Glands Studied with Histochemistry and Cytochemistry. Progr. Histochem. Cytochem.Vol. 37 No 4 323-386.

Sahoo, C.K., Rao, S.R.M. ve Sudhakar, M. (2015). HPMC a Biomedical Polymer in Pharmaceutica Dosage Forms. Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences. JCPS Volume 8 Issue 4; 875-881.

Sahu, M., Bhowmick, M., Kushwaha, R. ve Rathi, J. (2017). Medicated Transdermal Therapeutical Systems: An Updated Overview. IJPCBS 7(1), 43-49.

Sarma, B., Thakuria, R., Nath, N.K. ve Nangia, A. (2011). Crystal structures of Mirtazapine molecular salts. The Royal Society of Chemistry, electronic supplementary information.

Saurabh, A., Atul, S., Sachin, K., Amit, S. ve Kumar, S.M. (2019). Formulation and Development of Transdermal Patches of Piroxicam. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. 7(3):119-128.

Schaffer, H. ve Redelmeier, T.E. (2001). Skin Penetration. İçinde Rycroft, R.J.G., Menné, T., Frosch, P.J. ve Lepoittevin, J.P. Textbook of Contact Dermatitis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012; 167-178.

Schatzberg, A.F. ve Nemeroff, C.B. (2009). Mirtazapine. İçinde Schatzberg A.F, Nemeroff C.B (Fourth Edition). Textbook of Psychopharmacology. Washington D.C. The American Psychiatric Publishing Inc. pp. 429-437.

Scheuplein, R.J. (1967). Mechanism of Percutaneous Absorption. The Journal of Investigative Dermatology. Vol.48 No.1; 79-88.

Schnetz, E. ve Fartasch, M. (2001). Microdialysis for the Evaluation of Penetration Through the Human Skin Barrier - A Promising Tool for Future Research. European Journal of Pharmaceutical Sciences 12 165–174.

Scoralick, F.M., Camargos E.F ve Nobrega, O.T. (2015). The Use of Mirtazapine as a Hypnotic. Geriatr Gerontol Aging, Vol. 9, Num 2, p.71-73.

Scothorne, R.J. (1976). Peripheral nervous System. İçinde Hamilton W.J. (2nd ed.) Textbook of Human Anatomy The Macmillan Press Ltd; 603-711.

Sheth, N.S. ve Mistry, R.B. (2011). Formulation and Evaluation of Transdermal Patches and to Study Permeation Enhancement Effect of Eugenol. Journal of Applied Pharmaceutical Science 01 (03): 96-101.

Shomaker, T.S., Zhang, J. ve Ashburn, M.A. (2001) A Pilot Study Assessing the Impact of Heat on the Transdermal Delivery of Testosterone. Journal of Clinical Pharmacology, 41:677-682.

Shuman, M., Chukwu, A., Van, V.N. ve Miller, S.A. (2019). Relationship Between Mirtazapine Dose and Incidence of Adrenergic Side Effects: An Exploratory Analysis. Ment Health Clin [Internet].;9(1):41-7. DOI: 10.9740/mhc.2019.01.041.

Siepmann, J. ve Siepmann F. (2012). Journal of Controlled Release 161; 351–362.

Singh, I. ve Morris, A.P. (2011). Performance of Transdermal Therapeutic Systems: Effects of Biological Factors. Int J Pharm Investig. 1(1): 4–9.

Sinha, V., R ve Kaur, M.P. (2000). Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy, 26(11), 1131–1140.

Sinhal, M., Lapteva, M. ve Kalia, Y.N. (2017). Formulation Challenges for 21st Century Topical and Transdermal Delivery Systems. Expert Opinion on Drug Delivery, Vol. 14, No.6, 705-708.

Smith, K.R. ve Thibouot, D.M. (2008). Sebaceous Gland Lipids: Friend or Foe? J. Lipid Res. 49: 271–281.

Som, I., Bhatia, K. ve Yasir, M. (2012). Status of Surfactants as Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery. J Pharm Bioallied Sci. 4(1): 2–9.

Songkro, S. (2009). An Overview of Skin Penetration Enhancers: Penetration Enhancing Activity, Skin Irritation Potential and Mechanism of Action. Songklanakarin J. Sci. Technol. 31 (3), 299-321.

Suhonen, T.M., Bouwstra, J.A. ve Urtti, A. (1999). Chemical Enhancement of Percutaneous Absorption in Relation to Stratum Corneum Structural Alterations. Journal of Controlled Release 59 149–161.

Szunerits, S. ve Boukherroub, R. (2018). Heat: A Highly Efficient Skin Enhancer for Transdermal Drug Delivery. Front Bioeng Biotechnol. 15;6:15.

Tanojo, H., Boelsma, E., Junginger, H.E., Ponec, M. ve Bodde, H.E. (1998). In vivo Human Skin Barrier Modulation by Topical Application of Fatty Acids. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 11:87–97.

Tanojo, H., Geest, A.B., Bouwstra, J.A., Junginger, H.E. ve Bodde, H.E. (1997). In vitro Human Skin Barrier Perturbation by Oleic Acid: Thermal Analysis and Freeze Fracture Electron Microscopy Studies. Thermochimica Acta 293 77-85.

Tanwar, H. ve Sachdeva, R. (2016). Transdermal Drug Delivery System: A Review. IJPSR, Vol. 7(6): 2274-2290.

Timmer, C.J., Paanakker, J.E., Van, H.H.J.M. (1996). Pharmacokinetics of Mirtazapine from Orally Administered Tablets: Influence of Gender, Age and Treatment Regime. Human Psychopharmacology, vol. 11, 497 - 509

Timmer, C.J., Sitsen, J.M. ve Delbressine, L.P. (2000).Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine. Clin Pharmacokinet; 38(6): 461-474.

Todo, H. (2017). Transdermal Permeation of Drugs in Various Animal Species. Pharmaceutics, 9, 33.

Trommer, H. ve Neubert, R.H.H. (2006). Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. Skin Pharmacol Physiol 19:106–121.

Truta, L., Castro, A.L., Tarelho, S., Costa, P., Sales, M.G.F. ve Teixeria, H.M. (2016). Antidepressants Detection and Quantification in Whole Blood Samples by GC–MS/MS, for Forensic Purposes. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 128 496–503.

US8173804B2 - Process for Production of Mirtazapine. https://patents.google.com/patent/US8173804B2/en#:~:text=Mirtazapine%20is%20a%20useful%20antidepressant,methanol%20with%20concentrated%20sulfuric%20acid.
Erişim tarihi: 06.08.2023

Venus, M., Waterman, J. ve Macnab, I. (2011). Basic Physiology of the Skin. Surgery (Oxford) Volume 28, Issue 10: 469-472.

Verma, A., Jain, A., Hurkat, P. ve Jain, S.K. (2016). Transfollicular Drug Delivery: Current Perspectives. Dovepress. Research and Reports in Transdermal Drug Delivery 5 1-17.

Vikas, S., Seema, S., Gurpreet, S., Rana, A.C. ve Baibhav, J. (2001). Penetration Enhancers: A Novel Strategy for Enhancing Transdermal Drug Delivery. IRJP 2 (12), 32-36.

Vlaia, L., Coneac, G., Olariu, I., Vlaia, V. ve Lupuleasa, D. (2016). Cellulose-Derivatives-Based Hydrogels as Vehicles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. İçinde Majee, S.B. Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels. IntechOpen. 159-200.

Walker, R.B. ve Smith, E.W. (1996). The Role of Percutaneous Penetration Enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews 18 295-301.

Waller, J.M. ve Maibach, H.I. (2006). Age and Skin Structure and Function, A Quantitative Approach (II): Protein, Glycosaminoglycan, Water, and Lipid Content and Structure. Skin Research and Technology 12: 145–154.

Wallick, D. (2009). Polyethylene Glycol. İçinde Rowe, R.C., Sheskey, P.J. ve Quinn, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition. Pharmaceutical Press USA. 517-522.

Walters, K.A. ve Brain, K.R. (2002). Dermatological Formulation and Transdermal Systems. İçinde Walters K.A. Dermatological and Transdermal Formulations. CRC Press. 319-400.

Wendtner, M.H.S. ve Korting, H.C. (2006). The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. Skin Pharmacol Physiol 19:296–302.

Wester, R.C. ve Maibach, H.I. (1992). Percutaneous Absorption of Drugs. Clin. Pharmacokinet. 23 (4): 253-266.

Wickett, R.R. ve Visscher, M.O. (2006). Structure and Function of the Epidermal Barrier. AJIC Vol. 34 No. 10 Supplement 2.

Wiechers, J.W. (1989). The Barrier Function of the Skin in Relation to Percutaneous Absorption of Drugs. Pharm Weekbl [Sci] 11(6):185-98.

Wilke, K., Martin, A., Terstegen, L. ve Biel, S.S. (2007). A Short History o Sweat Gland Biology. International Journal of Cosmetic Science, 29, 169–179.

Williams, A.C. (2018). Topical and Transdermal Drug Delivery. İçinde Aulton, M.E ve Taylor, K.M.G. (5th edition). Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier Ltd; 715-738.

Williams, A.C. ve Barry, B.W. (2004). Penetration Enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews 56 603–618.

Wong, R., Geyer, S., Weninger, W., Guimberteau, J.C. ve Wong, J.K. (2016). The Dynamic Anatomy and Patterning of Skin. Experimental Dermatology, 25, 92–98.

Wu, Y.T., Anissimov, Y.G. ve Roberts, M.S (2011). Introduction to Dermatokinetics. İçinde Murthy S.N. Dermatokinetics of Therapeutic Agents.CRC Press 1-24.

Yadav, V. (2012). Transdermal Drug Delivery System: Review. IJPSR, Vol. 3(2): 376-382.

Yener, G., Gönüllü, Ü., Üner, M., Değim, T. ve Araman A. (2003). Effect of Vehicles and Penetration Enhancers on the in vitro Percutaneous Absorption of Celecoxib Through Human Skin. Pharmazie, 58, 330-333.

Yener, G., Üner, M., Gönüllü, Ü., Yıldırım, S., Kılıç, P., Aslan, S.S. ve ark. (2010). Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in Vivo Studies. Chem. Pharm. Bull. 58(11) 1466—1473.

Yıldız. S., Aytekin, E., Yavuz, B., Pehlivan, S.B. ve Ünlü, N. (2016). Formulation Studies for Mirtazapine Orally Disintegrating Tablets. Drug Dev Ind Pharm. 42(6):1008-17.

Yokomizo, Y. ve Sagitani, H. (1996). Effects of Phospholipids on the Percutaneous Penetration of Indomethacin through the Dorsal Skin of Guinea Pigs In Vitro. Journal of Controlled Release 38 267-274.

Zbytovska, J., Kiselev, M.A., Funari, S.S., Garamus, V.M., Wartewig, S., Palat, K. ve ark. (2008). Influence of Cholesterol on the Structure of Stratum Corneum Lipid Model Membrane. Physicochem. Eng. Aspects 328 90–99.

Zhai, H. ve Maibach, H.I. (2001). Effects of Skin Occlusion on Percutaneous Absorption: An Overview. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14:1–10.

Zouboulis, C.C., Picardo, M., Ju, Q., Kurokawa, I., Törőcsik, D., Bíró, T. ve ark. (2016). Beyond Acne: Current Aspects of Sebaceous Gland Biology and Function. Rev Endocr Metab Disord 17:319–334.

Zouboulis,C.C. (2004). Acne and Sebaceous Gland Function. Clinics in Dermatology. 22: 360-366.

Zsikó, S., Csányi, E., Kovács, A., Budai-Szucs, M., Gácsi, A. ve Berkó S. (2019). Methods to Evaluate Skin Penetration In-vitro. Sci. Pharm. 87, 19.