

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**MELOKSİKAM VE LORNOKSİKAM İÇEREN TOPİKAL
FORMÜLASYONLAR ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

PINAR KILIÇ

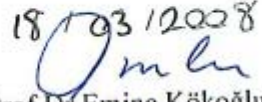
**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLGÜN YENER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2008

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

18.03.2008

 Prof. Dr. Emine Kökoğlu
 Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 Program Adı : Farmasötik Teknoloji Programı
 Programın seviyesi : Yüksek Lisans (✓) Doktora ()
 Anabilim Dalı : Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
 Tez Sahibi : Pınar Kılıç
 Tez Başlığı : Meloksikam ve Lornoksikam İçeren Topikal Formülasyonlar Üzerine Çalışmalar
 Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
 Sınav Tarihi : 07.03.2008

Tez Sınav Jürisi

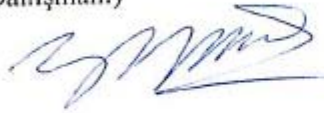
1. Prof. Dr. Nazan Berişadi, İstanbul Üniv. , Eczacılık Fak. , Farmasötik Teknoloji ABD.



2. Prof. Dr. Murat Türkoğlu, Marmara Üniv , Eczacılık Fak. , Farmasötik Teknoloji ABD.



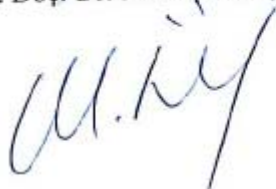
3. Prof. Dr. Gülgün Yener, İstanbul Üniv. , Eczacılık Fak. , Farmasötik Teknoloji ABD.
 (Tez Danışmanı)



4. Yard. Doç. Dr. Ümit Gönüllü, İstanbul Üniv. , Eczacılık Fak. , Farmasötik Teknoloji ABD.



5. Yard. Doç. Dr. Melike Üner, İstanbul Üniv. , Eczacılık Fak. , Farmasötik Teknoloji ABD.



BEYAN

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



Pınar Kılıç

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca yakın ilgisi ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyerek yönlendiren danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülgün Yener' e, çalışmalarım sırasındaki destek ve yardımlarından dolayı Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nazan Bergişadi' ye, Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman' a, gösterdikleri ilgi ve verdikleri destekten dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. Ümit Gönüllü ve Sayın Yard. Doç. Dr. Melike Üner' e, yardımlarıyla her an yanımda olan araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma, çalışmamda kullandığım lornoksikam' ın teminindeki yardımları nedeniyle Abdi İbrahim İlaç Sanayi' den Sayın Haluk Yıldırım' a, tez çalışmalarım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve tüm sabırlarıyla her an yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

Pınar Kılıç

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	I
BEYAN.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVI
ÖZET.....	XVII
ABSTRACT.....	XVIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
1.Meloksikam Hakkında Genel Bilgiler.....	2
1.1.Kalitatif Teşhisi ve Kantitatif Tayini.....	3
1.1.1 Potansiyometrik Yöntem.....	3
1.1.2 Ters Faz Sıvı Kromatografisi.....	3
1.1.3 Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (LC-MS).....	3
1.1.4. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	4
1.1.5. NMR ve MS.....	4
1.1.6. Spektrofotometrik Yöntem.....	4
1.2.Etki Mekanizması.....	5
1.3.Farmakokinetik Özellikleri.....	5
1.4.Endikasyonları.....	6
1.5.Kontrendikasyonları.....	6
1.6.Yan Etkileri.....	6
1.7.İlaç Etkileşimleri.....	7

1.8.Dünyadaki Müstahzarları.....	7
1.9.Türkiye’deki Müstahzarları.....	9
1.10.Meloksikam İle Yapılan Bazı Çalışmalar.....	10
2.Lornoksikam Hakkında Genel Bilgiler.....	13
2.1. .Kalitatif Teşhisi ve Kantitatif Tayini.....	14
2.1.1.Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	14
2.1.2.Spektrofotometrik Yöntem.....	14
2.1.3.Voltametrik Yöntem.....	14
2.2.Etki Mekanizması.....	15
2.3.Farmakokinetik Özellikleri.....	15
2.4.Endikasyonları.....	16
2.5.Kontrendikasyonları.....	16
2.6.Yan Etkileri.....	16
2.7.İlaç Etkileşimleri.....	17
2.8.Dünyadaki Müstahzarları.....	17
2.9.Türkiye’deki Müstahzarları.....	18
2.10.Lornoksikam İle Yapılan Bazı Çalışmalar.....	18
3. Deri Hakkında Genel Bilgiler.....	20
3.1. Derinin Görevleri.....	20
3.2. Derinin Yapısı.....	20
4. Perkütan Absorpsiyon.....	24
4.1.Cilt Geçirgenliğinin Fizikokimyası.....	24
4.2 Etkin Maddenin Deriden Geçiş Yolları.....	26
4.3. Topikal İlaçlarda Etkin Maddenin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler.....	27
4.4.Perkütan Absorpsiyonun Ölçüm Metodları.....	30
4.5. Penetrasyon Arttırıcılar.....	32

5. Transdermal Terapötik Sistemler Hakkında Genel Bilgiler.....	34
5.1. Transdermal Terapötik Sistemlerin Avantajları.....	34
5.2. Transdermal Terapötik Sistemlerin Dezavantajları.....	35
5.3. Transdermal Terapötik Sistemlerin Kısımları.....	35
5.4. Transdermal Terapötik Sistemlerin Tipleri.....	37
5.5. Transdermal Sistemlerde Kullanılan Polimerler.....	40
5.5.1. Polimerlerin Transdermal Terapötik Sistemlerde Kullanılması İle İlgili Bazı Çalışmalar.....	41
5.6. NSAİİ İçeren Transdermal Terapötik Sistemlerle İlgili Bazı Çalışmalar.....	42
6. Jeller Hakkında Genel Bilgiler.....	44
6.1. Jellerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler.....	45
6.2. NSAİİ İçeren Jeller Üzerinde Yapılan Bazı Çalışmalar.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
GEREÇ.....	48
YÖNTEM.....	50
1. Meloksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	50
1.1. Kalitatif Teşhisi.....	50
1.1.1. IR Spekturumu.....	50
1.1.2. Erime Derecesi Tayini.....	50
1.2. Kantitatif Tayini.....	50
1.2.1. UV Spektrumu	50
1.2.2. Kantitatif Tayin Yönteminin Validasyonu.....	50
1.2.2.1. Doğrusallık	51
1.2.2.2. Kesinlik.....	51
1.2.2.3. Doğruluk.....	52
1.2.2.4. Seçicilik.....	52

1.3. Stabilite Çalışmaları.....	53
2.Lornoksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	53
2.1.Kalitatif Teşhisi.....	53
2.1.1.IR Spekturumu.....	53
2.1.2. Erime Derecesi Tayini.....	53
2.2.Kantitatif Tayini.....	53
2.3. Stabilite Çalışmaları.....	54
3. Filmlerin Hazırlanması.....	54
3.1. Ön Formülasyon Çalışmaları.....	54
3.2.Filmlerin Görsel İncelemesi.....	60
3.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	60
3.4.Etkin Madde İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	63
3.4.1 Etkin Madde İçeren Filmlerin Görsel İncelemesi.....	63
3.4.2 Etkin Madde İçeren Filmlerin Kalınlığının Kontrolü.....	63
3.4.3.Etkin Madde İçeren Filmlerin Ağırlığının Kontrolü.....	63
3.4.4.Etkin Madde İçeren Filmlerin Adhezifliğinin Saptanması.....	64
3.4.5. Filmlerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayini.....	64
3.4.6. Çözünme Çalışmaları.....	65
3.4.7. Çözünme Çalışmalarına Ait Kinetik Parametrelerin İncelenmesi.....	66
3.4.8. Filmlerdeki Etkin Maddenin Selüloz Esteri Membrandan Geçışı.....	67
4. Jellerin Hazırlanması.....	68
4.1.Etkin Madde İçeren Jellerin Hazırlanması.....	68
4.2. Jellerin Görsel İncelenmesi.....	69
4.3. Jellerin Viskozitesinin Tayini.....	69
4.4. Jellerin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi.....	70

4.5. Jellerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayini.....	70
4.6. Jellerdeki Etkin Maddenin Selüloz Esteri Membrandan Geçışı.....	71
4. BULGULAR.....	72
1.Meloksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	72
1.1.Kalitatif Teşhisi.....	72
1.1.1.IR Spekturumu.....	72
1.1.2. Erime Derecesi	73
1.2.Kantitatif Tayini.....	73
1.2.1.UV Spektrumu	73
1.2.2. Kantitatif Tayin Yönteminin Validasyonu.....	74
1.2.2.1. Doğrusallık	74
1.2.2.2. Kesinlik.....	75
1.2.2.3.Doğruluk.....	76
1.2.2.4.Seçicilik.....	76
1.3. Stabilite Bulguları.....	76
2.Lornoksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulular.....	77
2.1.Kalitatif Teşhisi.....	77
2.1.1.IR Spekturumu.....	78
2.1.2. Erime Derecesi	78
2.2.Kantitatif Tayini.....	78
2.2.1.UV Spektrumu	78
2.2.2. Kantitatif Tayin Yönteminin Validasyonu.....	79
2.2.2.1. Doğrusallık	79
2.2.2.2. Kesinlik.....	80
2.2.2.3.Doğruluk.....	80
2.2.2.4.Seçicilik.....	81

2.3. Stabilite Bulguları.....	81
3. Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular.....	82
3.1.Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular.....	82
3.2.Filmlerin Görsel İncelemesine Ait Bulgular.....	83
3.3.Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular.....	83
3.4.Etkin Madde İçeren Filmlerde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	84
3.4.1.Etkin Madde İçeren Filmlerin Görsel İncelemesine Ait Bulgular.....	84
3.4.2.Etkin Madde İçeren Filmlerin Kalınlığının Kontrolüne Ait Bulgular.....	86
3.4.3.Etkin Madde İçeren Filmlerin Ağırlığının Kontrolüne Ait Bulgular.....	86
3.4.4.Etkin Madde İçeren Filmlerin Adhezifliğinin Saptanmasına Ait Bulgular.....	87
3.4.5. Filmlerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	89
3.4.6.Çözünme Çalışmalarına Ait Bulgular.....	90
3.4.7. Çözünme Çalışmalarına Ait Kinetik Bulgular.....	94
3.4.8. Filmlerdeki Etkin Maddenin Selüloz Esteri Membrandan Geçişine Ait Bulgular.....	95
4.Jellerin Hazırlanmasına Ait Bulgular.....	99
4.1 Etkin Madde İçeren Jellerin Hazırlanması.....	99
4.2. Jellerin Görsel İncelenmesine Ait Bulgular.....	99
4.3. Jellerin Viskozitesinin Tayinine Ait Bulgular.....	100
4.4. Jellerin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesine Ait Bulgular.....	100
4.5. Jelerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	103
4.6. Jellerdeki Etkin Maddenin Selüloz Esteri Membrandan Geçişine Ait Bulgular.....	115
5.TARTIŞMA.....	106
KAYNAKLAR.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	136

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Carbopol 934 ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler.....	56
Tablo 3.2: Kitozan ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler.....	56
Tablo 3.3: HEC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler.....	57
Tablo 3.4:CMC Na ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler.....	57
Tablo 3.5: HPMC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler.....	58
Tablo 3.6: Kitozan ile hazırlanmış meloksikam içeren filmler.....	61
Tablo 3.7: CMC Na ile hazırlanmış meloksikam içeren filmler.....	61
Tablo 3.8: HPMC ile hazırlanmış meloksikam içeren filmler.....	62
Tablo 3.9: Kitozan ile hazırlanmış lornoksikam içeren filmler.....	62
Tablo 3.10: CMC Na ile hazırlanmış lornoksikam içeren filmler.....	62
Tablo 3.11: HPMC ile hazırlanmış lornoksikam içeren filmler.....	63
Tablo 3.12: Meloksikam içeren CMC Na ile hazırlanmış jeller.....	68
Tablo 3.13: Meloksikam içeren HPMC ile hazırlanmış jeller.....	68
Tablo 3.14: Lornoksikam içeren CMC Na ile hazırlanmış jeller.....	69
Tablo 3.15: Lornoksikam içeren HPMC ile hazırlanmış jeller.....	69
Tablo 4.1 : Meloksikamın standart eğrisine ait bulgular.....	74
Tablo 4.2: Meloksikamın kalitatif tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular....	75
Tablo 4.3: Meloksikamın kalitatif tayini yönteminin günler arası kesinliğine ait bulgular.....	75
Tablo 4.4 : Meloksikamın, kalitatif tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular.....	76
Tablo 4.5 : Meloksikamın stabilitesine ait bulgular.....	77
Tablo 4.6 : Lornoksikamın standart eğrisine ait bulgular.....	79
Tablo 4.7: Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular...	80

Tablo 4.8: Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin günler arası kesinliğine ait bulgular.....	80
Tablo 4.9 : Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular.....	81
Tablo 4.10: Lornoksikamın stabilitesine ait bulgular.....	81
Tablo 4.11: Meloksikam içeren filmlerin kalınlıkları.....	86
Tablo 4.12: Lornoksikam içeren filmlerin kalınlıkları.....	86
Tablo 4.13: Meloksikam filmlerin ağırlıkları.....	86
Tablo 4.14: Lornoksikam içeren filmlerin ağırlıkları.....	87
Tablo 4.15: Meloksikam içeren filmlerin adhezifliği.....	88
Tablo 4.16: Lornoksikam içeren filmlerin adhezifliği.....	89
Tablo 4.17 : Meloksikam içeren filmlerdeki meloksikam miktarı.....	89
Tablo 4.18: Lornoksikam içeren filmlerdeki lornoksikam miktarı.....	90
Tablo 4.19: CMC Na ile hazırlanmış filmlerden çözünen meloksikam miktarı.....	90
Tablo 4.20: HPMC ile hazırlanmış filmlerden çözünen meloksikam miktarı.....	91
Tablo 4.21: CMC Na ile hazırlanmış filmlerden çözünen lornoksikam miktarı.....	92
Tablo 4.22: HPMC ile hazırlanmış filmlerden çözünen lornoksikam miktarı.....	91
Tablo 4.23: Meloksikamın serbestleşmesine ait determinasyon katsayıları.....	94
Tablo 4.24: Lornoksikamın serbestleşmesine ait determinasyon katsayıları.....	95
Tablo 4.25: CMC Na ile hazırlanan filmlerdeki selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı	95
Tablo 4.26: HPMC ile hazırlanan filmlerdeki selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı	96
Tablo 4.27: CMC Na ile hazırlanan filmlerdeki selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarı.....	97
Tablo 4.28: HPMC ile hazırlanan filmlerdeki selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarları.....	98
Tablo 4.29: Meloksikam içeren jellerin viskozitesi.....	100

Tablo 4.30: Lornoksikam içeren jellerin viskozitesi.....	100
Tablo 4.31: Meloksikam içeren jellerin mekanik özellikleri.....	101
Tablo 4.32: Lornoksikam içeren jellerin mekanik özellikleri.....	102
Tablo 4.33: Jellerdeki meloksikam miktarı.....	103
Tablo 4.34: Jellerdeki lornoksikam miktarı.....	103
Tablo 4.35: Selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı.....	104
Tablo 4.36: Selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarı.....	105

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 : Derinin yapısı.....	21
Şekil 2.2: Etkin maddelerin deriden geçiş yolları.....	26
Şekil 2.3: Relatif hidrokortizon absorpsiyonu.....	30
Şekil 2.4: Franz difüzyon hücresi yapısı.....	32
Şekil 2.5: Maddelerin transdermal sistemlerden dolaşıma geçişi.....	34
Şekil 2.6: Transdermal terapötik sistemlerin yapısı.....	36
Şekil 2.7: Estraderm'in yapısı.....	38
Şekil 2.8: Adhezif difüzyon kontrollü sistemlerin yapısı.....	38
Şekil 2.9: Matriks dispersiyon sistemlerin yapısı.....	39
Şekil 2.10: Mikrorezervuar sistemlerin yapısı.....	40
Şekil 3.1: TA-XT Plus Texture analiz cihazı.....	64
Şekil 3.2- 3 : Transdermal yamalar için çözünme testi düzeneği.....	65
Şekil 3.4 Franz difüzyon hücresi.....	67
Şekil 4.1: Meloksikamın IR spekturumu.....	72
Şekil. 4.2 . Meloksikamın UV spekturumu.....	73
Şekil 4.3: Meloksikamın standart eğri grafiği.....	74
Şekil 4.4 : Lornoksikamın IR spekturumu.....	77
Şekil 4.5: Lornoksikamın UV spekturumu.....	78
Şekil. 4.6: Lornoksikamın standart eğri grafiği.....	79
Şekil. 4.7: MK10 kodlu film.....	84
Şekil. 4.8: MC510 kodlu film.....	84
Şekil. 4.9: LK10 kodlu film.....	85
Şekil. 4.10: LC510 kodlu film.....	85
Şekil 4.11: MC175 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik.....	87
Şekil 4.12: MH175 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik.....	88
Şekil 4.13: LC575 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik.....	88
Şekil 4.14: LH175 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik.....	89
Şekil 4.15: CMC Na ile hazırlanan filmlerden çözünen meloksikam miktarı.....	91
Şekil 4.16: HPMC ile hazırlanan filmlerden çözünen meloksikam miktarı.....	92
Şekil 4.17: CMC Na ile hazırlanan filmlerden çözünen lornoksikam miktarı.....	93
Şekil 4.18 HPMC ile hazırlanan filmlerden çözünen lornoksikam miktarı.....	94

Şekil 4.19: CMC Na ile hazırlanan filmlerde selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı.....	96
Şekil 4.20: HPMC ile hazırlanan filmlerde selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı.....	97
Şekil 4.21: CMC Na ile hazırlanan filmlerde selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarı.....	98
Şekil 4.22: HPMC ile hazırlanan filmlerde selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarı.....	99
Şekil. 4.23: MCJ351 kodlu jelin mekanik özellikleri.....	101
Şekil. 4.24: MHJ351 kodlu jelin mekanik özellikleri.....	101
Şekil 4.25: LCJ351 kodlu jelin mekanik özellikleri.....	102
Şekil 4.26: LHJ351 kodlu jelin mekanik özellikleri.....	102
Şekil 4.27: Selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı.....	104
Şekil 4.28: Selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarı.....	105

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

NSAİİ : Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç

COX : Siklooksijenaz

LC : Sıvı Kromatografisi

MS : Kütle Spektrometrisi

HPLC : Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

NMR : Nükleer Magnetik Rezonans

ALT : Alanin Transferaz

AST : Aspartat Transferaz

GGT : Gama Glutamil Transferaz

BUN : Kan Üre Nitrojeni

DSC : Difraksiyel Tarama Kalorimetrisi

CD : Siklodekstrin

C_{max} : Zirve Plazma Konsantrasyonu

IL : İnterlökin

ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

UV : Ultraviyole

IR : Infrared

EC : Etil Selüloz

HEC : Hidroksietil selüloz

MC : Metil Selüloz

HPMC : Hidroksipropil Metil Selüloz

CMC : Karboksimetil selüloz

Eu : Eudragit

BPAA : Bifenilasetikasit

SD : Standart Sapma

% RSD : Relatif Standart Sapma

PG : Propilen Glikol

PEG : Polietilen Glikol

ÖZET

Kılıç, P. (2008), Meloksikam ve Lornoksikam içeren Topikal Formülasyonlar Üzerine Çalışmalar, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Meloksikam ve lornoksikam, özellikle romatoit artrit ve osteoartritte; ağrı ve iltihabı gidermesi amacıyla kullanılan, selektif COX-2 inhibitörü, endolik asit sınıfı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır (1, 2)

Transdermal terapötik sistemler, hastada ilacın kontrollü bir şekilde salımına olanak sağlayan, kullanımı gittikçe yaygınlaşan (3, 4, 5) ilaçlardır.

Piyasada meloksikamın ve lornoksikamın oral ve parenteral preparatları bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, söz konusu ilaçlar için oral ve parenteral kullanıma alternatif yol olarak topikal filmler geliştirmektir.

Bu çalışmada meloksikam ve lornoksikamın, farklı oranlarda çeşitli polimerler ve yardımcı maddeler ile topikal filmleri hazırlanmıştır. En uygun filmler belirlendikten sonra; mekanik özellikleri, çözünme profilleri ve ilaç salımı saptanmıştır.

İlk kez transdermal formülasyonları hazırlanan meloksikam ve lornoksikamın, klasik bir topikal form olan jelleri de hazırlanmış ve salınan etkin madde miktarları karşılaştırılmıştır.

Tüm veriler değerlendirildiğinde, % MH575 kodlu %0,5 meloksikam, %7,5 PG, MH510 kodlu %0,5 meloksikam, %10 PG, LH575 kodlu %0,5 lornoksikam, %7,5 PG ve LH510 kodlu %0,5 lornoksikam, %10 PG kodlu filmlerin etkin maddeyi en yüksek oranda serbestleştirdikleri (Tukey- Kramer Çoklu Karşılaştırma Testine göre $p>0,05$) belirlenmiştir.

Jel formülasyonlarından serbestleşen meloksikam ve lornoksikam miktarları topikal filmlerle kıyaslandığında daha düşük sonuçlar verdiği gözlenmiştir ($p>0,05$).

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde; ilk kez hazırlanan meloksikam ve lornoksikam topikal filmlerinin farmasötik standartlara uygun oldukları ve bu etkin maddelerin topikal yolla uygulanmalarına olanak sağladıkları sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Meloksikam, Lornoksikam, Topikal aplikasyon, Transdermal terapötik sistemler, Jeller

ABSTRACT

Kılıç P. (2008) Studies on topical formulations containing meloxicam and lornoxicam, İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology, Master's Thesis, İstanbul

Meloxicam and lornoxicam are selective COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAİİ) of the enolic acid class, which have anti-inflammatory and analgesic properties especially in osteoarthritis and rheumatoid arthritis (1, 2).

Transdermal therapeutic systems are increasingly attracting attention among common topical pharmaceutical forms which provides a controlled release of the drug to the patient (3, 4, 5).

Oral and parenteral preparations of meloxicam and lornoxicam are available in markets. The aim of this study is to develop topical films of these drugs as alternative to the parenteral and oral routes.

In this study, topical films of meloxicam and lornoxicam were prepared with various polymers and excipients in different proportions. After selecting the optimum films, the formulations were tested in respect their mechanical properties, dissolution profiles and drug release were tested.

To compare transdermal formulations of meloxicam and lornoxicam which were prepared for the first time, their gel formulations, a classical topical form, were prepared too and released amount of active substance were tested.

When all the data are taken into account, MH575 coded formulation with 0,5% meloxicam, 7,5% PG, 3% HPMC, MH510 coded formulation with 0,5% meloxicam, 10% PG, 3% HPMC, LH575 coded formulation with 0,5% lornoxicam, 7,5% PG, 3% HPMC, LH510 coded formulation with 0,5% lornoxicam, 10% PG, 3% HPMC were found to give the highest results ($p>0,05$ as per Tukey- Kramer Multiple Comparisons Test) according to released active substances.

It was observed that, topical films gave better results than gels when released amount of the active substance were compared ($p>0,05$).

When all the data were evaluated, it was concluded that topical films of meloxicam and lornoxicam were prepared for the first time, complied to pharmaceutical norms and they enable these active substances to be used topically.

Key words: Meloxicam, Lornoxicam, Topical application, Transdermal therapeutic systems, Gels

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meloksikam ve lornoksikam; özellikle romatoit artrit ve osteoartritte; ağrı ve inflamasyonun giderilmesi amacıyla kullanılan , endolik asit sınıfı, nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlardır (6) . Meloksikam ve lornoksikamın oral ve parenteral müstahzarları mevcuttur.

Transdermal terapötik sistemler; bir yada daha fazla etkin madde içeren ve deriye yapıştırılmak suretiyle kullanılan, esnek preparatlardır (7). İlacın deriden geçişine olanak sağlamalarının yanı sıra hastalar tarafından uygulanmalarının kolay olması transdermal sistemleri cazip kılar (8). NSAİ ilaçlar kullanılarak hazırlanmış transdermal terapötik sistemlere ait çalışmalar mevcuttur (9-11).

Meloksikam ve lornoksikamın; Carbopol 934, kitozan, HEC, CMC Na ve HPMC kullanılarak hazırlanmış transdermal terapötik formülasyonlarına dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada; meloksikam ve lornoksikamın oral ve parenteral kullanımına alternatif olarak topikal kullanımlarına olanak sağlayacak transdermal terapötik formülasyonlarının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Farklı polimerler kullanılarak hazırlanan transdermal sistemler, klasik bir topikal şekil olan jelle karşılaştırılarak meloksikam ve lornoksikam için uygun topikal formülasyon bulunmaya çalışılmıştır.

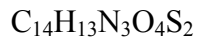
GENEL BİLGİLER

1. Meloksikam Hakkında Genel Bilgiler

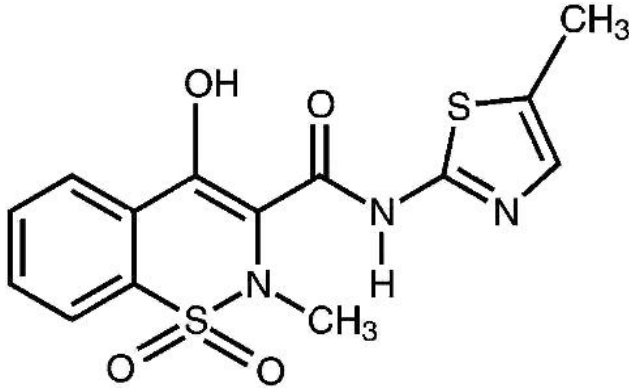
Meloksikam özellikle romatoit artrit ve osteoartritte kullanılan, endolik asit sınıfı uzun etkili nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) bir ilaçtır .

Meloksikam, düşük dozlarda siklooksijenaz 2' ye (COX-2) seçicilik gösterirken yüksek dozlarda siklooksijenaz 1' i (COX-1) inhibe eder. Meloksikam uzun etkili bir NSAİ' tır (6, 12, 13).

Kapalı Formülü :



Açık Formülü:



4-Hidroksi-2-metil-N-(5-Metil-2-tiazolil)2H-1,2 benzotiazin-3-karboksiamid-1,1-dioksit

- Molekül Ağırlığı : 351.41 g

- Fizikokimyasal Özellikleri

Meloksikam pastel sarı renkli bir maddedir. Pratikte suda çözünmezken, dimetilformamitte, kuvvetli asit ve bazlarda yüksek çözünürlüğe sahiptir. Asetonda az, metanol ve etanolde ise güç çözünür. N-oktanol-pH 7,4 tampon çözeltisindeki partiyon katsayısı (log P) : 0.1' dir. Meloksikamın pKa değeri 1,1- 4,2, erime derecesi ise 242-252 °C' dir.

1.1. Kalitatif Teşhisi ve Kantitatif Tayini

1.1.1. Potansiyometrik Yöntem

Potansiyometrik yöntemle tayinde meloksikam, susuz asetik asit ve susuz formik asit karışımında çözündürülerek titre edilir (14).

1.1.2. Ters Faz Sıvı Kromatografisi

Meloksikamın ters faz sıvı kromatografisinde teşhisi için kolon olarak monolitik kolon, mobil faz olarak ise metanol kullanılmaktadır (15).

1.1.3. Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS)

Meloksikamın sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisinde kalitatif teşhisi ve kantitatif tayini için iyon tuzağı dedektörü kullanılmıştır (16). Meloksikamın sıvı kromatografisi- ardışık kütle spektrometrisiyle (LC-MS-MS) de teşhisi yapılmıştır. Bu amaçla kolon olarak Zorbax SB C₁₈, mobil faz olarak ise asetonitril:su:formik asit (80:20:0.2, h/h/h) karışımı kullanılmıştır (17). LC-MS-MS ile yapılan başka bir çalışmada ise kolon olarak Sunfire kolon, mobil faz olarak ise metanol:amonyum format (60:40, h/h) kullanılmıştır (18).

1.1.4. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Meloksikamın HPLC ile kalitatif teşhisinin ve kantitatif tayininin yapıldığı bir çalışmada mobil faz olarak metanol: pH 4,3 asetat tamponu (45:55, h/h), kolon olarak ise Spherisorb ODS kullanılmıştır. Akış hızı 1 ml/dk, dalga boyu ise 365 nm' dir (19). Başka bir çalışmada ise kolon olarak C₁₈ , mobil faz olarak metanol, izopropanol ve pH 5.9, 50 mM potasyum fosfat tamponu (51:9:40 h/h/h) karışımı kullanılmıştır. Bu çalışmada akış hızı 1 ml/dk, dalga boyu ise 225 nm' dir (20).

Plazmadaki meloksikam miktarının incelenmesi için yapılan bir çalışmada ise kolon olarak Lichrospher C₁₈, mobil faz olarak pH 3,3 sodyum asetat tamponu: asetonitril (62:38 h/h) karışımı kullanılmıştır. Bu çalışmada akış hızı 1 ml/dk, dalga boyu ise 355 nm' dir (21).

1.1.5. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) ve Kütle Spektrometrisi (MS)

Meloksikamın, alfa, beta ve gama siklodekstrinlerle inklüzyon kompleksleri NMR ve MS kullanılarak teşhisi yapılmıştır (22).

1.1.6. Spektrofotometrik Yöntem

Meloksikamın spektrofotometrik tayini için iki hassas ve çabuk yanıt veren, seri ve akış enjeksiyon spektrofotometrik yöntemleri kullanılmıştır. Bu amaçla meloksikamın Fe (III) ile oluşturduğu yeşil renkli kompleksinin [2MX/Fe(III)] metanollü ortamda tayini yapılmıştır. Akış enjeksiyon spektrofotometrik yönteminde, meloksikamın 362 nm dalga boyunda verdiği en yüksek absorbands ölçülmüştür (23).

Meloksikam teşhisinde kapiller bölge elektroforezi ve spektrofotometrik yöntem uygulanmış, her iki yöntemin de benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur (24).

Tablet ve supozituvarlardaki meloksikam miktarının tayini için 339,9– 385 nm arasında direkt ölçüm, 518 nm ve 582 nm'de ise iyon kompleksi oluşturularak ölçüm yapılmıştır (25).

1.2. Etki Mekanizması

Siklooksijenaz enziminin iki izoenzimi mevcuttur. Bunlardan biri siklooksijenaz 1 (COX-1) diğeri de siklooksijenaz 2 (COX-2)' dir. COX-1 endoplazmik retikulumda bulunurken COX-2 en çok çekirdek membranında bulunur. Fonksiyonları da farklı olan bu enzimlerden COX-1 hormonal regülasyon, hemotaz ve trombositlerden sorumluyken, COX-2 inflamasyondan sorumludur. Meloksikam siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini engeller. Meloksikam invivo olarak inflamasyon yerindeki prostoglandin biyosentezini, mide mukozasındaki veya böbrekteki prostaglandin sentezinden daha güçlü bir şekilde inhibe etmiştir. Bu artmış ilaç emniyet profilinin COX-1'den çok COX-2'nin selektif inhibisyonundan ileri geldiği düşünülmektedir. Meloksikamın terapötik dozlarına eşlik eden perforasyonlar, ülser ve ülser kanamaları gibi gastrointestinal yan etkiler diğer antiinflamatuvar ilaçlara göre çok daha düşüktür (26).

1.3. Farmakokinetik Özellikleri

Meloksikam oral ve rektal kullanım sonrası iyi emilim gösterir. Besinler emilimini etkilemez. Kullanımından 5-6 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşırken, kararlı plazma düzeyine ise 3-5 günde ulaşır. Plazmadaki meloksikamın %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Günde bir kez alınan 7.5 mg meloksikam içeren tabletin kandaki plazma konsantrasyonu 0,4-1,0 µg/ml, 15 mg'lık tabletin ise 0,8-2,0 µg/ml arasında değişmektedir. Sinoviyal sıvıya geçiş oranı yüksek olan meloksikamın sinoviyal sıvıdaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yarısı kadardır.

Meloksikam günlük dozunun sadece %5'i hiç değişmeden feçesle vücuttan atılır. İdrarla atılan meloksikam ise eser miktardadır. Meloksikamın metabolizasyonu tiyazolil bölümündeki metil grubunun oksidasyonu şeklinde olur. Meloksikamın vücuttaki yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Plazma klerensi ortalama 8ml/ dakika, dağılım hacmi ortalama 11 litredir (27).

1.4. Endikasyonları

- Romatoid artrit in semptomatik tedavisi
- Ağrılı osteoartrit in semptomatik tedavisi
- Ankilizan spondilit in semptomatik tedavisi (1, 6).

1.5.Kontrendikasyonları

Meloksikama karşı aşırı duyarlılığı bilinen kişilerde meloksikam kullanılmamalıdır. Meloksikamın asetil salisilik asitle ve diğer NSAİ ilaçlarla çapraz duyarlılık olasılığı vardır. Asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaçlar verildikten sonra astım belirtileri, burun polipleri, anjiyo-ödem veya ürtiker gelişmiş hastalar meloksikam kullanmamalıdır. Ayrıca; aktif peptik ülserasyonda, ağır karaciğer yetmezliğinde, diyaliz edilmeyen ağır böbrek yetmezliğinde, çocuklarda ve 15 yaşından küçük olan adölesan çağındakilerde, gebelerde ve emziren annelerde meloksikam kullanılmamalıdır (1, 6).

1.6. Yan Etkileri

Tüm vücutta: Allerjik reaksiyonlar, şok dahil anafilaktoid reaksiyonlar, yüz ödemi, yorgunluk, ateş, sıcak basması, malasi, senkop, kilo kaybı, kilo artışı.

Kardiyovasküler: Anjina pectoris, kardiyak yetmezlik, hipertansiyon, hipotansiyon, miyokard enfarktüsü, vaskülit, ödem.

Santral ve Periferik Sinir Sistemi: Konvülsiyonlar, parestezi, tremor, vertigo.

Gastrointestinal: Kolit, ağız kuruluğu, duodenal ülser, geğirme, özofajit, gastrik ülser, gastrit, gastroözofajeal reflü, gastrointestinal hemoraji, hematemez, hemoraljik duodenal ülser, hemoraljik gastrik ülser, intestinal perforasyon, melena, pankreatit, perfore duodenal ülser, perfore gastrik ülser, ülseratif stomatit.

Kalp hızı ve ritmi: Aritmi, palpasyon, taşikardi.

Hematolojik: Agranülositoz, lökopeni, purpura, trombositopeni, anemi.

Karaciğer ve Safra Sistemi: ALT artışı, AST artışı, bilirubinemi, GGT artışı, hepatit, sarılık, karaciğer yetmezliği.

Metabolik ve Beslenme: Dehidratasyon.

Psikiyatrik bozukluklar: Anormal rüyalar, anksiyete, iştah artışı, konfüzyon, depresyon, sinirlilik, uyuklama hali.

Solunum: Astım, bronkospazm, dispne.

Dermatolojik: Alopesi, anjiyoödem, bülloz erüpsiyon, eritema multiforme, ışığa duyarlılık reaksiyonu, pruritus, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker.

Özel duyumlar: Anormal görüş, konjunktivit, tat almada bozukluk, kulak çınlaması.

Üriner sistem: Albuminüri, BUN artışı, kreatinin artışı, hematüri, interstisiyal nefrit, renal bozukluk (2,6).

1.7. İlaç Etkileşimleri

Salisilatlar, oral antikoagülanlar, lityum, metotreksat, doğum kontrol ilaçları, diüretikler ve antihipertansiflerle birlikte kullanımında etkileşim göz önünde tutulmalıdır (1,6).

1.8. Dünyadaki Müstahzarları

Aflamid (Anchor-Meksika)	Alivian (Cazi-Brezilya)
Anflatox (Anflatox-Meksika)	Anposel (Medipharm-Şili)
Artritec (Pharlab-Brezilya)	Auricam (Collins-Meksika)
Bioflac (Cristalia-Brezilya)	Bronax (Roemmers-Arjantin)
Coxflam (Cipla-Medpro- G.Afrika C.)	Diatec (Neckerman-Brezilya)
Dolocam Plus (Rimsa-Meksika)	Dominadol (Craveri-Arjantin)
Dormeloks (Delta-Brezilya)	Ecax (Bago-Şili)
Exel (Senosianin-Meksika)	Flamatec (Uniao Quimica-Brezilya)
Flexican (Libbs-Brezilya)	Flexidol (Almirall-İspanya)
Flexium (Aventis-Belçika)	Flexiver (Maver-Meksika)
Flexol (Univer-Meksika)	Hyflex (Laboratorios Chile-Şili)

Inicox (Farmoquimica-Brezilya)	Isox (Saval-Şili)
Latonid (Abbot-İsveç)	Leutrol (Abbot-Brezilya)
Lexpram (Arlex-Meksika)	Lonaflam (Merck-Brezilya)
Loxam (Merck-Meksika)	Loxibach (Offenbach-Meksika)
Loxibest (Best-Meksika)	Loxiflam (Apsen-G. Afrika Cumhuriyeti)
Loxiflan (Farmasa-Brezilya)	Loxitan (Vianex-Yunanistan)
Loxitenk (Biotenk-Arjantin)	Masflex (Abbot-Meksika)
Mavicam (Mavi-Meksika)	Maxoflam (Liferpal-Meksika)
Meflen (Diba-Meksika)	Mel-OD (Cadila-Hindistan)
Melarthryl (Sons-Meksika)	Melflam (Cipla-Hindistan)
Melican (Ivax-Meksika)	Melodol (Raffo-Şili)
Melonan (Cifarma-Brezilya)	Melonax (Cellofarm-Brezilya)
Melosital (Silanes-Meksika)	Melotec (EMS-Brezilya)
Melox (Medochemie-Hong Kong, Singapur)	Meloxid (Klonal-Arjantin)
Meloxigran (Legrand-Brezilya)	Meloxil (Ativus-Brezilya)
Melpor (Neves-Portekiz)	Melstar (Ipca-Hindistan)
Menfloxil (Solara-Meksika)	Merapiran (Finadit-Arjantin)
Mevamox (Teuto-Brezilya)	Miogesil (GlaxoSmithKline-Arjantin)
Mobec (Boehringer Ingelheim-Almanya)	Mobex (Boehringer Ingelheim-Şili)
Mobic (Abbot-ABD; Boehringer Ingelheim ABD, İngiltere, Almanya, İtalya, İsveç, Singapur, Tayland, Malezya, Fransa, İrlanda, Güney Afrika Cumhuriyeti, Avusturya, Avustralya, Yeni Zelanda, Arjantin, Belçika, Finlandiya, Danimarka, Japonya, Norveç,)	Mobicox (Boehringer Ingelheim İsveç, Kanada, Promeco-Brezilya)
Movacox (Hexal-Brezilya)	Movatec (Boehringer Ingelheim-Brezilya)
Movalis (Arrow- Avustralya; Avustralya, Yeni Zelanda, Arjantin, Belçika, Hollanda, Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Rusya, Macaristan)	

Yunanistan)	Movicox (Boehringer Ingelheim-Hollanda)
Movoxicam (Bunker-Brezilya)	Parocin (CEPA-İspanya)
Promotion (Rayere-Meksika)	Rafree (Reddy-Malezya)
Reosan (serral-Meksika)	Skudal (White-Arjantin)
Telaroid (Cetus-Arjantin)	Tenaron (Pharma Investi-Şili; Arjantin)
Uticox (Yer-İspanya)	Ziloxican (Zimaia-Portekiz)
Zilutrol (Abbot-İsviçre)	Zix (Recalcine-Şili)

1.9. Türkiye’ deki Müstahzarları

Enflar (7,5 mg tablet) (Aset İlaç San. ve Tic. A.Ş.)
Enflar Fort (15 mg tablet) (Aset İlaç San. ve Tic. A.Ş.)
Exen (7,5 mg tablet) (Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)
Exen Fort (15 mg tablet) (Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)
Melcam (7,5 mg tablet) (Deva Holding A.Ş.)
Melox (15 mg i.m. ampul, 7,5 mg tablet) (Nobel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)
Melox Fort (15 mg tablet) (Nobel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)
Meskun Fort (15 mg tablet) (Biofarma İlaç Sanayi Ltd. Şti.)
Mobic (15 mg suppozituar, 7,5-15 mg tablet) (Sanofi Synthelabo İlaç A.Ş.)
Mone (7,5 mg tablet) (Cankat İlaç ve Tıbbi Hizmetler San. Ve Tic. Ltd. Şti.)
Mone Forte (15 mg tablet) (Cankat İlaç ve Tıbbi Hizmetler San. Ve Tic. Ltd. Şti.)
Romacox Fort (15 mg tablet) (Ali Raif İlaç San. A.Ş. ARİS)
Runomex Fort (15 mg tablet) (Yeni İlaç ve Hammaddeleri Sanayi ve Tic. A.Ş.)
Zeloxim (15 mg i.m. ampul) (Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)
Zeloxim Fort (15 mg tablet) (Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)

1.10. Meloksikam İle Yapılan Bazı Çalışmalar

Dört COX-2 inhibitörünün çözünürlüğünün nasıl arttırılabileceğinin incelendiği bir çalışmada meloksikamın, pH değeri yüksek çözücülerle çözünürlüğünün arttığı görülmüştür. Tek çözücü yerine çözücü sistemi kullanılması da meloksikamın çözünürlüğünü artırmaktadır. Farklı çözücülerle yapılan çalışmalar, meloksikamın en çok etanol: polietilen glikol 400 (1:9 h/h) karışımında çözündüğünü (4,023mg/ml) göstermiştir (28).

Meloksikamın çözünürlüğünü artırmak için taşıyıcı sistem olarak mannitolün kullanılması düşünülmüştür. Difransiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ve X-ışını difraktometrisi kullanılarak, meloksikam-mannitol ikili sisteminin karakteristiği incelenmiştir. Sonuçlar, mannitol miktarının ve meloksikamın partikül büyüklüğünün, çözünürlük oranını etkilediğini ortaya koymuştur. Mannitol ve meloksikam arasındaki adhezyonun uygun çözünürlüğe sahip fiziksel karışım oluşturmaya yetmediği görülmüş, bu nedenle eritme teknolojisi kullanılmıştır. Meloksikam için en yüksek çözünürlüğün, 10 kısım mannitolün 1 kısım ortalama 6 µm boyutundaki meloksikamla, eritme teknolojisi kullanılarak oluşturduğu karışım kristalle elde edildiği saptanmıştır (29).

Meloksikamın farmakokinetiği ile hastanın; yaşı, vücut ağırlığı ve cinsiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu amaçla yaşları 18 ila 80 arasında değişen erkek ve kadın romatoid artrit hastalarına, 3 hafta veya 6 ay boyunca, günde 7,5-60 mg arasında değişen dozlarda oral olarak meloksikam verilmiştir. Meloksikamın plazmadaki konsantrasyonu HPLC ile ölçülmüştür. Sonuçlar meloksikamın, tedavi başlangıcından 3-5 gün sonra kararlı plazma düzeyine ulaştığını göstermiştir. Çalışmanın sonuna kadar katılım sağlayan ve analizlerde tutarlı sonuçlar elde edilen 586 hastanın analiz sonuçlarına göre meloksikamın farmakokinetiği; yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyetle doğrudan ilişkili değildir (30).

Meloksikamın gamma siklodekstrinle (ME-gamma-CD) oluşturduğu kompleksin yaş granülasyon yöntemi ve doğrudan basımla tabletleri hazırlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, 6 ay boyunca hızlandırılmış stabilite çalışmaları koşullarında bekletilen tablet formülasyonlarının; stabilitesinin, etkin madde içeriğinin, dağılma zamanının, sertliğinin ve in vitro çözünme özelliklerinin uygun olduğu saptanmıştır (31).

Meloksikam sodyumun farklı penetrasyon artırıcılar kullanılarak hazırlanan jellerinin sıçan derisinden geçişi incelenmiştir. Penetrasyon artırıcı olarak, etanol, propilen glikol, mentol ve azon kullanılmıştır. Jellerin, meloksikamın terapötik konsantrasyona ulaşması için gereken $400 \mu\text{g/s.cm}^2$ 'lık akışı sağlayıp sağlamadıkları gözlenmiştir. Optimal formülasyonun penetrasyon artırıcı olarak mentolün kullanılmasıyla elde edildiği, mentolü sırasıyla azon, etanol ve propilen glikolün izlediği gözlenmiştir. In vivo çalışmalarda ise meloksikamın topikal uygulamadan 1 saat sonra plazmada tespit edilebildiği, kararlı plazma konsantrasyonuna ise 12 saat sonra ulaştığı görülmüştür. Meloksikam sodyumun, topikal uygulamasındaki biyoyaralanımı % 50,1 olarak bulunmuştur (32).

Meloksikam için reolojik ve görsel özelliklere sahip, hızlı salımını sağlayacak jeli geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla meloksikamın etil selüloz (EC) ve Olivem 900 (sorbitan olivat) içeren lipojeli ile, Carbopol ETD 2001 içeren hidrojel hazırlanmıştır. Uygun görünüş ve viskoziteye sahip jellerin difüzyon profillerini tespit etmek için franz difüzyon hücresi ve $0,45 \mu\text{m}$ 'lık gözenek çapına sahip selüloz ester membran olarak kullanılmıştır. Jellerin 0,5 g' ından pH 5,5' lik fosfat tamponuyla dolu reseptör faza geçen meloksikam miktarları 5., 10., 15. ve 30. dakikalar ile 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. saatlerde alınan örneklerle UV spektrofotometresi kullanılarak tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, meloksikamın lipojelinin daha hızlı salıma olanak verdiğini ortaya koymuştur (33).

Meloksikam içeren (%1 a/a) bir jel, piroksikam (%0,5 a/a) ve diklofenak (%1 a/a) içeren jellerle, karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda, meloksikamın topikal uygulamasının ardından farmakokinetik profili de incelenmiştir. Meloksikam, diklofenak ve piroksikamın antiinflamatuvar etkisini karşılaştırmak için karragen kullanılarak sıçanların pençesinde ödem oluşturulmuştur. Meloksikamın, piroksikam ve diklofenak'tan daha etkili bir şekilde inflamasyonu giderdiği görülmüştür. Asetik asit kullanılarak uygulanan Writhing testi ve formalin kullanılarak yapılan faz I ve faz II analjezik modelleriyle analjezik aktivite ölçüldüğünde de meloksikamın faz II ağrısında diklofenak ve piroksikamdan belirgin şekilde etkili olduğu görülmüştür. Farmakokinetik çalışmalarda ise 500 mg jel uygulamasının ardından meloksikamın zirve plazma konsantrasyonunun (C_{max}) 2. saatte $48.48 \pm 6.57 \mu\text{g/ml}$ olduğu görülmüştür. Elde edilen

sonuçlara göre meloksikam jelinin topikal uygulamasının, diklofenak ve piroksikam jellerine oranla daha etkili olduğu saptanmıştır (34).

Meloksikamın topikal y/s mikroemülsiyon formülasyonu geliştirilmeye çalışılmıştır. Denenen formülasyonlar arasından %0,375 meloksikam, %5 izopropil miristat, %25 tween 85 ve %25 etanol içeren formülasyonun en yüksek permeasyon oranına, uygun damlacık boyutuna ve viskoziteye ve yüksek elektriksel iletkenliğe sahip olduğu saptanmıştır (35).

Meloksikamın oftalmik formülasyonunun ; inflamasyonla ilişkili sitokin salımı ve oküler inflamasyon gibi COX-2 aktiviteleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Bu amaçla diklofenak ve meloksikamın oftalmik formülasyonlarının, tavşanlar üzerindeki etkileri incelenmiş, meloksikamın konjoktivadaki IL-6 ve korneadaki IL-10 salımını arttırırken diklofenak formülasyonlarının sitokinler üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (36).

Antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri nedeniyle verilen meloksikamın, köpeklerdeki gastrointestinal etkileri endoskopik yöntemle araştırılmıştır. Sonuç olarak meloksikamın gastrointestinal toksisiteye yol açmadığı saptanmıştır (37).

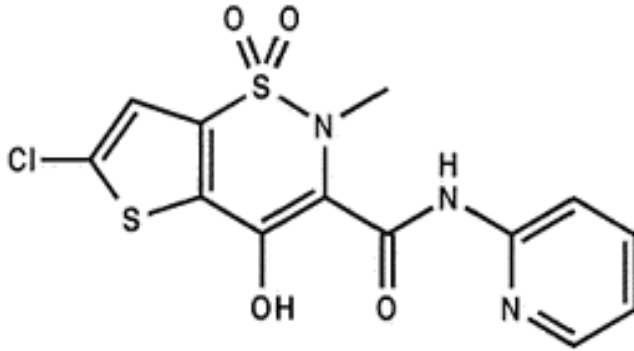
Meloksikamın kolorektal karsinomadaki metastatik karaciğer tümörü üzerindeki etkisi fareler üzerinde incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda meloksikamın antianjiojenik aktivitesinin karaciğer tümörünün gelişimine zarar verdiği ve karsinom tedavisinde etki edebileceği saptanmıştır (38).

2. Lornoksikam Hakkında Genel Bilgiler

Klortenoksam, Chlortenoxicam, CLTX, Lornoxicam, Chlorotenoxicam ve ro-13-9297 (1) olarak da bilinen lornoksikam özellikle romatoit artrit ve osteoartritte kullanılan , endolik asit sınıfı, NSAİ bir ilaçtır (1, 39, 40).

Kapalı Formülü : $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$

Açık Formülü:



6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-tieno(2,3e)-1,2 tiazin-3-karboksamid -1,1-dioksit

Molekül Ağırlığı : 371.82 g

Fizikokimyasal Özellikleri :

Lornoksikam; turuncu-sarı renkte, kristalize bir maddedir. PKa' sı 4,7 olan lornoksikamın, oktanol/fosfat çözeltisi (pH:7.4) içinde dağılım katsayısı 1,8 olarak saptanmıştır. Kloroformda ve 0,1 mol/L NaOH çözeltisinde güç çözünür. Metanolde ve asetonitrilde çok güç çözünür. Suda, yapay mide sıvısında (pH 1,2), eterde ve n-oktanolde hemen hemen hiç çözünmez ancak yapay barsak sıvısında (pH 6,8) çözünür. Lornoksikam; fizyolojik pH'ta yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir. Lornoksikamın erime derecesi 225-230 °C' dir (6).

2.1. Kalitatif Teşhisi ve Kantitatif Tayini

2.1.1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Lornoksikamın HPLC ile kalitatif ve kantitatif analizinde stok çözelti; 25 ml' lik balon jöjede 2,5 mg lornoksikamın metanolle hacmine tamamlanıp çözölmesiyle hazırlanmıştır. Mobil faz olarak asetonitril: pH 6 fosfat tamponu (60:40, h/h), kolon olarak ise Nucleosil 100-5 C₁₈; 250x 4,6 mm, 5µm kullanılmıştır. Akış hızı 1 ml/dk, dalga boyu ise 293 nm' dir .

Plazmadaki lornoksikam miktarının incelenmesi için yapılan bir çalışmada ise kolon olarak ODS Hypersil 5µm, 250 x 4,6mm ; mobil faz olarak ise pH 6 fosfat tamponu: metanol (50:50 h/h) karışımı kullanılmıştır. Bu çalışmada akış hızı 1 ml/dk, dalga boyu ise 372 nm' dir (41).

2.1.2. Spektrofotometrik Yöntem

Lornoksikamın absoransı, UV spektrofotometresi kullanılarak, 225-475 nm dalga boyları arasında incelendiğinde, en yüksek absoransı 376 nm' de verdiği tespit edilmiştir (42).

2.1.3. Voltametrik Yöntem

Lornoksikam, elektrokimyasal özelliklerinden faydalanılarak voltametre ile de analiz edilebilmektedir. Stok çözelti için; Lornoksikamın metanoldeki çözeltisi deiyonize suyla seyreltilir. 394-PAR Electrochemical Trace Analyser ve PAR 303A statik civalı damla elektrot kullanılarak, Ag/AgCl/KCl referans elektroduna karşı lornoksikam stok çözeltisinin analizi yapılmıştır (43).

2.2. Etki Mekanizması

Lornoksikamın etki mekanizması, periferde siklooksijenaz enzimini inhibe etmesine dayanır. Lornoksikam nötrofil aktivasyonunu da inhibe edebilir. Bu etkisi de antiinflamatuvar etkisine katkıda bulunur. İn vitro siklooksijenaz inhibisyonu, lökotrien oluşumunda herhangi bir artışa sebep olmaz. Prostaglandinler ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır. Lornoksikamın analjezik etkisinin prostoglandin sentezi inhibisyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte analjezik etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. NSAİİ' ler ağrı eşiğini değiştirmedikleri gibi önceden oluşturulmuş prostaglandinler üzerinde de etkili değildir. Bu nedenle lornoksikamın analjezik etkisinin periferik düzeyde olduğu düşünülmektedir. Antipiretik etkisinin hipotalamus üzerindeki santral etkisine bağlı olarak gelişen periferik dilatasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu etki sonucunda derideki kan akımı artar ve ısı kaybı olur. Böbrek fonksiyonundaki zayıflama, gastrik mukozadaki sitoproteksiyonun inhibe olması ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu da prostaglandin inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkan etkilerdir (44).

2.3. Farmakokinetik Özellikleri

Oral yolla kullanılan lornoksikam gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen absorbe olur. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Oral lornoksikamın mutlak biyoyararlanımı, eğri altında kalan alan (AUC) üzerinden hesaplandığında %90-100 arasındadır. Lornoksikam karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasından etkilenmez. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir. Plazmada değişmemiş formda ve hidroksillenmiş metabolitleri şeklinde bulunur. Hidroksillenmiş metabolitleri farmakolojik aktivite göstermezler. Plazma proteinlerine konsantrasyondan bağımsız olarak %99 oranında bağlanır.

Lornoksikam tam olarak metabolize edilir. 2/3'ü karaciğer 1/3'ü böbreklerden inaktif metabolitleri şeklinde metabolize olur. Metabolizması sitokrom P450 2C9 enzimine bağlıdır. Genetik polimorfizm nedeniyle, lornoksikamı yavaş ve hızlı metabolize eden bireyler vardır. Yavaş metabolize eden bireylerde lornoksikamın plazma düzeyi önemli ölçüde artar. Yiyeceklerle birlikte alınması maksimum plazma konsantrasyonunu (C_{max}) yaklaşık %30 düzeyinde arttırır. T_{max} değeri de 1,5 saatten 2,5

saate çıkar. Absorpsiyonu %20 oranında azalabilir. Antiasitlerle birlikte kullanımı farmakokinetiğinde herhangi bir değişikliğe neden olmaz. Yaşlı hastalarda klirensi %30-40 azalır. Yaşlı hastalar ile hafif hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda lornoksikamın farmakokinetik profilinde klirensteki azalmanın dışında herhangi bir değişiklik görülmez (45, 46, 47).

2.4. Endikasyonları

- Eklem dışı romatizmal durumların (lumbo-siyatalji) kısa süreli tedavisi.
- Postoperatif ve travmaya bağlı ağrıların kısa süreli tedavisi,
- Kronik romatizmal hastalıklar (romatoid artrit) ve dejeneratif eklem hastalıklarının (osteoartrit) akut alevlenmeleri (1, 39, 48)

2.5.Kontrendikasyonları

Lornoksikama karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde lornoksikam kullanılmamalıdır. Lornoksikam; asetilsalisilik asitle ve diğer NSAİİ' lere aşırı duyarlılığı olan hastalarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olan hastalarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olan hastalarda (serum kreatinini 300 µmol/L'nin üzerinde) , hipovolemi veya dehidrasyonu olan hastalarda, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda ve bilinen yada şüphe edilen serobrovasküler kanama durumlarında kontrendikedir (1, 6).

2.6. Yan Etkileri

Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Sistem: Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, mide bulantısı, kusma, kabızlık, gastroözofageal reflü, ağız kuruluğu, flatülans, gastrit, stomatit, peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama, iştah değişiklikleri, karaciğer fonksiyon bozuklukları

Dermatolojik: Dermatit, kaşıntı, ekimoz, alopesi

Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi: Vertigo, baş ağrısı, tad değişiklikleri, terleme, bacak krampları, parezteziler, titreme, görme değişiklikleri, uykusuzluk, yorgunluk

Görme ve işitme değişiklikleri: Konjunktivit, görme bozuklukları, kulak çınlaması

Diğer: Ödem, taşikardi, sıcaklık basması, dispne, anemi, palpasyon, miyalji, kilo kaybı (1, 6).

2.7. İlaç Etkileşimleri

Lornoksikam, antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanıldığında kanama süresinin uzamasına neden olabilir (48). Diğer NSAİİ' ler gibi kıvrım diüretiklerinin diüretik ve kan basıncı düşürücü etkisini azaltır, sülfonilüre'nin hipoglisemik etkisini güçlendirir, ACE inhibitörlerinin etkisini azaltır, lityum plazma kararlı durum seviyelerini etkileyerek lityum plazma düzeyini arttırabilir, metotreksat'ın serum düzeyleri yükseltebilir. Simetidin, lornoksikam'ın plazma konsantrasyonunun yükselmesine neden olur. Lornoksikam, digoksinin renal klirensini azaltır.

Lornoksikam karaciğerde CYP2C9 izoenzimi tarafından metabolize edildiğinden bu enzimi indükleyen rifampisin gibi ilaçlarla birlikte alındığında plazma düzeyi azalır. Spinal ve peridural anestezi uygulamasında heparin ile birlikte kullanımı spinal veya epidural hematoma riskini artırır (49).

2.8. Dünyadaki Müstahzarları

Acabel (Andromaco- İspanya, Euro-Labor Grunenthal Portekiz, Grunenthal Şili)

Artok (Nycomed- Avusturya)

Bosporon (Tedec Meiji- İspanya)

Hypodol (Ivax- Arjantin)

Lorcam (Taisho- Japonya)

Lornox (Nycomed- Avusturya)

Noxon (Formenti- İtalya)

Taigalor (Formenti- İtalya)

Telos (Nycomed- Almanya)

Xefo (Cenes-İngiltere, Nycomed- Avusturya,İsveç,İsviçre, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, Yunanistan, İsrail, Tayland, Pharmacia- Güney Afrika Cumhuriyeti)

Xefocam (Nycomed- Rusya)

2.9. Türkiye’deki Müstahzarları

Xefo 8 mg film tablet(Abdi İbrahim)

Xefo rapid 8 mg tablet (Abdi İbrahim)

Xefo 8 mg flakon (Abdi İbrahim)

2.10. Lornoksikam İle Yapılan Bazı Çalışmalar

Lornoksikamın faz I farmakokinetik çalışmaları kapsamında; genç, sağlıklı erkek gönüllülerle çalışılmış, bu amaçla günlük 4 mg lornoksikam oral ve intravenöz olarak uygulanmıştır. Uygulama sonrası gönüllülerden alınan örnekler sonucunda, plazmalarında lornoksikamın ana metaboliti olan 5'-hidroksi-lornoksikam bulunmuştur. İdrarda ise, lornoksikama rastlanmazken sadece 5'-hidroksi-lornoksikam bulunmuştur (50).

Simetidin ve ranitidin lornoksikam üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada günde iki defa alınan simetidin lornoksikamın serum konsantrasyonunu artırdığı gözlenirken ranitidin lornoksikamın farmakokinetiği üzerinde bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (51).

Transrektal prostat biyopsisinde lornoksikamın etkinliğinin incelendiği bir çalışmada; lornoksikam ve tramadolün analjezik ve rahatlatıcı etkileri araştırılmış, bu amaçla 62 hasta üzerinde yapılan çalışmada biyopsiden yarım sat önce i.v. olarak 8mg lornoksikamın pratik ve ağrıyı gidermede etkili olduğu saptanmıştır (52).

40 kişilik hasta grubu üzerinde, üretroskopik ameliyat öncesi lornoksikam kullanımının ameliyat sonrası ağrıyı gidermedeki başarısının araştırıldığı başka bir çalışmada, ameliyat öncesi i.v. olarak verilen 8 ve 16 mg lık lornoksikamın her iki dozda da ameliyat sonrası ağrıyı gidermede etkili olduğu gözlemlenmiştir (53).

Lornoksikamın basit jinekolojik operasyonlardan önce profilaktik olarak kullanılmasının değerlendirildiği bir çalışmada, 210 kişilik denek grubuna operasyondan önce oral olarak; 1 g parasetamol, 8 mg lornoksikam yada plasebo verilmiştir. Lornoksikam alan hastalarda, operasyon sonrası ağrının diğer hastalara göre belirgin bir şekilde az olduğu gözlenmiştir (54).

NSAİ ilaçların migren üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, lornoksikamın akut migren ataklarını gidermede etkili olduğu görülürken profilaktik olarak kullanımının faydalı olmadığı saptanmıştır (55).

Lornoksikamın antiinflamatuvar ve analjezik etkisi diğer NSAİ ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Bu amaçla karragen kullanılarak, sıçanlarda inflamasyon oluşturulmuştur. Sıçanlar karragen uygulamasının 25 dk öncesinde intravenöz olarak lornoksikam (10 sıçandan oluşan her grup için 0.1, 0.3, 1, 3 ve 9 mg/kg;) uygulanmıştır. Karragen uygulamasından 3 saat sonra sıçanların pençesindeki ve bileğindeki ödemli bölgelerin ölçülmesi ve c-Fos-protein düzeyinin belirlenmesiyle lornoksikamın etkileri gözlenmiştir. 9 mg/kg olan en yüksek dozun, en güçlü antiinflamatuvar etkiyi gösterdiği, 0,1 mg/kg olan en düşük dozun ise etkisiz olduğu görülmüştür. Sonuç olarak önceki çalışmalar ışığında lornoksikamın antiinflamatuvar etkinliğinin ketoprofenle benzerlik taşıdığı saptanmıştır (56).

3. Deri Hakkında Genel Bilgiler

İnsan derisi vücudun; su ve ısı kaybını düzenleyen, aynı zamanda zararlı kimyasalların ve mikroorganizmaların vücuda girişini engelleyen en büyük organıdır (57). Yetişkinlerde ortalama 1,7 m²' lik bir alanı kaplayan deri (58), toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %16 sını oluşturur (57, 59, 60). Genel olarak kalınlığı 0.5-2 mm arasında değişiklik gösterir. El içi ve ayak tabanında bu kalınlık 4-6 mm'ye kadar çıkar, göz kapaklarında ise 0.1 mm'ye kadar incelir. Deri sıcaklığı vücudun çeşitli bölgelerine göre farklılık gösterir ancak ortalama değeri 31,5 °C'dir (61,62). Deri yüzeyi derinin pH sınırın 5,2 – 5,6 aralığında olmasını sağlayan asit manto isimli bir tabakayla kaplıdır (63). Derideki kanın akış debisi 3-10 ml/dk/100 g' dır (62,64).

3.1. Derinin Görevleri:

1. Vücudu dış etkilere (güneş ışınları, sıcak, soğuk, zararlı kimyasallar, mikroorganizmalar, mekanik etkiler vb) korur.
2. Vücudun su ve ısı kaybını düzenler.
3. D vitamini sentezi deride başlar.
4. Metabolizma sonucu ortaya çıkan toksinleri terleme aracılığıyla uzaklaştırır.
5. Dokunma, basınç, ağrı, ısı, derin duyu gibi duyuların algılamasında rol oynar.
6. Langerhans hücreleri aracılığıyla immünolojik defans oluşturur.

(57, 59, 63, 65)

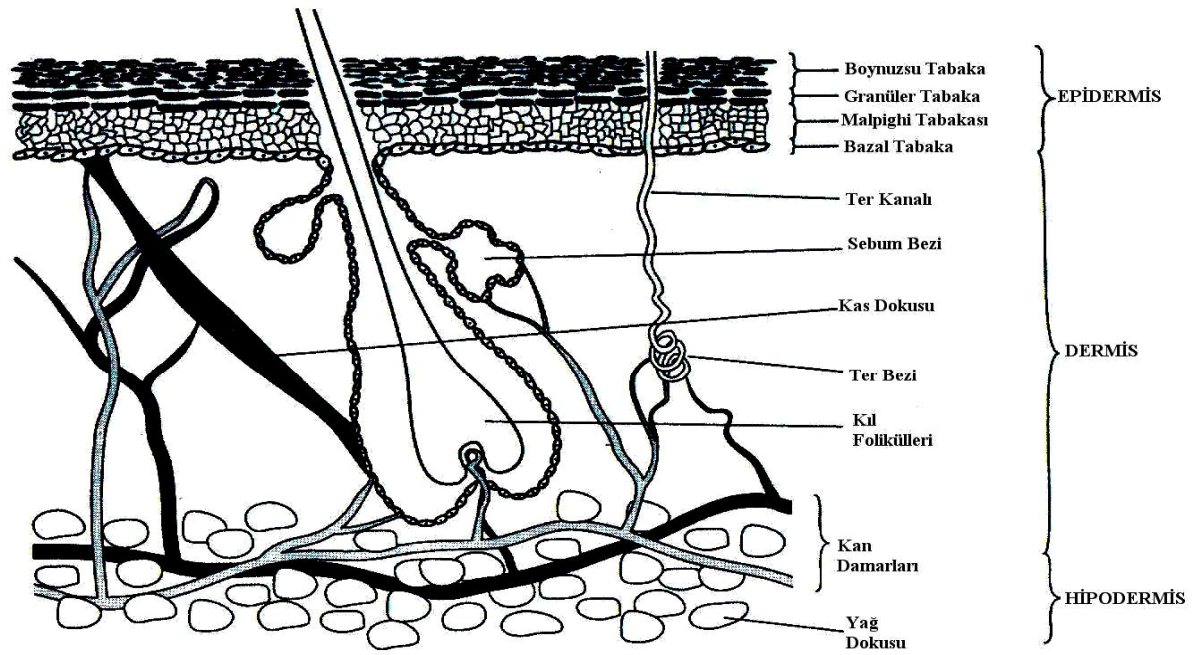
3.2. Derinin Yapısı

Deri dıştan içe doğru üç tabakadan oluşur (Şekil 2.1):

Epidermis

Dermis

Hipodermis



Şekil 2.1 : Derinin yapısı

Epidermis

Derinin en dış tabakasıdır. Epidermisin kalınlığı 150-180 μm arasındadır. Beş ayrı tabakadan oluşur.

1- Boynuzsu tabaka (Stratum korneum)

İlaçların deriden geçişinde ilk bariyeri oluşturan, epidermisin en üst tabakasıdır. Ölü epidermis olarak da adlandırılır. %70 lif yapılı polar bir protein olan keratin ve % 20 lipidden oluşur. Kalınlığı 10-20 μm arasında değişir. Keratinize olmuş, yassılaştırmış, çekirdeksiz, ölü korneositlerden oluşmuştur. Bazal tabakayı oluşturan hücrelerin boynuzsu tabaka hücrelerine dönüşmesi yaklaşık olarak 21 gün sürer (66). Bu hücreler arası bağlar gevşek olduğundan boynuzsu tabakadan dökülmeleri kolaydır.

2- Lusidum tabakası (Stratum lucidum)

Sadece el içi ve ayak tabanı gibi derinin çok kalın olduğu bölgelerde bulunan bir tabakadır. En az stratum korneum kadar penetrasyona engel oluşturan bir tabakadır (67, 68). Bu tabakayı oluşturan düzleşmiş eozinofilik hücrelerin çekirdek ve organelleri yoktur.

3- Granüler tabaka (St. granulosum)

Keratinizasyon, bu tabakayı oluşturan yassı hücrelerde başlar. Bu hücrelerin çekirdekleri kısmen atrofiktir ve sitoplazmalarında keratohiyalin granülleri mevcuttur. Granüler tabaka mukozalarda bulunmaz (67, 68).

4- Malpighi tabakası (Stratum spinosum)

Bazal tabakanın üstünde yer alan sıralı hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin sitoplazmaları, keratin filamentleri bakımından zengindir. İmmünolojik fonksiyona ve antijen oluşturma yeteneğine sahip Langerhans hücreleri de bu tabakada yer alır (68).

5- Bazal tabaka (Stratum germinativum)

Epiderminin en alt tabakasıdır. Keratinositler, melanositler ve merkel hücrelerinden oluşur. Keratin dolu hücreler olan keratinositler çoğalır ve değişime uğrayarak üst tabakaları oluştururlar. Melanositler melanin sentezlemekle görevlidirler. Merkel hücreleri, nöroendokrin ve duyuşal fonksiyonlu hücrelerdir. Bu hücreler dermise bazal zar, birbirlerine ise desmozomlarla bağlanmaktadır (62).

Dermis

1-4 mm kalınlığındaki bu tabakada yarı jel matriks görünümündedir (66). Hücre sayısı diğer katmanlara göre az olan derminin yapısındaki temel madde kollajendir. Bağ dokusunun ana unsurunu oluşturan, esnek, beyaz lifler olan kolajen; dermin sıklığı ve basınca direncini sağlar. Esneklik ve yüksek gerilme kuvvetine sahiptir (69). Dermiste kollajenin yanı sıra; elastin, hyaluronik asit, glukoproteinler ve proteoglikanlar vardır.

Proteinik yapıdaki elastinler, bağ dokusunda mikrofibrillerin arasını doldururlar. Polisakkarit yapılı hyaluronik asit de bağ dokusunun ana maddelerinden biridir. Hacminin yüzlerce katı su tutabilen hyaluronik asit derinin nemini koruyarak gergin kalmasını sağlamada ve hücre bölünmesinde görevlidir.

Kan damarları, sinir uçları, kıl ve saç folikülleri, ekrin ve apokrin ter bezleri ve sebum salgılamaktan sorumlu olan yağ bezleri dermiste bulunur. Lipid yapılı bir salgı olan sebum, kıl ve tüm deri yüzeyini ince bir tabaka halinde örter.

Dermiste bunlara ek olarak üç tip hücre bulunur: fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücreleri. Genç bağ dokusu hücreleri olan fibroblastların görevi kollajen üretmektir. Mast hücreleri salgıladığı histaminle, derinin immün yanıtta rol oynamasını sağlar. Makrofajlar ise immün yanıtta rol oynayan, kıvrımlı yüzeye sahip fagositik hücrelerdir. Makrofaj ve fibroblastlardan salgılanan epidermal faktör keratinosit oluşumunu artırarak derideki yaraların iyileşmesini sağlar (70, 71).

Hipodermis

Dermisin hemen altında bulunan hipodermis yapısındaki kollajenler sayesinde deriye esneklik sağlar. Yapısındaki yağ hücreleri ise vücudu darbelere karşı korur ve ısı yalıtımını sağlar.

4. Perkütan Absorpsiyon

Perkütan absorpsiyon; topikal olarak uygulanan bir ilaçta etkin maddenin; formülasyondan salımı, deriden penetrasyonu ve kılcal damarlara geçerek kan dolaşımına katılmasıdır (66).

4.1. Cilt Geçirgenliğinin Fizikokimyası

Perkütan absorpsiyonda 3 temel adım vardır (66):

1. İlacın sıvağdan ayrılarak stratum korneuma penetre olması
2. Difüzyon. Bu adım bağlanma özelliği ve difüze olan molekülün partikül büyüklüğüyle ilgilidir.
3. İlacın Epidermis/ Dermisten ayrılması. Bu adım da kan akışı gibi biyolojik faktörlerle ilgilidir.

İlaçların deriden absorpsiyonu pasif difüzyon ile gerçekleşir ve Birinci Fick Kanunu ile ifade edilir (72). Bu eşitliğe göre, molekül hareketi iki bölge arasındaki derişim gradiyenti “sıfır” oluncaya kadar devam eder (73). Birinci Fick Kanunu kararlı durumlarda (steady-state) geçerlidir.

$$J = -D \cdot dC / dh$$

J Birim zamanda, birim alandan geçen etkin madde miktarı ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{sn}$)

C Deriden geçen ilaç konsantrasyonu ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{sn}$)

h Stratum corneum kalınlığı (cm)

Çeşitli tabakalardan oluşan derinin her bir tabakasının ilacın geçişi için ayrı bir membran olduğu düşünülmektedir. 3 tabakadan meydana gelen bu membranın direnci şöyle açıklanmaktadır:

$$R_T = \sum R_T = R_1 + R_2 + R_3$$

R_T : Toplam direnç

R_1 : Stratum corneum direnci

R_2 : Canlı epidermis tabakası direnci

R_3 : Dermis tabakası direnci

İlaç molekülünün penetrasyonuna karşı en fazla direnç gösteren tabaka stratum corneum tabakasıdır. Dermis ise ilaçlar için bir depo vazifesi görür.

Birinci Fick kanununun geçerli olmadığı durumlarda (kararsız hal) İkinci Fick Kanunu geçerlidir (73).

$$\frac{dJ}{dt} = D \frac{d^2C}{dh^2}$$

J Birim zamanda, birim alandan geçen etkin madde miktarı ($g/cm^3/sn$)

C Deriden geçen ilaç konsantrasyonu ($g/cm^2/sn$)

t Zaman (sn)

D İlacın diffüzyon katsayısı (cm^2/sn)

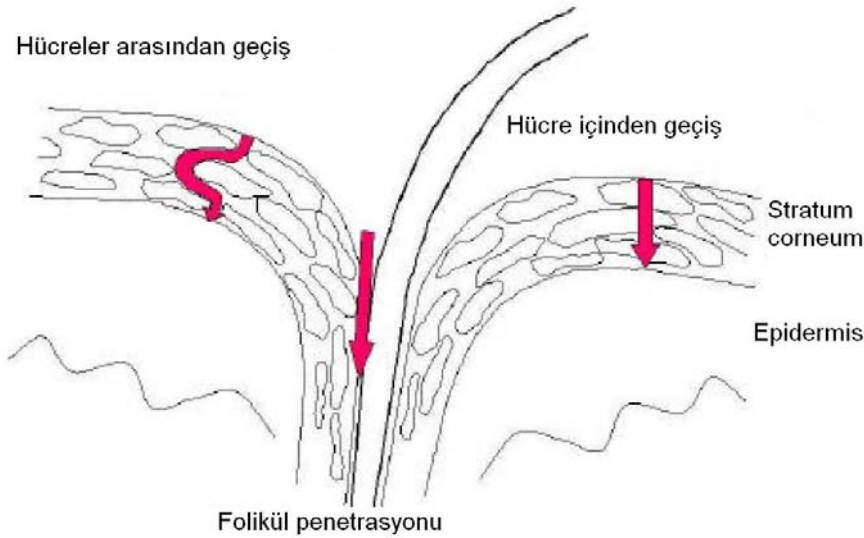
h Membran kalınlığı (cm)

4.2 Etkin Maddenin Deriden Geçiş Yolları

Etkin maddelerin deriden geçişi temel olarak 4 yolla gerçekleşmektedir.

1. Stratum korneum'dan
2. Kıl foliküllerinden
3. Ter bezlerinden
4. Yağ bezlerinden

Stratum korneum'dan geçiş, hücre içinden yada hücrelerin arasından olabilir (Şekil 2.2). Etkin maddenin hücre içinden mi hücreler arasından mı geçeceğini o maddenin hidrofilik yada lipofilik olması belirler. Hidrofilik maddeler hücre içinden, lipofilik maddeler hücreler arasından geçer.



Şekil 2.2: Etkin maddelerin deriden geçiş yolları

Hücrelerin içinden geçişte etkin maddenin geçiş hızı yavaştır. Bunun nedeni etkin maddenin hem lipid çift tabakalarından, hem de keratinositlerden geçmek zorunda olmasıdır. Bu yolla ancak çok küçük moleküllü maddeler geçebilir.

Hücreler arası yolda ise etkin maddenin öncelikle lipit faza geçmesi gerekmektedir. Bu aşamayı difüzyon aşaması takip eder.

Stratum korneum'dan geçiş hızı yavaş olan maddeler ise kıl foliküllerinden, yağ ve ter bezlerinden geçerler. Polar özellikteki maddeler genellikle bu yolla deriden geçer (74).

4.3. Topikal İlaçlarda Etkin Maddenin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler

Uygulanan maddenin konsantrasyonu

Deriden geçen etkin madde miktarı, etkin maddenin sıvıdaki çözeltisinin doygunluğuna bağlıdır. Konsantrasyon doygun çözeltinin konsantrasyonuna yaklaştıkça termodinamik aktivite artar ve madde taşıyıcıdan daha kolay uzaklaşır (66).

Sıcaklık

Etkin maddelerin büyük bir bölümünde deriden geçiş sıcaklığın artmasıyla birlikte artar. Bu durumun, sebum viskozitesinin düşmesi ve kan damarlarının genişleyerek dolaşımının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (66, 62).

Etkin maddenin partisyon katsayısı

Partisyon katsayısı, bir molekülün iki faz arasındaki dağılımının ölçüsüdür. Transdermal dağılımda partisyon katsayısının tespiti için oktanol/su dağılım katsayısından yararlanılarak maddenin stratum korneum lipitleri ile su arasındaki dağılımı sorgulanır (57). Maddenin yağ/su partisyon katsayısı ne kadar büyükse; lipid membrandan absorpsiyonu o kadar fazla olur.

Sıvının özellikleri

Kullanılan sıvı ile stratum korneum lipitleri arasındaki partisyon katsayısı, sıvının deriyi nemlendirme ve deriyi örtme özelliği, etkin maddenin deriye geçiş oranını önemli oranda etkiler (66).

Molekül büyüklüğü

Etkin maddenin molekül büyüklüğü ile deriden absorpsiyonu arasında ters bir orantı vardır. Küçük moleküllü bileşikler büyük moleküllülere oranla daha yüksek oranda penetre olurlar (62).

Derinin hidratasyonu

Derinin üzerinin örtülmesi, uygulanan sıvağın örtücü etkisiyle derinin terlemesi ve epiderminin alt tabakalarındaki suyun üst tabakalara doğru difüze olması sonucu stratum korneum hidrate olur. Derinin hidrate olması, derinin; şişmesine, yumuşamasına ve geçirgenliğinin artmasına neden olur. Normal stratum korneum % 5-15 oranında su içerirken hidrate olmuş stratum korneum % 50'ye kadar su içerebilir. Bu durumda geçirgenliği 4-5 kat artar (75, 76).

Etkin maddenin iyonizasyon derecesi ve pH

Genellikle fazla iyonize olan maddelerin yağda çözünürlüğü azalır. Bu nedenle biyolojik membranlardan zor geçerler. Asidik maddeler asit ortamdan çevreye hidrojen iyonu verip iyonlaşamayacağı için, non iyonize (yani lipid çözünürlüğü fazla) olarak bulunurlar ve bu nedenle absorpsiyonları kolaydır. Terside doğrudur; bazik maddeler, bazik ortamda non iyonize bulunur. Deri pH sı 5,2 – 5,6 olduğu için bu pH'da non-iyonize olan maddelerin deriden penetrasyonu daha yüksek oranda olur (66).

Derinin durumu

Etkin maddenin deriden geçişinde temel engel stratum korneumdur. Cilt yaralanmaları, cilt rahatsızlıkları, asitler, alkaliler ve bazı çözücülerle muamele gibi stratum korneum bütünlüğünün bozulmasına yol açan durumlarda perkütan absorpsiyon artar. UV, IR, iyonize radyasyondan etkilenmenin de penetrasyonu arttırdığı açıklanmıştır (66).

Cinsiyet ve yaş

Bebeklerin ve çocukların derisi, yaşlıların ve yetişkinlerinkine göre daha geçirgendir. Bu durum, bebeklerdeki ve çocuklardaki derinin hidrasyonunun yaşlılara ve yetişkinlere oranla daha yüksek olmasına bağlanmaktadır (75).

Tür farklılıkları

Penetrasyon çalışmalarında insan derisinin kullanılmadığı durumlarda hayvan derileri model olarak kullanılır. Ancak yapı farklılıkları göz ardı edilmemelidir. Farklı türdeki deriler ile yapılan çalışmalar sonucunda, maymun ve kobay derisinin insan derisiyle paralel sonuçlar verdiği, tavşan ve sıçan derisinin ise insan derisine oranla daha geçirgen olduğu görülmüştür (75).

Irksal farklılıklar

Örneğin Kafkas ırkı derisi zencilere göre çok az farkla da olsa daha geçirgendir (66).

Cilt metabolizması

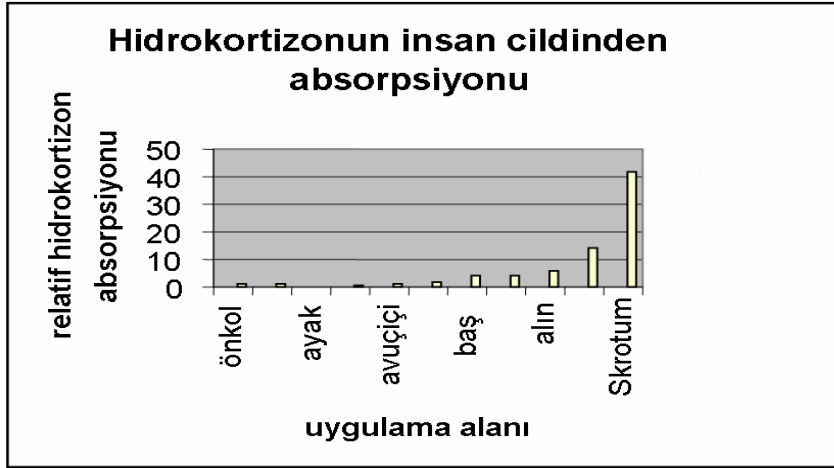
Deride birçok enzim sistemi bulunmaktadır. Özellikle canlı epidermiste yoğun olarak bulunan bu enzimlerin katalize ettiği metabolik olaylar; oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar sayesinde gerekli enzimlere kadar ulaşabilen maddeler ön ilaç gibi davranarak enzimlerle sistemik etkiye sahip bir etkin maddeye dönüşebilmektedirler (66,62).

Genetik

Perkütan absorpsiyonu etkileyen diğer özellikleri benzer olmasına rağmen, etkin maddelerin penetre olmasında bireyler arasında farklılıklar gözlenmektedir (66).

Anatomi

Etkin maddeler, vücudun farklı bölgelerinden farklı oranlarda penetre olurlar. Bunun temel nedeni stratum korneum kalınlığının vücudun farklı bölgelerine göre çeşitlilik göstermesidir (66). Örneğin hidrokortizon ayak tabanından hemen hemen hiç penetre olmazken skrotumda % 42 oranında penetre olur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Hidrokortizonun vücudun farklı bölgelerinden relatif absorpsiyonu

4.4. Perkütan Absorpsiyonun Ölçüm Metodları

Perkütan absorpsiyon in vivo ve in vitro yöntemlerle ölçülebilmektedir. İn vivo yöntemlerde canlılar üzerinde in situ olarak işlem yapılırken in vitro yöntemlerde belirli standartlara göre hazırlanan deri parçaları veya suni membranlar kullanılır.

In Vivo Yöntemler

Farmakolojik cevabın gözlenmesi: Etkin maddenin canlı dokuya ulaştığında meydana getirdiği, ödem giderme (34), vazodilatasyon, vazokonstriksiyon (77) gibi farmakolojik reaksiyonların ölçülmesine dayanır (73).

Fizyolojik cevabın gözlenmesi: Etkin maddenin canlı dokuya ulaştığında allerji, ter bezi sekresyonu gibi fizyolojik reaksiyonların ölçülmesine dayanır (73).

Vücut dokularının ve sıvılarının analizi: Bu yöntem; doku biyopsileri, idrar, kan, feçes analizleriyle etkin madde ve/veya metabolitlerinin ölçümüne dayanır (78).

Derinin fiziksel özelliklerinin tayini: Derideki su kaybının, ısı değişimlerinin, derinin mekanik özelliklerinin tayinine dayanan bir yöntemdir (73).

Sıvıdan eksilen etkin madde tayini: Sıvı miktarının dış etmenler (ısı etkisiyle buharlaşma, ter vb) nedeniyle azalmasından dolayı sağlıklı bir yöntem değildir. Etkin madde miktarındaki azalma, etkin maddenin sistemik dolaşımında değil deri yüzeyinde yada stratum korneum'da bulunduğunu da gösterebilir (73).

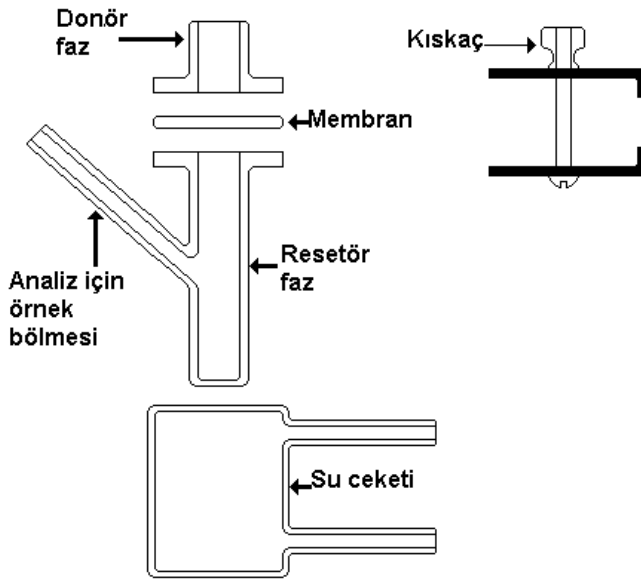
In Vitro Yöntemler

Perkütan absorpsiyonun in vitro ölçümü için difüzyon hücreleri kullanılır. Bunlar temel olarak biri donör fazı, diğeri reseptör fazı içeren iki bölümden oluşur. Bu iki bölüm arasında bir deri parçası yada suni bir membran bulunur. Difüzyon çalışmalarında kullanılan deri; insan derisi yada sıçan, domuz gibi bir hayvanın derisi olabilir (79). Kullanılan suni membranlar ise; selüloz asetat, selüloz nitrat, silikon, kauçuk, izopropil miristat vb olabilir (80, 81, 82).

Difüzyon hücrelerinin yan yana tipte olanları T yada L şeklindedir. Bunların ilk örneği Wurster tarafından geliştirilen difüzyon hücresidir. Bu ilk difüzyon hücresinin dezavantajı karıştırıcı sistemi hesaba katmamasıdır. Flynn ve Smith tarafından geliştirilen difüzyon hücresi ilk hücre gibi camdan değil pirinçten yapılmıştır. Karıştırıcı sistemin dahil edildiği bu hücrenin dezavantajı ise fazla miktarda membran kullanımını gerektirmesidir. Southwell ve Barry tarafından getirilen yan yana tipteki cam difüzyon hücresinin iki odacığı vardır. Her iki odacık da manyetik karıştırıcılar kullanılarak karıştırılmaya olanak sağlar ancak difüzyon alanı kısıtlıdır (78). Astley ve Levine'in tasarladıkları difüzyon hücresinde manyetik karıştırıcının yanı sıra reseptör odacıkta akış sistemi mevcuttur. Valia-Chien'in tasarladığı difüzyon hücresinin avantajı ise daha önceki difüzyon hücrelerinden farklı olarak sıcaklık kontrolünü sağlayacak ceket sistemine sahip olmasıdır (73).

Franz Difüzyon Hücresi

In vitro difüzyon çalışmalarında en çok kullanılan alet Franz tipi difüzyon hücresidir (Şekil 2.4). Franz difüzyon hücreleri; dikey, yatay yada bir çoğu bir arada çalışacak şekilde tasarlanmış olabilirler (78). Reseptör fazın etrafında sıcaklığın sabit kalmasını sağlayan bir ceket vardır. Donör fazdan reseptör faza geçen madde miktarı ölçülerek zamana karşı grafiğe geçirilir.



Şekil 2.4: Franz difüzyon hücresi yapısı

4.5. Penetrasyon Arttırıcılar

Penetrasyon, dokudan geçiş anlamına gelir (57). Topikal ilaç formülasyonları hazırlanmasını kısıtlayan şey deriden geçişin zorluğu, özellikle de stratum korneumun oluşturduğu bariyerdir. Bu nedenle ilaçların deriden geçişini artırmak için penetrasyon arttırıcıların formülasyona eklenmesi gerekmektedir. Penetrasyon arttırıcı madde: stratum korneum'daki lipit tabakalarının yapısını bozarak yada etkin maddenin stratum korneum'daki çözünürlüğünü artırarak etki edebilir (83).

İdeal bir penetrasyon artırıcı:

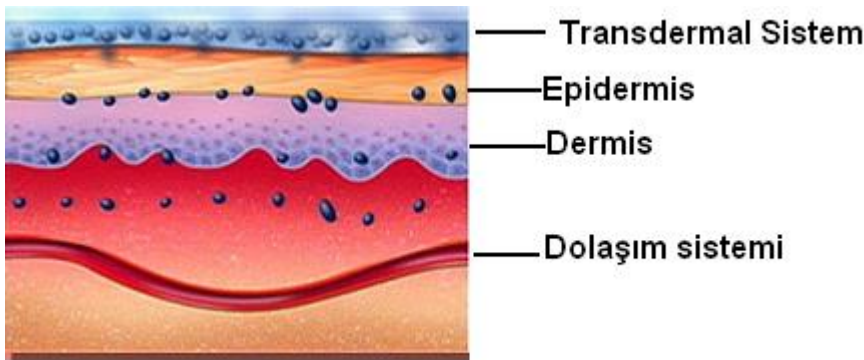
1. Formülasyondaki diğer maddelerle geçimli olmalıdır.
2. Toksik ve allerjen olmamalıdır.
3. Deri üzerinde kolaylıkla yayılmalı, deride rahatsız edici bir his oluşturmamalıdır.
4. Deriden uzaklaştırıldığında deri eski özelliklerine dönmelidir.
5. Renksiz, kokusuz olmalıdır.
6. Uygulama sırasında etkisini hemen göstermelidir.

Penetrasyon Arttırıcı Maddeler:

Azon, su, hidrokarbonlar, alkanoller, ketonlar, asitler, esterler, alkil amino asitler, amidler, üre ve analogları, aromatik bileşikler, sülfoksitler, siklik karbonhidratlar, steroidler, heterosiklik bileşikler

5. Transdermal Terapötik Sistemler Hakkında Genel Bilgiler

Transdermal terapötik sistemler; bir yada daha fazla etkin madde içeren, deriye yapıştırılmak suretiyle kullanılan, esnek preparatlardır (7). Deriden geçişe olanak sağlamalarının yanı sıra hastalar tarafından uygulanmalarının kolay olması transdermal sistemleri cazip kılar (8). Uygulama bölgeleri genellikle göğüs, kol içi ve kulak arkası olan transdermal sistemlerde hedeflenen sistemik etkidir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Etkin maddenin transdermal sistemlerden dolaşıma geçişi

5.1. Transdermal terapötik sistemlerin avantajları:

1. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kontrollü salımını mümkün kılması
2. Oral yolla alındığında gastrointestinal yan etkilere yol açabilecek ilaçların uygulanmasına olanak sağlaması
3. Parenteral uygulamanın meydana getirdiği rahatsızlıklara yol açmaması
4. Uygulamasının ve uygulamanın sona erdirilmesinin kolay olması
5. İlaç salımını kontrollü bir şekilde olduğu için gereğinden fazla yada düşük dozda ilaç salımını engellemesi
6. Kusma vb rahatsızlığı nedeniyle oral yolla ilaç alamayan hastalarda kullanılabilmesi.
7. Terapötik indeksi dar olan ilaçlar için alternatif bir uygulama yolu oluşturması

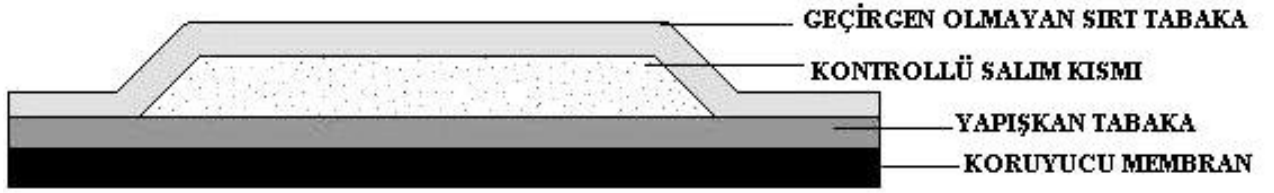
8. İlacın direkt olarak dolaşıma geçmesi sayesinde hepatogastrointestinal ilk geçişe olanak vermemesi

5.2. Transdermal Terapötik Sistemlerin Dezavantajları:

1. Deri üzerinde bölgesel irritasyona yada allerjik reaksiyonlara yol açabilmesi
2. Maliyetlerinin normal preparatlara göre fazla olması
3. Bazı ilaçlar deri üzerinde metabolize olduğu için bu tip ilaçlar için uygun olmaması
4. Etkin maddelerin büyük bir kısmının molekül boyutu (500 Daltondan az olmalı) ve partisyon katsayısı (10-1000 arası olmalı) deriden geçişlerine olanak sağlamadığı için her maddeye uygulanabilmelerinin söz konusu olmaması
5. Kanda yüksek seviyede bulunması gereken ilaçlar için uygun olmaması
6. Bireyler arası perkütan absorpsiyon farklılık gösterdiğinden ilacın dolaşıma geçişinin de bireyler arasında farklılık gösterebilmesi
7. Deriden emilim süresi diğer uygulamalara göre daha uzun sürdüğü için akut uygulamalar için uygun olmaması

5.3. Transdermal Terapötik Sistemlerin Kısımları

Transdermal terapötik sistemler temel olarak geçirgen olmayan sırt tabakası, kontrollü salım kısmı, yapışkan tabaka ve koruyucu membrandan oluşmaktadır (Şekil 2.6). Bu tabakalarda kullanılan polimerlerin ilaçla uyumlu olması gerekmektedir (84, 85).



Şekil 2.6: Transdermal terapötik sistemlerin genel yapısı

Geçirgen olmayan sırt tabakası

Transdermal terapötik sistemleri dış etkilerden koruyan ve sistemin bütünlüğünü sağlayan tabakadır (86). Geçirgen olmayan filmi oluşturmak için: etilen vinilasetat, polivinil klorür, polietilen, polipropilen, alüminyum folyo, naylon ve poliesterler kullanılabilir (87).

Kontrollü salım kısmı

Polimer, ilaç, sıvağ ve penetrasyon artırıcı bu kısımda bulunur (86).

Yapışkan tabaka

Transdermal terapötik sistemin deri üzerinde kalmasını sağlayan tabakadır (86). Bu amaçla silikonlar, akrilatlar ve kauçuklar kullanılabilir (87).

Koruyucu membran

Yapışkan tabakayı koruyan membrandır. Sistemin dış ortamla temasını engeller. Bu amaçla opaklanmış poliesterler, polietilen kaplanmış kağıt, poliester floropolimer, fluoroslikon, perflorokarbon ve alüminyum varak kullanılabilir (88).

5.4. Transdermal Terapötik Sistemlerin Tipleri

Transdermal terapötik sistemlerde, ilacın salımını kontrol etmek ve deriden geçiş oranını artırmak için pek çok teknoloji geliştirilmiştir.

Bu sistemlerin hazırlanmaları temel olarak (87):

- İlacın hazırlanması
- İlaç kısmının depo, matriks yada adhezif kısım ile karıştırılması
- Film oluşturacak şekilde dökülüp kurutulması
- Geçirgen olmayan sırt tabakası, yapışkan tabaka gibi yapısal içeriğin eklenmesi
- Kuru olarak istenilen boyutta kesilmesi
- Paketleme

şeklinde özetlenebilir.

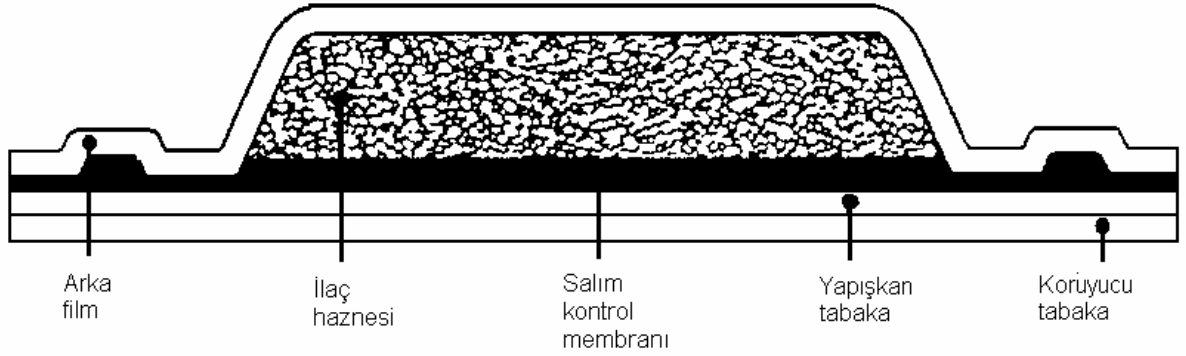
Transdermal terapötik sistemler 4 gruba ayrılır (8):

1. Membran Denetimli Sistemler

Bu sistemlerde ilaç deposu ilacı geçirmeyen sırt tabakası ile ilaç salımını kontrol eden polimerik membran arasındadır. Depo şeklinde ilaç serbestleştiren bu sistemlerde ilacın salım hızı, salımı kontrol eden membranın kalınlığını yada ilaç deposu formülasyonunu değiştirerek ayarlanabilir. İlacın salımını kontrol eden polimerik membran gözeneksiz yada mikrogözenekli olabilir. Bu membranın dışında, ilaçla uyumlu, allerjik olmayan ve sistemin uygulanmasına olanak veren bir tabaka bulunur (8). Bu tabakayı oluşturmak için silikon, poliakrilat gibi yapışkan bir polimer kullanılır.

Bu tür transdermal sistemlere örnek olarak Transderm- Nitro, Catapress-TTS ve Estraderm verilebilir (Şekil 2.7). Örneğin bu prepatlardan Estraderm ilaç deposu olarak estradiolün etanoldeki çözeltisini içermektedir. Salım hızını kontrol eden membran etilen vinil asetat kopolimeriden, yapışkan tabaka ise silikondan hazırlanmıştır.

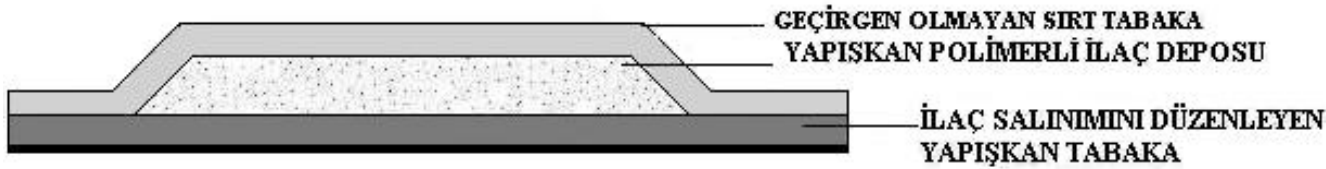
Estraderm deriye yapıştırıldıktan 4 saat sonra etkili konsantrasyona ulaşır, 8. saatte de kararlı duruma geçerek 4 gün boyunca ilaç salımını sürdürür.



Şekil 2-7: Estraderm'in yapısı

2. Adhezif Difüzyon Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde depo kısmı, ilacın yapışkan bir polimer içinde dağıtılmasıyla hazırlanır (8). En üstte geçirgen olmayan sırt tabakası, onun altında ilaç depo kısmı, en altta ise ilacın salımının kontrolünü sağlayan yapışkan membran bulunmaktadır (Şekil 2.8). İlacın kontrollü salımından, hem ilacın içinde bulunduğu matriks hem de yapışkan tabaka sorumludur. Bu sistemlere örnek olarak nitroglicerinin içeren Deponit (Pharmaschwartz) verilebilir.



Şekil 2.8: Adhezif difüzyon kontrollü sistemlerin yapısı

3. Matriks Dispersiyon Tipi Sistemler

Bu sistemler, ilacın homojen olarak hidrofilik yada lipofilik bir polimer içinde dağıtılmasıyla oluşturulur. Bu karışım belirli standartlardaki kalıplara dökülerek istenilen kalınlığa ve alana sahip depo kısmı elde edilir (8). Matriks deponun dış kısmı geçirgen olmayan sırt tabakasıyla kaplanır. Sistemin deriye yapışmasını sağlayacak olan yapışkan tabaka ise matriks deponun çevresini bir şerit gibi sarar. Dispersiyon tipi ilaç serbestleştiren bu sistemlerde ilaç salımı sistemin yüzey alanıyla orantılıdır. Bu sistemlere örnek olarak, nitrogliserinin 24 saat boyunca serbestleşmesine olanak veren Nitro-Dur verilebilir. Nitro-Dur'da nitrogliserin, su ve gliserin karışımındaki PVA ve PVP'nin kopolimerizasyonu içinde dağıtılmıştır. Preparatın dışı örtücü bir tabaka ile örtülüdür.

Matriks dispersiyon sistemlerinde polimer ; poliisobutilen, poliakrilat, silikon gibi basınçla deri üzerine yapışabilen bir polimer de olabilir. Bu sistem kendiliğinden deri üzerine yapışabileceği için yapışkan bir tabakaya ihtiyaç olmayacak, böylelikle daha ince bir transdermal sistem elde edilecektir (Şekil 2.9).



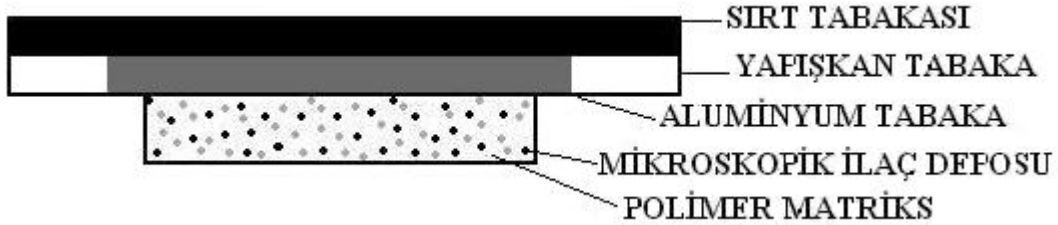
Şekil 2.9: Matriks dispersiyon tipi sistemlerin yapısı

4. Mikrorezervuar Sistemler

Bu sistemlerin depo kısmını oluşturmak için önce ilaç, suda çözünen bir polimerin sudaki çözeltisinde homojen olarak dağıtılır. Daha sonra bu karışım, dimetil siloksan gibi lipofilik bir polimerde kuvvetli bir şekilde karıştırılarak ilacı sızdırmayan mikroskopik küreler elde edilir. Elde edilen mikronize ilaç küreleri içeren dispersiyon sertleştirilerek istenilen kalınlığa ve alana sahip depo kısmı elde edilir. Bu sistemlerde sırt tabakasına ek olarak alüminyum içerikli örtücü bir tabaka daha vardır (Şekil 2.10).

Bu sistemlerde ilacın salımı, ilacın hidrofilik kısımdaki ve polimer matriksteki çözünürlüğüne bağlıdır.

Bu sistemlere örnek olarak, etkin madde olarak nitrogliserin içeren Nitrodisc verilebilir (87, 89, 90).



Şekil 2.10: Mikrozervuar sistemlerin yapısı

5.5. Transdermal Sistemlerde Kullanılan Polimerler

Transdermal sistemlerde kullanılan polimerler elde edildiği kaynağa göre 3 gruba ayrılır: Doğal polimerler, yarı sentetik polimerler ve sentetik polimerler.

Doğal Polimerler : Proteinik yapılı: kollajen, jelatin, albumin; polisakkarit yapılı: kitozan, agar, aljinat tuzları, dekstran, glisirizin, arap zımkı ve kitre zımkı;

Yarı Sentetik Polimerler : Hidroksipropil metil selüloz (HPMC), metil selüloz (MC), etil selüloz (EC), karboksimetil selüloz (CMC), hidroksietil selüloz (HEC) gibi selüloz türevleri

Sentetik Polimerler : Karbomerler (Carbopol) , polietilen, polisitren, polivinil klorür, poliester, poliamit, poliüre, poliüretan, polihidroksietil metakrilat

5.5.1. Polimerlerin Transdermal Terapötik Sistemlerde Kullanılması İle İlgili Bazı Çalışmalar

Ampisilin sodyum içeren membran denetimli transdermal bir sistem hazırlanmasıyla ilgi çalışmada, doğal ve yarı sentetik polimerler kullanılarak uygun formülasyon oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada kullanılan polimerler; CMC Na, HPMC, MC, selüloz asetat ftalat, kitozan ve sodyum aljinattır. Oluşturulan transdermal sistemler, başta etkin madde polimer geçimliliği olmak üzere, çeşitli in vivo ve in vitro parametrelere göre değerlendirilmiştir (91).

İlaç salımını kitozan tabakasıyla düzenleyen transdermal sistemlerden, etkin madde salımının in vivo ve in vitro yöntemlerle değerlendirildiği bir çalışmada, model madde olarak lidokain hidroklorür seçilmiştir. Lidokain hidroklorürün farklı kitozan tabakalardan salımı, in vitro olarak Franz difüzyon hücresiyle kontrol edilmiştir. İn vivo değerlendirme ise gönüllülerin sol koluna yapıştırılan transdermal sistemlerin anestezi etkisinin gözlenmesi yoluyla yapılmıştır (92).

Oral yolla alındığında, ilk geçiş etkisi nedeniyle düşük biyoyaralanıma sahip olan (<%10) propranolol'ün CMC Na polimeri kullanılarak transdermal formülasyonları hazırlanmıştır. Elde edilen formülasyonların in vitro çalışmalarında Franz difüzyon hücresi kullanılmıştır. Formülasyonların deri üzerinde irritasyon yapıp yapmadığı in vivo olarak sıçanlar üzerinde denenmiştir (93).

Verapamil hidroklorür'ün; HPMC, EC, Eudragit RL100 ve Eudragit RS100 polimerleri kullanılarak, matriks tipi transdermal formülasyonları hazırlanmıştır. Yapılan in vitro çalışmalarda, verapamil HCl'nin tüm filmlerde, 24 saat süreyle kontrollü bir şekilde salındığı ve salımlarının 0. derece kinetiğine uyduğu gözlenmiştir. Tavşanlarda yapılan in vivo çalışmalarda ise; Eudragit RL100 ve HPMC (8:2 a/a) karışımıyla hazırlanan transdermal sistemlerden salınan verapamil HCl'nin 24 saat boyunca uygun plazma seviyesinde olduğu gözlenmiştir (94).

Propranolol'ün kontrollü salımını sağlamak için, farklı oranlarda HPMC kullanılarak matriks tipi transdermal sistemleri geliştirilmiştir. Formülasyonların in vitro çözünme karakterleri Cygnus Sandwich Patch Holder kullanılarak değerlendirildiğinde, filmlerdeki salım kinetiğinin Higuchi kinetiğine uyduğu görülmüştür. Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen in vivo çalışmalar, plazmadaki ve idrardaki propranolol ve metabolitlerinin miktarları ölçülerek yürütülmüştür (95).

Karaman kimyonu yağı, limon yağı, nane yağı, hint limonu yağı ve sitronel yağının penetrasyon artırıcı etkilerinin incelendiği bir çalışmada, etkin madde olarak salisilik asit, polimer olarak ise MC ve HPMC içeren transdermal sistemler kullanılmıştır. Çalışmada permeasyon özelliği sıçan derisinin iki katı olan keçi derisi kullanılmıştır. Penetrasyonu en fazla artıran yağın karaman kimyonu yağı olduğu, HPMC kullanılarak oluşturulan formülasyonların ise salisilik asit'i 0. derece kinetiğine göre salarak, istenen salım profilini sağladığı saptanmıştır (96).

12-48 saat süreyle kontrollü bir şekilde nikotin salımını sağlayacak transdermal sistem üzerine yapılan çalışmada, salım kontrol membranı için polivinil alkol, ilaç depo kısmı için Carbopol 934 ve Carbopol 940 kullanılmıştır. Carbopol 934 kullanılarak oluşturulan formülasyonun, 0. derece kinetiğine uygun nikotin salımına olanak verdiği saptanmıştır (97).

Carbopol 934 ve silikon polimerler kullanılarak oluşturulan bukkal transdermal sistemlerin biyoadhezif özellikleri, tavşanın bukkal mukozası kullanılarak karşılaştırılmıştır (98).

5.6. NSAİİ İçeren Transdermal Terapötik Sistemlerle İlgili Bazı Çalışmalar

Laparoskopik jinekolojik operasyon geçiren hastalarda diklofenak içeren transdermal formülasyonların analjezik etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla rastgele seçilen hastalar iki gruba ayrılmış, ilk gruba diklofenak transdermal formülasyonu uygulanırken, ikinci grup olan kontrol grubuna plasebo uygulanmıştır. Hastaların operasyondan; 6, 12 ve 24 saat sonraki ağrı şiddetleri saptanmıştır. Ağrının giderilmesiyle ilgili olarak 6. saatte iki grup arasında kayda değer bir fark olmamıştır. 12. ve 24. saatlerde ise diklofenak uygulanan grubun ağrısının belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmiştir. 36. saatte, diklofenak grubunun %35' inde analjezik kullanılmasına gerek görülürken kontrol grubunda bu oran %71,7' dir. Hastaların hastaneyi terk etme süreleri de farklılık göstermiştir. Diklofenak grubu için süre 28 ± 5 saatken kontrol grubunda 39 ± 3 saattir. Sonuç olarak diklofenak'ın transdermal uygulamasının operasyon sonrası analjezik tedavi için uygun olduğu ve laporoskopik jinekolojik operasyon geçiren hastaların hastanede kalma sürelerini azalttığı saptanmıştır (9).

Diklofenak sodyum'un, yardımcı madde olarak kapsaisin ve hiyosiyamin içeren, piyasadaki transdermal terapötik preparatı, HPLC kullanılarak değerlendirilmiştir. Diklofenak, adhezif bant kısmından ayrıldıktan sonra etanol, pH 6,5 fosfat tamponu ve tetrabütilamonyum iyodür mobil fazı kullanılarak teşhis edildiği bildirilmiştir (10).

İbuprofen içeren, tek tabakalı transdermal formülasyonunun yapılabilişliği araştırılmıştır. Bu amaçla, düşük moleköl ağırlıklı yardımcı maddeler olan, Propilen glikol (PG), Cremophor EL ve Cremophor RH ve metakrilik asitin iki kopolimeri Eudragit® E, (EuE), ve Eudragit® RL (EuRL) kullanılmıştır. Formülasyonların performansı; ilaç salımı ve insan stratum korneumu ve epidermisinden permeasyon profillerine göre değerlendirilmiştir. İbuprofen ve yardımcı maddeler arasında geçimsizlik olup olmadığı, ATR–FT-IR spektroskopisiyle incelenmiştir. PG' ün ibuprofenin kristalizasyonunu, permeasyonunu etkilemeden 50 güne kadar engellediği, buna karşın EuE'nin ibuprofen kristalizasyonunu engellediği fakat in vitro salım oranını azalttığı saptanmıştır (11).

Çok merkezli klinik bir çalışmada, antiinflatuvar ve analjezik bir madde olan bifenilasetikasit'in (BPAA) transdermal formülasyonunun, ekstremitte travmalarına etkisi ve kullanışlılığı incelenmiştir. Hastaların %89,1' inde orta yada iyi sonuç elde edilmiştir. Ayrıca hastaların hiç birinde yan etki görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda, BPAA'nın transdermal formülasyonunun tramvaya bağlı semptomları gidermede faydalı olduğu saptanmıştır (99).

6. Jeller Hakkında Genel Bilgiler

Jeller küçük katı madde veya çözünmeyen parçacıkların sıvı ortamda dağılmasıyla oluşan kolloidal sistemlerdir (100). Kolloidal anorganik partiküller jel yapısı içinde üç boyutlu ağ oluştururlar. Doğal yada sentetik polimerler olan büyük moleküller ise birbirlerinin zincirleriyle temasta olarak jel yapısını oluştururlar (101).

Su yada organik çözücüde yoğunlaştırılmış; doğal zamklar (kitre, guar vb) , yarı sentetik materyal (MC, CMC, HEC vb) sentetik materyal (karbomer, karboksivinil polimer vb) veya kil (silikat, hektorit vb) jel sıvağını oluşturabilir (57). Genel olarak lokal etki amacıyla kullanılan jellere, sıvağın ve etkin maddenin yapısına bağlı olarak; antimikrobiyal koruyucu, antioksidan, stabilite sağlayıcı, emülsiyon oluşturucu, viskozite ve penetrasyon artırıcı maddeler eklenebilir (101).

Jeller sıvağlarına göre veya tek fazlı ya da iki fazlı olmalarına göre sınıflandırılabilirler (8).

Sıvağlarına Göre Jeller:

Hidrojeller

Polimerlerin su içinde çözünmesi yada dağılmasıyla oluşan jellerdir (102, 103, 104).

Organojeller

Organojellerde sıvağ olarak su yerine; alkoller, mineral yağlar gibi organik sıvılar kullanılmaktadır (105, 106, 107, 108).

Fazlarına Göre Jeller:

Tek Fazlı Jeller

Tek fazlı jellerde organik moleküller sıvı fazda tamamen çözülmüş durumdadır. Tek fazlı sistemleri oluşturan polimerler karbomer gibi senetik yada kitre, guar zamkı gibi doğal bir makromolekül olabilir. Bu tip sistemlerde en çok kullanılan çözücü sudur. Su haricinde mineral yağlar ve alkoller de kullanılabilirler.

İki Fazlı Jeller

İki fazlı jeller, küçük anorganik moleküllerin sıvı fazda dayanıksız bir ağ yapısı oluşturmalarıyla meydana gelir. Bu moleküller alüminyum hidroksit jelinde olduğu gibi suda çözünmezler.

6.1. Jellerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler

1. Doğal Polimerler

a) Proteinler

Kollajen ve jelatin proteinik yapıları jel polimerlerine örnektir. Kollajen % 0,1-0,3 oranlarında bile jel oluşturma kapasitesine sahip hayvansal bir kopolimerdir (109, 110). Jelatin ise hayvansal kollajenin asit (Jelatin A) ya da alkali (Jelatin B) ile hidroliziyle elde edilen ve % 50'ye varan oranlarda kullanılabilen bir polimerdir (111, 112).

b) Polisakkaritler

Kitozan, kabuklu hayvanlarda ve böceklerde bulunan kitinden elde edilir. Düşük pH larda jel oluşturur (113, 114).

Deniz ürünlerinden elde edilen agar %0,1 gibi düşük bir oranda bile jel oluşturabilen bir polimerdir (115, 116).

Agar gibi deniz ürünlerinden elde edilen alginatların Na ile oluşturduğu tuzu suda çözünen jeller oluştururken, Ca tuzu suda çözünmeyen jeller meydana getirir (117, 118, 119).

Glisirizin, arap zıkkı ve kitre zıkkı da polisakkarit yapıları jel polimerlerine örnek olarak verilebilirler (120).

2. Yarısentetik Polimerler

CMC Na, HPMC, MC, HPC, HEC gibi selüloz türevleri bu grupta yer alır (121, 122, 123).

3. Sentetik Polimerler

Carbopol, akrilik asitin yüksek molekül ağırlıklı sentetik polimeridir. Jelleştirici ajan olarak % 0,5-2 oranlarında kullanılır (4, 124).

Polivinil alkol (PVA) %10- 15 oranlarında jel oluşturlar (73, 125, 126) .

Poloksamer %15- 20 oranında jel oluşturur (73, 127) .

Poliakrilamit % 4- 10 oranlarında jel oluşturur (73, 128, 129) .

6.2. NSAII İçeren Jeller Üzerinde Yapılan Bazı Çalışmalar

Yapılan bir çalışmada; ibuprofen, diklofenak, indometazin, bazı salisilatlar, etofenamat ve piroksikam gibi NSAII'ların topikal kullanımlarının osteoartritli hastalardaki analjezik etkilerinin araştırıldığı bildirilmiştir (130).

Oksikam grubu bir NSAII olan piroksikam üzerine yapılan bir çalışmada; antiinflamatuvar özelliği nedeniyle topikal olarak kullanılan Verbana officinalis'in %3'lük jeli ile piroksikam jeli karşılaştırılmıştır. Bu amaçla karragen enjekte edilen bölgelere 3 saat sonra piroksikam ve verdana officinalis jelleri sürülerek iki jelin de benzer etki gösterdikleri saptanmıştır (131).

Yapılan başka bir çalışmada ise, piroksikamın β -siklodekstrin ile inklüzyon kompleksinin HPMC içindeki jeli hazırlanmıştır. β -siklodekstrin inklüzyon kompleksi oluşturulmasının piroksikamın polimer matriksten difüzyonunu artırdığı saptanmıştır (132).

Piroksikamın polioksamer 407 jelinin derideki permeasyonunu artırmak için penetrasyon artırıcı olarak yağ asitleri denenmiştir. Franz difüzyon hücresi kullanılarak yapılan çalışmada %1' lik piroksikam jeli için en uygun penetrasyon artırıcının linoleik asit olduğu bildirilmiştir (133).

Yapılan bir çalışmada piroksikamın carbopoldeki %1' lik jeli hazırlanarak viskoelastik özelliklerinin incelendiği bildirilmiştir (134).

Homeopatik jellerin ve piroksikamın dizdeki osteoartritteki etkisi üzerine yapılan çalışmada her iki gruba da 4 hafta boyunca günde 3 defa 1 g'lık jel uygulandığı bildirilmiştir (135).

Bir diğerk çalışmada piroksikamın %1' lik kremi ile polimeri HPC olan % 0,5' lik jelinin selüloz membrandan geçişleri karşılaştırmış, piroksikamın jel formülasyondan daha yüksek oranda salındığı saptanmıştır (136).

Yapılan bir çalışmada, piroksikamın %0,5' lik jelinin yumuşak doku hasarlarındaki etkisi bildirilmiştir (137).

Bir diğerk oksikam grubu NSAII olan tenoksikam ile yapılan bir çalışmada ise; oleik asit ve propilen glikolün tenoksikamın perkütan absorpsiyonu üzerindeki etkisini incelemek için tenoksikamın β ve γ siklodekstrinlerle olan inklüzyon komplekslerinin kullanılarak Franz difüzyon hücresiyle çalışıldığı bildirilmiştir (138).

Tenoksikamla yapılan başka bir çalışmada; toksikamın β ve γ siklodekstrinlerle inklüzyon kompleksi oluşturularak carbopol jelleri hazırlanmış, Franz difüzyon hücresinde selüloz nitrat membran ve sıçan derisi kullanılarak filmlerden tenoksikamın serbestleşmesinin gözlemlendiği bildirilmiştir (139).

GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Lornoksikam Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş' den sağlanmıştır.

Meloksikam Bilim İlaç Sanayi A.Ş' den sağlanmıştır.

Karboksimetil Selüloz Sodyum (Sigma)

Hidroksipropil Metil Selüloz (Sigma)

Hidroksietil Selüloz (Merck)

Polietilen glikol 400 (Doğa)

Propilen glikol (Fluka)

Carbopol 934 (Sigma)

Kitozan (Sigma)

2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Modifiye Franz Difüzyon Hücresi (Çalışkan Cam)

Aymes Dissolüsyon Cihazı DT 6E

Terazi (Mettler Toledo AT 261)

Terazi (Shimadzu, AEX-120 G)

Distile Su Cihazı (Kermanlar, RCA 3000)

UV-VIS Spektrofotometresi (Shimadzu UV-Visible Spectrophotometer UV-1601)

IR Spektrofotometresi (Perkin Elmer/ 1600 Series FTIR)

Erime Derecesi Tayin Cihazı (Buchi 540)

pH metre (Schott Gerade CG-809)

Etüv (Mettler type: UE 600, Nüve EV 018)

Ultrasonik Banyo (Bersonic)

Kumpas (Mitutoyo)

Viskozimetre (Brookfield DV II)

RV 7 Spindle (Brookfield)

Texture Analyser (TA.XT.plus SMS)

Mekanik Karıştırıcı (Comfort Heto Stir Master)

Karışık Selüloz Esteri Filtre (millipore 0,45µm)

3.Kullanılan Bilgisayar Programları

Microsoft Excel 2003

Microsoft Word 2003

YÖNTEM

1.Meloksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalar

1.1. Kalitatif Teşhisi

1.1.1. Infrared (IR) Spekturumu

Meloksikamın IR spekturumu, potasyum bromür diskleri hazırlanarak Perkin Elmer 1600 FT-IR cihazıyla alındı.

1.1.2. Erime Derecesi Tayini

Meloksikamın erime derecesini tayin etmek için Buchi 540 cihazı kullanıldı. Kuru haldeki meloksikam kılcal tüp içine yerleştirildi ve deney 3 kere tekrarlandı.

1.2. Kantitatif Tayini

1.2.1. Ultraviyole (UV) Spekturumu

Meloksikam tayininde kullanılacak UV Spekturumunda ölçümler, fosfat tamponu (pH 7,4) kullanılarak yapıldı. Meloksikamın pH 7,4' de verdiği en yüksek dalga boyunu bulmak için; 10 mg hassas tartılan meloksikam 25 ml tampon çözelti içinde ultrasonik banyoda 30 dk bekletilerek çözündürüldü. Çözeltinin hacmi tampon çözeltiyle 100 ml' ye tamamlandı. Bu çözeltiden 1 ml alınarak 10 ml' ye seyreltilti. UV spektrofotometresinde 200-500 nm dalga boyu aralığında göstermiş olduğu en yüksek absorbans tespit edildi.

1.2.2. Kantitatif Tayin Yönteminin Validasyonu

Bir test yönteminin belirli koşullar altında, kesin ve doğru bir şekilde, sürekli olarak bekleneni gerçekleştirmesinin ispatlanması; o analitik yöntemin validasyonudur. Meloksikamın filmlerdeki kalitatif tayininin güvenilirliğinin saptanması amacıyla analitik yöntem validasyonu çalışması yapıldı.

Bu amaçla doğrusallık, kesinlik, doğruluk, seçicilik ve stabilite çalışmaları yapıldı.

1.2.2.1. Doğrusallık

Örnek çözeltisinin içerdiği madde konsantrasyonuyla orantılı olarak sonuçlar elde edilmesi, analitik yöntemin doğrusallığının işaretidir. Bu amaçla hassas tartılan 10 mg meloksikam 15 dk ultrasonik banyoda bekletilmiş 25 ml pH 7,4 tampon çözeltisi içinde ultrasonik banyoda 30 dk boyunca çözündürüldü. Çözeltinin hacmi tampon çözeltiyle 100 ml'ye tamamlandı. Bu 100 µg/ml konsantrasyonundaki stok çözeltiden alınan 2-12 µg/ml aralığındaki örnekler, pH 7,4 tampon çözeltisi ile balon jojede 10 ml'ye tamamlandı. Örneklerin absorbanları pH 7,4 tampon çözeltisine karşı 272 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde ölçüldü. Her bir konsantrasyon için deney 10 defa tekrarlandı. Elde edilen değerlerle korelasyon katsayısı ve doğru denklemi hesaplandı.

1.2.2.2. Kesinlik

Belirli çalışma koşullarında hazırlanmış olan örnek çözeltisinden birden fazla seyreltme ile elde edilen serilerin ölçüm sonuçlarının uyumlu olması, uygulanan analitik yöntemin kesinliğini belirtir. Bu standart sapma (SD) yada relatif standart sapma (% RSD) değeri ile ifade edilir.

Kesinlik analitik yöntemin tekrar edilebilirliğini ve tekrar elde edilebilirliğini gösterir. Bulunan RSD değerinin % 2' den küçük olması gerekmektedir.

Gün içi kesinlik:

Aynı gün içinde 100 µg/ml konsantrasyonlu, 3 paralel meloksikam çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltilerinden 2- 12 µg/ml arasında değişen 6 farklı konsantrasyonda örnek alınarak balon jojede, pH 7,4 tampon çözeltisiyle 10 ml'ye tamamlandı. Elde edilen örneklerin UV spektrofotometresinde 272 nm dalga boyunda pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbanları ölçüldü. Bulunan absorbanların hangi konsantrasyona karşılık geldiğini bulmak için daha önce yöntem 1.4.1.1' de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen doğru denklemi kullanıldı. Elde edilen verilerden, SD ve % RSD değerleri hesaplandı.

Günler arası kesinlik:

3 farklı günde 3 paralel stok çözeltisi hazırlanarak elde edilen değerlerin SD ve % RSD değerleri hesaplandı.

1.2.2.3. Doğruluk

Bir yöntemle elde edilen sonuçların gerçek değere yakınlığı, o yöntemin doğruluğudur. Bu amaçla düşük , orta ve yüksek konsantrasyonlara sahip (50, 100, 150 µg/ml) stok çözeltilerden 1' er ml alınarak, ultrasonik banyoda 15 dk bekletilen pH 7,4 tampon çözeltisi ile balon jöjede 10 ml' ye tamamlandı. Elde edilen örneklerin, UV spektrofotometresinde 272 nm dalga boyunda pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbanları ölçüldü. Çalışma 3 paralel deneyle yapıldı.

1.2.2.4. Seçicilik

Formülasyon içinde miktar tayini yapılacak olandan farklı maddeler bulunmasına rağmen o maddenin konsantrasyonunun tam olarak tespit edilebilmesi, analitik yöntemin seçiciliğini gösterir. Bu amaçla uygun bulunan transdermal ve jel formülasyonlarının etkin madde içermeyen örnekleri hazırlandı.Etkin madde içermeyen transdermal formülasyonların her birinin farklı yerlerinden alınan 1 cm çaplı 3 kesit, 25 ml pH 7,4 tampon çözeltisinde çözündürüldü ve membran filtre kullanılarak süzüldü. Süzütünün, meloksikamın en yüksek absorbanı verdiği 272 nm dalga boyunda, UV spektrofotometresinde, pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbanı okundu.

Etkin madde içermeyen jel formülasyonlarının her birinden 1g tartıldı. Jeller pH 7,4 tampon çözeltisinde çözündürüldü ve membran filtre kullanılarak süzüldü. Süzüntülerin, meloksikamın en yüksek absorbanı verdiği 272 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde, pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbanları okundu. Deney her formülasyon için 3 kere tekrarlandı.

1.3. Stabilité Çalışmaları

Çözünürlük ve salım çalışmaları süresince meloksikamın dayanıklılığını ölçmek için stabilite çalışmaları yapıldı. Hassas olarak tartılan 10 mg meloksikam balon jojede 100 ml pH 7,4 tampon çözeltisi ile hacmine tamamlandı. Ultrasonik banyoda 20 dakika bekletilerek çözündürüldü. Bu stok çözeltiden alınan 1 ml örnek balon jojede 10 ml' ye tamamlandı ve 0. 2. 4. 6. ve 8. ve 24. saatlerde verdiği absorbans değerleri ölçüldü. Stok çözeltideki meloksikam miktarının zamanla anlamlı derecede farklılaşıp farklılaşmadığı incelendi.

2. Lornoksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.1. Kalitatif Teşhisi

2.1.1. Infrared (IR) Spekturumu

Lornoksikamın IR spekturumu, potasyum bromür diskleri hazırlanarak Perkin Elmer 1600 FT-IR cihazıyla alındı.

2.1.2. Erime Derecesi Tayini

Lornoksikamın erime derecesini tayin etmek için Buchi 540 cihazı kullanıldı. Kuru haldeki lornoksikam kılcal tüp içine yerleştirili. Deney 3 kere tekrarlandı.

2.2. Kantitatif Tayini

Lornoksikamın kantitatif tayini için yöntem 1.2' de anlatıldığı gibi çalışılarak UV spektrofotometresinde 225-475 nm dalga boyu aralığında göstermiş olduğu en yüksek dalga boyu tespit edildi.

Lornoksikamın filmlerdeki kalitatif tayininin güvenilirliğinin saptanması amacıyla analitik yöntem validasyonu çalışması yapıldı.

Bu amaçla yöntem 1.2 ' de anlatıldığı gibi doğrusallık, kesinlik, doğruluk, seçicilik ve stabilite çalışmaları yapıldı. Örnekler 376 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde ölçüldü.

Etkin madde içermeyen filmlerin hazırlanması

Distile su içinde %0,5 ve 1 oranlarında Carbopol 934 eklenerek 15 dk boyunca ultrasonik banyoda tamamen ıslanması sağlandı. 6- 12- 24 ve 48 saat oda sıcaklığında bekletilen karışımlara, uygun jelleşmenin sağlanabilmesi için pH 7' ye gelene kadar %10' luk trietanolamin ilavesi yapıldı.

Plastifiyan olarak seçilen PEG 400 ve PG %2-5-7,5 ve 10 oranlarında jellere eklendi. İçerlerinde hava kalmaması için 20 dk boyunca ultrasonik banyoda bekletilen jel plastifiyan karışımları 10 cm çaplı petri kutularına dökülerek 40 ± 2 °C' lik etüvde bekletildi. 12. , 24. ,36. ve 48. saatlerde gözlemlenerek uygun özelliklere sahip film elde edilmesi için ne kadar süre bekletilmesi gerektiği gözlemlendi. Hazırlanan filmler Tablo 3.1' de gösterilmiştir.

Öğütücü kullanılarak toz hale getirilmiş % 2,5-3 ve 3,5 oranlarındaki kitozanla hazırlanan karışımların jel meydana getirebilmesi için %10' luk asetikasit kullanıldı ve pH 5' e getirildi. Oluşan jeller kullanılarak Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3.2' de gösterilmiştir.

% 3- 3,5 ve 4 oranlarında HEC içeren karışımların jelleşebilmesi için %10' luk trietanolaminle pH 6,5' e getirildi. Oluşan jellerle Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3.3' de gösterilmiştir.

% 2- 3 ve 4 oranlarında CMC Na içeren jellerle Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3.4' de gösterilmiştir.

% 2- 3 ve 4 oranlarında HPMC içeren jellerle Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3.5' de gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Carbopol 934 ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16
Carbopol (%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1
PG (%)	2	5	7,5	10					2	5	7,5	10				
PEG 400 (%)					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10

Tablo 3.2: Kitozan ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11	K12	K13	K14	K15	K16	K17	K18	K19	K20	K21	K22	K23	K24
Kitozan(%)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3	3	3	3	3	3	3	3	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
PG (%)	2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10				
PEG 400 (%)					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10

Tablo 3.3: HEC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
HEC(%)	3	3	3	3	3	3	3	3	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	4	4	4	4	4	4	4	4
PG (%)	2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10				
PEG 400 (%)					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10

Tablo 3.4: CMC Na ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM
Kodu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CMC Na (%)	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
PG (%)	2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10				
PEG 400(%)					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10

Tablo 3.5: HPMC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
Kodu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
HPMC (%)	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
PG (%)	2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10				
PEG 400 (%)					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10					2	5	7,5	10

3.2.Görsel İnceleme

Hazırlanan filmlerin genel görünüşleri incelenerek; petri kutusundan ayrılabilmelerine, yeterli homojenite, esneklik, yumuşaklık ve yapışkanlığa sahip olup olmadıkları gözlemlendi.

3.3.Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanması

Meloksikam İçeren Filmlerin Hazırlanması

Esneklik, homojenite, sağlamlık, yapışabilirlik gibi özelliklerinin uygunluğu nedeniyle seçilen etkin madde içermeyen filmler, meloksikam ilavesiyle yeniden hazırlandı.

Film hazırlamak üzere oluşturulacak 25 g'lık karışım ağırlığının %3,5' i kadar kitozan tartılarak, kullanılacak toplam distile suyun 2/3'lük kısmıyla ultrasonik banyoda 30 dakika boyunca tamamen ıslatıldı ve 48 saat oda sıcaklığında bekletildi. Uygun jelleşmenin sağlanabilmesi için %10' luk asetik asit kullanılarak pH 5'e getirildi. Bu karışıma %10 oranında PG eklendi ve homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Oluşturulacak jelin ağırlığının % 0,5, 1 ve 2' si kadar meloksikam hassas tartıldı ve distile suyun kalan 1/3' lük kısmı ile ultrasonik banyoda 15 dakika ıslatıldı. Bu karışım jel-plastifiyan karışımına eklenerek tamamen homojen bir hale gelinceye kadar karıştırıldı. Oluşan jel, içindeki havanın giderilmesi için 30 dakika boyunca ultrasonik banyoda bekletildi. Ardından 9,8 cm çaplı petri kutusuna döküldü ve 40 ± 2 °C' lik etüve konuldu. 24., 36. ve 48. saatlerde kontrol edildi. Hazırlanan filmler Tablo 3.6' da gösterilmiştir.

Tablo 3.6: Kitozan ile hazırlanmış. meloksikam içeren filmler

Formülasyon Kodu	Lornosikam (%)	Kitozan (%)	PG (%)
MK5	0,5	3,5	10,0
MK10	0,5	3,5	10,0
MK20	0,5	3,5	10,0

Film içeriğinin %3' ü kadar CMC Na ile hazırlanan jele %7,5 ve 10 oranlarında PG ve % 0,5, 1 ve 2 oranlarında meloksikam eklenerek kitozan ile hazırlanan filmlerle aynı yöntemle filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3.7'de gösterilmiştir.

Tablo 3.7 CMC Na ile hazırlanmış. meloksikam içeren filmler

Formülasyon Kodu	Meloksikam (%)	CMC Na (%)	PG (%)
MC575	0,5	3,0	7,5
MC510	0,5	3,0	10,0
MC175	1,0	3,0	7,5
MC110	1,0	3,0	10,0
MC275	2,0	3,0	7,5
MC210	2,0	3,0	10,0

Film içeriğinin %3' ü kadar HPMC ile hazırlanan jele %7,5 ve 10 oranlarında PG ve % 0,5, 1 ve 2 oranlarında meloksikam eklenerek kitozan ile hazırlanan filmlerle aynı yöntemle filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3.8' de gösterilmiştir.

Tablo 3.8: HPMC ile hazırlanmış. meloksikam içeren filmler

Formülasyon Kodu	Meloksikam (%)	HPMC (%)	PG (%)
MH575	0,5	3,0	7,5
MH510	0,5	3,0	10,0
MH175	1,0	3,0	7,5
MH110	1,0	3,0	10,0
MH275	2,0	3,0	7,5
MH210	2,0	3,0	10,0

Lornoksikam İçeren Filmlerin Hazırlanması

Etkin madde içermeyen filmler % 0,5, 1 ve 2 lornoksikam ilavesiyle meloksikam filmleriyle aynı yöntemle hazırlandı.

Kitozan ile hazırlanan filmler Tablo 3.9’ da, CMC Na ile hazırlanan filmler Tablo 3.10’ da ve HPMC ile hazırlanan filmler Tablo 3.11’ de gösterilmiştir.

Tablo 3.9: Kitozan ile hazırlanmış. lornoksikam içeren filmler

Formülasyon Kodu	Lornoksikam (%)	Kitozan (%)	PG (%)
LK5	0,5	3,5	10,0
LK10	0,5	3,5	10,0
LK20	0,5	3,5	10,0

Tablo 3.10: CMC Na ile hazırlanmış. lornoksikam içeren filmler

Formülasyon Kodu	Lornoksikam (%)	CMC Na (%)	PG (%)
LC575	0,5	3,0	7,5
LC510	0,5	3,0	10,0
LC175	1,0	3,0	7,5
LC110	1,0	3,0	10,0
LC275	2,0	3,0	7,5
LC210	2,0	3,0	10,0

Tablo 3.11: HPMC ile hazırlanmış, lornoksikam içeren filmler

Formülasyon Kodu	Lornoksikam (%)	HPMC (%)	PG (%)
LH575	0,5	3,0	7,5
LH510	0,5	3,0	10,0
LH175	1,0	3,0	7,5
LH110	1,0	3,0	10,0
LH275	2,0	3,0	7,5
LH210	2,0	3,0	10,0

3.4.Etkin Madde İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.4.1. Etkin Madde İçeren Filmlerin Görsel İncelemesi

Hazırlanan filmlerin genel görünüşleri incelenerek petri kutusundan ayrılabilmelerine, yeterli homojenite, esneklik, yumuşaklık ve yapışkanlığa sahip olup olmadıkları gözlemlendi.

3.4.2. Etkin Madde İçeren Filmlerin Kalınlığının Kontrolü

Filmlerin çeşitli yerlerinden 6 kesit alınarak bu kesitlerin kalınlıkları kumpas yardımıyla ölçüldü. Elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı.

3.4.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Ağırlığının Kontrolü

Hazırlanan filmlerin çeşitli yerlerinden 1,00 cm çaplı 6 ayrı kesit alınarak tartıldı. Elde edilen sonuçların ortalaması ve standart sapması hesaplandı.

3.4.4. Etkin Madde İçeren Filmlerin Adhezifliğinin Saptanması

Meloksikam ve lornoksikam içeren filmlerin adhezifliği; TA-XT Plus Texture analiz cihazı kullanılarak saptandı (140-142). Bu amaçla filmlerden 4 cm çaplı dairesel kesitler alındı. Alınan dairesel örnekler delikli tablanın (HDP/90) deliğini ortalayacak şekilde yerleştirildi. Küresel prob (P/0,25s), örneğe, proba örnek arasında 0,5 cm' lik mesafe kalacak şekilde yaklaştırıldı ve ölçüm başlatıldı. Her film için 6 defa ölçüm yapıldı. Yapılan ölçümlerden elde edilen kuvvet-zaman grafiğinde eğri altında kalan alan (AUC) adhezyon işini gösterdi. Elde edilen değerlerin ortalaması alınarak standart sapmaları hesaplandı.



Test seçeneği:	Adhesive Test
Test öncesi hız:	0,1 mm/sn
Test hızı:	0,05 mm/sn
Test sonrası hız:	5,0 mm/sn
Yüklemeye Hücresi:	5 kg
Kuvvet:	200g
Zaman:	2 sn
Test Probu:	0,25" küresel prob (P/0,25 s)

Şekil 3.1: TA-XT Plus Texture analiz cihazı ve küresel prob

3.4.5. Filmlerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayini

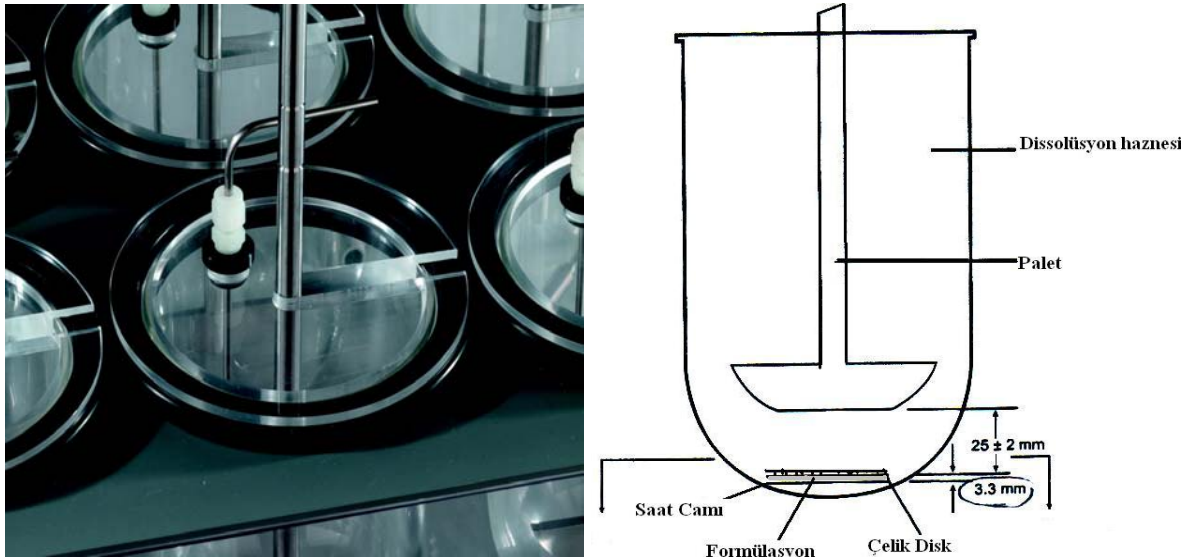
Filmlerden alınan 1,00 cm çaplı kesitler, 10 ml pH 7,4 fosfat tamponu eklenerek ultrasonik banyoda 30 dk çözündürüldü. Elde edilen çözelti, balon jojede 25 ml' ye tamamlanarak 0,45 µm gözenek çaplı membran filtreden süzüldü. Süzüntüden alınan 1 ml balon jojede 10 ml' ye tamamlandı. Alınan örnekler spektrofotometrede, 15 dk ultrasonik banyoda bekletilmiş pH 7,4 tampon çözeltisine karşı okundu. Okunan değerlerden, çözeltilerdeki etkin madde miktarları tayin edildi.

Aynı filmin farklı 6 yerinden ve 6 formülasyondan tayin yapılarak elde edilen etkin madde miktarlarının ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı

3.4.6. Çözünme Çalışmaları

Etkin madde içeren filmler arasından uygun fiziksel özelliklere (homojenite, esneklik, yapışabilirlik gibi) sahip olan filmlerdeki etkin maddelerin çözünürlüğü tespit edildi. Bu amaçla Avrupa Farmakopesinde kayıtlı olan “Transdermal Yamalar İçin Çözünme Testi” uygulandı (14). Çözücü olarak ultrasonik banyoda 15 dk bekletilmiş 900 ml pH 7,4 tampon çözeltisi kullanıldı. $32 \pm 0,5$ °C’ ye getirilen sistemde, paletlerin dönme hızı dakikada 50 devire ayarlandı. Filmlerden alınan 4 cm çaplı kesitler, cam haznelerin tabanından 3,3 mm yükseğe gelecek şekilde yerleştirilen 4,8 cm çaplı saat camının üzerine yerleştirilerek üzerlerine 125 µm’ lik aralığa sahip paslanmaz çelik disk konuldu (Şekil 3.2, 3.3).

Önceden saptanmış olan zaman aralıklarında 15. dakika, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. ve 8. saatlerde, 1’ er ml örnek alındı ve balon jode pH 7,4 fodsfat tamponu ile 10 ml’ ye tamamlanarak spektrofotometrede pH 7,4 fosfat tamponuna karşı absorbanları ölçüldü. Doğru denklemleri kullanılarak, saptanan absorbanlara karşılık gelen lornoksikam ve meloksikam miktarları hesaplandı. Zamana göre filmlerdeki etkin maddenin çözünme oranları karşılaştırılarak formülasyonların uygunluğu tespit edildi.



Şekil 3.2, 3.3 : Transdermal yamalar için çözünme testi düzeneği

3.4.7. Çözünme Çalışmalarına Ait Kinetik Parametrelerin İncelenmesi

Filmlerden etkin maddenin serbestleşme kinetiğine dair determinasyon katsayıları 0. derece, 1. derece ve Higuchi kinetik modellerine göre hesaplandı. Elde edilen verilere göre etkin madde serbestleşme parametreleri incelendi.

0.derece kinetik model:

0. derece kinetik modelde serbestleşen ilaç düzeyi zamanla değişmez.

$$C = C_0 - k_0 \cdot t$$

C t zaman sonundaki ilaç konsantrasyonu

C₀ Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu

k₀ 0. derece hız sabiti

1.derece kinetik model:

1.derece kinetik modelde serbestleşen ilaç düzeyi birinci derece kinetikle artmaktadır.

$$\ln C = \ln C_0 - k_1 \cdot t$$

C t zaman sonundaki ilaç konsantrasyonu

C₀ Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu

k₁ 1. derece hız sabiti

Higuchi kinetik modeli

Higuchi kinetik modelinde, serbestleşen ilaç düzeyi başlangıçta hızla daha sonra yavaşlayarak artar.

$$Q = kt^{1/2}$$

Q Birim yüzeyden salınan ilaç miktarı

k Higuchi salım hızı sabiti

t Zaman

3.4.8. Filmlerdeki Etkin Maddelerin Selüloz Esteri Membrandan Geçiş Çalışmaları

Etkin maddenin in vitro serbestleşme çalışmaları için, çift ceketli modifiye Franz difüzyon hücresi (Şekil 3.4) ve reseptör faz olarak pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisi kullanıldı. Reseptör fazın sıcaklığı, termostatlı su banyosundan gelerek devamlı olarak su ceketinde dolaşan su ile 37.0 ± 0.5 °C' de sabit tutuldu. Reseptör faz 15 dk boyunca ultrasonik banyoda bekletildi. Numune alınırken içeriye hava kabarcığının girmesini engellemek amacıyla, örnek alma kısmının ucuna yarım küre hava kapanı yerleştirildi. Franz difüzyon hücresinin 3.15 cm^2 ' lik yüzeyine uygun boyutta kesilen $0,45 \text{ }\mu\text{m}$ gözenek çaplı, karışık selüloz esteri zar 1 gece pH 7,4 fosfat tamponunda bekletildi. 33,2 ml' lik hacme sahip, hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör fazla dolu olan Franz difüzyon hücresi üzerine karışık selüloz esteri membran yerleştirildi. Membranın üzerine 1 cm çaplı film kesiti ve üzerine cam tüp içeren sistem yerleştirildi. Reseptör faz manyetik karıştırıcı yardımıyla 600 rpm' de karıştırıldı. Paslanmaz çelik enjektörle, hücrenin tam orta kısmından, 15., 30. dakikalar ve 8. saate kadar saat başı alınan 1'er ml örnek balon jodede 10 ml' ye tamamlandı ve pH 7,4 fosfat tamponuna karşı UV spektrometresinde okundu. Deney, her film için 6 defa tekrarlandı.



Şekil 3.4 Franz difüzyon hücresi

4. Jellerin Hazırlanması

4.1. Etkin Madde İçeren Jellerin Hazırlanması

Meloksikam içeren jellerin hazırlanması

% 3 ve %3,5 oranında CMC Na, 15 dk ultrasonik banyoda bekletilmiş distile suyun 2/3' ü ile 15 dk ultrasonik banyoda ısıtılıp oda sıcaklığında bekletildi. 12. 24. 36. ve 48. saatlerde kontrol edilerek jelleşme zamanı tespit edildi. Hassas tartılan, meloksikam (% 0,5- 1- 2) suyun kalan 1/3' lük kısmı ile ultrasonik banyoda tamamen ısıtıldı ve jele eklendi. İçerdiği havanın uzaklaştırılması amacıyla karışım 20 dk ultrasonik banyoda bekletildi.

HPMC ile jel hazırlamak için CMC Na jelleriyle aynı yöntem uygulanmıştır. Hazırlanan jellerin içeriği Tablo 3.12 ve 3.13' de gösterilmiştir.

Tablo 3.12: Meloksikam içeren, CMC Na ile hazırlanmış jeller

Jel Kodu	Meloksikam (%)	CMC Na (%)
MCJ305	0,5	3,0
MCJ355	0,5	3,5
MCJ301	1,0	3,0
MCJ351	1,0	3,5
MCJ302	2,0	3,0
MCJ352	2,0	3,5

Tablo 3.13: Meloksikam içeren, HPMC ile hazırlanmış jeller

Jel Kodu	Meloksikam (%)	HPMC (%)
MHJ305	0,5	3,0
MHJ355	0,5	3,5
MHJ301	1,0	3,0
MHJ351	1,0	3,5
MHJ302	2,0	3,0
MHJ352	2,0	3,5

Lornoksikam içeren jellerin hazırlanması

Lornoksikam içeren jeller, meloksikam içeren jellerle aynı yöntem kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan jellerin içeriği Tablo 3.14 ve 3.15’ de gösterilmiştir.

Tablo 3.14: Lornoksikam içeren, CMC Na ile hazırlanmış jeller

Jel Kodu	Lornoksikam (%)	CMC Na (%)
LCJ305	0,5	3,0
LCJ355	0,5	3,5
LCJ301	1,0	3,0
LCJ351	1,0	3,5
LCJ302	2,0	3,0
LCJ352	2,0	3,5

Tablo 3.15: Lornoksikam içeren, HPMC ile hazırlanmış jeller

Jel Kodu	Lornoksikam (%)	HPMC (%)
LHJ305	0,5	3,0
LHJ355	0,5	3,5
LHJ301	1,0	3,0
LHJ351	1,0	3,5
LHJ302	2,0	3,0
LHJ352	2,0	3,5

4.2. Jellerin Görsel İncelenmesi

Hazırlanan jellerin genel görünüşleri incelenerek yeterli homojeniteye sahip olup olmadıkları gözlemlendi.

4.3. Jellerin Viskozitesinin Tayini

Etkin madde içeren jeller, viskozite ölçümünden 1 gece önce hazırlandı. Hava kabarcıklarının uzaklaşması için 30 dk ultrasonik banyoda bekletildi. Brookfield DV II model viskozimetre kullanılarak yapılan ölçümler 25 °C’ de gerçekleştirildi.

Ölçümlerde RV 7 spindle kullanılarak 60 rpm’ de çalışıldı. Viskozite ölçümleri jellerin hazırlanmasından itibaren 1-3., günler, 1. hafta ve 1- 3. aylarda yapıldı.

4.4. Jellerin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi

Hazırlanan jellerden, homojenliğinin ve viskozitesinin uygun olduğu düşünülenlerin sertliği, sıkıştırılabilirliği, adhezifliği ve kohezifliği; TA-XT Plus Texture analiz cihazı kullanılarak saptandı (143, 144). Bu amaçla jeller 20 ml’ lik behere alınarak, hava kabarcıklarının uzaklaşması için 30 dk ultrasonik banyoda bekletildi. Cihazın probu jele batırıldı ve geri çekildi. 15 saniye beklenildikten sonra prob jele ikinci defa batırılarak geri çekildi. Elde edilen kuvvet- zaman grafiği yardımıyla jellerin mekanik özellikleri hesaplandı. Test her formülasyon için 6 kez tekrarlandı ve standart sapmaları hesaplandı.

Hedef Modu	: Mesafe
Test öncesi hız	: 2.0 mm/sn
Test hızı	: 2.0 mm/sn
Test sonrası hız	: 2,0 mm/sn
Probun jele batma mesafesi	: 15 .0 mm
Zaman	: 2 sn
Test Probu	: P10 perspex

4.5. Jellerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayini

Etkin madde içeren jellerden 0,5 g tartıldı. 25 ml fosfat tamponu (pH 7.4) ilave edilerek ultrasonik banyoda 30 dk çözündürüldü. Daha sonra balon jode 50 ml’ ye tamamlanarak membran filtreden süzöldü. Bu çözeltiden alınan 1 ml balon jode 10 ml’ ye tamamlandı. Alınan örnekler spektrofotometrede, 15 dk ultrasonik banyoda bekletilmiş pH 7,4 tampon çözeltisine karşı okunarak çözeltilerdeki etkin madde miktarı tayin edildi.

4.6. Jellerdeki Etkin Maddenin Selüloz Esteri Membrandan Geçiş Çalışmaları

Etkin maddenin in vitro serbestleşme çalışmaları için, çift ceketli modifiye Franz difüzyon hücresi ve reseptör faz olarak pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisi kullanıldı. Reseptör fazın sıcaklığı, termostatlı su banyosundan gelerek devamlı olarak su ceketinde dolaşan su ile 37.0 ± 0.5 °C' de sabit tutuldu. Reseptör faz 15 dk boyunca ultrasonik banyoda bekletildi. Numune alınırken içeriye hava kabarcığının girmesini engellemek amacıyla örnek alma kısmının ucuna yarım küre hava kapanı yerleştirildi. Franz difüzyon hücresinin $3,15 \text{ cm}^2$ ' lik yüzeyine uygun boyutta kesilen selüloz esteri zar 1 gece pH 7,4 fosfat tamponunda bekletildi. 33.2 ml' lik hacme sahip, hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör fazla dolu olan Franz difüzyon hücresi üzerine 0,45 µm gözenek çapına sahip karışık selüloz esteri membran yerleştirildi. Membranın üzerine 0.5 g jel yayıldı ve üzerine cam tüp içeren sistem yerleştirildi. Reseptör faz manyetik karıştırıcı yardımıyla 600 rpm' de karıştırıldı. Paslanmaz çelik enjektörle, hücrenin tam orta kısmından, 15., 30. dakikalar ve 8. saate kadar saat başı alınan 1' er ml örnek balon jode 10 ml'ye tamamlandı ve fosfat tamponuna karşı UV spektrometresinde; meloksikam için 272 nm' de, lornoksikam için 376 nm' de okundu. Her formülasyon için deney 6 defa tekrarlandı.

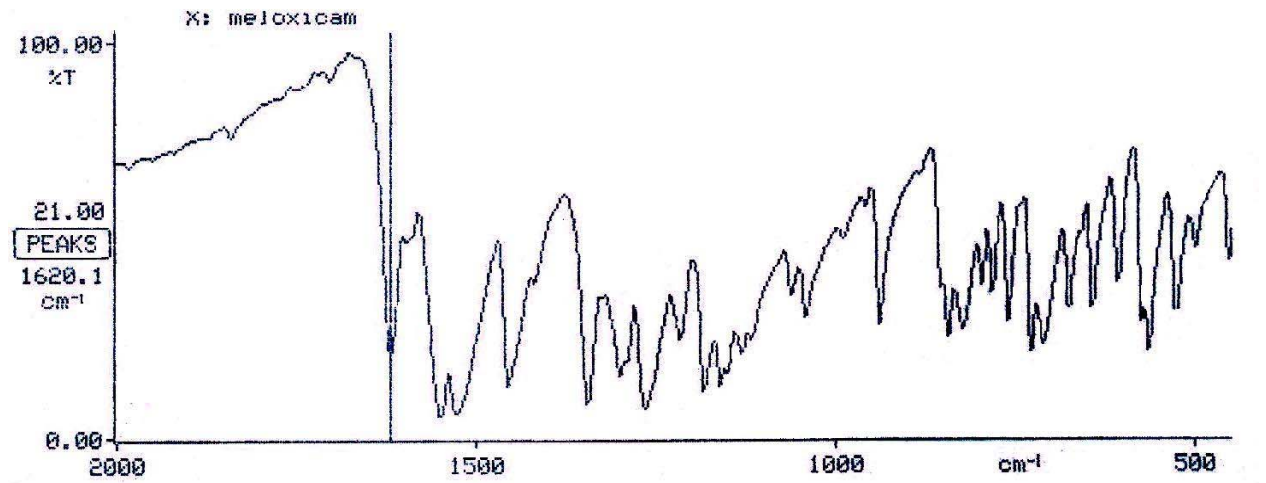
BULGULAR

1. Meloksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

1.1. Kalitatif Teşhisi

1.1.1. Infrared (IR) Spekturumu

Yöntem 1.1. de anlatıldığı şekilde, meloksikamın potasyum bromür disklerinin hazırlanmasıyla elde edilen IR Spekturumu Şekil 4.1' de görülmektedir.



Şekil 4.1: Meloksikamın IR spekturumu

Bu IR spekturumunda;

- 3290,9 cm^{-1} : Amid N-H gerilme bandı
- 2914,4 cm^{-1} : Alifatik C-H gerilme bandı
- 1620,2 cm^{-1} : C=O gerilme bandı
- 1550,8 cm^{-1} : N-H gerilme bandı
- 1597,7 cm^{-1} : Aromatik C=C gerilme bandı
- 1346,3 cm^{-1} : C-N gerilme bandı
- 1265,7 cm^{-1} : Asimetrik S=O gerilme bandı

1161,8 cm^{-1} : Simetrik gerilme bandı

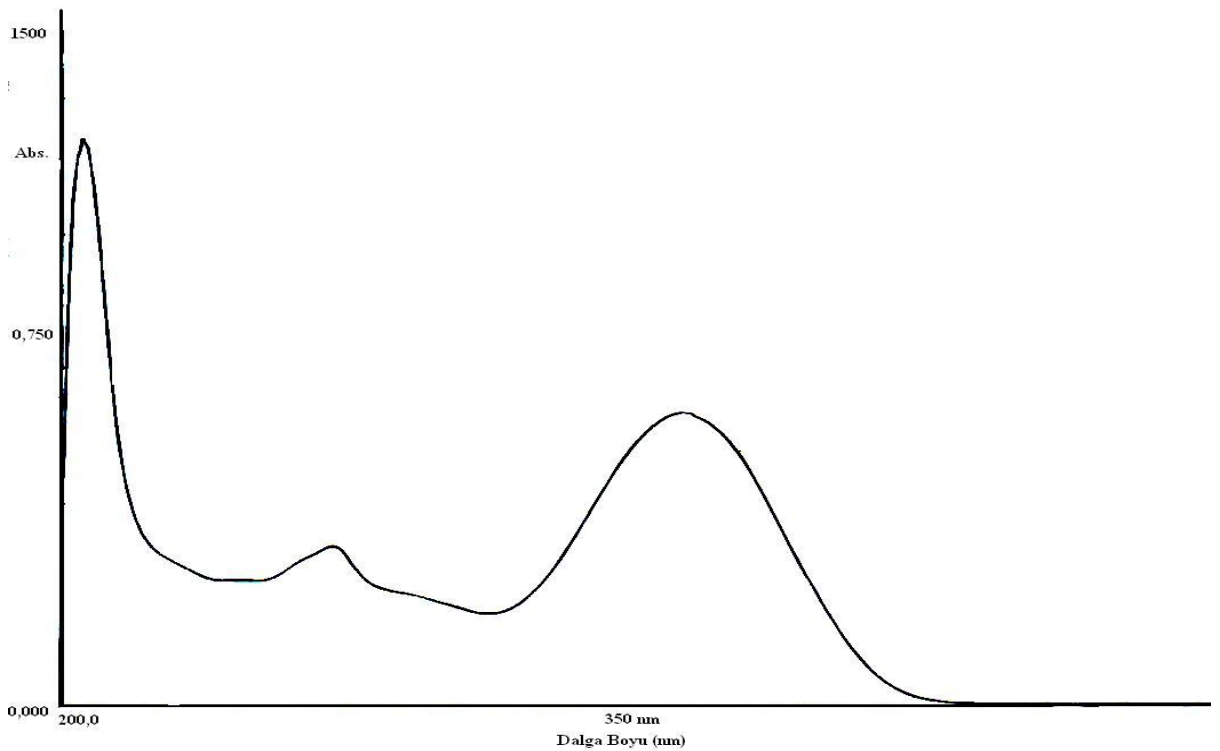
1.1.2. Erime Derecesi

Yöntem 1.1' de anlatıldığı şekilde çalışılmış ve meloksikamın erime derecesi $248,1 \pm 0,6$ $^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur.

1.2. Kantitatif Tayini

1.2.1. Ultraviyole (UV) Spekturumu

Yöntem 1.2. de anlatıldığı gibi çalışılarak, meloksikamın UV spekturumu alınmıştır. Fosfat tamponundaki (pH 7.4) meloksikam çözeltisinin 272 nm' de en yüksek absorbansı gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 . Meloksikamın pH 7.4 tampon çözeltisinde verdiği UV spekturumu

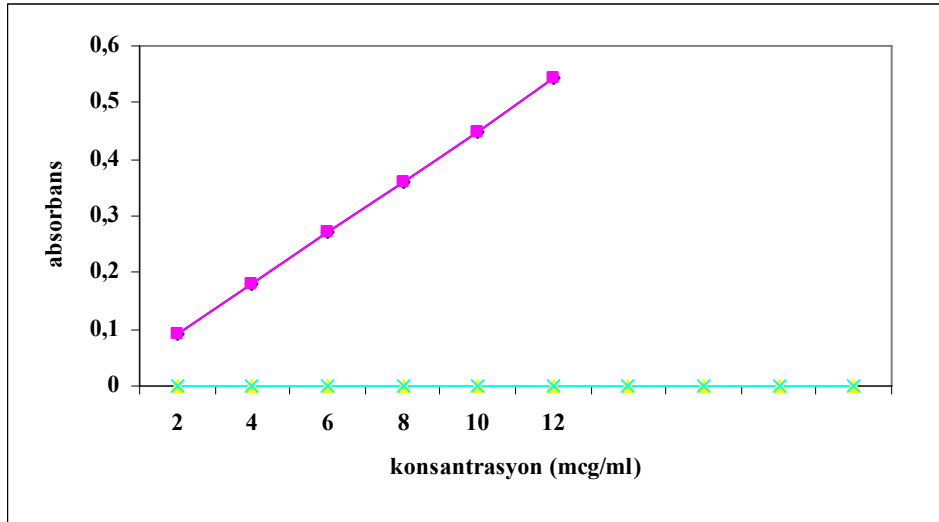
1.2.2. Kantitatif Tayin Yönteminin Validasyonu

1.2.2.1. Doğrusallık

Yöntem 1.2.2.2.1.' de anlatıldığı şekilde çalışılarak meloksikam standart çözeltisinin verdiği ortalama absorbans , standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri bulunmuştur (Tablo 4.1). Bu değerlerden elde edilen meloksikamın standart eğrisine ait grafik Şekil 4.3' dendir.

Tablo 4.1 : Meloksikamın standart eğrisine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
2	0,0496	0,0008	1,612
4	0,1086	0,0014	1,289
6	0,1673	0,0011	0,657
8	0,2246	0,0006	0,267
10	0,2806	0,0021	0,748
12	0,3416	0,0034	0,995



Şekil 4.3: Meloksikamın standart eğri grafiği

$$y = 0,0290x + 0,0079$$

x: Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)

y= Absorbans

$$r^2 = 0,9998$$

r^2 = Determinasyon katsayısı

1.2.2.2. Kesinlik

Meloksikamın kalitatif tayini yönteminin kesinliğini bulmak için yöntem 1.2.2.2.' de belirtildiği şekilde çalışıldı. Gün içi kesinliğe ait bulgular 4.2' de günler arası kesinliğe ait bulgular ise Tablo 4.3' de gösterilmektedir.

Tablo 4.2: Meloksikamın kalitatif tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbans	SD ($\pm$)	RSD (%)
2	0,0490	0,0004	0,81
4	0,1082	0,0009	0,83
6	0,1660	0,0015	0,90
8	0,2262	0,0022	0,97
10	0,2810	0,0017	0,60
12	0,3427	0,0037	1,02

Tablo 4.3: Meloksikamın kalitatif tayini yönteminin günler arası kesinliğine ait bulgular

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbans	SD ($\pm$)	RSD (%)
2	0,0488	0,0005	1,02
4	0,1072	0,0008	0,74
6	0,1678	0,0014	0,83
8	0,2249	0,0008	0,35
10	0,2799	0,0019	0,67
12	0,3435	0,0028	0,81

1.2.2.3. Doğruluk

Yöntem 1.2.2.3.' de belirtildiği gibi çalışılarak elde edilen düşük, orta ve yüksek konsantrasyondaki çözeltilerin verdiği absorbans, geri kazanma, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4.4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 : Meloksikamın kalitatif tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	Geri Kazanma (%)	SD (±)	RSD (%)
5	0,0138	99,56	0,0011	0,79
10	0,2801	99,97	0,0009	0,32
15	0,4352	99,74	0,0034	0,78

1.2.2.4. Seçicilik

Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin, çalışmadan elde edilecek sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmak için yöntem 1.2.2.4' de anlatıldığı gibi çalışıldı. Etkin madde içermeyen transdermal formülasyonlar ve topikal jeller kullanılarak yapılan çözünürlük çalışmalarında kullanılan polimerlerin ve plastifiyanların meloksikamın en yüksek absorbansı verdiği 272 nm dalga boyunda absorbans vermediği saptandı.

1.3. Stabilité Bulguları

Yöntem 1.2' de belirtildiği şekilde çalışılarak meloksikamın çözünürlük ve ilaç salımı çalışmaları süresince stabilitesi incelenmiştir. Elde edilen RSD değerlerinin % 2' den küçük olması nedeniyle meloksikamın çalışmalar boyunca stabil kaldığı görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 : Meloksikamın stabilitesine ait bulgular

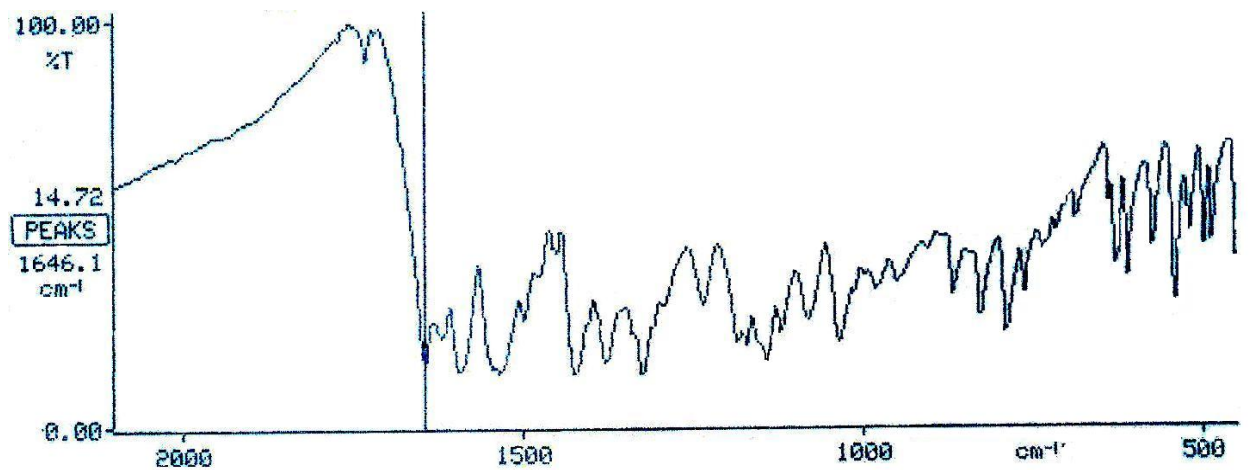
Ölçüm zamanı (saat)	Konsantrasyon (µg/ml)	Hesaplanan Konsant- rasyon (µg/ml)	RSD (%)
0	10	10,00	0,00
2	10	10,00	0,00
4	10	10,02	0,2
6	10	10,01	0,1
8	10	9,99	0,1
24	10	9,97	0,3

2.Lornoksikam Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

2.1. Kalitatif Teşhisi

2.1.1. Infrared (IR) Spekturumu

Yöntem 2.1.' de anlatıldığı şekilde, lornoksikamın potasyum bromür disklerinin hazırlanmasıyla elde edilen IR Spekturumu Şekil 4.4' de görülmektedir.



Şekil 4.4 : Lornoksikamın IR spekturumu

Bu IR spekturumunda;

3167,9 cm^{-1} : O-H ve N-H gerilme bantları

1646,4 cm^{-1} : Amid C=O gerilme bandı

1325-1145 cm^{-1} : S=O gerilme andı

1083 cm^{-1} : Aromatik Cl gerilme bandı

1508-1446 cm^{-1} : Aromatik C=C gerilme bandı

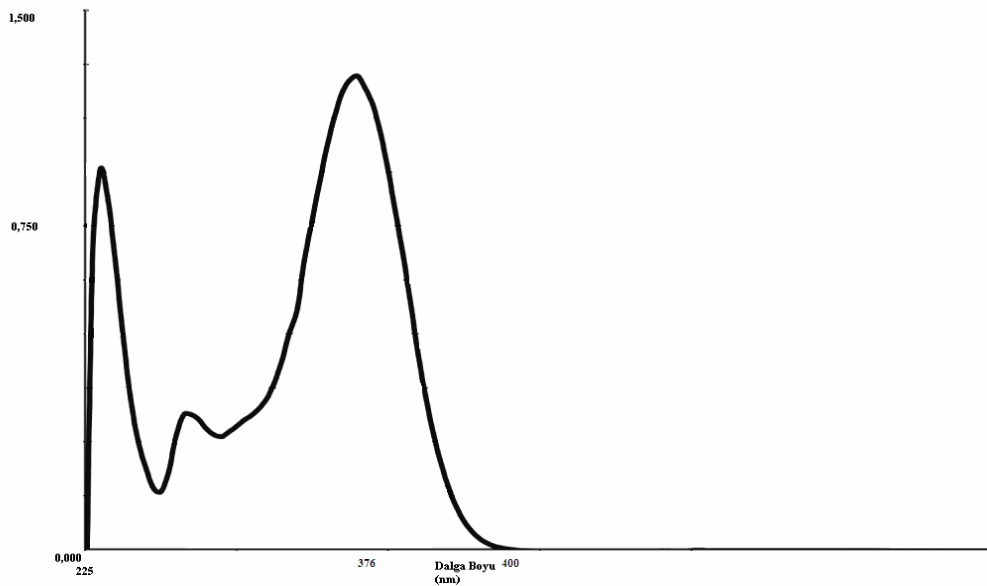
2.1.2. Erime Derecesi

Yöntem 2.2.' de anlatıldığı şekilde çalışılmış ve lornoksikamın erime derecesi $217,3 \pm 0,2$ $^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur.

2.2. Kantitatif Tayin

2.2.1. Ultraviyole (UV) Spekturumu

Yöntem 2.2.'de anlatıldığı gibi çalışılarak lornoksikamın UV spekturumu alınmıştır. Fosfat tamponundaki (pH 7.4) lornoksikam çözeltisinin 376 nm' de en yüksek absorbansı gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Lornoksikamın pH 7.4 Tampon çözeltisinde verdiği UV spekturumu

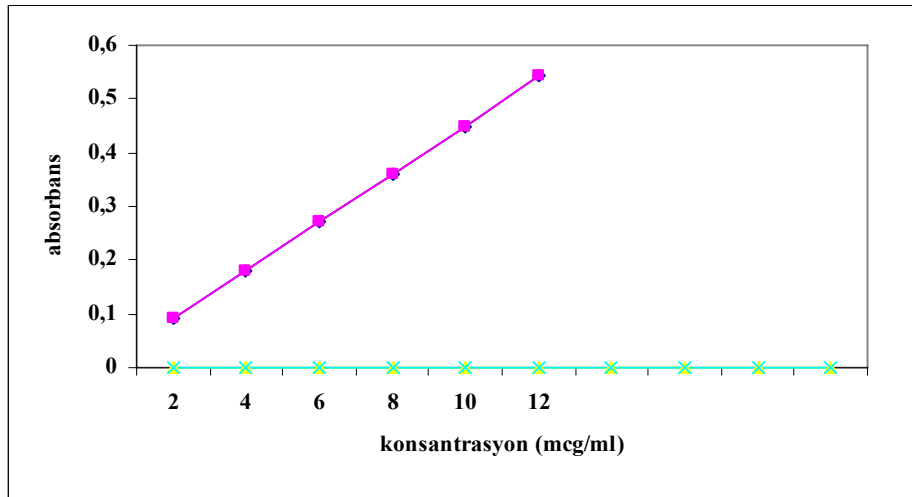
2.2.2. Kantitatif Tayin Yönteminin Validasyonu

2.2.2.1. Doğrusallık

Lornoksikamın standart eğrisine ait bulgular Tablo 4.6’ da, standart eğrisine ait grafik ise Şekil 4.6’ dadır.

Tablo 4.6 : Lornoksikamın standart eğrisine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
2	0,0930	0,0012	1,290
4	0,1791	0,0016	0,893
6	0,2716	0,0029	1,067
8	0,3595	0,0036	1,001
10	0,4488	0,0052	1,158
12	0,5420	0,0067	1,236



Şekil 4.6: Lornoksikamın standart eğri grafiği

$$y = 0,04488x + 0,0015$$

x: Konsantrasyon (µg/ml)

y= Absorbans

$$r^2 = 0,9998$$

r^2 = Determinasyon katsayısı

2.2.2.2. Kesinlik

Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin gün içi kesinliğe ait bulgular Tablo 4.7’ de günler arası kesinliğe ait bulgular ise Tablo 4.8’ de gösterilmektedir.

Tablo 4.7: Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
2	0,0935	0,0009	0,96
4	0,1801	0,0014	0,77
6	0,2719	0,0030	1,10
8	0,3599	0,0021	0,58
10	0,4495	0,0016	0,35
12	0,5432	0,0025	0,46

Tablo 4.8: Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin günler arası kesinliğine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
2	0,0927	0,0009	0,97
4	0,1786	0,0018	1,00
6	0,2714	0,0014	0,51
8	0,3586	0,0027	0,75
10	0,4480	0,0046	1,02
12	0,5411	0,0021	0,38

2.2.2.3. Doğruluk

Lornoksikamın düşük, orta ve yüksek konsantrasyondaki çözeltilerinin verdiği absorbans, geri kazanma, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4.9’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 : Lornoksikamın kalitatif tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	Geri Kazanma (%)	SD (±)	RSD (%)
5	0,2301	98,84	0,0008	0,34
10	0,4485	99,17	0,0035	0,78
15	0,6818	98,96	0,0046	0,67

2.2.2.4. Seçicilik

Etkin madde içermeyen trandermal formülasyonlar ve topikal jeller kullanılarak yapılan çözünürlük çalışmalarında kullanılan polimerlerin ve plastifiyanların lornoksikamın en yüksek absorbansı verdiği 376 nm dalga boyunda absorbans vermediği saptandı.

2.3. Stabilité Bulguları

Yöntem 2.3.’ de belirtildiği şekilde çalışılarak lornoksikamın çözünürlük ve salım çalışmaları süresince stabilitesi incelenmiştir. Elde edilen RSD değerlerinin %2’ den küçük olması nedeniyle lornoksikamın çalışmalar boyunca stabil kaldığı görülmüştür. Elde edilen veriler Tablo 4.10’ da verilmiştir.

Tablo 4.10: Lornoksikamın stabilitesine ait bulgular

Ölçüm zamanı (saat)	Konsantrasyon (µg/ml)	Hesaplanan Konsant- rasyon (µg/ml)	RSD (%)
0	10	10,01	0,10
2	10	10,00	0,00
4	10	10,02	0,20
6	10	10,01	0,10
8	10	10,00	0,00
24	10	9,99	0,10

3. Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

3.1. Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

%0,5 ve 1'lik Carbopol 934 - su karışımının, 24 saat bekletildikten sonra, trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 24 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 2,5- 3 ve 3,5 Kitozan - su karışımının, 48 saat bekletildikten sonra %10' luk asetik asit ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 36 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 3- 3,5 ve 4 HEC - su karışımının, 24 saat bekletildikten sonra %10' luk trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 36 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 2- 3 ve 4 CMC Na - su karışımının, 24 saat bekletildikten sonra uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 2- 3 ve 4 HPMC - su karışımının, 48 saat bekletildikten sonra uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

3.2.Filmlerin Görsel İncelemesine Ait Bulgular

Polimer olarak Carbopol 934, plastifiyan olarak ise PEG 400 ve PG içeren filmlerin homojen olmadığı, petri kutusundan kolaylıkla ayırlamadığı ve parçalandığı görüldü.

% 3,5 Kitozan ve % 10 PG içeren filmlerin homojenliğinin, esnekliğinin ve yapışma gücünün uygun olduğu görüldü.

HEC içeren filmlerin esnek olmadığı, sert ve kırılmaya eğilimli yapıda oldukları görüldü.

% 3 CMC Na ve % 7,5 ve 10 PG içeren filmlerin homojenliğinin, esnekliğinin, yapışma gücünün, yumuşaklığının uygun olduğu ve petri kutusundan bir bütün halinde kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

% 3 HPMC Na ve % 7,5 ve 10 PG içeren filmlerin homojenliğinin, esnekliğinin, yapışma gücünün uygun olduğu ve petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

3.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Meloksikam İçeren Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Meloksikam içeren kitozan ile hazırlanmış filmlerin 40 °C' lik etüvde tamamen kuruması için 36 saat, CMC Na ve HPMC ile hazırlanan filmlerin ise 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

Lornoksikam İçeren Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Lornoksikam içeren, kitozan ile hazırlanmış filmlerin 40 °C' lik etüvde tamamen kuruması için 36 saat, CMC Na ve HPMC ile hazırlanan filmlerin ise 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

3.4.Etkin Madde İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

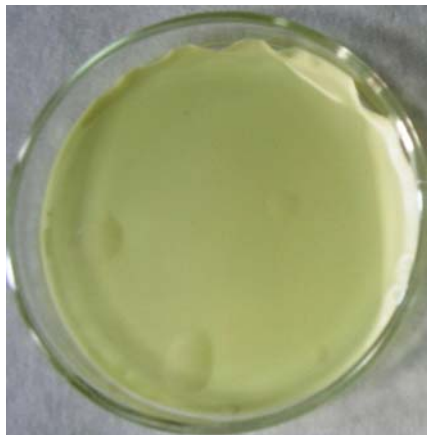
3.4.1.Etkin Madde İçeren Filmlerin Görsel İncelemesine Ait Bulgular

Meloksikam ve Kitozan içeren transdermal filmlerde faz ayrışması meydana geldiği görülmüştür (Şekil 4.7).



Şekil. 4.7: MK10 kodlu film

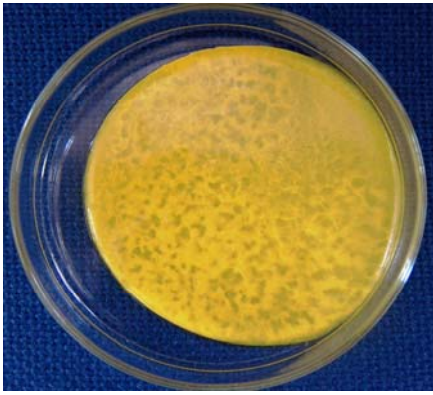
% 0,5 ve 1 oranında meloksikam içeren jelle hazırlanan formülasyonların sarı renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu (Şekil 4.8), petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdi, ancak % 2 oranında meloksikam içeren jelle hazırlanan filmlerde faz ayrışması olduğu görülmüştür.



Şekil 4.8: MC510 kodlu film

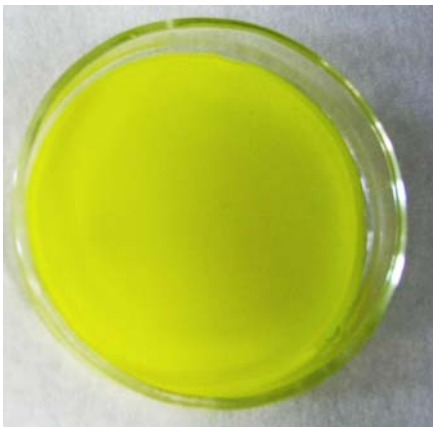
% 0,5 ve 1 oranında meloksikam içeren jelle hazırlanan formülasyonların sarı renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği, ancak % 2 oranında meloksikam içeren jelle hazırlanan filmlerde faz ayrışması olduğu görülmüştür.

Lornoksikam ve Kitozan içeren transdermal filmlerde faz ayrışması meydana geldiği görülmüştür (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: LK10 kodlu film

% 0,5 lornoksikam içeren jelle hazırlanan formülasyonların açık sarı renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu (Şekil 4.10), petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği ancak %1 ve 2 oranında lornoksikam içeren jelle hazırlanan filmlerde faz ayrışması olduğu görülmüştür.



Şekil 4.10: LC510 kodlu film

% 0,5 ve 1 oranında lornoksikam içeren jelle hazırlanan formülasyonların açık sarı renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği, ancak % 2 oranında lornoksikam içeren jelle hazırlanan filmlerde faz ayrışması olduğu görülmüştür.

3.4.2. Etkin Madde İçeren Filmlerin Kalınlığının Kontrolüne Ait Bulgular

Yöntem 3.4.2.' de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan test sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.11 ve 4.12' de verilmiştir.

Tablo 4.11: Meloksikam içeren filmlerin kalınlıkları

Formülasyon	MC175	MC110	MC575	MC510	MH175	MH110	MH575	MH510
Kalınlık (mm)	0,49	0,55	0,60	0,65	0,50	0,53	0,55	0,58
SD ($\pm$)	0,00	0,02	0,01	0,00	0,00	0,01	0,04	0,01

Tablo 4.12: Lornoksikam içeren filmlerin kalınlıkları

Formülasyon	LC575	LC510	LH175	LH110	LH575	LH510
Kalınlık (mm)	0,55	0,59	0,60	0,62	0,64	0,66
SD ($\pm$)	0,00	0,02	0,03	0,01	0,06	0,03

3.4.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Ağırlığının Kontrolüne Ait Bulgular

Yöntem 3.4.3'de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan test sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.13 ve 4.14' de verilmiştir.

Tablo 4.13: Meloksikam içeren filmlerin ağırlıkları

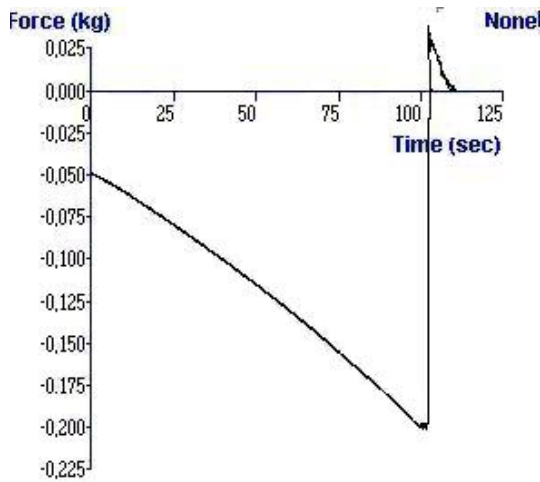
Formülasyon	MC175	MC110	MC575	MC510	MH175	MH110	MH575	MH510
Ağırlık (mg)	65,33	70,66	69,20	75,60	56,00	60,02	59,70	62,40
SD ($\pm$)	2,33	1,25	0,90	4,70	0,66	5,16	2,33	1,26

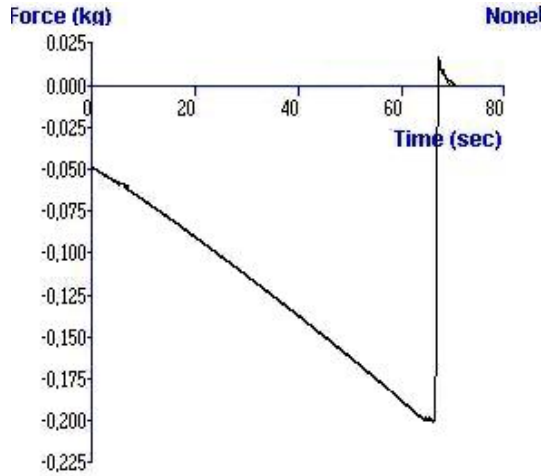
Tablo 4.14: Lornoksikam içeren filmlerin ağırlıkları

Formülasyon	LC575	LC510	LH175	LH110	LH575	LH510
Ağırlık (mg)	61,75	68,26	53,00	62,66	44,55	59,33
SD ($\pm$)	4,01	3,32	0,10	4,32	0,05	1,66

3.4.4.Etkin Madde İçeren Filmlerin Adhezifliğinin Saptanmasına Ait Bulgular

Yöntem 3.4.4’ de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte,, adhezifliğin saptanmasına ait bulgular Şekil 4.11-14 ve Tablo 4.15 ve 4.16’ da verilmiştir.

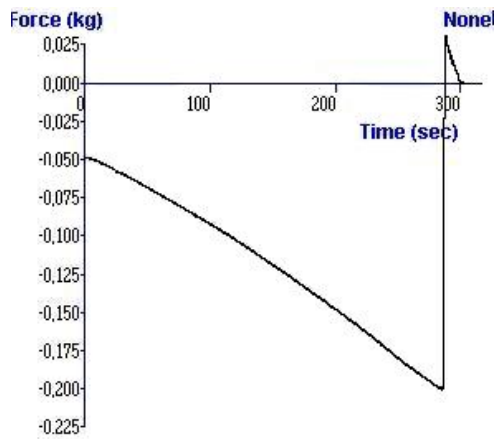
**Şekil 4.11: MC175 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik**



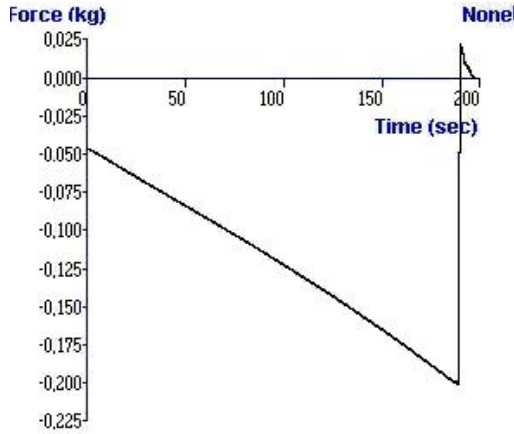
Şekil 4.12: MH175 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik

Tablo 4.15: Meloksikam içeren filmlerin adhezifliği

Formülasyon	MC175	MC110	MC575	MC510	MH175	MH110	MH575	MH510
Adheziflik (kg.sn)	0,324	0,330	0,320	0,328	0,293	0,306	0,290	0,309
SD (±)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000



Şekil 4.13: LC575 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik



Şekil 4.14: LH175 kodlu filmin adhezyon kuvvetine ait grafik

Tablo 4.16: Lornoksikam içeren filmlerin adhezifliği

Formülasyon	LC575	LC510	LH175	LH110	LH575	LH510
Adheziflik (kg.sn)	0,359	0,365	0,340	0,351	0,335	0,349
SD (±)	0,015	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000

3.4.5. Filmlerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.5.' de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, etkin madde miktar tayinine ait bulgular Tablo 4.17 ve 4.18' de verilmiştir.

Tablo 4.17 : Meloksikam içeren filmlerdeki meloksikam miktarı

Formülasyon	MC175	MC110	MC575	MC510	MH175	MH110	MH575	MH510
Meloksikam (mg)	2,58	2,62	1,29	1,32	2,60	2,59	1,32	1,28
SD (±)	0,14	0,08	0,08	0,05	0,10	0,07	0,07	0,06

Tablo 4.18: Lornoksikam içeren filmlerdeki lornoksikam miktarı

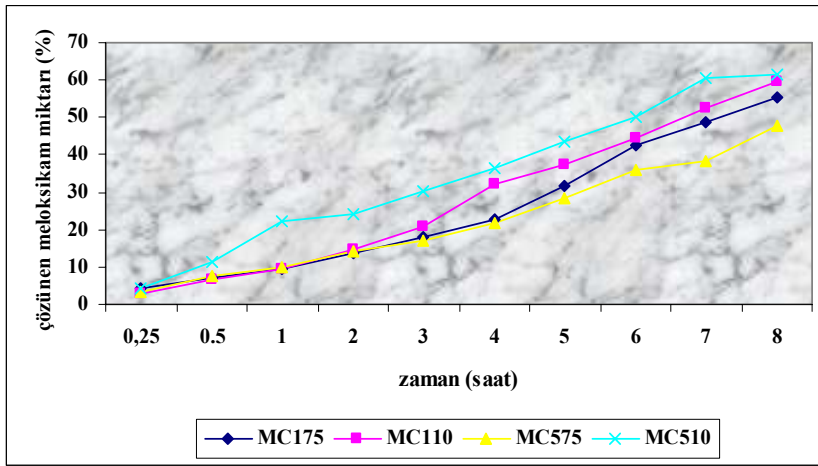
Formülasyon	LC575	LC510	LH175	LH110	LH575	LH510
Lornoksikam (mg)	1,30	1,28	2,61	2,59	1,29	1,30
SD ($\pm$)	0,09	0,07	0,07	0,12	0,04	0,09

3.4.6. Çözünme Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.4.6' da anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, çözünürlük testlerine ait bulgular Tablo 4.19-22 ile Şekil 4.15-18' de verilmiştir.

Tablo 4.19: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen meloksikam miktarı

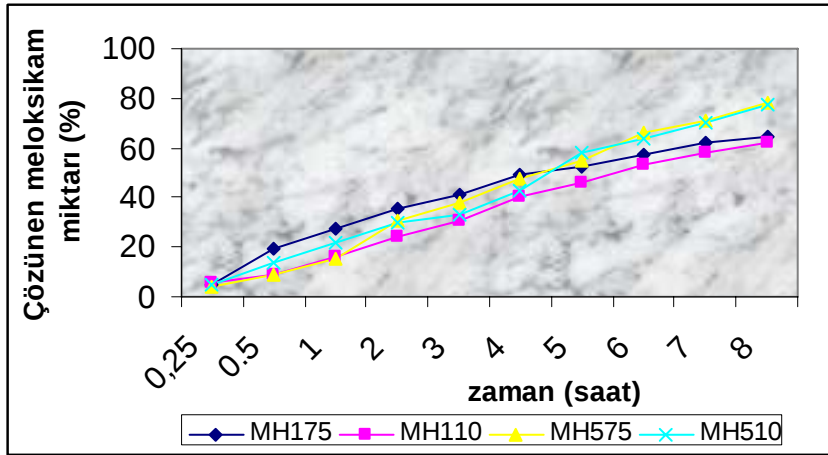
Zaman (Saat)	MC175		MC110		MC575		MC510	
	X (%)	SD ($\pm$)	X (%)	SD ($\pm$)	X (%)	SD ($\pm$)	X (%)	SD ($\pm$)
0,25	4,15	0,09	3,04	0,06	3,20	0,15	4,36	0,40
0,5	6,93	0,83	6,47	1,32	7,58	0,56	11,33	1,31
1	9,26	1,06	9,69	0,96	10,03	2,72	22,34	2,24
2	13,79	1,26	14,58	2,31	13,96	5,29	23,94	4,36
3	17,79	1,32	21,03	1,68	17,19	3,68	30,06	5,32
4	22,59	3,73	32,03	2,96	21,62	0,32	36,42	0,86
5	31,49	1,24	37,28	1,42	28,22	7,02	43,28	0,02
6	42,36	4,29	44,26	3,12	36,02	5,80	50,11	0,62
7	48,76	1,21	52,69	7,60	38,12	2,47	60,49	3,72
8	55,13	2,13	59,63	4,26	47,54	6,08	61,52	2,81



Şekil 4.15: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen meloksikam miktarına ait grafik

Tablo 4.20: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen meloksikam miktarı

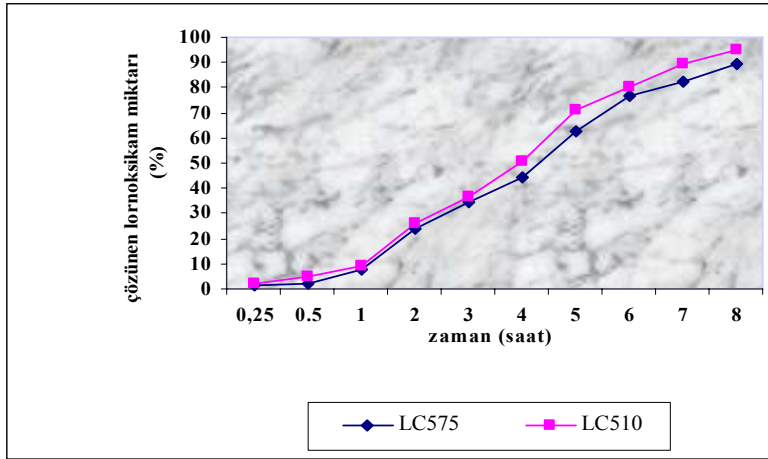
Zaman (Saat)	MH175		MH110		MH575		MH510	
	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)
0,25	4,62	1,46	5,53	0,72	4,36	0,14	5,12	1,18
0.5	19,13	0,93	9,06	1,43	9,25	3,21	13,68	2,08
1	27,74	1,72	16,08	4,11	15,16	1,73	22,11	1,26
2	35,59	4,49	24,35	2,31	30,40	3,07	30,06	2,47
3	40,73	1,32	30,66	4,36	38,26	4,11	33,16	3,01
4	49,01	5,11	40,46	1,39	47,87	1,16	42,98	1,36
5	52,24	2,36	45,65	3,14	54,48	2,67	58,02	7,25
6	56,86	1,14	52,85	2,63	66,05	1,95	63,57	4,37
7	62,05	3,21	58,01	2,17	70,59	10,6	69,76	6,15
8	64,29	5,36	61,73	4,36	78,31	9,08	77,20	5,21



Şekil 4.16: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen meloksikam miktarına ait grafik

Tablo 4.21: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen lornoksikam miktarı

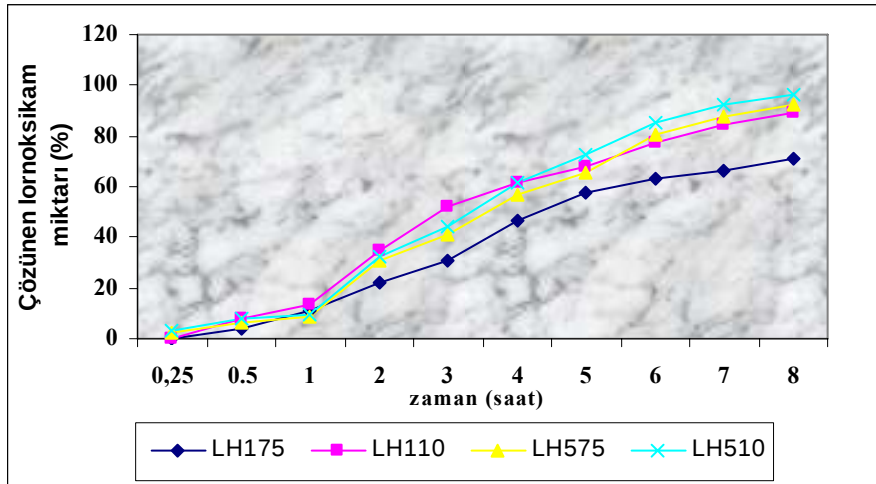
Zaman (Saat)	LC575		LC510	
	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)
0,25	1,46	0,10	2,09	0,09
0,5	2,23	0,08	4,82	0,03
1	7,60	0,17	9,15	3,12
2	24,18	1,13	26,15	1,26
3	34,49	0,96	36,31	4,15
4	44,46	7,62	51,02	7,48
5	62,95	3,11	70,97	8,34
6	76,92	4,16	80,24	2,73
7	82,35	10,02	89,76	9,37
8	89,76	5,42	94,72	10,26



Şekil 4.17: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen lornoksikam miktarına ait grafik

Tablo 4.22: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen lornoksikam miktarı

Zaman (Saat)	LH175		LH110		LH575		LH510	
	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	2,30	0,09	3,46	0,48
0.5	3,89	0,60	7,82	1,00	6,65	0,53	7,65	0,36
1	10,81	0,12	13,28	0,42	9,06	0,80	9,54	2,01
2	22,42	1,21	34,62	1,16	30,42	1,12	32,42	1,07
3	30,54	1,42	52,30	0,94	41,37	0,94	44,50	0,94
4	46,3	1,02	61,90	1,73	57,03	2,17	61,58	1,27
5	57,32	2,16	67,57	2,04	65,69	3,42	72,30	1,94
6	62,93	1,92	77,50	1,78	80,46	2,09	85,42	2,12
7	66,58	3,21	84,53	4,06	87,96	1,27	92,48	0,96
8	71,11	0,96	89,10	2,08	92,33	7,11	96,13	2,16



Şekil 4.18: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerdeki çözünen lornoksikam miktarına ait grafik

3.4.7. Çözünme Çalışmalarına Ait Kinetik Parametrelerin İncelenmesine Ait Kinetik Bulgular

Yöntem 3.4.7' de anlatıldığı gibi çalışılması sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.23 ve 4.24' de verilmiştir.

Tablo 4.23: Meloksikamın filmlerden serbestleşmesine ait determinasyon katsayıları

Formülasyonlar	0. Derece	1. Derece	Higuchi
	r^2	r^2	r^2
MC175	0,980	0,948	0,901
MC110	0,996	0,889	0,947
MC575	0,972	0,884	0,929
MC510	0,972	0,870	0,969
MH175	0,909	0,825	0,983
MH110	0,904	0,841	0,989
MH575	0,985	0,812	0,989
MH510	0,982	0,801	0,972

Tablo 4.24: Lornoksikamın filmlerden serbestleşmesine ait determinasyon katsayıları

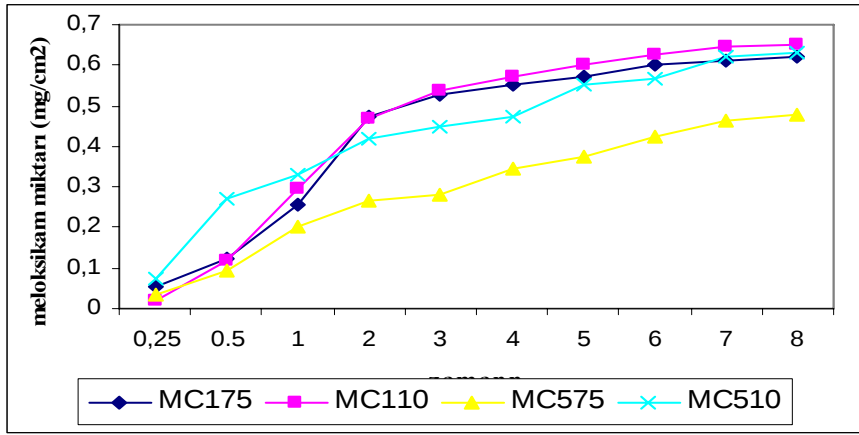
Formülasyonlar	0. Derece	1. Derece	Higuchi
	r^2	r^2	r^2
LC575	0,980	0,634	0,950
LC510	0,988	0,824	0,965
LH175	0,971	0,788	0,880
LH110	0,952	0,782	0,804
LH575	0,983	0,678	0,979
LH510	0,977	0,818	0,974

3.4.8. Filmlerdeki Etkin Maddenin Selüloz Esteri Membrandan Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.4.8.' de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, suni membrandan geçiş çalışmalarına ait bulgular Tablo 4.25-27 ile Şekil 4.19-22' de verilmiştir.

Tablo 4.25: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarları

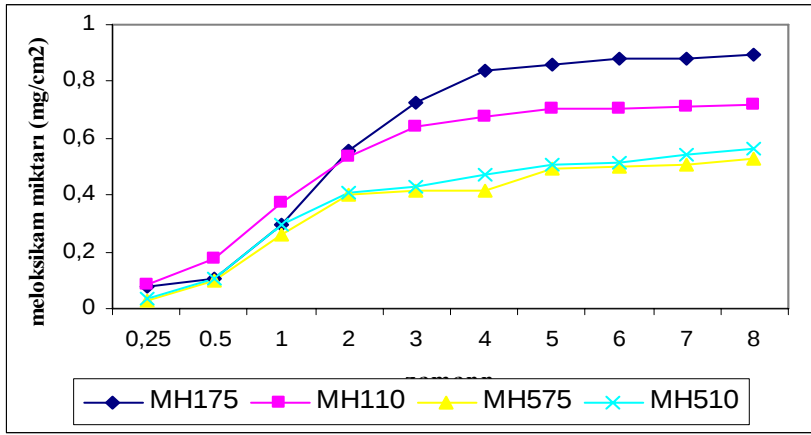
Zaman (Saat)	MC175		MC110		MC575		MC510	
	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)
0,25	0,055	0,009	0,020	0,002	0,036	0,007	0,075	0,004
0.5	0,123	0,010	0,116	0,017	0,094	0,019	0,269	0,021
1	0,254	0,021	0,297	0,009	0,200	0,072	0,329	0,008
2	0,474	0,015	0,467	0,031	0,265	0,016	0,421	0,052
3	0,529	0,006	0,538	0,017	0,280	0,041	0,451	0,016
4	0,552	0,031	0,574	0,005	0,346	0,036	0,473	0,023
5	0,572	0,027	0,600	0,024	0,374	0,052	0,552	0,031
6	0,603	0,021	0,626	0,019	0,422	0,014	0,567	0,009
7	0,613	0,018	0,646	0,046	0,465	0,011	0,623	0,017
8	0,621	0,043	0,652	0,011	0,479	0,009	0,629	0,023



Şekil 4.19 CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarları

Tablo 4.26: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarları

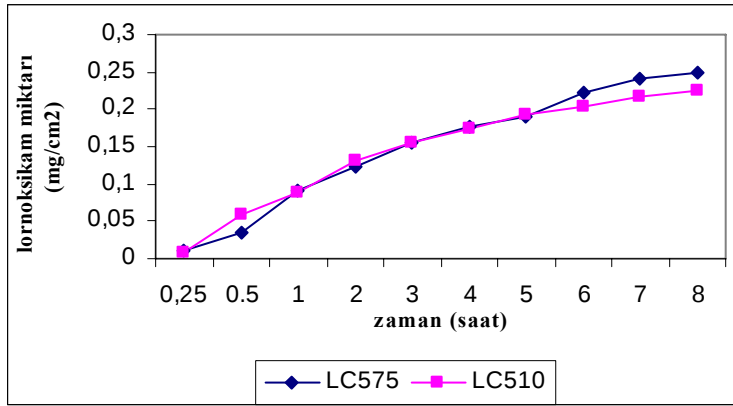
Zaman (Saat)	MH175		MH110		MH575		MH510	
	X (mg/cm2)	SD (±)	X (mg/cm2)	SD (±)	X (mg/cm2)	SD (±)	X (mg/cm2)	SD (±)
0,25	0,078	0,014	0,084	0,000	0,029	0,007	0,038	0,003
0,5	0,109	0,009	0,177	0,014	0,098	0,013	0,108	0,007
1	0,295	0,024	0,371	0,008	0,261	0,009	0,298	0,015
2	0,558	0,038	0,534	0,024	0,403	0,016	0,407	0,008
3	0,728	0,041	0,644	0,037	0,414	0,029	0,429	0,021
4	0,836	0,036	0,676	0,029	0,418	0,034	0,469	0,009
5	0,862	0,012	0,702	0,015	0,494	0,042	0,509	0,034
6	0,880	0,004	0,705	0,024	0,498	0,037	0,513	0,029
7	0,881	0,031	0,713	0,011	0,505	0,015	0,542	0,017
8	0,891	0,033	0,716	0,027	0,531	0,013	0,560	0,009



Şekil 4.20: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarları

Tablo 4.27: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarları

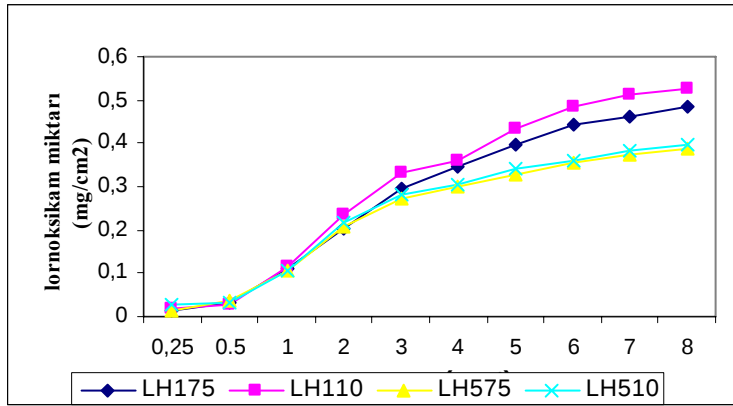
Zaman (Saat)	LC575		LC510	
	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)
0,25	0,011	0,003	0,008	0,001
0,5	0,036	0,009	0,058	0,004
1	0,092	0,016	0,089	0,007
2	0,124	0,009	0,130	0,031
3	0,155	0,011	0,156	0,011
4	0,176	0,021	0,175	0,006
5	0,190	0,032	0,193	0,023
6	0,223	0,005	0,204	0,009
7	0,241	0,015	0,217	0,014
8	0,249	0,022	0,224	0,007



Şekil 4.21: CMC Na kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarları

Tablo 4.28: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarları

Zaman (Saat)	LH175		LH110		LH575		LH510	
	X	SD (±)	X	SD (±)	X	SD (±)	X	SD (±)
	(mg/cm2)		(mg/cm2)		(mg/cm2)		(mg/cm2)	
0,25	0,016	0,000	0,017	0,005	0,013	0,007	0,027	0,006
0.5	0,033	0,001	0,030	0,002	0,036	0,005	0,034	0,002
1	0,113	0,004	0,115	0,002	0,105	0,007	0,107	0,008
2	0,202	0,010	0,237	0,007	0,208	0,016	0,216	0,009
3	0,294	0,012	0,333	0,005	0,271	0,014	0,281	0,003
4	0,348	0,006	0,358	0,014	0,302	0,021	0,306	0,021
5	0,395	0,017	0,432	0,007	0,329	0,011	0,341	0,034
6	0,441	0,028	0,484	0,018	0,357	0,009	0,362	0,014
7	0,460	0,041	0,511	0,019	0,372	0,028	0,382	0,006
8	0,483	0,026	0,526	0,006	0,386	0,041	0,398	0,018



Şekil 4.22: HPMC kullanılarak hazırlanmış filmlerden serbestleşerek selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarları

4. Jellerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

4.1. Etkin Madde İçeren Jellerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

CMC Na' un tamamen jelleşmesi için oda sıcaklığında 24 saat bekletilmesinin yeterli olduğu, HPMC' nin ise 48 saat bekletilmesi gerektiği tespit edildi.

4.1. Jellerin Görsel İncelenmesine Ait Bulgular

% 0,5 - % 1,0 meloksikamiçeren ve % 3,5 CMC Na- HPMC ile hazırlanmış jellerin sarı renkli, esnek ve homojen olduğu, % 3,0 CMC Na- HPMC içeren jellerin viskozitesinin çok düşük olduğu, % 2,0 oranında meloksikam içeren jellerin ise homojen olmadığı görülmüştür.

% 0,5 - % 1,0 lornoksikam içeren % 3,5 CMC Na- HPMC ile hazırlanan jellerin açık sarı renkli, esnek ve homojen olduğu, % 3,0 CMC Na- HPMC içeren jellerin viskozitesinin çok düşük olduğu, % 2,0 oranında lornoksikam içeren jellerin ise homojen olmadığı görülmüştür.

4.3. Jellerin Viskozitesinin Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 4.3 ‘de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, viskozite tayinine ait bulgular Tablo 4.29 ve 4.30’ da verilmiştir.

Tablo 4.29: Meloksikam içeren jellerin viskozitesi (cPs)

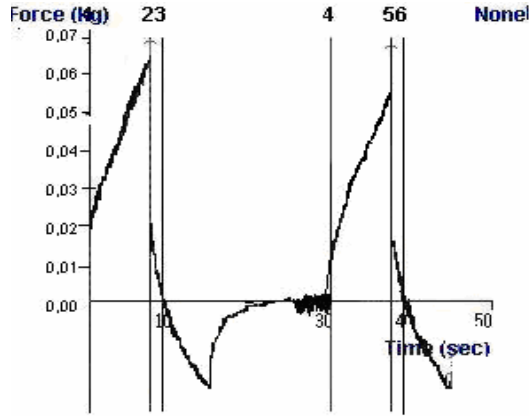
Formülasyon Kodu	1.gün	2.gün	3.gün	1.hafta	1.ay	2.ay	3.ay
MCJ351	17255	17307	17309	17420	17550	17600	17610
MCJ355	16920	16920	16950	17005	17140	17200	17370
MHJ351	18000	18010	18027	18126	18247	18300	18307
MHJ355	17845	17980	17980	18024	18106	18180	18317

Tablo 4.30: Lornoksikam içeren jellerin viskozitesi (cPs)

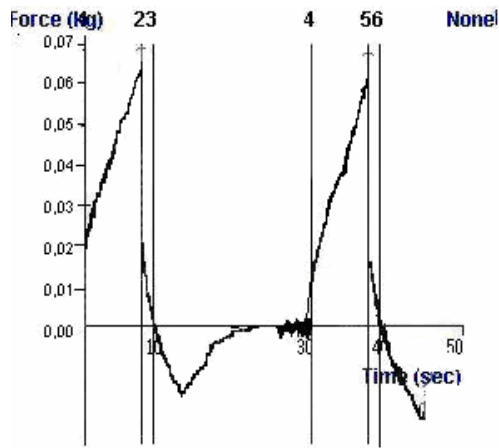
Formülasyon Kodu	1.gün	2.gün	3.gün	1.hafta	1.ay	2.ay	3.ay
LCJ351	17600	17617	17620	17620	17700	17740	17800
LCJ355	16833	16840	16840	16900	16954	17100	17250
LHJ351	18200	18200	18203	18280	18345	18500	18577
LHJ355	17950	18000	18000	18011	18100	18240	18410

4.4. Jellerin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesine Ait Bulgular

Yöntem 4.4’ de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte,, jellerin mekanik özelliklerinin incelenmesine ait bulgular Şekil 4.23-26 ile Tablo 4.20 ve 4.21’ de verilmiştir.



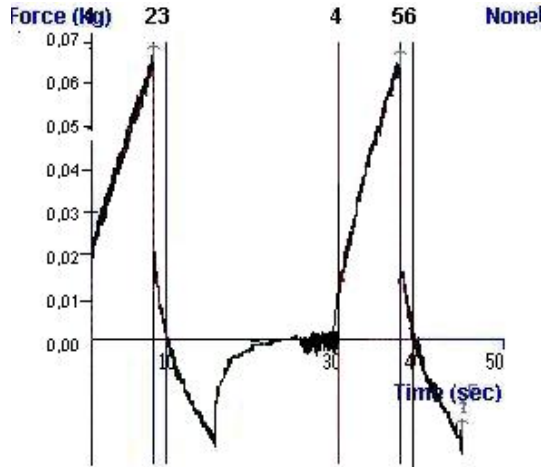
Şekil 4.23: MCJ351 kodlu jelin mekanik özelliklerine ait grafik



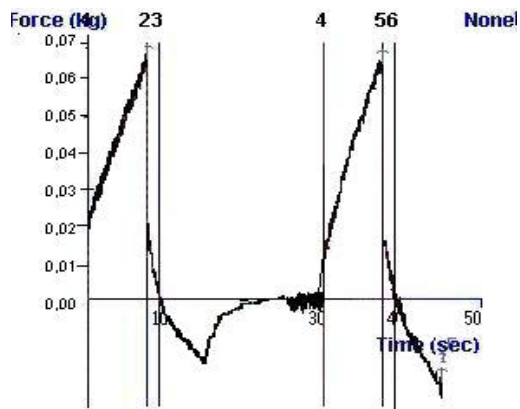
Şekil 4.24: MHJ351 kodlu jelin mekanik özelliklerine ait grafik

Tablo 4.31: Meloksikam içeren jellerin mekanik özelliklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	Sertlik (N)		Sıkışabilirlik (mJ)		Adheziylik (mJ)		Koheziflik		Elastikiyet	
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
MCJ351	0,710	0,087	0,499	0,014	0,267	0,043	0,811	0,034	1,106	0,000
MCJ355	0,800	0,047	0,505	0,021	0,279	0,031	0,828	0,031	1,091	0,017
MHJ351	0,860	0,031	0,338	0,034	0,204	0,044	1,147	0,009	0,887	0,035
MHJ355	0,930	0,022	0,347	0,018	0,197	0,035	1,099	0,026	0,903	0,037



Şekil 4.25: LCJ351 kodlu jelin mekanik özelliklerine ait grafik



Şekil 4.26: LHJ351 kodlu jelin mekanik özelliklerine ait grafik

Tablo 4.32: Lornoksikam içeren jellerin mekanik özelliklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	Sertlik (N)		Sıkışabilirlik (mJ)		Adheziylik (mJ)		Koheziylik		Elastikiyet	
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
LCJ351	0,650	0,090	0,485	0,012	0,250	0,045	0,798	0,065	1,021	0,081
LCJ355	0,670	0,050	0,497	0,022	0,237	0,014	0,821	0,014	1,000	0,067
LHJ351	0,780	0,010	0,329	0,008	0,188	0,011	1,001	0,037	0,874	0,026
LHJ355	0,820	0,070	0,336	0,000	0,179	0,023	0,997	0,052	0,860	0,034

4.5. Jellerdeki Etkin Maddenin Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 4.5’de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, etkin madde miktar tayinine ait bulgular Tablo 4.33 ve 4.34’ de verilmiştir.

Tablo 4.33: Jellerdeki meloksikam miktarı

Formülasyon	Meloksikam (mg)	SD ($\pm$)
MCJ351	5,12	0,27
MCJ355	2,45	0,07
MHJ351	5,09	0,16
MHJ355	2,55	0,14

Tablo 4.34: Jellerdeki lornoksikam miktarı

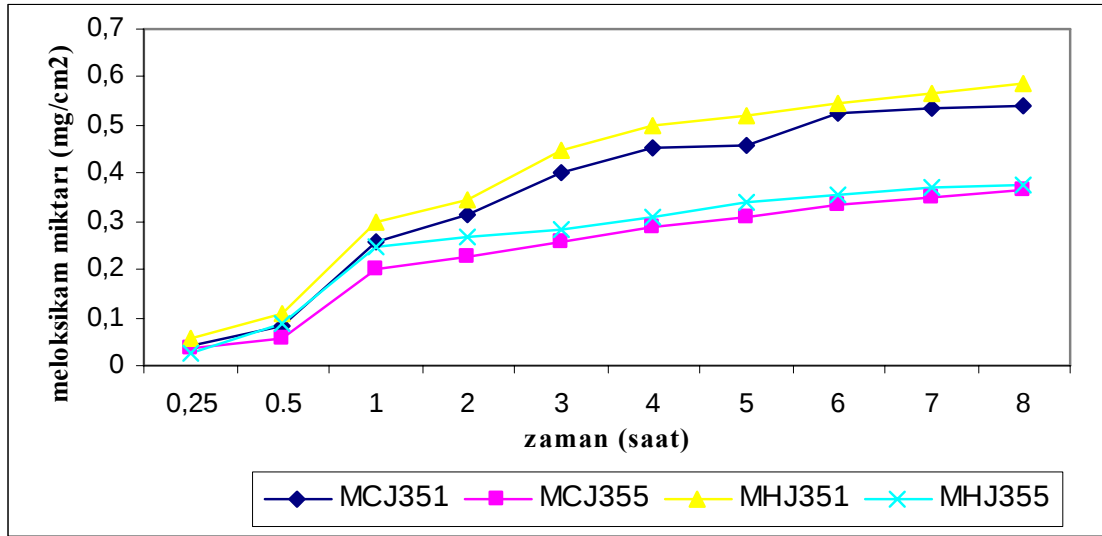
Formülasyon	Lornoksikam (mg)	SD ($\pm$)
LCJ351	4,95	0,09
LCJ355	2,57	0,12
LHJ351	5,04	0,21
LHJ355	2,65	0,19

4.6. Jellerdeki Etkin Maddelerin Selüloz Esteri Membrandan Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 4.6’ da anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, jellerin suni membrandan geçiş çalışmalarına ait bulgular Tablo 4.35 ve 4.36 ile Şekil 4.27 ve 4.28’ de verilmiştir.

Tablo 4.35: Selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarı

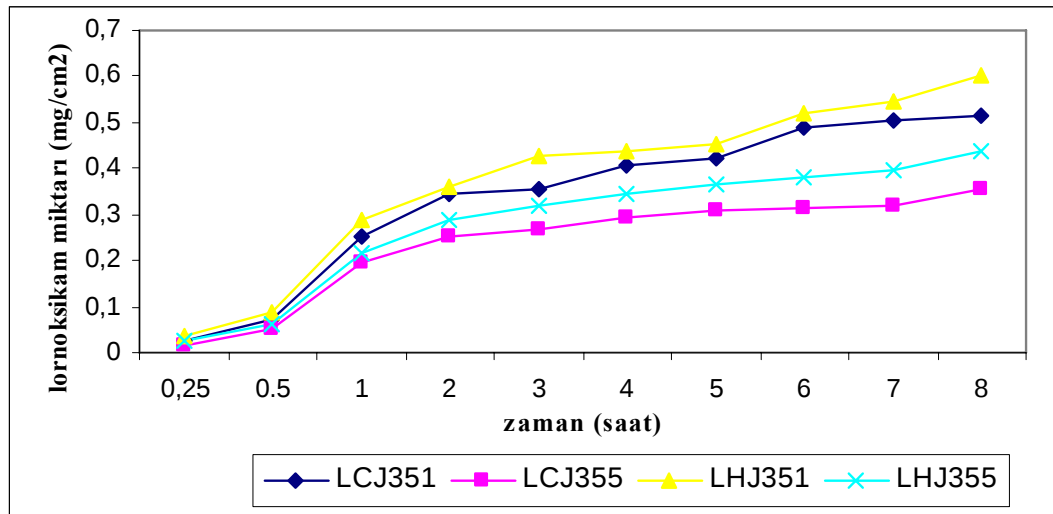
Zaman (Saat)	MCJ351		MCJ355		MHJ351		MHJ355	
	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)
0,25	0,042	0,007	0,037	0,003	0,055	0,007	0,027	0,008
0.5	0,080	0,011	0,058	0,022	0,106	0,005	0,086	0,016
1	0,258	0,024	0,200	0,031	0,299	0,007	0,247	0,018
2	0,312	0,047	0,225	0,026	0,345	0,016	0,268	0,019
3	0,400	0,032	0,257	0,014	0,446	0,014	0,281	0,035
4	0,452	0,024	0,286	0,034	0,497	0,021	0,309	0,041
5	0,457	0,021	0,311	0,017	0,521	0,011	0,338	0,036
6	0,523	0,009	0,335	0,035	0,547	0,009	0,354	0,044
7	0,533	0,026	0,352	0,049	0,565	0,028	0,369	0,036
8	0,540	0,014	0,368	0,036	0,588	0,041	0,374	0,047



Şekil 4.27: Selüloz esteri membrandan geçen meloksikam miktarına ait bulgular

Tablo 4.36: Selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarı

Zaman (Saat)	LCJ351		LCJ355		LHJ351		LHJ355	
	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)
0,25	0,027	0,008	0,016	0,002	0,035	0,007	0,024	0,003
0.5	0,072	0,012	0,051	0,009	0,086	0,005	0,064	0,012
1	0,254	0,024	0,196	0,021	0,287	0,017	0,214	0,031
2	0,346	0,023	0,250	0,016	0,362	0,019	0,286	0,011
3	0,356	0,017	0,268	0,026	0,427	0,025	0,320	0,017
4	0,407	0,009	0,294	0,021	0,436	0,037	0,344	0,023
5	0,424	0,022	0,307	0,029	0,454	0,026	0,365	0,040
6	0,487	0,031	0,314	0,035	0,522	0,013	0,381	0,038
7	0,502	0,027	0,321	0,041	0,548	0,024	0,396	0,046
8	0,514	0,061	0,356	0,032	0,603	0,038	0,440	0,018



Şekil 4.28: Selüloz esteri membrandan geçen lornoksikam miktarına ait bulgular

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada romatoit artrit ve osteoartrit; ağrı ve inflamasyonun giderilmesi amacıyla kullanılan , endolik asit sınıfı, NSAİİ olan meloksikam ve lornoksikamın (6) oral ve paranteral kullanımına alternative olarak topical filmleri ve jelleri hazırlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak meloksikam ve lornoksikam IR spekturumu ve erime dereceleri tespit edilerek kantitatif olarak teşhis edilmişlerdir (32). Erime derecesi tayiniyle elde edilen veriler, meloksikamın erime aralığı olan 242-252 °C ve lornoksikamın erime aralığı 225-230 °C olan ile uyumludur. IR spektrumunda elde edilen bantların da meloksikam ve lornoksikamın içerdiği molekül gruplarına ait oldukları görülmüştür. Meloksikam ve lornoksikamın teşhisinin ardından kantitatif tayinlerinin yapılabilmesi için UV spekturumu kullanılmıştır (32). Her iki maddenin de fosfat tamponundaki (pH 7,4) çözeltileri hazırlanmış, meloksikamın 272 nm’ de, lornoksikamın ise 376 nm’ de en yüksek absorbansı verdiği saptanmıştır. UV spektrofotometrik yöntemin validasyonu yapılarak yöntemin; doğrusallığı, kesinliği, doğruluğu ve seçiciliği araştırılmıştır. Her iki madde için yapılan tayinlerde de korelasyon katsayısının 0,999’dan büyük çıkması yöntemin doğrusallığını teyit etmektedir. Tekrar edilebilirlik için yapılan çalışmalarda elde edilen standart sapma değerinin %2’den küçük olması yöntemin kesinliğini doğrulamaktadır (Tablo 4.2, 4.5, 4.7, 4.8). Yöntemin doğruluğu ise geri kazanma değerinin + %2 aralığında olması nedeniyle ispatlanmıştır (Tablo 4.4-9).

Ön formülasyon çalışmaları için öncelikle literatürler ışığında tespit edilen polimerler ve plastifiyan maddeler kullanılarak etkin madde içermeyen filmler hazırlanmıştır. Polimer olarak seçilen, Carbopol 935, Kitozan, HEC, CMC Na ve HPMC’nin hangi oranlarda film hazırlamak için uygun jel oluşturduğu tespit edilmiştir (91-98).

Carbopol 945’in distile sudaki % 0,5 ve 1’ lik jellerini hazırlamak için bir gece bekletilmiştir. Uygun özelliklere sahip jel eldesi için % 10’ luk trietanolamin eklenmiş literatürler ışığında seçilen (91-98) plastifiyanlar olan PG ve PEG 400 farklı oranlarda (%2- 5- 7,5- 10) eklenmiş ve 10 cm çaplı petri kutusuna dökülerek 40±2 C⁰’ lik etüvde 24 saat bekletilmiştir. Görsel inceleme sonucu elde edilen filmlerin homojen olmadığı, yeterli esnekliğe sahip olmadığı ve kolaylıkla kırılabildiği gözlemlenmiştir.

Öğütücü kullanılarak toz hale getirilmiş %2,5- 3 ve 3,5 oranlarındaki kitozanla hazırlanan karışımların jel meydana getirebilmesi için %10' luk asetik asit kullanılmış ve pH 5' e getirilmiştir. Oluşan jeller kullanılarak Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle hazırlanan filmlerden % 3,5 kitozan ve % 10 PG içeren filmlerin homojenliğinin, esnekliğinin ve yapışma gücünün uygun olduğu, kitozan ile hazırlanan diğer filmlerin homojen olmadığı saptanmıştır.

%3- 3,5 ve 4 oranlarında HEC içeren karışımların jelleşebilmesi için %10' luk trietanolaminle pH 6,5' e getirilmiştir. Oluşan jellerle Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle hazırlanan filmlerin esnek olmadığı, sert ve kırılmaya eğilimli yapıda oldukları görülmüştür.

%2- 3- 4 oranlarında CMC Na ve HPMC içeren karışımlar Carbopol 934 filmleriyle aynı yöntemle hazırlanmış, elde edilen filmlerden %3 oranında CMC Na- HPMC ve %7,5 ve 10 oranlarında PG içerenlerin homojenliğinin, esnekliğinin ve yapışma gücünün uygun olduğu, diğer filmlerin istenen özelliklere sahip olmadıkları saptanmıştır.

Görsel inceleme sonunda uygun bulunan filmlerin içeriklerine sırasıyla %0,5, 1 ve 2 oranlarında meloksikam ve lornoksikam ilave edilmiştir. %2 oranında etkin madde eklenmesinin filmlerin homojenitesini bozduğu saptanmıştır.

%3 oranında CMC Na- HPMC ve plastifiyan olarak %7,5 ve 10 oranlarında PG içeren formülasyonlara % 0,5-1 oranlarında meloksikam eklenmiş, elde edilen filmlerin homojen, esnek ve yapışabilir olduğu saptanmıştır.

%3 oranında CMC Na- HPMC ve plastifiyan olarak %7,5 ve %10 oranlarında PG içeren formülasyonlara % 0,5- 1 oranlarında lornoksikam eklenmiş % 1 oranında lornoksikam içeren CMC Na ile hazırlanmış filmlerin homojen olmadığı, hazırlanan diğer filmlerin ise homojen, esnek ve yapışabilir olduğu saptanmıştır.

Uygun özelliklere sahip filmlerin farklı yerlerinden alınan kesitlerde kalınlıkları, ağırlıkları ve içerdikleri etkin madde miktarı saptanmış ve Tablo 4.11-14, 4.17-18' de gösterilmiştir. Tablolar incelendiğinde tüm filmlerin kalınlıklarının benzer ve standart sapmalarının uygun olduğu görülmüştür. İçerdikleri etkin madde miktarlarına bağlı olarak meloksikam içeren filmler 0,49- 0,65; lornoksikam içeren filmler ise 0,55- 0,66 mm arasında kalınlığa sahiptir. Tablo 4.13 ve 4.14 incelendiğinde meloksikam ve

lornoksikam filmlerinin ağırlık sapmalarının standartlara uygun olduğu görülmüştür. Tablo 4.17 ve 4.18’ de meloksikam ve lornoksikam miktar tayinlerinin 6 deneyin ortalaması olan sonuçlarına dayanarak uygun olduğu belirlenmiştir. Filmlerin farklı kesitlerinin kalınlık, ağırlık ve içerdikleri etkin madde miktarlarının tespitiyle elde edilen sonuçlar bu filmlerin homojen olduklarını göstermiştir.

Her film için 6 defa ölçüm yapılarak filmlerin adhezifliği saptanmıştır. Yapılan ölçümlerden elde edilen kuvvet zaman grafiğinde; eğri altında kalan alan (AUC) ile adhezyon işi hesaplanmış buna göre Tablo 4.15 ve 4.16’ da meloksikam ve lornoksikam içeren filmlerin adhezif özelliklerinin yeterli olduğu (140-142) ve filmlerin benzer sonuçlar verdiği saptanmıştır.

Meloksikam ve lornoksikamın filmlerdeki çözünürlüklerini saptamak amacıyla Avrupa Farmakopesi’ nde kayıtlı olan “Transdermal Yamalar İçin Çözünme Testi” uygulanmıştır. Elde edilen veriler ışığında kinetik parametreler hesaplanmış; meloksikamın, meloksikam-CMC Na içeren filmlerden 0. derece kinetiğine, meloksikam- HPMC içeren formülasyonların ise Higuchi kinetiğine uygun olarak serbestleştiği görülmüştür (Tablo 4.23). Elde edilen verilere göre kontrollü salım için en uygun kinetik modeli olan 0. derece kinetiğine en uygun filmin (Tukey- Kramer Çoklu Karşılaştırma Testine göre $p>0,05$) MC110 kodlu %1 meloksikam, %10 PG ve %3 CMC Na içeren film olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.24’ deki lornoksikamın transdermal filmlerden çözünmesine ait determinasyon katsayıları incelendiğinde, lornoksikamın tüm filmlerden 0. kinetiğine göre serbestleştiği, MH510 kodlu %0,5 meloksikam, %10 PG ve %3 HPMC içeren film ile LC510 kodlu %5 lornoksikam, %10 PG ve %3 CMC Na içeren filmlerin ise en yüksek determinasyon katsayısıyla ($p>0,05$) en uygun sonucu verdikleri saptanmıştır (Şekil 4.15-16-17-18).

Jelleri hazırlamak için %3 ve 3,5 oranında HPMC ve CMC Na kullanılarak kazırlanan jel sıvağlarına, %0,5, 1 ve 2 oranlarında meloksikam ve lornoksikam eklenmiştir. %3 oranında polimer içeren filmlerin viskozitelerinin çok düşük olduğu, %2 oranında etkin madde içeren formülasyonların ise homojen olmadığı görülmüştür.

Jellerdeki etkin maddenin tespiti için yapılan çalışmada, etkin maddelerin jellerde homojen olarak dağıldığı saptanmıştır.

Yapılan stabilite çalışmalarında jellerin viskozitesinde, zamana bağlı olarak kayda değer bir değişiklik olmadığı ($p<0,001$) saptanmıştır. Jellerin mekanik özellikleri incelendiğinde Tablo 4.31 ve 4.32 'de sertlik, sıkışabilirlik, adheziflik, koheziflik ve elastikiyet parametreleri açısından Texture Analyser cihazı ile elde edilen veriler ve standart sapmalar daha önce yapılan benzer çalışmalarda da görüleceği gibi (143, 144) benzer ve uygun bulunmuştur.

Karışık selüloz esteri membrandan etkin maddenin geçişinin araştırıldığı çalışmalarda, meloksikam ve lornoksikam içeren filmlerden ve jellerden serbestleşme kıyaslandığında MH575 kodlu %0,5 meloksikam, %7,5 PG ve MH510 kodlu %0,5 meloksikam, %10 PG içeriğine sahip filmlerle LH575 kodlu %0,5 lornoksikam, %7,5 PG ve LH510 kodlu %0,5 lornoksikam, %10 PG içeriğine sahip olan filmlerin diğer filmlere göre daha yüksek oranda etkin madde serbestleştirdikleri ($p>0,05$) saptanmıştır (Şekil 4.19-22). Elde edilen veriler plastifiyan oranı filmlerden serbestleşen etkin madde miktarını etkilemezken ($p<0,001$) %0,5 oranında etkin madde eklenmesinin serbestleşme oranını artırdığını ($p>0,05$) göstermiştir.

Jellerden serbestleşen etkin madde miktarları incelendiğinde (Şekil 4.27-28), MCJ351 kodlu %1 meloksikam, %3,5 CMC Na ve MHJ351 kodlu %1 meloksikam, %3,5 HPMC içeriğine sahip olan jeller ile LCJ351 kodlu %1 lornoksikam, %3,5 CMC Na ve LHJ351 kodlu %1 lornoksikam, %3,5 HPMC içerikli jellerin diğer jellere göre daha yüksek miktarda etkin madde serbestleştirdikleri ($p>0,05$), %1 oranında etkin madde içeren jellerin daha yüksek miktarda etkin madde serbestleştirirken polimer seçiminin etkin madde serbestleşmesini etkilemediği ($p<0,001$) saptanmıştır.

Tüm veriler değerlendirildiğinde, ilk kez hazırlanan meloksikam ve lornoksikam filmlerinin farmasötik normlara uygun oldukları ve topikal yolla uygulanabilecekleri sonucuna varılmıştır. Meloksikam için %0,5 meloksikam- %3 HPMC- %7,5-10 PG içeren; lornoksikam için ise %0,5 lornoksikam- %3 HPMC- %7,5-10 PG içeren filmlerin etkin maddeyi serbestleştirme oranlarının diğer filmlere ve jellere göre daha yüksek oldukları ($p>0,05$) belirlenmiştir.

In vivo antiinflamatuvar etkinlik ve deriden geçiş çalışmaları sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition, The Pharm. Pres, London, 2007.
2. USP NF (United States Pharmacopeia/ National Formulary) 26 th Edition., Twinbrook Parkway, USA, 2007
3. Vandervoort J, Ludwig A., Microneedles for transdermal drug delivery, *Front Biosci.*; 2008; **13**: 1711-1715
4. Krishnaiah YS, Al-Saidan SM.; Limonene enhances the in vitro and in vivo permeation of trimetazidine across a membrane-controlled transdermal therapeutic system; *Curr Drug Deliv.*; 2008; **5**: 70-76.
5. Donald S. R., Jay D.; The selegiline transdermal system in major depressive disorder: A systematic review of safety and tolerability; *J Affect Disord.*; 2008; **105**; 15-23
6. Merck Index. 31th Edition. Merckand Co Inc, USA, 2003
7. The British Pharmacopoeia (BP), Her Majesty' s Stationery Office, U.K., 2007
8. Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Edition, Mack Publishing Co. USA, 2000
9. Franco A., Davide L., Emanuela M., Annamaria N., Marco C., Nicola R.; Topical diclofenac patch for postoperative wound pain in laparoscopic gynecologic surgery: A randomized study; *Journal of Minimally Invasive Gynecolog* 2006; **13**; 195-200.
10. Klime J., Sochor J., Doleal P. and Körner J.; HPLC evaluation of diclofenac in transdermal therapeutic preparations; *Int J Pharm.*2001; **217**: 153-160
11. Francesco C., Paola M., Antonella C., Leila T., Stefania P., Luisa M.; Polymethacrylates as crystallization inhibitors in monolayer transdermal patches containing ibuprofen; *Eur J Pharm Biopharm.*; 2005; **60**; 61-66
12. Peter J. P., Peter J. B., Erich B., Manuel D.; Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of meloxicam tablets in patients with osteoarthritis; *Clin Ther.* 1996; **18**; 429-439

13. Peter L, Klaus D., Wolfhard E., Günter T., Klaus W.; Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID; *Eur J Pharm Sci.*; 1996; **4**; 175-181
14. The European Pharmacopoeia 6th Edition, Council of Europe, France, 2008
15. David V., Albu F., Medvedovici A.; Retention – structure correlation of some oxamic drugs in reversed phase liquid chromatography; *J Liq Chr Rel Tec.*; 2004; **27**: 965-984
16. Carmen I., Francisco M., Jorge P.; Rapid method for the determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in animal tissue by liquid chromatography–mass spectrometry with ion-trap detector; *Anal Chim Acta.*; 2007; **586**: 432-439
17. Yue Y., Xiaoyan C., Dafang Z.; Determination of meloxicam in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry following transdermal administration; *J Chromatogr B.*; 2007; **852**: 650-654
18. Hye Y. J., Hye W. L., Young H. K., Dong W. J. and Hye S. L.; Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry; *J Chromatogr B.*; 2005; **826**: 214-219
19. Zawilla N. H., Abdul-Azim M., El kousy N. M. and El-Moghazy A. S. M.; Determination of meloxicam in bulk and pharmaceutical formulations; *J Pharm Biomed Anal.*; 2003; **32**: 1135-1144
20. Silvana E. V, Patricia M. C., Teodoro S. K; Method development and validation for the simultaneous determination of meloxicam and pridinol mesylate using RP-HPLC and its application in drug formulations; *J Pharm Biomed Anal.*; 2008 ; **46**: 219-25.
21. Bhavesh D., Shivaprakash H. S., Bhat K. M.; LC determination and pharmacokinetics of meloxicam; *J Pharm Biomed Anal.*; 2002; **28**; 999-1004
22. Naidu N. B., Chowdary K. P. R., Murthy K. V. R, Satyanarayana V., Hayman A. R., Becket G.; Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam–cyclodextrin binary systems; *J Pharm Biomed Anal.* 2004; **35**; 75-86

23. M. Soledad G., Concepción S. P., Isabel A., José M; Spectrophotometric methods for determining meloxicam in pharmaceuticals using batch and flow-injection procedures; *Eur J Pharm Sci.* ; 2000; **9**; 311-316
24. Nemutlu E. and Kir S; Method development and validation for the analysis of meloxicam in tablets by CZE; *J Pharm Biomed Anal.* 2003; **31**: 393-400
25. Ekram M. H.; Spectrophotometric and fluorimetric methods for the determination of meloxicam in dosage forms; *J Pharm Biomed Anal*; 2002; **27**; 771-777
26. Barner A.; Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam; *Scand J Rheu.*; 1996; **25**; 29-37
27. Megan S. K.; Meloxicam, *Journal of Exotic Pet Medicine* 2006; **15** : 281-283
28. Seedher N, Bhatia S; Solubility Enhancement of Cox-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems; *AAPS Pharm Sci Tech*; 2003; **4**; 1-9
29. Nassab P. R, Rajkó R.; Szabó-Révész P.; Physicochemical characterization of meloxicam–mannitol binary systems; *J Pharm Biomed Anal.*; 2006; **41**; 1191-1197
30. Meineke I, Turck D.; Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients; *Br J Clin Pharmacol*; 2003; **55**:32-8.
31. Nalluri BN, Chowdary KP, Murthy KV, Becket G, Crooks PA; Tablet formulation studies on nimesulide and meloxicam-cyclodextrin binary systems; *AAPS PharmSciTech.*; 2007; **8**; 36
32. Chang J. S, Huang Y. B, Hou S. S, Wang R. J, Wu P. C. and Tsai Y ; Formulation optimization of meloxicam sodium gel using response surface methodology; *Int J Pharm.*; 2007; **338**: 48-54
33. Martinez M.A.R, Gallardo J. L, Benavides M. M, López-Duran J. D. G. and Gallardo L. V; Rheological behavior of gels and meloxicam release *Int J Pharm.*; 2007; **333**; 17-23
34. Gupta SK, Bansal P, Bhardwaj RK, Jaiswal J, Velpandian T. ; Comparison of analgesic and anti-inflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gels in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application; *Skin Pharmacol Appl Skin Physio*; 2002; **15**:105-111

35. Yuan Y., San-ming L., Li-min Y., Deng P. Zhong D.; Physicochemical Properties and Evaluation of Microemulsion Systems for Transdermal Delivery of Meloxicam; *Chemical Research in Chinese Universities*, 2007; **23**; 81-86
36. Cruz R., Quintana-Hau J. D., Gonzalez JR., Tornero-Montano R., Baiza-Duran L. M., Vega L.; Effects of an Ophthalmic Formulation of Meloxicam on COX-2 Expression, PGE2 Release, and Cytokine Expression in a Model of Acute Ocular Inflammation; *Br J Ophthalmol*. 2008;**92**:120-125
37. Craven M., Chandler M. L., Steiner J. M., Farhadi A., Welsh E., Pratschke K., Shaw D. J., Williams D. A.; Acute effects of carprofen and meloxicam on canine gastrointestinal permeability and mucosal absorptive capacity; *J Vet Intern Med.*; 2007; **21**; 917-23
38. Iwase N., Higuchi T., Gonda T., Kobayashi H., Uetake H., Enomoto M., Sugihara K.; The effect of meloxicam, a selective COX-2 inhibitor, on the microvasculature of small metastatic liver tumors in rats; *Jpn J Clin Oncol.* ; 2007 ; **37**; 673-678
39. Medicines Compendium Rev Ed Edition, Datapharm Publications Ltd, USA, 2006
40. Balfour J. A., Fitton A., Barradell L. B.; Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions; *Drugs*; 1996 ; 51(4); 639-57
41. Radhofer W., Dittrich P.; Determination of the novel non-steroidal anti-inflammatory drug lornoxicam and its main metabolite in plasma and synovial fluid; *J Chromatogr B.*; 1998; **707**; 151-159
42. Nemutlu E., Demircan Ş., Kır S.; Validated determination of lornoxicam in pharmaceutical preparations by using zero and first order derivative UV spectrophotometric methods; *Pharmazie.*; 2005; **60**; 421-425
43. Ghoneim M.M., Beltagi A.M., Radi A.; Square-Wave Adsorptive Stripping Voltammetric Determination of the Anti-Inflammatory Drug Lornoxicam; *Anal. Sci.*; 2002; **18**; 183-186.
44. Pruss TP, Stroissnig H, Radhofer-Welte S, Wendtlandt W, Mehdi N, Takacs F, Fellier H.; Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam; *Postgrad Med J.*; 1990; **66**; 18-21.

45. Turner P, Johnston A.; Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam; *Postgrad Med J.*; 1990; **66**; 28-29
46. Olkkola KT., Brunetto AV., Mattila MJ.; Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents; *Clin Pharmacokinet* ;. 1994; 26; 107-120.
47. Skjodt NM., Davies NM.; Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxicam; *Clin Pharmacokinet.*; 199; **34**; 421-428.
48. Kohl C., Steinkellner M.; Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants; *Drug Metab Dispos.*; 2000; **28** ;161-168.
49. Ravic M, Johnston A, Turner P.; Clinical pharmacological studies of some possible interactions of lornoxicam with other drugs. *Postgrad-Med-J.* 1990; **66** ; 30-34
50. Hitzenberger G., Radhofer-Welte S., Takacs F., Rosenow D.; Pharmacokinetics of lornoxicam in man.; *Postgrad Med J.* ; 1990; **66** ; 22-27.
51. Ravic M., Salas-Herrera I., Johnston A., Turner P., Foley K., Rosenow DE.; A pharmacokinetic interaction between cimetidine or ranitidine and lornoxicam; *Postgrad Med J.*; 1993; **69**; 865-866
52. Ölmez G., Aflay U., Şahin H.; Efficacy of Lornoxicam and Tramadol for Pain Control During Transrectal Prostate Biopsy; *Eur J Pain.*; 2006; **10**; 163
53. Pektas Z. O., Şener M., Bayram B., Eroğlu T., Bozdoğan N., Dönmez A., Arslan G., Uçkan S.; A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study; *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; **36**:123-127..
54. Hein A, Norlander C, Blom L, Jakobsson J. Ambul Surg; Pain prophylaxis in minor gynaecological surgery of clinical value; *Jt Comm J Qual Improv.*; 2001; **9**; 91-94.
55. Pradalier A., Vincent D.; Migraine and non-steroidal anti-inflammatory agents; *Pathol Biol.*; 1992; **40**; 397-405.
56. Buritova J., Besson J. M.; Potent anti-inflammatory/analgesic effects of lornoxicam in comparison to other NSAII' s: A c-fos study in the rat. *Inflammopharmacology*; 1997; **5**; 331-41

57. Williams A. C., Transdermal and Topical Drug Delivery - From Theory to Clinical Practice, UK 2004.
58. Chien YW; Development of transdermal drug delivery systems; *Drug Dev. Ind. Pharm* 1987; **13**; 589-651
59. Alpmen G. B., Kozmetik Preparatlar, Nurettin Uycan Matbaası A.Ş., İstanbul, 1978
60. Lynch D. H., Roberts L. K., Daynes D. A., Skin imunology: The Achilles heel to transdermal drug delivery; *J. Control Rel.* ; 1987; **6**; 39-50
61. Millington, P. F., Wilkinson, R. : Skin, First Ed., Cambridge University, Cambridge 1983
62. Siddiqui, O. : Physicochemical, Physiological, and Mathematical Considerations in Optimizing Percutaneous Absorption of Drugs, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 1989; **6**; 1-39
63. Ağabeyoğlu İ. : Transdermal Sistemler. Ed: Gürsoy A.Z. ; Kontrollü Salım Sistemleri. Kontrollü Salım Sistemleri Yayını, İstanbul, 2002.
64. Riviere, J.E., Biological Factors in Absorption and Permeation, *Cosmet and Toilets.*, 1990; **105**; 85-93
65. Knowlton J., Pearce S. : Handbook of Cosmetic Science and Technology; 1st Edition, Elsevier Science Publishers Ltd., Oxford, UK, 1993
66. Gibson M.; Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form; Interpharm/CRC Press U.S.A. 2004
67. Grasso, P. : Some Aspects of the Role of Skin Appendages in Percutaneous Absorption.; *J. Soc. Cosmet. Chem.*; 1972; **22**; 523-534
68. Taşpınar, A. : Deri Hastalıklarında Ön Bilgiler, A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı: 932 Ankara 1976
69. Robert L., Extracellular matrix and Aging; A review of Mechanism and Interventions, *Cosmet and Toilets*; 2001; **116**; 61-70
70. Weng Z.G., Lin Z.L., Zhang H.S., Sheng M.L., Ma J.Y., Wu C.F.; Clinical features and comprehensive treatment of late stage radiation and skin injuries; *Chin Med J Eng.*; 1991; **104**; 581-584.
71. Kenneth R., Stevens JR.; The soft tissue. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results, USA, C. V. Mosby Co.; 1989 ;**6**; 83-111

72. Flynn G.L., Yalkowsky S.H., Roseman T.J.; Mass Transport Phenomena and Models: Theoretical Concepts; *J.Pharm. Sci.*;1974; **63**; 479-510
73. Tırnaksız F., Ağabeyoğlu İ., Çelebi N., Değim T., Değim Z., Doğanay T., Takka S., Acartürk F.; Modern Farmasötik Teknoloji Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; Ankara; 2007
74. Martin A.N., Physical pharmacy : physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, 4th Edition, Lea and Febiger, U.S.A., 1993
75. Idson B., Percutaneous Absorption, *J. Pharm. Sci.*, 1975, **65**, 901-924
76. Aulton M.E. : Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. 2th edition, 2002, U.S.A.
77. Katz M., Shaikh Z.I.; Percutaneous corticosteroid absorption correlated to partition coefficient; *J Pharm Sci.*; 1965; **54**; 591–594
78. Friend D.R., In vitro skin permeation techniques, *J. Cont. Rel.*,1992,**18**; 235-248
79. Williams A. C., Barry B.W.; Skin Absorption enhancers; *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.*;1992; **9**; 305-353
80. Bonina F.P., Giannossi M.L., Medici L., Puglia C., Summa V., Tateo F.; Adsorption of salicylic acid on bentonite and kaolin and release experiments; *App Clay Sc.*; 2007; **36**; 77-85
81. Parsaee S., Sarbolouki M. N., Parnianpour M.; In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations; *Int J Pharm.*; 2002; **241**; 185-190
82. Raghavan S. L., Trividic A., Davis A. F., Hadgraft J.; Effect of cellulose polymers on supersaturation and in vitro membrane transport of hydrocortisone acetate; *Int J Pharm.*; 2000; **193**; 231-237
83. Thong H.-Y., Zhai H., Maibach H.I.; Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview; *Skin Pharmacol Physiol.*; 2007; **20**; 272-282
84. Baker R.W., Heller J.; Materials selection for transdermal delivery systems, STS Publishing, U.K., 1992
85. Sugibayashi K., Morimoto Y.: Polymers for transdermal drug delivery systems. ;*J. Cont. Rel.*; 1994; **29**; 177-185
86. Van Buskirk G.A. et.al.; Scale-up of adhesive transdermal drug delivery systems; *Pharm. Res.*; 1997; **14**; 848-852

87. Walters K.A.; Transdermal drug delivery. Ed: Salole E.G., Florence A.T., Routes of Drug Administration; 114-116, Pub. Jhon Wright, London, 1990.
88. Ghosh TK, Pfister WR, Yum Sll; Trasdermal and Topical Drug Delivery Systems. Interpharm press Inc. Buffalo Grove, 1997
89. Karim A.: Transdermal Absorption: A Unique Opportunity for Constant Delivery of Nitroglycerin; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; 1984; **9** ;671-689
90. Chien Y.W.: Transdermal systemic drug delivery. Recent development and future prospects. *S.T.P. Pharm. Sci.* 1991; **1**; 5-23
91. Bagyalakshmi J, Vamsikrishna RP, Manavalan R, Ravi TK, Manna PK; Formulation development and in vitro and in vivo evaluation of membrane-moderated transdermal systems of ampicillin sodium in ethanol: pH 4.7 buffer solvent system. *AAPS PharmSciTech.* 2007; **8**: 7
92. Thein-Han W.W., Stevens W.F.; Transdermal delivery controlled by a chitosan membrane; *Drug Dev Ind Pharm.*; 2004 ;**30** :397-404.
93. Krishna R., Pandit J.K.; Carboxymethylcellulose-sodium based transdermal drug delivery system for propranolol; *J Pharm Pharmacol.*; 1996; **48**;367-70.
94. Kusum D. V., Saisivam S., Maria G.R., Deepti P.U.; Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of verapamil hydrochloride; *Drug Dev Ind Pharm.*; 2003; **29**:495-503.
95. Verma P.R., Iyer S.S.; Controlled transdermal delivery of propranolol using HPMC matrices: design and in-vitro and in-vivo evaluation.; *J Pharm Pharmacol.*; 2000 ; **52**; 151-156.
96. Kaza R., Pitchaimani R.; Formulation of transdermal drug delivery system: matrix type, and selection of polymer- their evaluation; *Curr Drug Discov Technol.*; 2006; **3**; 279-285.
97. Davaran S., Rashidi M.R., Khandaghi R., Hashemi M.; Development of a novel prolonged-release nicotine transdermal patch; *Pharmacol Res.*; 2005 ; **51**:233-237
98. Li C., Bhatt P.P., Johnston T.P.; Evaluation of a mucoadhesive buccal patch for delivery of peptides: in vitro screening of bioadhesion.; *Drug Dev Ind Pharm.*; 1998; **24**; 919-26
99. Hatori M., Sakurai M., Miyasaka Y.; Clinical evaluation of BPAA patch in the treatment of extremity trauma; *Contemp Orthop*; 1992; **24**; 721-727

100. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS Ed., Gels, Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems; Marcel Dekker Inc. ; New York, 1988
101. Yener G., Ayla Z. Gürsoy- Ed. Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri; İstanbul; 2004; 287-300
102. Guo B. L., Qing-Yu G.; Preparation and properties of a pH/ temperature-responsive carboxymethyl chitosan/ poly (N- isopropylacrylamide) semi- IPN hydrogel for oral delivery of drugs; *Carbohydr Res.*; 2007; **342**; 2416-2422
103. Karuppagounder S. S., Goutam C., Kizhakke M. S., Jayakrishnan A., Kochupurackal P. M.; Unilateral implantation of dopamine-loaded biodegradable hydrogel in the striatum attenuates motor abnormalities in the 6-hydroxydopamine model of hemi-parkinsonism; *Behav Brain Res.* ; 2007; **184**; 11-18
104. Derwinska K., Sauer U. and Preininger C.; Reproducibility of hydrogel slides in on-chip immunoassays with respect to scanning mode, spot circularity, and data filtering; *Anal Biochem.*; 2007; **370**; 38-46
105. Pisal S, Shelke V, Mahadik K, Kadam S; Effect of Organogel Components on In Vitro Nasal Delivery of Propranolol Hydrochloride College of Pharmacy and Research Center; Bharati Vidyapeeth Deemed University, Maharashtra, India
106. Schaink H.M., Van Malssen K.F., Morgado-Alves S., Kalnin D., Van der Linden E.; Crystal network for edible oil organogels: Possibilities and limitations of the fatty acid and fatty alcohol systems *Food Res Int.*; 2007; **40**; 1185-1193
107. Ji Y., Kuang G.C., Jia X.R., Chen E.Q., Wang B.B., Li W.S., Weih Y., Lei J.; Photoreversible dendritic organogel; *Chem Commun*; 2007 ; **41**; 4233-4235
108. Dandavate V., Madamwar D.; Novel approach for the synthesis of ethyl isovalerate using surfactant coated Candida rugosa lipase immobilized in microemulsion based organogels; *Enzyme Microb Technol.*; 2007; **41** ;265-270
109. Nishioka T., Haga H., Miyai Y., Yasuda M., Tsutsumi K., Yamazaki R., Shirato H., Kawabata K.; Three-Dimensional Tumor Cell Movement in Collagen Gel: Mesenchymal-to-Amoeboid Transition in a Sub-Clone That Survived 10 Gy Irradiation; *Int J Rad Oncy Bioy Phys.*; 2007; **69**;148

110. Shawn A. M., Mareninov S., Prasad P., Wadehra M., Braun J. and Gordon L. K.; Collagen gel contraction by ARPE-19 cells is mediated by a FAK-Src dependent pathway Experimental Eye Research; *Exp Eye Res.* 2007; **85**:790-798
111. Yan R., Zhao F., Li J., Xiao F., Fan S. and Zeng B.; Direct electrochemistry of horseradish peroxidase in gelatin-hydrophobic ionic liquid gel films; *Elect Acta*; 2007; **52**; 7425-7431
112. Kidoaki S. and Matsuda T.; Microelastic gradient gelatinous gels to induce cellular mechanotaxis *Journal of Biotechnology* 2008; **133**:225-30.
113. Long Z., Fang L., Maolin Z., Hiroshi M. and Fumio Y.; Study on CM-chitosan/Activated carbon hybrid gel films formed with EB irradiation *Rad. Phy Chem.*, 2007; **32**; 125-28
114. Ozcan I., Aksu B., Abaci O., Boyacioglu H., Haliki A., Senel S., Ozer O. and Guneri T.; Comparative statistical analysis of ex vivo permeation and antifungal activity studies of Terbinafine hydrochloride chitosan gels; *Eur J Pharm Sci.*; 2007; **32**; 31
115. DaPeng P., SiShun H., Yan H., YunCai X., ZiLi L., XiLiang W. and DingRen B.; Comparison of a new gold-immunochromatographic assay for the detection of antibodies against avian influenza virus with hemagglutination inhibition and agar gel immunodiffusion assays; *Vet Immunology and Immunopathology* 2007; **117**; 17-25
116. Singh S., Santinath, Aswal V.K. and Bohidar H.B; Structural studies of agar–gelatin complex coacervates by small angle neutron scattering, rheology and differential scanning calorimetry; *Intl J Biol Macro.*; 2007; **41**; 301-307
117. Lan Z. X., Tan Z. C., Shi Q., Yang C. G.; A novel gelling method for stabilization of phase change material $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ with sodium alginate grafted sodium acrylate; *Therm Acta.*; 2007; **463**; 18-20
118. Roopa B.S., Bhattacharya S.; Alginate gels: I. Characterization of textural attributes; *J Food Eng.*; 2008; **85**; 123-131
119. Kintzios S., Yiakoumetis I., Moschopoulou G., Mangana O., Nomikou K. and Simonian A.; Differential effect of the shape of calcium alginate matrices on the physiology of immobilized neuroblastoma N2a and Vero cells: A comparative study; *Biosens Bioelec.*; 2007; **23**; 543-548

120. Dristi K., Frank T. R., Hudson N., Karkalas J. and Morrow J.; Rheological behaviour of uncross-linked and cross-linked gelatinised waxy maize starch with pectin gels.; *F. Hydro.*; 2007; **21**;1296-1301
121. Tas Ç., Özkan Y., Savaser A. and Baykara T. ; In vitro release studies of chlorpheniramine maleate from gels prepared by different cellulose derivatives; *Il Farmaco*; 2003; **58**; 605-611.
122. Itagaki H., Tokai M. and Kondo T.; Physical gelation process for cellulose whose hydroxyl groups are regioselectively substituted by fluorescent groups; *Pol.*; 1997; **38**; 4201-4205
123. Abd E. M. H.L.; Water sorption behavior of CMC/ PAM hydrogels prepared by γ -irradiation and release of potassium nitrate as agrochemical; *Rea. Func. Pol.*; 2007; **67**;1094-1102
124. Piau J.M.; Carbopol gels: Elastoviscoplastic and slippery glasses made of individual swollen sponges: Meso- and macroscopic properties, constitutive equations and scaling laws; *J Non-N Fluid Mec.* ; 2007; **144**; 1-29
125. Lang R.A., Grüntzig P. M., Weisgerber C., Weis C., Odermatt E. K., Kirschner M. H. ; Polyvinyl alcohol gel prevents abdominal adhesion formation in a rabbit model; *Fertil Steril.*; 2007; **88**; 1180-1186.
126. Nugent M. J.D., Higginbotham C. L.; Preparation of a novel freeze thawed poly(vinyl alcohol) composite hydrogel for drug delivery applications; *Eur J Pharm Biopharm.*; 2007; **67**; 377-386.
127. Puolakkainen P.A., Twardzik D. R., Ranchalis J. E., Pankey S. C., Reed M.J., Gombotz W. R.; The Enhancement in Wound Healing by Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) Depends on the Topical Delivery System; *J Surg Res.*; 1995; **58**; 321-329.
128. Llano E. G., Mata F. S., Bustamante I. T., González N. H., Gazapo R. G.; Improvement deoxyribo nucleic acid spots classification in polyacrilamide gel images using photometric normalization algorithms; *Anal Chim Acta.*;2007; **595**; 145-151.
129. Cindrić M., Galić N., Vuletić M., Klarić M., Drevenkar V. ; Evaluation of recombinant human interferon α -2b structure and stability by in-gel tryptic

- digestion, H/D exchange and mass spectrometry; *J Pharm Biomed Anal.*; 2006; **40**; 781-787.
130. Wochenschr w. M. Use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in aggravated and decompensated arthroses, *Clin Invest Med.* ,1991, **14**, 35-43.
 131. Calvo MI., Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis*, *J Ethnopharmacol.*, 2006, **107**, 380-382
 132. Jug M., Bećirević-Laćan M., Kwokal A., Cetina-Cizmek B.; Influence of cyclodextrin complexation on piroxicam gel formulations; *Acta Pharm.*; 2005; **55**:223-236.
 133. Shin S.C., Shin E.Y., Cho C.W.; Enhancing effects of fatty acids on piroxicam permeation through rat skins; *Drug Dev Ind Pharm.*; 2000; **26**:563-566.
 134. A-sasutjarit R., Sirivat A., Vayumhasuwan P.; Viscoelastic properties of Carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases; *Pharm Res.*; 2005 ;**22**:2134-40
 135. Van Haselen RA., Fisher PA.; A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee; *Rheumatology (Oxford)*. 2000;**39**:714-9.
 136. Rafiee-Tehrani M., Mehramizi A.; In vitro release studies of piroxicam from oil-in-water creams and hydroalcoholic gel topical formulations; *Drug Dev Ind Pharm.*; 2000; **26**; 409-414.
 137. Russell AL., Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries: a double-blind study comparing efficacy and safety; *Eur J Pharm Biopharm.*, 1991 , **52**,113-119
 138. Larrucea E., Arellano A., Santoyo S., Ygartua P.; Combined effect of oleic acid and propylene glycol on the percutaneous penetration of tenoxicam and its retention in the skin; *Eur J Pharm Biopharm.* 2001 ; **52**:113-9.
 139. Larrucea E., Arellano A., Santoyo .S, Ygartua P.; Interaction of tenoxicam with cyclodextrins and its influence on the in vitro percutaneous penetration of the drug; *Drug Dev Ind Pharm.*; 2001; **27**;251-60.
 140. Moss, G. P., Woolfson, A. D., McCafferty D. F.; Mechanical characterisation of Tetracaine-containing bioadhesive films for percutaneous local anaesthesia (1999). 18th Pharmaceutical Technology Conference, Utrecht, Holland, April 1999, 44-58.

141. Woolfson, A. D., McCafferty, D. F. and Moss, G. P.; Development and characterisation of a moisture-activated bioadhesive drug delivery system for percutaneous local anaesthesia; *Int J Pharm.*; 1998;
142. Shin, Y. H., Lee, Y. D. and Kim, J. J. Preparation and evaluation of a Ketorolac transdermal drug delivery system. (2001). 28th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, 23-27 June 2001, San Diego, USA.
143. Bonacucina G., Cespi M., Misici-Falzi M. and Palmieri G. F.; Rheological, adhesive and release characterisation of semisolid Carbopol/tetraglycol systems; *Int J Pharm.*; 2006; **307**; 129-140
144. Coviello, T., Coluzzi, G., Palleschi, A., Grassi, M., Santucci, E. Alhaique F., Structural and rheological characterization of Scleroglucan/borax hydrogel for drug delivery; *Int J Biol Macromol.*; 2003; **32**; 83-92.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Pınar	Soyadı	Kılıç
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	04.10.1978
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	17639532994
Email	pkilic@actavis.com.tr	Tel	532 370 33 88

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2000
Lise	Yeşilköy 50. Yıl Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ruhsatlandırma Elemanı	Actavis İstanbul	2007-
2.	Danışman	Medfors Pharma	2006-2007
3.	Eczacı	International Hospital	2001-2006

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi	71,25	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	66,732	66,943	67,153
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ms Office programları	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzme, sinema, yemek