

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MUKOADEZİF POLİMERLERLE  
ANTİFUNGAL ETKİLİ VAJİNAL TABLET  
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ**

**Ashhan Hilal KURTOĞLU**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Tamer BAYKARA**

**2008 - ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MUKOADEZİF POLİMERLERLE  
ANTİFUNGAL ETKİLİ VAJİNAL TABLET  
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ**

**Ashhan Hilal KURTOĞLU**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Tamer BAYKARA**

**2008 - ANKARA**

## İÇİNDEKİLER

|   |          |
|---|----------|
| Kabul ve Onay                                       | ii       |
| İçindekiler   | iii      |
| Önsöz   | viii     |
| Şekiller  | ix       |
| Çizelgeler  | xi       |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                     | <b>1</b> |
| 1.1. Vajinal İlaç Uygulaması                        | 2        |
| 1.1.1. Vajina Anatomisi ve Fizyolojisi              | 2        |
| 1.1.2. Vajinal Flora                                | 3        |
| 1.1.3. Vajinal pH                                   | 3        |
| 1.2. Vajinal Yoldan İlaç Uygulamasının Avantajları  | 4        |
| 1.2.1. Antifungal Tedavi Açısından Vajinal Uygulama | 5        |
| 1.2.2. İdeal Vajinal Taşıyıcı Sistemin Özellikleri  | 6        |
| 1.2.3. Vajinal Yoldan Uygulanan İlaç Şekilleri      | 7        |
| 1.2.4. Vajinal Tabletler                            | 7        |
| 1.3. Biyoadezyon – Mukoadezyon                      | 11       |
| 1.3.1. Tanım  | 11       |
| 1.3.2. Mukoadezyon Mekanizmaları                    | 11       |
| 1.3.3. Mukoadezyon Teorileri                        | 13       |
| 1.3.4. Mukoadezyonu Etkileyen Faktörler             | 15       |
| 1.3.4.1. Polimere İlişkin Faktörler                 | 15       |
| 1.3.4.2. Çevresel Faktörler                         | 15       |
| 1.3.4.3. Fizyolojik Faktörler                       | 15       |
| 1.3.5. Mukoadezif Sistemlerin Avantajları           | 16       |
| 1.3.6. Mukoadezif Polimerler                        | 16       |
| 1.3.6.1. Poliakrilik Asit Türevleri                 | 18       |
| 1.3.6.1.1. Karbopollerin Kimyasal Yapıları          | 18       |
| 1.3.6.1.2. Karbopollerin Fiziksel Özellikleri       | 20       |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 1.3.6.1.3. | Karbopollerin Endüstriyel Sınıflandırması   | 21        |
| 1.3.6.2.   | Hidroksipropil Metil Selüloz  | 22        |
| 1.3.6.3.   | Polimer Karışımlarının Kullanıldığı Çalışmalar  | 23        |
| 1.3.7.     | Mukoadezyonun Tayininde Kullanılan Test Yöntemleri  | 27        |
| 1.3.7.1.   | Gerilme Direnci Metodu  | 27        |
| 1.3.8.     | Çözünme Hızı Kinetikleri  | 28        |
| 1.4.       | Etkin Madde   | 32        |
| 1.4.1.     | Açık Formül   | 32        |
| 1.4.2.     | Kapalı Formül   | 32        |
| 1.4.3.     | Fizikokimyasal Özellikler   | 32        |
| 1.4.4.     | Farmakolojik Özellikler   | 32        |
| 1.4.5.     | Farmakokinetik Özellikler   | 34        |
| 2.         | <b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>  | <b>35</b> |
| 2.1.       | Materyaller   | 35        |
| 2.1.1.     | Kullanılan Kimyasal Maddeler  | 35        |
| 2.1.2.     | Kullanılan Aletler  | 35        |
| 2.2.       | Yöntem  | 37        |
| 2.2.1.     | Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesi  | 37        |
| 2.2.1.1.   | Etkin Maddenin Infrared (IR) Spektrofotometrisi   | 37        |
| 2.2.1.2.   | Etkin Maddenin Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)  | 37        |
| 2.2.1.3.   | Etkin Maddenin X-ışını Toz Difraktometrisi  | 38        |
| 2.2.1.4.   | Etkin Maddenin Ultra Viole (UV) Spektrofotometrisi  | 38        |
| 2.2.1.5.   | UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Etkin Maddenin Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması           | 38        |
| 2.2.1.6.   | Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Hazırlanan Kalibrasyonunun Analitik Validasyonu | 39        |
| 2.2.1.6.1. | Doğrusallık ve Aralığı  | 39        |
| 2.2.1.6.2. | Doğruluk  | 39        |
| 2.2.1.6.3. | Keskinlik   | 39        |
| 2.2.1.6.4. | Teşhis ve Tayin Sınırları   | 40        |
| 2.2.1.7.   | Etkin Maddenin Çözünürlük Çalışması   | 40        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.2.2.   | Etkin Madde - Polimer Etkileşimini İncelemeye Yönelik Çalışmalar   | 40        |
| 2.2.2.1. | Etkin Madde - Polimer Karışımlarının IR spektrumlarının Belirlenmesi   | 41        |
| 2.2.2.2. | Etkin Madde-Polimer Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)                                   | 41        |
| 2.2.3.   | Tablet Formülasyonları Üzerine Yapılan Çalışmalar  | 42        |
| 2.2.3.1. | Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması   | 42        |
| 2.2.3.2. | Etkin Madde İçeren Tablet Formülasyonlarının Kodlanması  | 42        |
| 2.2.4.   | Tabletlerin Şişme Derecelerinin Tayini   | 43        |
| 2.2.4.1. | Tabletlerin Şişme Derecelerinin Tayininde Kullanılan Ortam   | 43        |
| 2.2.4.2. | Tabletlerin Şişme Derecelerinin Tayininde Kullanılan Yöntem  | 43        |
| 2.2.4.3. | Tabletlerin Şişme Derecelerinin Görsel Olarak Değerlendirilmesi  | 44        |
| 2.2.5.   | Tabletlerden <i>İn Vitro</i> Etkin Madde Salımı  | 44        |
| 2.2.5.1. | Tabletlerden <i>İn Vitro</i> Etkin Madde Salımı Tayininde Kullanılan Ortam                                   | 44        |
| 2.2.5.2. | Tabletlerden <i>İn Vitro</i> Etkin Madde Salımı Tayininde Kullanılan Yöntem                                  | 44        |
| 2.2.5.3. | <i>İn Vitro</i> Etkin Madde Salımına Ait Verilerin Kinetik Yönden Değerlendirilmesi                          | 45        |
| 2.2.6.   | <i>Ex Vivo</i> Mukoadezyon Deneyleri   | 45        |
| 3.       | <b>BULGULAR</b>  | <b>50</b> |
| 3.1.     | Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesine Ait Bulgular  | 50        |
| 3.1.1.   | Etkin Maddenin IR Spektrumunun Belirlenmesine Ait Bulgular   | 50        |
| 3.1.2.   | Etkin Maddenin Diferansiyel Tarama Kalorimetrisine Ait Bulgular  | 50        |
| 3.1.3.   | Etkin Maddenin X-Işını Toz Difraktometrisine Ait Bulgular  | 51        |
| 3.1.4.   | Etkin Maddenin UV Spektrumunun Belirlenmesine Ait Bulgular   | 51        |
| 3.1.5.   | UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Etkin Maddenin Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanmasına Ait Bulgular | 53        |
| 3.1.6.   | Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntemle Hazırlanan Kalibrasyonunun Analitik Validasyonuna Ait Bulgular  | 54        |
| 3.1.6.1. | Doğrusallık ve Aralığı   | 54        |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 3.1.6.2. | Doğruluk  | 55 |
| 3.1.6.3. | Kesinlik  | 56 |
| 3.1.6.4. | Teşhis ve Tayin Sınırları   | 57 |
| 3.2.     | Etkin Madde-Polimer Etkileşiminin İncelenmesine Ait Bulgular                                | 58 |
| 3.2.1.   | IR Analizine Ait Bulgular   | 58 |
| 3.2.1.1. | Etkin Madde - Polimer Karışımlarının IR Analizine Ait Bulgular                              | 58 |
| 3.2.1.2. | Etkin Madde/HPMC ve Etkin Madde/Mannitol (1:1)<br>Karışımlarının IR Analizine Ait Bulgular  | 59 |
| 3.2.1.3. | Bazı Tablet Formülasyonlarının IR Analizine Ait Bulgular                                    | 60 |
| 3.2.2.   | DSC Analizine Ait Bulgular  | 61 |
| 3.2.2.1. | Etkin Madde - Polimer Karışımlarının DSC Analizine Ait<br>Bulgular                          | 61 |
| 3.2.2.2. | Etkin Madde/HPMC ve Etkin Madde/Mannitol (1:1)<br>Karışımlarının DSC Analizine Ait Bulgular | 62 |
| 3.2.2.3. | Bazı Tablet Formülasyonlarının DSC Analizine Ait Bulgular                                   | 63 |
| 3.3.     | Tabletlerde Şişme Derecelerine Ait Bulgular   | 64 |
| 3.3.1.   | Tabletlerde Şişme Derecelerinin Grafikselsel Gösterimi                                      | 64 |
| 3.3.2.   | Tabletlerde Şişme Derecelerinin Görsel Değerlendirmesi                                      | 65 |
| 3.4.     | Tabletlerden Etkin Madde Salım Profiline Ait Bulgular                                       | 66 |
| 3.5.     | Tabletlerden Etkin Madde Salım Profiline Ait Kinetik<br>Parametreler                        | 68 |
| 3.6.     | <i>ExVivo</i> Mukoadezyon Deneylerine Ait Bulgular  | 69 |
| 4.       | <b>TARTIŞMA</b>   | 72 |
| 4.1.     | Etkin Maddenin Özelliklerinin Değerlendirilmesi   | 72 |
| 4.2.     | Tablet Formülasyonlarının Değerlendirilmesi   | 74 |
| 5.       | <b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>  | 79 |
|          | <b>ÖZET</b>   | 80 |
|          | <b>SUMMARY</b>  | 81 |
|          | <b>KAYNAKLAR</b>  | 82 |
|          | <b>ÖZGEÇMİŞ</b>   | 90 |

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde bilgi ve tecrübesi, sağladığı imkan ve desteğiyle bana yardımcı olan, danışmanım Prof Dr. Tamer Baykara'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yapabilmem için sağladığı imkanlardan dolayı Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof Dr. Nurten Özdemir'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince benden yardım ve güleryüzlerini esirgemeyen Anabilim Dalı' mızın tüm değerli hocalarına ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, hayatım boyunca benden desteğini ve anlayışını esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler...

## ŞEKİLLER

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Şekil 1.1.</b>  | Vajinanın anatomik yapısı (Chien ve Lee, 2006)  | 2  |
| <b>Şekil 1.2.</b>  | Mukoadezif bağın üç bileşeni (Smart, 2005)  | 11 |
| <b>Şekil 1.3.</b>  | İnterpenetrasyon teorisi (Smart, 2005)  | 14 |
| <b>Şekil 1.4.</b>  | Dehidrasyon teorisi (Smart, 2005)   | 15 |
| <b>Şekil 1.5.</b>  | Bazı mukoadezif polimerlerin yapıları (Smart, 2005)   | 17 |
| <b>Şekil 1.6.</b>  | Karbopol polimerlerinin akrilik asit alt birimleri<br>( <a href="http://www.pharmainfo.net">http://www.pharmainfo.net</a> )                                 | 18 |
| <b>Şekil 1.7.</b>  | Çapraz bağlı poliakrilik asit polimerlerinin moleküler haldeki genel şematik görünümü ( <a href="http://www.pharmainfo.net">http://www.pharmainfo.net</a> ) | 19 |
| <b>Şekil 1.8.</b>  | Karbopol 974P'nin allil pentaeritritol ile çapraz bağlı yapısı<br>(Thomas ve Peppas, 2006)  | 19 |
| <b>Şekil 1.9.</b>  | Polikarbofil AA-1'in divinil glikol ile çapraz bağlı yapısı<br>(Thomas ve Peppas, 2006)   | 20 |
| <b>Şekil 1.10.</b> | HPMC Methocel K serisinin yapısı<br>( <a href="http://www.colorcon.com/pharma">http://www.colorcon.com/pharma</a> )   | 23 |
| <b>Şekil 2.1.</b>  | Texture Analyser model TA -XT /Plus cihazının şematik görünümü  | 46 |
| <b>Şekil 2.2.</b>  | Texture Analyser model TA-XT/Plus cihazı ile yapılan çalışmaya ait resimler   | 47 |
| <b>Şekil 2.3.</b>  | Tabletlerde mukoadezyon tayininde kullanılan kuvvet-mesafe eğrisi   | 49 |
| <b>Şekil 2.4.</b>  | Ex vivo mukoadezyon ölçümünün aşamaları   | 49 |
| <b>Şekil 3.1.</b>  | Saf haldeki Mikonazol nitratın IR spektrumu   | 50 |
| <b>Şekil 3.2.</b>  | Etkin maddenin DSC termogramı [Küçük resimde etkin maddenin literatürde verilen termogramı gösterilmektedir (Wang ve Cai, 2008) ]                           | 50 |
| <b>Şekil 3.3.</b>  | Etkin maddenin X-Işının Difraksiyon spektrumu [Küçük resimde etkin maddenin literatürde verilen spektrumu gösterilmektedir (Wang ve Cai, 2008) ]            | 51 |
| <b>Şekil 3.4.</b>  | Mikonazol nitratın metanol içindeki UV spektrumu  | 52 |

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Şekil 3.5.</b>  | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içindeki UV spektrumu                           | 52 |
| <b>Şekil 3.6.</b>  | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponundaki kalibrasyon grafiği                        | 53 |
| <b>Şekil 3.7.</b>  | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğrusallık ve aralığı çalışmasına ait doğru | 54 |
| <b>Şekil 3.8.</b>  | Etkin madde/C974P (1:1) fiziksel karışımının IR spektrumu   | 58 |
| <b>Şekil 3.9.</b>  | Etkin madde/Polikarbofil (1:1) fiziksel karışımının IR spektrumu  | 58 |
| <b>Şekil 3.10.</b> | Etkin madde/HPMC (1:1) fiziksel karışımının IR spektrumu  | 59 |
| <b>Şekil 3.11.</b> | Etkin madde/Mannitol (1:1) fiziksel karışımının IR spektrumu  | 59 |
| <b>Şekil 3.12.</b> | FA4 kodlu tablet formülasyonunun IR spektrumu   | 60 |
| <b>Şekil 3.13.</b> | FB4 kodlu tablet formülasyonunun IR spektrumu   | 60 |
| <b>Şekil 3.14.</b> | Etkin madde / C974P (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı   | 61 |
| <b>Şekil 3.15.</b> | Etkin madde / PCP (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı   | 61 |
| <b>Şekil 3.16.</b> | Etkin madde / HPMC (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı  | 62 |
| <b>Şekil 3.17.</b> | Etkin madde / Mannitol (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı  | 62 |
| <b>Şekil 3.18.</b> | FA4 kodlu tablet formülasyonunun DSC termogramı   | 63 |
| <b>Şekil 3.19.</b> | FB4 kodlu tablet formülasyonunun DSC termogramı   | 63 |
| <b>Şekil 3.20.</b> | FA kodlu tablet formülasyonlarının şişme derecelerine ait grafik  | 64 |
| <b>Şekil 3.21.</b> | FB kodlu tablet formülasyonlarının şişme derecelerine ait grafik  | 64 |
| <b>Şekil 3.22.</b> | Tabletlerde şişme derecelerinin görsel sunumu   | 65 |
| <b>Şekil 3.23.</b> | FA kodlu tablet formülasyonlarının etkin madde salım profillerine ait grafik                                | 67 |
| <b>Şekil 3.24.</b> | FB kodlu tablet formülasyonlarının etkin madde salım profillerine ait grafik                                | 67 |
| <b>Şekil 3.25.</b> | 8,0 mm çaplı tabletler için bulunan mukoadezyon işi değerlerinin grafiği                                    | 71 |
| <b>Şekil 3.26.</b> | 16,0 mm çaplı tabletler için hesaplanan mukoadezyon işi değerlerinin grafiği                                | 71 |

## ÇİZELGELER

|                     |   |    |
|---------------------|---|----|
| <b>Çizelge 1.1.</b> | Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre üssel değerler ve salım mekanizmaları (Korsmeyer ve ark., 1983)                            | 31 |
| <b>Çizelge 2.1.</b> | Karbopol 974P (C974P) içeren FA grubu tablet formülasyonlarının içeriği   | 42 |
| <b>Çizelge 2.2.</b> | Polikarbofil-AA1 (PCP) içeren FB grubu tablet formülasyonlarının içeriği  | 43 |
| <b>Çizelge 3.1.</b> | %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda kalibrasyon doğrusuna ait parametreler  | 53 |
| <b>Çizelge 3.2.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğrusallık ve aralığı çalışmasına ait parametreler          | 54 |
| <b>Çizelge 3.3.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğruluk deneyine ait veriler (200 µg/ml)                    | 55 |
| <b>Çizelge 3.4.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğruluk deneyine ait veriler (500 µg/ml)                    | 55 |
| <b>Çizelge 3.5.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğruluk deneyine ait veriler (800 µg/ml)                    | 55 |
| <b>Çizelge 3.6.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrarlanabilirlik deneyine ait veriler (C:200 µg/ml)        | 56 |
| <b>Çizelge 3.7.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrarlanabilirlik deneyine ait veriler (C:500 µg/ml)        | 56 |
| <b>Çizelge 3.8.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrarlanabilirlik deneyine ait veriler (C:800 µg/ml)        | 56 |
| <b>Çizelge 3.9.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrar elde edilebilirlik deneyine ait veriler (C:200 µg/ml) | 57 |

|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| <b>Çizelge 3.10.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrar elde edilebilirlik deneyine ait veriler (C:500 µg/ml) | 57 |
| <b>Çizelge 3.11.</b> | Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrar elde edilebilirlik deneyine ait veriler (C:800 µg/ml) | 57 |
| <b>Çizelge 3.12.</b> | Mikonazol nitratın (EM*) FA1-FA4 ve FB1-FB4 kodlu tablet formülasyonlarından salımı   | 66 |
| <b>Çizelge 3.13.</b> | FA1-FA4 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik verileri  | 68 |
| <b>Çizelge 3.14.</b> | FB1-FB4 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik verileri  | 69 |

## 1.GİRİŞ

Son yıllarda vajinal biyoadezif formülasyonlar, hem lokal hem sistemik hastalıkların tedavisi amacıyla ilaç taşıyıcı sistemler olarak geliştirilmektedir. Sindirim sistemi ya da karaciğerde metabolize olan veya gastrointestinal yan etkilere yol açan ilaçlar için vajinal biyoadezif uygulama, diğer uygulama alanlarına göre daha avantajlı olabilmektedir. Bu dozaj formlarının en önemli avantajı, 24 saate ulaşabilen uzatılmış zaman dilimi süresince formülasyonun uygulama alanında kalmasını sağlayarak, ilacın dozlama sıklığının azaltılmasıdır. Bu amaçla kullanılan biyoadezif polimerler arasında; toksik ve iritan olmamaları, iyi adezif özellikleri ve ilaçlarla uyumlu olmaları nedeniyle, karbopoller ve selüloz türevleri hem tek başlarına hem de kombine olarak en sık tercih edilen polimerlerdir.

Vajinal kandidiyazis, tüm bayanların %75 varan oranda, hayatlarında en az bir kez maruz kaldıkları bir mantar enfeksiyonudur. Bu genel durum % 40 - 50 oranında ikinci kez tekrarlayabilmekte ve düşük oranda da olsa kronik seyre dönüşebilmektedir (Tang ve Wang, 2008). Kandida enfeksiyonlarının tedavisi genel olarak antifungal ilaçlarla sağlanmaktadır. Pek çok antifungal ilacın sistemik yan etkileri olması nedeniyle vajinal kandidiyazisin tedavisinde lokal antifungal uygulama tercih edilmektedir (Weidner, 2002).

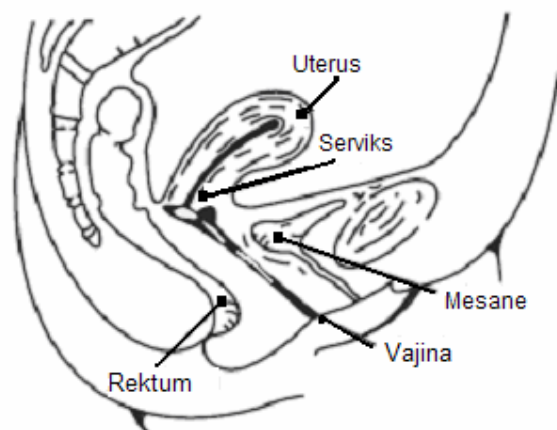
Bu çalışmada amacımız; imidazol türevi antifungal bir etkin madde olan mikonazol nitrat'ın mukoadezif vajinal tablet formülasyonlarının geliştirilmesidir. Bu amaçla, mukoadezif sistemlerdeki güvenilirliği ve etkinliği açısından, akrilik asitin çapraz bağlı bileşikleri olan karbopol türevleri mukoadezif polimer olarak tercih edilmiştir. Tasarlanan ilaç şeklinden etkin maddenin uzatılmış salım profiline ulaşmak amacıyla, aynı zamanda mukoadezif özelliğiyle de bilinen hidroksipropil metilselülozun (HPMC) yüksek viskozluğa sahip bir türevi, hem adezyona yardımcı hem de hidrofilik matris oluşturucu polimer amacıyla formülasyona ilave edilmiştir. Karbopoller ve HPMC'nin değişik oranlarda karıştırılmasıyla elde edilen formülasyonlar, doğrudan basım yöntemiyle tablet haline getirilmiş, şişme yetenekleri, etkin madde salım profilleri ve mukoadezif performansları incelenmiştir.

## 1.1. Vajinal İlaç Uygulaması

Anatomik yerleşimi, geniş yüzey alanı ve zengin damar ağı taşıması nedeniyle vajinal mukoza, günümüzde potansiyel bir ilaç uygulama alanı olarak görülmektedir. Vajinal mukoza, başta lokal etkili ilaç uygulaması olmak üzere sistemik ilaç taşıma, uterusu hedefleme ve hatta mukozal aşılama için önemli ve elverişli bir uygulama yolu olarak kabul edilmektedir (Valenta, 2005). Son yıllarda vajinal anatomi, fizyoloji, mikroflora ve salgıların iyi araştırılması ve algılanması sayesinde vajinal ilaç uygulanmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir ( Vermani ve Garg, 2000).

### 1.1.1. Vajina Anatomisi ve Fizyolojisi

Vajina, kaynaklarda belirtildiği gibi (Acartürk, 2007), yaklaşık 7 - 10 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve uterusu sonlanan, "S" şeklinde bir kanaldır. Vajinanın üst ucu serviksi dıştan bir halka şeklinde sarar ve serviks duvarına sıkıca yapışıktır. Kas ve zarlardan oluşmuş bu üreme organı, uterus boşluğu ve serviks kanalını dış ortam ile birleştirir (Çalış ve ark, 1994). Vajinanın anatomik yapısı şematik olarak Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Vajinanın anatomik yapısı (Chien ve Lee, 2006)

Kaynaklarda belirtildiği şekilde (Neves ve Bahia, 2006), vajina duvarı içten dışa doğru yapısal olarak birbirinden farklı üç tabakadan oluşmaktadır. Bunlar; mukoza, kas tabakası ve tunica adventitiadır. Mukoza tabakası epitel ve lamina propriadan oluşur, kalınlığı yaklaşık 200 – 300 µm'dir .

Diğer mukozal yapılardan farklı olarak vajinal mukozada salgı bezleri bulunmaz. Mukozayı sürekli ıslak ve kaygan tutan salgının bir kısmı serviksten gelmekte, diğer kısmı ise uterus salgısının içerdiği fermentler ve vajinada bulunan mikroorganizmaların etkisi ile oluşmaktadır (Çalış ve ark, 1994).

Vajinal fizyoloji, yaş, hormon seviyesi, hamilelik durumu ve pH değişimi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Vajinal epitelyumun kalınlığı, genel olarak üreme hormonlarının kontrolündedir. Östrojen seviyesindeki artış epitelyum kalınlığını artırırken, yaşa bağlı olarak hormon seviyesindeki düşüş de epitel kalınlığın azalmasına neden olmaktadır (Alexander ve ark, 2004).

### **1.1.2. Vajinal Flora**

Vajinal flora bileşenleri kişiden kişiye ve toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Flora, epitel hücrelerin glikojen içeriği, glukoz, ortam pH' sı, hormon seviyeleri, doğum kontrol yöntemleri, antibakteriyel tedavi ve kişinin yaşı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Mikroflora, ortamda en yaygın bulunan *Lactobacillus acidophilus* (Döderlein basili) yanında, bir kısım aerobik ve anaerobik mikroorganizma ile birlikte kendi içinde dinamik bir ortamdır. Glikojen içeriği östrojen seviyesine bağlıdır. Menopoz başlangıcı ve süresince östrojen üretiminin azalması ile birlikte vajinal glikojen seviyesi düşme göstermekte ve bu nedenle asidofilik mikroorganizmaların da varlığı azalmaktadır (Valenta, 2005).

### **1.1.3. Vajinal pH**

Normal mikroflorada baskın olan laktobasiller mevcut glikojeni laktik asite dönüştürürler. Yeterli laktik asit üretimi vajinal pH' nın 3,5 - 4,5 arasında olmasını sağlar. Bu değer bazı literatürlere göre sağlıklı bir bayanda pH 4,0 - 5,0 aralığında olup, patojenik organizmaların koloni oluşumuna karşı doğal bir direnç mekanizması sağlamaktadır (Bonferoni ve ark., 2006). Pek çok patojenik bakteri pH 4,1 - 4,9 aralığında üreme şansı bulamadığı için vajinal mukozanın asidik özelliğinin devamının sağlanması klinik açıdan çok büyük önem taşımaktadır (Çalış ve ark, 1994).

## 1.2. Vajinal Yoldan İlaç Uygulamasının Avantajları

Parenteral ilaç uygulamasında görülen; doku hasarından, olası enfeksiyon riskinden, ağrı sebebiyle hasta uyuncunun azalmasından uzak kalınması, oral ilaç uygulamasında görülen; hepatik ilk geçiş etkisi, gastrointestinal yan etkiler ve hepatik yan etkilerin oluşmaması, vajinal yolla ilaç uygulanmasının en önemli üstünlükleridir. Ayrıca dozaj formunu kişinin kendi başına uygulayabilmesi ve bir çok dozaj formu için geçerli olan, uygulamadan sonra vazgeçilip geri alınabilme imkanı diğer avantajları arasındadır (Vermani and Garg, 2000).

Yukarıda bahsedilen tüm bu avantajları nedeniyle vajinal uygulama pek çok ilacın lokal uygulanmasında tercih edilmektedir. Antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antiviral, antienflamatuvar, spermid ajanlar, prostoglandin ve steroidler gibi lokal etkili ilaçların uygulanması için vajinal yol tercih edilmiştir (Vermani ve Garg, 2000).

Son yıllarda AIDS gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan mikrobisitlerin vajinal uygulanması açısından pek çok gelişme kaydedilmiştir. Aynı zamanda vajinal bölge progesteron ve danazol gibi uterusu hedeflenen etkin maddeler için de potansiyel bir veriliş yolu olarak kabul edilmektedir (Valenta, 2005). Bunun yanında bayanlarda genital sistemin hijyenini sağlamak ve özellikle postmenapozal dönemde sıklıkla rastlanan vajinal kuruluşun giderilmesi için hazırlanan formülasyonların tatbiki açısından önemi bildirilmektedir (Vermani ve ark, 2002).

Ayrıca sistemik tedavi açısından da vajinal uygulama yolu pek çok ilaç için tercih edilmektedir. Bu sebeple ilaçların vajinal bölgeden emilimi önem kazanmaktadır. Vajinal mukozadan emilim başlıca üç yoldan gerçekleşmektedir.

- Hücre içi yol (transellüler yol)
- Hücreler arası yol (intersellüler yol)
- Veziküler ve reseptör aracılı taşıma

### 1.2.1. Antifungal Tedavi Açısından Vajinal Uygulama

Oral kullanımda antifungal ajanların bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır (Karasulu ve ark., 2002). Ayrıca karaciğerde metabolize oldukları için yüksek derecede karaciğer ilk geçiş etkisine maruz kalmaktadırlar (Fromtling, 1988). Bu sebeplerle özellikle imidazol türevi antifungallerin vajinal uygulaması bir hayli önem taşımaktadır. Vajinal yolla antifungal tedavinin avantajlarından faydalanmak üzere geçmişten günümüze kadar çeşitli imidazol türevleriyle çalışılmış, topikal uygulama için pek çok dozaj formu denenmiştir. (Bilensoy ve ark., 2006, Kinsman ve ark., 1986).

Sağladığı pek çok avantaja rağmen vajinal ilaç uygulamasının karşılaştığı bazı zorluklar vardır. Vajinal salgılama sonucu dozaj formlarının uygulama bölgesinde kalış süresinin kısa olması, biyofarmasötik açıdan aşılması gereken başlıca problemdir (Vermani ve Garg, 2000). Ayrıca vajinal antifungal tedavi açısından en yaygın sorunlardan biri, enfeksiyon tamamen ortadan kalkmadan hastaların ilacı kullanmayı bırakmalarıdır. Bu durum enfeksiyonun tekrarlamasına neden olabilmektedir (Mandal, 2000).

Günümüzde kullanılan, çözelti, krem, köpük, gel, ovül, supozituar gibi konvansiyonel vajinal dozaj formlarının, vajinal sıvının kendine özgü akışkan dinamiği nedeniyle uygulama alanında sınırlı süre kalabilmesi ilaç etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır (Ceschel, 2001a). Bu durum aynı zamanda ıslaklığa ve rahatsızlığa da yol açtığı için hasta uyuncunu azaltmaktadır (Pavelic ve ark., 2005).

Bu nedenlerle son yıllarda geliştirilen ve uzatılmış salım sağlayan vajinal ilaç taşıyıcı sistemlerin hedeflerinin başında, uygulama bölgesinde kalış süresinin artırılması yolu ile ilaç etkinliğinin istenilen seviyeye ulaştırılması gelmektedir (Hussain ve Ahsan, 2005). Böyle bir hedef için biyoadezif polimerlerin kullanılması sıkça tercih edilen bir formülasyon yaklaşımı olmuş ve pek çok dozaj formu için denenmiştir (Baloğlu ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada, Ghelardi ve ark., (1998) ekonazolün mukoadezif bir polimer olan polikarbofil ile kompleks oluşumunu sağlamışlardır. Araştırmacılar elde ettikleri antifungal/adezif polimer kompleksinde, etkin maddenin antimikotik

aktivitesinin değişmediğini kanıtlamakla birlikte, yaptıkları in vivo çalışmalarda dişi farelerdeki vajinal kandidiyazisin topikal tedavisinde, ilacın belirgin şekilde artan terapötik etkinliğini gözlemlemişlerdir.

Diğer bir çalışmada ise klotrimazol için, vajinal uygulandığında in-situ jel oluşturan bir sistem geliştirilmiştir. Sistemin mukoadezifliğini ve enjekte edilebilirliğini dengelemek amacıyla polikarbofil ve poloksamer değişik oranlarda kullanılmıştır. Çalışmacılar in vitro deneylerde etkin maddenin sürekli salımını sağlamışlar ve dişi ratlara uygulanan kandida tedavisinde uzun süreli in vivo aktivite elde etmişlerdir. Ayrıca klotrimazolün topikal uygulamasının, vajinal mukozanın morfolojisini etkilemeden epitel hücrelerin canlılığını koruduğunu gözlemlemiş ve bu sonuçlara göre klotrimazol içeren vajinal mukoadezif sistemlerin etkin ve güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (Chang ve ark., 2002).

Francois ve ark., (2003) geniş spektrumlu bir antifungal olan itrakonazolün vajinal krem formülasyonunu geliştirmişlerdir. Çözünürlük artırıcı ve biyoadezif yardımcı madde olan hidrokispropil-β-siklodekstrin kullanarak hazırlanan formülasyonlar çeşitli dozlarda in vivo olarak tavşanlar üzerinde denenmiştir. Vajinal alanda iyi mukoadezif özellik gösteren formülasyonların toksik olmadığı da kanıtlanmıştır. Pek çok klinik çalışma tamamlandıktan sonra insan deneylerine geçilmiş ve Faz III çalışmalarında da formülasyonun başarısı kabul edilmiştir. Tüm bu klinik çalışmalarda itrakonazolün vajinal uygulamasının iyi tolere edildiği, sistemik dolaşıma geçmediği ve vajinal kandidiyazisi tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmıştır.

### **1.2.2. İdeal Vajinal İlaç Taşıyıcı Sistemin Özellikleri**

Her uygulama yolunda olduğu gibi vajinal ilaç uygulayıcı sistemin taşıması gereken genel kriterlerin yanında sahip olması beklenen bazı özellikleri vardır.

- Kolay uygulanabilir olmalı
- Hasta uyuncu açısından ağrı verici olmamalı
- Kişiye özel olmalı
- Uygulaması geri dönüşümlü olabilmeli

- Vücut fonksiyonları ve günlük yaşamı etkilememeli
  - İlaç salımı istikrarlı olmalı, yüksek biyoyararlanım göstermeli
  - Diğer ilaç uygulamaları ile etkileşim göstermemeli
- (Alexander ve ark, 2004).

### 1.2.3. Vajinal Yoldan Uygulanan İlaç Şekilleri

- Vajinal tabletler
- Vajinal supozituarlar, pesariler, ovüller, globüller
- Vajinal kapsüller
- Vajinal çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar
- Vajinal çözelti ve süspansiyon hazırlamak için tabletler
- Yarı – katı vajinal preparatlar (krem, merhem, jel)
- Vajinal köpükler

### 1.2.4. Vajinal Tabletler

Vajinal tabletler, vajinal tedavide sıklıkla uygulanan ilaç şekilleridir. Hazırlanmaları ve uygulanmaları kolaydır. Tedavide vajinal tabletler genel olarak aşağıdaki amaçlarla kullanılmaktadır.

- Vajinal enfeksiyonların tedavisi
- Kontraseptif
- Analjezik
- Hamileliğin sonlandırılması
- Serviksin olgunlaştırılması

Vajinal tabletler, klasik tabletler ve biyoadezif tabletler olmak üzere iki bölümde incelenebilir. Efervesan tabletler de klasik vajinal tabletler olarak değerlendirilebilir.

***Klasik vajinal tabletler:*** Genel olarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanırlar. Formülasyonlarında genelde dolgu maddesi olarak laktoz, dağıtıcı ajan olarak nişasta ve lubrikant olarak alkali stearatlar kullanılır. Tablet vajinaya uygulandıktan sonra vajinal sekresyonu emerek dağılır ve etkin madde salımı gerçekleşir (Acartürk, 2007)

Yapılan bir çalışmada progesteronun vajinadan uygulanması amacıyla, mikronize progesteron doğrudan basım yöntemi ile 1,2 gramlık efervesan tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tabletlerin etkinliği 20 hasta üzerinde denenmiş, vajinal tabletlerin iyi tolere edilmesi, ayrıca güvenli olması nedeniyle kısırlık tedavisinde başarı ile kullanılabilceği gösterilmiştir (Levy ve ark., 2000).

***Biyoadezif vajinal tabletler:*** Vajinal ilaç uygulamalarında kullanılan diğer bir tablet şeklidir. Biyoadezif vajinal tabletler, bir veya daha fazla biyoadezif polimer kullanılarak hazırlanırlar. Böylece vajinada kalış süreleri uzamış olur. İlk vajinal biyoadezif tablet, bleomisin ile hazırlanmıştır. Tabletlerin hazırlanması için hidroksipropil selüloz (HPC) ve Karbopol 934 kullanılmıştır. Bleomisin tabletlerinden etkin maddenin in vitro salım hızı HPC miktarı ile, su tutma özellikleri ise poliakrilik asit türevi Karbopol 934 miktarı arttıkça artmaktadır. 150 mg bleomisin ile yapılan in vivo çalışmalarda, toplam 5 günlük tedavi sonucunda kanser lezyonlarının normal mukoza etkilenmeden tedavi edildiği görülmüştür (Nagai, 1985).

Vajinal biyoadezif tabletlerin incelenmesi amacıyla yapılan diğer bir çalışmada, model etkin madde olarak çinko sülfat seçilerek, Karbopol 934P, sodyum karboksi metilselüloz (Na-CMC) ve Avicel PH 102 ile tabletler hazırlanmıştır. Sadece poliakrilik asit türevi içeren tabletlerin şişmesinin beş saat sonunda tamamlandığı, Na-CMC ve Avicel ilavesi ile şişmenin hızlandığı; ancak bunun tabletlerin parçalanmasına neden olduğu gözlenmiştir. In situ salım çalışmalarına göre, tabletlerden salımın ilk saatlerde hızlı olmakla birlikte konvansiyonel tablete göre daha düşük olduğu ve poliakrilik asit türevi miktarı arttıkça salım hızının yavaşladığı görülmüştür (Acartürk, 2007).

Biyoadezif vajinal tabletlerde lokal veya sistemik etki amacıyla farklı etkin maddeler kullanılmaktadır. Bakteriyel vajinit tedavisinde kullanılan metronidazolün, modifiye nişasta/poliakrilik asit karışımı ile biyoadezif tabletleri hazırlanmıştır. Vajinal plasebo tablet, 100 mg metronidazol içeren biyoadezif vajinal tablet ve 500 mg metronidazol içeren oral tabletler ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda, biyoadezif tabletlerde metronidazolün dozu düşürülerek lokal bakteriyel vajinit tedavisine yeni bir boyut teklif edilmiştir (Bouckaert, 1995).

Sağlıklı vajinal florada laktobasiller, patojen mikroorganizmalarla birlikte bulunmaktadır. Aralarındaki dengenin bozulması enfeksiyona sebep olmakta, bundan dolayı vajinal ortamda laktobasillerin bulunması patojen mikroorganizmaların üremesini engellemektedir. Ürogenital kanal enfeksiyonlarının engellenmesi ve tedavisindeki yeni bir yaklaşım, normal vajinal florada laktik asit üretimi yapıp vajinal pH' yı asidik tutan laktobasilleri kullanarak patojenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktır. Bu amaçla hazırlanan çift tabakalı vajinal tablet ile canlı laktobasillerin farklı suşlarını vajinaya uygulayarak enfeksiyon durumunda vajinal floranın eski haline getirilmesi amaçlanmaktadır. Çift tabakalı tabletin hızlı etki gösteren efervesan tabakası; laktoz, mısır nişastası, adipik asit, sodyum bikarbonat, askorbik asit, stearik asit, magnezyum stearat ve koloidal silisyum dioksitten meydana gelmektedir. Yavaş etki gösteren ikinci tabakada ise; karbopol 934P/HPMC karışımı, mannitol, talk, askorbik asit, magnezyum stearat ve koloidal silisyum dioksit yer almaktadır. Laktobasiller liyofilize toz haline getirilerek tabletin her iki tabakasına da ilave edilmiştir. Tabletın hızlı etki gösteren efervesan birinci tabakası, 1-3 dakika arasında dağılmaktadır. İkinci biyoadezif tabakanın ise, dağılma süresi 5-17 saat arasında değişmektedir. Düşük viskozluktaki HPMC ve üç laktobasil suşu kullanılan tabletlerin istenilen özellikte olduğu ve suşların tablette iki tabakada da 4°C' de, bir yıl canlılığını koruduğu belirtilmiştir (Maggi ve ark, 2000).

Başka bir çalışmada vajinal lezyonların tedavisi amacıyla, poliakrilik asit, metil selüloz, karboksi metil selüloz, HPC ve HPMC kullanılarak asiklovir içeren vajinal biyoadezif tabletler hazırlanmıştır. Biyoadezif polimer olarak poliakrilik asit türevi Karbopol 934 ve HPMC kullanılan tabletlerin, laktik asit çözeltisi ve distile suda 6 saat boyunca şiştiği ve etkin madde salımının sekiz saatten uzun sürdüğü görülmüştür (Genç ve ark., 2000).

Yine bakteriyel vajinozis tedavisinde oral yola alternatif olmak üzere lokal biyoadezif vajinal metronidazol tabletlerinin etkisi in vivo olarak incelenmiştir. Biyoadezif tabletler, metronidazol, prejelatinize nişasta, poliakrilik asit ve sodyum stearil fumarattan oluşmaktadır. Tablet ağırlığı 1,5 gramdır. Düşük dozda, 100 mg metronidazol içeren vajinal tabletlerin günde bir kez uygulanması ile tedavide başarıya ulaşılmıştır (Acartürk, 2007).

Diğer bir grup araştırmacı poliakrilik asitin biyoadezif özelliğini artırmak amacıyla pektin kullanmıştır. Karbopol 934 ve pektini 2:1 oranında içeren formülasyondaki tabletlerin biyoadezyon kuvveti ve şişme özelliklerinin arttığı bildirilmiştir (Baloğlu, 2003).

Mukoadezif polimerlerin etkinliklerini ve adezif güçlerini artırmak amacıyla pek çok yöntem denenmiştir. Bunlardan birisi, polimerlerin tiyol grubu taşıyıcı bir ajan ile konjugatlarının oluşturulmasına dayanmaktadır. Bu yolla elde edilen tiyollenmiş polimerler son yıllarda çok fonksiyonlu mukoadezif polimerler olarak literatüre girmiş ve güçlü adezif özellikleriyle dikkat çekmiştir (Bernkop-Schnürch, 2005).

Tiyollenmiş polimerlerle yürütülen, mukoadezif vajinal tabletlerin vajinada kalış süresini uzatmak ve kontrollü ilaç salımına ulaşmak amacıyla; poliakrilik asit ve kitozanın tiyollenmiş türevleri sentezlenmiştir. Bu amaçla ticari poliakrilik asit (karbopol 974P), yapısına L-sistein eklenerek tiyollenmiş ve poliakrilik asit-sistein konjugatları (Na974P-cys) elde edilmiştir. Progesteron içeren tabletlerden etkin maddenin salım hızını karşılaştırmak amacıyla, mikrokristal selüloz kullanarak konvansiyonel tabletler, tiyollenmiş ve tiyollenmemiş poliakrilik asit kullanarak mukoadezif tabletler hazırlanmıştır. Progesteronun salım oranının konvansiyonel tabletlerde; saatte yaklaşık % 1, poliakrilik asit ile hazırlanan tabletlerde saatte yaklaşık % 0,58 ve tiyollenmiş poliakrilik asit ile hazırlanan tabletlerde ise saatte; % 0,12 olduğu bulunmuştur. Tiyollenmiş polimerlerin yavaş salım karakterinin, tabletin kendi yapısında da oluşan bağlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Valenta ve ark, 2001).

Kitozanın tiyollenmiş bileşikleri (kitozan-TGA konjugatı) tiyoglikolik asit ile hazırlanmıştır. Klotrimazol içeren vajinal tabletler, tek başına kitozan ve kitozan - TGA konjugatı ile hazırlanarak, bu iki grup tabletin, şişme, dağılma, mukoadezyon ve salım özellikleri karşılaştırılmıştır. Kitozan-TGA konjugatı ile hazırlanan tabletlerin mukoadezif özelliğinin arttığı ve bu sistemin vajinal mukozada kalış süresinin uzun olması nedeniyle, genital enfeksiyonlarda daha başarılı olabileceği belirtilmiştir (Kast ve ark, 2002).

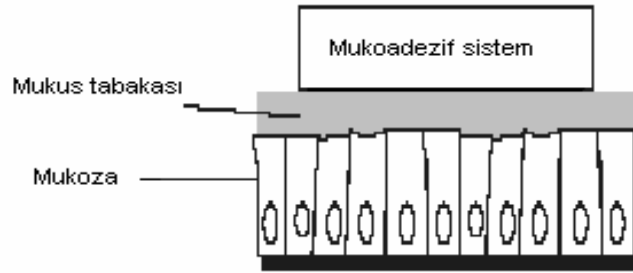
### 1.3. Biyoadezyon - Mukoadezyon

#### 1.3.1. Tanım

Biyoadezyon, en az birisi biyolojik kaynaklı olmak üzere iki yüzeyin, yüzeyler arası kuvvetler ile uzatılmış zaman dilimi süresince bir arada tutulması olarak tanımlanmaktadır.

Söz konusu adezif bağlanma, mukus membrana ya da mukozaya olduğu zaman bu olgu mukoadezyon olarak adlandırılmaktadır.

Mukoadezif bağın üç bileşeni Şekil 1.2' de gösterilmektedir.



Şekil 1.2. Mukoadezif bağın üç bileşeni (Smart, 2005).

#### 1.3.2. Mukoadezyon Mekanizmaları

Mukoadezif bağların oluşumundan sorumlu mekanizmalar günümüzde hala tam olarak belirtilebilmiş değildir. Pek çok araştırma, polimer ve yumuşak doku arasındaki etkileşimleri analiz etmek üzerine odaklanmıştır. Mukoadezif bağ oluşumunda gerçekleşen olayları Chickering III ve Mathiowitz (1999) genel olarak üç basamakta sıralamışlardır.

- a) Polimerlerin, mukoza ile yakın temas oluşturmalarına olanak verecek şekilde ıslanması ve şişmesi.
- b) Adezif polimer zincirlerinin mukus jel tabakanın içine difüzyonu (interpenetrasyon) ve polimer zincirleri ve müsin moleküllerinin girişi.

c) Girişim yapan zincirler arasında kimyasal ya da fiziksel bağların oluşması.

Mukoadezif ilaç taşıyıcı sistem geliştirebilmek amacıyla, adezif bağ oluşumundan sorumlu kuvvetlerin iyi anlaşılması ve tarif edilmesi önemlidir. Bu kuvvetler ve adezif bağlar, farklı araştırmacılar tarafından farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Smart (2005) adezyon esnasında oluştuğu varsayılan kuvvetleri;

1. İyonik bağlar
2. Kovalent bağlar
3. Hidrojen bağları
4. Van der Waal's bağları
5. Hidrofobik bağlar

olarak sınıflarken, diğer bir grup araştırmacı son yıllarda geliştirilen yeni nesil mukoadezif polimerleri de dikkate alarak bu sınıflandırmaya,

6. disülfid bağlarını
7. elektrostatik çift tabaka kuvvetlerini
8. hidrasyon kuvvetlerini ve sterik kuvvetleri de eklemişlerdir (Sudhakar ve ark, 2006).

Mukoadezyonun sağlanması için polimerlerin aşağıdaki özelliklerden en az birini taşıması gerekmektedir:

- a) Hidrojen bağı oluşturan grupları (hidroksil ve karboksil gibi) yeterli miktarda taşıması
- b) Yüksek molekül ağırlığı
- c) Polimer zincir esnekliği
- d) Anyonik yüzey yükleri
- e) Mukus tabaka içine yayılmayı indükleyecek yüzey gerilimi

Bu özelliklerden her biri polimer-mukus ara yüzeyinde kimyasal ya da mekanik bir adezif bağ oluşumuna olanak tanımaktadır (Chickering III ve Mathiowitz, 1999).

### 1.3.3. Mukoadezyon Teorileri

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda mukoadezyonu anlamak ve açıklamak üzere pek çok teori geliştirilmiştir. Ancak mukoadezif polimer ve mukus arasındaki adezyonu, polimerlerin kimyasal ya da fiziksel özellikleri ile anlatabilen tam ve kapsamlı bir teori ortaya konulamamıştır. Genel olarak adezif maddelerin performanslarını açıklamak üzere geliştirilmiş olan beş teori, mukoadezyon çalışmaları için de kabul edilmiştir.

1. Elektronik teori
2. Adsorbsiyon teorisi
3. Islanma teorisi
4. Difüzyon teorisi
5. Kopma teorisi

*1.Elektronik teori;* mukoadezif polimerler ve mukus yapısının farklı elektriksel karakterlerinin sonucu olarak ara yüzeylerinde elektriksel çift tabaka olduğu hipotezi üzerine kurulmuştur. Bu elektriksel çift tabaka aracılığıyla gerçekleşen elektron transferinden dolayı, polimer ve mukus arasında bir çekim gücü meydana geldiği varsayılır.

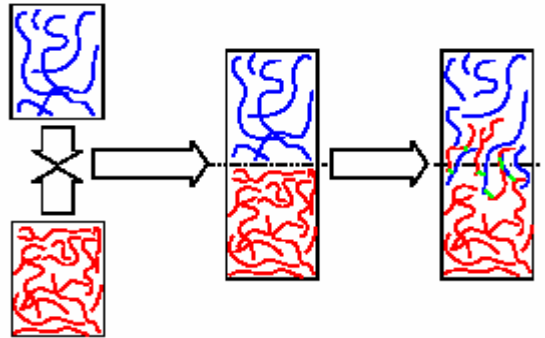
*2.Adsorbsiyon teorisi;* mukoadezif polimer ve mukus arasında oluşan bağın, Van der Waal's etkileşimleri, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimlerden kaynaklandığını açıklar. Bu teori en yaygın olarak kabul edilen adezyon teorisidir.

*3.Islanma teorisi;* mukoadezif polimerin yayılma ve mukus ile çok yakın temas oluşturma yeteneğini ön plana çıkarır. Özellikle sıvı adezifler için geçerli olan bu teori, yüzeyler arası gerilim üzerine kurulmuştur. Bu teoriye göre, adezif madde ve mukusun yüzey enerjileri mukoadezif performans hakkında bilgi verebilir.

*4.Difüzyon teorisi;* mukoadezif polimer zincirlerinin müsin ağı ile yeterli derinlikteki interpenetrasyonu sonucu yarı-kararlı adezif bağ oluşumuna dayanır. Bu girişimin ölçüsü difüzyon katsayılarıyla belirlenir. Polimerin difüzyon katsayısı molekül ağırlığına ve zincir esnekliğine bağlıdır. Adezif bağ gücünün ise fiziksel girişimin derinliğine göre belirlendiği varsayılır.

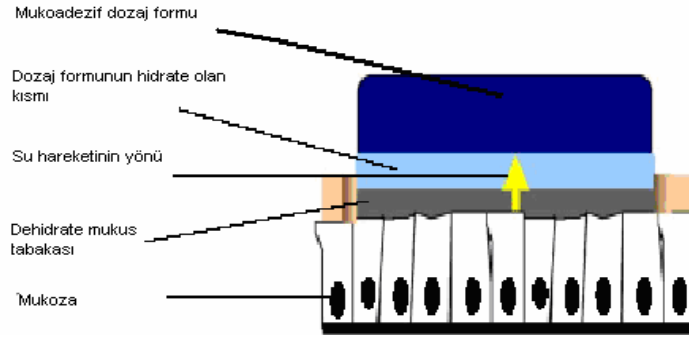
*5.Kopma teorisi;* iki yüzeyin adezyondan sonra birbirinden ayrılması için gereken kuvvetin ölçülmesini inceler. Bu teori, adezif bağın kopma esnasındaki gerilme direncinin ölçülmesine uyarlanmıştır. Maksimum gerilme direnci, kopma için harcanan kuvvetin, tüm yüzey alanına bölünmesiyle belirlenebilir (Chickering III, Mathiowitz, 1999).

Ancak adezyon olayının pek çok etkene bağlı oluşu ve kompleksliği nedeniyle, mukoadezyon işlemini bu teorilerden sadece bir tanesiyle açıklamak mümkün olamamaktadır. Mukoadezyon mekanizmalarını da göz önüne alarak, *in vivo* mukoadezif bağ oluşumundaki mukoadezif madde ve mukus arasındaki güçlü etkileşimlerin nasıl gerçekleştiğini anlatmak için esas olarak iki teori daha öne sürülmüştür (Smart, 2005). Bunlardan birincisi interpenetrasyon denilen, mukoadezif polimer ve müsün glikoproteinleri arasındaki girişimi, kaynaşmayı anlatan teoridir. Yapısal olarak da uyumlu olan polimer zincirleri ve müsün uzantılarının birbirleri arasına difüzyonunu esas almaktadır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. İnterpenetrasyon teorisi (Smart, 2005)

İkinci dehidrasyon teorisinde ise, polimere osmotik basınç etkisiyle su geçişi olmakta ve şişme gerçekleşmektedir. Bu olay, suyun hareketiyle izlenebilmiştir. Teori mukoadezyonun nasıl gerçekleştiğini anlatır. Oluşan dehidrate tabaka, mukoadezif formun yeterli su alamamasıyla ortaya çıkabilecek sorunları da açıklamaktadır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Dehidrasyon teorisi (Smart, 2005)

### 1.3.4. Mukoadezyonu Etkileyen Faktörler

Mukoadezyonu etkileyen faktörler aşağıdaki şekilde maddelenebilir (Vasir ve ark., 2003).

#### 1.3.4.1. Polimere İlişkin Faktörler

- a) Molekül ağırlığı
- b) Polimer halkalarının esnekliği
- c) Polimer konsantrasyonu

#### 1.3.4.2. Çevresel Faktörler

- a) pH
- b) Temas bölgesine uygulanan basınç
- c) Başlangıç temas süresi
- d) Hidrasyon

#### 1.3.4.3. Fizyolojik Faktörler

- a) Müsin devri
- b) Hastalık durumları

### 1.3.5 Mukoadezif Sistemlerin Avantajları

Mukoadezif sistemler, ilacın uygulanmasındaki pek çok avantajıyla karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan bazıları;

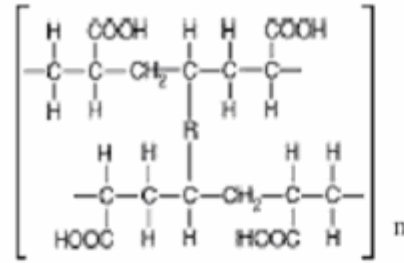
- Belirli bir uygulama alanında sistemin lokalizasyonu sağlanarak, ilacın biyoyararlanımının artırılması,
- Dozaj formunun, absorpsiyon bölgesinde kalış süresinin uzaması ve günlük doz sayısının anlamlı bir şekilde azaltılması,
- Protein ve oligonükleotidler gibi taşınması ve absorpsiyonu zor moleküllerin, istenen ilaç etki bölgelerine ulaştırılarak geçişinin artırılmasıdır.

### 1.3.6. Mukoadezif Polimerler

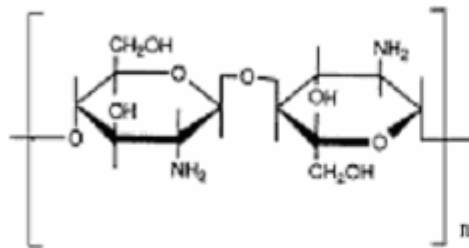
Günümüze kadar pek çok mukoadezif polimer bukal, gastrointestinal, nasal, oküler ve vajinal mukoza gibi farklı uygulama alanlarında farmasötik yardımcı maddeler olarak kullanılmıştır. Bu polimerler genel olarak, yüksek molekül ağırlığında olup çok sayıda hidrofilik fonksiyonel grup taşımaktadır.

Vajinal yolla adezif sistem uygulanmasında en çok kullanılmış olan mukoadezif polimerler şu şekilde sıralanmıştır (Valenta 2005).

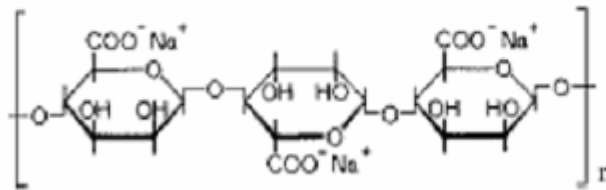
- Poliakrilik asit ve türevleri
- Kitozan
- Aljinik asit ve türevleri
- Selüloz türevleri
- Hyaluronik asit ve türevleri
- Pektin
- Nişasta türevleri
- Polietilen glikol
- Sülfatlanmış polisakkaritler
- Karragen
- Jelatin



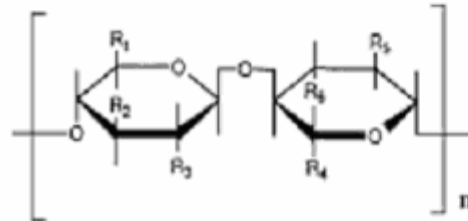
a) Poli(akrilik asit), R= allil sukroz yada allil pentaeritrol (Karbopol) ya da (Polikarbofil)



b) Kitozan



c) Sodyum aljinat



d) Selüloz türevleri

Şekil 1.5. Bazı mukoadezif polimerlerin yapıları (Smart, 2005)

### 1.3.6.1. Poliakrilik Asit Türevleri

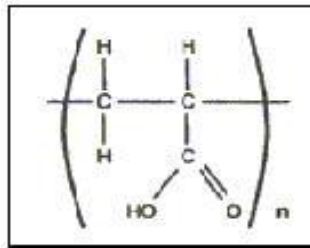
Poliakrilik asit türevlerinden en çok tercih edilenler karbomerler adıyla da anılan karbopol polimerleridir. Karbopoller, akrilik asitin polialkenil eterler ya da divinil glikol ile çapraz bağlı polimerleridir. Bunlar, ortalama çapları yaklaşık 0,2 - 0,6 µm olan primer birimlerin çapraz bağlanmasıyla üretilmişlerdir. Bu floküle aglomeratlar üretimden sonra kendisini oluşturan parçalarına ayıramaz duruma gelirler. Her partikül çapraz bağlarla bir araya gelmiş polimer zincirlerinin oluşturduğu ağ yapısı halinde görülmektedir.

Karbopollerin kolayca su absorbe etme, hidrate olma ve şişme özellikleri vardır. Hidrofilik yapılarının yanında, sıkı çapraz bağ taşımaları nedeniyle jel oluşturma fakat suda tam çözünmeme özellikleri, karbopollerin kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler içinde potansiyel bir yer edinmesini sağlamıştır.

#### 1.3.6.1.1. Karbopollerin Kimyasal Yapıları

USP-NF, British Pharmacopoeia ve European Pharmacopoeia gibi pek çok farmakope ve resmi kaynak, karbopol polimerleri için “karbomer” jenerik ismini kabul etmiştir.

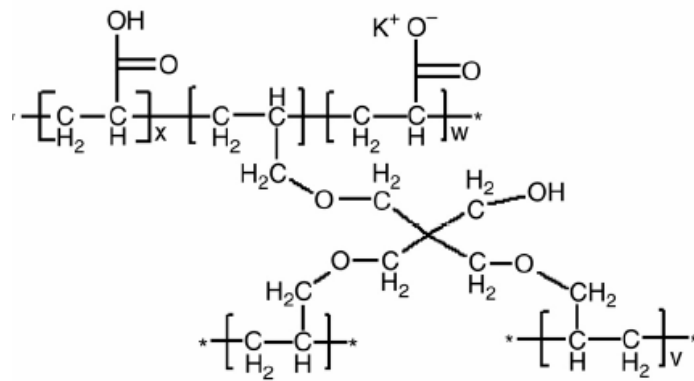
Karbomerler, uçuşkan, beyaz, kuru toz halindedirler. Akrilik asit birimlerinin (Şekil 1.6) taşıdığı karboksil grupları (-COOH) pek çok işlevden sorumludur. Çapraz bağlar olmasa bu molekül, lineer polimer zincirlerinin bir araya gelmiş hali gibidir (Şekil 1.7). Taşıdıkları çapraz bağ derecesine ve üretim koşullarına bağlı olarak çeşitli sınıfları vardır. Her sınıf farmasötik alandaki kullanımına göre ayrı önem taşır.



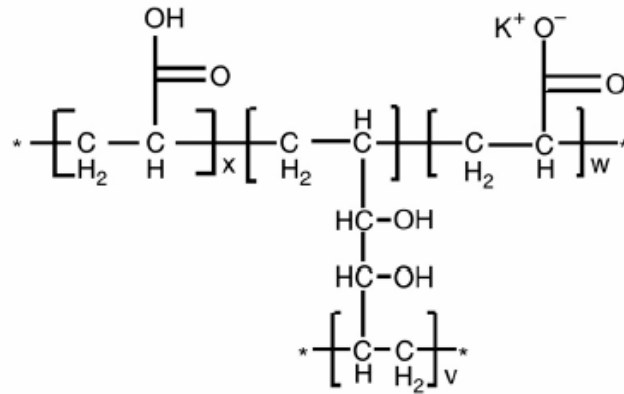
Şekil 1.6. Karbopol polimerlerinin akrilik asit alt birimleri (<http://www.pharmainfo.net>)



Şekil 1.7. Çapraz bağlı poliakrilik asit polimerlerinin moleküler haldeki genel şematik görünümü (<http://www.pharmainfo.net>)



Şekil 1.8. Karbopol 974P'nin allil pentaeritritol ile çapraz bağlı yapısı (Thomas ve Peppas, 2006)



Şekil 1.9. Polikarbofil AA-1'in divinil glikol ile çapraz bağlı yapısı (Thomas ve Peppas, 2006)

### 1.3.6.1.2. Karbopollerin Fiziksel Özellikleri

Bu polimerler, benzer lineer polimerlerde olmayan özel üç boyutlu yapı ve biyolojik inert olmaları gibi üstün özellikler taşımaktadırlar. Karbopoller suda çözünmezler ancak hidrofilik yapıdadırlar. Suda dağıldıklarında şişerler, koloidal müsilaj oluştururlar ve bünyelerinde suyu çok iyi tutarlar. Suda pH 4,0 - 6,0 arasında kendi hacimlerinin yaklaşık 1000 katı olacak şekilde şişebilirler. Çünkü pKa'ları 6,0'dır ve polimer anayapısı üzerindeki karboksil (-COOH) grupları iyonize olarak birbirlerini iterler. Böylelikle polimer zincirleri genişlemeye başlar ve polimer şişme özelliği gösterir.

Karbopoller farmasötik uygulamalarda çeşitli amaçlarla kullanılmaktadırlar.

- Tabletlerde kontrollü salım amacıyla, sıfır dereceye yaklaşan salım kinetikleri gibi arzu edilen pek çok parametreye karbopoller sayesinde ulaşılabilmektedir.
- Bukal, oftalmik, intestinal, nasal, vajinal ve rektal mukoadezyon uygulamalarında sıklıkla tercih edilmektedirler. Özellikle Noveon firmasınca üretilen Polikarbofil AA-1 (PCP) mukoadezyon için bir endüstri standartıdır.
- Topikal losyon, krem ve jellerin; oral süspansiyonların ve transdermal jellerin uygulamalarında düşük konsantrasyonda bile karbopoller sayesinde istenilen reolojik özellikler sağlanabilmektedir.

- y/s emülsiyon sistemlerinde istenen sıcaklıklarda yüzey etkin maddelere gerek kalmadan emülsifiye ajan olarak kullanılabilirler.

### 1.3.6.1.3. Karbopollerin Endüstriyel Sınıflandırması

Noveon firmasının ürün ve ruhsatlandırma rehberine göre karbopoller başlıca şu şekilde sınıflandırılmaktadır. Oral ve mukozal uygulamalar amacıyla kullanılan türevlerinin “P” harfi ile kodlandığı bilinmektedir.

#### 1) *Topikal Uygulama için ;*

- Carbopol 941 NF ve Carbopol 981 NF
- Carbopol 1342 NF
- Carbopol 934 NF
- Carbopol 5984 EP
- Carbopol 940 NF ve Carbopol 980 NF

#### 2) *Oral/Mukozal Adezif Uygulama için:*

- Carbopol 934P NF
- Carbopol 971P NF
- Carbopol 974P NF
- Noveon AA-1 USP Polycarbophil

Poliakilik asit (PAA) ve çapraz bağlı türevleri olan Karbopol<sup>®</sup>, Karbomer<sup>®</sup> ve Polikarbofil<sup>®</sup> genellikle çok iyi mukoadezif özellik gösterirler ve sıkça mukoadezif dozaj formlarının bileşimine girerler. PAA ve türevlerinin münin glikoproteinleriyle pH' ya hassas hidrojen bağları oluşturdukları bilinmektedir. Asidik pH' larda taşıdıkları karboksil (-COOH) grupları non-iyonize haldedir ve bu durumda çok güçlü mukoadezyon gösterirler. Ancak pH yükseldikçe karboksil (-COOH) grupları iyonize olmakta, şişerek jel oluşturmaktadırlar. Bu durum mukoadezyon yeteneklerinin azalmasına neden olmaktadır (Khutoryanski, 2007). Karbopollerin ortam pH' sından etkilendiği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Perez-Marcos ve ark., 1994).

### 1.3.6.2. Hidroksipropil Metil Selüloz

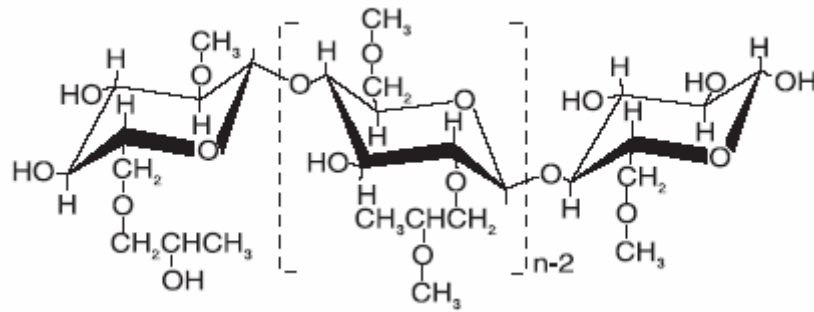
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) hidrofilik matris sistemlerde taşıyıcı olarak kullanılmaktadır.

HPMC'lerin kullanımı ile ilgili araştırmalar sonucunda;

- Polimer konsantrasyonu ve viskozluğu arttıkça ilaç salım süresinin uzadığı,
- Değişik seviyelerde metil ve hidroksipropil süstitüsüyonu ile farklı oranlarda hidrate olma durumu meydana geldiği,
- Bu durumun aynı zamanda jel direnci ve aşınmaya duyarlılığı değiştirdiği ve farklı ilaç salım profillerine neden olduğu saptanmıştır.

HPMC'lerin non-iyonik özellikte olmaları nedeniyle asidik, bazik ve diğer elektrolitik sistemlerle etkileşimi minimum düzeyde olmaktadır. Çözünen veya zor çözünen etkin maddelerle, yüksek veya düşük dozda çalışılması açısından rahat ve üretim yöntemleri ile uyumlu olması açısından avantajlıdır.

Yapılan bir çalışmada yedi farklı etkin maddenin HPMC matrislerden salımı incelenmiştir. Salım kinetiklerinde zaman üsseli ( $t^n$ ) değerlendirilmiş ve suda çözünen etkin maddeler için yaklaşık  $n = 0,67$  olarak bulunmuştur. Suda çözünmeyen etkin maddeler için ise  $n$  değeri 1'e yakın bulunmuş yani sıfır derece salım kinetiğine yaklaşılmıştır. Formülasyondaki HPMC' nin bir kısmı kalsiyum fosfat ya da laktoz ile yer değiştirildiğinde ise, etkin madde salım oranlarının tablet dolgu maddesinin sudaki çözünürlüğüne bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. HPMC tabletlerinde tabletin yüzey alanıyla etkin madde salım oranları arasında da doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre; HPMC matrislerden salım kinetiğinin, etkin maddenin çözünürlüğüne, tabletin şekline ve diğer yardımcı maddelerin cinsine göre değiştiği tespit edilmiştir (Ford ve ark., 1987).



Şekil 1.10. HPMC Methocel K serisinin yapısı (<http://www.colorcon.com/pharma>)

### 1.3.6.3. Polimer Karışımlarının Kullanıldığı Çalışmalar

Mukoadezif polimerler, ilaç taşıyıcı sistem ile mukoza arasındaki yakın teması artırarak dozaj formunun mukozada kalış süresini uzatırlar (Adriaens ve ark., 2003). Dozaj formunun mukozadaki kalış süresinin uzaması, sistemin mukoadezifliğindeki artışın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Yong ve ark., 2001).

Mukoadezif ilaç taşıyıcı sistemlerin adezif özelliklerini artırmak bu alandaki çalışmalarda en önemli hedeflerden biri olmuştur. Aynı zamanda etkin maddenin dozaj formundan kontrollü salımına ulaşmak da önemli bir hedefdir (Bromberg ve ark., 2001). Bu nedenle, mukoadezyon ve kontrollü salımı birlikte geliştirmek, polimerik sistemlerde ve mukoadezif polimer teknolojilerindeki amaçların başında gelmektedir.

Mukoadezyon çalışmalarında tek polimer taşıyan sistemler sıklıkla değerlendirilmiş ve etkin maddenin denetimli salımı ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada karvediol etkin maddesi bukoadezif tablet formülasyonlarında denenmiştir. Mukoadezif polimer olarak HPMC K4M, K15M ve karbopol 934, direk basım ajanı olarak da mannitol (Perlitol SD 200) kullanılmıştır. Etkin madde salımının polimerin tipi ve tabletteki oranı ile yönetildiği, salım kinetiği üzerindeki en önemli faktörün etkin madde/polimer oranı olduğu, polimer konsantrasyonundaki artışın tablette oluşan jel tabakasının viskozluğunu artırarak daha uzun bir difüzyon yolağı meydana getirdiği ve etkin madde salımının yavaşladığı öne sürülmüştür (Yamsani ve ark., 2007).

Ancak tek polimer taşıyan sistemlerde kullanılan polimer, üstün mukoadezif özellikte olup, denetimli salım yeteneği taşımayabilir. Denetimli salım yeteneğine sahip bir polimerin ise mukoadezif özelliği yeterli gelmeyebilir (Ceschel ve ark., 2001b). Tek tip polimer taşıyan mukoadezif sistemlerde ortaya çıkan bu tip problemleri ortadan kaldırmak için, adezif dozaj formundan etkin maddenin istenilen salım profiline ulaşmak amacıyla polimer karışımları kullanılmaya başlamıştır (Betageri ve ark., 2001, Kim ve Fassihi, 1997).

Ayrıca, polimerler kendi fizikokimyasal özelliklerinin yanında, diğer polimerlerle birlikte kullanıldıkları zaman, aralarındaki etkileşimlerden kaynaklanan kompleks oluşumu gösterebilirler. Bu polimerlerarası kompleks oluşumlarının sistemlerde ilaç salımını düzenlediği bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak polimer karışımlarının mukoadezif sistemlerde kullanıldığı zaman mukoadezyonu ve ilaç salımını etkileyen bir yapılaşma oluşturabildiği söylenmektedir (Munasur ve ark., 2006).

Polikarboksilik asitler ile iyonik olmayan polimerlerle hidrojen bağı yolu ile oluşan polimerler arası kompleksler, son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiş, bu alandaki çalışmaların çoğu suda çözünen ve iyonik olmayan selüloz eterlerinin üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunların arasında, metilselüloz (MC), hidroksietilselüloz (HEC), hidroksipropilselüloz (HPC) ve hidroksipropil metilseloz (HPMC) bulunmaktadır (Mangazbaeva, 2006).

Yapılan bir çalışmada propranolol hidroklorür etkin maddesi içeren sürekli etkili ve bukal adezif tabletlerle çalışılmıştır. HPMC (%20) içeren formülasyonlar istenen sürekli etkiyi sağlayan matris tabletler olarak değerlendirilmiştir. Bukal adezif kontrollü salım tabletleri de HPMC ve polikarbofil (PCP) değişik oranlarda içermektedir. Adezyon kuvvetinin formülasyondaki HPMC ve PCP oranından önemli derecede etkilendiği ve en zayıf adezyon kuvvetinin HPMC ve PCP eşit oranda (1:1) içeren tabletlerden elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, asidik ortamda HPMC ve PCP arasındaki kompleks oluşumu türbidite, viskozluk ve FTIR ölçümleriyle kanıtlanmıştır. Bu kompleks oluşumunun kendi hidrofobik yapısından dolayı adezyon kuvvetini düşürdüğü bildirilmiştir (Taylan ve ark., 1996).

HPMC-(K4M) ve Karbopol 974 içeren matrislerden propranolol hidroklorür salımı üzerinde pH' nın etkisini araştırmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. 0,1M HCl ortamında karbopolün pKa' sı 6,0 olduğu için ve asidik ortamda düşük çözünürlüğünden dolayı etkin madde salımı HPMC tarafından kontrol edilmiştir. Yükselen pH karbopolün artan iyonizasyonuna neden olduğu ve bu şekilde propranolol HCl ile hidrofobik kompleks oluşturduğu için salım gecikmeye uğramıştır. Ayrıca karbopol 974 ve HPMC arasında da etkileşim gerçekleşmiş ve ilaç salımını etkilemiştir (Perez-Marcos ve ark., 1996).

Polimer kombinasyonları, tek tabakalı (Ali ve ark., 2002), iki tabakalı (Ceschel ve ark., 2004) ya da çok tabakalı (Patel ve ark., 2007) mukoadezif sistemlerde değerlendirilmiştir. Tek tabakalı sistemlerde ideal polimer kombinasyonu sağlanabilirse, istenilen kontrollü salım seviyesine ve mukoadezifliğe daha basit yöntemlerle ve daha düşük maliyetle ulaşılabilir (Munasur ve ark., 2006).

Diğer bir çalışmada, çeşitli karbomer türevleri (934P, 974P ve EX 55) sodyum karmelloz ve hipromelloz ile birlikte kullanılmıştır. Karbomer 934P'nin düşük adezyon işi gösterdiği ve formülasyona hipromelloz eklenmesinin, 934P içeren tabletlerdeki adezyon işini belirgin derecede artırdığı gözlenmiştir. Karbomer 974P ile hipromelloz kombinasyonu, 934P-hipromelloz kombinasyonuna göre daha adezif bulunmuştur (Prudat-Christaens ve ark., 1996)

Vajinal ya da oral uygulama amaçlı biyoadezif, metronidazol içeren tablet formülasyonun geliştirildiği bir çalışmada, biyoadezif polimer olarak karbopol 934, matris oluşturucu polimer olarak da HPMC (K4M) kullanılmıştır. Adezyonu değerlendirmek için kullanılan parametre biyolojik doku örneği üzerindeki mukoadezyon işidir. Çalışmada temel olarak, test ortamının pH' sı, iyonik gücü, ortamda katyonların varlığı ve biyolojik dokunun tipi gibi değişkenlerin adezyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. Tabletler % 50 metronidazol, % 37,5 HPMC, % 12,5 oranında karbopol içermektedir. Bu tabletler pH 2, pH 5 ve pH 8 ortamlarında vajinal ve bukal mukoza ile test edilmişlerdir. Çalışmada mukoadezyon işini belirlemek üzere Instron cihazı, ortamın adezyon üzerindeki etkisini belirlemek için iki şekilde kullanılmıştır. Birinci yöntemde, tablet ve mukoza, cihazdaki yerlerine yerleştirildikten sonra sadece mukoza üzerine 15 µL tampon sıvısı eklenmiş ve test

gerçekleştirilmiştir. Tableti mukozadan tamamen koparmak için harcanan kopma kuvveti belirlenmiştir. Bu değer kuvvet-uzama şeklinde grafiğe geçirilmi ve elde edilen eğri altı alanın ölçülmesiyle mukoadezyon işi hesaplanmıştır. İkinci yöntemde ise, ilk yöntemdeki deney aparatları tamamen sıvı içine daldırılarak ve diğer parametreler sabit tutularak test gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, mukoadezyon deneyleri için önemli sonuçlar elde edilmiştir. Öncelikle, Instron cihazındaki tablet ve mukozanın sıvı içine daldırılarak testi yapılan ikinci yöntemde, mukoadezyon işinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Bu sonucun, yüzeylerin aşırı hidrasyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Sistemin biyoadezyonunun ortam pH'ından çok etkilenmediği görülmüş, bu durumun tabletteki karbopol türevinin miktarının az (%12,5) olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Çünkü poliakrilik asitin biyoadezif karakteri pH'ya bağlı olarak değişim göstermektedir. Ortamın iyonik gücünün adezyon üzerindeki etkisinde ise, karbopolün adezyonunun ortamdaki iyonların varlığından önemli ölçüde etkilendiği belirlenmiştir. Diğer taraftan, HPMC'nin adezyonu non-iyonik olması sebebiyle ortamın iyonik değişimlerinden çok az etkilenmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, adezif sistemler değerlendirilirken biyolojik doku kullanılmasının iyi sonuç veren bir yöntem olduğu, aynı zamanda biyolojik doku üzerindeki mukus tabakasının adezif sistemi dış ortamın etkilerinden koruyabileceği bildirilmiştir (Lejoyeux ve ark., 1989).

Etkin madde olarak flurbiprofen kullanılan, sürekli etki sağlamak üzere geliştirilen çift tabakalı bukal tabletlerin kullanıldığı bir çalışmada selüloz türevleri olarak HEC ve HPMC-(K15M), karbopol türevleri olarak karbopol 940 ve karbopol 971 ile çalışılmıştır. Mukoadezif polimerlere ek olarak etkin madde salımını düzenlemek amacıyla formülasyona inorganik matris olan hidrotalsit (HTIc) de eklenmiştir. Tabletlerin mukoadezyondan sorumlu birinci tabakası selüloz türevi ve karbopol (1:1) karışımlarını içermektedir. Etkin madde salımından sorumlu ikinci tabaka ise polimer karışımına, HTIc-etkin madde karışımı da eklenmiştir. HPMC-karbopol (1:1) karışımlarını içeren tabletler daha yavaş şişme göstermişlerdir ve 12 saatten uzun süre etkin maddenin uzun sürede salınmasını sağlayabilmişlerdir. HPMC-(K15M)'in tabletlerin uzun sürede şişmesinden sorumlu olduğu ve karbopolle birlikte çözünmeyen jel tabakası oluşturarak, etkin madde salımını gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Perioli ve ark., 2007)

### 1.3.7. Mukoadezyonun Tayininde Kullanılan Test Yöntemleri

Polimer ve mukus arasındaki adezif kuvvetin ölçümünde kullanılan teknikler; in vitro, ex vivo ya da in vivo yöntemler şeklinde üç grupta incelenebilir. Son zamanlarda ex vivo analiz yöntemlerinin daha çok ilgi gördüğü gözlemlenmektedir. Bu yöntemlerden bazıları, bağ gücünün mutlak değerini tayin etmek üzere kullanılırken, diğerleri polimerlerin adezif özelliklerine göre sıralandırılmaları için değerlendirilebilmektedir (Çapan, 2002). Tüm durumlarda kullanılan mukoza ya da mukus, hayvanlardan elde edilerek kullanılabilen ya da saf müsin çözeltisi tercih edilmektedir (Anlar ve ark., 1992).

Bu yöntemler arasında;

- Wilhelmy tablası yüzey gerilim yöntemi
- Floresans işaretleme yöntemi
- Değiştirilmiş yüzey gerilimi yöntemi
- Özefagusa yapışma yöntemi
- Akış kanalı yöntemi
- Gerilme direnci yöntemi yer almaktadır.

#### 1.3.7.1. Gerilme Direnci Yöntemi

Bu yöntem Ponchel ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilmiş Lejoyeux ve arkadaşları tarafından (1989) tarafından “Instron” gerilim test cihazının modifiye edilmesiyle geliştirilmiştir. Aynı prensip altında pek çok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda “texture analyser” test cihazlarının mukoadezyon çalışmalarında kullanılmasıyla daha da ilerletilmiş ve gerçeğe daha yakın sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (Owens ve ark., 2005; Thirawong ve ark., 2007; Cevher ve ark., 2008).

### 1.3.8. Çözünme Hızı Kinetikleri

Çözünme hızı tayininde zamana bağlı olarak çözünen yığılmalı etkin madde miktarı şeklinde elde edilen veriler grafiğe geçirildiğinde farklı şekillerde profiller elde edilmektedir. Bu profillerin doğrusallaştırılması etkin madde çıkış mekanizmalarının yorumlanması ve farklı formülasyonlar arasında karşılaştırma parametrelerinin elde edilmesi için çözünme hızı verilerine farklı varsayımlara dayanan matematiksel modeller uygulanmaktadır. Çözünme testlerinden elde edilen verilerin kantitatif olarak değerlendirilmesi, farmasötik ilaç şekli ile ilgili parametrelerin bir fonksiyonu olan çözünme eğrisinin matematiksel olarak ifade edilmesi bu matematik modeller sayesinde kolaylaşmaktadır (Costa ve Lobo, 2001)

Çalışmamızda kullandığımız kinetik modeller şu şekilde açıklanmaktadır.

#### **Sıfır Derece Kinetik:**

Dağılmayan ve etkin maddeyi yavaş salan ilaç şekillerinden etkin maddenin çıkışı şu eşitlikle sunulabilir:

$$Q_0 - Q_t = kt \quad (\text{Eşitlik 1.1})$$

$Q_0$  : ..Başlangıçtaki etkin madde miktarı

$Q_t$  : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k : Çözünme hızı sabiti

Bu profile sahip olan ilaç şekilleri, birim zamanda hep aynı miktarda etkin madde salımı yaparlar ve uzatılmış farmakolojik etkiyi sağlamak için bu en ideal salım profilidir. Bu eşitlik basit olarak aşağıdaki şekilde de gösterilebilir.

$$Q_t = k_0 t \quad (\text{Eşitlik 1.2})$$

$Q_t$  : t zamanda ortamdaki çözünmüş olan etkin madde miktarı

$k_0$  : Sıfır derece kinetik çözünme hız sabiti

### **Birinci Derece Kinetik:**

Bu kinetiğe göre hız ifadesi şu şekilde verilmektedir.

$$\frac{dC}{dt} = k_1 C \quad (\text{Eşitlik 1.3})$$

Bu eşitlik düzenlendiğinde aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir:

$$\ln C = \ln C_0 - k_1 t \quad (\text{Eşitlik 1.4})$$

$C$  :  $t$  anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

$C_0$  : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

$k_1$  : Birinci derece çözünme hız sabitesi

Birinci derece kinetikte, zamana bağlı olarak çözünen etkin madde miktarı üssel şekilde azalmaktadır. Klasik dozaj formlarının çoğu bu çözünme mekanizmasına uyum göstermektedir. Bazı durumlarda da salım süresi değiştirilmiş preparatların özellikle sürekli salım yapan formülasyonların, bu tip çözünme kinetiğine uyum sağladığı görülmektedir.

### **Higuchi Modeli:**

Etkin madde salımı değiştirilmiş dozaj formlarının çoğu bir matris sistemi şeklindedir. Bu alanda fiziksel model yaklaşımının en önemli uygulamaları Higuchi adlı araştırmacıya aittir. Higuchi, kontrollü salım yapan makroskopik boyutlardaki katı matrisler içinde rastgele disperse edilmiş katı etkin maddelerin salım hızlarını açıklayan matematiksel ilişkileri teorik olarak incelemiştir. Model şu şekildedir:

$$Q = ( D \cdot t ( 2A - C_s ) C_s )^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.5})$$

- Q : Birim yüzeyden t zamanda salıverilen etkin madde miktarı  
 D : Homojen matris ortamı içinde etkin maddenin difüzyon katsayısı  
 A : Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı  
 C<sub>s</sub> : Etkin maddenin matris maddesindeki çözünürlüğü

Benzer şekilde poröz ya da granüler matristen salıverilen etkin madde miktarı da şu şekilde verilmektedir:

$$Q = ( D \varepsilon / \tau ( 2A - \varepsilon C_s ) C_s t )^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.6})$$

- Q : Birim yüzeyden t zamanda salıverilen etkin madde miktarı  
 D : Ortam sıvısı içinde etkin maddenin difüzyon sabitesi.  
 ε : Matrisin porozitesi  
 τ : Kapiller sistemin eğri-büğürlük (tortuosity) katsayısı  
 A : Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı  
 C<sub>s</sub> : Etkin maddenin ortam sıvısındaki çözünürlüğü

Bu eşitlikler aşağıdaki şekilde uygulanmaktadır:

$$Q = k ( t )^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.7})$$

Elde edilen eşitlik karekök kanunu olarak bilinmektedir. Salınan etkin madde miktarı zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde, eğer etkin madde salımı difüzyon kontrollü ise eğimi k sabitine eşit olan bir doğru elde edilmektedir.

### **Korsmeyer-Peppas Modeli:**

Polimerik yapılardan etkin maddelerin kontrollü salım mekanizmalarını inceleyen modellerin çoğu, Fick difüzyon eşitliğine dayanmaktadır. Etkin madde salım mekanizması difüzyon ise, etkin maddenin salınan kısmının, zamanın kareköküne karşı grafiği bir doğru oluşturmalıdır. Ancak, deneysel şartlarda salım mekanizması Fick eşitliğinden saparak anomali davranışı gösterebilir (non-Fickian). Değişik geometrik şekillere sahip polimerik sistemlerin kontrollü salım verilerini incelemeye Korsmeyer-Peppas tarafından önerilen aşağıdaki eşitlikten yararlanılır:

$$M_t / M_\infty = k \cdot t^n \quad (\text{Eşitlik 1.8})$$

$M_t$  : t sürede salınan etkin madde miktarı

$M_\infty$  :  $\infty$  sürede salınan etkin madde miktarı

$M_t / M_\infty$  : t sürede salınan etkin madde fraksiyonu

k : salım sisteminin yapısal ve geometrik özelliklerini gösteren sabit

n : salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit

Bu eşitlik salım mekanizmasına bakılmaksızın tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etkin madde salımını tanımlamada kullanılmaktadır. Eşitlik sink koşul altında ve polimerik sistemden etkin madde salımının % 60 lık kısmı için geçerlidir, salım tek yönlü olmalıdır ve sistemin en-boy ya da en-kalınlık oranı en az 10 kat olmalıdır. Peppas tarafından önerilen “n” değerlerinin salım mekanizmasına göre değişimini Çizelge 1.1’ de verilmiştir.

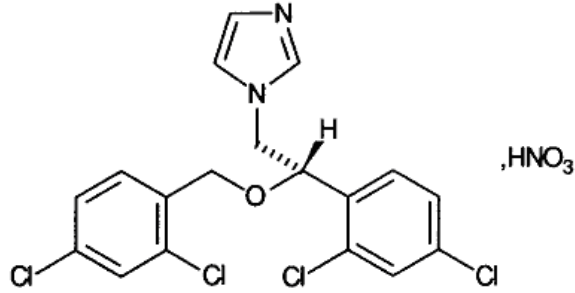
**Çizelge 1.1.** Korsmeyer-Peppas eşitliğine göre üssel değerler ve salım mekanizmaları (Korsmeyer ve ark., 1983)

| Difüzyonal üsseli (n) | Salım mekanizması               | Zamana bağlı salım hızı ( $d M_t / d t$ ) |
|-----------------------|---------------------------------|---|
| 0,5                   | Fick kanununa uyum              | $t^{-0.5}$                                |
| $0,5 < n < 1$         | Anomali (non-Fickian sistemler) | $t^{n-1}$                                 |
| 1,0                   | “Case II” ile geçiş             | Sıfır derece                              |
| $> 1,0$               | “Supercase II” ile geçiş        | $t^{n-1}$                                 |

## 1.4. Etkin Madde

Bu çalışmada model etkin madde olarak mikonazol nitrat kullanılmıştır.

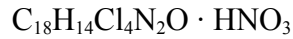
### 1.4.1. Açık Formül



Kimyasal adı (okunuşu):

1-(2,4-Dikloro-β-[(2,4-diklorobenzil)oksi]fenetil)imidazol, mononitrat

### 1.4.2. Kapalı Formül



### 1.4.3. Fizikokimyasal Özellikler

Mikonazol nitrat, beyaz ya da beyazımsı renkli kristalize, kokusuz bir tozudur. Molekül Ağırlığı 479,16'dır. Polimorfizm gösterebilir. Suda çok az çözünür. Etanolde az çözünür. Metanolde çok çözünür. Eterde çözünmez. Dimetil sülfoksitte çözünür, dimetil formamitte serbestçe çözünür (Martindale 34<sup>th</sup>).

Mikonazol nitrat, diğer bazı antifungal ilaçlar gibi ışıktan korunarak saklanmalıdır.

### 1.4.4. Farmakolojik Özellikleri

Mikonazol nitrat imidazol türevi antifungal bir etkin maddedir. Mikonazol nitrat, Candida albicans dahil patojen mantarlara ve mayalara karşı etkili geniş spektrumlu

bir antifungaldir. Kandidiyazis, dermatofitozis ile oluşan cilt enfeksiyonları ve pitriyazis versikolor tedavisinde kullanılır. Ayrıca intravenöz infüzyon yoluyla mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı da vardır.

Mikonazol, ketokonazol ile benzer antifungal etkiye sahip bir antifungal ajandır. Aspergillus türleri, cryptococcus neoformans, pseudallescheria boydii ve bazı gram pozitif bakteriler üzerinde etkilidir.

Mikonazol nitrat vulvovajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılır. Özellikle Candida'ya bağlı vajinal mantar enfeksiyonları ile gram pozitif (stafilokoklar, streptokoklar ve mikokoklar gibi ikincil enfeksiyonları oluşturan) bakteriyel kolonizasyon ile karışık mantar enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılır.

Mikonazol nitrat ağız yoluyla jel halinde orofajinal ve intestinal kandidiyazis tedavisinde 20 mg/g (24 mg/L) dozda kullanılır. Genel yetişkin dozu günde 4 defa 5-10 mL'dir ve bu doz yaklaşık günde 15 mg/kg değerine karşılıklı gelmektedir. İki yaşın altındaki çocuklarda oral jel halinde günde 2 defa 2,5 mL dozda verilebilir, 2-6 yaş arasında bu doz 2 katına ve 6 yaşından büyük çocuklar için ise 4 katına çıkar. Oral lezyonların tedavisinde oral jel doğrudan uygulanır. Dental uygulamalarda yavaş salımı temin edecek bir kaplama kullanılmalıdır.

Mikonazol nitratın % 2 etkin madde içeren krem, losyon ya da toz dozaj formları kandidiyazis, dermatofitozis ve pitriyazis versicolor cilt enfeksiyonlarında genelde günde 2 kez uygulanmaktadır. Vajinal kandidiyazis tedavisinde %2 etkin madde içeren kreminin 5 gramı 10-14 gün boyunca vajinaya günde 1 kere ya da 7 gün boyunca günde 2 kere uygulanır. Mikonazol nitrat ovülleri 7-14 gün boyunca günde 1 kere 100 mg dozda uygulanır ya da 7 gün boyunca 100 mg dozdaki ovüller günde 2 kere uygulanabilir, tekli dozu ise 1200 mg' dır.

Mikonazol nitrat oral kullanımda öksürük yapabilir, ayrıca bu yan etki uzun süreli kullanımında da rapor edilmiştir. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Topik kullanımda lokal iritasyon ve duyarlılık reaksiyonları görülebilir, kontakt dermatit rapor edilmiştir. Mikonazolun intravenöz infüzyonu sonrasında flebit, öksürük, anoreksiya, prurit gibi yan etkiler bildirilmiştir. Hiperlipidemi, eritrosit agregasyonu,

anemi ve trombositozis de bildirilen yan etkiler arasındadır. Daha seyrek olarak akut psikoz, anafilaksi gerçekleşebilir. Mikonazol hepatik yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Mikonazolun intravajinal preparatları latex kontraseptifleri bozabilir, bu nedenle lokal mikonazol uygulaması sırasında ek kontraseptif gereklidir. Mikonazol fetotoksik olabileceği için hamilelikte kullanılması önerilmez. (Martindale 34<sup>th</sup>)

#### 1.4.5. Farmakokinetik Özellikleri

Mikonazol gastrointestinal kanaldan yetersiz düzeyde absorbe olur. Pik plazma konsantrasyonu 1 µg/mL' dir ve bu konsantrasyona 1 gram/gün doz verilmesinden 4 saat sonra ulaşılır. Mikonazolun plazma proteinlerine % 90 oranında bağlandığı bildirilmiştir. Mikonazol karaciğerde inaktif metabolitlerine metabolize olur. Oral dozun % 10-20'si 6 gün içinde metabolitleri halinde idrar ile atılır, % 50'si ise değişmeden feçesle atılır. Mikonazolun eliminasyon farmakokinetikleri trifazik olarak tanımlanmıştır, biyolojik yarı ömrü ise yaklaşık 24 saattir. Hemodiyalizle çok az mikonazol uzaklaşabilir.

Mikonazol, sitokrom P450 izoenzimleri ile metabolize olan etkin maddelerin metabolizasyonunu inhibe edebilir. Mikonazol oral antikoagülanların, sülfonilüre hipoglisemiklerin ve fenitoinin aktivitesini artırır, karbamazepinle etkileşimi vardır. Astemizol, sisaprid, terfenadin ve kombinasyonları ile kullanımı halinde kardiyak aritmi riski vardır, mikonazolun bu etkin maddelerle kullanımından kaçınılmalıdır (Martindale 34<sup>th</sup>)

Mikonazol nitrat topik uygulandığında deriden ya da mukoz membranlardan çok az absorpsiyon gerçekleşir. 1200 mg' lık tek doz vajinal uygulamayı takiben, ortalama maksimum serum konsantrasyonu 10.4 mg/L, eliminasyon yarılanma ömrü 56.8 saat'tir. Ortalama serum konsantrasyon - zaman eğrisi altındaki alan (AUC) 967 mg/L. Saat<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır. İntravajinal uygulamada mikonazol nitrat çok düşük miktarda (dozun % 1,4 kadarı) emilir (<http://www.medsafe.govt.>).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Materyaller

#### 2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

|                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| Mikonazol nitrat (USP 28)  | : Selectchemie AG, İsviçre |
| Karbopol 974P (C974P)      | : Noveon                   |
| Polikarbofil AA1 (PCP)     | : Noveon                   |
| 1,4 Dioksan                | : Merck                    |
| Metanol                    | : Riedel                   |
| Mannitol (Pardeck M100)    | : Merck                    |
| HPMC (Methocel, K15M)      | : Dow Chemical Company     |
| Hidroklorik asit           | : Merck                    |
| Sodyum hidroksit           | : Merck                    |
| Potasyum dihidrojen fostat | : Carlo Erba               |

#### 2.1.2. Kullanılan Aletler

|                                   |                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Hidrolik press                    | : Ayaşlı üçler                      |
| UV spektrofotometre               | : Shimadzu UV mini 1240             |
| IR spektrofotometre               | : Jasko FT/IR 420                   |
| Diferansiyel Tarama Kalorimetresi | : Shimadzu DSC-60                   |
| X-Işını Difraktometresi           | : Rigaku D/Max-2200/PC Model XRD    |
| Texture Analyser                  | : TA XT/PLUS (Stable Micro Systems) |
| Çalkalayıcı su banyosu            | : GFL 1083                          |
| Kuvartz küvet                     | : 10 mm, Hellma, Mes                |

|                      |  |
|----------------------|--|
| Mikrolitre enjektör  | : Hamilton Microliter Syringe          |
| Etüv                 | : Heraeus T5042                        |
| pH-metre             | : Meter-Lab pHM 201, inolab wtw serisi |
| Hassas Terazı        | : Sartorius                            |
| Manyetik karıştırıcı | : WiseStir                             |
| Plastik enjektör     | : Aysset                               |
| Cam malzeme          | : İsolab, İldam, Teknik cam            |
| Filtre tutucu        | : Sartorius                            |
| Tygon boru           | : Norton, Ohio                         |
| Filtre               | : Whatman No.42                        |
| Hesap makinesi       | : Casio fx-3800P                       |
| Grafik programı      | : GraphPad InStat 3                    |
| İstatistik programı  | : GraphPad InStat 3, Microsoft Excel   |

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada model etkin madde olarak mikonazol nitrat kullanılmıştır.

#### 2.2.1.1. Etkin Maddenin Infrared (IR) Spektrofotometrisi

Çalışmamızda saf haldeki etkin maddenin IR spektrumunu belirlemek için Jasko FT/IR 420 cihazı kullanılmıştır. Bir agat havanda yaklaşık %1 oranında etkin madde içerecek şekilde potasyum bromür ve etkin madde toz karışımı hazırlanmıştır. Bu karışım hidrolik prese aktarılmış ve ortamdaki hava boşaltıldıktan sonra yaklaşık 10 ton basınçta üç-dört dakika sabit tutularak karışım, bir disk haline getirilmiştir. Bu disk IR spektrofotometresine yerleştirilerek 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  dalga sayıları arasındaki alan taranıp IR spektrumu alınmıştır.

#### 2.2.1.2. Etkin Maddenin Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

Termal analiz teknikleri, farmasötik alanda etkin madde ve ilaçlar için geliştirme ve stabilite çalışmaları yapılırken termal değerlendirme gerektiğinde kullanılır. Maddelerin saflık tayininde spektroskopi ve kromatografi gibi analitik yöntemlere yardımcı ve tamamlayıcı olarak değerlendirilmektedir. Termal analiz tekniklerinin başında gelen Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC), prensip olarak bir maddenin ısıtıldığında ya da soğutulduğunda yapı ve bileşimindeki değişimleri inceler. Bu değişimler sıcaklık ve zamanın bir fonksiyonu olarak izlenir. Analizi yapılan maddenin bünyesine ısı girişini ve çıkışını, kontrollü sıcaklık değişimleri altında ölçmek için kullanılan bu yöntem, değerlendirilen maddelerin fizikokimyasal özellikleri hakkında bilgi edinmemizi sağlar (Giron, 2006).

Çalışmamızda etkin maddenin termal davranışını incelemek amacıyla Diferansiyel Tarama Kalorimetresi Shimadzu DSC-60 kullanılmıştır. Yaklaşık 5 mg etkin madde, mini alüminyum kap içine konulmuş ve referans olarak kullanılan boş alüminyum ile birlikte cihaza yerleştirilmiştir. Çalışma, 1 atm basınçtaki azot gazı (50 mL/dk) altında, 10°C/dakika ısıtma hızında gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan numunenin, boş referansa karşı 0°C -600°C sıcaklık aralığında termogramı alınmıştır.

### 2.2.1.3. Etkin Maddenin X-ışını Toz Difraktometrisi

X-ışını kırınımı; maddelerin kristal yapılarının analizinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, toz maddeye gönderilen X-ışını, yapıdaki atomlara çarparak belli bir açı ile kırınımına uğrar ve maddede bulunan atomların dağılımını bulmamıza izin verir. X-ışını tüpünden çıkan X-ışını demeti, öncelikle paralelleştirici daha sonra da yönlendirici yarıklardan geçerek örnek üzerine gelir. Örnekten yansıyan ışınlar tekrar yönlendirici yarıklardan geçerek monokromatöre, buradan da dedektöre ulaşır ve açı olarak  $2\theta$ ' ya bağlı sayım değerleri kaydedilir.

Çalışmamızda kullanılan Rigaku D/Max-2200/PC Model X-ışını toz kırınım metresinde, numunelerin X-ışını toz kırınım desenleri nikel filtreli  $\text{CuK}\alpha$  radyasyonu ile 35kV' ta ve 20 mA' de ( $2\theta = 4 - 45^\circ$  aralığında) elde edilmiştir.

### 2.2.1.4. Etkin Maddenin Ultra Viole (UV) Spektrofotometrisi

Etkin maddenin, %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde farklı konsantrasyonlarda bir seri çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin UV Spektrofotometresinde 200 - 400 nm arasında spektrumları alınmış ve maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu ( $\lambda_{\text{max}}$ ) saptanmıştır.

### 2.2.1.5. UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Etkin Maddenin Kalibrasyon Doğrusunun Hazırlanması

Etkin maddenin, %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde 1 mg/mL konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanmış, bu stoktan uygun seyreltmeler yapılarak farklı konsantrasyonlarda (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 ve 900  $\mu\text{g/mL}$ ) çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbans değerleri belirlenen  $\lambda_{\text{max}}$  dalga boyu olan 272 nm' de okunmuştur. Hazırlanan her bir konsantrasyon (x) değeri ve buna karşılık gelen absorbans değeri (y) kullanılarak kalibrasyon doğrusu denklemi hazırlanmış ve grafiği çizilmiştir. Doğru denkleminin oluşturulmasında InStat 3.0 adlı paket programı kullanılmıştır. Daha sonra gerekli analizlerde ve yapılan çözünme hızı tayininde konsantrasyon hesapları için hazırlanan bu doğru denkleminde yararlanılmıştır.

### **2.2.1.6. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Hazırlanan Kalibrasyonunun Analitik Validasyonu**

ICH Q2(R1) Rehberi ve USP 24'te anlatıldığı şekilde, bir etkin maddenin analitik yöntemlerle analizinde farklı validasyon parametrelerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu parametreler; doğrusal ve aralığı, doğruluk, kesinlik, teşhis ve tayin sınırları, seçicilik ve tutarlılıktır.

#### **2.2.1.6.1. Doğrusallık ve Aralığı**

Doğrusallık, numune içindeki etkin madde miktarının, elde edilen absorbanlar ile doğrusal ilişkide olup olmadığını ve bu doğrusallığın hangi konsantrasyon noktalarında bozulup, hangi noktalarda bozulmadığını simgelemektedir. Aralık ise, bu doğrusal ilişkinin hangi konsantrasyonlar arasında devam ettiğinin ve hangi aralıklarda bozulduğunun kanıtlanmasıdır.

#### **2.2.1.6.2. Doğruluk**

Doğruluk, deney yoluyla elde edilen değerlerin, gerçek/teorik değerlere yakınlığının saptanmasıdır. Bu hesaplamalarda belirlenen konsantrasyonlardaki % geri elde değerlerinin ortalaması, bu dağılımın standart sapması ve bağıl standart sapması hesaplanarak, analitik yöntemin doğruluğu onaylanmış olmaktadır.

#### **2.2.1.6.3. Kesinlik**

Kesinlik, bir yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlığın derecesini göstermektedir. Standart sapma veya bağıl sapma değerleri kullanılarak ifade edilir. Kesinlik, çalışılan koşullarda bir analitik yöntemin tekrarlanabilir ve tekrar elde edilebilirlik derecesinin bir ölçüsüdür. Elde edilen konsantrasyonların bağıl standart sapma değerlerinin küçük olması, ayrıca tekrar elde edilebilirlik için ortamlar arasındaki farkın seçilen olasılık seviyesinde anlamlı olmaması gerekmektedir.

#### **2.2.1.6.4. Teşhis ve Tayin Sınırları**

Teşhis ve tayin sınırlarının tespit edilmesi için, cevabın standart sapması ve eğime dayalı yaklaşım kullanılmıştır. Üç paralel kalibrasyonun en küçük değerlerindeki konsantrasyonlarından elde edilen absorbansların standart sapma değerleri hasaplanmış ve bu değerlerin ortalaması, seçilen kalibrasyon doğrusunun eğimine bölünmüştür. Elde edilen bu değer “3,3” ile çarpılarak teşhis sınırı (LOD), “10” ile çarpılarak tayin alt sınırı (LOQ) belirlenmiştir.

#### **2.2.1.7. Etkin Maddenin Çözünürlük Çalışması**

Etkin maddelerin çözünürlük çalışması, kullanılan sistemden etkin maddenin in vitro salım deneyleri sırasında, in vivo şartlara uygunluk açısından sink koşulunun değerlendirilmesi amacıyla yapılır. Sink koşuluna göre; çözünme hızı deneylerinde çözünen etkin madde konsantrasyonu, bu etkin maddenin ortamdaki çözünürlüğünün % 20' sini geçmemelidir.

Bu amaçla etkin madde için, in vitro salım deneylerinde ilk kez kullanılacak olan çözücü ortamında, çözünürlük çalışması yapılmıştır. Çalışmada, thermostatl çalkalayıcı su banyosu kullanılmış (Agarwal ve Katare, 2002) ve deney 48. saatte tamamlanmıştır.

Yeterli miktarda etkin maddenin 25 mL çözünme ortamı (% 35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu) içerisine koyulmuş ve ağzı sıkıca kapalı erlenler ile 37°C'deki çalkalayıcı su banyosuna yerleştirilmiştir. Su banyosunun yatay genliği dakikada 80 gidiş/geliş olarak ayarlanmış, 24, 36 ve 48. saatlerde numune alınarak etkin maddenin çözünürlüğü belirlenmiştir. Değerlerin 24. saatten sonra değişmediği görülmüştür (n=4). Etkin maddenin çözünürlüğü, 96,37 mg/mL olarak bulunmuştur

#### **2.2.2. Etkin Madde-Polimer Etkileşimini İncelemeye Yönelik Çalışmalar**

Etkin madde ile kullanılan polimerler arasında etkileşim olup olmadığını araştırmak üzere yöntem olarak, bazı araştırmacılar (Mohammed ve Khedr, 2003), IR

spektrofotometrisi, bazı araştırmacılar da (Vueba ve ark, 2005) Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) kullanmışlardır.

IR spektroskopisi, polimer - etkin madde etkileşiminin belirlenebilmesi ve hazırlanan formülasyonların içinde yer alan etkin madde varlığının, etkin maddenin kendine özgü fonksiyonel gruplarını ifade eden absorpsiyon bantları sayesinde izlenmesi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Çalışmalarda, polimer - etkin madde arasındaki etkileşimlerin, etkin madde varlığının belirlenebilmesi ve etkin maddenin fiziksel durumu hakkında bilgi edinilmesi amacıyla kullanılır (Barullo ve ark, 2004).

Etkin madde ile polimerler arasındaki etkileşimin belirlenebilmesi için kullanılan diğer bir yöntem de Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) dir. Preformülasyon aşamasında DSC ile maddelerin termal davranışları için elde edilen bilgiler, formülasyondaki maddeler arasındaki olası geçimsizlikler hakkında da fikir verir. Böylece formülasyonda ortaya çıkabilecek problemler ve ürünün stabilitesi ile ilgili değerlendirme yapılabilir (Vueba ve ark, 2005).

#### **2.2.2.1. Etkin Madde/Polimer Karışımlarının IR Spektrumlarının Belirlenmesi**

Çalışma Bölüm 2.2.1' de anlatıldığı gibi, bir agat havanda etkin madde/polimer (1:1) karışımı ya da formülasyondaki karbopol/HPMC oranı (1:1) olması sebebiyle belirlenen FA4 ve FB4 tablet formülasyon karışımlarını yaklaşık %1 oranında içerecek şekilde potasyum bromür ile toz karışımı hazırlanmıştır. Bu karışım hidrolik prese aktarılmış ve ortamdaki hava boşaltıldıktan sonra 10 ton basınçta üç-dört dakika sabit tutularak karışım bir disk haline getirilmiştir. Bu disk IR spektrofotometresine yerleştirilerek 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  dalga sayıları arasındaki alan taranıp IR spektrumu alınmıştır.

#### **2.2.2.2. Etkin Madde-Polimer Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)**

DSC analizi ile etkin ve yardımcı maddeler arasındaki ekzotermik ve endotermik ilişkiler değerlendirilir (Yüksel ve ark., 1996). Çalışmamızda DSC yöntemi etkin madde ve yardımcı maddeler arasındaki etkileşimin araştırılmasında kullanılmıştır. Bu yöntem ile etkin maddenin formülasyon içindeki termal davranışı incelenmiştir.

Çalışma, bölüm 2.2.1.2’de anlatıldığı şekilde, etkin madde/polimer (1:1) karışımından ya da formülasyondaki karbopol/HPMC oranı (1:1) olması sebebiyle belirlenen FA4 ve FB4 tablet formülasyonlarından 5 mg numune alınarak gerçekleştirilmiştir.

### 2.2.3. Tablet Formülasyonları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

#### 2.2.3.1. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanması

Formülasyonların hazırlanmasında karbopol türevi iki tip polimer esas alınmıştır. Karbopol 974P (C974P) içeren formülasyonlar A grubu olarak, Polikarbofil AA-1 (PCP) içeren formülasyonlar B grubu olarak tasarlanmıştır. Her iki grup formülasyona HPMC (Methocel K15M), artan miktarlarda eklenerek formülasyon serileri hazırlanmıştır. Her formülasyondaki polimer miktarı sabit tutulmuş, doğrudan tabletleme ajanı olarak mannitol (Parateck M100) ve lubrikant olarak magnezyum stearat eklenmiştir (Çizelge 2.1, Çizelge 2.2).

Toplam ağırlığı 505 mg olan sekiz farklı tablet formülasyonu oluşturulmuştur. Tablet basımında, hidrolik pres ve 16 mm çaplı düz zımba takımı kullanılmıştır. Presin manometresinde okunan 75 değerine karşılık gelen basınç değeri, hidrolik prese ait skala dönüştürme formülü yardımıyla  $647 \text{ kgf/cm}^2$  olarak bulunmuştur.

#### 2.2.3.2. Etkin Madde İçeren Tablet Formülasyonlarının Kodlanması

Çizelge 2.1. Karbopol 974P (C974P) içeren FA grubu tablet formülasyonlarının içeriği

| Formül kodu           | FA1    | FA2    | FA3    | FA4    |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Mikonazol nitrat      | 100 mg | 100 mg | 100 mg | 100 mg |
| Karbopol 974P (C974P) | 100 mg | 80 mg  | 60 mg  | 50 mg  |
| HPMC (Methocel K15M)  | -      | 20 mg  | 40 mg  | 50 mg  |
| Mannitol (DC)         | 300 mg | 300 mg | 300 mg | 300 mg |
| Magnezyum stearat     | 5 mg   | 5 mg   | 5 mg   | 5 mg   |

**Çizelge 2.2.** Polikarbofil-AA1 (PCP) içeren FB grubu tablet formülasyonlarının içeriği

| <b>Formül kodu</b>              | <b>FB1</b> | <b>FB2</b> | <b>FB3</b> | <b>FB4</b> |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Mikonazol nitrat</b>         | 100 mg     | 100 mg     | 100 mg     | 100 mg     |
| <b>Polikarbofil - AA1 (PCP)</b> | 100 mg     | 80 mg      | 60 mg      | 50 mg      |
| <b>HPMC (Methocel K15M)</b>     | -          | 20 mg      | 40 mg      | 50 mg      |
| <b>Mannitol (DC)</b>            | 300 mg     | 300 mg     | 300 mg     | 300 mg     |
| <b>Magnezyum stearat</b>        | 5 mg       | 5 mg       | 5 mg       | 5 mg       |

#### 2.2.4. Tabletlerin Şişme Derecelerinin Tayini

##### 2.2.4.1. Tabletlerin Şişme Derecelerinin Tayininde Kullanılan Ortam

###### *pH 4,5 Fosfat Tamponu*

Monobazik potasyum fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )..... 13,61 g

Distile su.....y.m.... 1000,00 mL

###### *Hazırlanışı:*

13,61 g monobazik potasyum fosfat, bir miktar distile suda çözülmüştür. Elde edilen çözeltinin pH' sı gerektiğinde 1N HCl çözeltisi veya 1N NaOH çözeltisi ile pH 4,5' e ayarlanarak distile su ile 1000 mL' ye tamamlanmıştır.

##### 2.2.4.2. Tabletlerin Şişme Derecelerinin Tayininde Kullanılan Yöntem

Tabletlerin şişme derecelerinin tayininde gravimetrik yöntem kullanılmıştır (El-Kamel ve ark., 2002; Karasulu ve ark., 2004). Formülasyonlarda yer alan her bir tablet tartılarak ( $M_0$ ), içlerinde 15 ml pH 4,5 fosfat tamponu olan cam petrilere ayrı ayrı yerleştirilmiştir. Buharlaştırma ile sıvı kaybına yol açmamak için petrilere kapakları kapatılarak  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1,0 \text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıktaki etüve konulmuş ve belirlenen zaman aralıklarında etüvden çıkarılan tabletler, üzerlerindeki fazla su, filtre kağıdı yardımı ile alınarak hassas terazide tartılmıştır ( $M_t$ ). Tabletlerin içlerine aldıkları sıvı miktarı (%) şişme değeri olarak aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır ( $n=3$ ).

$$(\%)\text{Şişme değeri} = (M_t - M_0 / M_0) \times 100 \quad (\text{Eşitlik 2.1})$$

$M_t$ : Tabletten herhangi bir  $t$  anındaki ağırlığı

$M_0$ : Tabletten  $t = 0$  anında ağırlığı

### 2.2.4.3. Tabletlerin Şişme Derecelerinin Görsel Olarak Değerlendirilmesi

Bu amaçla tabletlerin şişme derecelerinin tayinininde yapıldığı gibi, tabletler 15 ml pH 4,5 fosfat tamponu olan cam petrilere ayrı ayrı yerleştirilmiş ve  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1,0 \text{ }^\circ\text{C}$  lik etüve konulmuştur. Her formülasyon ikişer saat arayla gözlemlenerek, tabletlerin şişme esnasındaki davranışları da incelenmiştir (Şekil 3.22).

### 2.2.5. Tabletlerden *In Vitro* Etkin Madde Salımı

#### 2.2.5.1. Tabletlerden *In Vitro* Etkin Madde Salımı Tayininde Kullanılan Ortam

Tabletlerden in vitro etkin madde salımı için ortam olarak % 35 oranında dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu kullanılmıştır (Sharma ve ark., 2006; Kast ve ark., 2002). Bölüm 2.2.4.1’de anlatıldığı şekilde hazırlanan fosfat tamponu pH 4,5 650 mL alınıp, 1,4 dioksan ile 1000 mL’ ye tamamlanmıştır. Dioksan eklenmesi ile bu yeni tamponun pH’ sı 5,2’ ye yükselmiştir.

#### *Fosfat tamponu (pH 4,5 ) ile dioksan karışımının (65:35) hazırlanışı:*

Fosfat tamponu pH 4,5.....650 mL  
1,4 dioksan..... y.m... 1000 mL

#### 2.2.5.2. Tabletlerden *In Vitro* Etkin Madde Salımı Tayininde Kullanılan Yöntem

Tabletlerden in vitro etkin madde salım tayininde, küçük hacimde çalışılmasına olanak sağlayan ve bir çok araştırmacı tarafından da kullanılan (Mohammed ve Khedr, 2003) statik yöntem tercih edilmiştir. Kapaklı 250 mL’ lik erlenlere  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  deki 150 mL çözünme ortamı konulmuş ve ölçülü erlenler  $37^\circ\text{C} \pm 1,0$ ’ deki termostatlı çalkalayıcı su banyosuna yerleştirilmiştir. Çalkalayıcı su banyosunun

yatay genliği dakikada 50 gidiş/geliş olarak ayarlanmış ve numune alma sırasına göre birer dakika arayla tabletler çözüme ortamına bırakılmışlardır ( $t=0$ ).

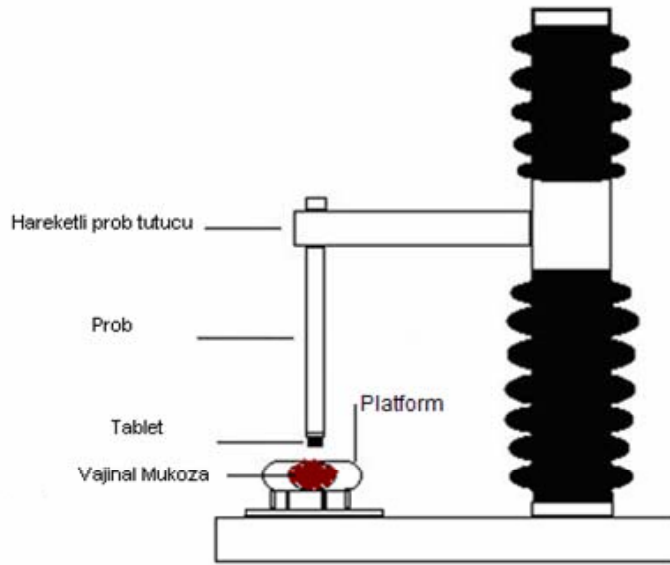
Belirlenen zaman aralıklarında (60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720. dakikalarda) 1 mL numune her bir erlenden bir enjektör yardımıyla Whatman No: 42 filtreden süzülerek çekilmiştir. Çözünme ortamından alınan numune hacmi kadar aynı sıcaklıktaki etkin madde içermeyen taze çözünme ortamı erlenlere geri ilave edilmiştir. Alınan numuneler gerektiğinde seyreltme yapılarak, etkin maddenin maksimum absorbans verdiği dalga boyunda (272 nm) okunarak konsantrasyon değerleri kalibrasyon doğru denklemi yardımıyla hesaplanmıştır. Her bir zaman noktasındaki ölçüm üç paralel halinde yürütülmüştür ( $n=3$ ).

### **2.2.5.3. *In Vitro* Etkin Madde Salımına Ait Verilerin Kinetik Yönden Değerlendirilmesi**

Tablet formülasyonlarından etkin madde salım tayini deneyleri sonucunda, elde edilen absorbans verilerinden hesaplanan konsantrasyon değerleri ile etkin madde salımının hangi salım kinetiğine uyduğu hesaplanmıştır. Bunun için aynı gruptaki üç paralel deneyin çıkış verileri ortalaması kullanılarak, o grup formülasyon için kinetik hesaplamaları yapılmıştır. Bu çalışma amacıyla GraphPad InStat 3.0 ve Microsoft Excel paket programları kullanılmıştır.

### **2.2.6. *Ex Vivo* Mukoadezyon Deneyleri**

*Ex vivo* deneylerde kullanılacak materyal olarak, mukoadezif tabletlerin tasarlanan uygulama bölgesi olan vajinal mukoza seçilmiştir. Bunun için pek çok çalışmada olduğu gibi büyük baş hayvan vajinal mukozası tercih edilmiştir (Gürsoy ve Bayhan, 1992). Mukoadezif tabletlerin vajinal mukozaya yapışma kuvvetini ve mukozadan ayrılırken yapılan mukoadezyon işini ölçmek için Şekil 2.1' de şematik gösterimi verilen Texture Analyser model: TA-XT/Plus cihazı kullanılmıştır (Thirawong ve ark., 2007).

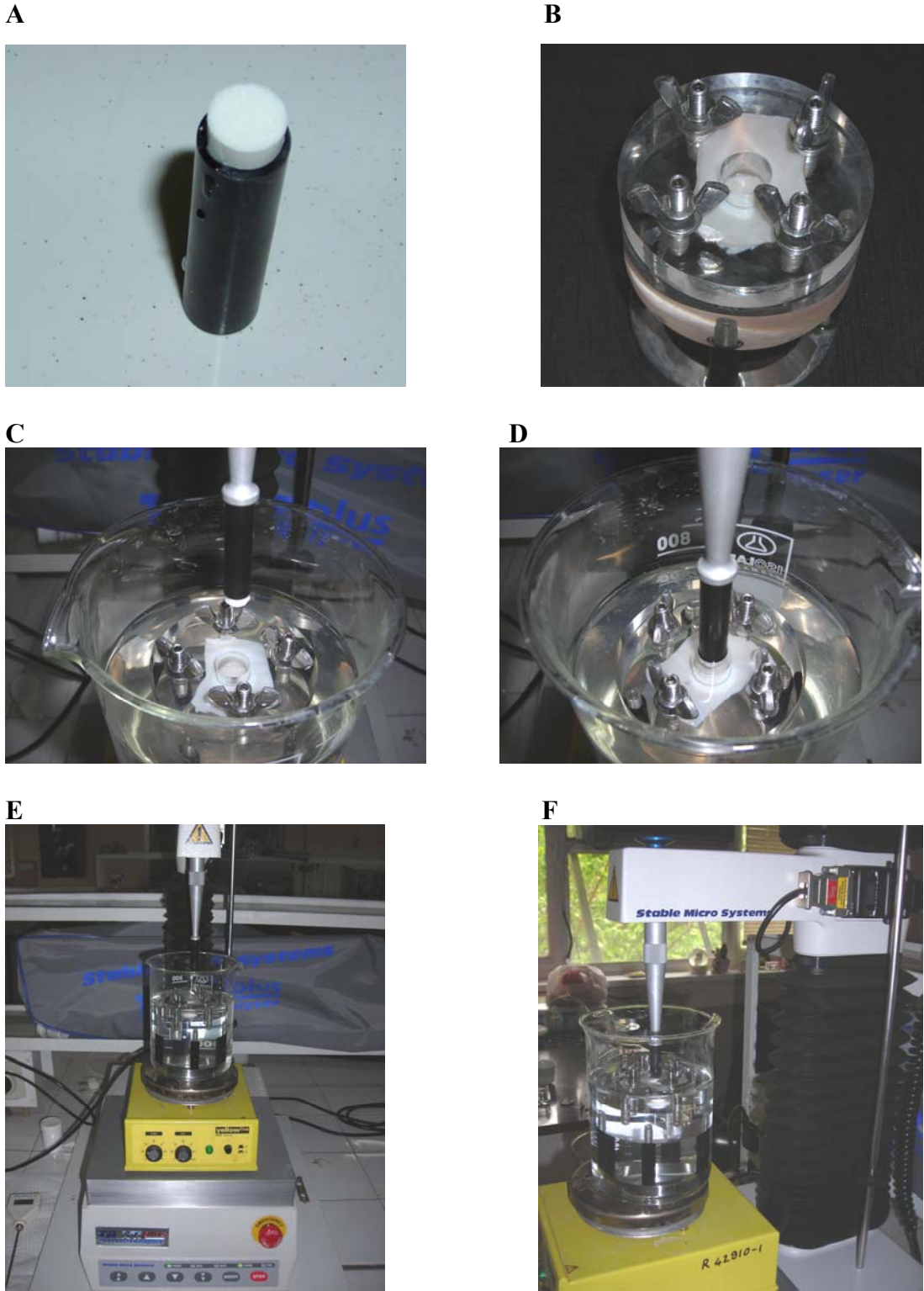


Şekil 2.1. Texture Analyser model TA -XT /Plus cihazının şematik görünümü (Alam ve ark, 2007)

Cihazın probuna tabletlerin büyüklük açısından uyumunu sağlamak amacıyla test edilecek tabletlerin çapları, tablet içerik kompozisyonu yarıya düşürülerek, bu kez 8,0 mm çaplı tabletler; 16,0 mm çaplı tabletlerin basıldığı kuvvet ( $647 \text{ kgf/cm}^2$ ) ile aynı olacak şekilde basılmışlardır. Ex vivo mukoadesyon deneylerinde kullanılan 8,0 mm çaplı tabletlerden tayin edilen mukoadesyon işinin milijoule (mJ) değeri tabletin alanına ( $2,01 \text{ cm}^2$ ) bölünerek, birim alana yani her  $\text{cm}^2$ ' ye düşen mukoadesyon işi ( $\text{mJ/cm}^2$ ) hesaplanmıştır. Daha sonra bu değer 16,0 mm çaplı tabletin alanıyla ( $8,04 \text{ cm}^2$ ) çarpılarak çalışmada kullanılan tabletlerin sağlayacağı mukoadesyon işi (mJ) değerine ulaşılmıştır.

Deney aşamalarında ilk önce, test edilecek tabletler çift yönlü yapışkan bant ile analiz cihazının probuna yapıştırılmıştır (Şekil 2.2.A). Tablet üzerine mikrolitre enjektör ile  $100 \mu\text{L}$  distile su ilave edilerek 5 dakika bekletilmiş ve tabletler teste hazır hale getirilmiştir.

Kesimhaneden kesimden hemen sonra alınan ve  $-30^\circ\text{C}$ ' de dondurulmuş olan inek vajinal mukozaları, iç yüzeyinden yaklaşık 2 mm kalınlığında ( $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ ) kesit alınarak deneye hazır hale getirilmiştir. Bu kesitler, test esnasında kullanılan doku tutucu yardımıyla sabitlenmiş ve platforma yerleştirilmiştir (Şekil 2.2.B). Daha sonra bu platform  $700 \text{ mL}$ ,  $37^\circ\text{C}$ ' deki pH 4,5 fosfat tamponu içine yerleştirilmiştir.



**Şekil 2.2.** Texture Analyser model TA-Xt/Plus cihazı ile yapılan çalışmaya ait resimler **A:** Proba yapıştırılıp ıslatılan tablet, **B:** Doku tutucuya yerleştirilen mukoza, **C:** Tablet in yapışmış olduğu probun cihazdaki yerine, mukozanın tutturulduğu platformun  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lik pH 4,5 ortamına yerleştirilmiş durumu, **D:** Probu sabit hızla indirilmiş ve mukozaya yapıştırılmış hali, **E:** TA-Xt/Plus Cihazının önden görünüşü, **F:** TA-Xt/Plus Cihazın yandan görünüşü.

Test edilecek proba yapıştırılmış tabletler alete yerleştirildikten sonra aşağıda verilen test parametreleri kullanılarak teste başlanmıştır (Şekil 2.2 C, D). Bu amaçla, tableti taşıyan probun sabit hızla aşağıya inerek mukoza yüzeyine temas etmesi sağlanır. 180 saniye temas halinde bekletildikten sonra prob yine sabit hızla yukarıya doğru çekilmiş, böylece ex vivo mukoadezyon ölçümünün tüm aşamaları tamamlanmıştır (Şekil 2.4).

Elde edilen kuvvet-mesafe grafiğinden mukoadezyon işi hesaplanır. Şekil 2.3'te görüldüğü şekilde kuvvet-mesafe eğrisinin altında kalan alan ( $AUC_{1-2}$ ) mukoadezyon işini vermektedir. Birimi mJ (Newton x mm) dür. Birim alana yani  $cm^2$ 'ye düşen mukoadezyon işini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmıştır. Her bir formülasyon için test 3 kez tekrarlanmıştır. (n=3)

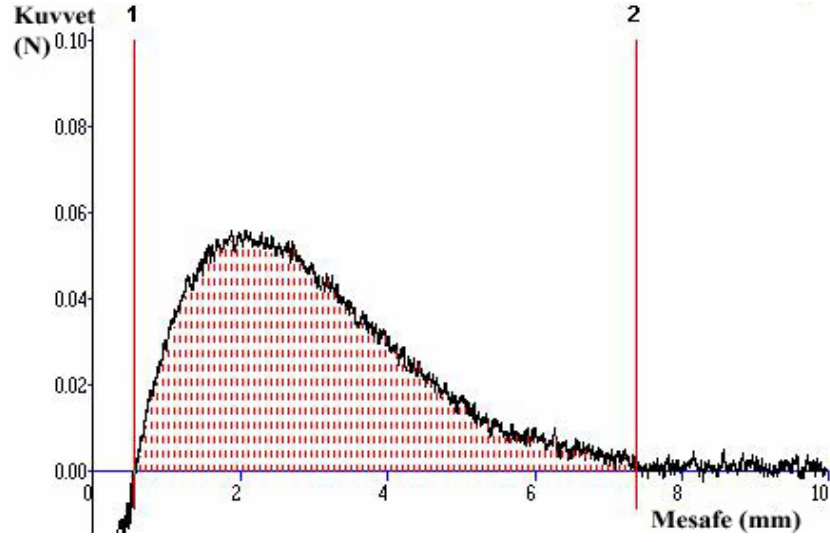
$$\text{Mukodezyon işi (mJ/cm}^2\text{)} = \frac{AUC_{1-2}}{\pi.r^2} \quad (\text{Eşitlik 2.2})$$

\* $\pi.r^2$  = Mukoza ile temas eden tabletin alanı

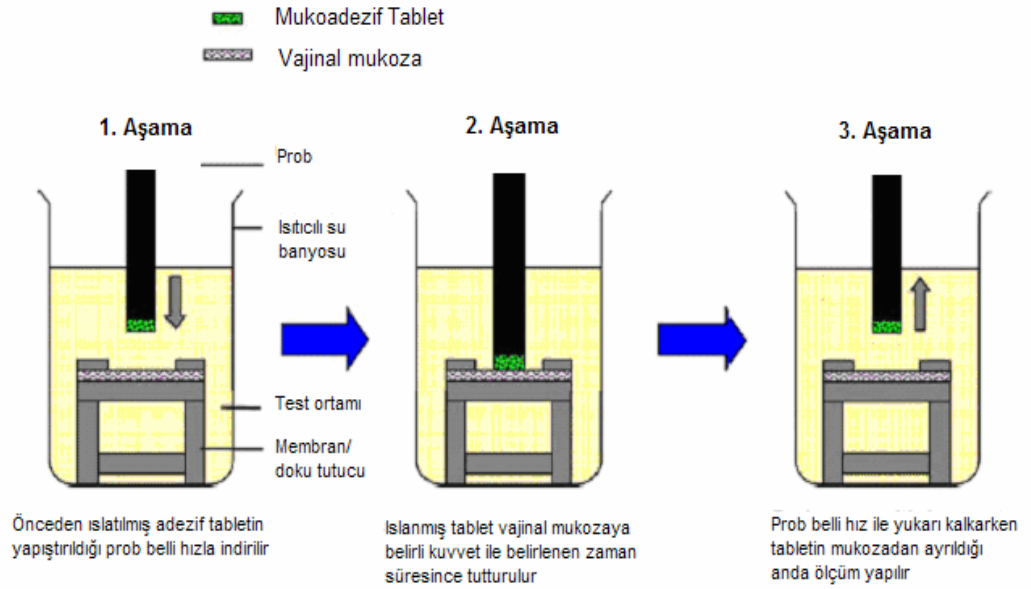
\*\* $AUC_{1-2}$  = Eğri altı alan

### Test parametreleri

|  |   |                          |
|--|---|--------------------------|
| Prob   | : | P 10 alüminyum(10mm çap) |
| Test öncesi probun hızı  | : | 0.5 mm/saniye            |
| Test esnasında probun hızı                                     | : | 0.5 mm/saniye            |
| Test sonrası probun hızı                                       | : | 0.07 mm/saniye           |
| Probun geri dönüş mesafesi                                     | : | 5 mm                     |
| Tablet ile vajinal mukozanın temas süresi                      | : | 180 saniye               |
| Tablet ile vajinal mukozanın ilk temas kuvveti                 | : | 0.05 Newton              |
| Tablet ile vajinal mukozanın teması süresince uygulanan kuvvet | : | 2 Newton                 |



Şekil 2.3. Tabletlerde mukoadesyon tayininde kullanılan kuvvet-mesafe eğrisi



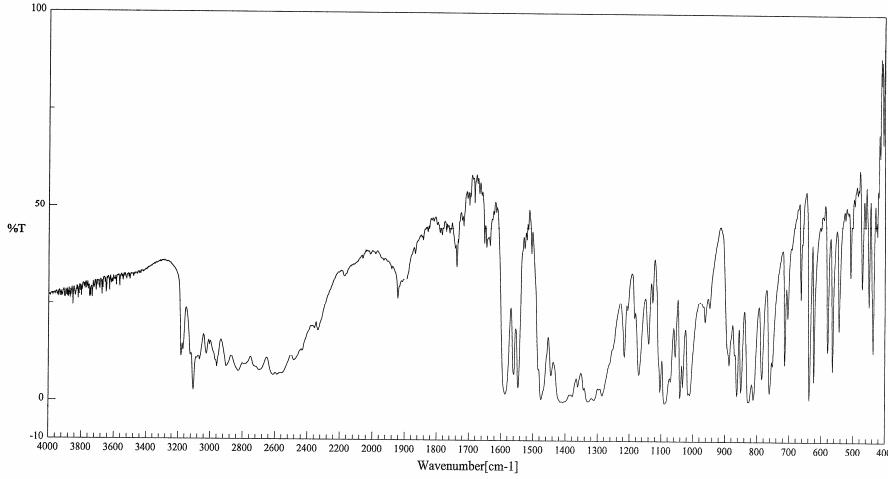
Şekil 2.4. Ex vivo mukoadesyon ölçümünün aşamaları

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesine Ait Bulgular

##### 3.1.1. Etkin Maddenin IR Spektrumunun Belirlenmesine Ait Bulgular

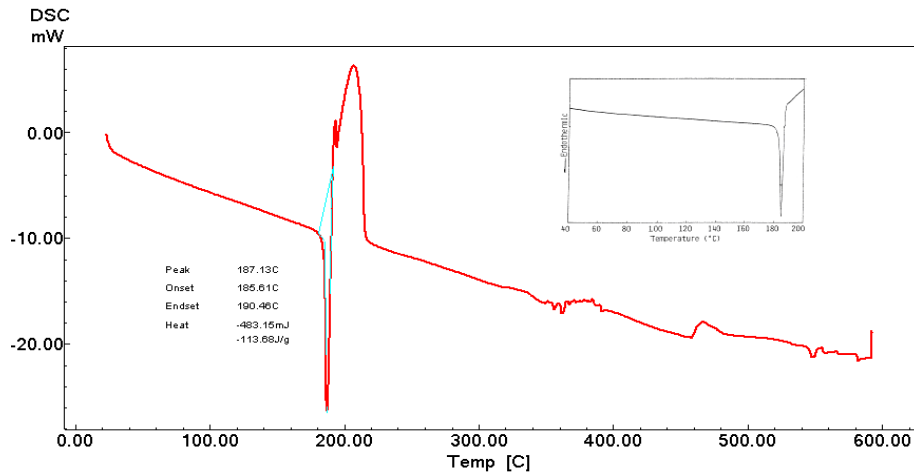
Bölüm 2.2.1.1.'de anlatıldığı gibi hazırlanmış olan saf haldeki etkin maddenin IR spektrumu Şekil 3.1 ile verilmiştir.



Şekil 3.1. Saf haldeki Mikonazol nitratin IR spektrumu

##### 3.1.2. Etkin Maddenin Diferansiyel Tarama Kalorimetrisine Ait Bulgular

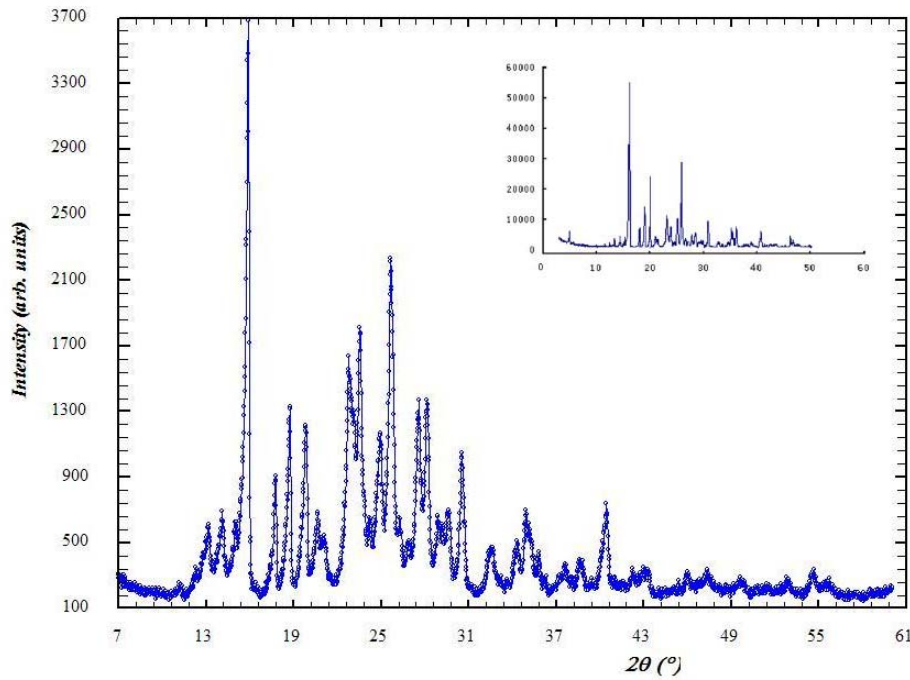
Bölüm 2.2.1.2.'de anlatıldığı gibi hazırlanmış olan saf haldeki etkin maddenin DSC termogramı Şekil 3.2 ile verilmiştir.



Şekil 3.2. Etkin maddenin DSC termogramı [Küçük resimde etkin maddenin literatürde verilen termogramı gösterilmektedir (Fujii ve ark., 2002) ]

### 3.1.3. Etkin Maddenin X-Işını Toz Difraktometrisine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.1.3.'de anlatıldığı gibi hazırlanmış olan saf haldeki etkin maddenin X-ışını kırınımı spektrumu Şekil 3.3 ile verilmiştir.

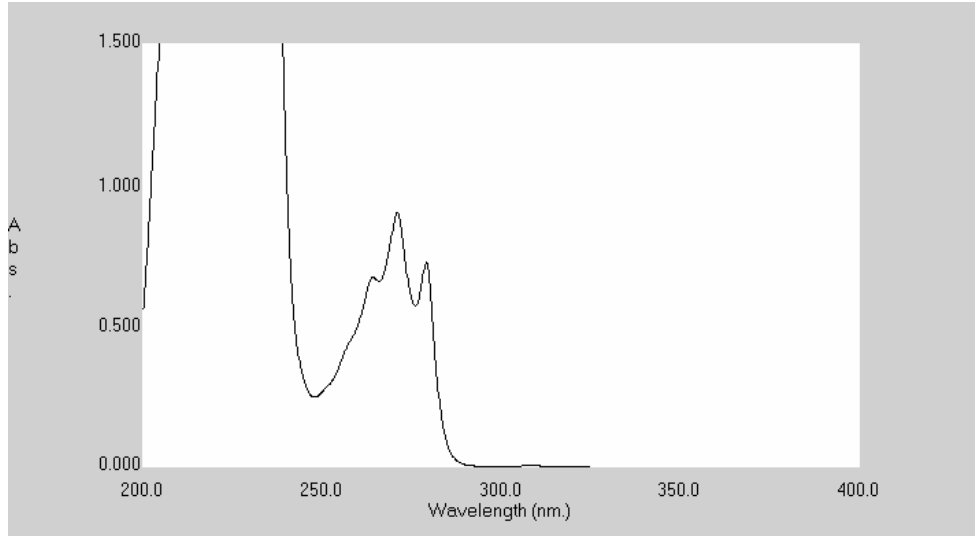


**Şekil 3.3.** Etkin maddenin X-Işının Difraksiyon spektrumu [Küçük resimde etkin maddenin literatürde verilen spektrumu gösterilmektedir (Wang ve Cai, 2008) ]

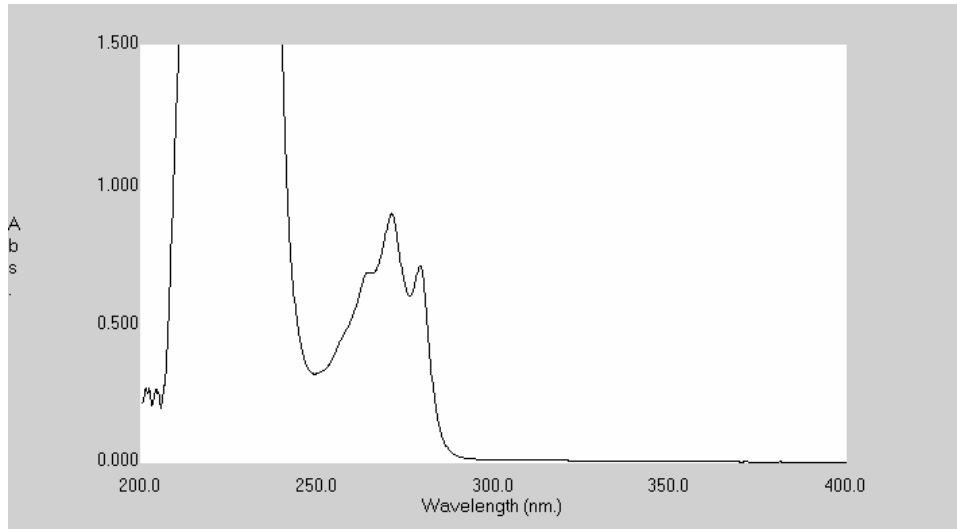
### 3.1.4. Etkin Maddenin UV Spektrumunun Belirlenmesine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.1.4'de anlatıldığı gibi çalışılan ortamın etkinliğinin gösterilmesi amacıyla etkin maddenin literatürde iyi çözüldüğü ortam olarak belirtilen metanol (Clarke's Isolation and Identification of Drugs) içindeki UV spektrumu ile aynı konsantrasyonda, tercih edilen tampondaki UV spektrumu karşılaştırılmıştır.

Etkin madde her iki ortamda da 272 nm' de maksimum pik vermiş ve böylece %35 dioksan içeren fosfat tamponu (pH 4,5) çalışmalarda kullanılmıştır. Şekil 3.4'de etkin maddenin metanol içindeki spektrumu, Şekil 3.5'de %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içindeki UV spektrumu verilmiştir.



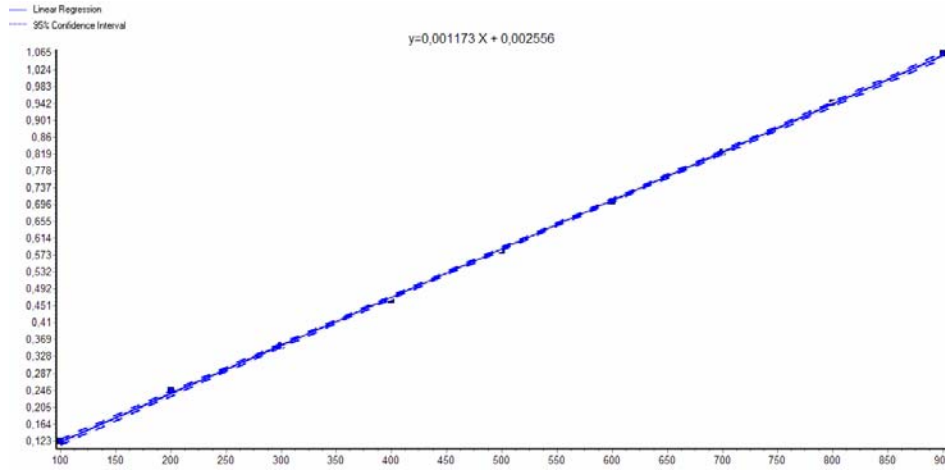
Şekil 3.4. Mikonazol nitratın metanol içindeki UV spektrumu



Şekil 3.5. Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içindeki UV spektrumu

### 3.1.5. UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Etkin Maddenin Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanmasına Ait Bulgular

Etkin maddenin bölüm 2.2.1.5’de anlatıldığı şekilde %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde 100-900 µg/mL konsantrasyon aralığında ve  $\lambda_{\max}=272$  nm dalga boyunda yapılan ölçümlerden elde edilen absorbans değerleri; 0,122 - 1,062 arasındadır. Bu çalışma sonucunda elde edilen kalibrasyon denklemine ait parametreler Çizelge 3.1 ile verilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon doğrusu ise, Şekil 3.6 ile gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponundaki kalibrasyon grafiği

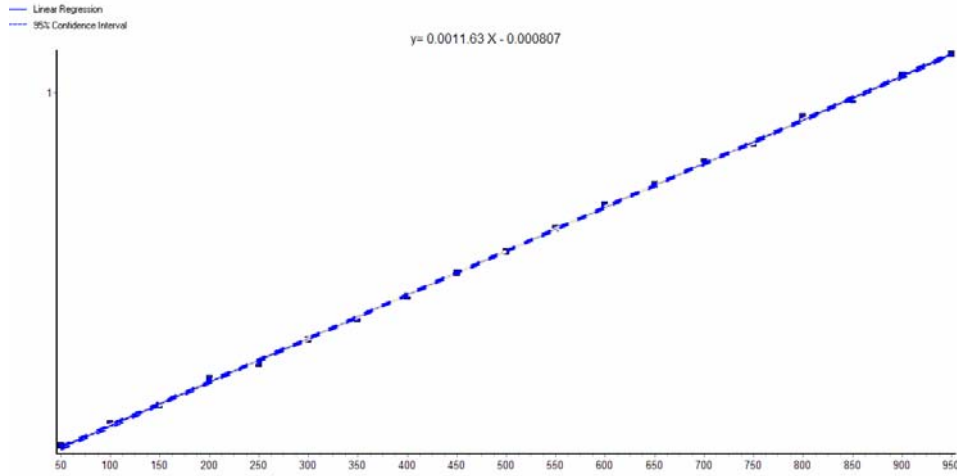
Çizelge 3.1. %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda kalibrasyon doğrusuna ait parametreler

|  |                       |
|--|-----------------------|
| Eğim (m)   | 0,001173              |
| Standart Hatası  | $6,336 \cdot 10^{-6}$ |
| Kesişim (n)  | 0,002556              |
| Standart Hatası  | 0,003566              |
| Korelasyon katsayısı (r)   | 0,9999                |
| Determinasyon katsayısı ( $r^2$ )                                  | 0,9998                |
| Regresyon doğrusundan olan sapmalara ait standart sapma ( $Sy.x$ ) | 0,004908              |
| Lineer regresyon kareler toplamı                                   | 0,8251                |
| Doğrusallıktan sapmaların kareler toplamı                          | 0,0001686             |
| Artık kareler ortalaması (RMS)                                     | $2,409 \cdot 10^{-5}$ |

### 3.1.6. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntemle Hazırlanan Kalibrasyonunun Analitik Validasyonuna Ait Bulgular

#### 3.1.6.1. Doğrusallık ve Aralığı

Etkin maddenin Bölüm 2.2.1.6.1’de anlatıldığı şekilde %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde devamlı okunabileceği konsantrasyonları arasında (50 $\mu$ L - 950  $\mu$ L) ondokuz nokta tespit edilmiştir. Doğrusallık ve aralığına ait deneysel veriler Çizelge 3.2. ve Şekil 3.7 ile gösterilmektedir.



Şekil 3.7. Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğrusallık ve aralığı çalışmasına ait doğru

Çizelge 3.2. Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğrusallık ve aralığı çalışmasına ait parametreler

|  |                        |
|--|------------------------|
| Eğim (m)   | 0,001163               |
| Standart Hatası  | 4,857.10 <sup>-6</sup> |
| Kesişim (n)  | -0,000807              |
| Standart Hatası  | 0,002769               |
| Korelasyon katsayısı (r)                                       | 0,9999                 |
| Determinasyon katsayısı (r <sup>2</sup> )                      | 0,9997                 |
| Regresyon doğrusundan olan sapmalara ait standart sapma (Sy.x) | 0,005798               |
| Lineer regresyon kareler toplamı                               | 1,926                  |
| Doğrusallıktan sapmaların kareler toplamı                      | 0,000570               |
| Artık kareler ortalaması (RMS)                                 | 3,361.10 <sup>-5</sup> |

### 3.1.6.2. Doğruluk

Etkin maddenin bölüm 2.2.1.6.2’de anlatıldığı şekilde %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde yapılan ölçümlerinden elde edilen % geri elde, standart sapma ve bağıl sapma tespitine ait veriler Çizelge 3.3, Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5 ile gösterilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğruluk deneyine ait veriler (200 µg/mL)

| Teorik [C]<br>(µg/mL) | Bulunan<br>[C] (µg/mL) | % Geri Elde   |
|-----------------------|------------------------|---------------|
| 200                   | 208,39                 | 104,19        |
| 200                   | 203,27                 | 101,64        |
| 200                   | 205,83                 | 102,92        |
| <b>Ortalama</b>       | 205,83                 | <b>102,92</b> |
| SS                    | 2,56                   | 1,28          |
| <b>BSS (%)</b>        | 1,24                   | <b>1,24</b>   |

**Çizelge 3.4.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğruluk deneyine ait veriler (500 µg/mL)

| Teorik [C]<br>(µg/mL) | Bulunan<br>[C] (µg/mL) | % Geri Elde  |
|-----------------------|------------------------|--------------|
| 500                   | 503,36                 | 100,67       |
| 500                   | 490,57                 | 98,12        |
| 500                   | 495,68                 | 99,14        |
| <b>Ortalama</b>       | 496,54                 | <b>99,31</b> |
| SS                    | 6,44                   | 1,28         |
| <b>BSS (%)</b>        | 1,29                   | <b>1,28</b>  |

**Çizelge 3.5.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda doğruluk deneyine ait veriler (800 µg/mL)

| Teorik [C]<br>(µg/mL) | Bulunan<br>[C] (µg/mL) | % Geri Elde   |
|-----------------------|------------------------|---------------|
| 800                   | 826,46                 | 103,30        |
| 800                   | 797,48                 | 99,69         |
| 800                   | 802,59                 | 100,32        |
| <b>Ortalama</b>       | 808,84                 | <b>101,10</b> |
| SS                    | 15,47                  | 1,93          |
| <b>BSS (%)</b>        | 1,91                   | <b>1,91</b>   |

### 3.1.6.3. Kesinlik

Etkin maddenin bölüm 2.2.1.6.3'de anlatıldığı şekilde %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde yapılan ölçümlerinden elde edilen tekrarlanabilirlik tespitine ait veriler Çizelge 3.6., Çizelge 3.7 ve Çizelge 3.8 ile, tekrar elde edilebilirlik tespitine ait veriler, Çizelge 3.9, Çizelge 3.10 Çizelge 3.11 ile verilmiştir.

- **Tekrarlanabilirlik**

**Çizelge 3.6.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrarlanabilirlik deneyine ait veriler (C:200 µg/mL)

| Teorik Konsantrasyon [C] (µg/mL) | 1. Günde Bulunan [C] (µg/mL) | 2. Günde Bulunan [C] (µg/mL) |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 200                              | 203,28                       | 202,42                       |
| 200                              | 200,71                       | 199,87                       |
| 200                              | 199,01                       | 200,71                       |
| <b>Ortalama</b>                  | <b>200,71</b>                | <b>201,01</b>                |
| SS                               | 2,150                        | 1,299                        |
| <b>BSS (%)</b>                   | <b>1,071</b>                 | <b>0,647</b>                 |

**Çizelge 3.7.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrarlanabilirlik deneyine ait veriler (C:500 µg/mL)

| Teorik Konsantrasyon [C] (µg/mL) | 1. Günde Bulunan [C] (µg/mL) | 2. Günde Bulunan [C] (µg/mL) |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 500                              | 497,39                       | 495,69                       |
| 500                              | 503,36                       | 500,81                       |
| 500                              | 500,81                       | 505,07                       |
| <b>Ortalama</b>                  | <b>500,52</b>                | <b>500,42</b>                |
| SS                               | 2,996                        | 4,691                        |
| <b>BSS (%)</b>                   | <b>0,598</b>                 | <b>0,937</b>                 |

**Çizelge 3.8.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrarlanabilirlik deneyine ait veriler (C:800 µg/mL)

| Teorik Konsantrasyon [C] (µg/mL) | 1. Günde Bulunan [C] (µg/mL) | 2. Günde Bulunan [C] (µg/mL) |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 800                              | 802,59                       | 800,89                       |
| 800                              | 800,04                       | 798,33                       |
| 800                              | 799,19                       | 800,04                       |
| <b>Ortalama</b>                  | <b>800,61</b>                | <b>799,75</b>                |
| SS                               | 1,769                        | 1,304                        |
| <b>BSS (%)</b>                   | <b>0,221</b>                 | <b>0,163</b>                 |

- **Tekrar Elde Edilebilirlik**

**Çizelge 3.9.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrar elde edilebilirlik deneyine ait veriler (C:200 µg/mL)

| Teorik Konsantrasyon [C] (µg/mL) | 1. Analist [C] (µg/mL) | 2. Analist [C] (µg/mL) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| 200                              | 204,13                 | 203,28                 |
| 200                              | 198,16                 | 201,57                 |
| 200                              | 199,87                 | 198,19                 |
| <b>Ortalama</b>                  | <b>200,72</b>          | <b>201,01</b>          |
| <b>SS</b>                        | 3,074                  | 2,607                  |
| <b>BSS (%)</b>                   | <b>1,532</b>           | <b>1,028</b>           |

**Çizelge 3.10.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrar elde edilebilirlik deneyine ait veriler (C:500 µg/mL)

| Teorik Konsantrasyon [C] (µg/mL) | 1. Analist [C] (µg/mL) | 2. Analist [C] (µg/mL) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| 500                              | 501,66                 | 502,51                 |
| 500                              | 503,36                 | 499,95                 |
| 500                              | 498,25                 | 500,81                 |
| <b>Ortalama</b>                  | <b>501,09</b>          | <b>501,28</b>          |
| <b>SS</b>                        | 2,602                  | 1,079                  |
| <b>BSS (%)</b>                   | <b>0,519</b>           | <b>0,215</b>           |

**Çizelge 3.11.** Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda tekrar elde edilebilirlik deneyine ait veriler (C:800 µg/mL)

| Teorik Konsantrasyon [C] (µg/mL) | 1. Analist [C] (µg/mL) | 2. Analist [C] (µg/mL) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| 800                              | 802,59                 | 803,45                 |
| 800                              | 801,74                 | 800,89                 |
| 800                              | 796,63                 | 795,77                 |
| <b>Ortalama</b>                  | <b>800,32</b>          | <b>800,03</b>          |
| <b>SS</b>                        | 3,224                  | 3,910                  |
| <b>BSS (%)</b>                   | <b>0,403</b>           | <b>0,489</b>           |

#### 3.1.6.4. Teşhis ve Tayin Sınırları

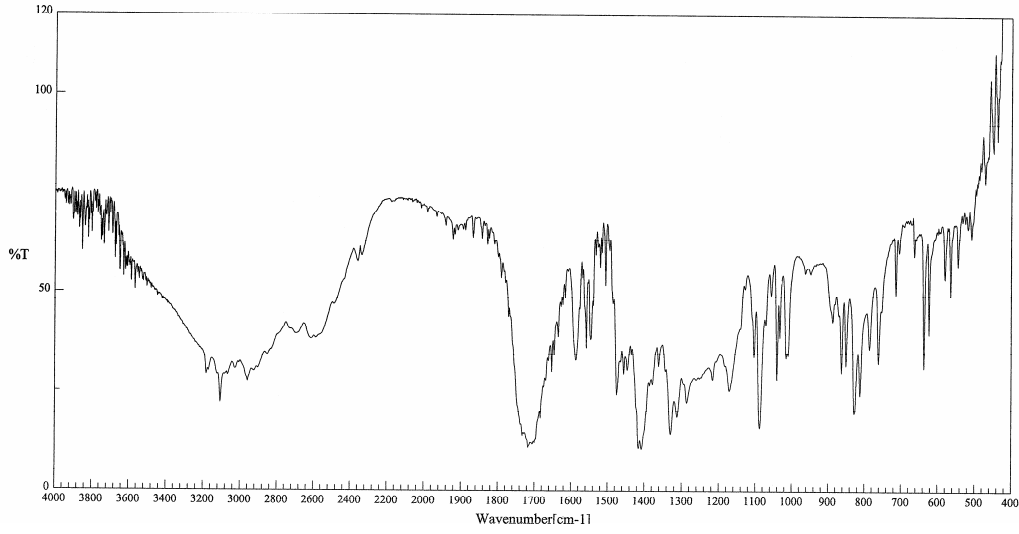
Bölüm 2.2.1.6.4'de anlatıldığı şekilde 50 µL konsantrasyondan hareketle hesaplanan teşhis sınırı (LOD) ve tayin alt sınırı (LOQ) belirlenmiştir. LOD=4,29 µg/ml, LOQ=13,02 µg/ml olarak bulunmuştur.

## 3.2. Etkin Madde - Polimer Etkileşiminin İncelenmesine Ait Bulgular

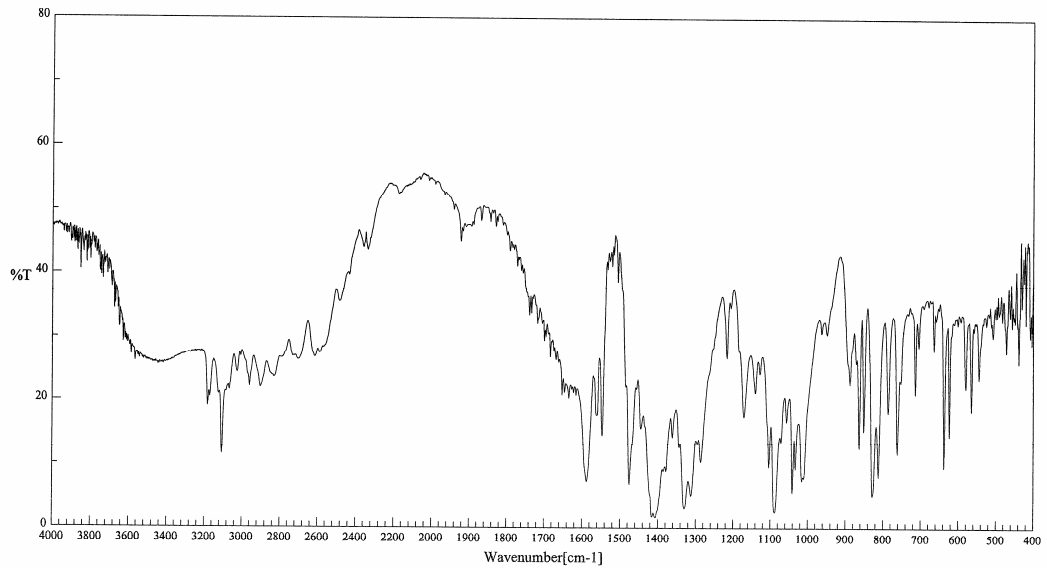
### 3.2.1. IR Analizine Ait Bulgular

#### 3.2.1.1. Etkin Madde - Polimer Karışımlarının IR Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.1’de anlatıldığı gibi hazırlanmış olan etkin madde/polimer (1:1) fiziksel karışımlarının IR spektrumları Şekil 3.8 ve Şekil 3.9 ile verilmiştir.



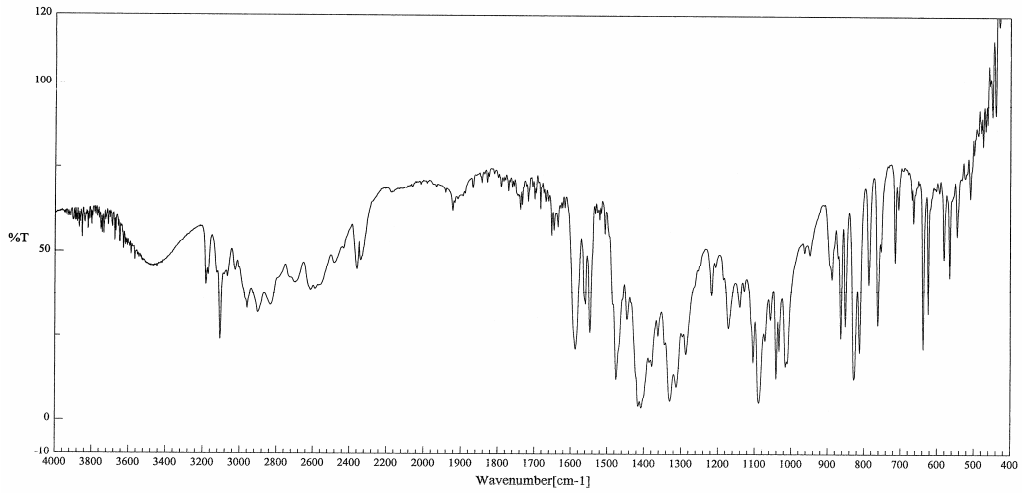
Şekil 3.8. Etkin madde/C974P (1:1) fiziksel toz karışımının IR spektrumu



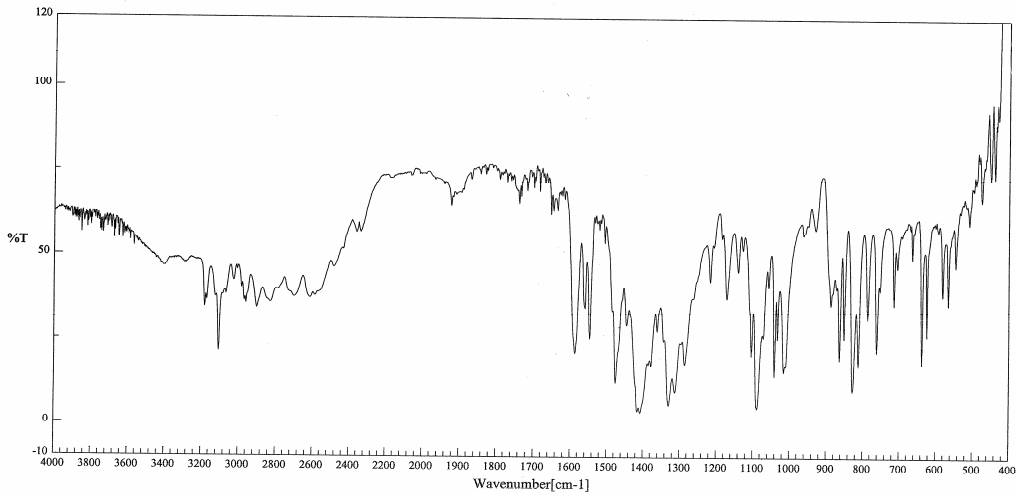
Şekil 3.9. Etkin madde / Polikarbofil (1:1) fiziksel toz karışımının IR spektrumu

### 3.2.1.2. Etkin Madde/HPMC ve Etkin Madde/Mannitol (1:1) Karışımlarının IR Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.1’de anlatıldığı şekilde hazırlanmış olan etkin madde/HPMC ve etkin madde/mannitol fiziksel karışımlarının IR spektrumları Şekil 3.10 ve Şekil 3.11 ile verilmiştir.



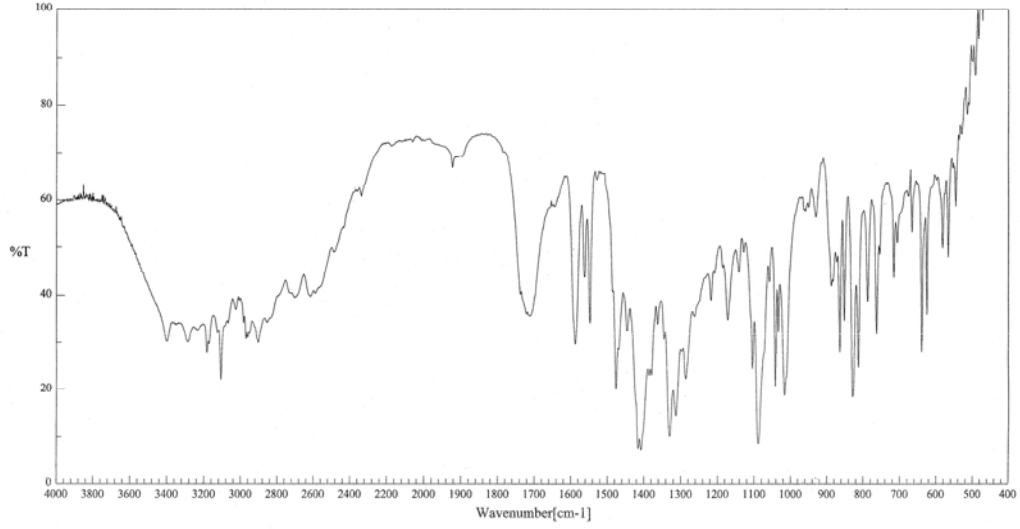
Şekil 3.10. Etkin madde / HPMC (1:1) fiziksel karışımının IR spektrumu



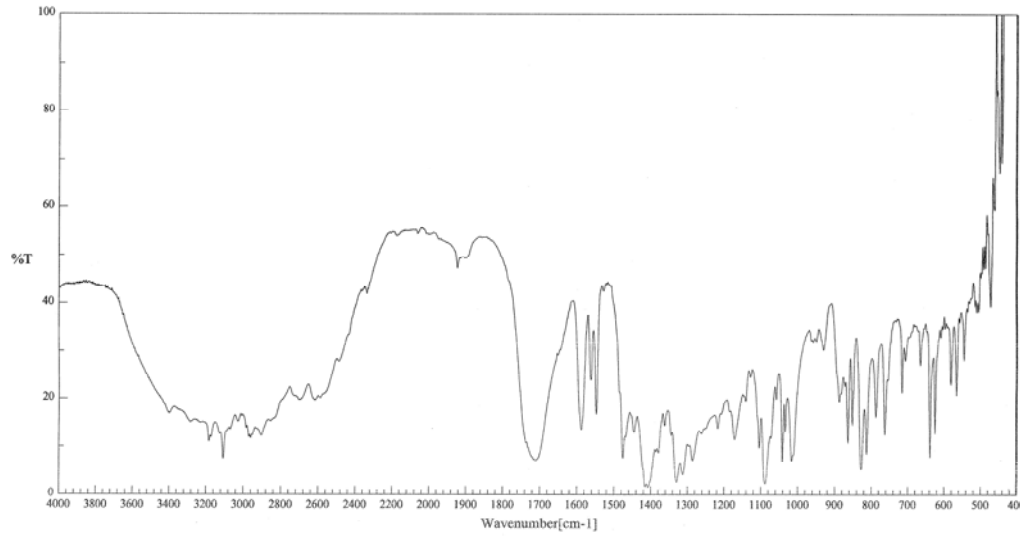
Şekil 3.11. Etkin madde / Mannitol (1:1) fiziksel karışımının IR spektrumu

### 3.2.1.3. Bazı Tablet Formülasyonlarının IR Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.1’de anlatıldığı şekilde belirlenmiş olan tablet formülasyonlarının fiziksel karışımlarının IR spektrumları Şekil 3.12 ve Şekil 3.13 ile verilmiştir.



Şekil 3.12. FA4 kodlu tablet formülasyonun IR spektrumu

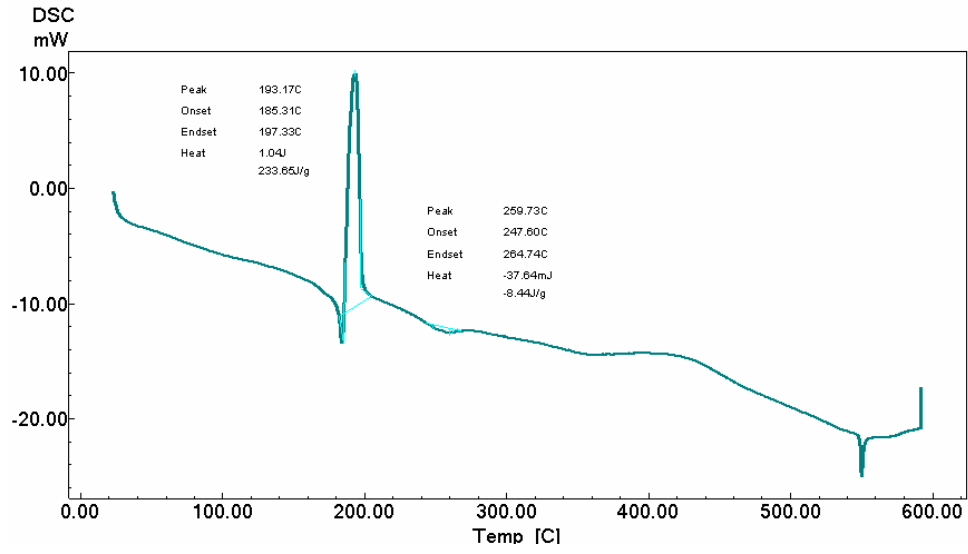


Şekil 3.13. FB4 kodlu tablet formülasyonun IR spektrumu

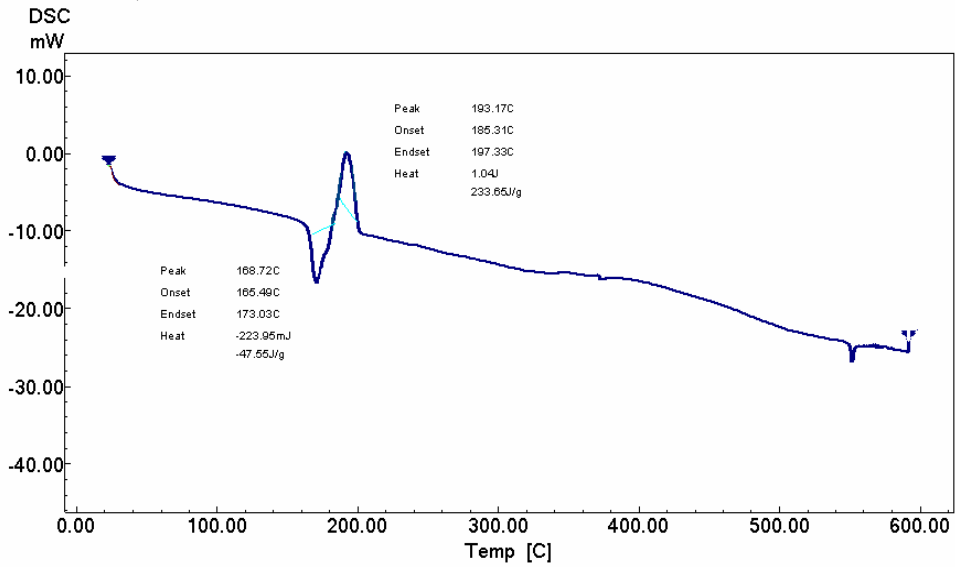
### 3.2.2. DSC Analizine Ait Bulgular

#### 3.2.2.1. Etkin Madde - Polimer Karışımlarının DSC Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.2’de anlatıldığı gibi hazırlanmış olan etkin madde/polimer (1:1) fiziksel karışımlarının DSC termogramları Şekil 3.14 ve Şekil 3.15 ile verilmiştir.



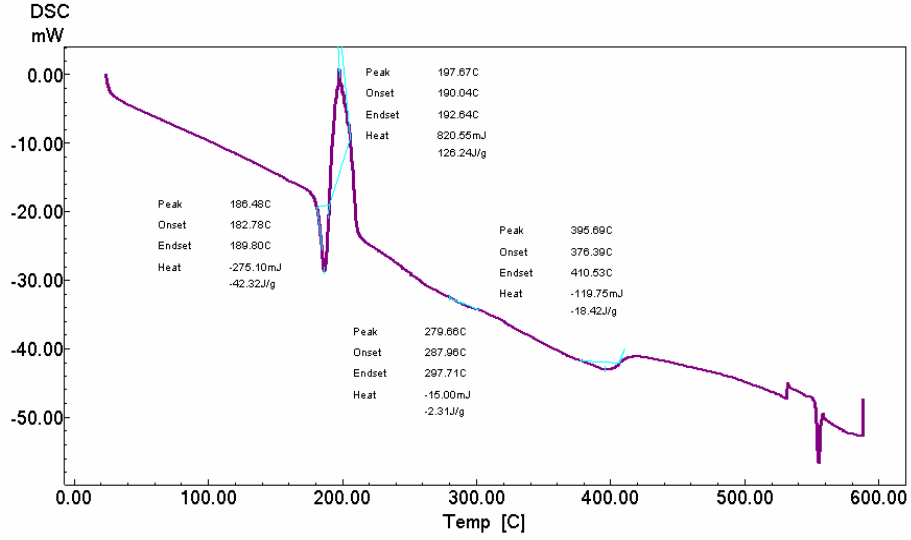
Şekil 3.14. Etkin madde / C974P (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



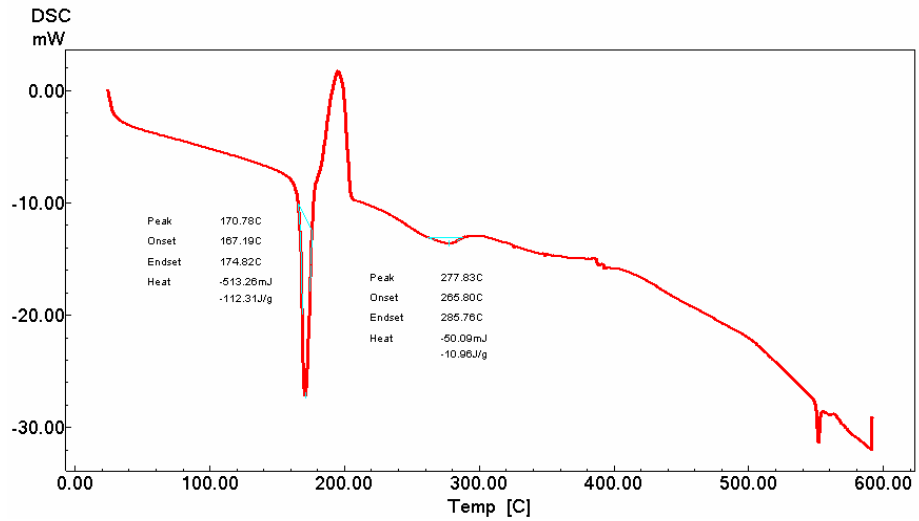
Şekil 3.15. Etkin madde / PCP (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı

### 3.2.2.2. Etkin Madde/HPMC ve Etkin Madde/Mannitol (1:1) Karışımlarının DSC Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.2.' de anlatıldığı gibi hazırlanmış olan etkin madde/HPMC (1:1) ve etkin medde/mannitol (1:1) fiziksel karışımlarının DSC termogramları Şekil 3.18 ve Şekil 3.19 ile verilmiştir.



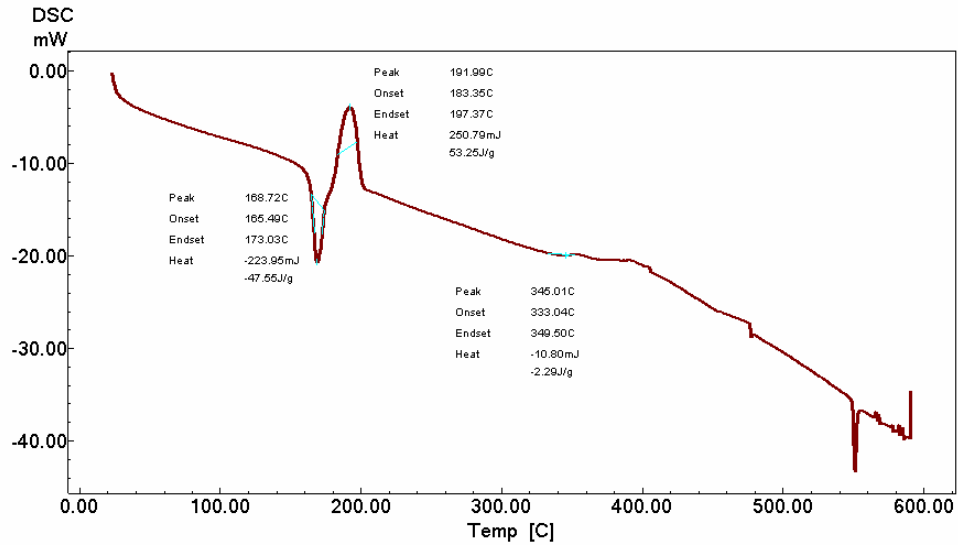
Şekil 3.16. Etkin madde / HPMC (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı



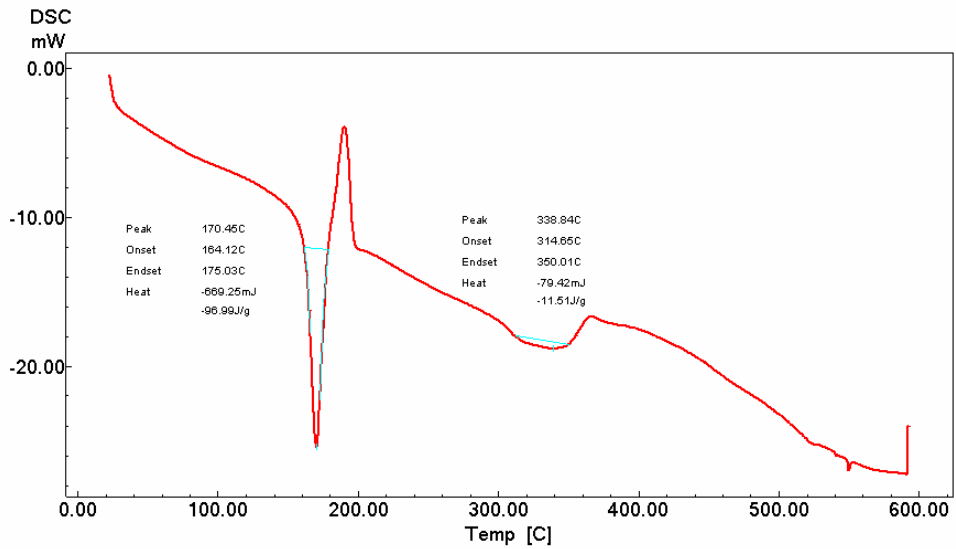
Şekil 3.17. Etkin madde / Mannitol (1:1) fiziksel karışımının DSC termogramı

### 3.2.2.3. Bazı Tablet Formülasyonlarının DSC Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.2.' de anlatıldığı gibi belirlenmiş olan FA4 ve FB4 tablet formülasyonlarının fiziksel karışımlarına ait DSC termogramları Şekil 3.16 ve Şekil 3.17 ile verilmiştir



Şekil 3.18. FA4 kodlu tablet formülasyonunun DSC termogramı

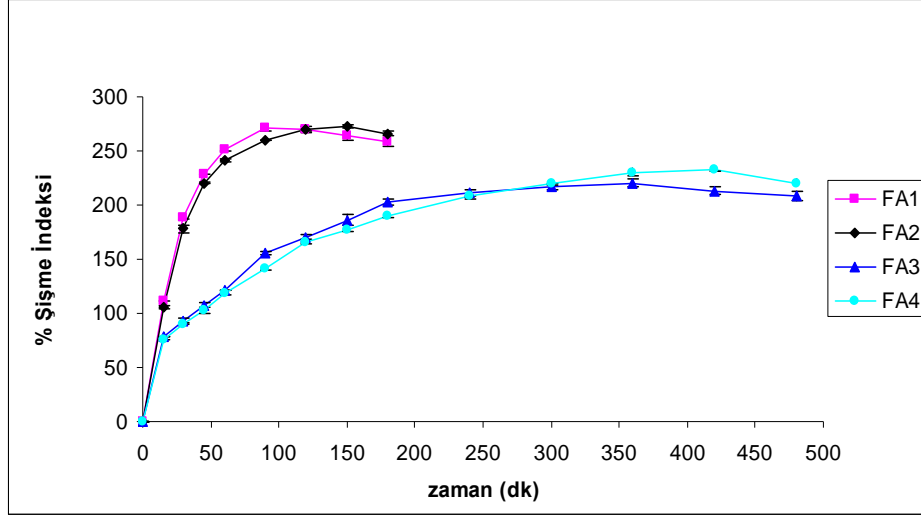


Şekil 3.19. FB4 kodlu tablet formülasyonunun DSC termogramı

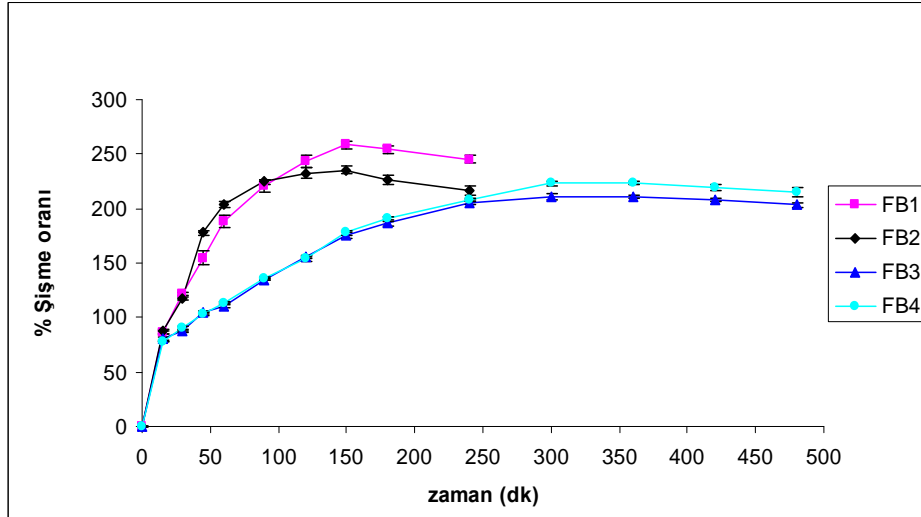
### 3.3. Tabletlerde Şişme Derecelerine Ait Bulgular

#### 3.3.1. Tabletlerde Şişme Derecelerinin Grafikselsel Gösterimi

Bölüm 2.2.4.'te anlatılan yöntemle göre yapılan tabletlerdeki şişme derecesi belirleme çalışmalarının sonuçları Şekil 3.20 ve Şekil 3.21 ile verilmiştir.



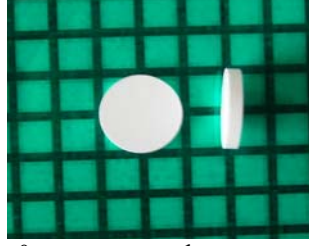
Şekil 3.20. FA kodlu tablet formülasyonlarının şişme derecelerine ait grafik



Şekil 3.21. FB kodlu tablet formülasyonlarının şişme derecelerine ait grafik

### 3.3.2. Tabletlerde Şişme Derecelerinin Görsel Değerlendirmesi

Tabletlerdeki görsel değerlendirmeler için örnek olarak FA4 formülasyonunun 0, 2, ve 4.saatlerdeki şişmiş halinin üstten ve yandan görünüşleri, ayrıca tabletin şişen halinin 6. saatteki yapısal durumu Şekil 3.20' de verilmektedir.



t=0 üstten ve yandan görünüş



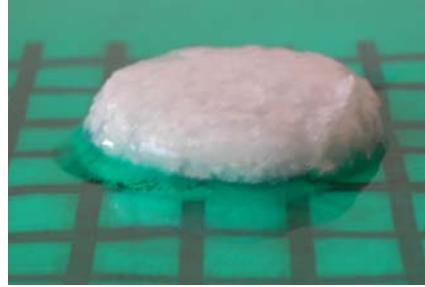
t=2saat üstten görünüş



t=2saat yandan görünüş



t=4 saat üstten görünüş



t=4 saat yandan görünüş



t=6 saat yapısal görünüş

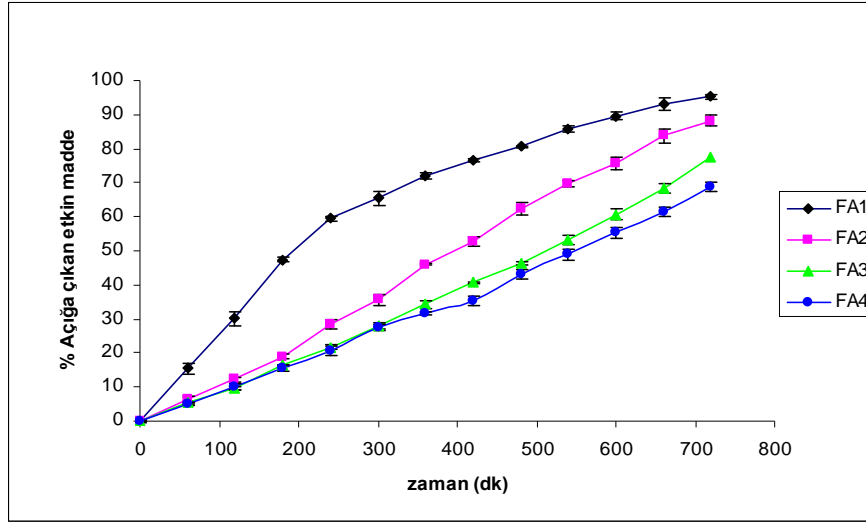
Şekil 3.22. Tabletlerde şişme derecelerinin görsel sunumu

### 3.4. Tabletlerden Etkin Madde Salım Profillerine Ait Bulgular

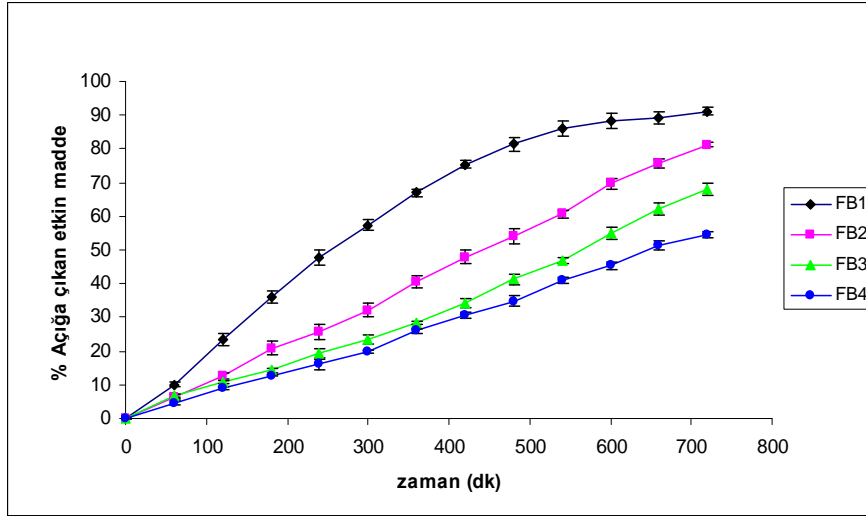
Bölüm 2.2.5.2' de anlatılan yönteme göre yapılan in vitro etkin madde salım çalışmalarına ait sonuçlar Çizelge 3.12, Şekil 3.23 ve Şekil 3.24 ile verilmiştir.

Çizelge 3.12. Mikonazol nitratın (EM\*) FA1-FA4 ve FB1-FB4 kodlu tablet formülasyonlarından salımı

| Zaman (dk) | FA1<br>% Çıkan EM*<br>± SH | FA2<br>% Çıkan EM<br>± SH | FA3<br>% Çıkan EM<br>± SH | FA4<br>% Çıkan EM<br>± SH | FB1<br>% Çıkan EM<br>± SH | FB2<br>% Çıkan EM<br>± SH | FB3<br>% Çıkan EM<br>± SH | FB4<br>% Çıkan EM<br>± SH |
|------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 0          | 0                          | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         |
| 60         | 15,51 ± 1,55               | 6,60 ± 0,56               | 5,32 ± 0,53               | 5,03 ± 0,39               | 10,01 ± 0,67              | 6,52 ± 0,68               | 6,61 ± 0,37               | 4,69 ± 0,67               |
| 120        | 30,12 ± 1,97               | 12,29 ± 0,65              | 9,68 ± 0,10               | 9,99 ± 0,93               | 23,54 ± 1,90              | 12,61 ± 1,06              | 10,80 ± 0,51              | 9,03 ± 0,62               |
| 180        | 47,43 ± 0,74               | 18,91 ± 0,77              | 16,38 ± 0,40              | 15,55 ± 0,92              | 36,09 ± 1,84              | 20,90 ± 2,00              | 14,25 ± 0,61              | 12,63 ± 0,23              |
| 240        | 59,43 ± 0,63               | 28,29 ± 1,32              | 21,66 ± 0,27              | 20,77 ± 1,47              | 47,89 ± 2,34              | 25,68 ± 2,03              | 19,32 ± 1,46              | 16,05 ± 1,48              |
| 300        | 65,44 ± 2,09               | 35,70 ± 1,58              | 28,01 ± 0,76              | 27,47 ± 0,86              | 57,39 ± 1,73              | 32,20 ± 1,85              | 23,32 ± 1,28              | 19,82 ± 0,64              |
| 360        | 72,02 ± 0,99               | 45,90 ± 0,25              | 34,30 ± 0,99              | 31,50 ± 0,50              | 67,02 ± 1,16              | 40,42 ± 1,74              | 28,19 ± 0,42              | 25,91 ± 0,83              |
| 420        | 76,74 ± 0,51               | 52,61 ± 1,45              | 40,67 ± 1,11              | 35,52 ± 1,36              | 75,28 ± 1,11              | 47,89 ± 2,05              | 34,18 ± 1,43              | 30,82 ± 0,88              |
| 480        | 80,72 ± 0,23               | 62,59 ± 1,83              | 46,38 ± 0,35              | 43,12 ± 1,39              | 81,37 ± 2,03              | 54,07 ± 2,05              | 41,26 ± 1,69              | 34,88 ± 1,45              |
| 540        | 85,82 ± 0,80               | 69,76 ± 0,87              | 53,22 ± 0,62              | 48,92 ± 1,49              | 86,11 ± 2,13              | 60,64 ± 1,18              | 46,66 ± 0,92              | 41,10 ± 0,94              |
| 600        | 89,62 ± 1,04               | 75,72 ± 1,89              | 60,72 ± 1,38              | 55,28 ± 1,53              | 88,34 ± 2,17              | 69,62 ± 1,67              | 54,83 ± 1,81              | 45,35 ± 1,02              |
| 660        | 93,01 ± 1,95               | 83,82 ± 1,97              | 68,25 ± 1,47              | 61,36 ± 1,39              | 89,34 ± 1,81              | 75,81 ± 1,41              | 62,09 ± 1,74              | 51,31 ± 1,47              |
| 720        | 95,23 ± 0,55               | 88,28 ± 1,43              | 77,59 ± 1,39              | 68,81 ± 1,29              | 91,13 ± 1,01              | 81,21 ± 0,78              | 68,10 ± 1,76              | 54,50 ± 1,07              |



Şekil 3.23. FA kodlu tablet formülasyonlarının etkin madde salım profillerine ait grafik



Şekil 3.24. FB kodlu tablet formülasyonlarının etkin madde salım profillerine ait grafik

### 3.5. Tabletlerden Etkin Madde Salım Profillerine Ait Kinetik Parametreler

Bölüm 2.2.5.3' de anlatılan yönteme göre değerlendirilen in vitro etkin madde salım profillerine ait kinetik parametreler Çizelge 3.13 ve Çizelge 3.14 ile verilmiştir

Çizelge 3.13. FA1-FA4 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik verileri

| KİNETİKLER     |       | FA1     | FA2     | FA3     | FA4     |
|----------------|-------|---------|---------|---------|---------|
| Sıfır Derece   | $r^2$ | 0,9056  | 0,9969  | 0,9950  | 0,9969  |
|                | $k_0$ | 0,1253  | 0,1289  | 0,1059  | 0,0942  |
|                | n     | 82,748  | 101,75  | 102,59  | 101,34  |
|                | SE    | 5,1740  | 0,9151  | 0,9590  | 0,6699  |
|                | RMS   | 97,430  | 3,048   | 3,348   | 1,6330  |
| Birinci Derece | $r^2$ | 0,9853  | 0,9358  | 0,9256  | 0,9563  |
|                | $k_1$ | 0,0041  | 0,0029  | 0,0019  | 0,0015  |
|                | n     | 4,7220  | 4,8630  | 4,7570  | 4,7030  |
|                | SE    | 0,0634  | 0,0338  | 0,0680  | 0,0416  |
|                | RMS   | 0,0146  | 0,0336  | 0,0168  | 0,0063  |
| Higuchi        | $r^2$ | 0,9751  | 0,9762  | 0,9551  | 0,9618  |
|                | k     | 4,1470  | 4,6090  | 3,7810  | 3,3450  |
|                | n     | -10,703 | -38,653 | -32,861 | -27,875 |
|                | SE    | 0,2095  | 4,4980  | 5,1190  | 4,1640  |
|                | RMS   | 17,662  | 20,880  | 27,043  | 17,892  |
| Peppas         | $r^2$ | 0,4371  | 0,9926  | 0,9981  | 0,9991  |
|                | n     | 0,8797  | 1,0970  | 1,0830  | 0,1049  |
|                | SE    | 1,1340  | 0,0866  | 0,0389  | 0,0251  |
|                | RMS   | 0,1035  | 0,0010  | 0,0003  | 0,0001  |

\*SE: Standart hata

\*\*RMS: Artık kareler toplamı

Çizelge 3.14. FB1-FB4 formülasyonlarından etkin madde çıkışının kinetik verileri

| KİNETİKLER     |       | FB1     | FB2     | FB3     | FB4     |
|----------------|-------|---------|---------|---------|---------|
| Sıfır Derece   | $r^2$ | 0,9342  | 0,9989  | 0,9886  | 0,9963  |
|                | $k_0$ | 0,1316  | 0,1148  | 0,09273 | 0,0769  |
|                | n     | 89,429  | 100,74  | 101,84  | 100,06  |
|                | SE    | 4,4860  | 0,4822  | 1,2760  | 0,6003  |
|                | RMS   | 72,657  | 0,8465  | 5,9220  | 1,3120  |
| Birinci Derece | $r^2$ | 0,9902  | 0,9480  | 0,9351  | 0,9774  |
|                | $k_1$ | 0,0037  | 0,0022  | 0,0015  | 0,0011  |
|                | n     | 4,7460  | 4,7730  | 4,7130  | 4,6610  |
|                | SE    | 0,0465  | 0,0669  | 0,0509  | 0,0213  |
|                | RMS   | 0,0079  | 0,0163  | 0,0094  | 0,0017  |
| Higuchi        | $r^2$ | 0,9790  | 0,9723  | 0,9223  | 0,9576  |
|                | k     | 4,5510  | 4,0700  | 3,2790  | 2,7240  |
|                | n     | -23,131 | -32,885 | -27,767 | -22,589 |
|                | SE    | 4,1600  | 4,2870  | 5,5180  | 3,5790  |
|                | RMS   | 17,861  | 18,970  | 31,419  | 13,220  |
| Peppas         | $r^2$ | 0,9935  | 0,9986  | 0,9811  | 0,9945  |
|                | n     | 1,0590  | 1,0290  | 0,9678  | 1,0060  |
|                | SE    | 0,0973  | 0,0337  | 0,1071  | 0,0594  |
|                | RMS   | 0,0008  | 0,0002  | 0,0021  | 0,0007  |

\*SE: Standart hata

\*\*RMS: Artık kareler toplamı

### 3.6. *Ex Vivo* Mukoadesyon Deneylerine Ait Bulgular

Tabletlerin mukoadesyonunu tayin etmek Bölüm 2.2.6'da anlatılan yöntem kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.15'te yer almaktadır, alıŒmaya ait değerlendirmelerin grafikleri ise Œekil 3.25. ve Œekil 3.26'da verilmiŒtir.

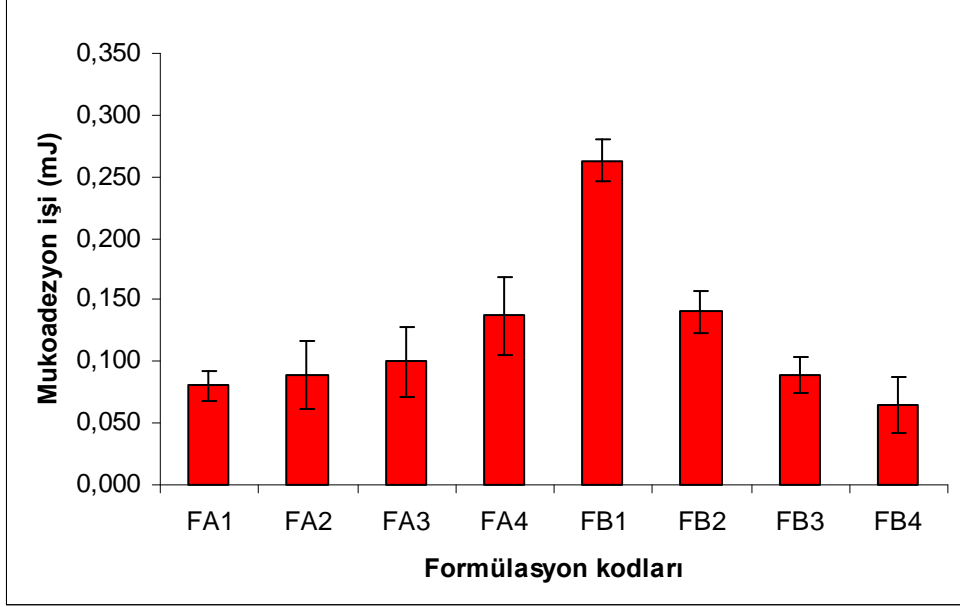
**Çizelge 3.15.** Hazırlanan formülasyonların mukoadazyon işi tayinine ait bulgular

| <b>Kod</b>            | 1<br>N.mm<br>(mJ) | 2<br>N.mm<br>(mJ) | 3<br>N.mm<br>(mJ) | Mukoadazyon İşİ<br>Ortalama*<br>N.mm (mJ) ± SH | Mukoadazyon İşİ<br>Ortalama**<br>mJ/cm <sup>-2</sup> ± SH | Mukoadazyon İşİ<br>Ortalama***<br>N.mm (mJ) ± SH |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|---|--|
| <b>FA<sub>1</sub></b> | 0,076             | 0,104             | 0,062             | 0,072 ± 0,009                                  | 0,040 ± 0,006   | 0.323 ± 0.049                                    |
| <b>FA<sub>2</sub></b> | 0,046             | 0,140             | 0,082             | 0,089 ± 0,027                                  | 0,044 ± 0,014   | 0.357 ± 0.110                                    |
| <b>FA<sub>3</sub></b> | 0,058             | 0,154             | 0,089             | 0,100 ± 0,028                                  | 0,050 ± 0,014   | 0.401 ± 0.113                                    |
| <b>FA<sub>4</sub></b> | 0,201             | 0,109             | 0,102             | 0,137 ± 0,032                                  | 0,068 ± 0,016   | 0.549 ± 0.128                                    |
| <b>FB<sub>1</sub></b> | 0,230             | 0,288             | 0,271             | 0,263 ± 0,017                                  | 0,131 ± 0,009   | 1.052 ± 0.069                                    |
| <b>FB<sub>2</sub></b> | 0,170             | 0,112             | 0,140             | 0,141 ± 0,017                                  | 0,070 ± 0,008   | 0.563 ± 0.067                                    |
| <b>FB<sub>3</sub></b> | 0,115             | 0,065             | 0,089             | 0,090 ± 0,014                                  | 0,045 ± 0,007   | 0.359 ± 0.058                                    |
| <b>FB<sub>4</sub></b> | 0,049             | 0,110             | 0,036             | 0,065 ± 0,023                                  | 0,032 ± 0,011   | 0.260 ± 0.091                                    |

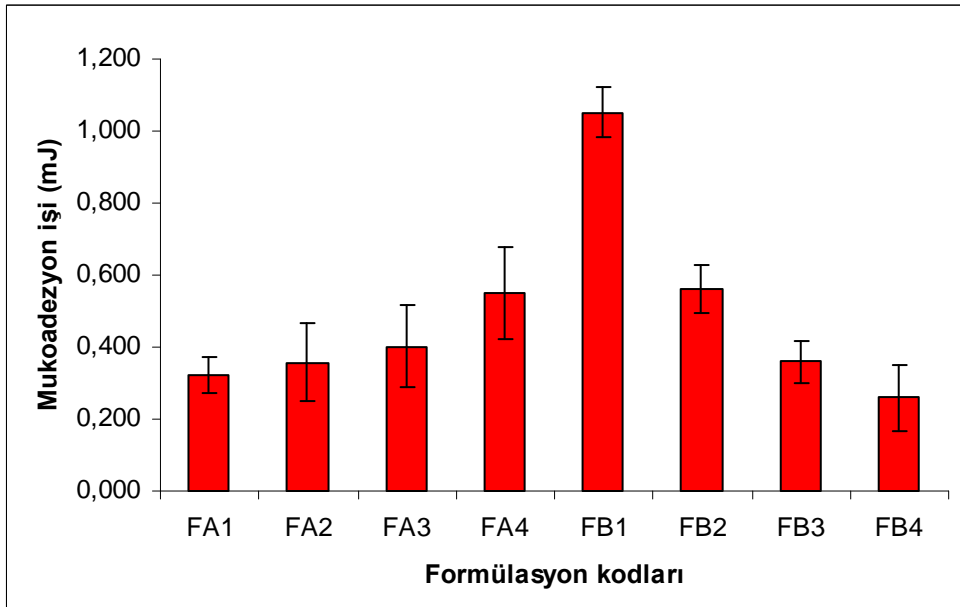
\* 8,0 mm çaplı tabletler ( ALAN= 2,01 cm<sup>2</sup>) için bulunan mukoadazyon işi değerinin ortalaması

\*\* Birim alana (cm<sup>2</sup>) düşen mukoadazyon işi değerinin ortalaması

\*\*\*16,0 mm çaplı tabletler (ALAN= 8,04 cm<sup>2</sup>) için hesaplanan mukoadazyon işi değerinin ortalaması



Şekil 3.25. 8,0 mm çaplı tabletler için bulunan mukoadezyon işi değerlerinin grafiği



Şekil 3.26. 16,0 mm çaplı tabletler için hesaplanan mukoadezyon işi değerlerinin grafiği

## 4. TARTIŞMA

### 4.1. Etkin Maddenin Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Mikonazol nitratın % 35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerinden elde edilen absorban değerleri literatürler ile uyumludur. Bu ortamda etkin maddenin maksimum absorban verdiği dalga boyu, literatürlerde ve kaynak kitaplarda (Clarke's Isolation and Identification of Drugs) çok iyi çözüldüğü belirtilen metanol ortamında maksimum absorban verdiği dalga boyu ile aynıdır (272 nm). Şekil 3.2 ve 3.3'de gösterildiği gibi iki ortamda aynı konsantrasyonda okunan absorbanları çok yakındır. Bu durum tercih edilen ortamın güvenilirliği için önemli bir ölçüttür.

Mikonazol nitratın % 35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içerisinde yapılan kalibrasyon çalışmalarından elde edilen veriler incelendiğinde kalibrasyon denkleminde ait  $r^2$  değerinin yüksek (0,9998) olduğu,  $Sy.x$  değerinin (0,004908) ise düşük olduğu görülmüştür (Şekil 3.4 ve Çizelge 3.1).

Mikonazol nitratın % 35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içerisinde yapılan kalibrasyonunun analitik validasyonunun değerlendirme sonuçları, doğrusallık ve aralığı, doğruluk, kesinlik (tekrarlanabilirlik ve tekrar elde edilebilirlik) açısından kabul edilebilir bulunmuştur.

Doğrusallık ve aralığı için alınan dokuz noktanın verilerinden elde edilen doğruya ait  $r^2$  değerinin yüksek (0,9997) oluşu,  $Sy.x$  değerinin (0,005798) ise düşük oluşu nedeniyle ölçüm yapılacak numune içindeki madde miktarının test sonuçları ile orantılı olacağı tespit edilmiştir (Şekil 3.5 ve Çizelge 3.2).

Bir analitik yöntemin doğruluğu, o yöntem ile elde edilen test sonuçlarının gerçek değerlere yakınlığıdır. Doğruluk, tanımlanan bileşime sahip olan bir ortama, bilinen miktarda ilave edilen analit miktar tayininin yüzde geri eldesi olarak ifade edilmektedir. Etkin maddenin %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda hesaplanan geri elde verilerinin bağıl standart sapma (% BSS) değerlerinin EMEA (European Agency for the evaluation of Medicinal Products) tarafından belirlenen %2'den küçük olma şartına uygun oldukları bulunmuştur (Çizelge 3.3 - 3.5).

Bir analiz yönteminin kesinliği, testin tekrarlanabilirliğinin ve tekrar elde edilebilirliğinin bir ölçüsüdür. Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponunda, iki farklı gün içinde tekrarlanabilirlik, iki farklı analist tarafından da tekrar elde edilebilirlik incelemesi yapılmıştır. Bu deneylerden elde edilen verilerin bağıl standart sapma (% BSS) değerleri %2' den küçük olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.6 - 3.11).

Bir analitik yöntemin teşhis sınırı (LOD) belirtilen deneysel yöntemi kullanarak bir örnek içinde izlenebilecek en düşük analit miktarıdır. Yöntemin tayin sınırı (LOQ) ise belirtilen deneysel yöntem kullanıldığında, kabul edilebilir doğruluk ve kesinlikte etkin maddenin ölçülebilecek en düşük miktarıdır. Mikonazol nitratın %35 dioksan içeren pH 4,5 fosfat tamponu içinde spektrofotometrik olarak izlenebileceği en düşük miktar (LOD) 4,29 µg/ml olarak, doğru ve güvenilebilir bir şekilde ölçülebilecek en küçük miktarı (LOQ) ise 3,02 µg/ml olarak bulunmuştur. Teşhis ve tayin sınırları Çizelge 3.2' de görüldüğü gibi doğrusallık ve aralığını oluşturan alt sınırın oldukça aşağısında yer almaktadır.

Etkin madde saflığının IR spektrumu yardımıyla değerlendirilmesinde, literatürde (Fujii ve ark, 2002) de belirtilen mikonazol nitratın karakteristik IR piklerinden, 1329  $\text{cm}^{-1}$ ' de imidazol (C-N) gerilimi, 1089  $\text{cm}^{-1}$ ' de Aromatik halka-Cl gerilimi ve C=C gerilimi gibi pikler çalışmada yapılan IR spektrofotometrik analiz sonucunda tespit edilmiştir (Şekil 3.1).

Aynı şekilde etkin maddenin saflığının araştırıldığı DSC çalışmalarında mikonazol nitratın erime noktasına karşılık gelen 187,3 °C' de keskin bir endotermik pik mevcuttur. Bu pik Fujii ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada 183 °C' de, Tenjarla ve ark., (1998) yaptığı çalışmada 184,7 °C bulunmuş ve erime derecesi olarak bildirilmiştir.

Maddelerin kristal yapılarını analizinde kullanılan bir yöntem olan X-ışını kırınımı yönteminde de etkin maddenin kristal yapısı keskin pikler olarak kendini göstermektedir. Sonuçların literatürle (Wang ve Cai, 2008) uyumlu olduğu görülmüştür. Etkin maddenin kristal formda olduğu tespit edilmiştir.

## 4.2. Tablet Formülasyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda tablet formülasyonları hazırlanırken, daha önce yapılmış olan farklı mukoadezif dozaj formlarından yola çıkılarak, mukoadezif polimer olarak; Karbopol 974P ve Polikarbofil kullanılmasına karar verilmiştir. Bu adezif polimerlere HPMC ilavesiyle etkin madde salım hızının düzenlenmesi amaçlanmıştır (Bouckaert ve Remon, 1993; Das ve Das, 2004; Valenta, 2005; Ceschel ve ark, 2006).

Tablet formülasyonlarında yer alan polimer ve yardımcı maddelerle etkin maddenin herhangi bir etkileşiminin olup olmadığını incelemek için öncelikle mikonazol nitratın her bir madde ile (1:1) fiziksel karışımları hazırlanmış, IR ve DSC analizleri yapılmıştır. Daha sonra etkin maddenin, iki tablet formülasyonu içindeki IR ve DSC çalışmaları değerlendirilmiştir. Bu iki tablet formülasyonunun seçimi karbopol ve HPMC'yi aynı oranda içerecek şekilde olmuştur. Tabletlerdeki toplam polimer miktarı/mikonazol nitrat (1:1) oranda olduğu için, FA4 ve FBA formülasyonları IR ve DSC analizine örnek olacak şekilde tercih edilmiştir.

IR analizi sonucunda elde edilen IR spektrumlarında mikonazol nitratın karakteristik piklerinin kaybolmadığı, kaymalar olmasına rağmen pik şekillerinde değişim olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuca göre etkin madde ile polimer ve yardımcı maddeler arasında herhangi bir etkileşimin söz konusu olmadığı söylenebilir (Şekil 3.8, Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11, Şekil 3.12, Şekil 3.13)

Mikonazol nitratın formülasyondaki diğer maddelerle etkileşip etkileşmediğine bir de DSC analizi ile bakılmıştır. Elde edilen DSC termogramlarında, etkin madde/C974P karışımında 193,17 °C'de (Şekil 3.14), etkin madde/PCP karışımında 168,72 °C'de (Şekil 3.15), etkin madde/HPMC karışımında 186,48 °C'de (Şekil 3.16), etkin madde/mannitol karışımında 170,78 °C'de (Şekil 3.17), mikonazol nitrate ait olduğu düşünülen keskin endotermik pikler görülmektedir. Ayrıca FA4 ve FB4 tablet formülasyonlarının DSC termogramında sırasıyla; 168,27 °C ve 170,45' de keskin endotermik pikler olduğu gözlenmektedir (Şekil 3.18, Şekil 3.19). Bu termogramlarda piklerinin kaybolmadığı, kaymalar olmasına rağmen pik şekillerinde

değişim olmadığı sonucuyla etkin maddenin formülasyonlar içinde özelliklerini koruduğu düşünülmektedir.

Yapılan şişme derecesi tayini çalışmalarında elde edilen veriler, FA kodlu formülasyonlar için Şekil 3.20'deki, FB kodlu formülasyonlar için Şekil 3.21'deki grafiklerle gösterilmektedir. Karbopol 974P (C974P) ve HPMC'nin değişik oranlarda yer aldığı FA grubu formülasyonlar için, HPMC içermeyen FA1 ya da polimer karışımı içinde % 20 oranında HPMC içeren FA2 formüllerinde şişme çok hızlı gerçekleşmiştir. İkinci saate kadar görülen hızlı su alma olayı, dördüncü saate kadar sabit kalmış ve dördüncü saatten sonra azalmıştır. Bu saatten sonra tablette erozyon başlamış ve tabletin dağılması hızlanmıştır. Tüm polimer karışımı içinde, HPMC'yi sırasıyla % 40, % 50 oranında içeren FA3 ve FA4 kodlu formülasyonlarda ise, FA1 ve FA2' ye göre daha düşük şişme indeksi elde edilmiştir. FA3 ve FA4 formülasyonlarındaki şişme HPMC oranındaki artışa bağlı olarak daha uzun sürede gerçekleşmiştir. Aynı durum FB grubu formülasyonlar için de geçerlidir (Şekil 3.21) FB3 ve FB4 kodlu formülasyonlarda tabletin şişme hızı daha yavaştır ve FB4 kodlu tabletler en uzun süre bütünlüğünü korumuştur (Şekil 3.22). Ancak FB1 ve FB2 formüllerinin şişme indeksinde 150. dakikadan sonra tabletlerde erozyonun başlamasına bağlı olarak % şişme oranında azalma gözlenmiştir.

Bu durum, non-iyonik polimer olan HPMC'nin suyla temasından sonra tablet etrafında bir hayli viskoz bir jel tabaka oluşturması ile açıklanabilir (El-Kamel ve ark, 2002b). Yüksek viskozluğa sahip polimerlerde bu tabaka su penetrasyonu ve erozyona karşı oldukça dayanıklıdır. Çözünen etkin maddenin oluşan jel tabakadan difüzyon ile salınması beklenir ancak jel tabakanın erozyonu da gözlenen bir parametredir. Tablet etrafında oluşan jel tabakanın erozyon hızı şişen polimer sayesinde, jel tabakanın oluşum hızından düşük olunca etkin madde salım hızı yavaşlar (Ceschel ve ark, 2006).

Yapılan etkin madde salım tayini çalışmasının sonucunda, şişmenin en yoğun ve kısa zamanda gerçekleştiği FA1 ve FA2 formülasyonları arasında, FA1 kodlu formülasyondan etkin maddenin çıkışı daha hızlı gerçekleşmiştir (Şekil 3.23). Şişme dereceleri birbirine çok yakın olan FA1 ve FA2 formüllerinden, tüm polimer karışımı içinde % 20 oranında HPMC içeren FA2 formülünde, HPMC varlığına bağlı olarak

tablet çevresinde oluşan viskoz jel tabaka nedeniyle çıkışın yavaşladığı düşünülmektedir. Sadece az miktardaki HPMC katkısının açığa çıkan etkin madde miktarı-zaman ilişkisinde FA2 kodlu tabletin daha doğrusal bir profil göstermesine neden olduğu düşünülmektedir.

Yine C974P içeren formülasyonlardan FA3 ve FA4 kodlu formülasyonların şişme değerlerinin FA1 ve FA2 formüllerinden daha düşük olmasına paralel olarak daha yavaş bir etkin madde çıkışı tespit edilmiştir (Şekil 3.23). Ancak yine şekilden görüldüğü gibi FA3 ve FA4 formüllerinin çıkış profilleri birbirine çok yakındır. Bu sonuçlar artan HPMC miktarıyla etkin madde çıkışının yavaşlatılabileceğini göstermiştir (Ceschel ve ark, 2006).

PCP içeren FB grubu formülasyonlarında bu durum kendini daha belirgin şekilde ortaya koymaktadır. PCP' yi tek başına içeren FB1 formülünden etkin madde çıkışı başlangıç değerlerinde 360. dakika dahil doğrusal gibi gözükmesine rağmen, tabletteki etkin madde çözüldükçe, ilerleyen saatlerde yavaşlayan etkin madde salım profiline dönüşmüştür. Aynı grup formüllerin, tüm polimer karışımı içinde artan miktarlarda (% 20, % 40, % 50) HPMC içeren (FB2, FB3, FB4) kodlu formüllerinden etkin madde çıkışı, HPMC artışına bağlı olarak azalmıştır (Şekil 3.24).

Çizelge 3.13 ve 3.14' e bakıldığında profillerde gözlenen bu doğrusallık, sıfır derece kinetiğinde esas olan determinasyon katsayısı ( $r^2$ ); C974P ve PCP yalnız başına içeren FA1 ve FB1 formülleri haricinde diğer formülasyonlarda yüksek değerlere ulaşmıştır. Sıfır derece kinetik için elde edilen determinasyon katsayısı ( $r^2$ ) değerleri; FA2 (0,9969), FA3 (0,9950), FA4 (0,9969), FB2 (0,9989), FB3 (0,9886), FB4 (0,9963) formülasyonları için etkin madde salımının sıfır derece kinetiğe çok yaklaştığını göstermektedir.

Korsmeyer-Peppas kinetik modeli değerlendirmelerinde; literatürde (Korsmeyer ve ark, 1983) belirtilen  $n$  üssel değerinin 0,5'e yaklaştığı durumlarda difüzyon kontrollü salıma (Fickian),  $n$  değerinin 0,5 ve 1,0 arasında olduğu ( $0,5 < n < 1,0$ ) durumlarda anomali (non-Fickian) salım gerçekleştiği ve salımın difüzyon ve matris erozyonunun ortak kontrolünde olduğu,  $n$  değerinin 1'e eşit olduğu durumlarda ise

( $n = 1,0$ ) sıfır derece kinetiğine (Case II transport) uyum gösterdiği ve yine bazı kaynaklarda bu durumun etkin maddenin çıkışının matrisin erozyonu ile gerçekleştiği belirtilmiştir ( Akbari ve ark., 2004, Singla ve ark., 2000).

Çizelge 3.13 ve 3.14' teki sonuçlara bakıldığında, Korsmeyer-Peppas kinetik modeline göre yapılan değerlendirmelerde, n değerinin; FA2 (1,0970), FA3 (1,0830), FA4 (0,1049), FB2 (1,0290), FB3 (0,9678), FB4 (1,0060) formülasyonları için 1'e çok yakın bulunduğu, bu durumun sıfır derece kinetik değerlendirmelerindeki bu formülasyonlardan elde edilen yüksek  $r^2$  değerlerini açıkladığı söylenebilir.

Şişme oranı ve şişme süresi mukoadezyon değerlendirmelerinde de önemlidir. Çünkü mukoadezif sistemin şişmesi başladıktan kısa süre sonra adezyon gerçekleşmekte, maksimum adezyonu sağlamak için adezif sistemin optimum hidrasyonu gerekmektedir (Baloğlu ve ark., 2006).

Ex vivo mukoadezyon çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre ana polimer olarak C974P içeren FA grubu tabletlerde formülasyona HPMC artan miktarlarda eklendikçe mukoadezyon işinde bir artış görülmüştür (Çizelge 3.15, Şekil 3.25 ve Şekil 3.26). Ancak FA grubu tabletlerin kendi içinde görülen bu artışın, yapılan tek yönlü ANOVA testinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

PCP içeren FB grubu tabletlerde ise formülasyona HPMC eklendikçe mukoadezyon işinin düştüğü gözlenmiştir (Çizelge 3.15, Şekil 3.25 ve Şekil 3.26). HPMC içermeyen FB1 kodlu formülasyondan en yüksek mukoadezyon işi elde edilmiş ve bu yüksek değer grup içindeki FB2, FB3, FB4 kodlu tabletlerden elde edilen mukoadezyon değerlerinden anlamlı olarak farklı çıkmıştır ( $p<0,05$ ). Fakat PCP ile tüm polimer karışımı içinde sırasıyla %20, %40 ve %50 HPMC içeren FB2, FB3, FB4 kodlu tabletlerden elde edilen mukoadezyon değerleri kendi içlerinde farklı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu istatistiksel sonuçlar, 8,0 mm' lik tabletlerden elde edilen ve 16,0 mm' lik tabletler için yeniden bulunan mukoadezyon işi değerleri için aynı bulunmuştur.

Literatürlerde belirtildiği gibi (Das ve Das, 2004) PCP' nin mukoadezif özelliğinin C974P'den ve HPMC'den yüksek olduğu söylenmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiştir.

C974P ve PCP şişme yeteneği performansının formülasyonlara HPMC eklenmesiyle düzenlendiği görülmüştür. HPMC' nin suda iyi çözünen bir polimer olması sayesinde tabletlere sıvı girişini artırdığı ve gerekli polimer ağının oluşumunun ayarlanmasını sağladığı düşünülmektedir. Bu durum yapılan çalışmalarda da öne sürülmektedir (Nafee ve ark., 2004) ve karbopol/ HPMC polimer karışımlarının mukoadezif ilaç taşıyıcı sistemler olarak tercih edilmesinde en önemli etken olmuştur (Agarwal ve Mishra, 1999; Fabregas ve Garcia, 1995).

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Model etkin madde olarak mikonazol nitratin kullanıldığı mukoadezif vajinal tablet formülasyonlarının değerlendirildiği bu çalışmada sonuç olarak;

Geliştirilen mukoadezif tablet formülasyonlarında C974P ve PCP' nin tek başına kullanıldığı formülasyonlarda şişmenin hızlı gerçekleştiği ve şişme derecesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Formülasyonlardaki HPMC miktarı arttıkça tabletin daha yavaş şiştiği ve daha uzun süre bütünlüğünü koruduğu gözlenmiştir. HPMC miktarındaki artış etkin maddenin salım süresini uzatmış ve salım miktarını düzenlemiştir. Tüm formülasyonlar şişen sistemler olarak davranmışlardır. Etkin madde tableten salımının difüzyona daha baskın olarak erozyon ile gerçekleştiği yapılan kinetik hesaplamalar sonucunda bulunmuştur. HPMC' nin varlığı tabletlerin salım profillerini sıfır derece salım kinetiğine çok yaklaştırmıştır.

Bunun yanında HPMC, C974P ve PCP' nin mukoadezyonunu artırmamış ancak tabletlerin kararlı mukoadezyon göstermelerinde olumlu sonuç vermiştir. Ex vivo mukoadezyon deneyi çalışmaları PCP ve HPMC karışımlarının kullanıldığı tabletlerin vajinal mukoadezyon için uygun adezif özellik gösterdiği söylenebilir.

Tüm bu bulgular ışığında bu çalışma bize bu konuda yeni ufuk açmakta, tek tabakalı olup salım ve mukoadezyon açısından olumlu sonuçlar elde edilen bu mukoadezif tablete bir alternatif olarak, bu tür bir mukoadezif tablet yerine; çift tabakalı adezif tablet olarak hazırlanma, tabakalardan birinin etkin maddenin geciktirilmiş salımına olanak sağlayacak şekilde tasarlanması, diğer tabakanın ise, etkin maddenin hemen salınmasını (IR) temin edecek şekilde düzenlenmesi bu çalışmanın devamı açısından bizim için önemli bir süreçtir.

## ÖZET

### Mukoadezif Polimerlerle Antifungal Etkili Vajinal Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi

Bu çalışmanın amacı uygun şişme özelliği gösteren ve vajinal mukozada uzatılmış etki sağlayacak süre kalabilen, vajinal mantar enfeksiyonlarının lokal tedavisi için mukoadezif mikonazol nitrat tablet formülasyonları hazırlamaktır.

Bu amaca yönelik olarak, farklı oranlarda poliakrilik asit polimerleri ve selüloz türevi içeren 100 mg mikonazol nitrat tabletleri, Karbopol 974P ve PCP ile HPMC kullanılarak hazırlanmıştır. Tabletlerin vajinal mukoadazyonu TA-XT *Plus* texture analyser cihazıyla ölçülerek bulunmuştur.

Elde edilen verilere göre, vajinal mukoza üzerinde en yüksek mukoadazyon değeri FB1 kodlu, PCP'nin mukoadezif polimer olarak tek başına kullanıldığı formülasyonla elde edilmiştir. PCP içeren tabletlerin adezyonu, polimer karışımındaki HPMC oranının artışına bağlı olarak azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Diğer taraftan, polimer karışımındaki HPMC oranına bağlı olarak C974P içeren tabletlerdeki mukoadazyonun artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tablet formülasyonlarından etkin madde salım hızının HPMC miktarı ile değiştiği bulunmuştur. HPMC miktarındaki artış etkin madde salım hızının azalmasına neden olmuştur. Bu sonuç HPMC' nin jel oluşturucu ve viskozluk artırıcı özelliğine bağlanabilir.

Etkin madde salım hızları farklı kinetik modellere göre değerlendirilmiştir. En yüksek  $r^2$  değerleri, sıfır derece kinetikle elde edilmiştir. Bu sonuçlar Korsmeyer-Peppas eşitliğinden elde edilen  $n$  değerleriyle de uyum göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler** : Hidroksipropil metilselüloz, Karbopol, Mikonazol nitrat, Mukoadazyon, Vajinal ilaç uygulaması

## SUMMARY

### **Development of antifungal vaginal tablet formulations based on mucoadhesive polymers**

The aim of this study was to prepare miconazole nitrate mucoadhesive tablet formulations that possess appropriate swelling properties, stay on the vaginal mucosa for adequate time to provide prolonged drug release for the local treatment of vaginal fungal infections.

In respect to the aim of the study, 100 mg miconazole nitrate tablets including different ratios of polyacrylic acid polymers such as carbopol 974 (C974P), polycarbophil (PCP) and hydroxypropyl methylcellulose Methocel (K15M) were prepared. The *ex vivo* vaginal mucoadhesion of the prepared formulations was investigated measuring the adhesiveness of the tablets by TA-XT *Plus* texture analyser.

Based on the obtained data, the highest mucoadhesion on the (cow) vaginal mucosa was obtained from tablet formulation (FB1) containing PCP alone as mucoadhesive polymer. The adhesion of the tablets containing PCP decreased significantly depending on the increasing ratio of HPMC in polymer mixture ( $p < 0.05$ ). On the other hand, the increase in HPMC ratio in the polymer mixture increased the mucoadhesion of the tablets containing C974P however it was not significant statistically ( $p > 0.05$ ).

The drug release rates from the tablet formulations were found to be influenced with the amount of HPMC. The increase in the amount of HPMC resulted with a decrease in the release rate of drug. This result could be attributed to the gel forming and viscosity increasing property of HPMC.

The drug release rates were evaluated for different kinetic models. The highest  $r^2$  results were obtained from zero order kinetic and these result were correlated with the  $n$  results of the Korsmeyer-Peppas equation.

**Key Words** : Carbopol, Hydroxypropyl methylcellulose, Miconazole nitrate,  
Mucoadhesion, Vaginal drug delivery

## KAYNAKLAR

- ACARTÜK, F., (2007). Vajinal İlaç Sistemleri. Modern Farmasötik Teknoloji. *Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını No:1* sf: 379-378
- ADRIAENS, E., AMEYE, D., DHONDT, M. M., FOREMAN, P., REMON, J. P., (2003). Evaluation of the mucosal irritation potency of cospray dried Amioca/poly(acrylic acid) and Amioca/Carbopol 974P mixtures, *J. Control. Release*, **88**: 393– 399.
- AGARWAL, V., MISHRA, B. (1999). Design, development, and biopharmaceutical properties of buccoadhesive compacts of pentazocine. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25(6)**: 701–709.
- AGARWAL, R., KATARE, O.P., (2002) Preparation and in vitro evaluation of miconazole-nitrate loaded topical lipozoms. *Pharmaceutical Technology*, 48-60
- AKBARI, J., NOKHODCHI, A., FARID, D., ADRANGUI, M., SIAHI-SHADBAD, M.R., SAEEDI, M., (2004) Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers *IL FARMACO* **59**: 155–161
- ALAM, M.A., AHMAD, F.J., KHAN, Z.I., KHAR, R.K., ALI, M., (2007). Development and evaluation of acid-buffering bioadhesive vaginal tablet for mixed vaginal infections. *AAPS PharmSciTech.*, 8(4): Article 109 Erişim: (<http://www.aapspharmstech.org>).
- ALEXANDER, N.J., BAKER, E., KAPTEIN, M., KARCK, U., MILLER, L., ZAMPAGLIONE, E., (2004). Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility*, **82**: 1-12
- ALI, J., KHAR, R., AHUJA, A., KALRA, R., (2002). Buccoadhesive erodible disk for treatment of oro-dental infections: design and characterisation. *Int. J. Pharm.*, **283**: 93–103
- ANLAR, Ş., ÇAPAN, Y., GÜVEN, O., GÖĞÜŞ, A., DALKARA, T., HINCAL, A., (1994). Formulation and in vitro- in vivo evaluation of buccoadhesive morphin sulfate tablets. *Pharm. Res.* **11(2)**: 231-236
- BALOĞLU, E., ÖZYAZICI, M., HIZARCIOĞLU, S.Y., KARAVANA, H.A., (2003). An invitro investigation for vaginal biadhese formulations: Bioadhesive properties and swelling states of polmer mixtures. *Il Farmaco*, **58**: 391-396
- BALOĞLU, E., ÖZYAZICI, M., HIZARCIOĞLU, S.Y., ŞENYİĞİT, T., ÖZTURT, D., PEKÇETİN, Ç., (2006). Bioadhesive controlled release systems of ornidazole of vaginal delivery. *Pharm. Dev. and Technology*, **11**: 477-484
- BARULLO, V., BERTHOLET, P., HASSONVILLE, H., (2004). Effect of ternary compounds on the formation of miconazole/cyclodextrin inclusion complexes by means of supercritical carbon dioxide. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 7(3): 378-388

- BERNKOP-SCHNÜRCH, A., (2005). Thiomers: a new generation of mucoadhesive Polymers. *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**: 1569-1582.
- BETAGERI, G.V., DESHMUKH, D., GUPTA, R.B., (2001). Oral sustained-release bioadhesive tablet formulation of didanosine. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **27**: 129-136.
- BİLENSOY, E., ROUF, M.A., VURAL, İ., ŞEN, M., HINCAL, A.A., (2006). Mucoadhesive, thermosensitive, prolonged-release vaginal clotrimazole:  $\beta$ -cyclodextrin complex. *AAPS PharmSci.*, **7(2)**: Article 38
- BONFERONI, M.C., GIUNCHEDI, P., SCALIA, S., GOSSI, S., SANDRI, G., CAMELLA, C., (2006). Chitosan Gels for the Vaginal Delivery of Lactic Acid: Relevance of Formulation Parameters to Mucoadhesion and Release Mechanisms. *AAPS PharmSci.*, **7(4)**: Article 104
- BOUCKAERT, S., TEMMERMAN, M., VOORSPOELS, J., VAN, K.H., REMON, J.P., DHONT, M., (1995). Preliminary efficacy study of a bioadhesive vaginal metronidazole tablet in the treatment of bacterial vaginosis. *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**: 970-971
- BROMBERG, L.E., BUXTON, D.K., FRIEDMAN, P.M., (2001). Novel periodontal drug delivery system for treatment of periodontitis. *J. Controlled Release* **71**: 251-289.
- CESCHEL, G.C., MAFFEI, P., BORGIA, S.L., RONCHI, C., (2001a). Design and evaluation of a buccal adhesive hydrocortisone acetate (HCA) tablets. *Drug Deliv.* **8**: 161-171.
- CESCHEL, G.C., MAFFEI, P., BORGIA, S.L., RONCHI, C., ROSSI, S., (2001b). Development of a mucoadhesive dosage form for vaginal administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27(6)**: 541-547.
- CESCHEL, G.C., MAFFEI, P., BORGIA, S.L., (2004) Design and evaluation of a new mucoadhesive bilayered tablet containing nimesulide for buccal administration. *Drug Deliv.* **11**: 225-230.
- CESCHEL, G.C., BERGAMANTE, V., CALABRESE, V., BİSERNİ, S., (2006). Design and evaluation in vitro of controlled release mucoadhesive tablets containing chlorhexidine *Drug Dev. Ind. Pharm.* **32**: 53-61
- CEVHER, E., TAHA, M.A.M., ORLU, M., ARAMAN, A., (2008) Evaluation of mechanical and mucoadhesive properties of clomiphene citrate gel formulations containing carbomers and their thiolated derivatives. *Drug Delivery*, **15**: 57-67
- CHANG, J.Y., OH, Y.K., KONG, H.S., KIM, E.J., JANG, D.D., NAM, K.T., KIM, C.K., (2002). Prolonged antifungal effects of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. *J. Controlled Rel.* **82**: 39-50.

- CHICKERING III, D.E., MATHIOWITZ, E., (1999). Definations, mechanisms and theories of bioadhesion. In: *Bioadhesive Drug Delivery Systems Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Ed.: E. Mathiowitz, D. E. Chickering III, C.M. Lehr. New York: Markel Decker, Inc. p.: 1-10.
- CHIEN, Y.W., LEE, C.H., (2006). Drug Delivery: Vaginal Route. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed: J. Swarbrick. Third Ed. 1(1): p:1339 - 1361  
Erişim: <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713172974>
- Clarke's Isolation and Identification of Drugs (in pharmaceuticals, body fluids and post mortem material) , (1986). Second Edition. Ed.: A.C. Moffat. London, The Pharmaceutical Pres, p: 784-785
- ÇALIŞ, S., ŞUMNU, M., HINCAL, A., (1994). Vajinal yolla kullanılan topik ilaç őkikilleri, formülasyonları, uygulamaları ve kontrolleri. *FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi*, **19**: 85-95.
- ÇAPAN, Y., (2002). Mukozaya yapışan sistemler. Kontrollü Salım Sistemleri, Ed.: A.Z. Gürsoy, İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:1 s: 177-196
- COSTA, P., LOBO, J.M.S., (2001), Modeling and comparison of dissolution profiles *Eur. J. Pharm. Sci.* **13**: 123-133
- DAS, N.G., DAS, S.K., (2004). Development of mucoadhesive dosage forms of buprenorphine for sublingual drug delivery. *Drug Delivery*, **11**: 89-95
- EL-KAMEL, A., SOKAR, M., NAGGAR, V., GAMAL S.A., (2002). Chitosan and sodium alginate based bioadhesive vaginal tablets. *AAPS PharmSci.*, **4(4)**: Article 44
- European Pharmacopeia 5<sup>th</sup> Edition (2005). Council of Europe, 67075 Strasbourg, Cedex, France
- FABREGAS, J.L., GARCÍA, N. (1995). In-vitro studies on buccoadhesive tablet formulations of hydrocortisone hemisuccinate. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21 (14)**: 1689–1696
- FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H., MCCAUL, F., HOGAN, J.E., EDGAR, P.J., (1987). Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, **40**: 223–234.
- FRANCOIS, M., SNOECKX, E., PUTTEMAN, P., WOUTERS, F., E.D. PROOST, DELAET, U., PEETERS, J., BREWSTER, M.E. (2003). A Mucoadhesive, cyclodextrin-based vaginal cream formulation of itraconazole. *AAPS PharmSci* 2003; **5(1)**: Article .
- FROMTLING, R.A., (1988). Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clinical Microbiology Reviews*, **1(2)**: 187-217
- FUJII, M., BUYUKTİMİN, S., BUYUKTİMİN, N., RYTTİNG, J.H. (2002) Enhancement of skin permeation of miconazole by phospholipid and dodecyl 2-(N,N-dimethylamino)propionate (DDAIP) *Int. J. Pharm.*, **234**: 121–128

- GENÇ, L., OĞUZLAR, C., GÜLER, E., (2000). Studies on vaginal bioadhesive tablets of acyclovir. *Pharmazie*, **55**: 297-299
- GHELARDI, E., TAVANTI, A., LUPETTI, A., CELANDRONI, F., BOLDRINI, E., CAMPA, M., SENES, S., (1998). Control of candida albicans murine vaginitis by topical administration of polycarbophil-econazole complex. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **42(9)**: 2434–2436
- GIRON, D., (2006). Thermal Analysis of Drugs and Drug Products. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Ed: J. Swarbrick. Third Ed. 1(1): p:3726 - 3751  
Erişim: <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713172974>
- GÜRSOY, A., BAYHAN, A., (1992). Testing of drug release from bioadhesive vaginal tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18(2)**: 203-221
- [http://www.colorcon.com/pharma/mod\\_rel/methocel/literature/hydroph\\_matrix\\_broch.pdf](http://www.colorcon.com/pharma/mod_rel/methocel/literature/hydroph_matrix_broch.pdf)
- <http://www.pharmainfo.net/reviews/carbopol-and-its-pharmaceutical-significance-review>
- <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/monistat3creamcomposite.htm>
- HUSSAIN, A., AHSAN, F., (2005). The vagina as a route for systemic drug delivery  
*J. Controlled Rel.*, **103**: 301-313.
- ICH Guideline. (2005). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1), Erişim: <http://www.ich.gov./LOB/mediaMEDIA417.pdf>.
- İKİNCİ, G., ŞENEL, S., WILSON, C.G., ŞUMNU, M., (2004). Development of a buccal bioadhesive nicotine tablet for smoking cessation. *Int. J. Pharm.*, **227**: 173-178.
- KARASULU, H.Y., TANERİ, F., SANAL, E., GÜNERİ, T., ERTAN, G., (2002). Sustained release bioadhesive effervescent ketoconazole microcapsules tableted for vaginal delivery. *J. Microencapsulation*, **19(3)**: 357-362
- KARASULU, H.Y., HİLMİOĞLU, S., METİN, D.Y., GÜNERİ, T., (2004). Efficacy of a new ketoconazole bioadhesive vaginal tablet on *Candida albicans*. *Il Farmaco*, **59**: 163-167.
- KAST, C.E. VALENTA, C., LEOPOLD, M., BERNKOP-SCHNURCH, A., (2002). Design and in vitro evaluation of a novel bioadhesive vaginal drug delivery system for clotrimazole. *J. Controlled Rel.*, **81**: 347-354.
- KHUTORYANSKIY, V.V., (2007). Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.*, **334**: 15–26
- KIM, H., FASSIHI, R., (1997). Application of a binary polymer system in drug release rate modulation 1. Characterization of release mechanisms. *Journal Pharmaceutical Sciences*, **86(3)**: 316-322
- KINSMAN, O.S., COLLARD, A.E., SAVAGE, T.J. (1986) Ketoconazole in experimental vaginal candidosis in rats. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **30(5)**: 771-773

- KORSMEYER, R.W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N.A., (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, **15**: 25-35
- LEJOYEUX, F., PONCHEL, G., WOUESSIDJEW, D., PEPPAS, N.A., DUCHENE D., (1989). Bioadhesive tablets, influence of the testing medium composition on bioadhesion. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15(12)**: 2037-2048
- LEVY, T., YAIRI, Y., BAR-HAVA, I., SHALEV, J., ORVIETO, R., BEN- RAFAEL, Z., (2000). Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids*, **65**: 645-649
- MAGGI, L., MASTROMARINO, P., MACCHIA, S., BRIGIDI, P., PIROVANO, F., MATTEUZZI, D., CONTE, U., (2000). Technological and biological evaluation of tablets containing different strains of lactobacilli for vaginal administration. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**: 389-395.
- MANDAL, T. K., (2000). Swelling-controlled release system for the vaginal delivery of miconazole. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**: 337-343.
- MANGAZBAEVA, R.A., MUN, G.A., NURKEEVA, Z.S., KHUTORYANSKIY, V.V. (2006). Interpolymer complexes of hydroxy-propylmethylcellulose with polycarboxylic acids in aqueous solutions. *Polymer International*, **55**: 668-674
- Martindale 34<sup>th</sup> Edition, The Extra Pharmacopeia (2005)
- MINGHETTI, P., COLOMBO, A., MONTOVARI, L., GOETA, G.M., GOMBUS, F., (1998). Buccoadhesive slow-release tablets of acritretin: design and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* **169**: 195-202
- MOHAMMED, F.A., KHEDR, H., (2003). Preparation and in vitro / in vivo evaluation of the buccal bioadhesive properties of slow-release tablets containing miconazole nitrate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29(3)**: 321-337.
- MUNASUR, A.P., PILLAY, V., CHETTY, D.J., GOVENDER, T., (2006), Statistical optimisation of the mucoadhesivity and characterisation of multipolymeric propranolol matrices for buccal therapy. *Int. J. Pharm.*, **323**: 43-51
- NAFEE, N.A., ISMAIL, F.A., BORAIE, N. A., MORTADA, L .M., (2004) Mucoadhesive Delivery Systems. I. Evaluation of Mucoadhesive Polymers for Buccal Tablet Formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30(9)**: 985-993
- NAGAI, T., (1985). Adhesive topical drug delivery systems. *J. Controlled Rel.*, **2**: 121-134.
- NEVES, J., BAHIA, M.F., (2006). Gels as vaginal drug delivery systems. *Int. J. Pharm.*, **318**: 1-14.
- OWENS, T.S., DANSEREAU, R.J., SAKR, A., (2005). Development and evaluation of extended release bioadhesive sodium fluoride tablets. *Int. J. Pharm.* **288**: 109-122

- PATEL, V.M., PRAJAPATI, B.G., PATEL, M.M., (2007). Formulation, Evaluation, and Comparison of Bilayered and Multilayered Mucoadhesive Buccal Devices of Propranolol Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*, **8(1)**: Article 22
- PAVELIC, Z., SKALKO-BASNET, N., FILIPOVIC-GRCIC, J., MARTINAE, A., JALSENJAK, I., (2005). Development and in vitro evaluation of a liposomal vaginal delivery system for acyclovir. *J. Controlled Rel.*, **106**: 34-43.
- PEREZ-MARCOS, B., FORD, J.L., ARMSTRONG, D.J., ELLIOTT, P.N.C., ROSTRON, C., HOGAN, J.E., (1994). Release of propranolol hydroxide from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose and carbopol 974. *Int. J.Pharm.*, **111**: 251–259.
- PEREZ-MARCOS, B., FORD, J.L., ARMSTRONG, D.J., ELLIOTT, P.N.C., ROSTRON, C., HOGAN, J.E., (1996). Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing hydroxypropyl -methylcellulose K4M and carbopol 974. *J. Pharm. Sci.*, **85(3)**: 330–334.
- PERIOLI, L., AMBROGI, V., RUBINI, D., GIOVAGNOLI, S., RICCI, M., BLASI, P., ROSSI, C., (2004). Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. *J. Controlled Rel.*, **95**: 521-533.
- PONCHEL, G., TOUCHARD, F., WOUESSIDJEWE, D., DUCHENE, D., PEPPAS, N.A., (1987). Bioadhesive analysis of controlled-release systems. III. Bioadhesive and release behaviour of metranidazole-containing poly(acrylic acid)-hydroxypropyl methylcellulose systems. *Int. J. Pharm.*, **38**: 65-70
- PRUDAT-CHRISTIAENS, C., ARNAUD, P., ALLAIN, P., CHAUMEIL, J.C., (1996). Aminophylline bioadhesive tablets attempted by wet granulation. *Int. J.Pharm.*, **141**: 109-116.
- SHARMA, G., JAIN, S., TIWARY, A.K., KAUR, G., (2006). Once daily bioadhesive vaginal clotrimazole tablets: Design and evaluation. *Acta Pharm.*, **56**: 337-345.
- SINGLA, M., CHAWLA, A., SINGH, A.,(2000). Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26(9)**: 913–924.
- SMART, J.D., (2005). The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**: 1556-1568.
- SOUTO, E.B., WISSING, S.A., BARBOSA, C.M., MULLER, R.H., (2004). Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *Int. J. Pharm.*, **278**: 71-77.
- SUDHAKAR, Y., KUOTSU, K., BANDYOPADHYAY, A.K., (2006). Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less efficient drugs. *J. Controlled Rel.*, **114**: 15-40.
- TANG, X., WANG, J., (2008). A novel bioadhesive effervescent tablet for, vaginal delivery: design, in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.*, **350**: 181-187

- TAYLAN, B., ÇAPAN, Y., GÜVEN, O., KEŞ, S., HINCAL, A.A., (1996). Design and evaluation of sustained release and buccal adhesive propranolol hydrochloride tablets. *J. Controlled Rel.*, **38**: 11-20
- TENJARLA, S., PURANAJOTI, P. KASINA, R., MANDAL, (1998)T. Preparation, Characterization, and evaluation of miconazole-cyclodextrin complexes for improved oral and topical delivery. *J. Pharm Sci.*,**87(4)**: 425-429
- THIRAWONG, N., NUNTHANID, J., PUTTIPIPATKHACHORN, S., SRIAMORNSAK, P., (2007). Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using texture analyzer *Eur. J. of Pharm. Biopharm.*, **67**:132–140
- THOMAS, J.B., PEPPAS, N.A., (2006) Adhesives. In: *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. Ed.: G. Wnek, G. L. Bowlin 1(1) p: 1-7  
Erişim: <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713172959>
- USP, The United States Pharmacopeia 24, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Inc.
- VALENTA, C., KAST, C., HARICH, I., BERNKOP-SCHNURCH, A., (2001). Development and in vitro evaluation of a mucoadhesive vaginal delivery system for progesterone, *J. Controlled Release* **77**: 323–332.
- VALENTA, C., (2005). The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**: 1692-1712.
- VASIR, J.K. TAMBWEKAR, K.. GARG, S, (2003) Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *Int. J. Pharm.* **255**: 13– 32.
- VELASCO, M. V., FARD, J. L., ROWE, P., RAJABI-SIAHBOOMI, A. R., (1999). Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Controlled Rel.*, **57**: 75-85
- VERMANI, K., GARG, S., (2000). The scope and potential of vaginal drug delivery *Pharm. Sci. Technol. Today*, **3**: 359–364.
- VERMANI, K., GARG S, ZANEVELD L., (2002). Assemblies for in vitro measurement of bioadhesive strength and retention characteristics in simulated vaginal environment. *Drug Dev Ind Pharm.* **28**: 1133-1146.
- VEUBA, M.L., VEIGA, F., SOUSA, J.J., PINA, M.E., (2005). Compatibility studies between ibuprofen or ketoprofen with cellulose ether polymer mixtures using thermal analysis. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **31**: 943-949
- WANG, J.H., CAI, Z., (2008). Investigation of inclusion complex of miconazole nitrate with  $\beta$ -cyclodextrin, *Carbohydrate Polymers*, **72**: 255–260

WEIDNER, J., (2002). Improved therapy for yeast infection through use of mucoadhesive thermosensitive gels. *Drug Delivery Technology*, **7(24)**: 1230- 1231

YAMSANI, V.V., GANNU, R., KOLLI, C., RAO, B.M.E., YAMSANI, M. R., (2007) Development and *in vitro* evaluation of buccoadhesive carvedilol tablets. *Acta Pharm.*, **57**: 185-197

YONG, C. S., JUNG, J. H., RHEE, J. P., KIM, C. K., CHOI, H. G., (2001). Physicochemical characterisation and evaluation of buccal adhesive tablets containing omperazole. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **27**: 447–455.

YÜKSEL, N., DİNÇER, T., BAYKARA, T., (1996). Interaction between nifedipine hydrochloride and polymeric microspheres for a controlled release systems. *Int. J. Pharm.*, **140**: 145-154

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı soyadı:** Aslıhan Hilal Kurtoğlu

**Doğum yeri:** Konya, 1980

**Uyruğu:** TC

**Adres:** A.Ü. Eczacılık Fakóltesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

**Tel:** 0 312 203 31 56

**GMS:**0 532 51746 92

### **Eğitim durumu:**

**2004-2008 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi:** Tezli Yüksek lisans

**2000-2004 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi:** Lisans

**1991-1998 Konya Meram Anadolu lisesi:** Orta öğrenim

### **Katıldığı Sempozyumlar:**

- 8<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS 8<sup>th</sup> ).  
13-16 Haziran 2006, Ankara, Türkiye
- 13<sup>th</sup> International Pharmaceutical Technology Symposium (IPTS 13<sup>th</sup> ).  
10-13 Eylül 2006, Antalya, Türkiye
- 8<sup>th</sup> International Conference of the European Chitin Society (EUCHIS'07).  
8-11 Eylül 2007, Antalya, Türkiye
- Kontrollü Salım Sistemleri 5. Sempozyumu. 26 Ekim 2007, İstanbul,  
Türkiye

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

- TÜFTAD (Türkiye Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği)