

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**NORETİSTERON İÇEREN TOPİKAL
FORMÜLASYONLARIN HAZIRLANMASI ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

DİLEK ŞAKİ

**DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. ÜMİT GÖNÜLLÜ**

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

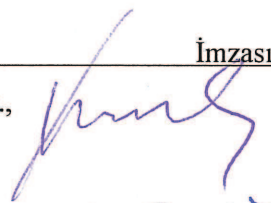
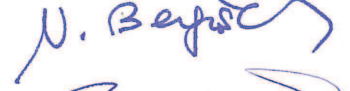
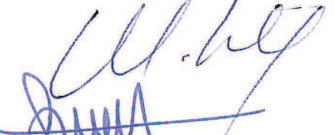
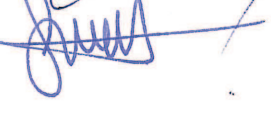
İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programında Dilek Şaki tarafından hazırlanan NORETİSTERON İÇEREN TOPIKAL FORMÜLASYONLARIN HAZIRLANMASI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

12 / 09 / 2011

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Yard. Doç. Dr. Ümit Gönüllü (Danışman), İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.	
2.Prof. Dr. Nazan Bergişadi, Yeni Yüzyıl Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.	
3.Prof. Dr. Gülgün Yener, İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.	
4.Doç. Dr. Melike Üner, İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.	
5.Yard. Doç. Dr. Ayca Yıldız Peköz, İst. 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.

DİLEK ŞAKİ

İTHAF

Anneme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimi ile beni yönlendiren ve bana destek olan danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ümit Gönüllü' ye;

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

Çalışmalarım sırasında değerli yardım ve desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Melike Üner'e;

FT-IR analizi sonuçlarının yorumlanması konusundaki çok değerleri desteklerinden dolayı Aromsa Besin, Aroma ve Katkı Maddeleri San. ve Tic. A.Ş., Ekstraksiyon Bölüm Sorumlusu Sayın Dr. Kimyager Aslı Barla'ya;

Yardımlarıyla her an yanımda olan araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarım Ayşe Açma'ya, Emine Kahraman'a, Özlem Akbal'a, Burcu Mesut'a ve Deniz Morina'ya;

Çalışmamda kullandığım noretisteronu temin ettiğim Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.' ye;

Tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dilek Şaki

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xv
ÖZET	xvi
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Noretisteron Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1. Miktar Tayini	3
2.1.1.1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	3
2.1.1.2. Kapiler Elektrokromatografisi (CEC)	3
2.1.1.3. Spektrofotometrik Yöntem.....	4
2.1.1.4. Diğer Tayin Yöntemleri	4
2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri	4
2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri	4
2.1.4. Endikasyonları	5
2.1.5. Kontrendikasyonları.....	5
2.1.6. Yan Etkileri	6
2.1.7. İlaç Etkileşimleri	6
2.1.8. Dünyadaki Müstahzarları.....	6
2.1.9. Türkiye’ deki Müstahzarları.....	8
2.1.10. Noretisteron İle Yapılan Bazı Çalışmalar	8
2.2. Deri Hakkında Genel Bilgiler	8
2.2.1. Derinin Yapısı	9
2.2.1.1. Epidermis	9

2.2.1.1.1.	Boynuzsu tabaka (Stratum corneum)	9
2.2.1.1.2.	Lusidum tabakası (Stratum lucidum)	10
2.2.1.1.3.	Granüler tabaka (Stratum granulosum)	10
2.2.1.1.4.	Malpighi tabakası (Stratum spinosum)	10
2.2.1.1.5.	Bazal tabaka (Stratum germinativum)	10
2.2.1.2.	Dermis	10
2.2.1.3.	Hipodermis	11
2.3.	Perkütan Absorpsiyon	11
2.3.1.	Cilt Geçirgenliğinin Fizikokimyası	11
2.3.2.	İlaç Molekülerinin Deriden Geçiş Yolları	12
2.3.3.	Topikal İlaçlarda Etkin Maddenin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler	14
2.3.3.1.	Konsantrasyon	14
2.3.3.2.	Sıcaklık	14
2.3.3.3.	Partisyon Katsayısı	14
2.3.3.4.	Sıvının Özellikleri	14
2.3.3.5.	Molekül Büyüklüğü	14
2.3.3.6.	Derinin Hidratasyonu	14
2.3.3.7.	İyonizasyon Derecesi ve pH	15
2.3.3.8.	Derinin Durumu	15
2.3.3.9.	Cinsiyet ve Yaş	15
2.3.3.10.	Tür Farklılıkları	15
2.3.3.11.	İrksal Farklılıklar	15
2.3.3.12.	Cilt Metabolizması	15
2.3.3.13.	Genetik	16
2.3.3.14.	Anatomi	16
2.3.4.	Penetrasyon Arttırıcılar	16
2.3.4.1.	Penetrasyon Arttırıcı Madde Çeşitleri	17
2.4.	Transdermal Terapötik Sistemler Hakkında Genel Bilgiler	19
2.4.1.	Transdermal Terapötik Sistemlerin Avantajları	19
2.4.2.	Transdermal Terapötik Sistemlerin Dezavantajları	20
2.4.3.	Transdermal Terapötik Sistemlerin Kısımları	20
2.4.4.	Transdermal Terapötik Sistemlerin Tipleri	22
2.4.4.1.	Membran Tipi Kontrollü Sistemler	22

2.4.4.2. Adezif Tipi Kontrollü Sistemler.....	23
2.4.4.3. Matriks Tipi Kontrollü Sistemler	23
2.4.4.4. Mikrorezervuar Sistemler.....	24
2.4.5. Transdermal Terapötik Sistemlerde Kullanılan Polimerler	25
2.4.6. Transdermal Sistemleri Hazırlanacak İlaçlar İçin Gerekli Kriterler	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Noretisteron Üzerinde Yapılan Çalışmalar	29
3.1.1. Teşhisi	29
3.1.1.1. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi.....	29
3.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spekturumu.....	29
3.1.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	29
3.1.2. Miktar Tayini	29
3.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	30
3.1.3.1. Doğrusallık	30
3.1.3.2. Kesinlik	30
3.1.3.3. Doğruluk	31
3.1.3.4. Seçicilik.....	31
3.1.4. Stabilitate Çalışmaları.....	31
3.1.5. Teşhis Limit Ve Miktar Tayini Limiti	32
3.1.6. Çözünürlük Çalışması	32
3.2. Filmlerin Hazırlanması	32
3.2.1. Formülasyon Çalışmaları	32
3.2.2. Etkin Madde İçermeyen Filmlerin Hazırlanması.....	33
3.2.2.1. Görsel İnceleme	36
3.2.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanması.....	36
3.2.4. Etkin Madde İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalar	38
3.2.4.1. Görsel İnceleme	38
3.2.4.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi ile Değerlendirme.....	38
3.2.4.3. Kalınlık Kontrolü	38
3.2.4.4. Ağırlık Sapması Kontrolü	38
3.2.4.5. Fiziksel Dayanıklılık ve Elastikiyet Tayini.....	38
3.2.4.6. Etkin Madde Miktar Tayini.....	39
3.2.4.7. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Çalışmaları.....	40

3.2.4.8. Çözünme Hızı Çalışmalarına Ait Salım Hız Kinetiklerinin İncelenmesi	41
3.2.4.9. Filmlerdeki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmaları.....	42
3.3. Transdermal Filmler Kullanılarak Transdermal Yama Formülasyonlarının Hazırlanması	43
3.3.1. Transdermal Yama Formülasyonlarındaki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmaları	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Noretisteron Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	44
4.1.1. Teşhis	44
4.1.1.1. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumu	44
4.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spekturumu.....	45
4.1.1.3. Erime Derecesi	45
4.1.2. Miktar Tayin Yönteminin Validasyonu	45
4.1.2.1. Doğrusallık	45
4.1.2.2. Kesinlik	46
4.1.2.3. Doğruluk	47
4.1.2.4. Seçicilik.....	48
4.1.3. Stabilitate Bulguları	48
4.1.4. Teşhis Limiti ve Miktar Tayini Limitine Ait Bulgular	48
4.1.5. Çözünürlük Çalışmasına Ait Bulgular	49
4.2. Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular	49
4.2.1. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	49
4.2.2. Filmlerin Görsel İncelemesine Ait Bulgular	50
4.2.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanması ve En Uygun Filmlerin Tespit Edilmesi	51
4.3. Noretisteron İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	51
4.3.1. Görsel İncelemelere Ait Bulgular	51
4.3.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumlarına Ait Bulgular.....	52
4.3.3. Kalınlık Kontrolüne Ait Bulgular.....	56
4.3.4. Ağırlık Sapması Kontrolüne Ait Bulgular	56
4.3.5. Fiziksel Dayanıklılık ve Elastikiyet Tayini Bulguları.....	57
4.3.6. Etkin Madde Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	57
4.3.7. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Çalışmalarına Ait Bulgular.....	57

4.3.8. Çözünme Hızı Çalışmaları ile Elde Edilen Salım Hız Kinetiklerine Ait Bulgular	59
4.3.9. Filmlerdeki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular.....	60
4.4. Transdermal Filmler Kullanılarak Hazırlanan Transdermal Yama Formülasyonlarına Ait Bulgular	62
4.4.1. Transdermal Yama Formülasyonlarındaki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular	62
5. TARTIŞMA	65
KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	79

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Carbopol 940 ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	33
Tablo 3-2: HEC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	34
Tablo 3-3: CMC Na ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	34
Tablo 3-4: Methocel® ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	34
Tablo 3-5: HPC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	35
Tablo 3-6: PVP K-90 ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	35
Tablo 3-7: Kollicoat® ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	35
Tablo 3-8: Na Aljinat ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler	36
Tablo 3-9: HEC ile hazırlanmış, noretisteron içeren filmler	37
Tablo 3-10: CMC Na ile hazırlanmış, noretisteron içeren filmler	37
Tablo 4-1: Noretisteronun standart eğrisine ait bulgular (n=6)	46
Tablo 4-2: Noretisteronun miktar tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular	47
Tablo 4-3: Noretisteronun miktar tayini yönteminin günler arası kesinliğine ait bulgular	47
Tablo 4-4: Noretisteronun miktar tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular	47
Tablo 4-5: Noretisteronun stabilitesine ait bulgular	48
Tablo 4-6: Nortisteron içeren filmlerin kalınlıkları	56
Tablo 4-7: Noretisteron içeren filmlerin ağırlıkları	56
Tablo 4-8: Filmlerdeki Noretisteron miktarı	57
Tablo 4-9: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) değerleri (n=6)	57
Tablo 4-10: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) değerleri (n=6)	58
Tablo 4-11: Noretisteronun filmlerden salımına ait determinasyon katsayıları	59
Tablo 4-12: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm ²) ve SD(+) değerleri (n=6)	60
Tablo 4-13: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm ²) ve SD(+) değerleri (n=6)	61

Tablo 4-14: CMC Na içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonlarındaki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm^2) ve SD ($\pm$) değerleri ($n=6$).....	62
Tablo 4-15: HEC içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonlarındaki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm^2) ve SD ($\pm$) değerleri ($n=6$).....	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Noretisteronun açık formülü	3
Şekil 2-2: Derinin yapısı	9
Şekil 2-3: İlaç moleküllerinin deriden geçiş yolları.....	13
Şekil 2-4: Hidrokortizonun vücudun farklı bölgelerinden relatif absorpsiyonu.....	16
Şekil 2-5: Transdermal terapötik sistemlerin genel yapısı.....	21
Şekil 2-6: Membran Kontrollü Sistemlerin Yapısı	23
Şekil 2-7: Adhezif tipi kontrollü sistemlerin yapısı.....	23
Şekil 2-8: Matriks tipi kontrollü sistemlerin yapısı	24
Şekil 2-9: Mikrorezervuar sistemlerin yapısı.....	24
Şekil 3-1: TA-XT Plus Texture analiz cihazı ve küresel prob.....	39
Şekil 3-2: Transdermal yamalar için çözünme testi düzeneği	40
Şekil 3-3: Franz difüzyon hücresi	43
Şekil 4-1: Toz haldeki noretisterona ait FT-IR spekturumu	44
Şekil 4-2: Noretisteronun % 25 alkol içeren pH 7.4 tampon çözeltisinde verdiği UV absorpsiyon spekturumu	45
Şekil 4-3: Noretisterona ait standart eğri grafiği	46
Şekil 4-4: CM13 kodlu filme ait FT-IR spekturumu	52
Şekil 4-5: CM14 kodlu filme ait FT-IR spekturumu	53
Şekil 4-6: HE12 kodlu filme ait FT-IR spekturumu	54
Şekil 4-7: HE13 kodlu filme ait FT-IR spekturumu	55
Şekil 4-8: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri	58
Şekil 4-9: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri	59
Şekil 4-10: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri	60
Şekil 4-11: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri	61
Şekil 4-12: CMC Na içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonundaki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri	63

Şekil 4-13: HEC içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonundaki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri	64
---	----

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

HPLC : Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi

UV : Ultraviyole

FT-IR : Fourier Transform Infrared

IR : Infrared

HEC : Hidroksietil selüloz

CMC Na : Karboksimetil selüloz sodyum

HPMC : Hidroksipropilmetil selüloz

SD : Standart Sapma

% RSD : Relatif Standart Sapma

PG : Propilen Glikol

PEG : Polietilen Glikol

PVP : Polivinil Prolidon

Na Aljinat: Sodyum Aljinat

ÖZET

Şaki, D. (2011), Noretisteron içeren topikal formülasyonların hazırlanması üzerine çalışmalar, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji A.B.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Noretindron adıyla da bilinen noretisteron, endometriyum üzerine etkili güçlü bir progestajen hormondur. Kadınlarda disfonksiyonel kanama, primer / sekonder amenore ve endometriyozis tedavisinde kullanılır. Premenstrüel semptomlar üzerinde olumlu etkileri bilinen noretisteron menstrasyonun öne alınması veya ertelenmesinde de kullanılabilir.

Noretisteronun piyasada oral preparatı bulunmaktadır ve 2x2 tablete varan günlük çoklu dozlarda uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, söz konusu ilaç için uygun fiziksel özelliklere ve ilaç-yardımcı madde uyumuna sahip transdermal yamaların hazırlanarak terapötik etkinin uygulama süresi boyunca sürdürülmesi, oral yollu günlük çoklu doz uygulamasına bir alternatif getirilerek uygulama sıklığının azaltılması, oral yoldan %64 oranında olan ilaç biyoyararlanımının artırılması, ilaç yan etkilerinin azaltılması ve bu şekilde hasta uyuncunun artırılmasıdır.

Bu çalışmada noretisteronun, farklı oranlarda çeşitli polimerler, geçiş arttırıcılar ve yardımcı maddeler ile transdermal filmleri hazırlanmıştır. Fiziksel olarak en uygun filmler belirlendikten sonra; mekanik özellikleri, çözünme hız profilleri ve ilaç salım özellikleri saptanmıştır. Bu kontrollerin sonuçlarına göre en uygun olduğu belirlenen filmlerden transdermal yama formülasyonları hazırlanarak ilaç salım özellikleri saptanmıştır.

Tüm filmler ve transdermal yama formülasyonları istatistiksel olarak kıyaslandığında; HE13 kodlu % 4 HEC, %10 PG ve %5 Transcutol® içeren filmin; HE10, CM11 ve CM14 kodlu filmlere göre daha yüksek çözünme hızına sahip olduğu ($p<0,05$); HE12 kodlu filmden, CM14 kodlu filmi içeren transdermal yamaya göre daha yüksek miktarda noretisteron geçişi gerçekleştiği ve ayrıca HE13 kodlu filmi içeren transdermal yamadan ise CM11, CM13, CM14 ve HE11 kodlu filmlere oranla daha yüksek miktarda noretisteron geçişi gerçekleştiği görülmüştür ($p<0,05$).

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

Anahtar Kelimeler: Noretisteron, Noretindron, Topikal hormon uygulaması, Transdermal terapötik sistemler, Transdermal yama

ABSTRACT

Şaki D. (2011) Studies on topical formulations containing norethisterone, İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology, Master's Thesis, İstanbul.

The progestogenic effects of norethisterone, also known as norethindrone, on the endometrium is the basis of the treatment of dysfunctional bleeding, primary and secondary amenorrhea, and endometriosis. Besides the positive effects of norethisterone on premenstrual symptoms, administration of norethisterone can be used to shift the timing of menstruation.

Oral preparation of norethisterone is available in markets and it's used in 2x2 tablets daily multiple doses. The purpose of this study is to develop norethisterone's transdermal films which have suitable physical properties and drug-excipient consistency. It has aimed to provide sustained therapeutical effect during drug administration, to reduce the adverse effects of the drug, to enhance its oral bioavailability and also to enhance the patient compliance via creating an alternate to oral multiple administration.

In this study, transdermal films of norethisterone were prepared with various polymers, penetration enhancers and excipients at different proportions. After selecting the films with optimum pharmaceutical quality, their mechanical properties, dissolution profiles and drug release profiles were tested. According to these test results the transdermal patches of the optimum film formulations were prepared and drug release profiles were tested.

When all data for all the films and transdermal patches are taken into account as statistically; HE13 coded film with 15 mg NET, 10% PG, 4% HEC, 5% Transcutol® was found to give higher results rather than HE10, CM11 and CM14 coded films according to dissolution profiles ($p < 0,05$). HE12 coded film was found to give higher results rather than the transdermal patch which contains the CM14 coded film according to release of active substance and the transdermal patch which contains the HE13 coded film was found to give higher results than CM11, CM13, CM14 and HE11 coded films according to release of active substance ($p < 0,05$).

When all the data were evaluated, it was concluded that transdermal films of norethisterone are complied to pharmaceutical norms and they enable these active substances to be used topically.

Key words: Norethisterone, Norethindrone, Topical hormone application, Transdermal therapeutic systems, Transdermal patch

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Noretisteron endometriyum üzerine etkili güçlü bir progestajen hormondur (1). Kadınlarda disfonksiyonel kanama, primer / sekonder amenore ve endometriyozis tedavisinde kullanılır. Premenstrüel semptomlar üzerinde olumlu etkileri bilinen noretisteron mensturasyonun öne alınması veya ertelenmesinde de kullanılabilmektedir (2-8).

İlacın yarılanma ömrü $8,0 \pm 3,3$ saattir ve dağılım hacmi $4,4 \pm 1,3$ l/kg'dır. Noretisteronun kısmen etinilestradiole metabolize olduğu belirlenmiştir. İlacın metabolitleri ve konjugatları renal yoldan ve feçes ile yaklaşık 7:3 oranıyla itrah edilir.

Noretisteronun piyasada oral preparatı bulunmakta ve günlük çoklu doz tedavileri uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, söz konusu ilaç için uygun fiziksel özelliklere ve ilaç-yardımcı madde uyumuna sahip transdermal yamaların hazırlanarak terapötik etkinin uygulama süresi boyunca sürdürülmesi, oral yollu günlük çoklu doz uygulamasına bir alternatif getirilerek uygulama sıklığının azaltılması, oral yoldan %64 oranında olan ilaç biyoyararlanımının arttırılması, ilaç yan etkilerinin azaltılması ve bu şekilde hasta uyuncunun arttırılmasıdır.

Transdermal terapötik sistemler; bir yada daha fazla etkin madde içeren ve deriye yapıştırılmak suretiyle kullanılan, esnek preparatlardır. İlacın deriden geçişine olanak sağlamalarının yanı sıra hastalar tarafından uygulanmalarının kolay olması transdermal sistemleri cazip kılar (9). Noretisteron asetat ve estrogen kombinasyonu kullanılarak, kontraseptif etki amaçlı hazırlanmış transdermal terapötik sistemlere ait çalışmalar mevcuttur (10). Ayrıca bu kombinasyona ait transdermal yama preparatları da piyasada mevcuttur.

Noretisteronun, hidroksietil selüloz (HEC) ve karboksimetil selüloz sodyum (CMC Na) kullanılarak hazırlanmış transdermal terapötik formülasyonlarına dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, uzun olmayan yarılanma ömrüne sahip noretisteron için uygun fiziksel özelliklere farklı polimerler yardımcı maddeler kullanılarak transdermal filmlerin hazırlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Noretisteron Hakkında Genel Bilgiler

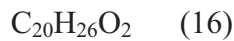
Noretisteron ihmal edilebilecek düzeyde androgenik özelliklere sahip güçlü bir sentetik progestajendir (1). Progestajenler (gestajenler/projestinler) steroid hormonların beş ana sınıfından birisidir. Progesteron da progestajen sınıfına dahildir. Noretisteron oral yoldan kullanılan ilk sentetik progestajen olmakla birlikte 1. jenerasyon progestajen sınıfına girer (11). Endometriyum üzerindeki progestagenik etkileri; disfonksiyonel kanama, primer ve sekonder amenore ve endometriyozis tedavisinin temelini oluşturur (2-6). Endometriyum üzerindeki stabilize edici etkilerine bağlı olarak mensturasyon zamanının değiştirilmesinde kullanılabilir (8).

Gonadotropin sekresyon inhibisyonu ve anovulasyon noretisteron alımı ile sağlanabilir (1,7). Noretisteronun premenstrüel semptomlar üzerindeki olumlu etkisi ovaryan fonksiyonların baskılanmasıyla ilişkilendirilebilir (3,4,7).

Progesteron gibi noretisteron da termojeniktir ve bazal vücut ısını değiştirir (11).

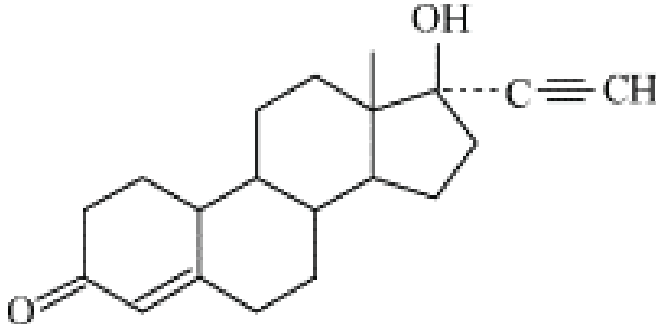
Tek başına kullanılan estrogenler, endometriyal hiperplazi görülme sıklığını ve endometriyal karsinom riskini artırır. Noretisteronun asetat tuzu, endometriyal hiperplazi ve böylece düzensiz kanama ve endometriyal karsinom insidansını büyük ölçüde düşürdüğünden estrogenlerle birlikte kombine olarak; menopoza bağlı estrogen yetersizliğinin neden olduğu semptomların (sıcak basması, uyku bozuklukları, ürogenital atrofi ve bunlarla ilişkili ruh hali değişiklikleri) tedavisinde, menopoz sonrası hızlanmış kemik kaybının önlenmesinde kullanılır (12-15).

Kapalı Formülü :



Molekül Ağırlığı : 298,4 g (16)

Açık Formülü: 17-Hidroksi-19-nor-17 α -4-en-20-in-3-on (16)



Şekil 2-1: Noretisteronun açık formülü

Noretisteron, beyaz yada sarımsı-beyaz renkte kristalize toz bir maddedir. Pratikte suda çözünmez, alkolde az çözünür, metilen klorürde çözünür. Asetonda ve anhidroz etanolde ise az çözünür (16). Polietilen Glikol 400' deki (PEG 400) partiyon katsayısı (log P) : 2.97' dir (17-18). Noretisteron pKa değeri 8,7' dir (19). Erime derecesi ise 203-209 °C arasındadır (20).

2.1.1. Miktar Tayini

2.1.1.1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Avrupa Farmakopesinde noretisteronun HPLC ile tayininde mobil faz olarak su: asetonitril (40:60, h/h), kolon boyutları (0,15 m×4.6 mm), akış hızı 1 ml/dk, dalga boyu 254 nm olarak kayıtlıdır (16).

İdrarda Noretisteron miktarının incelenmesi için yapılan bir çalışmada, mobil faz olarak su: asetonitril (55:45, h/h) karışımı, kolon olarak Hypersil ODS (250 mm×4,6 mm) 5 µm (30°C) kullanılmıştır (21).

Plazmadaki noretisteron miktar tayini için yapılan bir çalışmada mobil faz olarak metanol: asetonitril: distile su karışımı kullanılmıştır, tayin 254 nm' de yapılmıştır. (22).

2.1.1.2. Kapiler Elektrokromatografisi (CEC)

Noretisteron miktarının HPLC ile karşılaştırmalı olarak CEC ile tayini için yapılan bir çalışmada, mobil faz olarak asetonitril: metanol: 20 mM Tris·HCl (pH 8)

(37,5:37,5:25, h/h) karışımı kullanılmıştır. Kolon boyutları 20 cm×0,1 mm, akış hızı ise 0,3 µm/dak.'dır (23).

2.1.1.3. Spektrofotometrik Yöntem

Yapılan bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda sodyum lauril sülfat içeren 500 ml hidroklorik asit çözeltisinde, 37±0,5°C'de ve 75 rpm'de yapılan dissolüsyon çalışmasının ardından maksimum 248 nm'de spektrofotometrede okuma yapılarak noretisteron miktarı saptanmıştır (24).

2.1.1.4. Diğer Tayin Yöntemleri

Noretisteron tayinine ait kapiler gaz kromatografisi yöntemi (25), radyoimmünolojik ve kromato-kütle fragmentografisi yöntemi (26) ve arjentometri yöntemi (27) de literatürde kayıtlıdır.

2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri

Estrojen tedavisi alan kadınlarda siklus başına 100-150 mg Noretisteron oral yoldan verilmesi endometriyumun proliferatif fazdan sekretuar faza tam transformasyonu sağlar. Noretisteron endometriyum üzerindeki progestajenik etkisi ile disfonksiyonel kanama, primer ve sekonder amenore, endometriyozis tedavisinde ve postmenapozal dönemde hızlanmış kemik kaybının önlenmesinde kullanılır. (2-6, 28-29).

Günlük 0,5 mg noretisteron kullanımı ile gonadotropin sekresyon inhibisyonu ve anovulasyon sağlanabilir. Endometriyum üzerindeki stabilize edici etkilerine bağlı olarak adet kanamalarının zamanının değiştirilmesinde kullanılabilir (8). Noretisteronun premenstrüel semptomlar üzerindeki olumlu etkisi ovaryan fonksiyonların baskılanmasıyla ilişkilendirilmektedir. (3,4,7).

2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

Oral uygulamayı takiben noretisteron geniş bir doz aralığında hızla ve tümüyle absorbe edilir. Maksimal plazma düzeyine (yaklaşık 16 ng/ml) oral uygulama sonrası yaklaşık 1,5 saat içerisinde ulaşılır. Belirgin ilkgeçiş etkisinden dolayı oral yolla uygulanan noretisteronun biyoyararlanım derecesi yaklaşık % 64'dür (1, 12, 30, 31).

Noretisteron seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve serum albumini olmak üzere proteinlere bağlanır. Total ilaç serum konsantrasyonlarının sadece % 3-4'ü serbest

steroid olarak bulunur ve yaklaşık % 35 ile % 61'i sırasıyla SHBG ve albumine bağlanır (32).

Noretisteronun dağılım hacmi $4,4 \pm 1,3$ l/kg'dır (31). Yarılanma ömrü $8,0 \pm 3,3$ saattir (1, 12).

Noretisteron anne sütüne geçebilir ve sütte bulunan ilaç düzeyleri anne plazmasında bulunan miktarın yaklaşık %10'udur (33).

Son araştırmalara göre noretisteronun kısmen etinilestradiole metabolize olduğu belirlenmiştir. Ancak estrojenitesi gözönüne alınarak klinikte takip edildiğinden, noretisteronun bu metabolik karakteristiği mevcut kullanım önerilerinin değiştirilmesi için bir neden teşkil etmemektedir (34).

Noretisteronun metabolitleri ve konjugatları renal yoldan ve feçes ile yaklaşık 7:3 oranıyla itrah edilir.

Noretisteronun çok dozlu günlük uygulaması ile ilacın yarılanma ömrünün uzun olmaması nedeniyle birikmesi olası değildir (30). Bununla beraber etinilestradiol gibi SHBG-endükleyici ajanlarla birlikte uygulandığında, Noretisteron plazma düzeylerinde bir artış beklenebilir (35).

2.1.4. Endikasyonları

Disfonksiyonel kanamalar, primer ve sekonder amenore, premenstruel sendrom, siklik mastopati (36), menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi, endometriozis.

2.1.5. Kontrendikasyonları

Noretisteron, diğer progestagen içeren ürünlerden elde edilmiş bilgiler ışığında belirlenmiş olan aşağıdaki durumların varlığında kullanılmamalıdır. Noretisteron kullanımı esnasında bu durumlardan herhangi biri görüldüğünde kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.

- Gebelik veya şüphesi
- Laktasyon
- Tromboembolik süreçler
- Damar tutulumlu diabetes mellitus

- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe ciddi karaciğer hastalığı öyküsü veya varlığı
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (benign veya malign)
- Seks steroidlerinden etkilenen malignite varlığı ya da şüphesi
- İçeriğindeki aktif madde ya da diğer bileşenlerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (11).

2.1.6. Yan Etkileri

Yan etkiler noretisteron tedavisinin başlarında daha sık görülür ve tedavi süresince azalır.

Bildirilen yan etkiler şunlardır;

Endometriyozis endikasyonunda, düzensiz kanama, lekelenme ve amenore de dahil olmak üzere kanama paterni değişiklikleri oluşabilir (7).

Göz bozuklukları: Görme bozuklukları

Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları: Baş ağrısı, ödem

Sinir sistemi bozuklukları: Migren

Solunum, göğüs, mediasten hastalıkları: Dispne

Cilt ve ciltaltı dokusu bozuklukları: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ör. kızarıklık, ürtiker)

2.1.7. İlaç Etkileşimleri

Seks hormonlarının artmış klirensine yol açan ilaç etkileşimleri, terapötik etkinlikte azalmaya yol açabilir. Bu durum özellikle karaciğer enzimleri ile etkileşme özelliği olan (fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin ve rifampisin gibi) birçok ilaçla gösterilmiştir; griseofulvin, okskarbazepin ve rifabutin için de kuşkular vardır.

2.1.8. Dünyadaki Müstahzarları

Aranelle	Balziva
Binovum	Brevicon
Brevinor	Climagest

Climesse	Clinorette
Conceplan M	Conludag
Cycloreg	Estracomb TTS
Eve	Evorel Micronor
Jolivette	Leena
Mericomb	Merigest
Merigest Sequi	Micronor
Micronovum	Mini-Pe
Mini-pill	Modicon
Necon 05/35, 1/35	Necon 1/50
Necon 10/11	NEE 1/35
Neocon	Nor-QD
Norcolut	Nonday
Norimin	Norinyl 1 + 35
Norinyl 1 + 50	Norinyl-1
Ortho 05/35	Ortho 1/35
Ortho 7/7/7	Ortho 777
Ortho Micronor	Ortho Novum-1/35
Ortho-Novum 1/50	Ortho-Novum 10/11
Ortho-Novum 7/7/7	Orthonett Novum
Ovcon 35	Ovcon 50
Ovysmen	Primolut N
Select 1/35	Synfase
Synphase	Synphasec
Synphasic	Tri-norinyl
Triella	Trinovum

Utovlan

Zenchant

2.1.9. Türkiye’ deki Müstahzarları

Primolut-N (5 mg tablet) (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.)

2.1.10. Noretisteron İle Yapılan Bazı Çalışmalar

Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi gören kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, estradiolün negatif etkilerini önlemek amacıyla estradiol ve noretisteron asetat içeren kombine transdermal yamalar uygulanmış ve noretisteron asetatın endometriyal hiperplaziye karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (37).

Fareler üzerinde yapılan ve noretisteronun kemik iliği üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda noretisteronun herhangi bir dozda genotoksik olmadığı saptanmıştır (38-39).

Bir çalışmada ileri seviyede prostat kanseri olan bazı hastalara noretisteron uygulanmış ve sonuç olarak progestajenlerin prostat kanserinde alternatif bir hormon tedavisi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (40).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada noretisteronun nongenomik endoltelyum-bağımsız damar genişletici etkisi olduğu görülmüştür (41). Bu çalışmalara paralel olarak, postmenapozal dönemde olup stabil anjina hastası olan ve estradiol/noretisteron asetat kombine hormon tedavisi gören kadınlarda, iskemik vakaların azaldığı tespit edilmiştir (42).

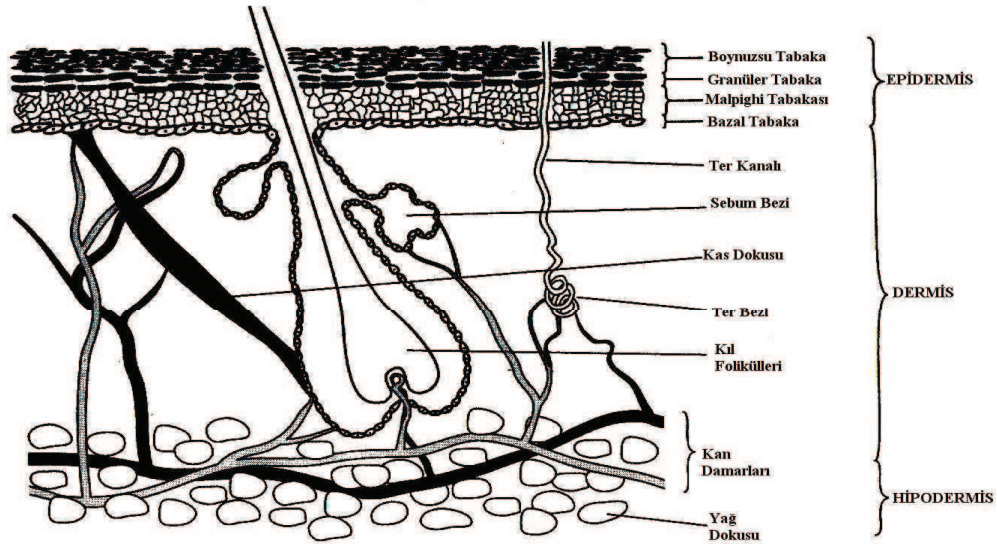
2.2. Deri Hakkında Genel Bilgiler

İlaçların deri yoluyla uygulanması ve bu yolun geliştirilmesi için öncelikle derinin yapısının anlaşılması gerekir. İnsan derisi, vücudun su ve ısı kaybını düzenleyen, zararlı kimyasalların ve mikroorganizmaların vücuda girişini engelleyen en büyük organdır (43). Yetişkinlerde ortalama 1,7 m²’ lik bir alanı kaplayan deri, toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %16 sını oluşturur (43-46). 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 incilir. Deri sıcaklığı vücudun çeşitli bölgelerine göre farklılık gösterir ancak ortalama değeri 31,5 °C’dir (47, 48). Deri yüzeyi derinin pH’sının 5,2 – 5,6 aralığında olmasını sağlayan asit manto ile

kaplıdır (49). Derideki kanın akış debisi 3-10 ml/dk/100 g' dır (48, 50). Ayrıca yüksek miktarda kalsiyum iyonu içeririr (yaklaşık 1 mg / g doku) (51).

2.2.1. Derinin Yapısı

Deri dıştan içe doğru epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç tabakadan oluşur. (Şekil 2-2)



Şekil 2-2: Derinin yapısı

2.2.1.1. Epidermis

Derinin en dış tabakasıdır. Epidermisin kalınlığı 150-180 µm arasındadır. Dıştan içe doğru aşağıda özellikleri belirtilen beş ayrı tabakadan oluşur (52).

2.2.1.1.1. Boynuzsu tabaka (Stratum corneum)

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 (53). Bu hücreler arası bağlar gevşek olduğundan boynuzsu tabakadan dökülmeleri kolaydır.

2.2.1.1.2. Lusidum tabakası (Stratum lucidum)

Sadece el içi ve ayak tabanı gibi derinin çok kalın olduğu bölgelerde bulunan bir tabakadır. En az stratum corneum kadar penetrasyona engel oluşturan bir tabakadır (54, 55). Bu tabakayı oluşturan düzleşmiş eozinofilik hücrelerin çekirdek ve organelleri yoktur. Kıl kökleri içermez. Avuç içi ve ayak tabanlarında yer alır (56).

2.2.1.1.3. Granüler tabaka (Stratum granulosum)

Keratinizasyon, bu tabakayı oluşturan yassı hücrelerde başlar. Kalınlığı bölgesel farklılıklar gösterir ve deriye rengini verir (57). Granüler tabaka mukozalarda bulunmaz (54, 55).

2.2.1.1.4. 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 (55).

2.2.1.1.5. Bazal tabaka (Stratum germinativum)

Epidermin en alt tabakasıdır. Keratinositler, melanositler ve merkel hücrelerinden oluşur. Keratin dolu hücreler olan keratinositler çoğalır ve değişime uğrayarak üst tabakaları oluşturlar. Melanositler melanin sentezlemekle görevlidirler. Merkel hücreleri, nöroendokrin ve duyuşal fonksiyonlu hücrelerdir. Bu hücreler dermise bazal zar, birbirlerine ise desmozomlarla bağlanmaktadır (48).

2.2.1.2. Dermis

1-4 mm kalınlığındaki bu tabaka yarı jel matriks görünümündedir (53). Hücre sayısı diğer katmanlara göre az olan derminin yapısındaki temel madde kolajendir. Bağ dokusunun ana unsurunu oluşturan, esnek, beyaz lifler olan kolajen; derinin sıklığı ve basınca direncini sağlar. Esneklik ve yüksek gerilme kuvvetine sahiptir (58). Dermiste kolajenin yanı sıra; elastin, hyaluronik asit, glukoproteinler ve proteoglukanlar vardır.

Kan damarları, sinir uçları, kıl ve saç folikülleri, ektrin ve apokrin ter bezleri ve sebum salgılamaktan sorumlu olan yağ bezleri dermiste bulunur. Lipit yapısındaki bir salgı olan sebum, kıl ve tüm deri yüzeyini ince bir tabaka halinde örter (59).

Dermiste bunlara ek olarak üç tip hücre bulunur: fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücreleri. Genç bağ dokusu hücreleri olan fibroblastların görevi kolajen

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 (59-61).

2.2.1.3. Hipodermis

Dermisin hemen altında bulunan hipodermis yapısındaki kolajenler sayesinde deriye esneklik sağlar. Yapısındaki yağ hücreleri ise vücudu darbelere karşı korur ve ısı yalıtımını sağlar (51).

2.3. Perkütan Absorpsiyon

Perkütan absorpsiyon; topikal olarak uygulanan bir ilaçta etkin maddenin; formülasyondan salımı, deriden penetrasyonu ve kılcıl damarlara geçerek kan dolaşımına katılmasıdır (53). Cilt geçirgenliğinin fizikokimyası, ilaç molekülerinin deriden geçiş yolları ve bu geçişi etkileyen faktörler, penetrasyon arttırıcılar, perkütan absorpsiyonu etkileyen faktörlerdir.

2.3.1. Cilt Geçirgenliğinin Fizikokimyası

Perkütan absorpsiyonda üç temel adım vardır (53):

- İlacın sıvağdan ayrılarak stratum korneuma penetre olması
- Difüzyon; bu adım difüze olan molekülün partikül büyüklüğüyle ilgilidir.
- İlacın epidermis/ dermisten ayrılması; bu adım kan akışı gibi biyolojik faktörlerle ilgilidir.

İlaçların deriden absorpsiyonu pasif difüzyon ile gerçekleşir ve Birinci Fick Kanunu ile ifade edilir (62). Bu eşitliğe göre, molekül hareketi iki bölge arasındaki derişim gradiyenti “sıfır” oluncaya kadar devam eder (51). Birinci Fick Kanunu kararlı durumlarda (steady-state) geçerlidir.

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

J Birim zamanda, birim alandan geçen etkin madde miktarı (g/cm³/sn)

C Deriden geçen ilaç konsantrasyonu (g/cm²/sn)

h Stratum corneum kalınlığı (cm)

Çeşitli tabakalardan oluşan derinin her bir tabakasının ilacın geçişi için ayrı bir membran olduğu düşünülmektedir. üç tabakadan meydana gelen bu membranın direnci aşağıdaki eşitlikle 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 korneum tabakasıdır. Dermis ise ilaçlar için bir depo vazifesi görür.

Birinci Fick kanununun geçerli olmadığı durumlarda (kararsız hal) İkinci Fick kanunu geçerlidir (51).

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

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)

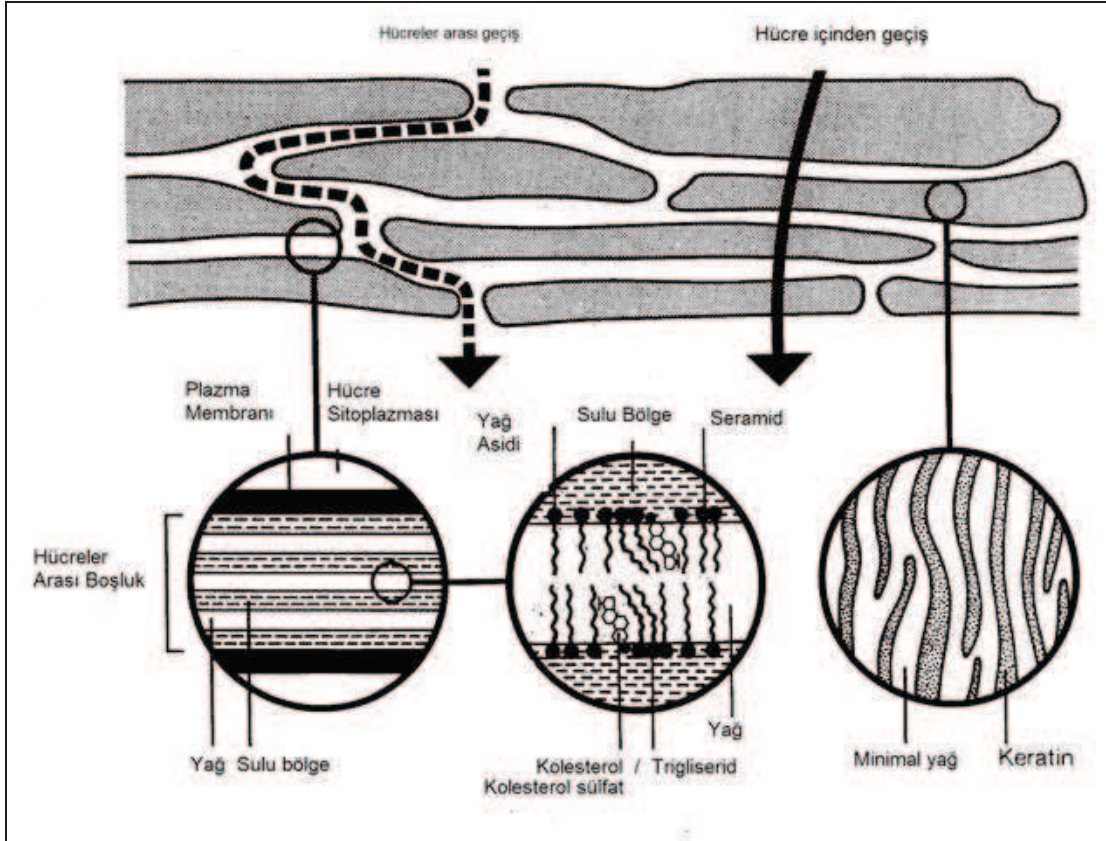
h Membran kalınlığı (cm)

2.3.2. İlaç Molekülerinin Deriden Geçiş Yolları

İlaç molekülerinin deriden geçişi başlıca üç yol ile gerçekleşmektedir (53).

- Hücreler içinden geçiş yolu (Transepidermal yol)
- Hücreler arasından geçiş yolu (İnterselüler yol)
- Kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri yolu (shunt yol, yan geçit yolu)

Stratum corneum'dan geçiş, hücre içinden ya da hücrelerin arasından olabilir (63). (şekil 2.2). İlaç molekülünün hidrofilik yada lipofilik yapıda olması hücre içinden veya hücreler arasından geçişi belirler. Hidrofilik maddeler hücre içinden, lipofilik maddeler hücreler arasından geçer.



şekil 2-3: İlaç moleküllerinin deriden geçiş yolları

Hücre içinden geçişte etkin maddenin geçiş hızı yavaştır. Bunun nedeni etkin maddenin hem lipit çift tabakalardan, hem de keratinositlerden geçmek zorunda olmasıdır. Bu yolla ancak çok k moleküllü maddeler geçebilir. Hücreler arası yolda ise etkin maddenin öncelikle lipit faza geçmesi gerekir. Bu aşamayı difüzyon aşaması takip eder (64).

Stratum korneum'dan geçiş hızı yavaş olan maddeler ise kıl foliküllerinden, yağ ve ter bezlerinden geçerler. Polar özellikteki maddeler genellikle bu yolla deriden geçer (64).

2.3.3. Topikal İlaçlarda Etkin Maddenin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler

2.3.3.1. Konsantrasyon

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).

2.3.3.2. 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).

2.3.3.3. 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 değerlendirilir. (43). Maddenin yağ/su partisyon katsayısı ne kadar büyükse lipid membrandan absorpsiyonu o kadar fazla olur.

2.3.3.4. 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 (53).

2.3.3.5. Molekül Büyüklüğü

Etkin maddenin molekül büyüklüğü ile deriden absorpsiyonu arasında ters orantı vardır. Küçük moleküllü bileşikler büyük moleküllülere göre daha yüksek oranda penetre olur (48). Derinin geçirgenliği az olmasına rağmen lipofilik özellikte olan ve molekül ağırlığı 300- 800 Dalton arasında bulunan bazı ilaç molekülleri deriden geçerek sistemik dolaşıma katılabilmektedirler (65).

2.3.3.6. Derinin Hidratasyonu

Derinin üzerinin örtülmesi, uygulanan sıvının örtücü etkisiyle derinin terlemesi ve epidermin 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 (66).

2.3.3.7. İyonizasyon Derecesi ve pH

Genellikle fazla iyonize olan maddelerin yağda çözünürlüğü azalır. Bu nedenle biyolojik membranlardan zor geçer. Asidik maddeler, asit ortamda hidrojen iyonu verip iyonlaşamaz ve non iyonize (lipid çözünürlüğü fazla) olarak bulunur, bu nedenle absorpsiyonları kolaydır. Tersı durumda, bazik maddeler, bazik ortamda non iyonize bulunur. Deri pH'sı 5,2 – 5,6 dir. Bu pH'da non-iyonize olan maddelerin deriden penetrasyonu daha yüksek oranda olur (53).

2.3.3.8. Derinin Durumu

Etkin maddenin deriden geçışinde 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 (53).

2.3.3.9. 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 (66).

2.3.3.10. Tür Farklılıkları

Penetrasyon çalışmalarında insan derisinin kullanılmadığı durumlarda hayvan derileri model olarak kullanılır. 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 (66).

2.3.3.11. Irksal Farklılıklar

Örneğin Kafkas ırkı derisi zencilere göre çok az farkla da olsa daha geçirgendir (53).

2.3.3.12. Cilt Metabolizması

Deride birçok enzim sistemi bulunmaktadır. Özellikle canlı epidermiste yoğun olarak bulunan bu enzimlerin katalize ettiği metabolik olaylar; oksidasyon, redüksiyon,

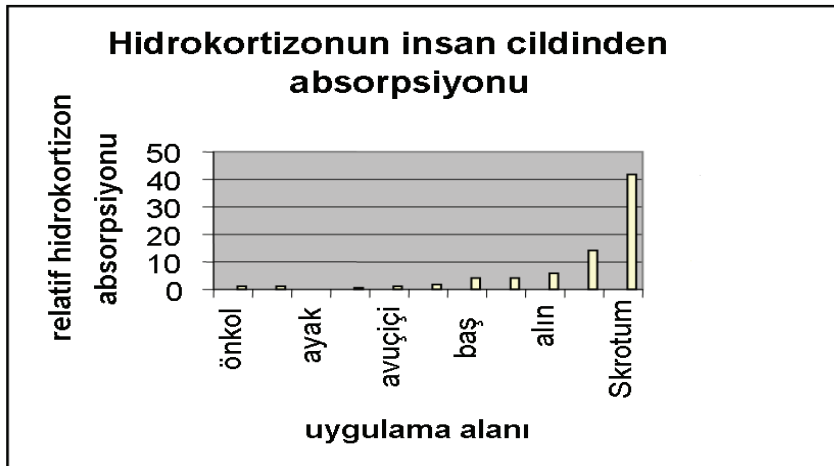
hidroliz ve konjugasyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlara bağlı olarak gerekli enzimlere ulaşabilen maddeler ön ilaç gibi davranabilir, enzimlerle sistemik etkiye sahip bir etkin maddeye dönüşebilir (53, 48).

2.3.3.13. Genetik

Perkütan absorpsiyonu etkileyen diğer özellikleri benzer olmasına rağmen, etkin maddelerin penetre olmasında bireyler arasında farklılıklar gözlenmektedir (53).

2.3.3.14. Anatomi

Etkin maddeler, vücudun farklı bölgelerinden farklı oranlarda penetre olurlar. Bunun temel nedeni stratum korneum kalınlığının vücudun farklı bölgelerine göre çeşitlilik göstermesidir (53). Örneğin hidrokortizon ayak tabanından hemen hemen hiç penetre olmazken skrotumda % 42 oranında penetre olur (Şekil 2-4).



Şekil 2-4: Hidrokortizonun vücudun farklı bölgelerinden relatif absorpsiyonu

2.3.4. Penetrasyon Arttırıcılar

Transdermal ilaç formülasyonları hazırlanmasını kısıtlayan en önemli parametre deriden geçişin zorluğu, özellikle de stratum korneumun oluşturduğu bariyerdir (67). Bu nedenle ilaçların deriden geçişini kolaylaştırmak için, stratum korneum tabakasının bariyer özelliğini geri dönüşümlü olarak ortadan kaldıran ve ‘penetrasyon arttırıcılar veya hızlandırıcılar’ olarak isimlendirilen bazı kimyasal maddeler kullanılır. Bu bileşikler deri üzerinde doğrudan yapısal bir değişiklik oluşturdukları gibi, ilacın formülasyondan salımını da kolaylaştırır (68). Penetrasyon arttırıcı maddelerin

ilaçların geçişini arttırmada etki mekanizması Lipit-Protein-Partisyon (LPP) teorisi ile açıklanmaktadır (69-70)

Penetrasyon artırıcı olarak kullanılan kimyasal maddelerin aşağıdaki özelliklere sahip olması istenir (71-75).

- Toksik ve iritan olmamalı, alerji yapmamalıdır
- Deri üzerinden uzaklaştırıldığında, uygulandığı doku hızla ve tamamen normal özelliğini geri kazanmalıdır.
- Farmakolojik açıdan bir etkisi olmamalıdır.
- Vücut sıvıları, elektrolitler veya diğer endojen bileşikler açısından bir kayıp oluşturmamalıdır.
- Kimyasal ve fiziksel olarak dayanıklı olmalıdır.
- Formülasyonda kullanılan ilaç ve yardımcı maddelerle geçimli olmalıdır.
- Deri üzerine kolaylıkla uygulanabilmeli ve deri tarafından tolere edilebilmelidir.
- Ticari preparatlarda kullanılabilmesi için ucuz olmalıdır.
- Losyon, süspansiyon, merhem, krem, jel, aerosol ve deri üzerine uygulanan adhezif formülasyonlarda kullanmak için uygun olmalıdır.
- Etkisi hızlı ve önceden tahmin edilebilir olmalıdır.
- Yüksek derecede penetrasyon artırıcı özelliğe sahip olmalıdır.
- Formülasyondan kolaylıkla serbestleşmelidir.

2.3.4.1. Penetrasyon Arttırıcı Madde Çeşitleri

Çözücüler

Su, hidrokarbonlar, alkoller, propilen glikol, transcutol, sülfoksitler ve pirolidonlardır.

Propilen Glikol

Propilen glikol lokal olarak uygulanan çeşitli ilaç formülasyonlarında ve kozmetik preparatlarda kosolvan veya penetrasyon artırıcı olarak kullanılır (76). Diferansiyel tarama kalorimetresi ve penetrasyon çalışmaları ile propilen glikolün stratum korneum hücrelerindeki keratinin yapısını bozduğu ve hücreler arasındaki lipitler üzerinde tek başına bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Kosolvan olarak

kullanıldığında, stratum korneum tabakasında ilaçların dağılımını artırmaktadır (77). Propilen glikolün polar veya polar olmayan karakterdeki ilaçların deriden geçişinin artmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (78).

Transcutol

Dietilen glikol monoetilen eter yapısındaki Transcutol® toksik ve iritan olmayan, lokal ve paranteral preparatlarda kosolvan olarak kullanılan bir penetrasyon artırıcıdır (79). Transcutol® merhem, jel, çözelti şeklindeki birçok farmasötik ve kozmetik formülasyonda yer almakta ve özellikle Azon® ve oleik asit gibi stratum korneumda lipidler üzerinde etkili penetrasyon artırıcılar ile birlikte kullanılmaktadır (80). Klonazepam jel formülasyonlarında penetrasyon artırıcı olarak kullanılan Transcutol®'un in vivo tavşan derisinden geçişini artırdığı saptanmış ve etki mekanizmasının da ilacın sıvıdaki çözünürlüğünü artırmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (81).

Yüzey Etken Maddeler

Anyonik, katyonik ve non iyonik olarak sınıflandırılan yüzey etken maddeler kullanılabilir.

Terpenler:

Terpenler esansiyel yağlarda bulunan (C₅H₈)_n genel formülasyonuna sahip hidrokarbon bileşiklerdir. Mono-, seski- ve diterpenler olarak, tek veya karışımları halde penetrasyon arttırıcı olarak kullanılırlar (63).

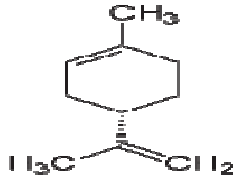
Terpenlerin deriden penetrasyon arttırıcı olarak kullanılması, *stratum korneum* da etkin maddenin çözünürlüğün arttırılması ile ilişkilendirilmektedir. Lipofilik ilaçlar ile kullanımında, terpenler hücrelerarası lipidler ile temas haline geçer ve onların yapısını bozar. Ayrıca terpenler *stratum korneuma* partisyon katsayısını arttırmaktadır. Lipofilik ilaçların permeasyonu, ilacın penetrasyon arttırıcısındaki çözünürlüğüne orantılı olarak, hidrofilik ilacın penetrasyonu ise difüzyon katsayısı artışına paralel olarak artmaktadır (63). Penetrasyon arttırıcı maddelerin deriden geçişi polar, nonpolar ve her ikisi ile sağlanmaktadır. Polar yolla geçişi protein değişimi, polar olmayan yol ile ise

lipit yapısını değiştirerek, bazı penetrasyon arttırıcılar ise hem polar hem de polar olmayan yolla derideki lipitleri çözündürerek veya derideki proteinleri denatüre ederek geçiş sağlamaktadır (82).

Terpenler; 5-karbonludur, taşıdıkları izopren halkasındaki karbon sayısına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılabilir (83). Terpenler, doğal kaynaklardan elde edilir, bu nedenle penetrasyon arttırıcı olarak GRAS (*Generally Regarded As Safe*) kategorisinde genel olarak güvenli maddeler olarak sınıflandırılmaktadır (84).

Limonen: Limondan elde edilen lipofilik bir terpendir. Kiral yapıya sahip bir moleküldür. D-limonen biyolojik kaynaklardan elde edilir. Limonen lipofilik ve amfifilik bileşikler ile penetrasyon arttırıcı olarak etkili olmaktadır (83).

Açık formülü:



Kimyasal formül: 1-metil-4-prop-1-en-2-yl-sikloheksen

Kapalı formül: C₁₀H₁₆ (83)

Log P: 4,58 (85)

2.4. Transdermal Terapötik Sistemler Hakkında Genel Bilgiler

Transdermal terapötik sistemler; bir yada daha fazla etkin madde içeren, deriye yapıştırılmak suretiyle kullanılan, esnek preparatlardır. Deriden geçişe olanak sağlamalarının yanı sıra hastalar tarafından uygulamanın kolay olması transdermal sistemleri cazip kılar (9). Genellikle göğüs, kol içi ve kulak arkasına uygulanan bu sistemlerde hedeflenen sistemik etkidir.

2.4.1. Transdermal Terapötik Sistemlerin Avantajları

- Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kontrollü salımını mümkün kılması,
- Oral yolla alındığında gastrointestinal yan etkilere yol açabilecek ilaçların uygulanmasına olanak sağlaması,
- Parenteral uygulamanın meydana getirdiği rahatsızlıklara yol açmaması,

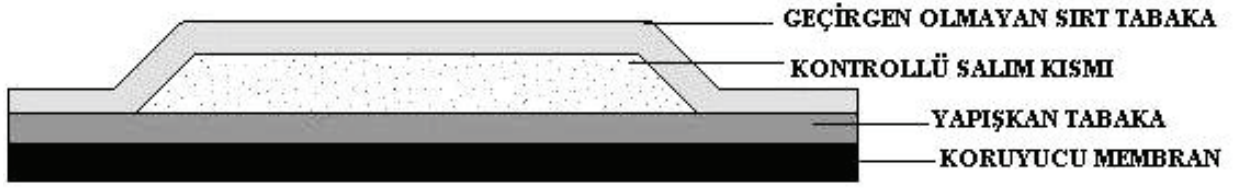
- Uygulanma ve yan etki görülmesi halinde uygulamanın sona erdirilmesinin kolay olması,
- Kontrollü ilaç salımı ile fazla veya düşük dozda ilaç salımını engellemesi,
- Oral yolla ilaç alamayan hastalarda kullanılabilmesi,
- İlacın doğrudan dolaşıma geçmesi sayesinde hepatogastrointestinal ilk geçişe olanak vermemesi sıralanabilir (49, 86, 87)

2.4.2. Transdermal Terapötik Sistemlerin Dezavantajları

- Deri üzerinde bölgesel iritasyona yada allerjik reaksiyonlara yol açabilmesi
- Üretim maliyetlerinin normal preparatlara göre fazla olması
- Deri üzerinde metabolize olan ilaçlar için uygun olmaması
- Etkin maddelerin büyük bir kısmının molekül boyutu (500 Dalton'dan az olmalı) ve partisyon katsayısı (10-1000 arası olmalı) deriden geçişlerine olanak sağlamadığı için her ilaç molekülü için uygun bir yol olmaması
- Kanda yüksek seviyede bulunması gereken ilaçlar için uygun olmaması
- Bireyler arası deriden emilimdeki farklılık nedeni ile ilacın dolaşıma geçişinde farklılık görülebilmesi
- Deriden emilimin diğer uygulamalara göre daha uzun sürmesi nedeni ile akut belirtilerin giderilmesi için uygun olmaması (49, 86, 87, 88).

2.4.3. Transdermal Terapötik Sistemlerin Kısımları

Transdermal terapötik sistemler temel olarak geçirgen olmayan sırt tabakası, kontrollü salım kısmı, yapışkan tabaka ve koruyucu membrandan oluşmaktadır (Şekil 2-5). Bu tabakalarda kullanılan polimerlerin ilaçla uyumlu olması gerekmektedir (89, 90).



Şekil 2-5: Transdermal terapötik sistemlerin genel yapısı

Geçirgen olmayan sırt tabakası

Transdermal terapötik sistemleri dış etkilere koruyan ve sistemin bütünlüğünü sağlayan tabakadır (91). Geçirgen olmayan filmi oluşturmak için: etilen vinilasetat, polivinil klorür, polietilen, polipropilen, alüminyum folyo, naylon ve poliesterler kullanılabilir (92).

Kontrollü salım kısmı

Polimer, ilaç, sıvağ ve penetrasyon artırıcı bu kısımda bulunur (91).

Yapışkan tabaka

Transdermal terapötik sistemin deri üzerinde kalmasını sağlayan tabakadır (91). Transdermal sistemlerde formülasyonun deriye yapışması ve bu özelliğini koruması sistemin etkinliği açısından önemli rol oynar. Transdermal sistemlerin deriye yapışmasını sağlamak amacıyla, sistemin tüm yüzünü kaplayan ya da sadece çevresinde bulunan yapışkan (adezif) özellikli polimer tabaka bulunur. Yapışkan olarak kullanılan polimerler:

- Deri ile temasında deri üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamalı,
- Kuru ya da nemli deri üzerine kolaylıkla yapışabilmeli ve yapışma özelliklerini çeşitli koşullarda (yüksek ve düşük rutubette, 0-40 °C sıcaklık aralığında, banyoda ve terleme ile) koruyabilmeli,
- Deriden kaldırıldığında deride artık bırakmamalı
- Formülasyonda kullanılan diğer maddeler ile geçimli olmalıdır (93).

Bu amaçla, poliizobutilen, poliakrilat ve silikon yapısında yapışkan polimerler kullanılmaktadır (93).

Koruyucu membran

Koruyucu tabaka bekleme sırasında ilaç molekülünün kaybını ve preparatın dış koşullarla bulaşmasını engeller. Bu amaçla kullanılan materyaller:

- Formülasyonda kullanılan basınca duyarlı yapışkan materyal ile uyumlu olmalı
- Depolama sırasında ilacı korumalı ve
- Hasta tarafından kolay çıkartılabilmelidir (93).

Koruyucu tabaka olarak genellikle ince, inert, transparan veya opaklandırılmış poliester filmleri kullanılmaktadır. Ayrıca silikon, fluorosilikon, perfluorokarbon yapısında polimerler ya da alüminyum varak kullanılır (93).

2.4.4. Transdermal Terapötik Sistemlerin Tipleri

Transdermal terapötik sistemler genel olarak membran ve matriks tipi sistemler olarak iki temel esasa göre hazırlanır. Bunların kombinasyonları ile genellikle dört grup altında toplanabilirler (9).

2.4.4.1. Membran Tipi Kontrollü Sistemler

Transdermal terapötik sistemlerde ilacın salımını kontrol etmek ve deriden geçiş oranını artırmak için pek çok teknoloji geliştirilmiştir. Bu sistemlerde ilaç deposu ilacı geçirmeyen sırt tabakası ile ilaç salımını kontrol eden polimerik membran arasındadır. Depo şeklinde ilaç salımı yapan bu sistemlerde ilaç salım hızı, membranın kalınlığını ya da ilaç deposu formülasyonunu değiştirerek ayarlanabilir. İlacın salımını kontrol eden polimerik membran gözeneksiz ya da mikrogözenekli olabilir. Bu membranın dışında, ilaçla uyumlu, allerjik olmayan ve sistemin uygulanmasına olanak veren bir tabaka bulunur (9). Bu tabakayı oluşturmak için silikon, poliakrilat gibi yapışkan bir polimer kullanılır.

Bu tür transdermal sistemlere örnek olarak Transderm- Nitro®, Catapress-TTS® ve Estraderm® verilebilir. Estraderm® ilaç deposu olarak estradiolün etanoldeki çözeltisini içerir. Membran etilen vinil asetat kopolimerinden, yapışkan tabaka ise

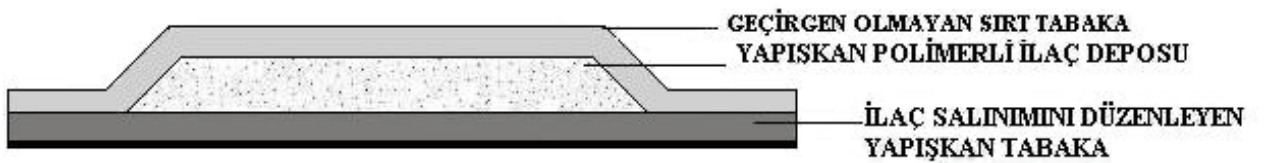
silikondan hazırlanmıştır. Estraderm® deriye yapıştırıldıktan 4 saat sonra etkili konsantrasyona, 8. saatte kararlı duruma ulaşır ve 4 gün boyunca ilaç salımını sürdürür. Bu sisteme ait şematik görünüş Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2-6: Membran Kontrollü Sistemlerin Yapısı

2.4.4.2. Adezif Tipi 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 ilacın salımını kontrol eden yapışkan membran bulunur (Şekil 2.8). İlacın kontrollü salımından, hem ilacın içinde bulunduğu matriks hem de yapışkan tabaka sorumludur. Bu tip transdermal formülasyonlarda kontrollü salım diğerlerine göre biraz daha azdır, ilacın absorpsiyon hızını daha çok stratum korneum kontrol eder (88). Bu sistemlere örnek olarak nitrogliserin içeren Deponit® verilebilir.



Şekil 2-7: Adhezif tipi kontrollü sistemlerin yapısı

2.4.4.3. Matriks Tipi Kontrollü Sistemler

Bu sistemler, ilacın homojen olarak hidrofilik yada lipofilik bir polimer içinde dağıtılmasıyla oluşur. Bu karışım belirli standartlardaki kalıplara dökülerek istenilen kalınlığa ve alana sahip depo kısmı elde edilir (9). Matriks deponun dış kısmı geçirgen olmayan sırt tabakasıyla kaplanır. Sistemin deriye yapışmasını sağlayacak olan yapışkan tabaka matriks deponun çevresini bir şerit gibi sarar. Bu sistemlerde ilaç salımı sistemin yüzey alanıyla orantılıdır. 24 saat boyunca nitrogliserinin salımı sağlayan

Nitro-Dur®’ da nitrogliserin, su ve gliserin karışımındaki PVA ve PVP’nin kopolimerizasyonu içinde dağıtılmıştır. Preparatın dışı örtücü bir tabaka ile kaplıdır.

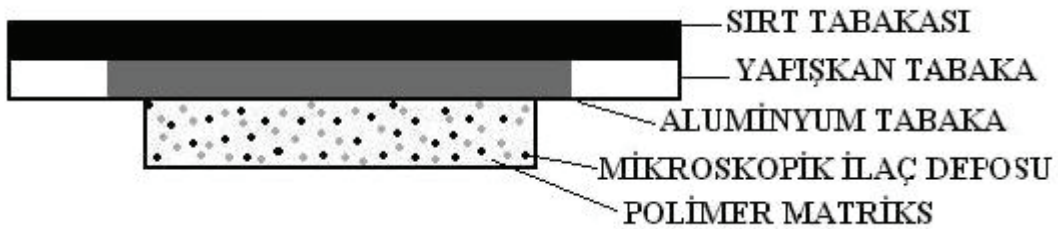
Matriks dispersiyon sistemlerinde polimer ; poliisobutilen, poliakrilat, silikon gibi basınçla deri üzerine yapışabilen bir polimer de olabilir. Bu sistem kendiliğinden deri üzerine yapışabilir, yapışkan bir tabakaya ihtiyaç olmaz ve daha ince bir transdermal sistem elde edilebilir (Şekil 2-8).



Şekil 2-8: Matriks tipi kontrollü sistemlerin yapısı

2.4.4.4. Mikrorezervuar Sistemler

Bu sistemlerin depo kısmını oluşturmak için; ilaç, suda çözünen bir polimerin sudaki çözeltisinde homojen olarak dağıtılır. Daha sonra bu karışım, dimetil siloksan gibi lipofilik bir polimer içinde 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 2-9) ilacın salımı, ilacın hidrofilik kısımdaki ve polimer matriksteki çözünürlüğüne bağlıdır. Örnek olarak, nitrogliserin içeren Nitrodisc® verilebilir (92, 95, 96).



Şekil 2-9: Mikrorezervuar sistemlerin yapısı

2.4.5. Transdermal Terapötik Sistemlerde Kullanılan Polimerler

Polimerler, monomer veya tekrarlayan küçük kimyasal birimler içeren büyük molekül ağırlıklı maddelerdir. Doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerler olmak üzere üçe ayrılır. Polimer, sadece bir çeşit monomerin birleşiminden oluşuyorsa homopolimer, bir veya daha fazla çeşit monomerin birleşiminden oluşuyorsa kopolimerdir (97).

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

Yarı Sentetik Polimerler : Hidroksipropilmetil 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

Polimerlerin transdermal formülasyonlarda kullanımı, formülasyon tipine bağılı olarak değışmektedir. Polimerler transdermal sistemlerde basınca hassas adezifler, salımı kontrol eden tabaka, sırt tabaka ve destekeleyici tabaka olarak kullanılmaktadırlar. Transdermal formülasyonlarda kullanılan polimerler çeşitli sınıflardan seçilebilmektedir. Örneğın jelatin, kitozan, sodyum aljinat, karrageen, poliakrilatlar, polivinilalkol, polivinilpirolidon ve silikonlar bunlardan bazılarıdır. Bunlar jel ajanı olmakla birlikte, transdermal formülasyonda matriks ve yara kapatıcı ve aynı zamanda permeasyon artırıcı olarak da kullanılırlar (98).

2.4.6. Transdermal Sistemleri Hazırlanacak İlaçlar İçin Gerekli Kriterler

Transdermal sistemleri hazırlanacak olan etkin maddelerin sahip olması istenen özellikler aşağıda özetlenmiştir (49, 51, 74, 99-105)

- Deride irritasyon veya allerjik reaksiyona neden olmamalı
- Molekül ağırlığı 500 Da'nın altında olmalı
- Düşük erime derecesine sahip olmalı (200°C'nin altında olmalı)
- Düşük konsantrasyonlarda farmakolojik etki gösterebilmeli (günlük dozu 10 mg'dan düşük olmalı)

- Polaritesi düşük olmalı
- Deri yüzeyinde enzimatik ve bakteriyel parçalanmaya uğramamalı
- Suda ve lipitte optimum çözünürlüğe sahip olmalıdır (log P (oktanol/su) 1-3 arasında olmalı)
- Sudaki çözünürlüğü 1 mg/ml'nin altında olmalı
- pH değeri 5-9 arasında olmalı
- Biyolojik yarılanma ömrü kısa olmalı
- Düşük oral biyoyararlanım göstermeli
- Etkin madde uzun süreli hastalıkların tedavisinde kullanılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Noretisteron (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.)

Karboksimetilselüloz Sodyum (Merck)

Hidroksipropilmetil selüloz (Merck)

Hidroksietil selüloz (Merck)

Hidroksipropil selüloz (Sigma)

Polietilen Glikol 400 (Merck)

Propilen Glikol (Doğa)

Carbopol® 940 (Sigma)

Kitozan (Sigma)

Transcutol® (Gattefosse)

Limonen (Merck)

Kollicoat® (Merck)

Trietanolamin (Doğa)

Silikon Bazlı Yapışkan (Bio-Psa AC/-4201)

Kullanılan Araç ve Gereçler

Modifiye Franz Difüzyon Hücresi (Çalışkan Cam)

Manyetik Karıştırıcı (Kika-Werke RO 5 power)

Dissolüsyon Cihazı (Sotax)

Terazi (Denver Instrument)

Distile Su Cihazı (Purelab Option-Elga)

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

FT-IR Spektrofotometresi (Perkin Elmer 100 FTIR)

Erime Derecesi Tayin Cihazı (Buchi Melting Point B-540)

pH metre (inoLab WTW Series pH 720)

Etüv (WiseVen Fuzzy Control System)

Etüv (Nüve TK 120 Test Cabinet)

Ultrasonik Banyo (Bersonic)

Kumpas (Mitutoyo)

Texture Analyser (TA.XT.plus SMS)

Manyetik Karıştırıcı (WiseStir MSH-20A)

Orbital Çalkalayıcı (Thermo Electron Corporation)

Karışık Selüloz Esteri Filtre (millipore 0,45µm)

Arkalık (CoTran 9719 Backing)

Sırt Tabakası (3M 9773 Foam Tape)

Koruyucu Membran (Scotchpak 1020)

Kullanılan Bilgisayar Programları

Microsoft Excel Starter 2010

Microsoft Word Starter 2010

GraphPad Prism İstatistik Programı

YÖNTEM

3.1. Noretisteron Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.1.1. Teşhisi

3.1.1.1. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi

Bu çalışma için FT-IR Spektrofotometresi kullanıldı. Sistem transmisyon modunda çalıştırıldı. Toz halde noretisteron alete yerleştirildi ve 100 N kuvvet uygulanarak $4000-650\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında 4 cm^{-1} çözünürlükte spekturumu alındı.

3.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spekturumu

Noretisteronun UV- Spekturumunun elde edilmesi için 10 mg hassas olarak tartıldı ve %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi içinde ultrasonik banyoda tutularak çözündürüldü ve balon jojede 100 ml' ye tamamlandı. Bu çözeltiden 0,3 ml alındı ve balon jojede 10 ml' ye tamamlanarak spektrofotometrede (Shimadzu UV-Visible Spectrophotometer UV-1601) 200-400 nm dalga boyu aralığında UV spekturumu alındı ve en yüksek absorbans verdiği dalga boyu saptandı.

3.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Noretisteronun erime derecesini tayin etmek için Buchi Melting Point B-540 cihazı kullanıldı. Kuru haldeki noretisteron kılcal tüp içine yerleştirildi ve erime derecesi gözlemlendi.

3.1.2. Miktar Tayini

Noretisteron miktar tayininde UV spektrofotometresi kullanıldı. Bunun için 10 mg hassas tartılan noretisteron 25 ml etanol içinde ultrasonik banyoda 20 dk bekletilerek çözündürüldü, bir miktar fosfat tamponu (pH 7,4) eklendi ve 20 dk ultrasonik banyoda bekletildi. Daha sonra çözeltinin hacmi tampon çözeltiyle balon jojede 100 ml' ye tamamlandı. Bu çözeltiden 0,3 ml alınarak yine %25 etanol içeren fosfat tamponu (pH 7,4) ile 10 ml' ye seyreltilti. UV spektrofotometresinde 200-400 nm dalga boyu aralığında göstermiş olduğu en yüksek absorbans tespit edildi.

3.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

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

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

3.1.3.1. Doğrusallık

Örnek çözeltisinin içerdiği madde konsantrasyonuyla orantılı olarak sonuçlar elde edilmesi, analitik yöntemin doğrusallığının işaretidir. Bu amaçla hassas tartılan 10 mg noretisteron 25 ml etanol içinde ultrasonik banyoda 30 dk boyunca çözündürüldü. Çözeltinin hacmi pH 7,4 tampon çözeltiyle 100 ml'ye tamamlandı. 100 µg/ml konsantrasyonundaki stok çözeltiden alınan 0,5-3 µg/ml aralığındaki örnekler, %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisi ile balon jojede 10 ml'ye tamamlandı. Örneklerin absorbansları %25 alkol içeren pH 7,4 tampon çözeltisine karşı 250 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde ölçüldü. Her bir konsantrasyon için deney 6 defa tekrarlandı. Elde edilen değerlerle korelasyon katsayısı ve doğru denklemi hesaplandı.

3.1.3.2. 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, 6 paralel noretisteron çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltilerinden 0,5-3 µg/ml arasında değişen 6 farklı konsantrasyonda örnek alınarak balon jojede, %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisiyle 10 ml'ye tamamlandı. Elde edilen örneklerin UV spektrofotometresinde 250 nm dalga boyunda %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbansları ölçüldü. Bulunan absorbansların hangi konsantrasyona karşılık geldiğini bulmak için

daha önce yöntem 1.2.2.1' de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen doğru denklemi kullanıldı. Elde edilen verilerden, SD ve % RSD değerleri hesaplandı.

Günler arası kesinlik:

3 farklı günde 6 paralel stok çözeltisi hazırlanarak elde edilen değerlerin SD ve % RSD değerleri hesaplandı.

3.1.3.3. Doğruluk

Bir yöntemle elde edilen sonuçların gerçek değere yakınlığı, o yöntemin doğruluğudur. Bu amaçla düşük , orta ve yüksek konsantrasyonlara sahip (5, 10, 15 µg/ml) stok çözeltilerden 1'er ml alınarak, %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisi ile balon jojede 10 ml' ye tamamlandı. Elde edilen örneklerin, UV spektrofotometresinde 250 nm dalga boyunda %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbansları ölçüldü. Çalışma 3 paralel deneyle yapıldı.

3.1.3.4. 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 formülasyonlarının etkin madde içermeyen örnekleri hazırlandı.Etkin madde içermeyen transdermal formülasyonların her birinin farklı yerlerinden alınan 1 cm² çaplı 3'er kesit, 25 ml %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisinde çözündürüldü ve mavi bantlı süzgeç kağıdı (S&S⁵⁸⁹³) kullanılarak süzüldü. Süzüntünün, noretisteronun en yüksek absorbansı verdiği 250 nm dalga boyunda, UV spektrofotometresinde, %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisine karşı absorbansı okundu. Deney her formülasyon için 3 kez tekrarlandı.

3.1.4. Stabilité Çalışmaları

Çözünürlük ve salım çalışmaları süresince noretisteronun dayanıklılığını ölçmek için stabilite çalışmaları yapıldı. Hassas olarak tartılan 10 mg noretisteron balon jojede 100 ml %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisi ile hacmine tamamlandı. Ultrasonik banyoda 20 dakika bekletilerek çözündürüldü. Bu stok çözeltiden alınan 0,1 ml örnek balon jojede 10 ml' ye tamamlandı ve 0. 2. 4. 6. ve 8. ve 24. saatlerde verdiği absorbans değerleri ölçüldü. Stok çözeltideki noretisteron miktarının zamanla anlamlı derecede farklılaşıp farklılaşmadığı incelendi.

3.1.5. Teşhis Limit Ve Miktar Tayini Limiti

Teşhis limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL) tayini için, kalibrasyon doğrusunun eğimi veya keşişim noktasının (en az 3 doğruya ait) standart sapmaları (∂) kullanılır (109). Bu amaçla, hesaplanan 3 adet kalibrasyon doğrusunun eğimlerine ait ∂ değerleri aşağıdaki formüle yerleştirildi ve TL, MTL hesabı yapıldı. TL ve MTL, miktar tayini ve *in vitro* çalışmalarda kullanılan yöntemler için hesaplandı.

$$TL = \frac{3.3\partial}{S}$$

$$MTL = \frac{10\partial}{S}$$

S = Ortalama kalibrasyon doğrusu eğimi

∂ = Kalibrasyon doğrusunun eğimine ait SD değerleri

3.1.6. Çözünürlük Çalışması

% 25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu ile 4 flakon hazırlandı. Üzerine çözüneceğinden fazla miktarda noretisteron eklendi. Flakonların ağzı kapatıldı. Flakonlardan biri 30°C'ye ısıtıldı. Flakonlar 25±1°C' de 200 rpm'de orbital karıştırıcıda 24 saat çalkalandı. Süre sonunda örnekler mavi bantlı süzgeç kağıdından (S&S⁵⁸⁹³) süzüldü. Süzüntüden 0,5 ml alındı, % 25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu çözeltisi ile hacmi 10 ml' ye tamamlandı. Örnekler UV Spektrofotometresinde 250 nm'de okundu. Çalışma 3 defa tekrarlandı.

3.2. Filmlerin Hazırlanması

3.2.1. Formülasyon Çalışmaları

Çalışmanın başlangıcında; kararlı, güvenli ve etkin dozaj formunu geliştirebilmek ve etkin maddelerin filmlerdeki fizikokimyasal özelliklerini belirlemek için formülasyonlar üzerinde çalışmalar yapıldı.

Çalışmaya etkin madde içermeyen filmlerin hazırlanmasıyla başlandı. Bu amaçla, hazırlanacak matriks tipi filmlerdeki polimerlerin Carbopol® 940, hidroksietil selüloz (HEC), karboksimetilselüloz sodyum (CMC Na), Methocel®, hidroksipropil selüloz (HPC), polivinilprolidon-K90 (PVP-K90), Kollicoat®, sodyum aljinat (Na aljinat) konsantrasyonları tespit edildi. Polimerler farklı konsantrasyonlarda denenerek

oluşturdukları jellerin, petri kutusuna dökülebilme ve uygun fiziksel özelliklere sahip film oluşturabilme kabiliyetleri gözlemlendi. Transdermal formülasyonların sahip olması gereken esnekliği sağlamak için formülasyonlara plastifiyan ilavesi yapıldı. Plastifiyan olarak seçilen maddeler olan propilen glikol (PG) ve polietilen glikol 400 (PEG 400)'ün konsantrasyonları tespit edildi. Plastifiyanlar farklı konsantrasyonlarda denenerek hangi konsantrasyonda uygun fiziksel özelliklere sahip film oluşturdukları gözlemlendi.

3.2.2. Etkin Madde İçermeyen Filmlerin Hazırlanması

Distile su içinde %0,25 - 1,5 Carbopol® 940 olacak şekilde hazırlanan karışım 15 dk boyunca ultrasonik banyoda tamamen ıslanması sağlandı. 6- 12- 24 ve 48 saat oda sıcaklığında bekletilen karışımlara, uygun jelleşmenin sağlanabilmesi için birkaç damla %50' lik (h/h) trietanolamin sulu çözeltisi ilavesi edildi.

Plastifiyan olarak seçilen PEG 400 % 10 ve PG %7,5-10 ve 20 oranlarında jellere eklendi. İçerlerinde hava kalmaması için 20 dk boyunca ultrasonik banyoda bekletilen jel plastifiyan karışımları 9 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.

Tablo 3-1: Carbopol 940 ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	C1	C2	C3	C4	C5
Carbopol® 940 (%)	0,25	0,5	0,5	1	1,5
PG (%)	20	10	-	7,5	10
PEG 400 (%)	-	-	10	-	-

% 3- 5 HEC içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-2'de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: HEC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	HE1	HE2	HE3	HE4	HE5	HE6	HE7	HE8	HE9
HEC (%)	3	3	3,5	3,5	4	4	4	4	5
PG (%)	7,5	10	5	7,5	5	7,5	8	10	10

% 2,5 ve 3 CMC Na içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-3’de gösterilmiştir.

Tablo 3-3: CMC Na ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	CM1	CM2	CM3	CM4	CM5	CM6	CM7
CMC Na (%)	2,5	2,5	2,5	3	3	3	3
PG (%)	8	10	-	5	7,5	8	10
PEG 400 (%)	-	-	10	-	-	-	-

% 2 - 3,5 Merthocel® içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-4’de gösterilmiştir.

Tablo 3-4: Methocel® ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	M1	M2	M3	M4	M5
Methocel® (%)	2	3	3	3,5	3,5
PG (%)	7,5	7,5	10	7,5	10

% 3 - 7 HPC içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-5’de gösterilmiştir.

Tablo 3-5: HPC ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	HP1	HP2	HP3	HP4
HPC (%)	3	4	5	7
PG (%)	7,5	5	5	5

% 3 - 20 PVP K90 içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-6’da gösterilmiştir.

Tablo 3-6: PVP K-90 ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
PVP K-90 (%)	3	5	5	8	10	15	20
PG (%)	7,5	5	6	7,5	7,5	7,5	7,5

% 3 - 30 Kollicoat® içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-7’de gösterilmiştir.

Tablo 3-7: Kollicoat® ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	K1	K2	K3	K4
Kollicoat® (%)	3	6	20	30
PG (%)	7,5	7,5	7,5	7,5

% 0,75 - 4 arası oranlardaki Na Aljinat içeren jellerle, Carbopol® 940 filmleriyle aynı yöntem kullanılarak filmler hazırlandı. Hazırlanan filmler Tablo 3-8’de gösterilmiştir.

Tablo 3-8: Na Aljinat ile hazırlanan, etkin madde içermeyen filmler

Formülasyon Kodu	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13
Na Aljinat (%)	0,75	0,8	1	1	1,5	1,5	2	2,5	3	3	3	3,5	4
PG (%)	20	17	15	20	15	20	20	20	10	10	20	7,5	7,5

3.2.2.1. Görsel İnceleme

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

3.2.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanması

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

Film hazırlamak üzere oluşturulacak 25 g’lık karışım ağırlığının %4 ve %5’i kadar HEC tartıldı, kullanılacak toplam distile suyun 2/3’lük kısmı ile ultrasonik banyoda 15 dakika tutularak tamamen ıslatıldı ve 48 saat oda sıcaklığında bekletildi. Uygun jelleşmenin sağlanabilmesi için birkaç damla %50’ lik trietanolamin eklendi. Bu karışıma %10 oranında PG eklendi ve homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Oluşturulacak jel ağırlığının % 0,75’i oranında noretisteron tartıldı, 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.

Limonen/Transcutol® gibi geçiş arttırıcılar içeren filmlerin hazırlanması için 25 g’lık karışım ağırlığının %4 ve %5’i kadar HEC tartıldı, distile suyun tamamıyla ultrasonik banyoda 15 dakika tutularak ıslatıldı ve 48 saat oda sıcaklığında bekletildi.

3.2.4. Etkin Madde İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.2.4.1. Görsel İnceleme

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

3.2.4.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi ile Değerlendirme

CM13, CM14, HE12 ve HE13 kodlu noretisteron içeren filmlerin FT-IR spektrumu etkin maddenin film hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddelerle olan ilişkisini değerlendirebilmek için yöntem 3.2.1.1.1.' de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edildi.

3.2.4.3. Kalınlık Kontrolü

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

3.2.4.4. Ağırlık Sapması Kontrolü

Filmlerin çeşitli bölgelerinden 1 cm² çaplı 6 ayrı kesit alındı. Kesitler ayrı ayrı tartıldı ve ortalamaları alınarak ağırlıkları ve standart sapma değerleri hesaplandı.

3.2.4.5. Fiziksel Dayanıklılık ve Elastikiyet Tayini

Film formülasyonlarının fiziksel dayanıklılığı ve elastikiyetini saptamak amacıyla Texture analiz cihazı kullanılır (106). Çalışmada bu amaçla 5 kg hassasiyette yükleme hücresi (*load cell*) kullanıldı. Çalışmada kullanılmak üzere 10 x 80 mm boyutunda düzgün şekilde kesilerek hazırlanan formülasyonlar texture analiz cihazının üst ve alt kısıkaçları arasına gergin şekilde yerleştirildi. Kıskaçlar arasındaki film uzunluğu 40 mm olarak sabitlendi. Deneyin başlaması ile birlikte cihazın her iki kıskaçı zıt yönlerde doğru sabit hız ve kuvvetle çekilmiştir. Formülasyonların kopma anında, elde edilen elastikiyet değerleri hesaplandı ve 3 deneyin ortalaması sonuç olarak verildi. Elastikiyet özelliklerinin hesaplanmasına ilişkin formül aşağıda verilmiştir.

$$\% \text{ elastiklik} = \frac{A_t}{A_0} \times 100$$

A_0 = Deneye başlangıç anındaki mesafe (40 mm)

A_t = Kopma anındaki mesafe



Şekil 3-1: TA-XT Plus Texture analiz cihazı ve küresel prob

Formülasyonların Elastikiyet Test Parametreleri

Test modu	: Gerilme
Prop tipi	: A / TG Tensile Grips
Test öncesi probun hızı	: 1 mm/sn
Test hızı	: 0.5 mm/sn
Test sonrası probun hızı	: 10 mm/sn
Mesafe	: 40 mm
Teste başlamak için probun hissetmesi gereken kuvvet	: 5 g

3.2.4.6. Etkin Madde Miktar Tayini

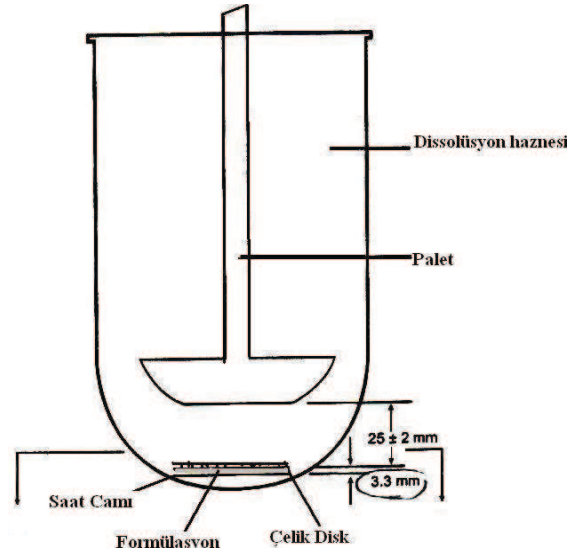
Filmlerden alınan 1 cm² çaplı kesitler, %25 etanol içeren 10 ml pH 7,4 fosfat tamponu içinde ultrasonik banyoda 1 saat çözündürüldü. Elde edilen çözelti, balon jojede 25 ml' ye tamamlanarak 0,45 µm gözenek çaplı membran filtreden süzüldü. Süzüntüden alınan 1 ml balon jojede 10 ml' ye tamamlandı. Alınan örnekler spektrofotometrede, %25 etanol içeren pH 7,4 tampon çözeltisine karşı okundu. Çözeltilerdeki etkin madde miktarları tayin edildi.

Standart doğru denklemi kullanılarak konsantrasyon hesaplandı. Her formülasyon için 3 farklı tayin yapıldı ve ortalamaları alınarak SD ve % RSD değerleri saptandı.

3.2.4.7. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Çalışmaları

Etkin madde içeren filmler arasından uygun fiziksel özelliklere (homojenite, esneklik, yapışabilirlik, vs.) sahip olanlarda etkin madde çözünme hızı tespit edildi. Bu amaçla Avrupa Farmakopesinde kayıtlı olan “Transdermal Yamalar İçin Çözünme Testi” uygulandı (16). Çözücü olarak 500 ml % 25 etanol içeren 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 6 cm çaplı saat camının üzerine yerleştirilerek üzerlerine 125 µm’ lik aralığa sahip paslanmaz çelik disk konuldu (Şekil 3-2).

Önceden saptanmış olan zaman aralıklarında 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. ve 24. saatlerde, 2’şer ml örnek alındı ve balon jojede % 25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu ile 10 ml’ ye tamamlanarak spektrofotometrede %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponuna karşı absorbansları ölçüldü. Doğru denklemi kullanılarak, saptanan absorbanslara karşılık gelen noretisteron miktarı hesaplandı. Zamana göre filmlerdeki etkin maddenin çözünme oranları karşılaştırılarak formülasyonların uygunluğu tespit edildi.



Şekil 3-2: Transdermal yamalar için çözünme testi düzeneği

3.2.4.8. Çözünme Hızı Çalışmalarına Ait Salım Hız Kinetiklerinin İncelenmesi

Filmlerden etkin maddenin salım kinetiğine ait determinasyon katsayıları 0. derece, 1. Derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine göre hesaplandı. Elde edilen verilere göre etkin madde salım parametreleri incelendi.

0.derece kinetik model:

0. derece kinetik modelde salınan 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 salınan 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, salınan 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

Korsmeyer-Peppas Modeli

Bu model, polimerik sistemlerden ilaç salımının hangi mekanizma ile gerçekleştiğinin tam olarak bilinmediği veya birden fazla salım mekanizmasının söz konusu olduğu durumlarda salım mekanizmasını açıklamak için kullanılır

n değeri; $n \leq 0,45$ ise Fickian difüzyon salım modeline, $0,45 \leq n \leq 0,89$ ise non-Fikian salım modeline ve $n=0,89$ ise 0. derece salım kinetiğine karşılık gelmektedir (107).

$$\text{Log } (Q_t / Q_\infty) = \log k + n \log t$$

Q_t = t zamanında salınan ilaç miktarı

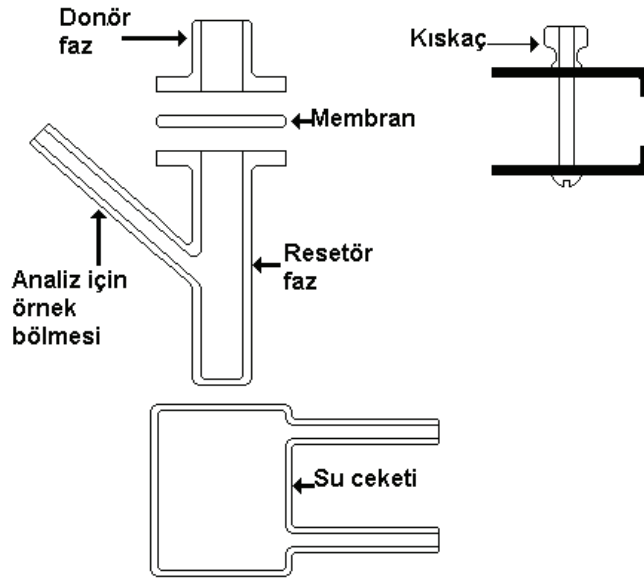
Q_∞ = Matrisin'deki total ilaç miktarı

$\log k$ = Salım hızı sabiti

3.2.4.9. Filmlerdeki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmaları

Etkin maddenin in vitro salım çalışmaları için, çift ceketli modifiye Franz difüzyon hücresi (Şekil 3.4) ve reseptör faz olarak %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu çözeltisi kullanıldı. Reseptör fazın sıcaklığı, termostatlı su banyosundan gelerek devamlı olarak su ceketinde dolaşan su ile $37,0 \pm 0,5$ °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 $3,14 \text{ cm}^2$ ' lik yüzeyine uygun boyutta (3,6 cm çaplı) kesilen $0,45 \mu\text{m}$ gözenek çaplı, karışık selüloz esteri membran bir gece %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponunda bekletildi. 33,2 ml' lik hacme sahip, hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör fazla dolu olan Franz difüzyon hücresi üzerine yerleştirildi. Membranın üzerine aynı 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, 30. dakika, 1. ,2. ,3. ,4. ,5. ve 6. saatlerde alınan 1'er ml örnek balon jöjede %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu çözeltisi eklenerek 10 ml' ye tamamlandı.

Örnekler %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponuna karşı UV spektrofotometresinde okundu. Deney, her film için 6 defa tekrarlandı.



Şekil 3-3: Franz difüzyon hücresi

3.3. Transdermal Filmler Kullanılarak Transdermal Yama Formülasyonlarının Hazırlanması

Yapılan görsel incelemeler, çözünme hızı ve sentetik memrandan geçiş çalışmaları sonuçlarına göre seçilen ve etkin madde içeren CM13, CM14, HE12 ve HE13 kodlu filmler kullanılarak transdermal yama formülasyonları hazırlandı. Bunun için filmlerden 3,6 cm çaplı dairesel kesitler alındı. Kesitler, sırt tabakası ile film arasında arkalık (CoTran 9719 Backing) olacak şekilde sırt tabakasına (3M 9773 Foam Tape) yerleştirildi. Film üzerine sırasıyla deriye yapışmayı sağlayacak silikon bazlı yapışkan (Bio-Psa AC/-4201) 0,01 ml uygulandı ve koruyucu membran (Scotchpak 1020) film üzerine yerleştirildi.

3.3.1. Transdermal Yama Formülasyonlarındaki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmaları

Transdermal yama formülasyonları ile Yöntem 3.2.4.9' da anlatıldığı şekilde çalışılarak 30. dakika, 1. ,2. ,3. ,4. ,5., 6., 7., 8. ve 24. saatlerde 2'şer ml örnek alındı. Balon jojede %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu çözeltisi eklenerek 10 ml' ye tamamlandı.

Örnekler %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponuna karşı UV spektrofotometresinde okundu. Deney, her formülasyon için 6 defa tekrarlandı.

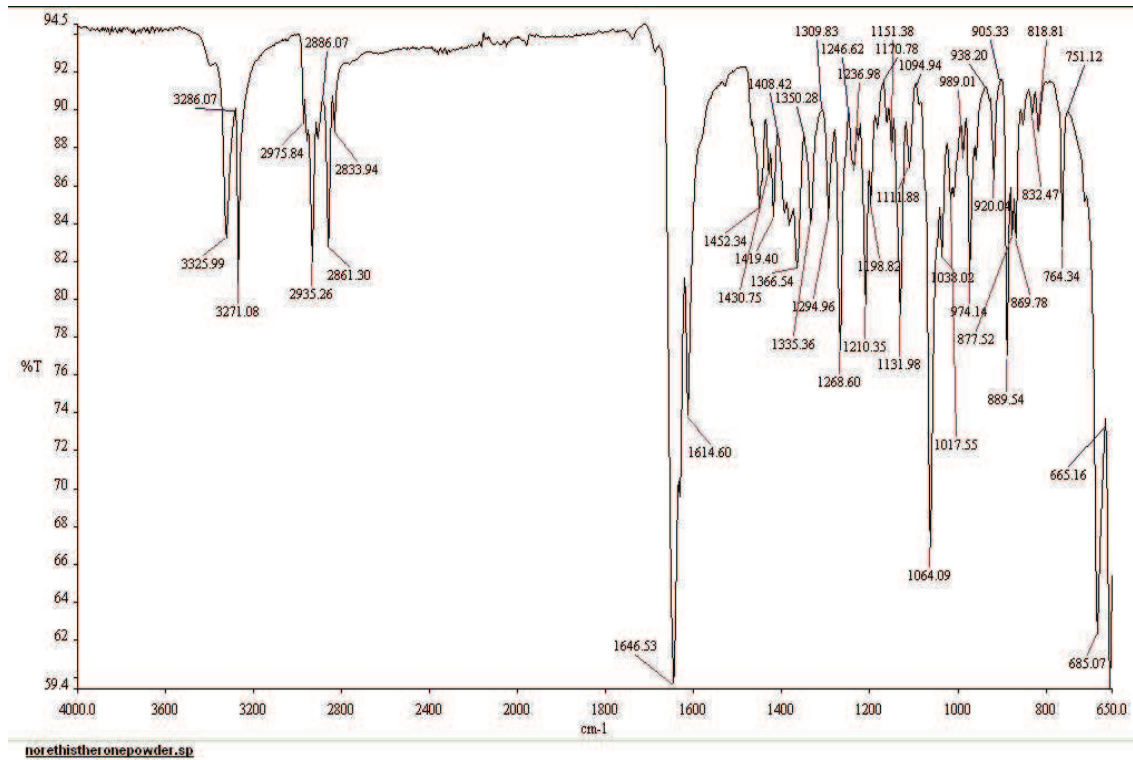
4. BULGULAR

4.1. Noretisteron Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.1.1. Teşhis

4.1.1.1. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumu

Yöntem 3.1.1.1 'de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen FT-IR spektrumu Şekil 4-1'dedir.



Şekil 4-1: Toz haldeki noretisterona ait FT-IR spektrumu

3325,99 cm⁻¹ -OH' ye ait gerilme piki

1646,53 cm⁻¹ C=O karbonil gerilmesne ait pik

1614,60 cm⁻¹ C=C (çifte bağ) gerilme piki

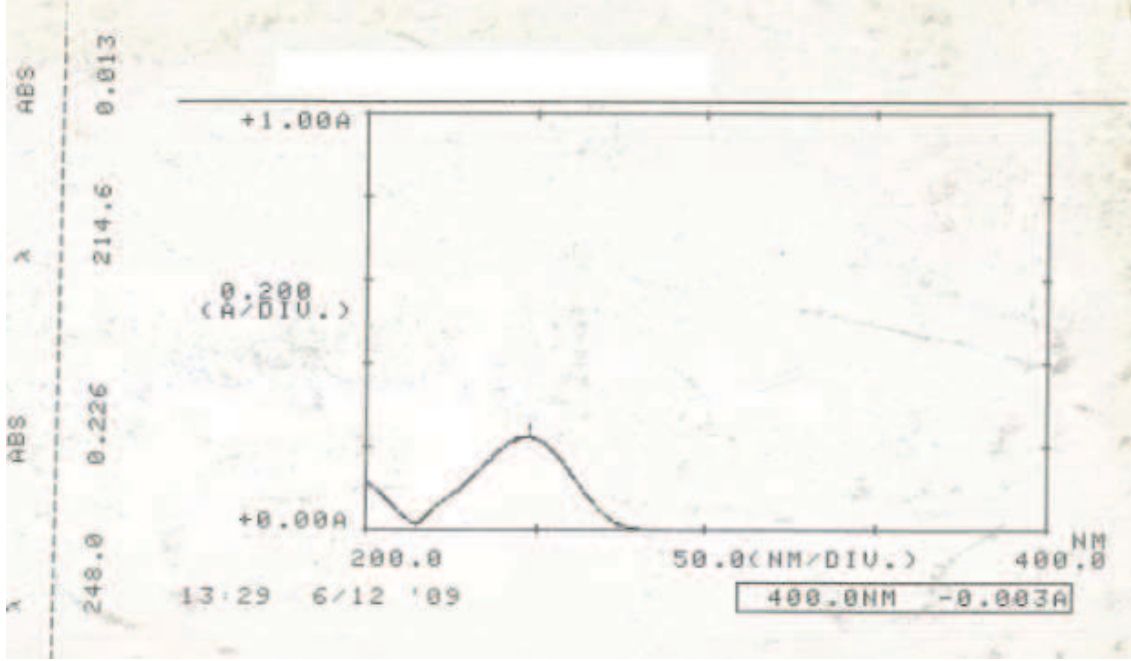
2975,84 - 2833,94 C-H alifatik gerilmesi pikleri

3271,08 cm⁻¹ C=CH' ya ait (üçlü bağ, asetilen) gerilmesine ait pik

1500-400 cm⁻¹ arasındaki tüm pikler nortisterona ait olan parmak izi bölgesidir ve bu maddenin özel spektrumudur.

4.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spekturumu

Yöntem 3.1.1.2' de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen noretisteronun UV spekturumu Şekil 4-2'de dir.



Şekil 4-2: Noretisteronun % 25 alkol içeren pH 7.4 tampon çözeltisinde verdiği UV absorpsiyon spekturumu

4.1.1.3. Erime Derecesi

Yöntem 3.1.1.3' de anlatıldığı şekilde çalışılmış ve noretisteronun erime derecesi 205-207 °C arası olarak bulunmuştur.

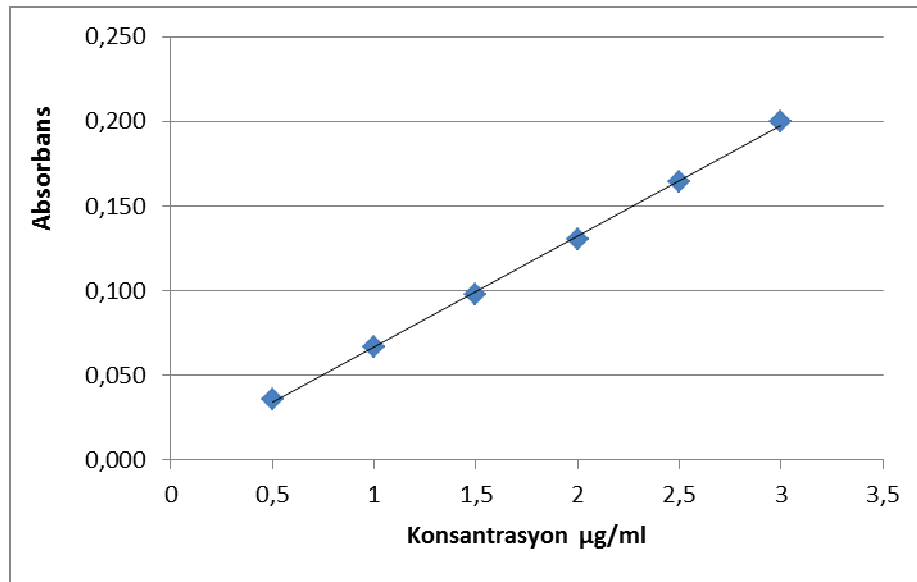
4.1.2. Miktar Tayin Yönteminin Validasyonu

4.1.2.1. Doğrusallık

Yöntem 3.1.3.1' de anlatıldığı şekilde çalışılarak noretisteron standart çözeltisinin verdiği ortalama absorbans , standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri bulunmuştur (Tablo 4-1). Bu değerlerden elde edilen noretisteronun standart eğrisine ait grafik Şekil 4-3' dendir.

Tablo 4-1: Noretisteronun standart eğrisine ait bulgular (n=6)

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
0,5	0,036	0,0006	1,62
1	0,067	0,0013	1,83
1,5	0,098	0,0018	1,82
2	0,130	0,0023	1,80
2,5	0,164	0,0033	1,99
3	0,200	0,0026	1,29

**Şekil 4-3: Noretisterona ait standart eğri grafiği**

x= Konsantrasyon (µg/ml)

y= Absorbans

 r^2 = Determinasyon katsayısı

y= 0,0652x+0,0016

 r^2 = 0,9992**4.1.2.2. Kesinlik**

Noretisteronun miktar tayini yönteminin kesinliğini bulmak için yöntem 3.1.3.2.' de belirtildiği şekilde çalışıldı. Gün içi kesinliğe ait bulgular Tablo 4-2' de günler arası kesinliğe ait bulgular ise Tablo 4-3' de gösterilmektedir.

Tablo 4-2: Noretisteronun miktar tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
0,5	0,038	0,0005	1,46
1	0,070	0,0012	1,74
1,5	0,099	0,0010	1,06
2	0,130	0,0016	1,25
2,5	0,166	0,0033	1,99
3	0,203	0,0038	1,86

Tablo 4-3: Noretisteronun miktar tayini yönteminin günler arası kesinliğine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	SD (±)	RSD (%)
0,5	0,039	0,0006	1,49
1	0,069	0,0007	0,97
1,5	0,097	0,0011	1,12
2	0,129	0,0016	1,23
2,5	0,167	0,0009	0,57
3	0,201	0,0019	0,93

4.1.2.3. Doğruluk

Yöntem 3.1.3.3' 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: Noretisteronun miktar tayini yönteminin doğruluğuna ait bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans	Geri Kazanma (%)	SD (±)	RSD (%)
0,5	0,036	98,45	0,0004	1,37
1	0,068	99,69	0,0010	1,71
1,5	0,100	99,59	0,0013	1,47

4.1.2.4. Seçicilik

Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin, çalışmadan elde edilecek sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmak için yöntem 3.1.3.4.' de anlatıldığı gibi çalışıldı. Etkin madde içermeyen transdermal formülasyonlar kullanılarak yapılan çözünürlük çalışmalarında kullanılan polimerlerin ve plastifiyanların noretisteronun en yüksek absorbanı verdiği 250 nm dalga boyunda absorbanı vermediği saptandı.

4.1.3. Stabilité Bulguları

Yöntem 3.1.4.' de belirtildiği şekilde çalışılarak noretisteronun çözünürlük ve ilaç salımı çalışmaları süresince stabilitesi incelenmiştir. Elde edilen RSD değerlerinin % 2'den küçük olması nedeniyle noretisteronun çalışmalar boyunca stabil kaldığı görülmüştür (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Noretisteronun stabilitesine ait bulgular

Ölçüm zamanı (saat)	Konsantrasyon (µg/ml)	Hesaplanan Konsantrasyon (µg/ml)	RSD (%)
0	1	0,98	1,32
2	1	1,03	1,98
4	1	1,01	0,88
6	1	0,98	1,32
8	1	1,00	0,22
24	1	1,03	1,98

4.1.4. Teşhis Limiti ve Miktar Tayini Limitine Ait Bulgular

Yöntem 3.1.5.' de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen ölçüm sonuçları ve verilen formüller yardımı ile hesaplanan TL ve MTL değerleri aşağıda verilmiştir.

∂ değeri: $0,337 \times 10^{-3}$

TL: 0,017 µg/ml

MTL: 0,052 µg/ml

4.1.5. Çözünürlük Çalışmasına Ait Bulgular

Yöntem 3.1.6' da anlatıldığı şekilde yapılan çözünürlük tayini sonucunda noretisteronun miktar tayininde ve *in vitro* çalışmalarda salım ortamı olarak kullanılan %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponu içindeki çözünürlüğü 45,326 µg/ml olduğu saptanmıştır.

4.2. Filmlerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

4.2.1. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

%0,25 - 0,5 - 1 ve 1,5 Carbopol® 940-su karışımının, 24 saat bekletildikten sonra, trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, ancak filmlerin 40 °C ' lik etüvde 24, 36 ve 48 saat bekletilmesine rağmen kurumadığı, jel kıvamında kaldığı görülmüştür.

% 3- 3,5 - 4 ve 5 HEC-su karışımının, 48 saat bekletildikten sonra %50' lik trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, plastifiyan ilavesinden sonra oluşan hava kabarcıklarının giderilmesi için jel-plastifiyan karışımının 24 saat oda sıcaklığında bekletilmesi gerektiği ve filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 17 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 2,5 ve 3 CMC Na - su karışımının, 24 saat bekletildikten sonra uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması için 40°C' lik etüvde 12 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 2- 3 ve 3,5 Methocel® - su karışımının, 48 saat bekletildikten sonra uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, plastifiyan ilavesinden sonra oluşan hava kabarcıklarının giderilmesi için jel-plastifiyan karışımının 24 saat oda sıcaklığında bekletilmesi gerektiği ve filmlerin tamamen kuruması içinse 40 °C' lik etüvde 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

%3- 4 - 5 ve 7 HPC-su karışımının, 24 saat bekletildikten sonra, trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin 40 °C ' lik etüvde 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

%3 - 5- 8 - 10 - 15 ve 20 PVP K90 - su karışımının, 48 saat bekletilmesine rağmen iyi jelleşmediği, trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye

getirildikten sonra, filmlerin 40 °C ' lik etüvde 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

%3 - 6 - 20 ve 30 Kollicoat® - su karışımının, 48 saat bekletilmesine rağmen iyi jelleşmediği, trietanolamin ilavesiyle uygun viskoziteye ve homojeniteye getirildikten sonra, filmlerin 40 °C ' lik etüvde 48 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

% 0,75 - 0,8 - 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 3,5 ve 4 Na Aljinat - su karışımının, 48 saat bekletildikten sonra uygun viskoziteye ve homojeniteye sahip jel oluşturduğu, filmlerin tamamen kuruması için 40 °C ' lik etüvde 40 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

4.2.2. Filmlerin Görsel İncelemesine Ait Bulgular

Polimer olarak Carbopol® 940, plastifiyan olarak ise PEG 400 ve PG içeren formülasyonların iyi kıvamlı ve berrak jel oluşturdukları ancak 48 saat etüvde bekletildikleri halde kuruyup film oluşturamadıkları, jel halinde kaldıkları görüldü.

% 4 HEC ve % 10 PG içeren filmlerin homojenliğinin, esnekliğinin, yapışma gücünün ve yumuşaklığının uygun olduğu ve petri kutusundan bir bütün halinde kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

% 3 CMC Na ve % 8 ve % 10 PG içeren filmlerin homojenliğinin, esnekliğinin, yapışma gücünün, yumuşaklığının uygun olduğu ve petri kutusundan bir bütün halinde kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

Methocel® içeren jel-plastifiyan karışımının oda sıcaklığında 48 saat bekletilmesine rağmen hava kabarcıklarının tam giderilemediği, filmlerin ise yine hava kabarcıklı olduğu, homojenliğinin, kalınlığının, yapışma gücünün uygun olmadığı ve petri kutusundan bir bütün halinde ayrılamadığı görüldü. Bir filmin ise esnek olmadığı ve sert yapıda olduğu, petriden ayrılamadığı görüldü.

HPC içeren formülasyonların jel-plastifiyan karışımının oda sıcaklığında 48 saat bekletilmesine rağmen hava kabarcıklarının tam giderilemediği, filmlerin hava kabarcıklı olduğu, homojenliğinin ve kalınlığının uygun olmadığı ve petri kutusundan bir bütün halinde ayrılamadığı görüldü. Bir filmin ise esnek olmadığı, sert yapıda oldukları görüldü.

PVP-K90 içeren formülasyonların iyi jelleşmediği, oluşan filmlerin esnekliğinin iyi olmadığı ve petri kutusundan ayrılamadığı görüldü.

Kollicoat® içeren formülasyonların iyi jelleşemediği, oluşan filmlerin esnekliğinin iyi olmadığı ve filmler kalın ve sert olduklarından petri kutusundan ayrılamadığı görüldü.

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

4.2.3. Etkin Madde İçeren Filmlerin Hazırlanması ve En Uygun Filmlerin Tespit Edilmesi

Yapılan tüm formülasyon çalışmaları ve filmler üzerinde yapılan görsel inceleme sonuçlarına dayanarak %3 CMC Na ve %4-5 HEC içeren jellerle hazırlanan filmlerin uygun olduğuna karar verildi. Bu uygun formülasyonlara noretisteron ilave edilerek elde edilen HE10, HE11, HE12, HE13 ve CM11, CM13, CM14 kodlu filmler hazırlandı.

Noretisteron içeren HEC ile hazırlanmış filmlerin 40⁰C' lik etüvde tamamen kuruması için 17 saat, CMC Na ile hazırlanan filmlerin tamamen kuruması için ise 12 saat bekletilmesinin yeterli olduğu görüldü.

4.3. Noretisteron İçeren Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.3.1. Görsel İncelemelere Ait Bulgular

HE10 kodlu filmlerin şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

HE11 kodlu formülasyona ait jellerin %4 HEC içeren jelle nazaran daha yoğun olduğu, filmlerinin ise şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

HE12 kodlu filmlerin şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

HE13 kodlu filmlerin hafif bulanık şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

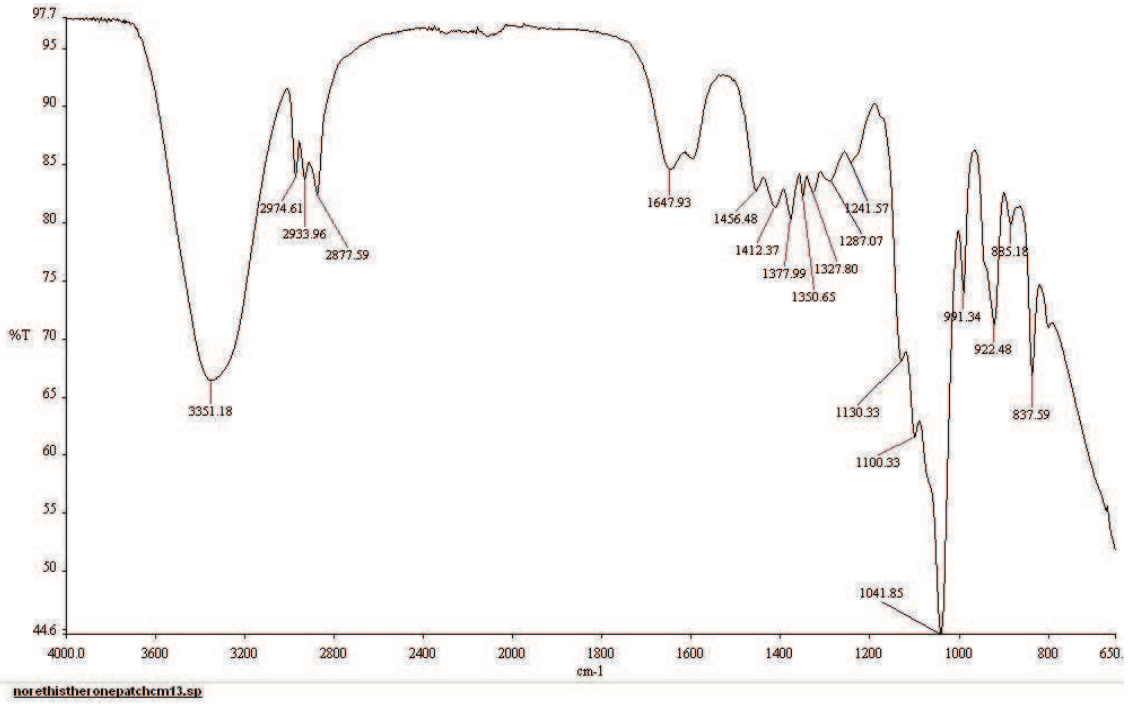
CM11 kodlu filmlerin şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

CM13 kodlu filmlerin şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

CM14 kodlu filmlerin hafif bulanık şeffaf renkli, yumuşak, esnek ve homojen olduğu, petri kutusundan bir bütün halinde, kolaylıkla ayrılabilirdiği görüldü.

4.3.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumlarına Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.2.' de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen CM13, CM14, HE12 ve HE13 kodlu filmlere ait FT-IR spektrumları Şekil 4.4-7' dir.



Şekil 4-4: CM13 kodlu filme ait FT-IR spekturumu

CM13 kodlu filmde kullanılan ve diğerlerinde de kullanılmış olan PG nedeniyle bantlar ve dolayısıyla IR spekturmuna ait pikler keskinliğini yitirmektedir. Bu da PG' nin yapısından ileri gelmektedir.

Ancak yine de 3351,18 cm⁻¹ -OH gerilmesine ait piki (PG'den de ileri gelir),

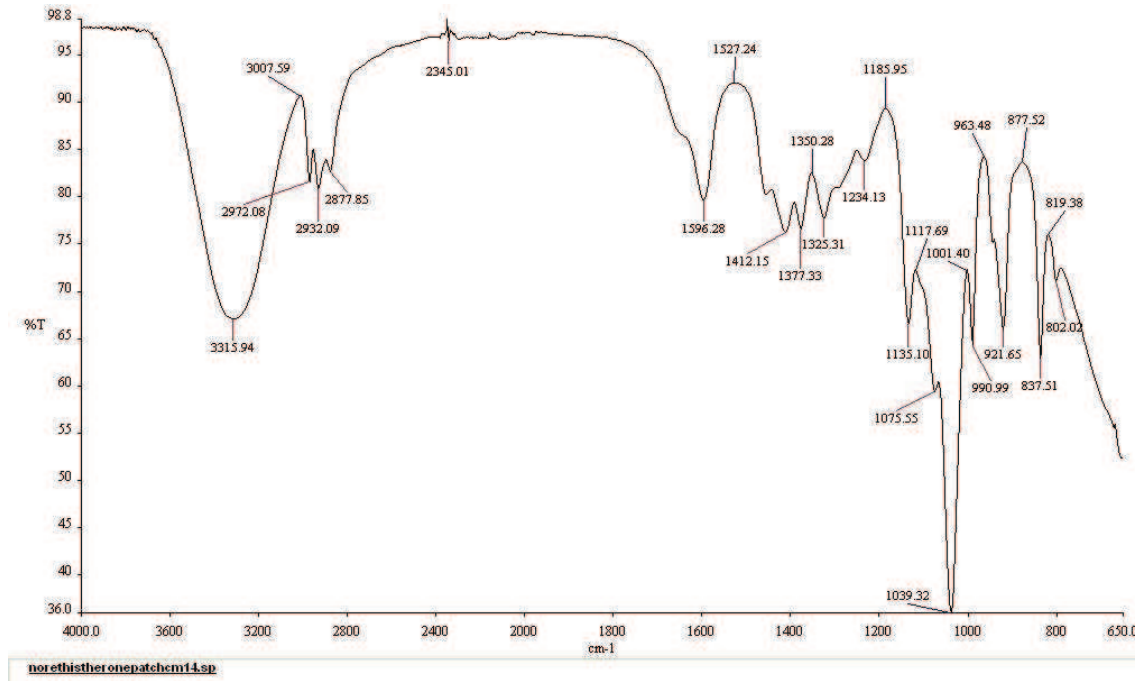
(ancak omuz yapmış bu nedenle yanındaki piki içerisine almıştır. Bu nedenle C=CH' ya ait (üçlü bağ, asetilen) gerilmesine ait pik gözlenmemektedir, bantın altında kalmıştır, burada Transcutol®'den gelen -OH' da yer almıştır, diğerlerine kıyasla bant daha geniş olarak gözlenmektedir.)

Yine 2974,61 - 2877,59 C-H alifatik gerilmesi pikleri (PG etkisiyle daha az keskin olarak)

Ve 1647,93 cm^{-1} C=C 'ye ait gerilme piki gözlenmektedir (aynı şekilde C=O bağına ait gerilim piki bu pikin yanında omuz yapmış olarak gözlenmiş ancak integre edilememiştir.)

1537,35 cm^{-1} C-O ya ait gerilim pikleri burada gözlenememiştir bu yamada kullanılan polimer farklılığından ileri gelmiş olabilir.(Transcutol®'den gelen)

Parmak izi bölgesinde noretisterona ait iskelet yapısına ait pikler gözlenmektedir.



Şekil 4-5: CM14 kodlu filme ait FT-IR spekturumu

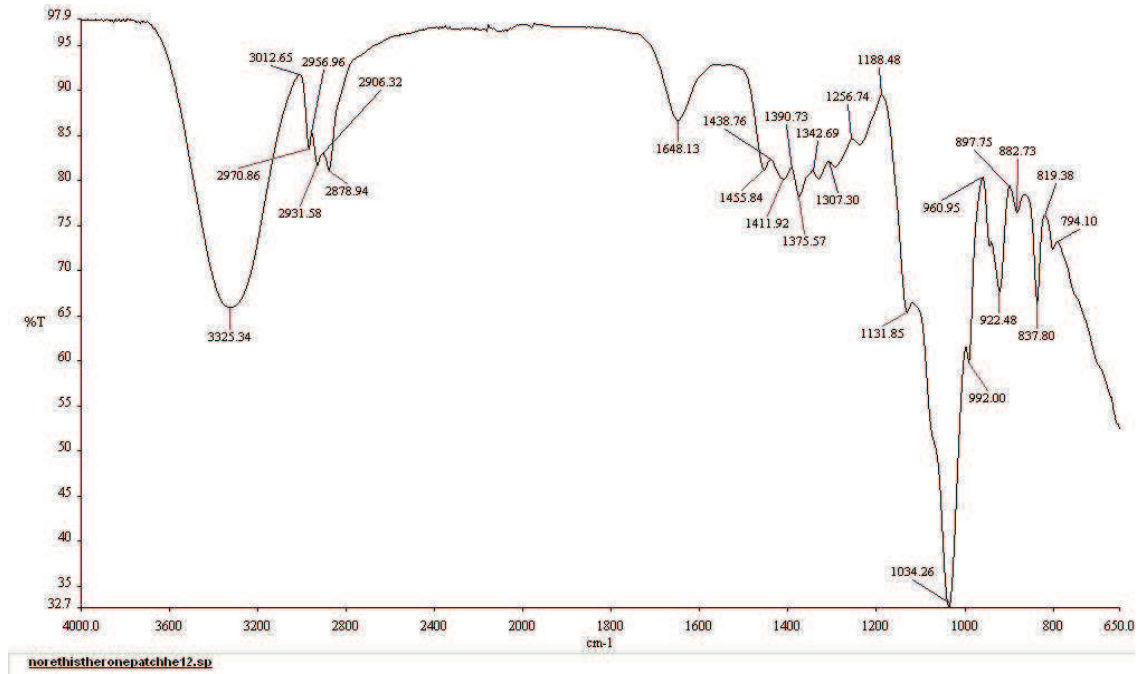
CM14 kodlu filmde kullanılan ve diğerlerinde de kullanılmış olan PG nedeniyle bantlar ve dolayısıyla IR spekturmuna ait pikler keskinliğini yitirmektedir. Bu da PG'nin yapısından ileri gelmektedir.

Ancak yine de 3315,94 cm^{-1} -OH gerilmesine ait (PG'den de ileri gelir) piki, (ancak omuz yapmış bu nedenle yanındaki piki içerisine almıştır. Bu nedenle C=CH' ya ait (üçlü bağ, asetilen) gerilmesine ait pik gözlenememektedir, bantın altında kalmıştır denilebilir.)

Yine 3007,59 - 2877,85 C-H alifatik gerilmesi pikleri (PG etkisiyle daha az keskin olarak)

1596,28 cm^{-1} C=C' ye ait gerilme piki (omuz olarak), aynı şekilde C=O bağına ait gerilim piki birlikte IR bölgesinde kaymış olarak gözlenmektedir. Bunun nedeni kullanılan polimerin (CMC Na) girişimi olabilir.

Parmak izi bölgesinde noretisterona ait iskelet yapısına ait pikler genişlemiş olarak gözlenmektedir.



Şekil 4-6: HE12 kodlu filme ait FT-IR spekturumu

HE12 kodlu filmde kullanılan ve diğerlerinde de kullanılmış olan PG nedeniyle bantlar ve dolayısıyla IR spekturmuna ait pikler keskinliğini yitirmektedir. Bu da PG' nin yapısından ileri gelmektedir.

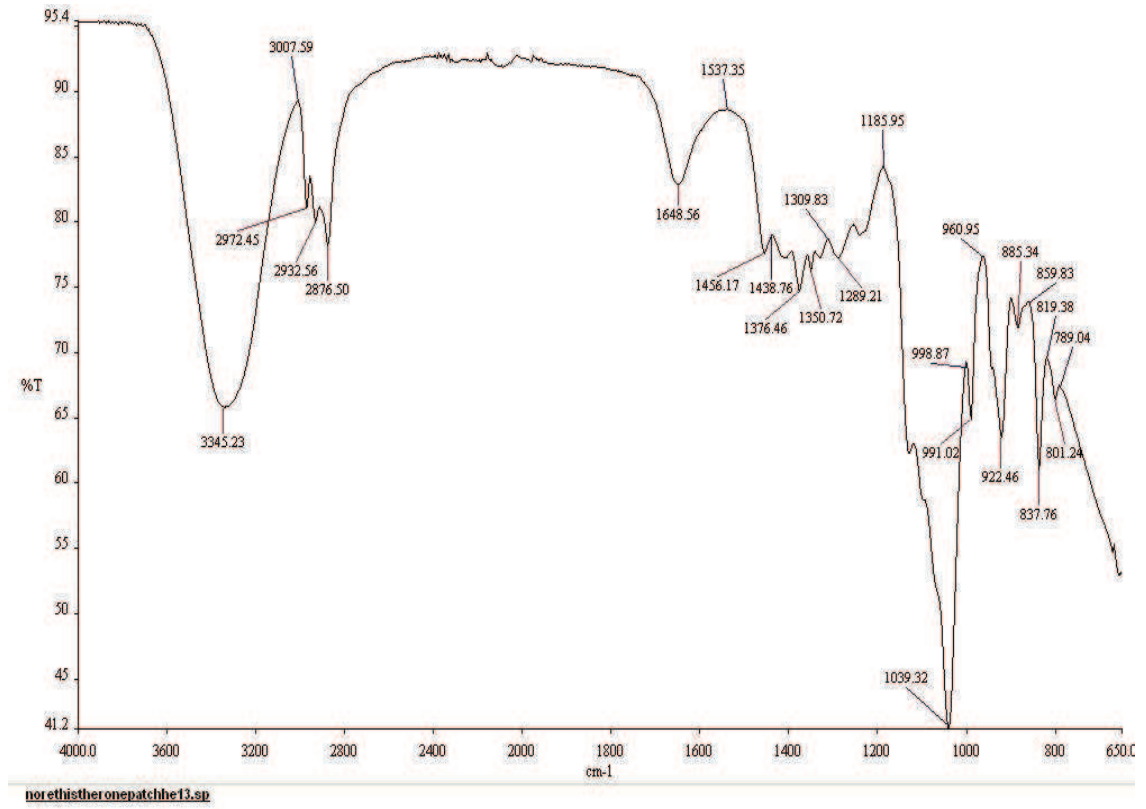
Ancak yine de 3325,34 cm^{-1} -OH gerilmesine ait (PG'den de ileri gelir) piki, (ancak bant omuz yapmış bu nedenle yanındaki piki içerisine almıştır. Bu nedenle C=CH' ya ait (üçlü bağ, asetilen) gerilmesine ait pik gözlenmemektedir)

Yine 3012,65 - 2878,94 C-H alifatik gerilmesi pikleri (PG etkisiyle daha az keskin olarak)

1648,43 cm^{-1} C=C'ye ait gerilme piki gözlenmektedir (bu pik limonende yer alan C=C pikleriyle karışabilmektedir)

Aynı şekilde C=O bağına ait gerilim piki gözlenememektedir ancak bant genişlemesi olduğundan aynı yerde pik vermiş oldukları kabul edilir.

Parmak izi bölgesinde noretisterona ait iskelet yapısına ait pikler gözlenmektedir



Şekil 4-7: HE13 kodlu filme ait FT-IR spekturumu

HE13 kodlu filmde kullanılan ve diğerlerinde de kullanılmış olan PG nedeniyle bantlar ve dolayısıyla IR spekturmuna ait pikler keskinliğini yitirmektedir. Bu da PG'nin yapısından ileri gelmektedir.

Ancak yine de 3345,23 cm^{-1} -OH gerilmesine ait (PG' den de ileri gelir) piki,

(ancak omuz yapmış bu nedenle yanındaki piki içerisine almıştır. Bu nedenle C=CH' ya ait (üçlü bağ, asetilen) gerilmesine ait pik gözlenmemektedir, bantın altında kalmıştır, burada Transcutol®' den gelen -OH de yer almıştır, diğerlerine kıyasla bant daha geniş olarak gözlenmektedir.)

Yine 3007,59 - 2876,50 C-H alifatik gerilmesi pikleri (PG etkisiyle daha az keskin olarak)

1648,43cm⁻¹ C=C'ye ait gerilme piki gözlenmekte (aynı şekilde C=O bağına ait gerilim piki diğer pikin genişlemesi nedeniyle gözlenmemektedir.)

1537,35 cm⁻¹ C-O' ya ait gerilim pikleri (transcutol®'den gelen)

Parmak izi bölgesinde noretisterona ait iskelet yapısına ait pikler gözlenmektedir

4.3.3. Kalınlık Kontrolüne Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.3.' de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan test sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.6' da verilmiştir.

Tablo 4-6: Nortisteron içeren filmlerin kalınlıkları

Formülasyon	CM11	CM13	CM14	HE10	HE11	HE12	HE13
Kalınlık (mm)	0,33	0,43	0,32	0,29	0,43	0,33	0,47
SD (±)	0,0027	0,0026	0,0026	0,0038	0,0027	0,0041	0,0041

4.3.4. Ağırlık Sapması Kontrolüne Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.4.' de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan test sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.7' de verilmiştir.

Tablo 4-7: Noretisteron içeren filmlerin ağırlıkları

Formülasyon	CM11	CM13	CM14	HE10	HE11	HE12	HE13
Ağırlık (mg)	65,9	77,9	50,7	54,4	76,9	61,2	75,1
SD (±)	3,26	1,93	2,89	3,03	3,51	2,92	3,56

4.3.5. Fiziksel Dayanıklılık ve Elastikiyet Tayini Bulguları

Yöntem 3.2.4.5.' de bildirildiği şekilde ve koşullarda çalışılarak denenen filmlerin fiziksel olarak dayanıklı olduğu ve elastikiyet derecelerinin filmlerin kopmasına engel olacak seviyede olduğu saptanmıştır.

4.3.6. Etkin Madde Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.6.' da anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, etkin madde miktar tayinine ait bulgular Tablo 4.8' de verilmiştir.

Tablo 4-8: Filmlerdeki Noretisteron miktarı

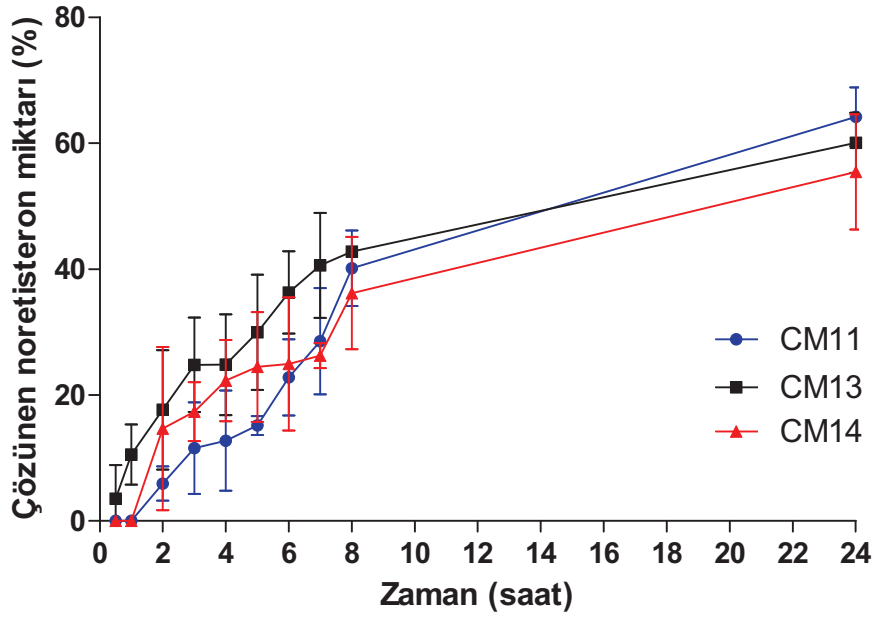
Formülasyon	CM11	CM13	CM14	HE10	HE11	HE12	HE13
Noretisteron (mg)	0,38	0,55	0,61	0,39	0,47	0,70	0,48
SD ($\pm$)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02

4.3.7. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.7.' de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, çözünme hızı testlerine ait bulgular Tablo 4-9 ve 4-10 ile Şekil 4-8 ve 4-9' da verilmiştir.

Tablo 4-9: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) değerleri (n=6)

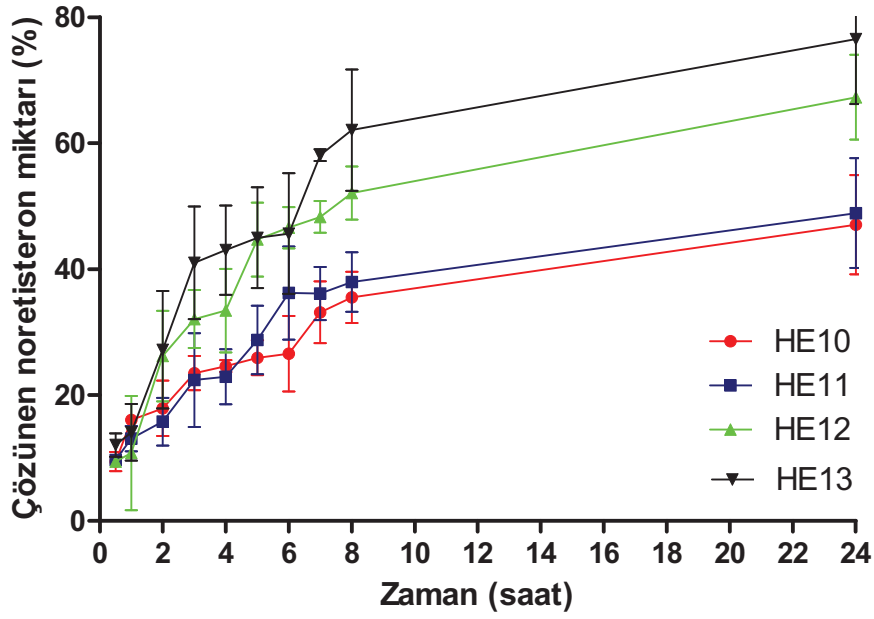
Zaman (Saat)	CM11		CM13		CM14	
	X (%)	SD ($\pm$)	X (%)	SD ($\pm$)	X (%)	SD ($\pm$)
0,5	0,00	0,00	3,54	5,35	0,00	0,00
1	0,00	0,00	10,54	4,76	0,00	0,00
2	5,94	2,72	17,66	9,48	14,67	12,97
3	11,55	7,26	24,79	7,50	17,35	4,67
4	12,75	7,94	24,82	8,00	22,28	6,46
5	15,16	1,49	29,97	9,15	24,46	8,72
6	22,81	6,05	36,28	6,52	24,92	10,56
7	28,52	8,44	40,58	8,34	26,24	1,97
8	40,12	5,98	42,79	0,01	36,18	8,91
24	64,18	4,67	60,04	4,78	55,43	9,14



Şekil 4-8: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-10: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) değerleri (n=6)

Zaman (Saat)	HE10		HE11		HE12		HE13	
	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)	X (%)	SD (±)
0,5	9,43	1,51	9,70	0,66	9,43	0,00	12,05	1,85
1	16,02	0,72	13,07	2,00	10,78	9,08	14,07	4,50
2	17,88	4,40	15,77	3,78	26,18	7,21	27,18	9,33
3	23,48	2,73	22,38	7,45	32,07	4,58	40,99	8,93
4	24,59	0,93	22,89	4,38	33,41	6,64	43,01	7,08
5	25,91	2,78	28,74	5,45	44,68	5,89	44,98	8,01
6	26,57	6,00	36,19	7,41	46,56	3,26	45,64	9,57
7	33,12	4,90	36,11	4,21	48,27	2,51	58,09	0,93
8	35,51	4,08	37,96	4,72	52,07	4,20	62,07	9,63
24	47,05	7,89	48,89	8,72	67,29	6,74	76,50	10,28



Şekil 4-9: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerin %25 etanol içeren pH 7,4 fosfat tamponundaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

4.3.8. Çözünme Hızı Çalışmaları ile Elde Edilen Salım Hız Kinetiklerine Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.8.' de anlatıldığı gibi hesaplanarak elde edilen bulgular Tablo 4-11' de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Noretisteronun filmlerden salımına ait determinasyon katsayıları

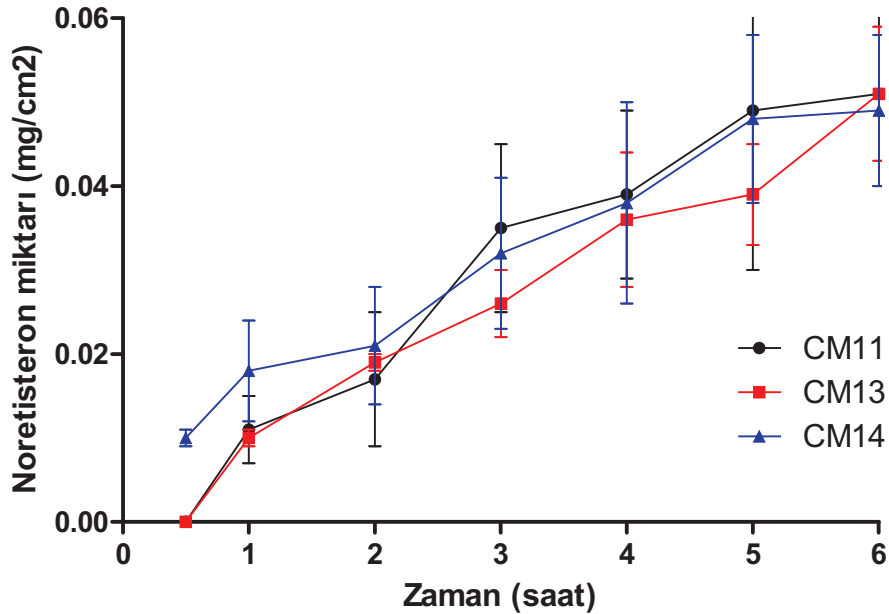
Formülasyonlar	0. Derece r^2	1. Derece r^2	Higuchi r^2	Korsmeyer-Peppas r^2	Korsmeyer-Peppas n (eğim)	Salım Mekanizması (Korsmeyer-Peppas)
CM11	0,899	0,647	0,954	0,927	0,982	Non Fickian
CM13	0,776	0,450	0,942	0,922	0,716	Non Fickian
CM14	0,827	0,817	0,960	0,966	0,546	Non Fickian
HE10	0,811	0,604	0,949	0,965	0,403	Fickian
HE11	0,725	0,564	0,902	0,956	0,463	Non Fickian
HE12	0,686	0,458	0,888	0,923	0,575	Non Fickian
HE13	0,691	0,480	0,885	0,931	0,537	Non Fickian

4.3.9. Filmlerdeki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.9.' da anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, selüloz membrandan geçiş çalışmalarına ait bulgular Tablo 4.12-13 ile Şekil 4.10-11' de verilmiştir.

Tablo 4-12: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm²) ve SD(±) değerleri (n=6)

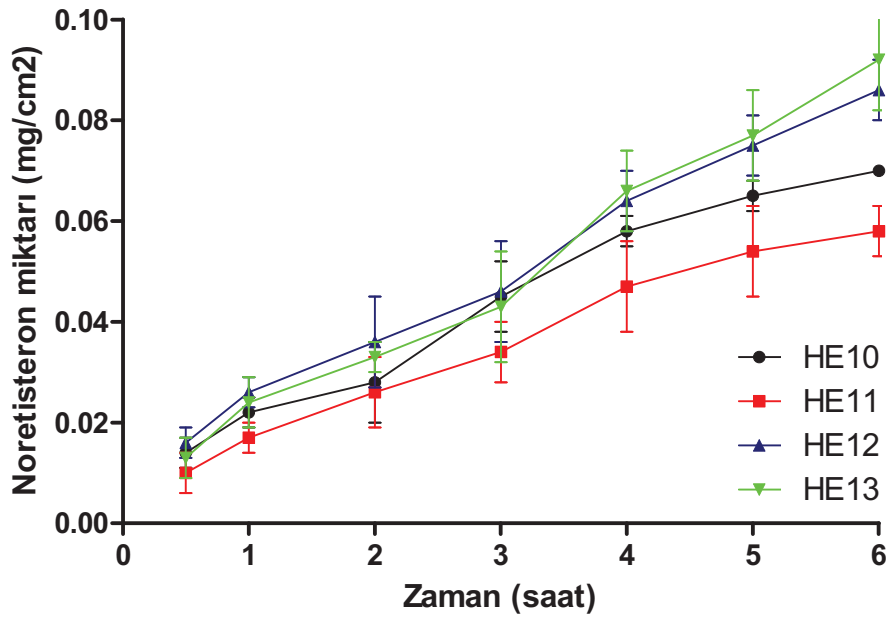
Zaman (Saat)	CM11		CM13		CM14	
	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)
0,5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,001
1	0,011	0,004	0,010	0,001	0,018	0,006
2	0,017	0,008	0,019	0,001	0,021	0,007
3	0,035	0,010	0,026	0,004	0,032	0,009
4	0,039	0,010	0,036	0,008	0,038	0,012
5	0,049	0,019	0,039	0,006	0,048	0,010
6	0,051	0,011	0,051	0,008	0,049	0,009



Şekil 4-10: CMC Na kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri

Tablo 4-13: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm²) ve SD($\pm$) değerleri (n=6)

Zaman (Saat)	HE10		HE11		HE12		HE13	
	X (mg/cm ²)	SD ($\pm$)	X (mg/cm ²)	SD ($\pm$)	X (mg/cm ²)	SD ($\pm$)	X (mg/cm ²)	SD ($\pm$)
0,5	0,014	0,003	0,010	0,004	0,016	0,003	0,013	0,004
1	0,022	0,003	0,017	0,003	0,026	0,003	0,024	0,005
2	0,028	0,008	0,026	0,007	0,036	0,009	0,033	0,003
3	0,045	0,007	0,034	0,006	0,046	0,010	0,043	0,011
4	0,058	0,003	0,047	0,009	0,064	0,006	0,066	0,008
5	0,065	0,003	0,054	0,009	0,075	0,006	0,077	0,009
6	0,070	0,001	0,058	0,005	0,086	0,006	0,092	0,010



Şekil 4-11: HEC kullanılarak hazırlanan filmlerdeki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri

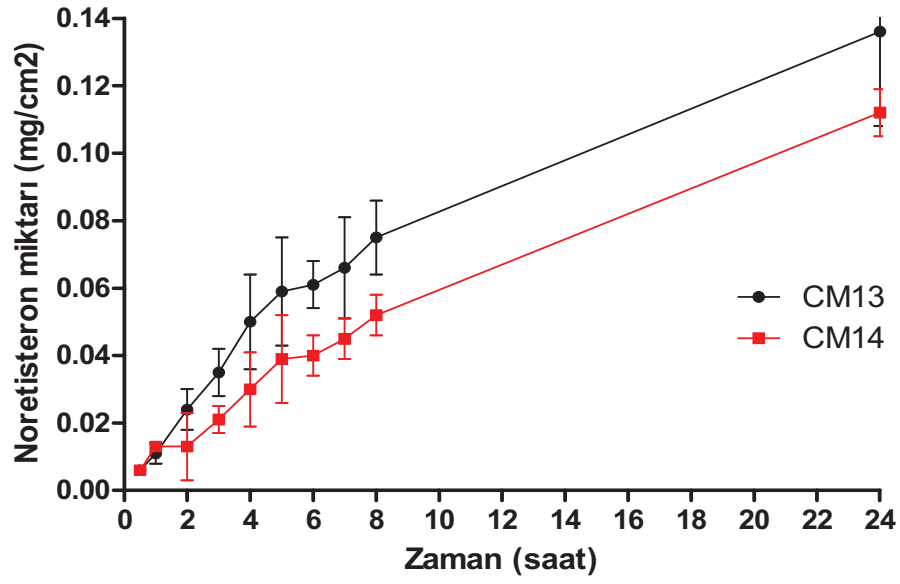
4.4. Transdermal Filmler Kullanılarak Hazırlanan Transdermal Yama Formülasyonlarına Ait Bulgular

4.4.1. Transdermal Yama Formülasyonlarındaki Noretisteronun Membrandan in vitro Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.3.1’ de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan testte, selüloz membrandan geçiş çalışmalarına ait bulgular Tablo 4.14-15 ile Şekil 4.12-13’ de verilmiştir.

Tablo 4-14: CMC Na içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonlarındaki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm²) ve SD (±) değerleri (n=6)

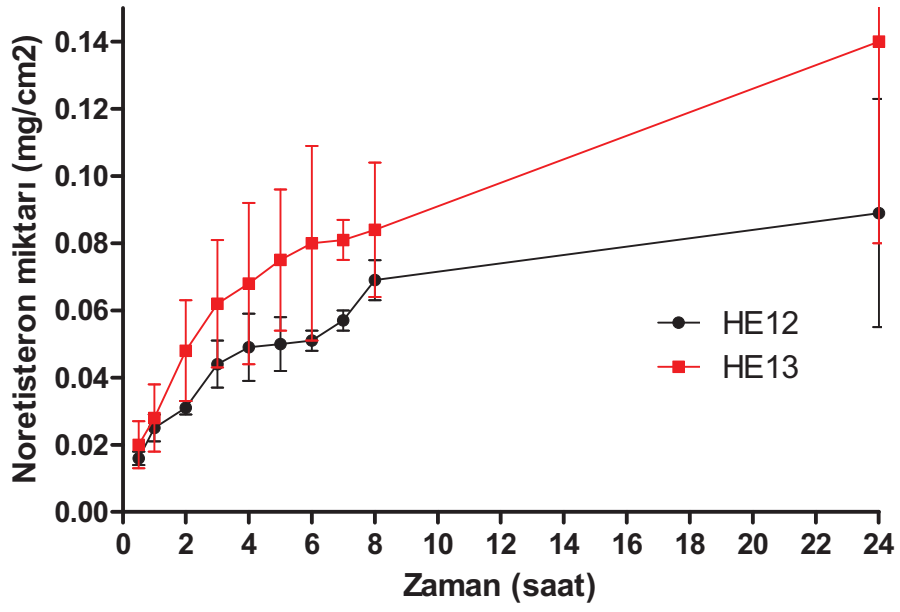
Zaman (Saat)	CM13		CM14	
	X (mg/cm ²)	SD (±)	X (mg/cm ²)	SD (±)
0,5	0,006	0,001	0,006	0,000
1	0,011	0,003	0,013	0,000
2	0,024	0,006	0,013	0,010
3	0,035	0,007	0,021	0,004
4	0,050	0,014	0,030	0,011
5	0,059	0,016	0,039	0,013
6	0,061	0,007	0,040	0,006
7	0,066	0,015	0,045	0,006
8	0,075	0,011	0,052	0,006
24	0,136	0,028	0,112	0,007



Şekil 4-12: CMC Na içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonundaki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri

Tablo 4-15: HEC içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonlarındaki noretisteronun selüloz esteri membrandan geçen miktar (mg/cm^2) ve SD ($\pm$) değerleri (n=6)

Zaman (Saat)	HE12		HE13	
	X (mg/cm^2)	SD ($\pm$)	X (mg/cm^2)	SD ($\pm$)
0,5	0,016	0,002	0,020	0,007
1	0,025	0,004	0,028	0,010
2	0,031	0,002	0,048	0,015
3	0,044	0,007	0,062	0,019
4	0,049	0,010	0,068	0,024
5	0,050	0,008	0,075	0,021
6	0,051	0,003	0,080	0,029
7	0,057	0,003	0,081	0,006
8	0,069	0,006	0,084	0,020
24	0,089	0,034	0,140	0,060



Şekil 4-13: HEC içeren filmler kullanılarak hazırlanan transdermal yama formülasyonundaki noretisteronun selüloz esteri membrandan karşılaştırmalı geçiş profilleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada endometriyum üzerine etkili güçlü bir progestajen hormon olan ve premenstrüel semptomlar üzerinde olumlu etkileri bilinen, disfonksiyonel kanama, primer/sekonder amenore ve endometriyozis tedavisinde ve endometriyum üzerindeki stabilize edici etkilerine bağlı olarak menstrasyon zamanının değiştirilmesinde kullanılan noretisteronun (1-8) transdermal filmleri hazırlanmıştır.

Transdermal sistemler, lokal olarak sağlam deriye yapıştırılmak sureti ile uygulanan ve sistemik etki sağlayan yama şeklinde uygulanan preparatlardır. Bu sistemler, ilaçları kontrollü bir hızda deri yolu ile sistemik dolaşıma vermek ve sabit plazma konsantrasyonunu korumak üzere tasarlanmışlardır (88). En önemli avantajları arasında; karaciğerdeki ilk geçiş etkisini ortadan kaldırması, hasta uyuncunun yüksek olduğu bir ilaç uygulama yolu olması, istenildiğinde tedavinin hemen sonlandırılması, gastrointestinal sistemde inaktif ve iritasyona neden olan ilaçların verilmesi yer almaktadır (49, 87).

Transdermal sistemler, doğal veya sentetik polimerler kullanılarak membran veya matriks sistemler şeklinde hazırlanabilmektedir (98). Matriks tipi kontrollü sistemler de, katı haldeki ilacın ve formülasyondaki diğer yardımcı maddelerin (penetrasyon artırıcı, plastifiyan, vb.) polimer matrikste dağıtıldığı sistemlerdir. İlacın salım hızı matriks olarak kullanılan polimer ile kontrol edilmektedir (93).

Bu tez çalışmasının amacı, uzun olmayan bir yarılanma ömrüne sahip noretisteron için oral kullanıma alternatif olarak ilacın transdermal filmlerinin hazırlanması ve böylece terapötik etkinin uygulama süresi boyunca sürdürülmesi ve oral yollu günlük çoklu doz uygulamasına bir alternatif getirilerek hasta uyuncunun artırılmasıdır.

İlaç moleküllerinin deriden geçişi için düşük molekül ağırlığına (<500 Da), düşük erime derecesine (<200°C) ve orta derecede lipofilik karaktere (log P 1 - 3) sahip olması gerekmektedir (100). Noretisteron 298,4 molekül ağırlığı, uzun olmayan yarılanma ömrü (8,0±3,3 saat) ve lipofilik karakteri (log P 2,97) ile uygun bir adaydır.

Bu amaçla ilk olarak toz haldeki noretisteronun tek başına ve ayrıca CM13, CM14, HE12 ve HE13 kodlu filmlerin FT-IR spektrumu alınmıştır. Şekil 4-1’de verilen

noretisterona ait FT-IR spektrumunda: 3325,99 cm^{-1} -OH' ye ait gerilme piki, 1646,53 cm^{-1} C=O karbonil gerilmesine ait pik, 1614,60 cm^{-1} C=C (çifte bağ) gerilme piki, 2975,84 - 2833,94 C-H alifatik gerilmesi pikleri ve 3271,08 cm^{-1} C=CH gerilme piki elde edilmiş, 1500-400 cm^{-1} arasındaki tüm piklerin noretisterona ait olan parmak izi bölgesi olup, bu maddenin özel spektrumu olduğu görülmüştür. Bu spektrumun literatürde verilen spektrum ile uyum gösterdiği saptanmıştır (108).

Noretisteronun erime derecesi tespit edilmiştir. Erime derecesi tayiniyle elde edilen veriler, noretisteronun erime aralığı olan 203-209 °C ile uyumludur (20). Noretisteronun teşhisinin ardından miktar tayinlerinin yapılabilmesi için UV spekturumu kullanılmıştır. Maddenin %25 etanol içeren fosfat tamponundaki (pH 7,4) çözeltileri hazırlanmış ve 250 nm' de en yüksek absorbanı verdiği saptanmıştır. UV spektrofotometrik yöntemin validasyonu yapılarak yöntemin; doğrusalılığı, kesinliği, doğruluğu ve seçiciliği araştırılmıştır. Yapılan tayinlerde de korelasyon katsayısının 0,999'dan büyük çıkması ($r^2=0,9992$) yöntemin doğrusallığını teyit etmektedir.

Kesinlik için yapılan gün içi ve günler arası kesinlik çalışmalarında elde edilen %RSD değerlerinin (Tablo 4.2, 4.3) %2 den küçük bulunmasına dayanarak yöntemin kesinliği ispatlanmıştır (108).

Yöntemin doğruluğu çalışması için 3 konsantrasyona ait elde edilen geri kazanma değerinin %.98,45 - 99,59 arasında (Tablo 4.4) dayanarak yöntemin doğruluğu kanıtlanmıştır (108).

Formülasyon çalışmaları için öncelikle polimerler ve plastifiyan maddeler kullanılarak etkin madde içermeyen filmler hazırlanmıştır. Polimer olarak seçilen, Carbopol® 940, Kollicoat®, Methocel®, Na Aljinat, HPC, PVP-K90, HPMC, HEC ve CMC Na'nin hangi oranlarda film hazırlamak için uygun jel oluşturduğu tespit edilmiştir. Transdermal formülasyonların esnekliğini sağlamak için plastifiyan madde olarak PG ve PEG 400 kullanılmıştır. Ayrıca PG ilavesi; ilaçların deriden geçişini artırılması için tek başına terpenler ile gösterdiği sinerjik etkisi (63, 83) için de formülasyonlarda kullanılmıştır.

Farklı oranlarda Carbopol® 940', Merthocel®, HPC, PVP-K90, Kollicoat® ve Na Aljinat adlı polimerlerin, yine farklı oranlarda PG ve PEG 400 plastifiyanları eklenerek film formülasyonları hazırlanmış ancak oluşan filmlerin uygun özelliklere sahip olmadıkları, sert ve kırılmaya eğilimli yapıda oldukları görülmüştür.

% 4 ve 5 oranında HEC ve % 10 oranlarında PG ayrıca % 3 oranında CMC Na, % 7,5 ve 8 oranlarında PG içeren filmlerin ise homojenliğinin, esnekliğinin ve yapışma gücünün uygun olduğu saptanmıştır.

Noretisteronun içeren formülasyonların farmasötik kalitesini tespit edebilmek için, penetrasyon arttırıcı maddelerin formülasyonlara ilave edilmiştir. Terpen grubu penetrasyon arttırıcı maddeler FDA tarafından genel olarak güvenilir olarak kabul edilen (GRAS) bileşikler olmaları ve toksik olmamaları nedeniyle özellikle son yıllarda sıklıkla transdermal formülasyonlarda yer alan penetrasyon arttırıcılardır (63, 83). Limonenin ayrıca lipofilik karakterdeki etkin maddelerin deriden geçişinin arttırılması için uygun olduğu kayıtlıdır (83). Penetrasyon arttırıcı olarak terpenlerden limonen ve ayrıca terpen sınıfı olmayan Transcutol® kullanılmıştır.

Uygun özelliklere sahip filmlerin farklı yerlerinden alınan kesitlerde kalınlıkları, ağırlıkları ve içerdikleri etkin madde miktarı saptanmıştır. İçerdikleri polimer ve penetrasyon arttırıcı maddelere bağlı olarak; CMC Na içeren filmlerin 0,32 - 0,43 mm kalınlığa ve 50,7 - 77,9 mg ağırlığa , HEC içeren filmlerin 0,29 - 0,47 mm kalınlığa ve 54,4 - 76,9 mg ağırlığa sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 4-6 ve 4-7). Tablolar incelendiğinde filmlerin kalınlıklarının ve ağırlıklarının benzer ve standart sapmalarının uygun olduğu görülmüştür. Filmlerin farklı kesitlerinin kalınlık ve ağırlık miktarlarının tespitiyle elde edilen sonuçlar bu filmlerin homojen olduklarını göstermiştir. Tablo 4-8’ de noretisteron miktarlarına ait ortalama değerler gösterilmiştir. Penetrasyon arttırıcı içeren filmlerin miktar tayini verilerinin daha yüksek olduğu, penetrasyon arttırıcı içeren formülasyonlar arasında ise Transcutol® içeren filmlerin daha yüksek sonuç verdiği saptanmıştır.

Noretisteronun filmlerden çözünme hızlarını saptamak amacıyla Avrupa Farmakopesi’ nde kayıtlı olan “Transdermal Yamalar İçin Çözünme Testi” yöntemi uygulanarak 24 saat süre ile izlenmiştir (Tablo 4-9 ve 4-10). Elde edilen çözünme profilleri karşılaştırılarak kinetik parametreler hesaplanmış; noretisteronun CM11, CM13, CM14, HE10 ve HE11 kodlu filmlerden Higuchi kinetiğine göre salındığı, HE12 ve HE13 kodlu filmlerden ise 0. Derece ve 1. Derece salım hız kinetiğine kıyasla Higuchi kinetiğine uygun şekilde salındığı görülmüştür. (Tablo 4-11). Higuchi kinetiği, ilaç salım mekanizmasının difüzyon ile gerçekleşiyor olabileceğini göstermektedir. Korsmeyer-Peppas modeline göre hesaplanan n değerleri; $n \leq 0,45$ ise Fickian difüzyon

salım modeline, $0,45 \leq n \leq 0,89$ ise non-Fickian salım modeline ve $n=0,89$ ise 0. derece salım kinetiğine karşılık gelmektedir (107). Hesaplanan n değerlerine göre sadece HE10 kodlu %4 HEC, %10 PG içeren filmin salım hız kinetiğinin Fickian modeli salıma karşılık geldiği, diğer tüm filmlerin non-Fickian salıma uyum gösterdiği görülmüştür. Fickian kinetiği ilaçların polimerlerden difüzyon mekanizmasıyla, non-Fickian kinetiği ise ilaçların difüzyon/aşınma çifte mekanizmasıyla salındığını göstermektedir (107).

Polimer olarak CMC Na içeren formülasyonlar ile yapılan çözünme hızı çalışmalarına göre 8. saatte CM11, CM13 ve CM14 kodlu filmler için sırasıyla % 40,12, %42,79 ve %36,18 oranında, 24. saatte ise yine sırasıyla %64,18, %60,04 ve %55,43 oranlarında salım gerçekleşmiştir (Tablo 4-9). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda formülasyonların çözünme hızları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Polimer olarak HEC içeren formülasyonlar ile yapılan çözünme hızı çalışmalarına göre 8. saatte HE10, HE11, HE12 ve HE13 kodlu filmler için sırasıyla % 35,51, %37,96, %52,07 ve %62,07 oranlarında, 24. saatte ise yine sırasıyla % 47,05, %48,89, %67,29 ve %76,50 oranlarında salım gerçekleşmiştir (Tablo 4-10). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ise sadece HE13 kodlu filmin, HE10 kodlu filme oranla daha yüksek çözünme hızına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Farklı polimerlerin (HEC ve CMC Na) transdermal filmlerin çözünme hızları üzerindeki etkisi istatistiksel olarak incelendiğinde ise sadece HE13 kodlu filmin, CM11 ve CM14 kodlu filmlere oranla daha yüksek çözünme hızına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Polimer olarak CMC Na içeren filmlerdeki etkin maddenin selüloz esteri membrandan geçişinin kıyaslandığı çalışmalarda; 6. saatte CM11, CM13 ve CM14 kodlu filmlerden sırasıyla 0,051 mg/cm², 0,051 mg/cm² ve 0,049 mg/cm² miktarlarında noretisteron geçişi görülmüştür (Tablo 4-12). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda formülasyonlardan etkin madde geçiş miktarları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Polimer olarak HEC içeren filmlerdeki etkin maddenin selüloz esteri membrandan geçişinin kıyaslandığı çalışmalarda; 6. saatte HE10, HE11, HE12 ve HE13 kodlu filmlerden sırasıyla 0,070 mg/cm², 0,058 mg/cm², 0,086 mg/cm² ve 0,092 mg/cm² miktarlarında noretisteron geçişi görülmüştür (Tablo 4-13). Yapılan istatistiksel

değerlendirme sonucunda formülasyonlardan etkin madde geçiş miktarları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Polimer olarak CMC Na içeren transdermal yamalardaki etkin maddenin selüloz esteri membrandan geçişinin kıyaslandığı çalışmalarda; 8. saatte CM13 ve CM14 kodlu filmleri içeren transdermal yamalardan sırasıyla 0,075 mg/cm² ve 0,052 mg/cm² miktarlarında, 24. saatte ise yine sırasıyla 0,136 mg/cm² ve 0,112 mg/cm² miktarlarında noretisteron geçişi görülmüştür (Tablo 4-14). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda formülasyonlardan etkin madde geçiş miktarları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Polimer olarak HEC içeren transdermal yamalardaki etkin maddenin selüloz esteri membrandan geçişinin kıyaslandığı çalışmalarda; 8. saatte HE12 ve HE13 kodlu filmleri içeren transdermal yamalardan sırasıyla 0,069 mg/cm² ve 0,084 mg/cm² miktarlarında, 24. saatte ise yine sırasıyla 0,089 mg/cm² ve 0,140 mg/cm² miktarlarında noretisteron geçişi görülmüştür (Tablo 4-15). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda formülasyonlardan etkin madde geçiş miktarları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Farklı formülasyon tiplerinin (film ve transdermal yama) ve farklı polimerlerin (HEC ve CMC Na) etkin maddenin selüloz esteri membrandan geçişi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak incelendiğinde; HE12 kodlu filmde, CM14 kodlu filmi içeren transdermal yamaya göre daha yüksek miktarda noretisteron geçişi gerçekleştiği ve ayrıca HE13 kodlu filmi içeren transdermal yamadan ise CM11, CM13, CM14 ve HE11 kodlu filmlere göre daha yüksek miktarda noretisteron geçişi gerçekleştiği görülmüştür ($p<0,05$).

Tüm veriler değerlendirildiğinde, noretisteron içeren filmlerin farmasötik normlara uygun oldukları ve topikal yolla uygulanabilecekleri sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Stanczyk, F.Z. All progestins are not created equal. *Steroids* 2003; **68**: 879-890.
2. Cameron, I.T., Haining, R., Lumsden, M.-A., Reid Thomas, V. ve Smith, S.K. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990; **76**: 85-88.
3. Bishop, P.M.F. ve Cabral de Almedia, J.C. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. *Br. Med. J. I* 1960; 1103–1110
4. Lethaby, A., Irvine, G. ve Cameron, I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; **23(1)**: CD001016.
5. Ferreroa, S., Camerinib, G., Ragnia, N., Venturinic, P. L., Biscaldid, E., Seracchiolie, R. ve Remorgidaa, V. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; **150**: 199-202.
6. Remorgida, V., Abbamonte, H.L., Ragni, N., Fulcheri, E. ve Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2006; **88**: 724-726.
7. West, C. P. Inhibition of ovulation with oral progestins — effectiveness in premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; **34**: 119-128.
8. Roxburgh, D.R. ve West, M.J. The use of norethisterone to suppress menstruation in the intellectually severely retarded woman. *Med J Aust* 1973; **2**: 310-313.
9. Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Edition, Mack Publishing Co. USA, 2000
10. Ramachandran, C. ve Fleisher, D. Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; **42(3)**: 197-223.
11. Marshall, K. Norethisterone xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference doi:10.1016/B978-008055232-3.62304-9
12. Edelman, A. B., Cherala G. ve Stanczyk, F.Z. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. *Contraception* 2010; **82**: 314-323.
13. Panay, N., Zamblera, D., Sands, R., Jones, J., Alaghband-Zadeh, J. ve Studd, J.W.W. Low dose 25 mg oestradiol implants and 1 mg norethisterone as

- continuous combined hormone therapy: a prospective study. *Bjog.* 2002; **109**: 958-960.
14. Christiansen, C. ve Riis, B.J. 17 β -Estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**: 836-841.
 15. Scopacasa, F., Horowitz, M., Need, A.G., Morris, H.A. ve Nordin, B.E. The effects of low dose norethisterone on biochemical variables in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; **9(6)**: 494-498.
 16. The European Pharmacopoeia 6th Edition, Council of Europe, France, 2008
 17. Merck Index. 31th Edition. Merckand Co Inc, USA, 2003
 18. Millard, J.W., Alvarez-Nunez, F.A. ve Yalkowsky, S.H. Solubilization by cosolvents. Establishing useful constants for the log-linear model. *Int J Pharm* 2002; **245**: 153-166.
 19. Ghoneima, M.M., Abushoffab, A.M., Moharrama, Y.I. ve El-Desokya, H.S. Voltammetry and quantification of the contraceptive drug norethisterone in bulk form and pharmaceutical formulation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007; **43**: 499-505.
 20. The Japanese Pharmacopoeia 15th Edition (JP15), The MHLW Ministerial Notification No. 285, Japan, 2006
 21. Gonzalo-Lumbreras, R. ve Izquierdo-Hornillos, R. High-performance liquid chromatographic optimization study for the separation of natural and synthetic anabolic steroids. Application to urine and pharmaceutical samples. *J Chromatogr B Biomed Sci App* 2000; **742**: 1-11.
 22. Loo, J.C.K. ve Brien, R. Analysis of norethindrone in plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Liq. Chrom.* 1981; **4**: 871-877.
 23. Stead, D. A., Reid, R.G. ve Taylor, R. B.Capillary electrochromatography of steroids: Increased sensitivity by on-line concentration and comparison with high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 1998; **798**: 259-267.
 24. Bansal, K., Pant, P., Rao P., R. T., Reddy M., V., Padhee, K., Sathapathy, A., Kochhar, P.S. UV spectrophotometric method for the estimation of norethindrone in immediate release tablet. *IJPSDR* 2011; **3**: 127-129.
 25. Pommier, F., Sioufi, A. ve Godbillon, J. Simultaneous determination of norethisterone and six metabolites in human plasma by capillary gas

- chromatography with mass-selective detection. *J Chromatogr B Biomed Sci App* 1995; **674**: 155-165.
26. Golubovskaia, L.E., Korenchuk, E.N., Pivnitskiĭ, K.K., Kuzovkova, N.A. ve Fanchenko, N.D. Comparative determination of norethisterone in the blood plasma by radioimmunological and chromato-mass fragmentographic methods. *Probl Endokrinol* 1985; **31**: 72-75.
 27. Khattab, F.I., Ashour, F.M. ve Amer, M.M. Argentometric methods for the determination of acetylenic steroids, ethinyloestradiol and norethisterone. *J Pharm Belg* 1983; **38**: 147-155.
 28. Hourihana, H.M., Sheppard, B.L. ve Bonnara, J. A morphometric study of the effect of oral norethisterone or levonorgestrel on endometrial blood vessels. *Contraception* 1986; **34**: 603-612.
 29. Delmas, P.D., Confavreux E., Garnero P., Fardellone P. ve Vernejoul M.C., A Combination of Low Doses of 17 β -Estradiol and Norethisterone Acetate Prevents Bone Loss and Normalizes Bone Turnover in Postmenopausal Women. *Osteoporosis International*, 2000; **11**: 177-187.
 30. Hümpela, M. Pharmacokinetics and biotransformation of norethisterone in animals. A review. *Contraception* 1982; **26**: 83-95.
 31. Back, D.J., Breckenridge, A.M., Crawford, F.E., Mciver, M., Orme, M.L., Rowe, P.H., Smith, E. Kinetics of norethindrone in women. II. Single-dose kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1978; **24**: 448-453.
 32. Odlinda, V., Victora, A. ve Johansson, E.D.B. Plasma protein binding of norethisterone. *Contraception* 1982; **25**: 457-462.
 33. Betrabet, S.S., Shikary, Z.K., Toddywalla, V.S., Toddywalla, S. P. , Patel, D. ve Saxena, B.N. Transfer of norethisterone(NET) and levonorgestrel(LNG) from a single tablet into the infant's circulation through the mother's milk. *Contraception* 1987; **35**: 517-522.
 34. Klehr-Bathmann, I. ve Kuhl, H. Formation of ethinyloestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. *Maturitas* 1995; **21**: 245-250
 35. Battaglia, C., Mancini, F., Fabbri, R., Persico, N., Busacchi, P., Facchinetti, F. ve Venturoli, S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young

- patients treated with drospirenone-ethinylestradiol contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril* 2010; **94**: 1417-1425.
36. Winkler, U.H., Schindler, A.E., Brinkmann, U.S., Ebert, C. ve Oberhoff, C. Cyclic progestin therapy for the management of mastopathy and mastodynia. *Gynecol Endocrinol* 2001; **7**: 37-43.
 37. Johannisson, E. , Holinka, C.F. ve Arrenbrecht, S. Transdermal sequential and continuous hormone replacement regimens with estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women: Effects on the endometrium. *Int J Fertil Womens Med* 1997; **42**: 388-398.
 38. Shpatch, S.K. ve Abdul Rahiman, M. Progestin (norethisterone)-induced genetic damage in mouse bone marrow. *Mutat Res.* 1993; **300**: 215-221.
 39. Ahmad, M.E., Shadab, G.G., Azfer, M.A. ve Afzal, M. Evaluation of genotoxic potential of synthetic progestins-norethindrone and norgestrel in human lymphocytes in vitro. *Mutat Res.* 2001; **494**: 13-20.
 40. Szendrői, Z. Gestagens in the management of prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 1984; **16(4)**: 327-35.
 41. Perusquía, M., Villalón, C.M., Navarrete, E., García, G.A., Pérez-Palacios, G. ve Lemus, A.E. Vasodilating effect of norethisterone and its 5 α metabolites: a novel nongenomic action. *Eur J Pharmacol.* 2003; **475**: 161-169.
 42. Neves-e-Castro, M. Is there a menopausal medicine? The past the present and the future. *Maturitas* 2002; **43**: S79-84.
 43. Williams A. C., *Transdermal and Topical Drug Delivery - From Theory to Clinical Practice*, UK 2004.
 44. Chien YW; Development of transdermal drug delivery systems; *Drug Dev. Ind. Pharm* 1987; **13**: 589-651
 45. Alpmen G. B., Kozmetik Preparatlar, Nurettin Uycan Matbaası A.Ş., İstanbul, 1978
 46. 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
 47. Millington, P. F., Wilkinson, R. : Skin, First Ed., Cambridge University, Cambridge 1983

48. Siddiqui, O. : Physicochemical, Physiological, and Mathematical Considerations in Optimizing Percutaneous Absorption of Drugs, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 1989; **6**: 1-39
49. Ağabeyoğlu İ. : Transdermal Sistemler. Ed: Gürsoy A.Z. ; *Kontrollü Salım Sistemleri*. Kontrollü Salım Sistemleri Yayını, İstanbul, 2002.
50. Riviere, J.E., Biological Factors in Absorption and Permeation, *Cosmet and Toilets.*, 1990; **105**: 85-93
51. 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
52. Nouveau-Richard, S., Monot, M., Bastien, P. ve De Lacharrière, O. In vivo epidermal thickness measurement: ultrasound vs. confocal imaging. *Skin Res Technol* 2004; **10**: 136–140.
53. Gibson M.; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*; Interpharm/CRC Press U.S.A. 2004
54. Grasso, P. : Some Aspects of the Role of Skin Appendages in Percutaneous Absorption.; *J. Soc. Cosmet. Chem*; 1972; **22**: 523-534
55. Taşpınar, A. : *Deri Hastalıklarında Ön Bilgiler*, A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı: 932 Ankara 1976
56. Zirra AM. The functional significance of the skin's stratum lucidum. *Morphol Embryol* 1976; **22**: 9-12.
57. Wenzel J., Otani S., Desmond NL. ve LevyRapid WB. Development of somatic spines in stratum granulosum of the adult hippocampus in vitro. *Brain Res* 1994; **5**: 127-134.
58. Robert L., Extracellular matrix and Aging; A review of Mechanism and Interventions, *Cosmet and Toilets*; 2001; **116**: 61-70
59. 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.
60. The British Pharmacopoeia (BP), Her Majesty' s Stationery Office, U.K., 2007
61. Kenneth R., Stevens JR.; *The soft tissue. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*, USA, C. V. Mosby Co.; 1989; **6**: 83-111.

62. Flynn G.L., Yalkowsky S.H., Roseman T.J.; Mass Transport Phenomena and Models: Theoretical Concepts; *J.Pharm. Sci.*;1974; **63**; 479-510
63. Williams AC. *Transdermal and Topical Delivery*. London: Pharmaceutical Press; 2003.
64. Martin A.N., *Physical pharmacy : physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*, 4th Edition, Lea and Febiger, U.S.A., 1993
65. Flynn GL. Dermal Diffusion and Delivery Principles. İçinde Swarbrick, J., Boylan, J.C., editör. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York, Basel: Marcel Decker; 1991. pp. 457-503.
66. Idson B., Percutaneous Absorption. *J. Pharm. Sci.*, 1975; **65**: 901-924
67. Verma, P.R.P. ve 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.
68. Woodford R, Barry BW. Penetration enhancers and the percutaneous absorption of drugs: an update. *J Toxicol Cut &Ocular Toxicol.* 1986; **5**: 167-177.
69. Barry BW., Lipid-Protein-Partitioning theory of skin penetration enhancers, *J. Control Rel.* 1991; **15**: 237-248.
70. Barry BW., Is transdermal drug delivery research still important today, *DDT*, 2001, 6-19, 967-971.
71. Barry BW. *Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption*. Marcel Dekker Inc., New York, 1983.
72. Finnin BC, Morgan TM. Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. *J. Pharm. Sci.* 1999; **88**: 955-958.
73. Ghosh T.K., Pfister W.R.,Yum SII. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*. Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, 1997.
74. Pfister W.R., Hsieh D.S.T. Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems. Part I:Selection and formulation considerations. *Pharm. Techn.* 1990; **9**: 132-139.
75. Trunen TM,Urti A. Penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Acta Pharm Fennica* 1992; **101**: 3-10.
76. Huth S, Neubert R, Boltze L, Büge A. Experimental determination and mathematical modelling of propylen glycol transport from semisolid vehicles. *Chem. Pharm. Bull* 1996; **44**: 1263-1266.

77. Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Control Rel.* 1987; **6**: 85-97.
78. Liu CH., Ho H., Hsieh M.C., Sokoloski T.D., Sheu M.T. Studies on the in vitro percutaneous penetration of indomethacin from gel systems in hairless mice. *J. Pharm. Pharmacol* 1995; **47**: 365-372.
79. Panchagnula R, Ritschel WA. Development and evaluation of an intracutaneous depot formulation of corticosteroids using transcutol as a cosolvent : in vitro, ex vivo and in vivo rat studies. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; **43**: 609-614.
80. Transcutol® Product Profile. Gattefosse s.a., PF 95263-First Edition, 1995;2-10.
81. Mura P., Faucci M.T., Bramanti G., Corti P. Evaluation of transcutol as a clonazepam transdermal permeation enhancer from hydrophilic gel formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000; **9**: 365-372.
82. Thong, H.-Y., Zhai, H. ve Maibach, H.I. (). Percutaneous penetration enhancers: an overview. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007; **20**: 272-282.
83. Aqil, M., Ahad, A., Sultana, J. ve Ali A. Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discov Today* 2007; **12**: 1061-1067.
84. Cal, K., Janicki, S. ve Sznitowska, M. In vitro studies on penetration of terpenes from matrix-type transdermal system through human skin. *Int. J. Pharm.* 2001; **224**: 81-88.
85. El-Kattan, A.F., Asbill, C.S. ve Michniak, B.B. The effect of terpene enhancer lipophilicity on the percutaneous permeation of hydrocortisone formulated in hpmc gel systems. *Int. J. Pharm.* 2000; **198**: 179-189.
86. Hillery, A.M., Lloyd, A.W. ve Swarbrick, J. *Drug delivery and targeting*. USA: 2001; pp. 229-230.
87. Brown MB., Martin GP., Jones SA., Akomeah FK., Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects, *Drug Delivery* 2006;**13**: 175-187.
88. Delgado-Charro, M.B. and Guy, R.H. *Transdermal drug delivery*. New York: Marcel Dekker Inc.; 2005.
89. Baker R.W., Heller J.; Materials selection for transdermal delivery systems, STS Publishing, U.K., 1992
90. Sugibayashi K., Morimoto Y.: Polymers for transdermal drug delivery systems. ;*J. Cont. Rel.*; 1994; **29**: 177-185

91. Van Buskirk G.A. et.al.; Scale-up of adhesive transdermal drug delivery systems; *Pharm. Res.*; 1997; **14**: 848-852
92. Walters K.A.; Transdermal drug delivery. Ed: Salole E.G., Florence A.T., *Routes of Drug Administration*; 114-116, Pub. Jhon Wright, London, 1990.
93. Venkatraman, S. ve Gale, R. Skin adhesives and skin adhesion. Part I. Transdermal drug delivery systems. *Biomaterials* 1998; **19**: 1119-1136.
94. Wokovich A.M., Prodduturi S., Doub W.H., Hussain A.S., Buhse L.F., Transdermal drug delivery system adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006; **64**: 1-8.
95. Karim A.: Transdermal Absorption: A Unique Opportunity for Constant Delivery of Nitroglycerin; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; 1984; **9**: 671-689
96. Chien Y.W.: Transdermal systemic drug delivery. Recent development and future prospects. *S.T.P. Pharm. Sci.* 1991; **1**: 5-23
97. Kamipatch, F. ve Quan, Y. *Polimers in transdermal delivery system*. Kyto: Kyoto Pharmaceutical University; 2006.
98. Valenta, C. ve Auner, B.G. The Use Of Polmers For Dermal And Transdermal Delivery. *European J of Pharmac and Biopharm* 2004; **58**: 279-289.
99. Denyer SP., Guy RH., Hadgraft J., Hugo WB., The microbial degradation of topically applied drugs, *J. Pharm. Pharmacol.* 1985; 37-89.
100. Naik A., Kalia Y. N., Guy R.H., Transdermal Drug Delivery: overcoming the skin's barrier function, *PSTT*, 2000; **3**: 318-326.
101. Ranade V.S. ve Hollinger M.A, Transdermal Drug Delivery, Drug Delivery Systems: Second Edition, CRC Press LLC, Boca Raton London New York Washington, DC, 2004; 6: 1-42.
102. Ranade V.V., Transdermal drug delivery, Ed. Ranade V.V., Hollinger M.A., *Drug Delivery Systems* – Second Edition, CRC Press, Boca Raton, 2004; **6**: 1-42.
103. Brown MB, Martin GP, Jones SA ve Akomeah FK. Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Delivery* 2006; **13**: 175-187.

104. Clearly, G.W. Transdermal controlled – release systems. İçinde Langer, R.S. ve Wise, D. L.,editor. *Medical applications of controlled release*. Boca Raton FL: CRC Press, Inc.;1984. Pp. 203-251.
105. Kydonieus, A.F. *Controlled-release technologies:methods, theory, and applications*. Boca Raton: FL CRC Press, Inc.; 1987. pp. 213.
106. 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
107. M.L. Vueba, M.E. Pina, F. Veiga, J.J. Sousa, L.A.E. Batista de Carvalho; Conformational study of ketoprofen by combined DFT calculations and Raman spectroscopy; *International Journal of Pharmaceutics*; 2006; **307**; 56-65
108. USP 31, 26 Edition, Council Of Experts And Published By The Board Of Trustees, Validation Of Compendial Prosedures. 20852 Twinbrook Parkway Rockville, 2008.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Dilek	Soyadı	Şaki
Doğ. Yeri	İstanbul	Doğ. Tar.	02.04.1984
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	18613606472
Email	dilekaki@gmail.com	Tel	0536 686 86 84

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Cağaloğlu Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Kalite Güvence Uzmanı	Johnson & Johnson Sıhhi Mal. ve Tic. Ltd. Şti.	2010-2011
2.	Mümessil Ecza Deposu Mesul Müdürü	Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.	2006-2010

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

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office programları	İyi
SAP	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Sinema