

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL BİLEŞENLER İÇEREN BİYOPOLİMERİK LİF
TRANSDERMAL YAMALARIN HAZIRLANMASI
KARAKTERİZASYONU VE YAMA BİLEŞİMİNİN
DONEPEZİL HCl SALINIMINA ETKİSİ

Deniz EKŞİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Bölümü Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Danışman

Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK

Eş Danışman

Doç. Dr. Emel AKYOL

Haziran, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOĞAL BİLEŞENLER İÇEREN BİYOPOLİMERİK LİF
TRANSDERMAL YAMALARIN HAZIRLANMASI
KARAKTERİZASYONU VE YAMA BİLEŞİMİNİN DONEPEZİL
HCI SALINIMINA ETKİSİ**

Deniz EKŞİ tarafından hazırlanan tez çalışması 03.06.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimya Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Doç. Dr. Emel AKYOL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Eş-Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Yavuz SALT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARAIŞMAİLOĞLU ELİBOL
Türk Alman Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK ve Eş-Danışmanım Doç. Dr. Emel AKYOL sorumluluğunda tarafımda hazırlanan “Doğal Bileşenler İçeren Biyopolimerik Lif Transdermal Yamaların Hazırlanması Karakterizasyonu ve Yama Bileşiminin Donepezil HCl Salınımına Etkisi” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Deniz EKŞİ

İmza



Bu çalışma, “Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü’nün FBA-2021-4491” numaralı projesi ile desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Bu araştırma sürecinde, değerli danışmanlarım Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK'e ve Doç. Dr. Emel AKYOL'a, bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyerek sağladıkları katkılardan dolayı içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım süresince bana destek olan ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.



Deniz EKŞİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Araştırması.....	4
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	8
2.2 Kontrollü İlaç Salınım Yolları	9
2.3 Transdermal Yama.....	11
2.4 Transdermal Salımda Kullanılan Penetrasyon Artırıcı Maddeler.....	13
2.5 Transdermal Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları.....	14
2.6 Kontrollü İlaç Salım Kinetik Modelleri	14
2.6.1 Sıfırıncı Dereceden Kinetik Model.....	15
2.6.2 Birinci Dereceden Kinetik Model.....	16
2.6.3 Higuchi Kinetik Model	16
2.6.4 Korsmeyer-Peppas Kinetik Model.....	17
2.7 Deri Hakkında Genel Bilgiler	17
2.7.1 Deri Üzerinden Etkin Maddelerin Geçiş Yolları	19
3 ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ	20
3.1 Elektroeğirme Yöntemi İle Nanolif Üretimi.....	20
3.2 Elektroeğirme Yöntemini Etkileyen Parametreler.....	21
3.2.1 Çözelti Parametreleri	21
3.2.2 Proses Parametreleri	22
3.2.3 Ortam Parametreleri.....	23
4 MATERYAL VE YÖNTEM	25
4.1 Kullanılan Kimyasallar	25
4.2. Çözelti Dökümü ile Transdermal Filmlerin Hazırlanması	26
4.3 Elektroeğirme ile Transdermal Yamaların Hazırlanması	27

4.4 Transdermal Yamaların Karakterizasyonu	29
4.4.1 Film Kalınlıkları	29
4.4.2 Stabilite Analizleri	29
4.4.3 Renk Ölçümü	30
4.4.4 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi	30
4.4.5 Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)	30
4.5 İlaç Salım Deneyleri	31
4.5.1 Donepezil HCl İlaç Etkin Maddesinin Konsantrasyonunun Ölçülmesi	31
4.6 Kontrollü İlaç Salım Kinetiklerinin İncelenmesi	32
5 BULGULAR	33
5.1 Transdermal Yama Kalınlıkları	33
5.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi Analizleri (FT-IR)	34
5.3 Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri (SEM)	35
5.4 Stabilite Testi	36
5.5 Transdermal Film ve Yama Bileşimlerinin İlaç Salınımına Etkisi	39
5.6 İn vitro İlaç Salım Deney Sonuçları ve Kinetik Modeller	44
5.6.1 Film Salım Sonuçları	44
5.6.2 Biyopolimerik Lif Yapısının DNP-HCl İlaç Salınımına Etkisi	47
6 SONUÇ	53
KAYNAKÇA	55
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	64

SİMGE LİSTESİ

L	Açıklık-Koyuluk
R ₀	Başlangıçtaki İlaç Konsantrasyonu
K ₁	Birinci Derece Kinetik Salım Sabiti
K _H	Higuchi Modeli Salım Kinetiği Sabiti
W ₀	İlacın Salım Sistemindeki Başlangıç Miktarı
f _t	İlaç Salım Oranı
a	Kırmızılık-Yeşillik
n	Korsmeyer-Peppas İlaç Salım Katsayısı
mV	Milivolt
K	Orantı Sabiti
K ₀	Salım Oranı Ya Da Sıfırıncı Dereceden Salım Sabiti
b	Sarılık-Mavilik
H	Sistem Üzerindeki Toplam İlaç Salım Miktarı
W _t	t Anında İlacın Salım Sistemindeki Miktarı
R	Toplam Kalan İlaç Miktarının Yüzdesi

KISALTMA LİSTESİ

DC	Doğru Akım
DNP-HCl	Donepezil HCl
FTIR	Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
PCL	Poli(E-Kaprolakton)
SC	Stratum Corneum
SG	Stratum Granülozum
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Kandaki ilaç derişiminin değişimi (İmren & Gümüşderelioğlu, 2001).....	9
Şekil 2.2 Kontrollü ilaç salınım sistemleri.....	9
Şekil 2.3 Kontrollü ilaç salınım yöntemleri.....	10
Şekil 2.4 Transdermal yama çeşitleri; (a) tek katmanlı ilaçlı yapışkan yama, (b) çok katmanlı ilaçlı yapışkan yama, (c) Rezervuar yama, (d) Matris yama (Di Stefano vd., 2012; Paginadenursing, 2020)	13
Şekil 2.5 Deri tabakalarının şematik görünüşü.....	18
Şekil 2.6 Deriden geçiş yolları (a) hücrelerarası geçiş, (b) hücreleriçi geçiş ve (c) Polar yol (Lane, 2013).....	19
Şekil 3.1 Elektroğirme yönteminin şematik gösterimi.....	20
Şekil 4.1 Transdermal filmlerin hazırlanmasına yönelik deneysel prosedürün şematik sunumu.....	27
Şekil 4.2 Transdermal yamaların elektroğirme cihazı ile üretilmesi	29
Şekil 4.3 Hunter lab renk skalası (Rosentrater & Evers, 2018).....	30
Şekil 4.4 İn vitro salım deney düzeneği.....	31
Şekil 4.5 Donepezil HCI kalibrasyon doğrusu	32
Şekil 5.1 Elektroğirme yöntemi ile hazırlanan transdermal yamalara ait FT-IR spektrumları	35
Şekil 5.2 İlaçlı ve ilaçsız transdermal yamaların SEM görüntüleri	36
Şekil 5.3 Toplam renk değişimi (ΔE)	39
Şekil 5.4 Transdermal filmlerin pH 7,4 ortamında zamana karşı % ilaç salınımı	40
Şekil 5.5 Transdermal yamaların pH 7,4 ortamında zamana karşı % ilaç salınımı	41
Şekil 5.6 Sıfırncı derece kinetik modelleme.....	44
Şekil 5.7 Birinci derece kinetik modelleme.....	45
Şekil 5.8 Higuchi kinetik modelleme	45
Şekil 5.9 Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme	46
Şekil 5.10 Sıfırncı derece kinetik modelleme.....	48
Şekil 5.11 Birinci derece kinetik modelleme.....	48
Şekil 5.12 Higuchi kinetik modelleme	49
Şekil 5.13 Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar	25
Tablo 5.1 Çözelti dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerin kalınlıkları ve görselleri.....	33
Tablo 5.2 Elektroğirme yöntemi ile hazırlanan transdermal yamaların kalınlıkları ve görselleri	34
Tablo 5.3 Üretilen transdermal yamaların L, a, b ve ΔE değerleri.....	37
Tablo 5.4 Farklı PCL oranlarının ilaç salınımına etkisi.....	42
Tablo 5.5 Penetrasyon artırıcıların ilaç salınımına etkisi	42
Tablo 5.6 Farklı bamyâ tohumu tozu ve farklı borik asit oranlarının ilaç salınımına etkisi.....	43
Tablo 5.7 PK-15a kodlu transdermal yamanın ilaç salınımına etkisi	44
Tablo 5.8 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları	46
Tablo 5.9 Korsmeyer-Peppas kinetik değerleri	47
Tablo 5.10 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları	50
Tablo 5.11 Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme değerleri.....	51

Doğal Bileşenler İçeren Biyopolimerik Lif Transdermal Yamaların Hazırlanması Karakterizasyonu ve Yama Bileşiminin Donepezil HCl Salınımına Etkisi

Deniz EKŞİ

Kimya Mühendisliği Bölümü Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK

Eş-Danışman: Doç. Dr. Emel AKYOL

Günümüzde, ilaç tedavilerinin etkinliğini artırmak ve yan etkileri minimize etmek amacı ile geliştirilen kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, önemli bir araştırma ve geliştirme alanını oluşturmaktadır. Bu sistemler, geleneksel ilaç dağıtım yöntemlerine kıyasla daha spesifik ve özelleştirilmiş bir yaklaşım sunarak tedavi süreçlerini iyileştirmeyi hedeflemektedir. Nanoteknoloji ve biyomalzemeler gibi yenilikçi teknolojilerin entegrasyonu ile şekillenen bu sistemler, ilaçların vücuda etkin bir şekilde salınımını sağlarken aynı zamanda hastalara da konforlu bir tedavi süreci sunmaktadır. Bu çalışmada, elektroğirme ve solvent dökme yöntemi olmak üzere iki farklı teknik ile Alzheimer tedavisinde kullanılan donepezil hidroklorür (DNP-HCl) ilacını içeren transdermal yamalar hazırlanmıştır. Transdermal yama içerisindeki DNP-HCl ilacının kontrollü ilaç salınım karakteristiği, insan derisini simüle eden Franz difüzyon hücresi kullanılarak araştırılmış ve ilaç salınım oranları UV spektrometresi ile belirlenmiştir. Hazırlanan transdermal yamalar fiziksel özellikleri kalınlık, renk, zeta potansiyel ve stabilite analizleri ile, yapısal özellikleri Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi ile,

morfolojik özellikleri elektron taramalı mikroskop (SEM) ile karakterize edilmiştir. Çözelti dökme yöntemi ile film şeklinde hazırlanan transdermal yamalarda polisakkarit esaslı biyoyumlu monomerler olarak pektin ve guar gum, plastikleştirici olarak gliserol, antibakteriyel özelliğinden dolayı borik asit kullanılmış ve kullanılan maddelerin yapı içerisindeki oranlarının çeşitlendirilmesi ile ilaç salınımını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Çeşitli oranlarda pektin ve guar gum kullanılarak hazırlanan polisakkarit esaslı yamalarda en yüksek salınım %2 pektin, %0,1 borik asit, %2 gliserol ve %1,43 DNP-HCl içeren yamada 8 saat sonunda % 47,19 olarak belirlenirken en düşük salınım ise %2 guar gum, %0,1 borik asit, %2 gliserol ve %1,43 DNP-HCl içeren yamada % 10,67 olarak tespit edilmiştir. Polisakkarit olarak kullanılan monomerin türünün ve yama bileşiminin ilaç salınımını etkilediği ayrıca pektin oranının azalması ile ilaç salınımının arttığı görülmüştür. Elektroçirme yöntemi ile hazırlanan biyopolimerik liflerden oluşan transdermal yamalarda biyoyumlu polimer olarak Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), doğal bileşenler olarak da antibakteriyel ajan borik asit, antioksidan içeriğine sahip bamyacı tohumu tozu, penetrasyon artırıcı nane yağı, sarı kantaron yağı, transcutol kullanılmıştır. Transdermal yamayı oluşturan bileşenlerin oranları ve ilaç konsantrasyonu çeşitlendirilerek ilaç salınımına etkisi araştırılmış ve hem yama bileşiminin hem de yamaya yüklenen ilaç konsantrasyonunun yamanın fiziksel ve kimyasal özelliklerini üzerinde etkili olduğu görülmüştür. En yüksek ilaç salınım %5 PCL, %0,035 bamyacı tohumu tozu, %0,035 borik asit, %2 DNP-HCl içeren yamada 24 saat sonunda %96,42 olarak belirlenmiştir. Her iki yöntemle hazırlanan transdermal yamalar için ilaç salınım profilleri Sıfırinci derece, Birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Modeller arasında transdermal yamalar için en uygun modelin Korsmeyer-Peppas modeli olduğu belirlenmiş ve bu model için salınım kinetik değerleri bulunmuştur. Ayrıca biyoyumlu polimerler ile film ve biyolif yapısında hazırlanan transdermal yamaların içerdiği doğal bileşenlerin stabiliteyi olumsuz etkilemediğini, biyolif yapıdaki yamalarda bileşimin optimize edilmesi ile DNP-HCl salınımının etkili bir şekilde kontrol edebileceğini ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Transdermal yama, biyopolimerik lif, elektroçirme, kinetik model, donepezil hidroklorür (DNP-HCl).

Preparation and Characterization of Biopolymeric Fiber Transdermal Patches Containing Natural Ingredients and Effect of Patch Composition on Donepezil HCl Release

Deniz EKŞİ

Department of Chemical Engineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. İlknur KÜÇÜK

Co-supervisor: Assoc. Prof. Emel AKYOL

Nowadays, controlled drug delivery systems, developed to enhance the effectiveness of drug therapies and minimize side effects, constitute an important area of research and development. These systems aim to improve treatment processes by providing a more specific and customized approach compared to traditional drug delivery methods. Shaped by the integration of innovative technologies such as nanotechnology and biomaterials, these systems ensure the efficient release of drugs into the body while simultaneously offering patients a comfortable treatment experience. In this study, transdermal patches containing donepezil hydrochloride (DNP-HCl), a drug used in the treatment of Alzheimer's disease, were prepared using two different techniques: electrospinning and solvent casting. The controlled drug release characteristics of DNP-HCl in the transdermal patch were investigated using a Franz diffusion cell simulating human skin, and drug release rates were determined by UV spectrometry. The prepared transdermal patches were physically characterized by thickness, color, zeta potential, and stability analysis, structurally by Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy, and morphologically by scanning electron microscopy (SEM). Transdermal patches prepared in film form by the solution casting method utilize pectin and guar gum as biocompatible

polysaccharide-based monomers, glycerol as a plasticizer, and boric acid for its antibacterial properties. The investigation focuses on how varying the proportions of these components within the structure affects drug release. In polysaccharide-based patches prepared with various ratios of pectin and guar gum, the highest release was observed in the patch containing 2% pectin, 0.1% boric acid, 2% glycerol, and 1.43% DNP-HCl, reaching 47.19% after 8 hours, while the lowest release was recorded in the patch containing 2% guar gum, 0.1% boric acid, 2% glycerol, and 1.43% DNP-HCl, with a release rate of 10.67%. It was observed that the type of monomers used as polysaccharide and the composition of the patch affected the drug release and drug release increased with decreasing pectin content. Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) was used as a biocompatible polymer in transdermal patches composed of biopolymeric fibers prepared via the electrospinning method. Additionally, natural ingredients including boric acid as an antibacterial agent, okra seed powder with antioxidant properties, peppermint oil as a penetration enhancer, St. John's wort oil, and transcutool were incorporated. The effect of varying the ratios and drug concentrations of the components of the transdermal patch on drug release was investigated and it was observed that both the composition of the patch and the drug concentration loaded into the patch were effective on the physical and chemical properties of the patch. The highest drug release was 96.42% after 24 hours for the patch containing 5% PCL, 0.035% okra seed powder, 0.035% boric acid, 2% DNP-HCl. The drug release profiles of transdermal patches prepared by both methods were examined using the zeroth order, first order, Higuchi, and Korsmeyer-Peppas kinetic models. The release kinetic values were determined based on the Korsmeyer-Peppas model, which was chosen as the most suitable for transdermal patches. It has also been demonstrated that the natural components present in transdermal patches prepared with biocompatible polymers in both film and biofiber structures do not adversely affect stability. Furthermore, it has been revealed that effective control of donepezil hydrochloride release can be achieved by optimizing the composition of patches in the biofiber structure.

Keywords: Transdermal patch, biopolymeric fiber, electrospinning, kinetic model, donepezil hydrochloride (DNP-HCl).

1 GİRİŞ

Sağlık, insan yaşamının sürdürülmesinde ve yaşam kalitesinin korunmasındaki en önemli unsurdur. Günümüzde hastalıkların tedavisinde ve iyileşme sürecinde hem tedavinin etkinliğini artırmaya hem de hastaya daha konforlu bir tedavi süreci sağlamaya yönelik yapılan çalışmalar önemini korumaktadır (Yanık, 2021; Yorulmaz & Erdem, 2021).

Geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan ilaçların oral, intramüsküler enjeksiyon yada damar yolu ile uygulanmasında ilacın plazma düzeyi hızla artarak belirli bir süre boyunca etkili doz seviyesinde kalmakta ve daha sonra hızla bu seviyenin altına düşmektedir. Bu durumun yarattığı dezavantaj daha etkili tedavi yöntemlerinin araştırılması gerekliliğini de beraberinde getirmiştir. İlacın salım süresi ve dozu üzerinde düzenleme yapılmasına imkan veren ve aynı zamanda hedefe yönelik etki sağlayabilen kontrollü ilaç salım sistemleri geleneksel tedavi yöntemlerinin önemli bir alternatifidir (Park, 2014).

Kontrollü ilaç salınım sistemleri, hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hedeflenen bölgede kalma süresini artırma, daha az miktarda ilaç kullanılmasını sağlama, toksik birikimi en aza indirmesi ve ilaç tekrarı sıklığını azaltması açısından oldukça önemlidir (Davoodi vd., 2018). Kontrollü ilaç sistemlerinde, ilaç salımının sağlanmasında ilaç taşıyıcı sistemler olarak lipozomlar, nanopartiküller, mikroküreler, miseller, dendrimer ve etkin madde-polimer konjugatları kullanılmaktadır (Parveen vd., 2017). Lipozomlar, katmanlı fosfolipid bileşimine sahip biyoyumlu, sulu faz içeren ve nonimmünolojik geri dönüşümlü kesecikli sistemlerdir (Silindir vd., 2013; Yurdakul & Rıza, 2007). Lipozomlar düşük biyoyararlanım, zayıf çözünürlük, kısa yarılanma ömrü ve ilaçların güçlü yan etkileri gibi çeşitli sorunlara karşı etkili bir çözüm sunmaktadır (Silindir vd.,2013). Hazırlama yöntemine bağlı olarak nanoküre veya nanokapsül olarak adlandırılan nanopartiküller, etken maddelerin içinde çözündüğü, hapsedildiği, bir matrikse bağlandığı ya da yüzeye adsorbe edildiği sistemleri ifade etmektedir. Nanopartiküller, ilaçların/proteinlerin veya peptidlerin stabilitesini artırmasını sağlaması, kolaylıkla sterilize edildiği için etken madde yükleme kapasitesi yüksek olması ve biyoçözünebilen materyallerin kullanılması ile uzun süre ilaç salımını sağlamaktadır (Derman vd., 2013). Mikroküreler, etkin maddenin moleküler düzeyde homojen olarak dağıtıldığı matriks maddelerinin kullanılması ile geliştirilen kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Yüksel & Baykara, 1991). Miseller, hidrofilik polimer zincirleri ve

hidrofobik bloklardan oluşan çekirdek ile daha dayanıklı hale getirilmiş bir koronadan oluşan, küresel partikül şeklinde tanımlanan bir morfolojiye sahiptir (Caneffe & Duman, 1994; Sezgin, 2003). Miseller, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldığında, düşük çözünürlük özellikleri gösteren etken maddelerin çözünürlüğünü artırarak biyoyararlanım oranını yükseltmekte, hedeflenen bölgeye etken maddenin ulaştırılmasını sağlayarak vücutta istenilen miktarda uzun bir süre boyunca kalabildiğinden kolay ve tekrarlanabilir şekilde büyük miktarlarda üretim sağlanabilmektedir (Sezgin, 2003). Dendrimer, yüzey grupları ve çekirdek, çekirdeği saran dallanma birimlerinden oluşan fonksiyonel gruplara sahip bir yapıdan meydana gelmektedir (Karabulut vd., 2015). Dendrimerlerin yüzey gruplarına bağlı olarak ilaç moleküllerini içine yükleyebilme özelliğine sahip olduğundan ilaç taşıyıcı olarak işlev görebilmektedir (Bulut & Ezgi, 2012).

Transdermal yamalar, vücuda zarar vermeyen, kendi kendine uygulanabilen, uzun süre ilaç salımını sağlayarak dozlama sıklığını azaltabilen ve stabil, tek tip ilaç kan seviyeleri sağlayarak yan etkilerin azaltılmasında önemli bir avantaj sağlayan örtülerdir (Dinh vd., 2022; Karadaş & Şenturan, 2021). Herhangi bir ciddi yan etki olduğunda veya doz aşımı belirtileri durumunda ilaç dağıtımının hızlı bir şekilde sonlandırılmasına imkan tanımaktadır.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan transdermal yamalar, belirli bir dozda ilacın deri yolu ile kan dolaşımına iletilmesi için cilde yerleştirilen ve ilacın sürekli bir şekilde kontrollü salınım ile tutarlı bir dozaj sağlar. Çeşitli bileşenleri içeren transdermal yamalarda bu bileşenler, görünür dış yüzeyden cilde uygulanan yüzeye doğru ilerleyerek belirli işlevlere sahip farklı katmanlardan oluşmaktadır. Geçirimsiz bir destek tabaka, ilaç salımını kontrol edebilen bir membran, yamayı cilt üzerinde tutmak için basınca duyarlı bir yapışkan ve yamayı uygulamadan önce soyulan koruyucu bir örtü bulunmaktadır (Di Stefano vd., 2012). Transdermal yama tasarımı, ilacın deri boyunca taşınması, deri geçirgenliği, uygulama bölgesi ve süresi ile derinin metabolik aktivitesi (ilk geçiş metabolizması) gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Wong vd., 2023).

Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın nedeni olmakla birlikte bilişsel fonksiyon kaybı, unutkanlık ve yaşam kalitesinde azalma gibi belirtiler ile tanımlanan bir nörodejeneratif hastalıktır (Aygün, 2017; Güngör & Galipoğlu, 2010). Demansı geçici olarak yönetebilen ve hastalığında kullanılan en önemli ajanlar donepezil, galantamin ve rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleridir (ChEI'ler) (Cacabelos, 2007; Loveman vd., 2006).

DNP-HCl'nin oral yol ile uygulanması, plazma konsantrasyonunda önemli değişikliklere neden olarak özellikle bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (Di Stefano vd., 2012). Alzheimer hastalığında, hastalar unutkanlık yaşamaları sebebi ile ilaçlarını zamanında ve düzenli bir şekilde almakta zorluk yaşayabilmektedirler. Bazı Alzheimer hastalığına sahip hastalar ilaç almayı reddetmekte veya disfaji (yutma güçlüğü) sebebi ile oral yol ile alımında yutmakta veya çiğnemekte zorluk çekmektedirler (Baysal, 2015;Dinh vd., 2022). Bu sorun, DNP-HCl'nin farklı şekillerde vücuda alınabilmesi için transdermal yamalardaki uygulama yöntemine odaklanmaktadır.

Dinh ve arkadaşları, Alzheimer hastalığını tedavi etmek amacı ile Donepezil'i (DPZ) transdermal yama olarak kullanmayı amaçlamışlardır. Dikarboksilik asit ve DPZ etanol içinde çözülerek iyonik bağlar oluşturulmuş ve kararlı bir iyonik sıvı (IL) hali elde edilmiştir. DPZ IL'ler, DPZ'nin transdermal iletimi için uygun bir ilaçlı yapışkan yamaya dönüştürülmüştür. Yeni DPZ IL yaması, IL'nin kristalleşmesini engelleyerek uyumlu bir tasarım sağlamıştır. Yama formülasyonları, hem in vivo hem de in vitro deri geçirgenliği çalışmalarında DPZ serbest bazlı yamaya göre mükemmel deri geçirgenliği göstermiştir (Dinh vd., 2022).

Galipoğlu ve arkadaşları, donepezil etken maddesini içeren transdermal filmin salınımı üzerine yaptıkları çalışmada polimer olarak sodyum aljinat, plastikleştirici olarak propilen glikol ve penetrasyon artırıcı olarak dl-limonen kullanarak transdermal filmler hazırlamışlardır. Hazırladıkları transdermal filmlerdeki dl-limonen konsantrasyonunun, domuz derisi üzerinde donepezilin in-vitro etkisini inceleyerek %3'lük dl-limonenin en uygun konsantrasyon olduğunu belirlemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre, dl-limonenin deri geçirgenliğini artırdığı ve donepezilin alzheimer tedavisi için kullanılan transdermal filmler için uygun olduğunu gözlemlemişlerdir (Galipoğlu vd., 2015).

Alzheimer hastalığını tedavi etmek için kullanılan DNP-HCl'nin geleneksel yöntem olan oral yol ile uygulanmasının zorlukları ve sınırlamaları olduğundan dolayı, sunulan çalışmada bu dezavantajların üstesinden gelebilecek ve ilacın deri yolu ile sürekli ve kontrollü salınımını sağlayabilecek bir transdermal ilaç dağıtım sisteminin kullanılması amaçlanmış ve DNP-HCl içeren transdermal yamaların üretimi için biyolojik olarak parçalanabilir ve biyoyumlu malzemeler olan Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ve çeşitli polisakkarit bazlı biyopolimerlerin kullanılarak elektroğirme ve solvent döküm yöntemleri ile üretilmesi ve karakterize edilmesi hedeflenmiştir. Elektroğirme yöntemi

ile hazırlanan transdermal yamaların fiziksel, yapısal ve morfolojik özellikleri incelenmiş ve her iki yöntem ile üretilen yamaların ilaç salınım karakteristiği araştırılmıştır. Bu çalışma ile hastanın kolaylıkla uyum sağlayabileceği, kontrollü olarak ilaç salınımına imkan tanıyarak stabil kan seviyelerini korunmasını sağlayan ve uzun vadede Alzheimer hastalığının yönetimine olumlu yönde katkı yapabilecek DNP-HCl içeren transdermal yamalar başarılı bir şekilde üretilmiştir.

1.1 Literatür Araştırması

Sağlık sektöründe önemli bir yere sahip olan transdermal yamalar, çeşitli tekniklerle ve biyopolimerler gibi gelişmiş malzemeler ile tasarlanarak, farmakoterapötik uygulamalarda etkin bir rol oynayarak ilaç salım sistemleri açısından önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır.

Padula ve arkadaşları (2003), Lidokain ilacını transdermal filme yükleyerek in vitro ve in vivo çalışmalarını yapmışlar ve ilaç salınım performansını değerlendirmişlerdir. Cilde uygulandığında, tek tabakalı filmin su geçirgen bir yama gibi davrandığını ve ilaç yükleme işlemi ile film üzerinden cilde geçen ilaç miktarında artış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca elektrik akımı uygulandığında, stratum korneum üzerinde biriken ilaç miktarının arttığını göstermişlerdir (Padula vd., 2003).

Nadim ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları çalışmada deksametazon (Dex) içeren poli(gliserol sebakat) (PGS)- Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL)/jelatin (Gt) (PGS-PCL/Gt-Dex) lif yapılarını elektroöğirme yöntemi ile elde etmeyi başarmışlardır. Çözücü olarak kloroform ve metanol karışımı kullanılan çalışmada ilaç içeren PGS-PCL çözeltilerine 13,50 kV gerilim uygulanarak spin ettirilmiştir. Elde edilen lif yapıları, %25 glutaraldehit ile çapraz bağlanmıştır. Bu çalışma ile koaksiyel elektroöğirme kullanılarak çekirdek/kabuk yapıları PGS-PCL/Gt lif iskeleleri, başarı ile hazırlanmıştır (Nadim vd., 2017).

Fahimirad ve ekibinin (2021) yürüttüğü çalışmada, elektroöğirme yöntemi kullanılarak Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL)/Kitosan (CS)/Kurkumin (CUR) nanofiberlerini başarılı bir şekilde üretimini gerçekleştirmişlerdir. Kurkuminin kitosan ile kapsüllenmiş parçacıkları (CURCSNP) başarılı bir şekilde entegre edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre kurkuminin kitosan tarafından kapsüllenmesinin, biyoyararlanımını artırarak doku tutulumunu ve sürdürülebilir transdermal dağıtımını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Ayrıca, CURCSNP'ler güçlü antibakteriyel ve antioksidan performans

sergilemiştir. Bu neden ile CURCSNP'ler ile elektroğirme yöntemi kullanılarak hazırlanan PCL/CS/CUR'un önemli antibakteriyel aktiviteye sahip etkili yeni bir yara örtüsü olarak potansiyel uygulamasını göstermiştir (Fahimirad vd., 2021).

Rathinavel ve ekibi (2021), amin fonksiyonelleştirilmiş SBA-15 polikaprolakton (PCL) ve kurkuminden oluşan kompozit bir nano yapı iskelesi kullanarak yara iyileştirme potansiyelini araştırmışlardır. Dişi Wister sıçanları üzerinde gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda, kurkumin ve amin işlevselleştirilmiş SBA-15 ile birleştirilen nanofiberlerin kullanılmasının, yaraların 21 gün içinde %99 oranında iz kalmayacak şekilde iyileştiğini göstermiştir (Rathinavel vd., 2021).

Darbasizadeh ve diğerleri (2021), polietilen oksit (PEO)/polikaprolakton (PCL) çekirdek/kılıf nanolifleri koaksiyel elektroğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Doksorubisin hidroklorür (DOX) elektroğirilmiş nanoliflerin çekirdek kısmına yüklenmiş ve bunların sürekli ilaç salımı ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksitesisi değerlendirilmiştir. İlacın yaklaşık %20-30'u ilk günde salınmış ve 28 güne kadar ilacın %60'ı salınmıştır. MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı hücre canlılığı 1, 3 ve 8. günlerde MTT testi ile incelenmiş ve herhangi bir toksisite etkisi göstermemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre DOX yüklü çekirdek/kılıf nanoliflerin MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı yüksek aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Darbasizadeh vd., 2021).

Hashemi ve ekibi (2021), kemik doku mühendisliği için uygun özellikler sağlayan bir iskele üretmeye çalışmışlardır. Askorbik asidin kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisi nedeni ile elektroğirme ve dondurarak kurutma teknikleri birleştirilerek farklı konsantrasyonlarda askorbik asit içeren gözenekli 3-D Polilaktik asit/Polikaprolakton/Jelatin (PLA/PCL/Gel) iskelesi hazırlanmıştır. Hazırlanan malzemeleri karakterize etmek ve kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için in vivo ve in vitro testler kullanılmıştır. Askorbik asit içeren PLA/PCL/Gel iskelenin kemik iskelesi olarak kullanım için uygun özellikler sergilediğini ve in vitro çalışmada sitouyumluluk ve osteoindüktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Askorbik asit içeren iskelenin askorbik asit içermeyen iskeleye göre olumlu kemik iyileşme etkileri gösterdiği tespit edilmiştir. Askorbik asit içeren PLA/PCL/Jel yapı iskelesinin kemik doku mühendisliği uygulamalarında potansiyel bir biyomalzeme olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Hashemi vd., 2021).

Pourseif ve ekibi (2023) tarafından yürütülen çalışmada, yaralardaki bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için tetrasiklin hidroklorür (TCH) gibi ilaçları taşıyabilen bir niyozomal platform geliştirmeyi amaçlamışlardır. Kontrollü bir ilaç salınımı sağlaması ve antibakteriyel aktivite elde etmek için kitosan (CS) kullanılmıştır. Deney tasarımı ile niyozom kapsüllü TCH (TCH-Nio) partikül boyutu ve kapsülleme verimliliği açısından optimize edilmiş, ardından TCH'nin salım profili ve TCH-Nio ile TCH-Nio@CS'nin stabilitesi analiz edilmiştir. Üretilen nanopartiküllerin antibakteriyel aktivitesi ve sitotoksitesi de araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, TCH-Nio@CS'nin kontrollü ilaç salınımı yapabildiğini ve yüksek antibakteriyel etkinliğe yol açtığını göstermiştir. Oluşturulan TCH-Nio@CS platformu cilt yaraları, dış implantları ve üriner kateterlerdeki bakteriyel enfeksiyonların tedavisine yönelik klinik bir potansiyel sunmaktadır (Pourseif vd., 2023).

Reddy ve ekibi (2023), kronik astım semptomlarını kontrol etmek için reçete edilen oral bir ilaç olan Montelukast Sodyum (MK) üzerine çalışma yapmışlardır. Bu ilacı özellikle pediatrik ve yaşlı popülasyon için daha iyi bir ilaç dağıtım şekli olan kontrollü bir salım sisteminde transdermal dağıtımının sağlanmasını amaçlamışlardır. Matris olarak sodyum aljinat (SA) ve lignosülfonik asit (LS) ve plastikleştirici olarak PEG-400 ve Gliserin (Gly) kullanılarak transdermal film hazırlanmıştır. Hazırlanan filmlerin çeşitli fizyokimyasal karakteristik değerlendirilmeleri yapılmıştır. Plastikleştirici olarak Gliserin kullanılan filmin pürüzsüz bir yüzeye sahip olduğu ve esnek olduğu ortaya çıkmıştır. Gliserin kullanılan filmin en yüksek nem alma kapasitesine ve en düşük nem kaybı kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. İn vitro salım çalışmalarında, çapraz bağlı olmayan filmler ilacı yalnızca 3-5 saat süre ile salabiliyorken, çapraz bağlı filmler ilacı kontrollü bir şekilde 36 saate kadar salabildiğini tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara dayanarak, Baryum klorür ve Kalsiyum klorür gibi çapraz bağlayıcı ajanlar, Gliserin ve PEG-400 gibi plastikleştiriciler kullanılarak, hazırlanan filmin stabilitesini ve salımının uzatılması geliştirilebileceği sonucuna varılabilmektedir (Reddy vd., 2023).

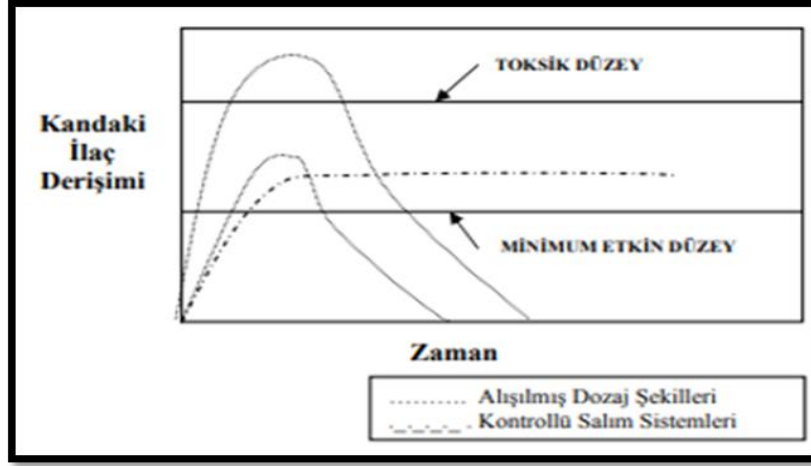
Alharbi ve ekibi (2023), PCL moleküler ağırlığının (74 kDa, 114 kDa ve 150 kDa) ve fiber çapının (20-250 nm) bir fonksiyonu olarak elektroçirme yöntemi ile PCL nanoliflerinin temel mekanik özelliklerini araştırmak için kombine atomik kuvvet/optik mikroskopuna dayalı bir nanomanipülasyon tekniğini kullanmışlardır. Üç farklı moleküler ağırlıktan oluşturulan lifler benzer uzamalara, gerilme-gevşeme davranışına, çapa bağlı modüle ve gerinime bağlı enerji kaybına/depolamaya sahip olduğundan,

değişen moleküler ağırlığın lif mekanik özellikleri üzerinde yalnızca marjinal bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, Young modülünün büyük ölçüde nanolif çapına bağlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile farklı molekül ağırlıklarına sahip PCL nanoliflerin mekanik özelliklerinin anlaşılmasını sağlamaktadır (Alharbi vd., 2023).



2.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaçların istenilen miktarda, belirli bir hız ve zaman aralığında hedeflenen vücut bölgelerine kontrollü bir biçimde salınımını sağlayan ve aynı zamanda ilaç dozunun azaltılması ve ilaç uygulama aralığını uzatılması ile hastaların yan etkilerden korunmasını sağlayarak yaşam kalitelerini artırmayı hedefleyen sistemlerdir (Tüylek, 2017). İlaç alımında yaygın olarak kullanılan geleneksel yöntemler genellikle tablet veya kapsüllerin ağız yolu ile alınımı ya da enjeksiyonu içermektedir (Özçelik vd.,2022). Şekil 2.1’de geleneksel ve kontrollü ilaç salınımı ile alınan ilaçların kandaki konsantrasyonlarının zamanla değişimi görülmektedir. Geleneksel yöntemler ile alınan ilaçlarda, ilaç derişiminin kanda belirli bir süre boyunca arttığı, ardından kısa bir süre için sabit kalıp daha sonra hızla azaldığı gözlemlenmektedir. Bu durum etkin madde-plazma düzeyini etkili bir aralıkta tutabilmek için ilacın birçok kez alınmasını zorunlu hale getirmektedir. Etkin düzeyin altında kalan ve toksik düzeyin üzerindeki bölgeler istifade edilmeyen ilaç miktarını temsil etmekte ve istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma seviyesi istenilen süre (örneğin 10-12 saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl) boyunca sabit kalmakta ve hastanın sık sık ilaç alma zorunluluğunu ortadan kaldırmaktadır. Plazmanın etkin madde seviyesinin sabit kalması ile tedavi sürekli olarak düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanabilmektedir. Bu yaklaşım, hastanın ilaç kullanımını kolaylaştırırken aynı zamanda istenmeyen yan etkilerin en aza indirilmesine yardımcı olur (İmren & Gümüşderelioğlu, 2001).



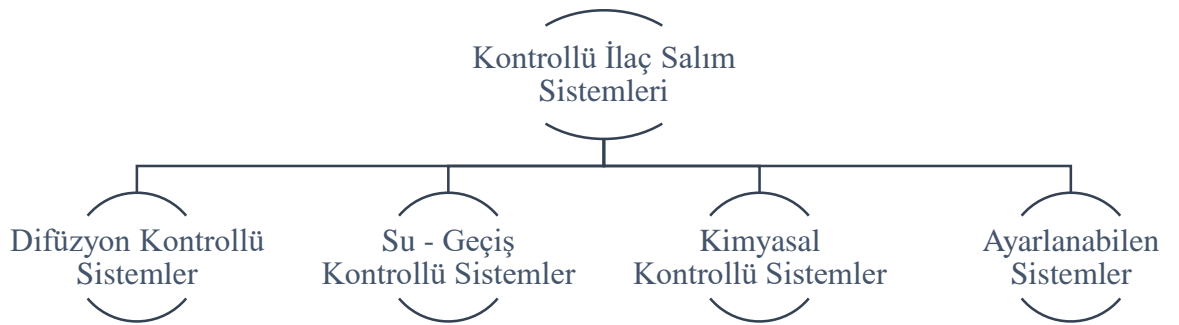
Şekil 2.1 Kandaki ilaç derişiminin değişimi (İmren & Gümüşderelioğlu, 2001)

2.2 Kontrollü İlaç Salınım Yolları

Kontrollü salım sistemleri, matriks veya membran sistem şeklinde oluşturulmaktadır. Membran sistemde ilaç, çözelti veya toz halinde ya da bir sıvıda dispers edilerek bir membran ile çevrili olarak bulunur ve ilacın kontrollü salınımını denetler. Matriks sisteminde ilaç, polimer bir matris içine dağıtılmakta veya çözündürölmektedir. Bu membranda polimer matris tarafından ilacın salım hızı kontrol edilebilmektedir.

İlaç, bir polimer veya lipide (yağa) bağlandığında veya kapsül formuna getirildiğinde, ilacın güvenilirliği ve istenen etkinlik düzeyi önemli ölçüde artabilmekte ve yeni tedavilerin mümkün hale gelmesine olanak tanımaktadır.

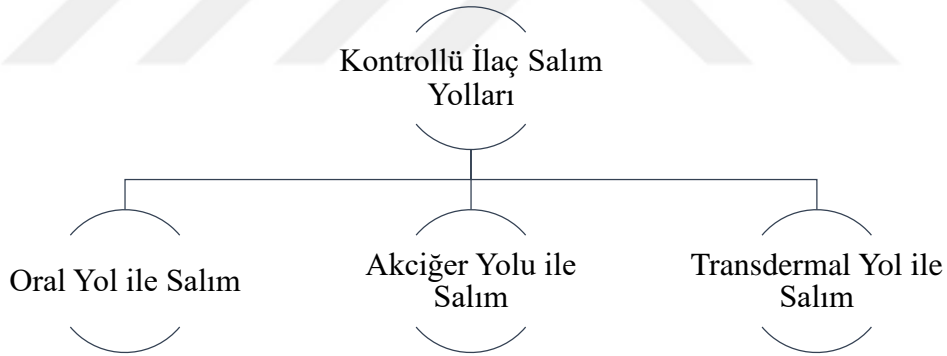
Kontrollü ilaç salım sistemlerinde salınım genel olarak dört farklı şekilde gerçekteşebilir (Şekil 2.2)(Başar, 2006).



Şekil 2.2 Kontrollü ilaç salınım sistemleri

Difüzyon kontrollü sistemler, ilacın matris veya membran içinde yavaş ve kontrollü bir şekilde salınmasını sağlayan bir mekanizmadır. İlaçların bu şekilde salınması ile istenilen hedef dokuda veya dolaşımda konsantrasyonunu uzun bir süre boyunca sabit tutmayı amaçlamaktadır (Peppas vd., 2000). Su geçiş-kontrollü sistemler, ilaçlar yarı-geçirgen bir membran içinde suyun etkisi ile ilacın dışarıya çıkmasını ve kontrollü bir şekilde salınmasını sağlayan bir mekanizmadır. Kimyasal kontrollü sistemlerin bir türünde, ilaç polimer zincire kovalent bağ ile bağlanır ve bu cihaz damar içine enjeksiyon ya da deri altına yerleştirilmesi ile vücudun belirli bir bölgesine hedeflenerek kullanılmaktadır. Ayarlanabilen sistemler, ilaç salımını dışarıdan ayarlanabilen veya kendi kendine ayarlanabilen olmak üzere iki gruba ayrılan sistemlerdir. İlaç salım hızı, mekanik pompa sistemleri veya fiziksel etkenlere yanıt veren sistemler ile kontrol edilebilir (Chişanu vd., 1999).

Kontrollü ilaç salım yollarının tasarımı ve etkin kullanımı, modern tıp alanında önemli bir araştırma ve geliştirme potansiyeli oluşturmaktadır. Kontrollü ilaç salımı oral, akciğer ve transdermal yol ile salım olmak üzere üç farklı yöntem ile gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Kontrollü ilaç salım yöntemleri

Oral yol ile salım, ilacın ağız yolu ile alınıp mide veya bağırsaklarda emilerek sistemik dolaşıma geçen en sık kullanılan ilaç alım yöntemidir. Bu yöntemde büyük moleküllü protein ve peptid ilaçlarının ağız yolu ile salımı zor olduğundan genellikle enjeksiyon ile yapılmaktadır. Oral yol ile alınan ilaçlar genellikle tablet, kapsül, şurup veya ağızda çözülen tablet formunda olabilmektedir (Ekmen, 2009). Akciğer yolu ile salımda, ilacın solunum yolu ile alınmasını sağlayarak özellikle astım gibi durumlarda ilacın akciğerlere ulaşmasını sağlayan yöntemdir. Genellikle solunum sistemi sorunlarının tedavisinde kullanılır. Transdermal yol ile ilaç salımında, ilaçların cilt yolu ile emilerek sistemik dolaşıma geçtiği ve kontrolü bir şekilde ilaç salımı sağlayan yöntemdir. Bu yöntemde,

ilacın mide asidi ile etkileşiminden kaçınarak sindirim sistemi sorunlarını azaltılmasını ve ilacın cilde uygulandığı bölgeden doğrudan kan dolaşımına geçmesi sayesinde ilk geçiş etkisinin seviyesini minimuma indirmesi ile ilacın etkinliğini bu sayede artırmaktadır. Ayrıca, düzenli ve uzun süreli tedavilerde hasta uyumunu artırabilmekte ve ilacın daha kontrollü bir şekilde salımını sağlayarak yan etkileri daha iyi kontrol edebilmeyi mümkün kılabilir (Başar, 2006)

2.3 Transdermal Yama

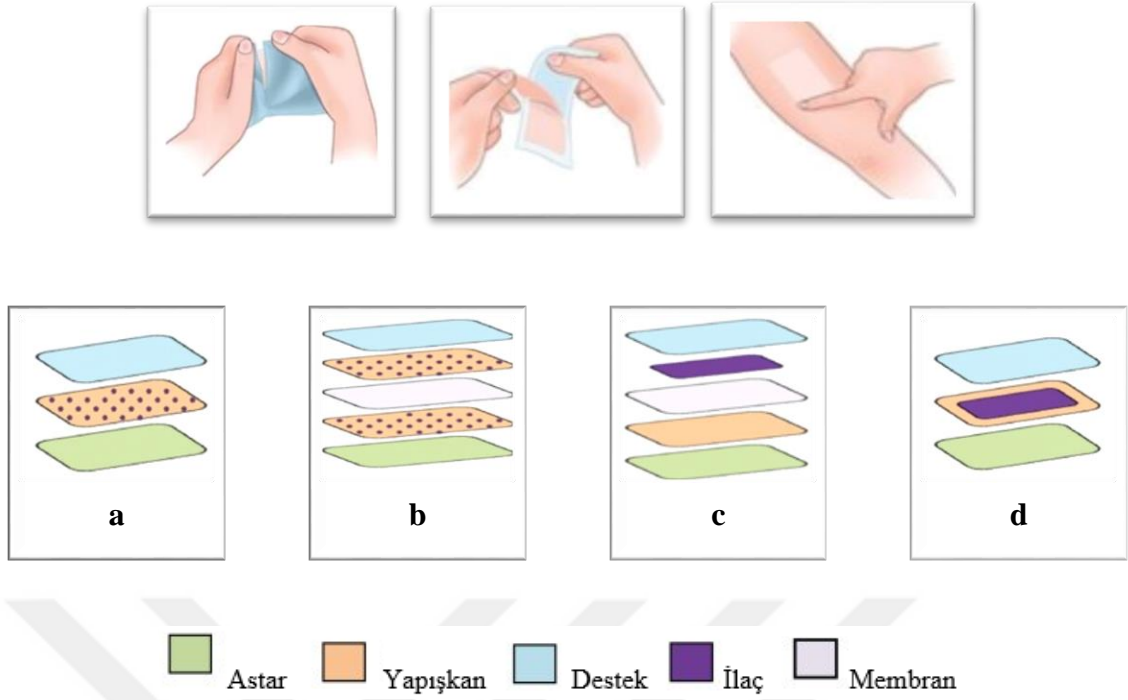
Transdermal yamalar, vücuda zarar vermeden uygulanan, bireyin kendi kendine kolayca kullanabileceği, ilaç salımını düzenleyerek doz sıklığını azaltan, sabit ilaç kan seviyelerini sağlayarak yan etkileri azaltan ve deri yolu ile emilip kan dolaşımına geçen spesifik bir ilaç dozunu cilde yapıştırarak veren örtülerdir (Şekil 2.4) (Dinh vd., 2022; Karadaş & Şenturan, 2021; Small & Dubois, 2007).

İlaçların deri üzerinden emilimi, deri geçirgenliği, uygulama bölgesi ve süresi ile birlikte derinin metabolik aktivitesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Her ilacın transdermal iletimini etkileyebilecek kendine has özellikleri bulunmaktadır. Yeterli cilt emilimi ve penetrasyonu elde etmek için, ilaç iyonik olmamalı ve cilt bariyerini geçmek için nispeten lipofilik olmalıdır. 500 Dalton'dan daha büyük moleküller stratum korneumdan geçmeyi zorlaştırmakta ve ilacın ideal olarak terapötik dozu da günde 10 mg'dan az olmalıdır (Wong vd., 2023).

Transdermal yamanın ana bileşenleri destek, membran, yapışkan ve astar kısmından oluşmaktadır. Destek kısım, yamayı dış ortamdan korumakta, bileşenlerini geçirmemekte ve esnekliğini sağlamaktadır. Poliolefin yağlar, polyester, polietilen, poliviniliden klorür, poliüretanlardan yapılmakta ve alüminyum folyo eklenerek hava almasına izin verilmemektedir. Membran kısım, ilacın salımını kontrol eder. Doğal polimer, sentetik polimer veya sentetik elastomerlerden yapılmakta ve kalınlığı yaklaşık 2 mm-7 mm arasında değişmektedir. Yapışkan kısım, yamanın bileşenlerini birbirine ve cilde bağlanmasının sağlamaktadır. İstenilen cilde yapışma özelliklerine bağlı olarak silikon, kauçuk, polivinilasetat veya poliizobütilden oluşturulmaktadır. Cilt geçirgenliğini artırmak için geçirgenlik artırıcılar (çözücüler, yüzey aktif maddeler veya çeşitli kimyasallar) eklenerek yapısı değiştirilebilmektedir. Astar kısım, saklama sırasında yamayı korumakta ve kullanmadan önce soyulmalıdır (Di Stefano vd., 2012; Wong vd., 2023).

Transdermal yama çeşitleri dörde ayrılmaktadır. Bunlar tek katmanlı ilaçlı yapışkan yama, çok katmanlı ilaçlı yapışkan yama, rezervuar yama ve matris yamadan oluşmaktadır. Tek katmanlı ilaçlı yapışkan yama, farklı katmanları birbirine yapıştırarak sistemini cilde tutturmakta ve ilacın kontrollü bir şekilde salınmasından sorumlu olmaktadır. Çok katmanlı ilaçlı yapışkan yama, her iki yapışkan katman da ilacın salınmasından sorumlu olmaktadır. Katmanlardan biri anında salınım için tasarlanmışken, diğer katman ise ilacın bir rezervuardan salınmasını kontrol etmektedir. Rezervuar yaması, bir destek katmanı ile hız kontrol eden bir membran arasında, bir ilaç çözeltisi veya süspansiyonu içeren, sıvı bir bölme olarak ayrı bir ilaç katmanına sahiptir ve bu sıfır dereceli bir salım oranı ile sonuçlanmaktadır. Rezervuar yamaları kesilmemelidir. Matris yama, deri ile doğrudan temas halinde olan bir polimer ped içinde dağılmış bir ilaç çözeltisi veya süspansiyonu içeren yarı katı bir matristen oluşan bir ilaç katmanına sahiptir. Bu flasterdeki yapışkan tabaka, onu kısmen kaplayan ilaç tabakasını çevrelemektedir (Şekil 2.4)(Bajaj vd., 2011).

Transdermal bileşimlerde polimer kullanımı, bileşimin yapısına bağlı olarak değişmesi ile basınca duyarlı yapışkanlar, ilaç salımını kontrol eden tabaka, destek tabaka ve membran tabaka yapılarını oluşturmak için kullanılmaktadır. Formülasyonun başarısında önemli bir rol oynayan polimer seçimi, transdermal formülasyonlarda farklı sınıflardan seçilebilmektedir. Bunlardan bazıları jelatin, sodyum aljinat, kitosan, karragenan, poliakrilatlar, polivinil alkol, silikonlar ve polivinilpirolidon örnek olarak verilebilmektedir. Bu polimerler, jel ajanı, transdermal formülasyonlarda matriks oluşturucu, yara kapatıcı ve cilt geçirgenliğini artırıcı olarak çok yönlü bir şekilde kullanılabilir (Valenta & Auner, 2004).



Şekil 2.4 Transdermal yama çeşitleri; (a) tek katmanlı ilaçlı yapışkan yama, (b) çok katmanlı ilaçlı yapışkan yama, (c) Rezervuar yama, (d) Matris yama (Di Stefano vd., 2012; Paginadenursing, 2020)

2.4 Transdermal Salımda Kullanılan Penetrasyon Artırıcı Maddeler

Transdermal ilaç formülasyonlarının hazırlanmasını kısıtlayan en önemli parametre, cilt tabakası olan stratum corneum'un oluşturduğu bariyer nedeni ile deriden ilaç geçişini sınırlamaktadır (Verma & Iyer, 2010). Bu nedenle ilaçların deriye daha etkili bir şekilde nüfuz etmesini sağlamak için penetrasyon artırıcı maddelerin tercih edilmesi gerekmektedir. Penetrasyon artırıcılar, stratum corneum'un lipit tabakalarının yapısını değiştirerek veya etkin maddenin stratum corneum içindeki çözünürlüğünü artırarak etki edebilmektedir (Cal vd., 2008). Penetrasyon artırıcı maddeler arasında su, glikoller, azon, pirolidonlar, sülfoksitler, yağ asitleri, alkol, yağ alkolleri, yüzey aktif maddeler, üre ve terpenler bulunmaktadır. Penetrasyon artırıcı maddelerin güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için, farmakolojik bir etkisinin olmaması, belirli ve spesifik bir görevi olması, etkisinin hızlı ve tersine dönüşebilir olması, kimyasal ve fiziksel dayanıklılığa sahip olması, formülasyon içindeki diğer bileşenlerle uyumlu olması, renksiz ve kokusuz olması, toksik, allerjen ve tahriş edici olmaması, deri üzerinde kolayca yayılması ve rahatsızlık vermemesi, deriden uzaklaştırıldığında derinin normal özelliklerini yeniden kazanabilmesi önemli kriterlerdir. Bu kriterler, transdermal ilaç formülasyonlarının geliştirilmesinde dikkate alınması gerekmektedir (Aqil vd., 2007).

2.5 Transdermal Salım Sistemlerin Avantajları ve Dezavantajları

İlaç tedavilerinin etkinliği ve hasta konforunu artırmak amacı ile geliştirilen kontrollü ilaç salım sistemleri, sağlık alanında önemli avantajlar sunmaktadır. Bu sistemler, ilaçların belirli bir hızda ve süre boyunca vücuda salınmasını sağlayarak tedavi süreçlerinde çeşitli avantajlı ve dezavantajlı etkiler ortaya koymaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajları arasında kontrollü ilaç salımı, etkin maddenin hedeflenen dokulara veya organlara yönlendirilmesini sağlayarak sistemik yan etkileri azaltabilmeleri, vücutta eşit bir şekilde etkin madde dağılımını sağlayarak kandaki etkin madde düzeyindeki dalgalanmaları minimize ederek ve istenilen terapötik etkiyi daha az ilaç miktarı ile sağlayabilmeleri ve böylelikle kullanılan etkin madde miktarını azaltabilmeleri, bazı ilaçlar mide-bağırsak mukozasında tahrişe neden olabilmekte ve kontrollü ilaç salımı ile bu zararlı etkiler azaltılabilmekte veya önlenabilmekte, hastaların yaşam kalitesini artırabilmekte ve tedavi sürecini kolaylaştırabilmekte, düzenli ilaç salımı sayesinde sık sık ilaç alımına gerek kalmamakta ve bu da hem hastalar hem de bakım verenler için tedavi yönetimini daha etkili hale getirebilmekte, etkin maddeyi kapalı bir sistemde bulundurabildikleri için çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir (Başar, 2006; Ekmen, 2009).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dezavantajları arasında kontrollü ilaç salımı, her ilaç ile uyumlu olamayabilmekte ve ilacın kimyasal yapısı, özellikleri hazırlama yöntemini belirlediğinden her ilaç için tek bir hazırlama yöntemi geçerli olmamakta, üretim veya sonrasında polimerlerde oluşabilecek çatlaklar, sistemin güvenilirliğini zedeleme riski taşımakta ve bu çatlaklar, ilacın vücuda verildikten sonra istenen zamanda salımını durduramama sorunlarına yol açabilmekte, ilaçların yarılanma ömrü çok kısa ve uzun ise kontrollü salım sistemi için uygun bir dozlama şekli olmamakta ve yaklaşık 4 saat yarılanma ömrüne sahip ilaçlar bu sistem için daha uygun bulunmakta, bileşimlerde kullanılan etkin madde dozu yüksek olduğundan, hızlı salım durumunda vücutta toksik düzeylere ulaşma riski bulunabilmekte, karmaşık formülasyon yapılarında, etkin maddenin beklenenden daha hızlı veya daha yavaş salınmasına neden olabilmektedir (Başar, 2006; Ekmen, 2009).

2.6 Kontrollü İlaç Salım Kinetik Modelleri

Farmasötik dozaj sistemlerinde ilaç salımını zamanla açıklayan çeşitli teoriler ve kinetik modeller kullanılmaktadır. Matematiksel modeller, ilaç salım kinetiğini optimize etmek,

yeni salım sistemlerini tasarlamak ve bu sistemlerin profillerini oluşturmak, belirli parametrelerin ilaç salımına etkisini tahmin etmek, ilaç salım sistemlerinin ilaç için hazırlanan profilleri hakkında varsayımda bulunmak ve bunların terapötik etki ve güvenliğini geliştirmek, polimer içindeki ilaç salım hızı profillerini ve ilaç difüzyon davranışını anlamak, matematiksel modelleme ile kullanılan kinetik modellemeleri, veri karşılaştırması yaparak mekanizmaları belirlemek amacı ile kullanılmaktadır (Shaikh vd., 2015). Bu modeller, ilaç salım profillerini oluşturmak için genellikle kullanılan ilaç türü, tanecik boyutu, polimorfik formu, kristal yapısı, çözünürlük ve farmasötik dozaj formundaki miktar gibi faktörleri ele almaktadır. Matematiksel modeller ile oluşturulan ilacın salım davranışını açıklayan fonksiyonları değerlendirebilmek için R² (korelasyon katsayısı) kullanılmaktadır. Korelasyon katsayısının yaklaşık olarak 1'e eşit olması, en uygun kinetik modellemeyi göstermektedir (Kaur & Datta, 2014). Çalışmamızda sadece Higuchi, Korsmeyer-Peppas, sıfırıncı derece ve birinci derece kinetik modellemeler kullanılmıştır.

2.6.1 Sıfırıncı Dereceden Kinetik Model

Sıfırıncı derece kinetik modelde, ilacın kan dolaşımına geçiş hızı sabit bir oranda ilerler ve ilaç seviyesi salım süresi boyunca istikrarlı kalırsa, bir ilaç molekülünün çözünmesi sadece zaman ile değişen bir fonksiyon olarak ifade edilmektedir. Bu model, genellikle uzun süreli ilaç salımı veya çok yavaş salınan ilaçlar için kullanılmaktadır (Siepmann & Peppas, 2012). Genel olarak, sıfırıncı derece salım kinetiği şu şekilde ifade edilebilir:

$$\text{Oran} = k[W]^n \quad (2.1)$$

$$\text{Oran} = -\frac{d[W]^0}{dt} = k \quad (n=0) \quad (2.2)$$

$$d[W] = -kdt \quad (2.3)$$

$$\int_{[W_0]}^{[W]} d[W] = -\int_0^t kdt \quad (2.4)$$

$$[W] = [W_0] - kt \quad (2.5)$$

W_0 : ilacın salım sistemindeki başlangıç miktarı temsil etmektedir.

W : t anında ilacın salım sistemindeki miktarı temsil etmektedir.

k : orantı sabitini ifade etmektedir.

2.5 denkleminin W_0 'a bölünmesi ile

$$f_t = k_0 \cdot t \quad (2.6)$$

Burada $f_t = 1 - (W / W_0)$ olup t zamanında salınan ilaç kesrini,

K_0 : salım oranı ya da sıfırcı dereceden salım sabitini ifade etmektedir. Buna göre salınan ilaç kesri ile zaman arasında bir grafik çizilirse doğrusal bir grafik elde edilmektedir.

2.6.2 Birinci Dereceden Kinetik Model

Birinci derece kinetik modelde, ilacın kan dolaşımına geçiş hızı, ilacın konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu kinetik model, biyomalzeme içinde bulunan etken maddenin zamanla nasıl değiştiğini logaritmik bir fonksiyonla tanımlamaktadır. Genellikle, bu model hızlı ve etkili ilaç salımı koşullarında kullanılmaktadır. Genel olarak, birinci derece salım kinetiği 2.7 denklemi kullanılarak ifade edilmektedir.

$$\ln R = \ln R_0 - k_1 \cdot t \quad (2.7)$$

Burada:

R, toplam kalan ilaç miktarının yüzdesini temsil etmektedir.

R_0 , başlangıçtaki ilaç konsantrasyonunu temsil etmektedir.

k_1 , birinci derece kinetik salım sabitini ifade etmektedir.

Bu model, matriks yapıya sahip sistemler ve difüzyon kontrollü sistemler için örnek olarak kullanılabilir (Kaur & Datta, 2014).

2.6.3 Higuchi Kinetik Model

Higuchi modeli, Higuchi tarafından katı ve yarı katı matrikse yerleştirilen düşük çözünürlüklü ve suda çözünür ilaçların salımını incelemek için geliştirilmiştir. Bu model, matematiksel olarak Fick'in difüzyon yasasına dayandığı gözlenmektedir (Kaur & Datta, 2014). Genel olarak, difüzyon ortamı olarak hareket eden tekdüze bir sistemde dağılmış ilaç partikülleri için türetilen Higuchi modelinin matematiksel denklemi aşağıdaki şekilde ifade edilebilmektedir:

$$H = K_H \cdot t^{\frac{1}{2}} \quad (2.8)$$

Burada:

H, sistem üzerindeki toplam ilaç salım miktarını temsil etmektedir.

K_H , Higuchi modeli salım kinetiği sabitini ifade etmektedir.

2.6.4 Korsmeyer-Peppas Kinetik Model

Bu model, polimer yapılı sistemlerdeki ilaç salımını açıklamaktadır (Edwards, 1996). Matematiksel formülasyona göre, ilaç salımı ile zaman arasında üstel bir ilişki bulunmaktadır. Korsmeyer-peppas kinetik modeli 2.10 denklemi ile ifade edilmektedir.

$$f_t = k \cdot t^n \quad (2.9)$$

$$\frac{P_t}{P_\infty} = k \cdot t^n \quad (2.10)$$

Burada:

n, Korsmeyer-Peppas ilaç salım katsayısını temsil etmektedir.

f_t , P_t / P_∞ , ilaç salım oranını göstermektedir.

Korsmeyer-Peppas kinetik modellemesine göre hesaplanan "n" değeri, salım sistemleri hakkında veri elde etmek için kullanılmaktadır. İlaç salım sisteminin Fick difüzyonuna uygun olması için "n" değerinin 0,5'ten küçük olması gerekmektedir. $0,5 < n < 0,8$ aralığındaki değerler ise ilaç salımının Fick difüzyonuna uygun olmadığını ifade etmektedir. Salım şekli silindir olduğunda, "n" değeri yerine 0,45 kullanılmaktadır. Ayrıca, "n" parametresi $n > 1,0$ ise bu özel durum olarak kabul edilmektedir (Peppas & Khare, 1993).

2.7 Deri Hakkında Genel Bilgiler

Deri, vücudumuzun en büyük organıdır ve yaklaşık olarak 1.8-2 m² yüzey alanı ve %16'sına tekabül eden 9 kg ağırlığıyla dikkat çeker. Kalınlığı 0.5-3 mm arasında değişirken, incelik, esneklik ve duyarlılık gibi özelliklere sahiptir. Bu yapı, vücudu fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal etkenlere karşı korurken aynı zamanda sıcaklık düzenlemesine, kan basıncının kontrolüne ve UV ışınlarına karşı korumaya yardımcı olur. Mantoyla kaplı olan deri yüzeyinin pH değeri 5.2-5.6 arasındadır ve dokuda yaklaşık olarak 1 mg/g kalsiyum iyonu bulunur. Deri, immün sistemin bir parçası olan lenfoit doku

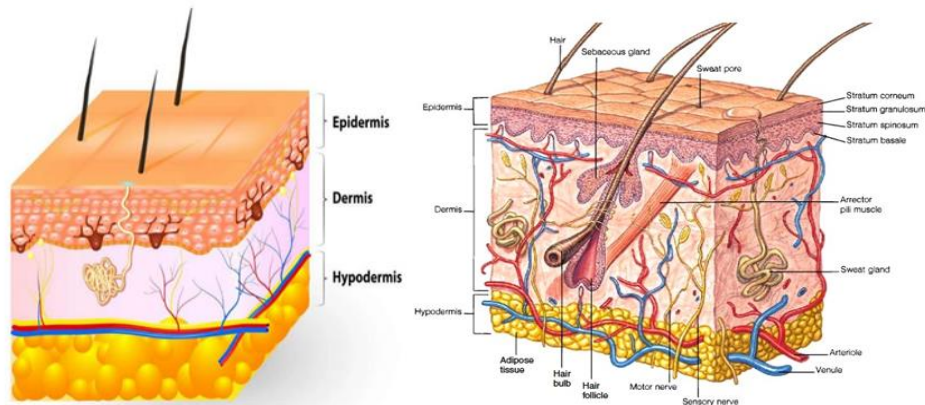
aracılığıyla vücudu antijenik uyarılardan da korur. Transdermal ilaç difüzyonu, ilaçların deri katmanlarına nüfuz etmesi bakımından topikal uygulamadan ayırt edilen önemli bir özelliktir. Bu yöntem, ilacın deri yüzeyinden emilimini gerçekleştirirken aynı zamanda ilacın deri altındaki spesifik katmanlara ulaşmasına olanak tanır. Transdermal uygulama, ilacın deri bariyerini aşarak sistemik dolaşıma geçmeden önce hedef bölgeye nüfuz etmesini sağlar. Bu süreçte, derinin anatomik yapısı ve özellikleri, ilacın emilim hızını ve etkinliğini belirleyen kritik faktörler arasında yer alır.

Epidermis, Dermis ve Hipodermis olmak üzere üç ana tabakadan oluşan deri, bazı araştırmacılara göre yağ bezleri ve bu bezlerden salgılanan yağ ile oluşturulan lipofilik dördüncü bir tabakayı içerebilir (Şekil 2.5)(Acartürk vd., 2007).

Derinin en dış tabakası epidermistir. Epidermis, keratinositler, melanositler ve Langerhans hücrelerini içerir (Carter vd., 2019). Stratum bazale, stratum spinosum, stratum granulozum (SG) ve stratum corneum (SC) olmak üzere dört katmana ayrılır. SC, lipit tabakası ile kaplı ölü keratinositlerden oluşur ve transdermal ilaç difüzyonunda önemli bir bariyer oluşturur (Şekil 2.5)(Barua & Mitragotri, 2014). Cilt yapısındaki değişkenler, epidermin bütünlüğü ve kalınlığı, ilaç molekülünün boyutu, ilaç iletim zarının geçirgenliği, cildin nem düzeyi, cilt dokusuna göre ilacın bozunma hızı, ilacın pH değeri ve vücut sıcaklığı gibi faktörler aracılığıyla ilaçların kan dolaşımındaki etkilerinden sorumludur (Wokovich vd., 2006).

Epidermin altındaki dermis, saç kökleri, ter bezleri, kan damarları ve sinir liflerini içerir, ilaç salımına yardımcı olur (Carter vd., 2019).

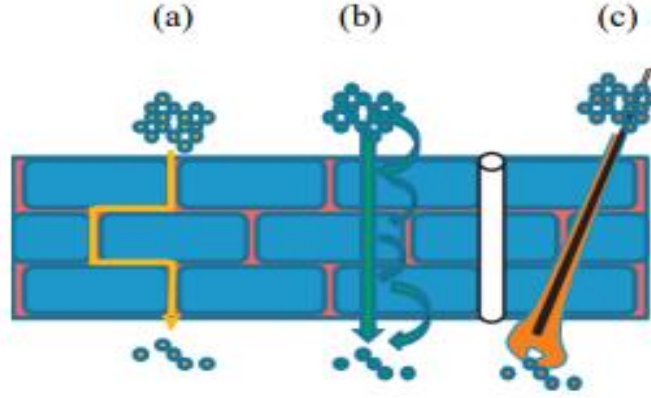
Hipodermis, yağ yapısına sahiptir ve Transdermal yol ile ilaç salımında önemli bir rol oynar. İlaç, üç katmanı geçerek dolaşım sistemine ulaşmalıdır (Marwah vd., 2016).



Şekil 2.5 Deri tabakalarının şematik görünüşü

2.7.1 Deri Üzerinden Etkin Maddelerin Geçiş Yolları

Etkin maddelerin deri yolu ile geçişi porlardan veya boşluklardan geçiş, hücre içi geçiş (transselüler yol) ve hücreler arası geçiş (interselüler yol) olmak üzere üç farklı yol ile açıklanır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Deriden geçiş yolları (a) hücrelerarası geçiş, (b) hücreleriçi geçiş ve (c) Polar yol (Lane, 2013)

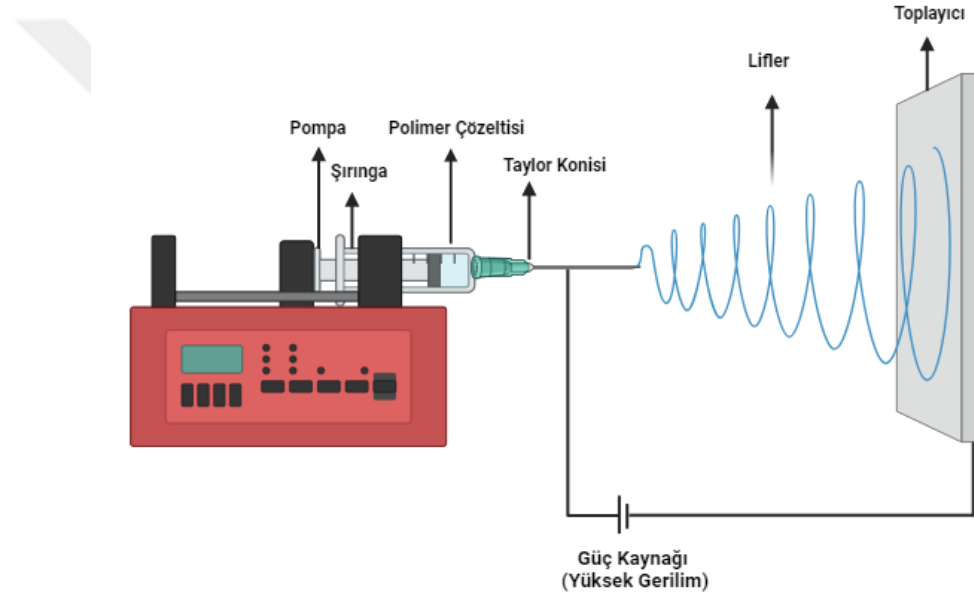
Polar yol veya transappendageal yol olarak bilinen geçiş, ter bezleri ve kıl folikülü aracılığı ile ana engelden geçen moleküller için direnci düşük ve kısa bir yan yol olarak kabul edilir. Bu yol, özellikle yüksek oranda suda çözünebilen ve polar maddeler için ter kanallarına girebilen bir aracı yoludur (Lai & Roberts, 1999)

Hücreleriçi geçiş (transselüler yol) yolunu tanımlarken, maddelerin bariyer hücrelerinin içinden geçtiği bir mekanizmayı ifade ediyor. Bu hücrelerin çoğunluğu korneositlerden oluşur. Bu hücrelerde bulunan keratin ve keratohiyalin, bu yolu neredeyse geçirmez hale getirir. Bu geçiş yolunun daha çok polar olmayan maddelerin geçişine izin verdiğini belirtmek önemlidir (Lee vd., 1997).

Hücrelerarası geçiş (İnterselüler yol), stratum korneum'u transselüler yolunu kullanarak geçmek için, maddenin hücre zarındaki proteinler ve lipitlerle etkileşime girdiği bir mekanizma kullanılır. Eğer hücrelerarası geçiş daha baskın ise, madde korneositler arasındaki lipit katmanların içinden bile geçebilir. Oktanol/su dağılım katsayısına dayalı yapılan çalışmalar, hücrelerarası geçişin penetrasyonunun temel yolu olduğunu desteklemektedir. Genel olarak, Stratum Korneum'dan geçiş, geçen molekülün oktanol/su partiyon katsayısına ve molekül ağırlığına bağlı olarak varsayımda bulunabilir (Ackermann vd., 1987).

3.1 Elektroğirme Yöntemi İle Nanolif Üretimi

Elektroğirme yöntemi, polimer, seramik ve kompozit gibi çeşitli malzemelerden mikrometreden nanometre seviyesine kadar değişen çaplarda ince liflerin üretilmesini sağlayan basit ve hızlı bir yöntemdir (Al-Hazeem, 2018; Eatemadi vd., 2016; Wang & Ryan, 2011). Elektroğirme sistemi, yüksek voltajlı güç kaynağı, enjektör, dozaj pompası ve metal malzemedен üretilmiş bir toplayıcı yüzey olmak üzere temelde dört ana bileşeni içermekte ve düzenek Şekil 3.1'de verilmektedir.



Şekil 3.1 Elektroğirme yönteminin şematik gösterimi

Bu yöntemde, polimer önce uygun bir çözücü içinde çözünerek şırıngalara aktarılmakta, dozaj pompasına yerleştirilmektedir. Sistem belirlenen akıma ayarlandıktan sonra yüksek voltaj kaynağı ile metal toplayıcı arasındaki etkileşim sonucunda oluşan elektriksel kuvvetler ile jet biçiminde bir çözelti akışı gerçekleştirilmekte ve bu akış sırasında Taylor konisi adını alan bir şekil meydana gelmektedir. Çözeltinin yüzey gerilimi, uygulanan elektrostatik kuvvetlere karşı koyamayacak bir seviyeye ulaştığında, jet koni şeklini almakta ve damlacık toplayıcıya yönlendirilmektedir. Şırıngadan çıkan jetin elektrostatik itme kuvvetleri nedeni ile kıvrılma hareketi yapmakta ve içindeki çözücünün buharlaşmasının etkisi ile incelerek toplayıcı yüzeyi üzerinde nano boyutta rastgele dizilmiş lifler halinde birirmektedir (İbrahim, 2009).

3.2 Elektroğirme Yöntemini Etkileyen Parametreler

Elektroğirme yöntemi ile elde edilen nanoliflerin morfolojileri ve çapları, ortam, çözelti, ve proses olmak üzere üç temel kategoride yer alan parametrelerin etkisi altında değişiklik göstermektedir (Bhardwaj & Kundu, 2010; Li & Wang, 2013; Robb & Lennox, 2011).

3.2.1 Çözelti Parametreleri

Elektroğirme yöntemi ile lif üretimini etkileyen konsantrasyon, çözeltinin düşük konsantrasyonlarında mikro (nano) partiküllerin oluşmasına, uygun değerin altındaki konsantrasyonlarda boncuklu ve lifli bir karışımın meydana gelmesini, uygun konsantrasyon değerlerinde düzgün nanolifler üretilmesini ve aşırı yüksek konsantrasyonlarda nanolifler yerine heliks şekilli mikro şeritler oluşmaktadır (Bhardwaj & Kundu, 2010; Li & Wang, 2013).

Polimer çözeltisinin konsantrasyonu, viskozitesi, polimerin molekül ağırlığı, ortam sıcaklığı ve çözeltideki safsızlıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösteren önemli bir parametredir (Robb & Lennox, 2011). Çözeltinin çok düşük viskozitelerinde sürekli bir lif üretmek zor olabilirken, yüksek viskozitelerde jet oluşumu zorlaşabilmektedir (Bhardwaj & Kundu, 2010; Li & Wang, 2013). Düşük viskozitelerde boncuklu lif yapıları meydana gelirken, aşırı düşük viskozitelerde polimer parçacıkları oluşabilmektedir (Valizadeh & Mussa Farkhani, 2014). Viskozitenin artması genellikle daha büyük ve daha homojen dağılımlı liflerin oluşumunu sağlamaktadır (Bhardwaj & Kundu, 2010).

Elektroğirme sürecinde, polimer çözeltiden lif üretimi için elektrik alanın yüzey gerilim kuvvetlerini aşması gerekmektedir (Robb & Lennox, 2011). Yüksek yüzey gerilimi, jetin kararsız hale gelmesine ve çözelti damlacıklarının püskürtülmesi sonucunda boncuklu yapıların oluşması ile elektroğirme işleminin engellenmesine neden olabilmektedir. Yüzey geriliminin azaltılması, yüzey aktif madde eklenmesi veya uygun çözücü seçimi ile boncuksuz ve düzgün liflerin elde edilmesi sağlanabilmektedir (Bhardwaj & Kundu, 2010; Li & Wang, 2013; Ramakrishna, 2005).

Elektroğirme işlemi sırasında çözeltinin iletkenliği, jetin üstündeki yüklerin birbirini itmeleri ile elektrik alan altında lif oluşturulmasını ifade etmektedir. Çözeltinin elektrik iletkenliği arttıkça, jet daha fazla yük taşıyabilmekte ve bu da çözeltinin uzunluğunu artırabilmekte böylelikle düzgün ve daha ince çaplı liflerin oluşumu sağlanmaktadır. Ancak, elektriksel iletkenliği olmayan çözeltiler elektroğirme yöntemi ile lif üretimi için

kullanılmazlar (Angamma & Jayaram, 2016; Baji vd., 2010). Çözeltinin iletkenliği, kullanılan polimer ve çözücü türüne, ortamdaki tuz miktarına göre değişmektedir. Böylelikle polimer ve çözücü kombinasyonunun yanı sıra çözelti konsantrasyonunun düzenlenmesi veya çözeltiye iyonik tuzlar (örneğin NaCl, KH₂PO₄) eklenmesi ile iletkenlik düzeyi kontrol edilebilmektedir (Li & Wang, 2013; Robb & Lennox, 2011).

Dielektrik sabiti, bir malzemenin elektrik alan altında elektrik yükünü depolama yeteneğini ölçen bir parametredir (Andrady, 2008). Yüksek dielektrik sabitine sahip malzemeler elektroğirme işlemi sırasında boncuklu yapı oluşumunu azaltabilmekte, lif çapını küçültmeye yardımcı olabilmekte ve nanolif üretiminin kalitesini ve verimliliğini artırabilmektedir (Andrady, 2008; Baji vd., 2010).

Uçuculuk, ideal bir elektroğirme işleminde çözeltinin toplayıcıya ulaşmadan önce tamamen buharlaşması hedeflenmektedir. Çözelti tamamen buharlaşmadığında, ıslak lifler bir araya gelerek birleşebilmektedir. Yüksek buharlaşma yeteneğine sahip bir çözücü kullanıldığında, çözücü hızla buharlaşarak kapilerde kuruyabilmekte ve bu da akışı engelleyebilmektedir. Bu nedenle, uygun buharlaşma özelliklerine sahip bir çözücü seçimi son derece kritik bir öneme sahiptir (Andrady, 2008; Robb & Lennox, 2011).

3.2.2 Proses Parametreleri

Elektroğirme işlemi sırasında uygulanan voltaj, polimer çözeltisini elektriksel olarak yükleyip ince bir jet halinde elektrostatik kuvvetler ile toplayıcıya yönlendirmektedir. Bu süreçte voltaj düzeyi, elde edilen liflerin morfolojisini, çapını, boncuk oluşumunu ve kristalinite düzeyini etkilemektedir. Voltajın artması lif çapını inceltmekte ve genel olarak boncuk oluşumunu azaltabilmekte; ancak çok yüksek voltajlarda jetin kararsız hale gelmesine ve boncuk oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle, voltajın dengeli bir şekilde ayarlanması, liflerin fiziksel özellikleri ve kristalinite üzerinde kontrol sağlamak için önemlidir (Ascioglu, 2005; Deitzel vd., 2001).

Besleme hızı, elektroğirme işlemi sırasında kullanılan çözelti miktarını belirtmekte ve taylor konisinin düzenli bir formda oluşması için uygun voltaj seviyesinde besleme hızının seçilmesi de önemlidir. Besleme hızı arttıkça, düzeden çekilen çözelti miktarı ve buna bağlı olarak lif çapı veya boncuk boyutları artmaktadır. Yüksek besleme hızı, çözeltinin çekilme süresini uzatabilmekte, ancak bu durum lif çapındaki artışı sınırlamaktadır. Çözelti besleme hızı, çözücünün uygun süre boyunca buharlaşabilmesi için doğru seviyede olmalıdır (Ascioglu, 2005; Ramakrishna, 2005).

Çözelti sıcaklığı, çözelti viskozitesini azaltarak buharlaşma hızını artırabilmekte, düşük viskoziteli çözeltilerde Coulomb kuvvetleri çözelti jeti üzerinde daha fazla gerilme kuvveti oluşturarak daha düzgün ve ince liflerin üretilmesine sağlayabilmektedir (Ramakrishna, 2005). Yüksek sıcaklıklarda elektroğirme işleminin daha hızlı gerçekleştiği ve bu durumun endüstriyel uygulamalarda avantaj sağlayabileceği belirtilmektedir (Demir vd., 2002). Biyolojik materyaller gibi enzim ve protein gibi malzemelerin elektroğirme çözeltilerinde yüksek sıcaklığa maruz bırakılması, bu malzemelerin fonksiyonlarını kaybetmelerine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Ramakrishna, 2005).

Toplayıcı tipi, elektroğirme işlemi için bir besleme ünitesi ile toplayıcı arasında elektrik alan oluşturulmasını sağlamaktadır. Birçok elektroğirme sisteminde, alüminyum folyo gibi iletken bir malzeme kullanılarak toplayıcı elektriksel olarak topraklanır, böylece besleme ünitesi ile toplayıcı arasında sabit bir potansiyel fark oluşturulabilmektedir (Andrady, 2008). Toplayıcı malzemesinin yanı sıra toplayıcının şekli de elektroğirme işlemi ve elde edilen nanoliflerin yapısı üzerinde etkilidir. En yaygın olarak kullanılan toplayıcı türü alüminyum plakalardır (Kozanoğlu, 2006).

Düze ile toplayıcı arasındaki mesafe, jetin oluşumunu, incelmesini ve çözücünün buharlaşıp katı liflerin meydana geldiği alanı içermektedir. Toplayıcı ile düze arasındaki mesafe azaldığında, çözücü tam olarak buharlaşmadığı için liflerin temas noktalarında yapışmalar ve boncuk oluşumları meydana gelebilmektedir. Mesafe arttıkça elektrik alan kuvveti de artmakta, bu da jetin izlediği yolun uzamasına ve lif çaplarının azalmasına neden olmaktadır (Kozanoğlu, 2006).

3.2.3 Ortam Parametreleri

Ortam sıcaklığı, çözücünün buharlaşma hızı, viskozite ve yüzey gerilimi üzerinde etkili olan önemli bir faktördür. Sıcaklığın artması, çözücünün daha hızlı buharlaşmasına neden olurken aynı zamanda viskozite ve yüzey gerilimini azaltabilmektedir (Robb & Lennox, 2011; Wei vd., 2012).

Nem, kullanılan çözücüye ve çözeltinin hidrofilik özelliklerine bağlı olarak farklı etkilere sahip olabilmektedir. Sulu çözeltilerde artan nem seviyeleri, buharlaşma hızını azaltabilmekte ve çözücünün katılaşma süresini uzatarak boncuklu yapı oluşumuna ve lif çapının artmasına neden olabilmektedir. Ancak jetin toplayıcıya ulaşmadan önce çözeltinin sudan tamamen arınması için gerekli süre arttıkça, artan nem seviyelerinin lif

apını azaltıcı etkisi görülebilmektedir. Sulu olmayan zeltelerde, nem seviyesinin yüksek olması bazen katılaşma sürelerinin uzamasına ve daha ince lif üretilmesine sebep olabilmektedir. Aynı zamanda, yüksek nem seviyeleri zeltinin katılaşmasını tamamlamadan zcnn buharlaşmasını engelleyebilmektedir. Bu tür durumlar lif çapında değişikliklere ve lif yüzeyinde gözenekli bir yapı oluşumuna neden olabilmektedir (De Vrieze vd., 2009; Robb & Lennox, 2011). Ortam neminin çok düşük olması durumunda, zeltideki zcnn hızla buharlaşarak, kapiler uçların tıkanmasına yol açabilmektedir (Bhardwaj & Kundu, 2010).



4.1 Kullanılan Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasalların ve bu kimyasalların tedarik edildiği firmaların isimleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar

Kimyasal Adı	Firma Adı
Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL)	Boston Usa Chemistry
Pektin	Teknik
Guar Gum	Teknik
Kloroform	Merck
Asetik Asit	Merck
Aseton	Labor Teknik
Borik Asit (B_2O_3) _(susuz)	Eti Maden
Gliserin	Tekkim
Bamya Tohumu Tozu	Yerel Mağaza
Mono Bazik Potasyum Fosfat	Sigma-Aldrich
Sodyum Hidroksit	J.T. Baker
Transcutol (Dietilen Glikol Etil Eter)	Sigma-Aldrich
Nane Yağı	Yerel Mağaza
Sarı Kantaron Yağı	Bioterra Organics
Donepezil HCl	Abdi İbrahim İlaç

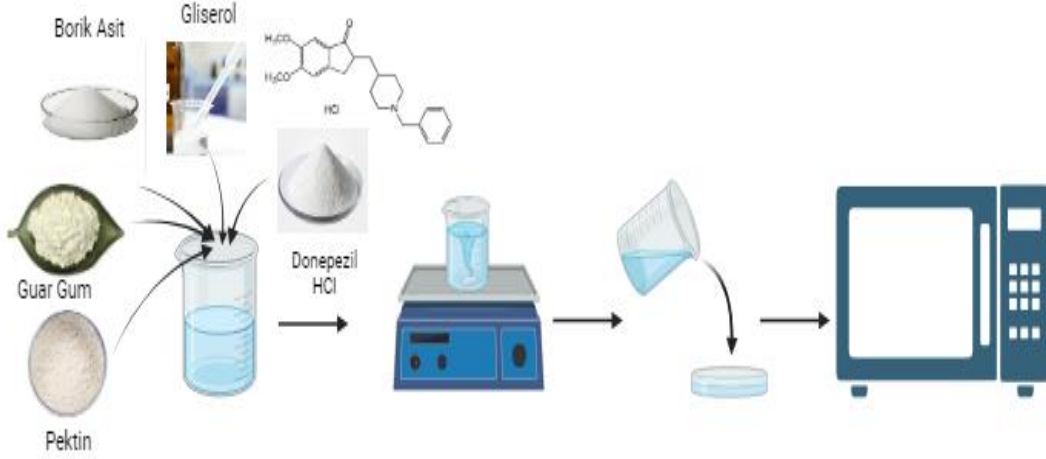
Bu tezde hazırlanması hedeflenen transdermal yamalar çözelti dökme ve elektrotöğirme yöntemi olmak üzere iki yöntem kullanılarak hazırlanmışlardır. İki yöntem ile hazırlanan transdermal yamalarda yöntem farklılığına vurgu yapmak amacı ile çözelti dökme yöntemi ile hazırlanan transdermal yamalar film, elektrotöğirme yöntemi ile hazırlanan transdermal yamalar ise yama olarak adlandırılmıştır.

4.2. Çözelti Dökümü ile Transdermal Filmlerin Hazırlanması

Filmlerin hazırlanmasında kullanılan tipik bir yöntem şu şekildedir. 2 g pektin ile 100 ml'lik saf su manyetik karıştırıcıda 30 dakika boyunca ve 2 g guar gum 100 ml'lik saf su manyetik karıştırıcıda 180 dakika boyunca karıştırılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan her bir transdermal filme plastikleştirici olarak %2 (% w/v) gliserol, antibakteriyel ajan olarak %0,1 (% w/v) borik asit ve % 1,43 (%w/v) donepezil HCl ilave edilerek 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Çözeltilerdeki, oluşan kabarcıkların giderilebilmesi için 2 saat boyunca dinlendirilmiştir. Filmleri elde etmek için, 14 g çözelti Petri kaplarına (12 cm çapında) dökülmüş ve ardından vakum etüvünde 37°C'de 72 saat boyunca kurutulmuştur. Deneysel prosedürün şematik gösterimi Şekil 4.1'de ve hazırlanan filmlerin kodları ve bileşimleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Transdermal film bileşimleri

Film Kodları	Film Bileşimi				
	%2 Pektin (% w/v)	%2 Guar Gum (% w/v)	Gliserol (%w/v)	Borik Asit (%w/v)	Donepezil HCl (% w/v)
PGBİ-1	100	-	2	0,1	1,43
PGBİ-2	75	25	2	0,1	1,43
PGBİ-3	50	50	2	0,1	1,43
PGBİ-4	25	75	2	0,1	1,43
PGBİ-5	-	100	2	0,1	1,43



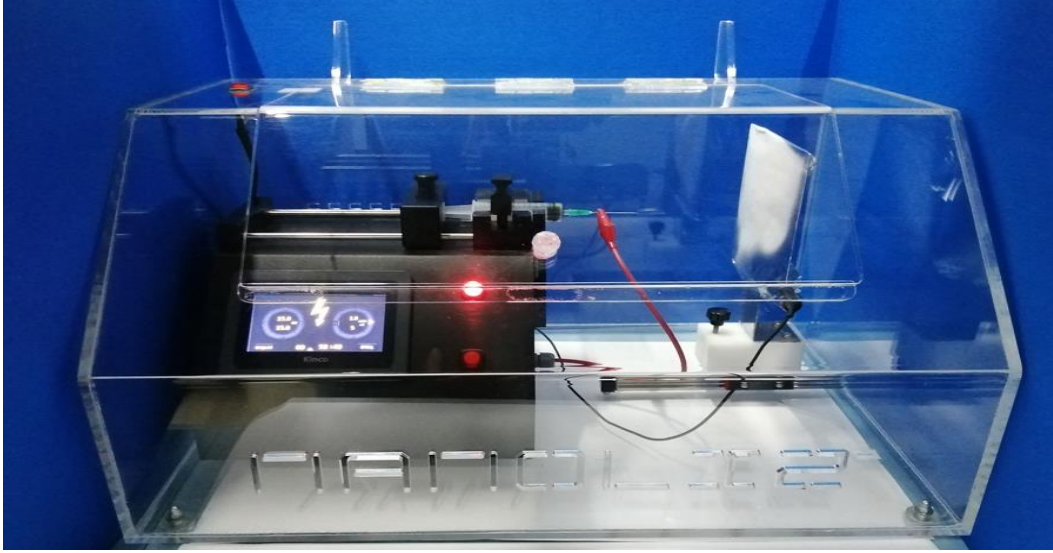
Şekil 4.1 Transdermal filmlerin hazırlanmasına yönelik deneysel prosedürün şematik sunumu

4.3 Elektroegirme ile Transdermal Yamaların Hazırlanması

Değişen konsantrasyonlarda (%5 (w/v), %10 (w/v) ve %15 (w/v)) PCL hazırlanmış ve çözücü olarak kloroform ve asetik asit:aseton (AA/Aseton) karışımları ayrı ayrı kullanılarak manyetik karıştırıcı yardımı ile 50 °C sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırılarak çözüldürülmüştür. Farklı konsantrasyonlarda (%1 (w/v) ve %2 (w/v)) donepezil HCl eklenerek manyetik karıştırıcı yardımı ile oda sıcaklığında 15 dakika boyunca karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Çözeltilerden 4 ml alınarak 10 ml şırınga içerisine yerleştirildikten sonra şırınga yatay olarak şırınga pompası üzerine yerleştirilmiş, metalik iletken şırınga ucu DC yüksek voltaj dönüştürücüsünün elektrotuna bağlanmış ve toplayıcı olarak alüminyum folyo kullanılmıştır. Elektroegirme sisteminin çalışma şartları olarak polimer çözeltisinin akış hızı 1 mL/saat, süre 240 dakika, uygulanan voltaj 15 kV, iğne ucu ile toplayıcı arasındaki uzaklık 10 cm olarak belirlenmiş ve bu parametreler sabit tutularak transdermal yama üretimleri gerçekleştirilmiştir. Transdermal yama kodları ve bileşimleri Tablo 4.3'te verilmiş ve elektroegirme ile biyopolimerik transdermal yamaların hazırlandığı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Üretilen transdermal yamaların bileşimleri ve kodları

Kod No	Monomer İsimleri						Çözücü
	PCL (% w/v)	Bamya Tohumu Tozu (% w/v)	B ₂ O ₃ (% w/v)	Nane Yağı (% w/v)	Sarı Kantaron Yağı (% w/v)	Transcutol (% w/v)	
PK	5	-	-	-	-	-	Kloroform
PK-1a	5	-	-	-	-	-	
PK-2a	5	0,035	-	-	-	-	
PK-3a	5	0,035	0,035	-	-	-	
PK-4a	5	0,070	-	-	-	-	
PK-5a	5	0,070	0,070	-	-	-	
PK-7a	5	0,500	-	-	-	-	
PK-8a	5	0,500	0,100	-	-	-	
PK-9a	5	1	-	-	-	-	
PK-10a	5	-	-	-	-	4	
PK-11a	5	-	-	4	-	-	
PK-12a	5	-	-	-	4	-	
PK-13a	10	-	-	-	-	-	
PK-14a	15	-	-	-	-	-	
PK-15a	5	0,035	0,035	4	-	-	
PA-1b	5	-	-	-	-	-	AA /Aseton
PA-3b	10	-	-	-	-	-	
PA-4b	15	-	-	-	-	-	



Şekil 4.2 Transdermal yamaların elektroğirme cihazı ile üretilmesi

4.4 Transdermal Yamaların Karakterizasyonu

Transdermal yamaların fiziksel özellikleri ve kararlılıkları kalınlık, renk ve beş farklı ortamda yapılan stabilite analizleri ile incelenmiş; yapısal özellikleri ile yüzey morfolojisi FTIR ve SEM karakterizasyonları ile belirlenmiştir. İlaç salım miktarları UV Spektrometre ile ölçülerek kinetik model çalışmaları yapılmıştır.

4.4.1 Film Kalınlıkları

Transdermal yamaların kalınlıkları dijital mikrometre (Max-Extra) kullanılarak ölçülmüştür. Her bir transdermal yamanın on farklı yerinden ölçümleri alınmış ve elde edilen bu ölçümlerin ortalaması hesaplanmıştır.

4.4.2 Stabilite Analizleri

Transdermal yamaların stabilite analizleri, Prowhite marka D65 (gün ışığı) ışık kabini, Prowhite marka TL84 (mağaza ışığı) ışık kabini, Nüve marka N500 etüv (42°C), Bosch marka buzdolabı (5°C) ve oda koşulları olmak üzere beş farklı ortamda, toplam 3 aylık bir süre boyunca gerçekleştirilmiştir. Her bir stabilite testi sonuçları, ürünün belirli koşullara karşı dayanıklılığını ve performansını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu testler, ürün geliştirme sürecinde, kalite kontrolünde ve ürünün pazara sunulmadan önce güvenilirliğini sağlamak amacı ile yapılmaktadır.

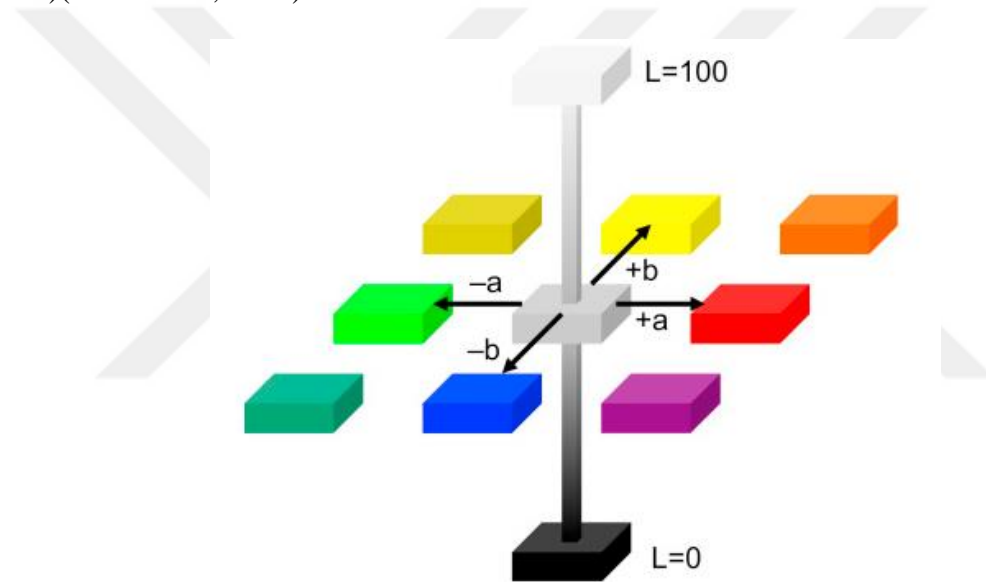
4.4.3 Renk Ölçümü

Transdermal yamaların renk ölçümleri, Konica Minolta Chroma Meter CR-5 kolorimetre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve numunelerin stabilite başlangıcı ile stabilite sonundaki renk değişimleri gözlemlendiğinden ΔE ile hesaplanmıştır.

ΔE hesaplaması aşağıdaki formül ile gerçekleştirilmiştir:

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2}$$

Renk ölçümü, Hunter Lab ölçeği kullanılarak belirlenmiştir. L açıklık indeksi ölçeği olarak 0 (siyah) ile 100 (beyaz) arasında değişmektedir; a değeri kırmızılığı (+a) ya da yeşilliği (-a) ve b değeri sarılığı (+b) ya da maviliği (-b) göstermektedir (Şekil 4.3)(Ashour vd., 2020).



Şekil 4.3 Hunter lab renk skalası (Rosentrater & Evers, 2018)

4.4.4 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi

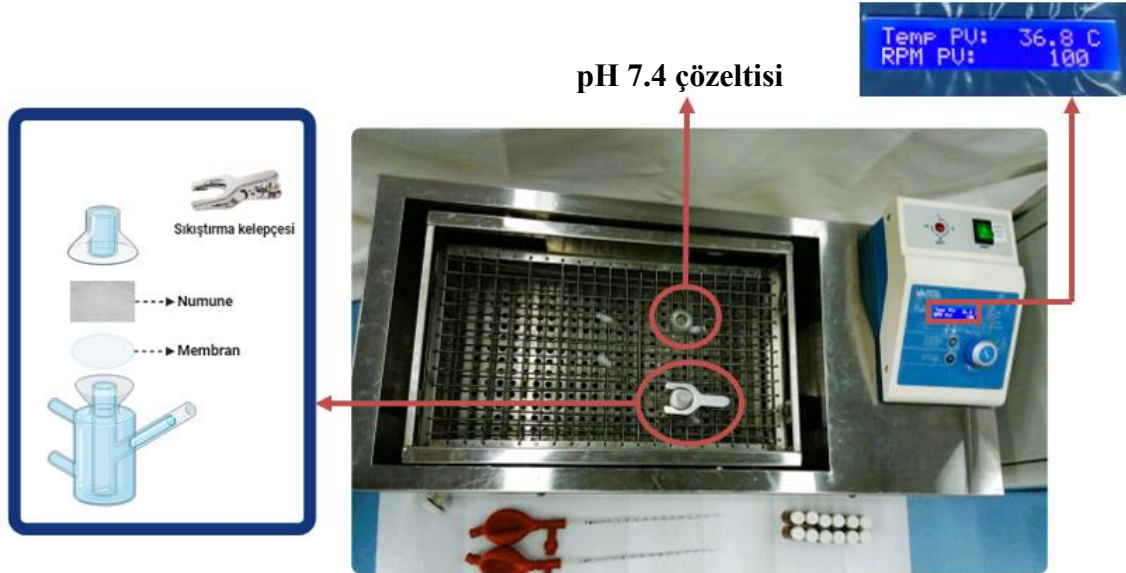
Transdermal yamaların yapısal karakterizasyonu Perkin Elmer Spectrum 100 marka Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve tüm ölçümler $4000-600 \text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında, 4 cm^{-1} çözünürlükte elde edilmiştir.

4.4.5 Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)

Transdermal yamaların yüzey morfolojilerinin analizi ve yüksek çözünürlükte yüzey görüntüleri elde etmek için Zeiss EVO LS 10 taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır.

4.5 İlaç Salım Deneyleri

İn vitro ilaç salım çalışmaları, çift ceketli Franz difüzyon hücresi kullanılarak yapılmıştır. pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi (kan pH'ı) Franz difüzyon hücresine kapak kısmındaki membran ile temas edecek şekilde eklenmiştir. Deriyi simüle eden 0.45 µm gözenek büyüklüğüne ve 47 mm çapında selüloz asetat membran filtreler Franz difüzyon hücresine yerleştirilmiş ve aynı boyutta kesilen içerinde ilaç bulunan transdermal yamalar ise membran filtrelerin üzerine yerleştirilmiştir. İnsan vucut sıcaklığı olan 36.8 C de ve 100 rpm hızda çalışan çalkalamalı su banyosu içerisine yerleştirilen Franz difüzyon hücresinden düzenli aralıklarla örnekler alınarak belirlenmiştir. Salınım deneyleri transdermal filmler için 8 saat, biyopolimerik lif yamalar için ise 24 saat sürdürülmüş ve belirli zaman aralıklarında örnekler alınarak ilaç salınımı takip edilmiştir.



Şekil 4.4 İn vitro salım deney düzeneği

4.5.1 Donepezil HCl İlaç Etken Maddesinin Konsantrasyonunun Ölçülmesi

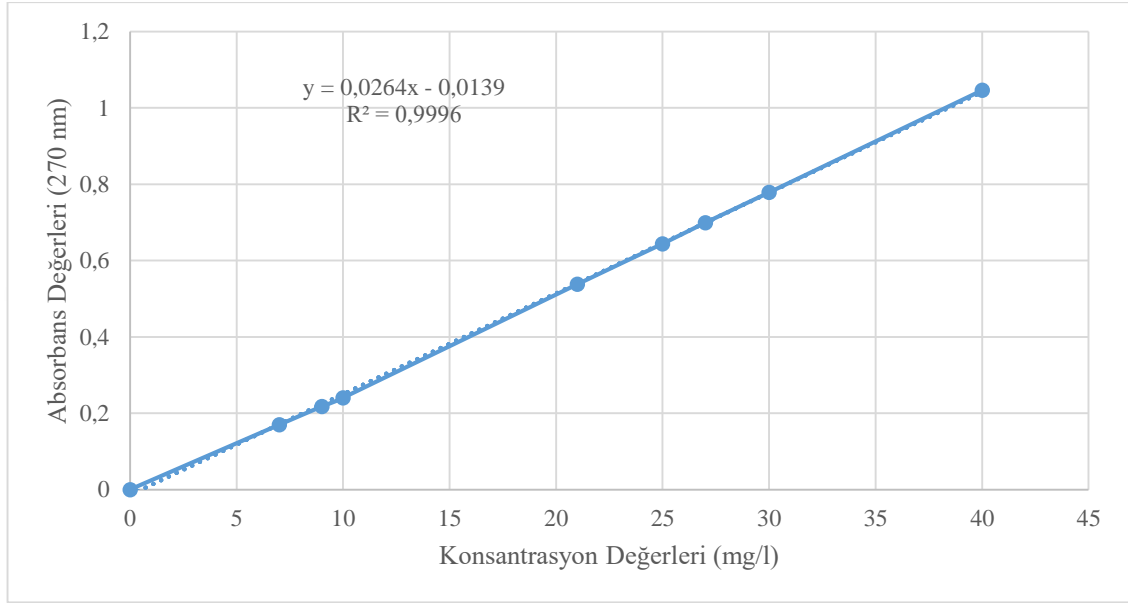
Salınım deneylerinde, düzenli aralıklar ile toplanan çözeltilerdeki Franz difüzyon hücresi içerisindeki donepezil HCl konsantrasyonu UV spektrofotometre (Perkin Elmer Lambda 35 UV/Vis) ile ölçülmüştür. 4 mg donepezil HCl, 100 ml'lik pH 7.4 fosfat tamponu içinde çözüldükten sonra spektrofotometrede 0-40 ppm aralığında dokuz farklı konsantrasyon için hazırlanan standart çözeltiler ile kalibre edilmiştir.

Hazırlanan ilaç çözeltilerinin absorbans değerleri, 270 nm dalga boyunda okunmuştur (Acar & Akyol, 2021). Bu ölçümlerde referans çözelti olarak, 250 ml 0,2 M monobazik

potasyum fosfat, 0,2 M sodyum hidroksit ve saf su ile hazırlanan pH 7.4 tampon çözeltisi kullanılmıştır.

4.5.2 Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

Donepezil HCl ilaç çözeltisinin belirli oranlarda seyreltilmesi ile elde edilen kalibrasyon çözeltilerinin konsantrasyona karşı absorbans değerleri grafiği Şekil 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5 Donepezil HCl kalibrasyon doğrusu

Bu noktalardan geçen kalibrasyon doğrusu denklemi;

$$y = 0,0264x - 0,0139 \text{ şeklinde elde edilmiştir.}$$

4.6 Kontrollü İlaç Salım Kinetiklerinin İncelenmesi


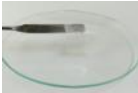
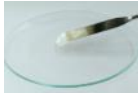

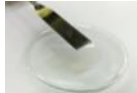
Matematiksel modelleme yöntemleri kullanılarak, çeşitli kinetik profiller kontrollü ilaç salım sistemlerinin incelenmesi için uyarlanmıştır. İlaç salım hızının zaman içindeki değişimini belirlemek amacı ile üretilen filmler ve biyopolimerik lif transdermal yamalar, in vitro koşullarda birinci derece, sıfır derece, korsmeyer-Peppas ve higuchi modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

5.1 Transdermal Yama Kalınlıkları















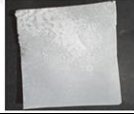


Tüm transdermal filmlerin ve biyopolimerik lif transdermal yamaların kalınlıkları ölçülmüş ve ortalama kalınlıkları ile görselleri Tablo 5.1 ve Tablo 5.2’de verilmiştir. Çözelti dökme yöntemi ile hazırlanan transdermal filmlerin ortalama kalınlığı yaklaşık 0.095 ± 0.01 mm olarak belirlenmiştir. Film kalınlıklarının değişmemesi transdermal filmleri oluşturan bileşimlerin homojen bir şekilde dağıldığını göstermektedir.

Elektroçirme yöntemi ile üretilen transdermal yamaların kalınlıkları, asetik asit/aseton çözücüsü kullanılarak hazırlandığında PA-1b için 0,087 mm, PA-3b için 0,107 mm ve PA-4b için 0,297 mm olarak değişmektedir. Çözücü olarak kloroform kullanıldığında transdermal yamaların kalınlıkları ise 0,256 ile 0,677 mm arasında değişiklik göstermektedir. Kloroform ve asetik asit/aseton çözücüleri kullanılarak üretilen yamalar arasındaki kalınlık farkı, çözücülerin kendi özelliklerinden ve toplam kütlelerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Kloroform, asetik asit/aseton'a göre daha hızlı buharlaşabildiğinden dolayı polimer liflerin daha yoğun bir şekilde düzenlenmesine yol açarak daha kalın bir yamanın oluşmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, üretilen yamaların kuruması ile birlikte yamanın büzülme veya şişme eğilimi göstermesi, kalınlık farklarının oluşmasına neden olabilmektedir. Elektroçirme yöntemi ile istenilen lif kalınlıkları elde edilebilmektedir (Ho vd., 2019; Mochane vd., 2019; Qin & Wu, 2012)

Tablo 5.1 Çözelti dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerin kalınlıkları ve görselleri

Film	PGBİ-1	PGBİ-2	PGBİ-3	PGBİ-4	PGBİ-5
Kalınlık (mm)	$0,0972 \pm 0,0019$	$0,0979 \pm 0,0017$	$0,0994 \pm 0,0040$	$0,0999 \pm 0,0037$	$0,1011 \pm 0,0048$
Görsel					

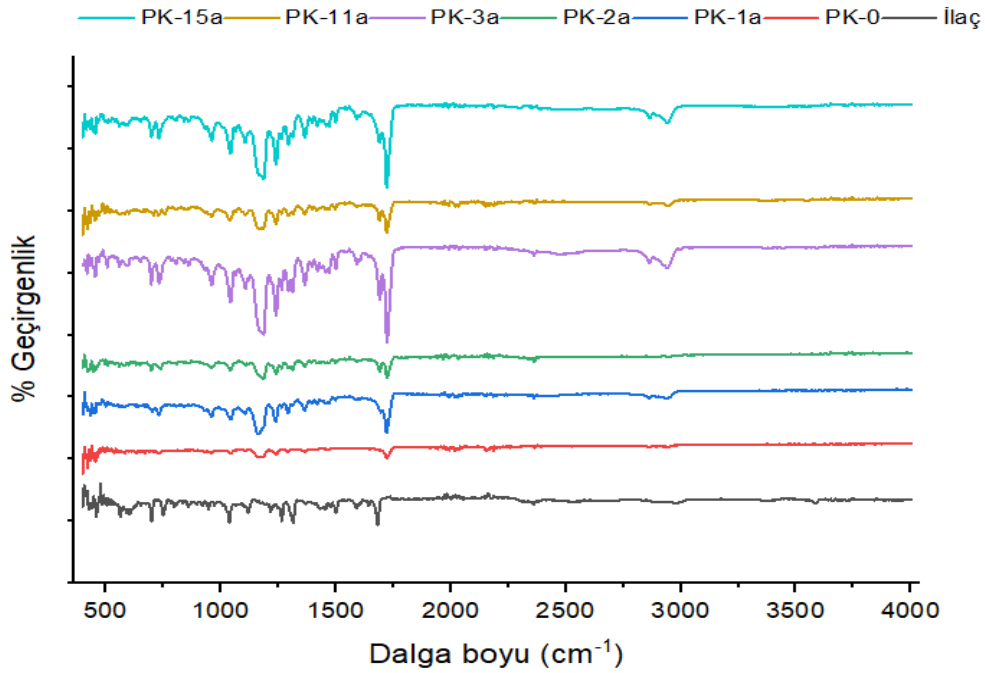
Tablo 5.2 Elektroğirme yöntemi ile hazırlanan transdermal yamaların kalınlıkları ve görselleri

Yama	PK-1a	PK-2a	PK-3a	PK-4a
Kalınlık (mm)	0,2561 ± 0,0446	0,4214 ± 0,1197	0,4226 ± 0,0913	0,4279 ± 0,0933
Görsel				
Yama	PK-5a	PK-7a	PK-8a	PK-9a
Kalınlık (mm)	0,4214 ± 0,1253	0,4333 ± 0,0392	0,4382 ± 0,1413	0,5836 ± 0,0808
Görsel				
Yama	PK-10a	PK-11a	PK-12a	PK-13a
Kalınlık (mm)	0,424 ± 0,0753	0,414 ± 0,0509	0,4123 ± 0,0559	0,6773 ± 0,2113
Görsel				
Yama	PK-14a	PK-15a	PA-1b	PA-3b
Kalınlık (mm)	0,444 ± 0,0770	0,4221 ± 0,0404	0,0874 ± 0,0238	0,1066 ± 0,0386
Görsel				
Yama	PA-4b			
Kalınlık (mm)	0,2968 ± 0,2015			
Görsel				

5.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi Analizleri (FT-IR)

Donepezil HCl, poli(ϵ -kaprolakton), bamyâ tohumu tozu, borik asit ve nane yağı içeren transdermal yamaların bileşenlerinin yapısı FT-IR ile belirlendiği ve birbirleri ile etkileşimleri olup olmadığı, yapının bozulup bozulmadığı FT-IR analizi ile karakterize edilmiştir. Donepezil HCl yüklenen lifli yapıdaki transdermal yamaya FT-IR analizlerinden elde edilen spektrumlar Şekil 5.1' de görülmektedir. PK-0, PK-1a, PK-2a, PK-3a, PK-11a ve PK-15a transdermal yamaların PCL'nin karakteristik infrared bantlarında C=O karbonil gerilmesi 1722 - 1724 cm^{-1} 'de, asimetrik CH_2 2942 cm^{-1} 'de, C-O ve C-C 1292-1294 cm^{-1} 'de, asimetrik -C-O-C ise 1240 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir (Özsağıroğlu, 2011). PCL içeriğine bamyâ tohumu tozu ve borik asit eklendikten sonra C=O karbonil gerilmesine ait pikin şiddetinin de arttığı görülmüştür. Donepezil HCl için

1650 cm^{-1} 'de donepezilin yapısındaki aromatik C=C esnemeleri ve 1311,1590 cm^{-1} C-O ve O-H gerilmesine karşılık gelen pikler bulunmuştur (Bhandari vd., 2022). 1434 cm^{-1} frekansındaki titreşim, BO_3 yapısındaki B-O bağının asimetrik gerilmesinden kaynaklanmıştır. 1193 cm^{-1} frekansındaki titreşim, B-OH düzlemindeki atomların bükülmesinden meydana gelmiştir (Özkurt & Nuran, 2023). 1000 cm^{-1} dalga boyundan küçük pikler ise aromatik halkalardan kaynaklanan fonksiyonel grupları göstermiştir (Yıldız, 2022). Donepezil-HCl yüklenen lifli yapıdaki transdermal yamalarda bileşenlerin kendi karakteristik piklerini koruduğu birbirleri ile etkileşime girmedikleri görülmektedir.



Şekil 5.1 Elektroğirme yöntemi ile hazırlanan transdermal yamalara ait FT-IR spektrumları

5.3 Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri (SEM)

Şekil 5.2'de ilaç içermeyen PK-0 ve farklı oranlarda eklenen bamyacı tohumu tozu, borik asit, nane yağı içeren ilaçlı transdermal yamaların SEM görüntüleri yer almaktadır. İlaç içermeyen PK-0 numunesine bakıldığında, PCL düzgün bir nanolif oluşturmuştur. PK-1a numunesinde, PCL çözeltisine Donepezil HCl eklenmesi ile birlikte ilaç küresel, düzgün formda, homojen ve pürüzsüz yapılar oluşmaktadır. PK-2a, PK-3a ve PK-15a numunelerinde elipsoit şeklinde görülen yapılar bamyacı tohumu tozunu temsil etmektedir. PK-3a ve PK-15a numunelerinde ilacın üzerindeki kristal şekiller ise borik asiti göstermektedir. Penetrasyon artırıcı olarak nane yağının eklenmesi ile birlikte, PCL

liflerinin daha belirgin ve ince olması ile PK-11a numunesinde Donepezil HCl'nin liflerin arasında görünür hale geldiği gözlenmektedir. PCL/Donepezil HCl transdermal yamalarında, bamyacı tohumu tozu, borik asit ve nane yağı ile birlikte ilaç moleküllerine eklenen PK-15a numunesinde polimerin daha düzgün yüzey ve homojen bir şekilde yapılar oluşturduğu gözlenmektedir. Baysal'ın Alzheimer hastalığı tedavisine yönelik olarak yaptığı çalışmada, donepezil yüklü poli(laktik-ko-glikolik asit)-blok-poli(etilen glikol) [PLGA-b-PEG] nanopartiküllerini geliştirmiş ve bu çalışmada incelenen SEM görüntülerindeki donepezil HCl, küresel ve düzgün bir formda görünmektedir (Baysal, 2015). Visakh ve arkadaşlarının borik asit ile yaptığı çalışmada, SEM görüntüsünde borik asitin kristalize olduğunu gözlemlemişlerdir (Visakh vd., 2015).



Şekil 5.2 İlaçlı ve ilaçsız transdermal yamaların SEM görüntüleri

5.4 Stabilite Testi

Stabilite testleri, genellikle endüstriyel veya laboratuvar ortamlarında bir ürünün belirli koşullarda ne kadar süre boyunca stabil bir şekilde kalabileceğini değerlendirmek için yapılan testlerdir. Stabilite testleri, ürünlerin depolanması, taşınması veya kullanılması sırasında karşılaşılabileceği çeşitli koşulları simüle etmeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla öncelikle üretilen polimerik lifli yapıdaki yamaların üç ay süre boyunca renk değişimleri

incelenmiştir. Renk değişim parametre başlangıç değerleri L_1 , a_1 , b_1 ve üç ay sonundaki değerleri L_2 , a_2 , b_2 kullanılarak ΔE hesaplanmıştır. Beş farklı ortamda ve toplam altı numune için hesaplanan stabilite test sonuçları Tablo 5.3’de verilmiştir.

Tablo 5.3 Üretilen transdermal yamaların L, a, b ve ΔE değerleri

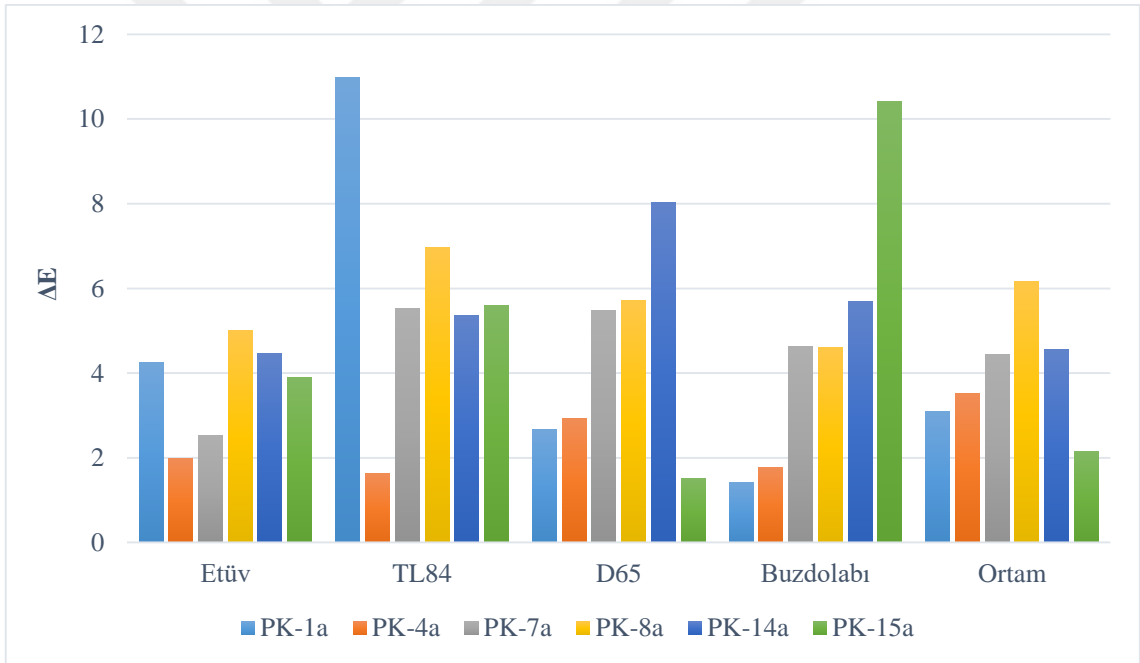
Kod Numaraları / Stabilite Ortamları		Stabilite Başlangıcı			Stabilite Sonu			ΔE
		L_1	a_1	b_1	L_2	a_2	b_2	
PK-1a	Etüv	90,96	-0,24	0,63	95	1,03	0,94	4,25
	TL84	90,42	-0,28	0,69	89,95	-1,71	11,56	10,97
	D65	90,35	0,19	0,68	92,49	1,29	1,85	2,68
	Ortam	90,44	-0,27	0,43	93,39	0,64	0,56	3,09
	Buzdolabı	90,88	-0,18	0,57	89,59	0,29	0,2	1,42
PK-4a	Etüv	89,48	-0,27	0,4	90,98	1,04	0,37	1,99
	TL84	89,93	-0,39	0,67	90,4	-0,51	2,22	1,62
	D65	90,51	-0,04	0,69	93,39	-0,22	1,84	2,92
	Ortam	90,85	-0,3	0,54	94,24	0,54	0,83	3,51
	Buzdolabı	91	-0,24	0,68	89,56	0,04	-0,33	1,78
PK7a	Etüv	89,92	-0,27	0,79	91,35	0,78	2,58	2,52
	TL84	90,54	0,08	0,55	94,06	-0,28	4,79	5,52
	D65	91,14	-0,42	1,58	96,55	-0,24	2,46	5,48
	Ortam	90,61	-0,03	0,65	94,88	0,98	1,24	4,43
	Buzdolabı	89,84	-0,37	0,29	94,28	0,75	0,98	4,63

Tablo 5.3 Hazırlanan transdermal yamaların L, a, b ve ΔE_{ab} değerleri (devamı)

Kod Numaraları / Stabilite Ortamları		Stabilite Başlangıcı			Stabilite Sonu			ΔE_{ab}
		L ₁	a ₁	b ₁	L ₂	a ₂	b ₂	
PK-8a	Etüv	90,3	-0,34	0,68	95,13	0,29	1,82	5,00
	TL84	90,46	-0,44	0,73	97,19	-0,3	2,53	6,97
	D65	90,97	-0,54	1,28	96,55	-0,24	2,46	5,71
	Ortam	91,12	-0,49	0,9	97,05	-0,22	2,53	6,16
	Buzdolabı	90,73	-0,36	0,52	95,05	-0,24	2,08	4,60
PK-14a	Etüv	90,81	-0,26	0,66	95,08	1	1,02	4,47
	TL84	90,99	-0,43	0,67	96,19	-0,28	1,96	5,36
	D65	90,98	-0,3	0,66	95,37	-0,8	7,35	8,02
	Ortam	90,67	-0,35	0,46	95,17	0,33	0,61	4,55
	Buzdolabı	91,27	-0,38	0,51	96,93	0,26	0,71	5,70
PK-15a	Etüv	90,44	0,92	4,44	90,67	-0,48	0,82	3,89
	TL84	95,93	-0,2	3,11	90,37	-0,53	0,88	5,60
	D65	92,06	-0,24	2,56	91,07	-0,42	1,44	1,51
	Ortam	92,22	-0,41	1,07	90,09	-0,38	1,43	2,16
	Buzdolabı	94,24	0,54	4,34	92,00	-9,44	6,32	10,42

Yapısında %5 PCL ve ilaç içeren PK-1a'nın, en düşük ΔE değeri 1,42 ile buzdolabı (5°C) ortamında, en yüksek değer ise 10,97 mağaza ışığında elde edilmiş. Yapısında %0,07 gram bamya tohumu, %5 PCL ve ilaç içeren PK-4a'nın, TL84 (mağaza ışığı) ortamında transdermal yamalar arasında en düşük ΔE değeri olan 1,62'yi verirken, ortam koşullarında ise en yüksek değeri olan 3,51'i vermiştir. Yapısında %0,5 gram bamya, %5 PCL ve ilaç içeren PK-7a'nın, etüv (42°C) ortamında transdermal yamalar arasında en düşük ΔE değeri olan 2,52'yi verirken, TL84 (mağaza ışığı) ortamında ise en yüksek

değeri olan 5,52'yi vermiştir. Yapısında %0,5 gram bamyaya tohumu, %0,1 gram borik asit, %5 PCL ve ilaç içeren PK-8a'nın, buzdolabı (5°C) ortamında transdermal yamalar arasında en düşük ΔE değeri olan 4,6'yı verirken, TL84 (mağaza ışığı) ortamında ise en yüksek değeri olan 6,97'yi vermiştir. Yapısında %15 PCL ve ilaç içeren PK-14a'nın, etüv (42°C) ortamında transdermal yamalar arasında en düşük ΔE değeri olan 4,47'yi verirken, D65 (gün ışığı) ortamında ise en yüksek değeri olan 8,02'yi vermiştir. Yapısında %0,035 gram bamyaya tohumu, %0,035 gram borik asit, %4 nane yağı, %5 PCL ve ilaç içeren PK-15a'nın, D65 (gün ışığı) ortamında transdermal yamalar arasında en düşük ΔE değeri olan 1,51'i verirken, buzdolabı (5°C) ortamında en yüksek değeri olan 10,42'yi vermiştir. Numunelere ait 5 farklı ortamda şekil 5.3'de görülmektedir. Elde edilen sonuçlar genel olarak, tüm numuneler için renk değişimi tolere edilebilir aralıkta olduğunu göstermektedir. Sadece PK-1a numunesi için mağaza ışığında, PK-15a için ise buzdolabı ortamında ΔE 'nin diğer ortamlara göre daha büyük olduğu görülmüştür.

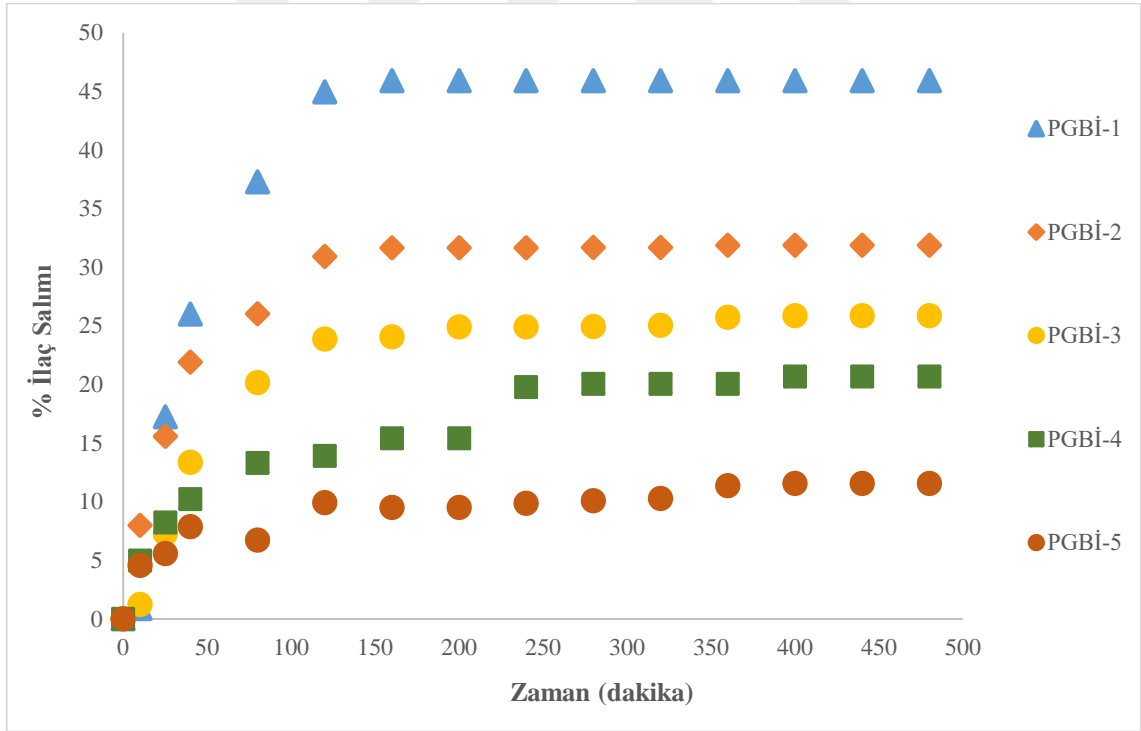


Şekil 5.3 Toplam renk değişimi (ΔE)

5.5 Transdermal Film ve Yama Bileşimlerinin İlaç Salınımına Etkisi

Çözelti döküm yöntemi kullanılarak hazırlanan beş farklı transdermal filmler sentezlenmiş ve hazırlanan filmlerden 8 saat boyunca belirli zaman aralıklarında (0, 10, 25, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 280, 320, 360, 400, 440 ve 480 dakika) Franz difüzyon hücrelerinden çözeltiler alınmıştır. Alınan çözeltilerin zamana karşı % ilaç salınımını gösteren grafik Şekil 5.4'de verilmiştir. Çözelti döküm yöntemi ile hazırlanan

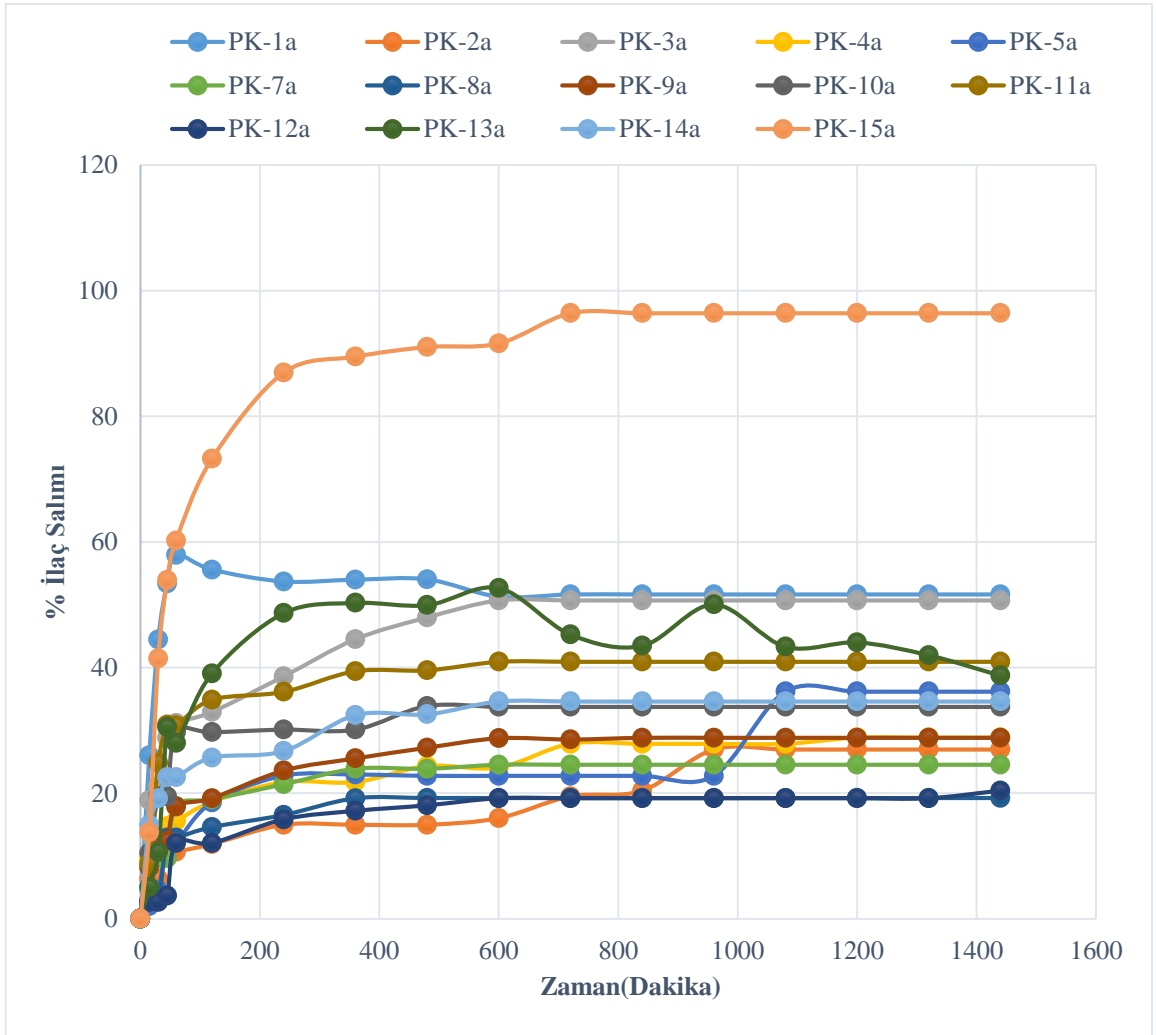
transdermal filmlere farklı maddelerin eklenmesi ile filmler arasında farklı salım oranlarının oluşmasına neden olmuştur. UV spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlara göre 8 saat sonunda PGBİ-1 filmin %47,19 ile en yüksek salım oranını sergilediği belirlenmiştir. Diğer filmlerin ise PGBİ-2 için %33,54, PGBİ-3 için %26,96, PGBİ-4 için %20,68 ve PGBİ-5 için %10,67 salım oranları göstermiştir. Transdermal filmler ile ilgili hesaplanan salım sonuçlarına göre, pektin oranının azalmasının ilaç salınımını azalttığı ve guar gum oranının artması ilaç salınımının azaldığını göstermektedir. Yapılan literatür çalışmalarında bir ilaç taşıma sistemi içindeki pektin miktarının artırılması, içerilen ilacın salım profili üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Pektin miktarının artırılması genellikle yüksek jel gücü ve daha yoğun jel matrislerin oluşmasına neden olduğundan dolayı ilaç difüzyonunu engelleyerek ilaç salınımını azaltmaktadır (Assifaoui & Chambin, 2020; Chen vd., 2021; Morales-Medina vd., 2022). Bu çalışmada, borik asit ve gliserol bileşenlerinin eklenmesi, pektinin jel oluşum davranışını etkileyerek ilacın difüzyon kinetiğini değiştirebilir ve dolayısı ile salım davranışını etkileyebilir.



Şekil 5.4 Transdermal filmlerin pH 7,4 ortamında zamana karşı % ilaç salınımı

Elektroçirme yöntemi kullanılarak hazırlanan on yedi farklı transdermal yama üretilmiş ve hazırlanan yamalardan 24 saat boyunca belirli zaman aralıklarında (0, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480, 600, 720, 840, 960, 1080, 1200, 1320 ve 1440 dakika) Franz difüzyon

hücrelerinden çözeltiler alınmıştır. Alınan çözeltilerin UV spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçların zamana karşı % ilaç salımını gösteren grafik Şekil 5.5’de verilmiştir. Üretilen transdermal yamalara farklı maddelerin farklı oranlarda eklenmesi yamalarda farklı salım oranlarının ortaya çıkması neden olmuştur. Üretilen transdermal yamalara PCL oranının etkisi Tablo 5.4’de karşılaştırılarak verilmektedir. Tablo incelendiğinde %5 PCL oranında daha yüksek bir salınım ve görünüm açısından daha homojen bir nanolifli malzeme üretildiği görülmüştür. Dolayısı ile deneylere optimum oran üzerinden devam edilmiştir.



Şekil 5.5 Transdermal yamaların pH 7,4 ortamında zamana karşı % ilaç salımını

Tablo 5.4 Farklı PCL oranlarının ilaç salınımına etkisi

Kod Numaraları	PCL (%w/v)	Çözücü	İlaç (%w/v)	% İlaç	% Salınım
PK-1a	5	Kloroform	2	28,57	57,90
PA-1b	5	A.A + Aseton	2	28,57	53,87
PK-13a	10	Kloroform	2	16,67	52,68
PA-3b	10	A.A + Aseton	2	16,67	27,45
PK-14a	15	Kloroform	2	11,77	34,61
PA-4b	15	A.A + Aseton	2	11,78	25,04

Transdermal yama kullanımında ilacın deriden geçişini artırmak için penetrasyon artırıcı olarak sarı kantaron yağı, nane yağı ve transcutol kullanılması salınım değerini artırması beklenen sonuçtur (Herman&Herman,2015; Osborne&Musakhanian,2018; Strusovskaya vd.,2019). Penetrasyon artırıcılar arasında nane yağı %40,93 ile en yüksek salınımı sağlamıştır (Tablo 5.5).

Tablo 5.5 Penetrasyon artırıcıların ilaç salınımına etkisi

Kod Numaraları	Nane yağı (%w/v)	Sarı Kantaron yağı (%w/v)	Transcutol (%w/v)	% İlaç	% Salınım
PK-10a	4	-	-	18,19	40,93
PK-11a	-	4	-	18,19	20,38
PK-12a	-	-	4	18,19	33,75

Transdermal yamalara antioksidan özelliği dolayısı ile bamyaya tohumu tozu, antibakteriyel özellik kazandırmak için borik asit ilave edilmiştir. Bulunan sonuçlar incelendiğinde bamyaya tohumu tozu ve borik asit oranı %0,035 (%w/v) olan PK-3a %50,68 salınım ile en iyi sonucu göstermiştir (Tablo5.6). Bamyaya tohumu tozu oranı artıkça, şırınga ucunda

tıkanmalar meydana gelmekte ve nanolif üretimi zorlaşmaktadır. Bamyacı tohumu tozu, çeşitli boyutlarda parçacıklardan oluştuğu için, şırınga içerisinde daha küçük parçacıklar bir araya gelerek topaklanabilmektedir. Bu topaklar, nanofiber üretimi sırasında karışımın düzgün akışını engelleyerek şırınga ucunu tııkayabilmektedir. Nanofiber üretimi sırasında, çözücünün buharlaşmasında bamyacı tohumu tozunun kurummasına yol açmaktadır. Kuruma işlemi aşırı hızlı veya düzensiz olduğunda, toz katılaşabilir ve sert topaklar oluşturabilmektedir. Bu katılaşmış parçacıklar, şırınga ucunun tııkanmasına neden olabilmektedir.

Tablo 5.6 Faklı bamyacı tohumu tozu ve farklı borik asit oranlarının ilaç salınımına etkisi

Kod Numaraları	Bamyacı Tohumu Tozu (% w/v)	Borik asit (% w/v)	% İlaç	% Salım
PK-2a	0,035	-	28,57	26,98
PK-3a	0,035	0,035	28,29	50,68
PK-4a	0,07	-	16,67	52,68
PK-5a	0,07	0,07	28,01	36,18
PK-7a	0,5	-	16,67	27,45
PK-8a	0,5	0,1	26,32	19,23
PK-9a	1	-	11,77	34,61

Bu transdermal yamalara penetrasyon artırıcı olarak nane yağı ilave edildiğinde %96,42 ile en yüksek salınım oranını veren PK-15a olmuştur (Tablo 5.7). Bamyacı, cilt bariyerini geçerek deri altına nüfuz edebilen ve ilacın deriye daha etkili bir şekilde yayılmasını sağlayabilen bir cilt yumuşatıcı özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde, ilacın deri tarafından daha hızlı emilmesini ve dolayısı ile daha hızlı bir şekilde kan dolaşımına geçmesini sağlayabilir (Dantas vd., 2021; Roy vd., 2014). Nane yağı, ciltteki kan akışını artırabilir ve deri yüzeyindeki gözenekleri genişletebilir. Bu özelliği ile ilacın cilde nüfuzunu kolaylaştırabilir ve transdermal yama tarafından sağlanan ilacın daha hızlı emilimini artırabilir (Alhasso vd., 2022; Herman & Herman, 2015). Borik asit, cildin pH dengesini değiştirebilir ve deri bariyerinin geçirgenliğini artırabilir. Bu da ilacın deri

altına daha hızlı nüfuz etmesine ve emilmesine yardımcı olabilir (Dusemund, 1987; Stüttgen vd., 1981)

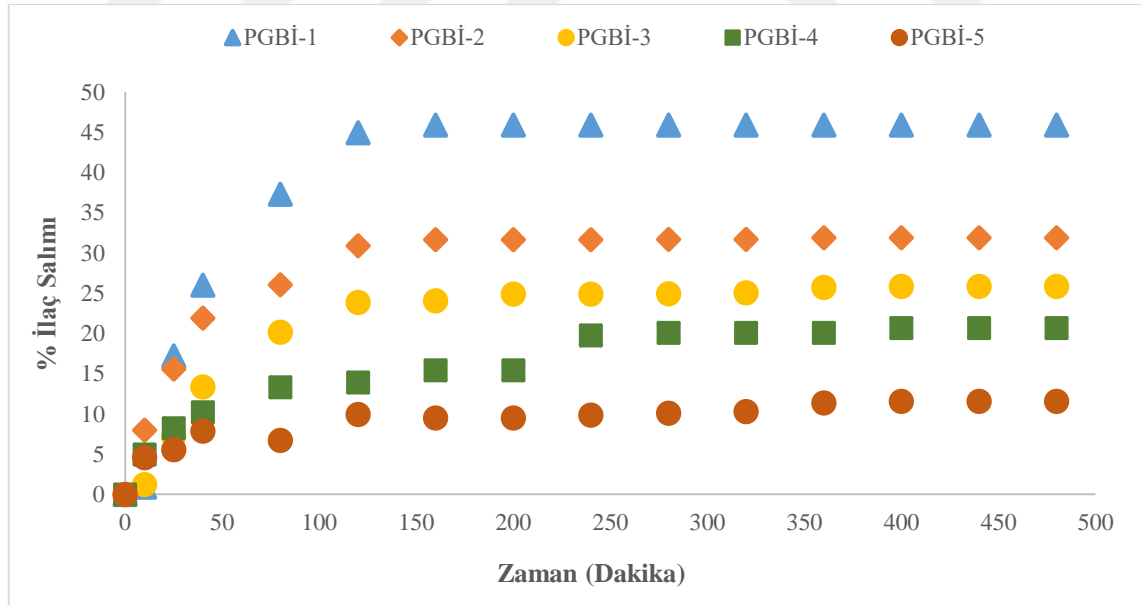
Tablo 5.7 PK-15a kodlu transdermal yamanın ilaç salınımına etkisi

Kod Numaraları	Bamya tohumu Tozu (%w/v)	Borik asit (%w/v)	Nane yağı (%w/v)	% İlaç	% Salınım
PK-15a	0,035	0,035	4	18,07	96,42

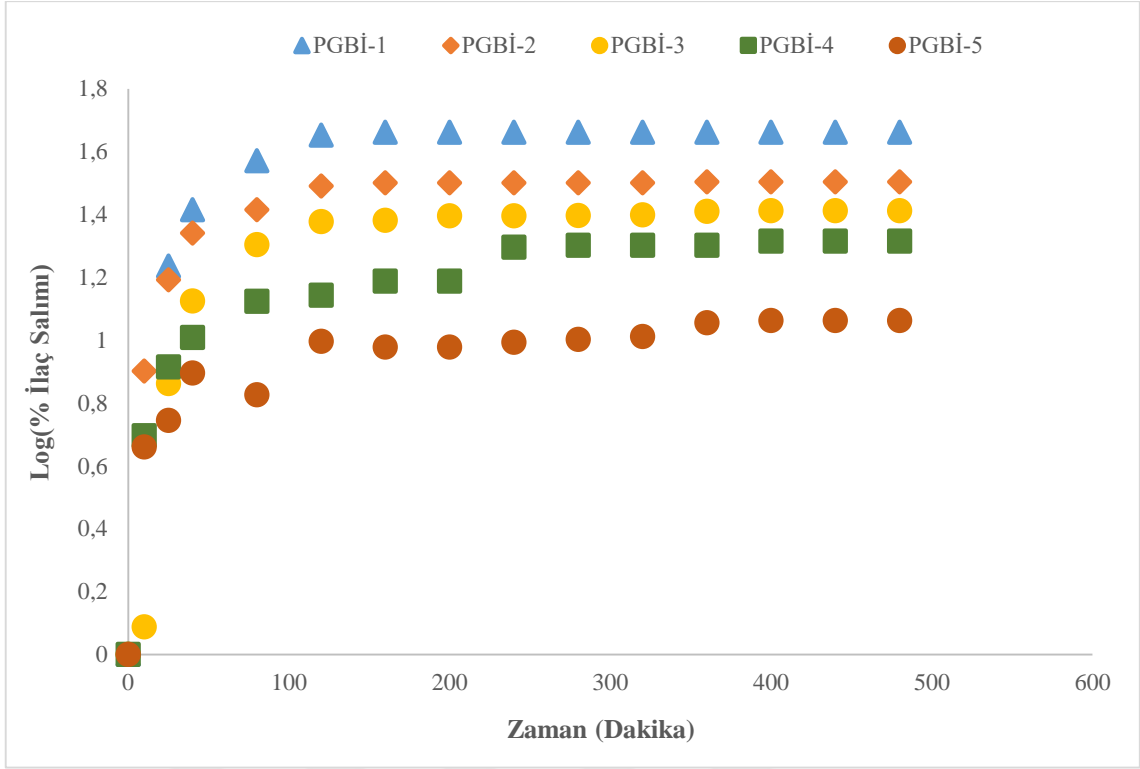
5.6 İn vitro İlaç Salım Deney Sonuçları ve Kinetik Modeller

5.6.1 Film Salım Sonuçları

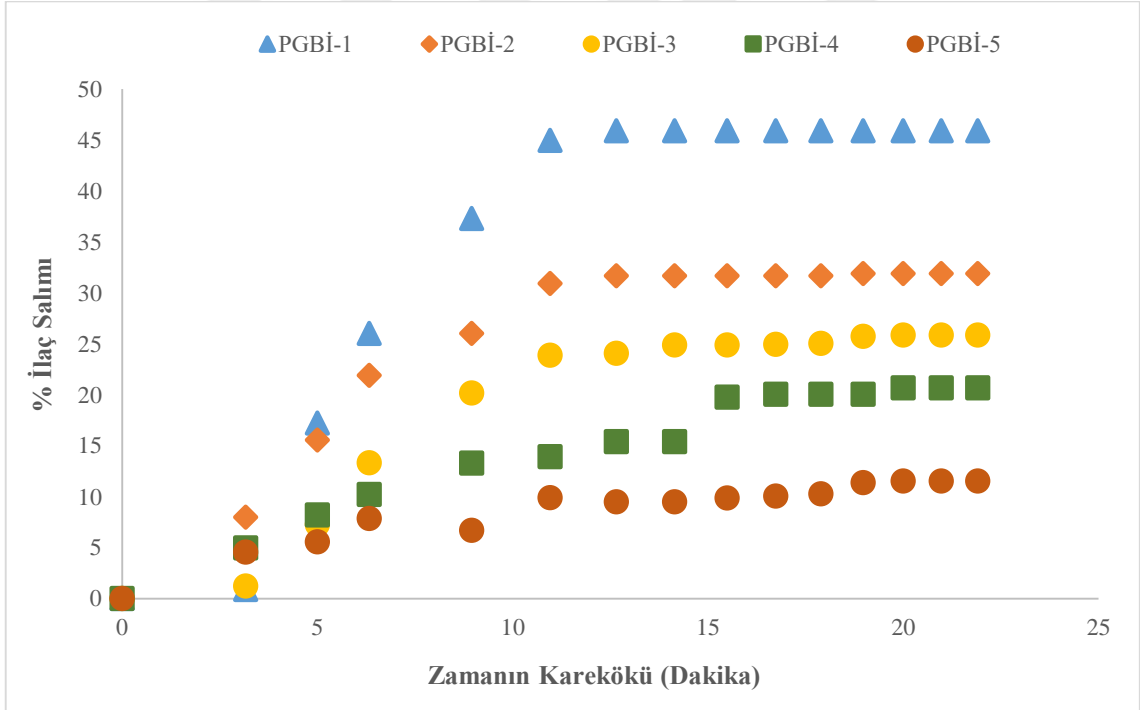
Beş farklı filmin, ilaç salım kinetikleri sıfırıncı kinetik modelleme, birinci kinetik modelleme, Higuchi kinetik modelleme ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme ile belirlenmiş ve solvent döküm yöntemi ile hazırlanan filmlerin analizi sonucunda elde edilen salım kinetik modelleri sırası ile Şekil 5.6, Şekil 5.7, Şekil 5.8 ve Şekil 5.9'da gösterilmiştir.



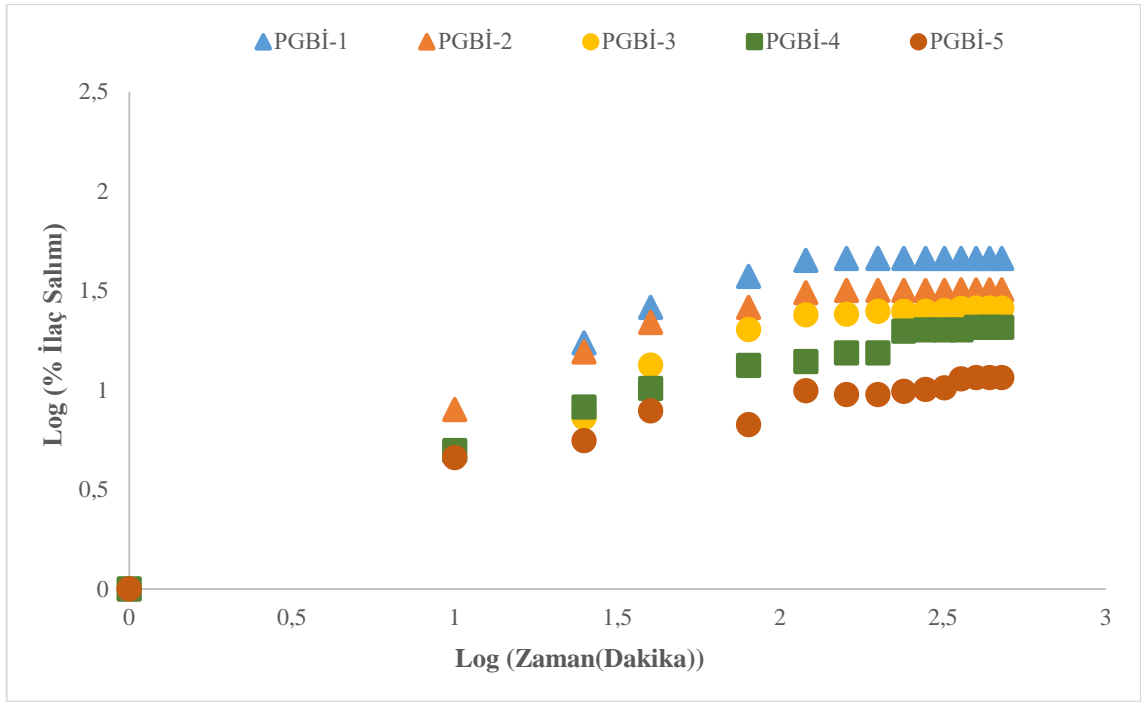
Şekil 5.6 Sıfırıncı derece kinetik modelleme



Şekil 5.7 Birinci derece kinetik modelleme



Şekil 5.8 Higuchi kinetik modelleme



Şekil 5.9 Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme

Tablo 5.8 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları

Kod numaraları	R ² Değerleri			
	Sıfırıncı derece kinetik model	Birinci derece kinetik model	Higuchi kinetik model	Korsmeyer – Peppas kinetik model
PGBİ-1	0,5492	0,3234	0,7478	0,88829
PGBİ-2	0,5313	0,3339	0,7622	0,8656
PGBİ-3	0,6129	0,443	0,8149	0,9244
PGBİ-4	0,6898	0,462	0,884	0,9459
PGBİ-5	0,708	0,452	0,9139	0,911

Salım kinetik modelleri kullanılarak elde edilen R² regresyon katsayısı değerleri, Tablo 5.8'de verilmiştir. Tablo 5.8'e göre, en yüksek R² değerleri Higuchi ve Korsmeyer-Peppas salım kinetik modellerinden elde edilmiştir. Korsmeyer-Peppas kinetik modeline göre transdermal filmlerin bu modele uygun olduğu görülmüş ve kinetik değerler Tablo 5.9'da verilmiştir. Log t'ye karşılık %log salım grafiğinin eğiminden (n) değerleri elde

edilmiştir. n değerinin 0,45'ten küçük veya ona eşit olması Fickian difüzyon mekanizmasına uygun olduğunu; $0,45 < n < 0,89$ aralığında olması ise Fickian mekanizmasının uygun olmadığını göstermektedir. Tablo 5.8 incelendiğinde PGBİ-5 filmi Fickian difüzyonuna uygun, PGBİ-1, PGBİ-2, PGBİ-3 ve PGBİ-4 filmleri ise Fickian olmayan mekanizma sergilemiştir. Fickian olmayan koşullarda ilaç salımı sırasında, matrisin hidratlı katmanları içinde ve polimer zincirinin gevşemesi/erozyonunun bir kombinasyonunun gözlemlenebileceği belirtilmektedir. Katkı maddelerinin eklenmesi, bu iki mekanizmayı etkileyerek genel salım sürecini değiştirebilmektedir. Bu sonuçlar, ilaç salım sürecinin hem ilaç difüzyonuna hem de polimerin gevşemesine bağlı olduğunu göstermektedir.

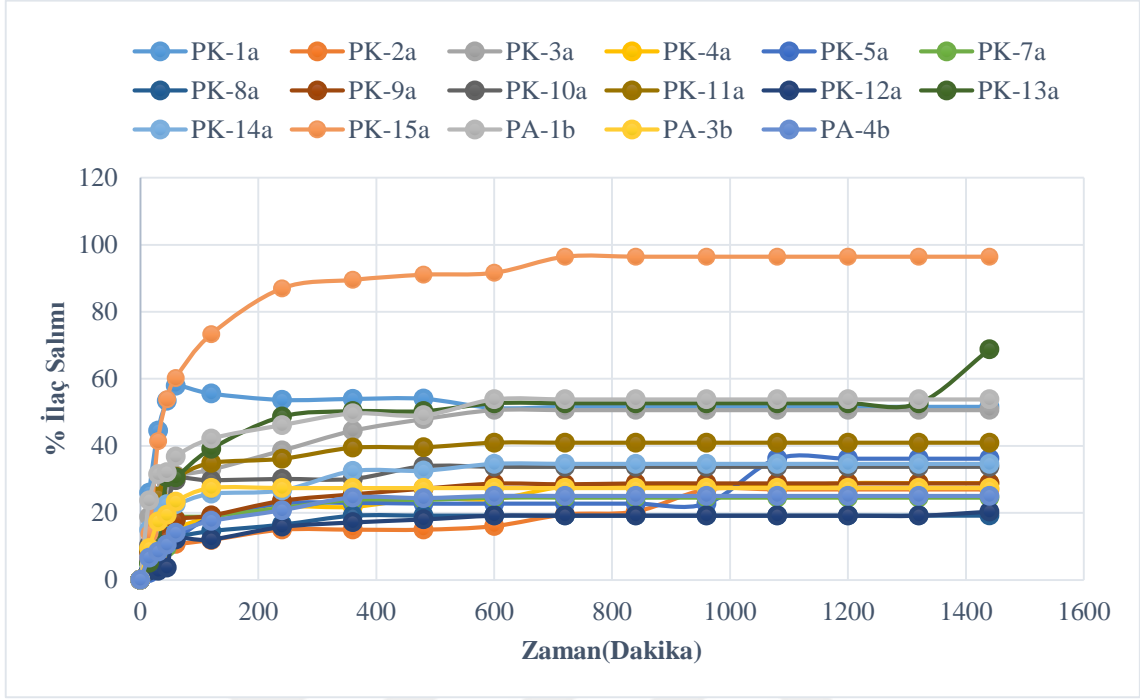
Tablo 5.9 Korsmeyer-Peppas kinetik değerleri

Kod numaraları	n	k
PGBİ-1	0,5842	0,2652
PGBİ-2	0,5015	0,3107
PGBİ-3	0,5193	0,1479
PGBİ-4	0,4667	0,1686
PGBİ-5	0,3476	0,1845

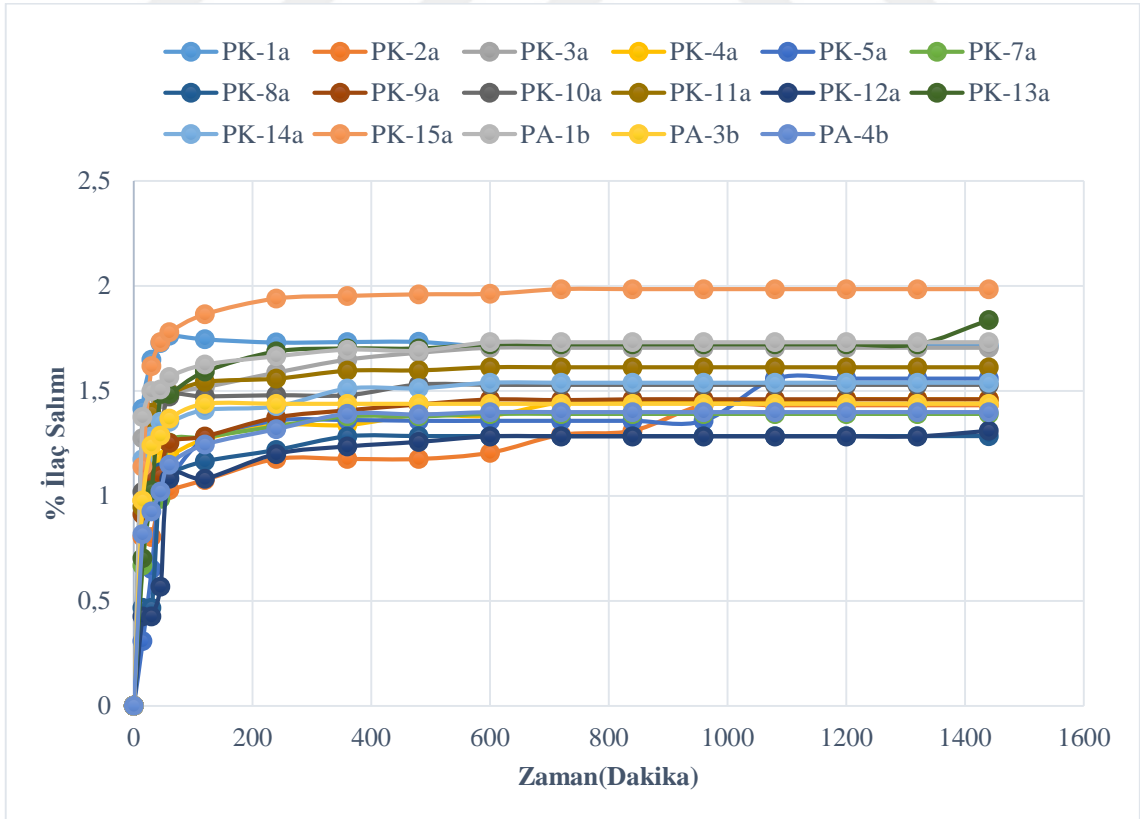
5.6.2 Biyopolimerik Lif Yapısının DNP-HCl İlaç Salınımına Etkisi

Elektroçirgeme yöntemi kullanılarak üretilen transdermal yamalara ait ilaç salım kinetik model grafikleri Şekil 5.10, Şekil 5.11, Şekil 5.12 ve Şekil 5.13'de gösterilmektedir. Salım çalışmaları kapsamında, 24 saat boyunca yapılan numune alım işlemi sonucunda spektrofotometre ile ölçülen numuneler arasında en yüksek salım oranına %96,42 ile PK-15a numaralı yama ulaşmıştır. Bu da, kullanılan penetrasyon artırıcılar arasında nane yağının penetrasyonu artırdığını göstermektedir. Bamyaya, borik asit ilave edilmeden elde edilen yama (PK-2a) borik asit ilave edilen yama (PK-3a) karşılaştırıldığında borik asit ilavesini ilaç salınımını %26,98'den %50,69'a çıkardığı görülmüştür. Ancak bamyaya ve borik asit miktarları artırıldığında elde edilen yamalarda ilaç salınımı azalmıştır (PK-5a ve PK-8a). Tüm yamalar incelendiğinde PCL oranının artması ile ilaç salınımı azaldığı görülmektedir. PA-1b, PA-3b ve PA-4b (asetik asit/aseton çözücüsü) ile PK-1a, PK-13a

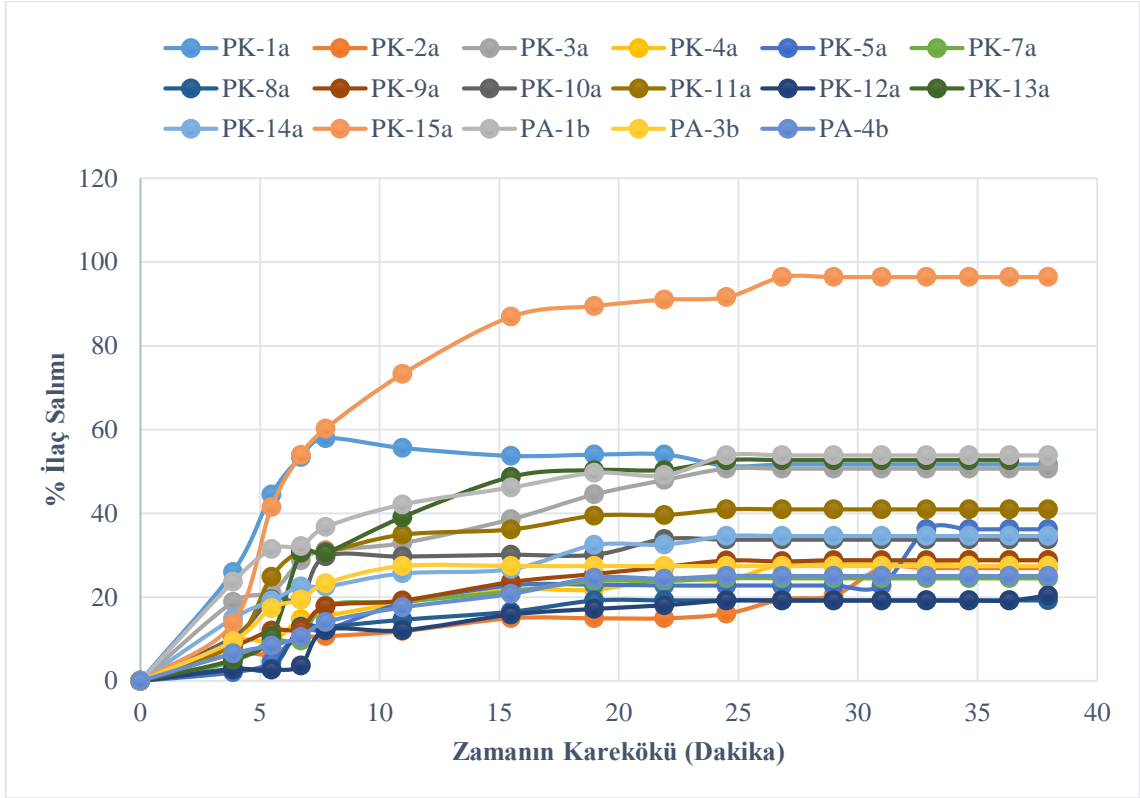
ve PK-14a (kloroform çözücüsü) kodlu yamalar karşılaştırıldığında ise kloroform çözücüsü ile hazırlananların daha iyi salınım gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 5.10).



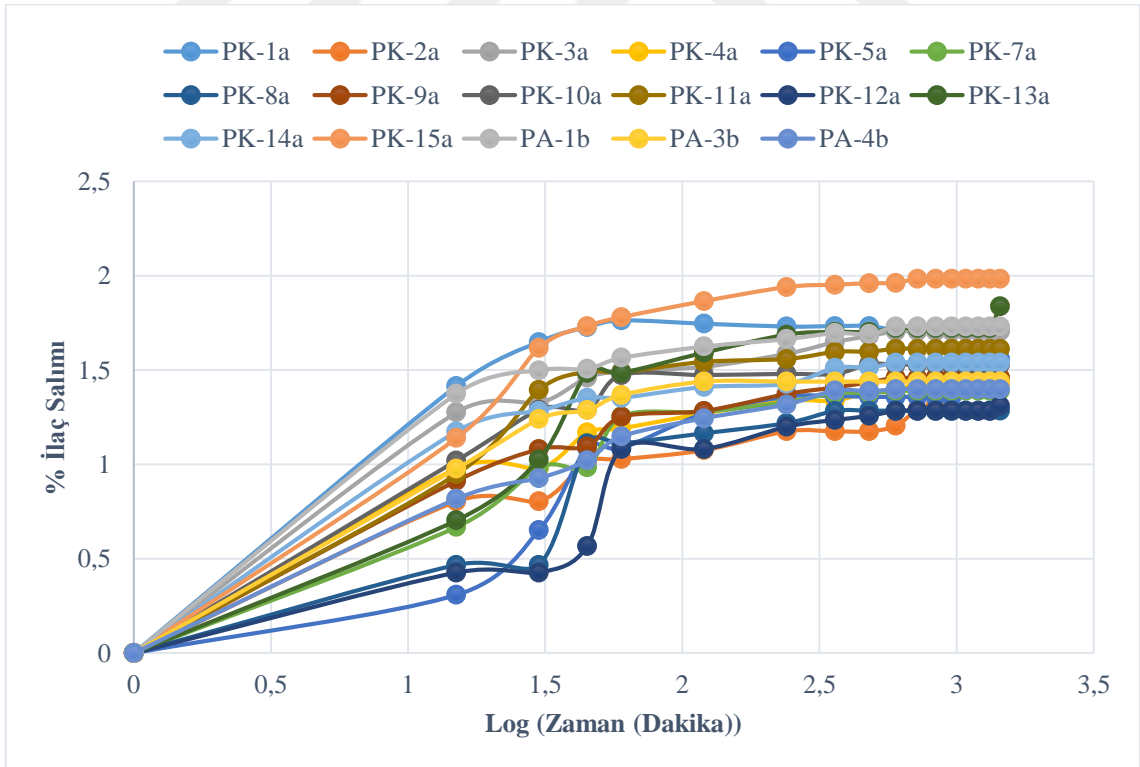
Şekil 5.10 Sıfırıncı derece kinetik modelleme



Şekil 5.11 Birinci derece kinetik modelleme



Şekil 5.12 Higuchi kinetik modelleme



Şekil 5.13 Korsmeier-Peppas kinetik modelleme

Salım kinetiği modelleri arasında Higuchi ve Korsmeier-Peppas modellerinin en yüksek regresyon katsayılarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, yamaların Korsmeier-

Peppas kinetik modeline uygun olduğu ve başarılı bir şekilde ilaç salınımı gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, ilaç salınım mekanizmasının Fickian difüzyon mekanizmasına bağlı olduğunu göstermekte ve R² değerleri incelendiğinde en uygun sonuca Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uyduğu görülmektedir.

Tablo 5.10 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları

Kod numaraları	R ² Değerleri			
	Sıfırıncı derece kinetik model	Birinci derece kinetik model	Higuchi kinetik model	Korsmeyer – Peppas kinetik model
PK-1a	0,1209	0,1057	0,2492	0,5596
PK-2a	0,8862	0,5515	0,9388	0,9367
PK-3a	0,6169	0,2784	0,8159	0,7911
PK-4a	0,7028	0,367	0,8748	0,8689
PK-5a	0,797	0,5064	0,8985	0,9042
PK-7a	0,5236	0,3376	0,7324	0,8682
PK-8a	0,494	0,3561	0,8163	0,8362
PK-9a	0,6127	0,3418	0,8398	0,8683
PK-10a	0,4329	0,2302	0,6329	0,7521
PK-11a	0,4284	0,2269	0,6283	0,7473
PK-12a	0,6268	0,4737	0,8134	0,8988
PK-13a	0,6071	0,3546	0,7816	0,8629
PK-14a	0,5493	0,253	0,7509	0,7553
PK-15a	0,5409	0,2637	0,7478	0,7952

Tablo 5.10 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları (devamı)

Kod numaraları	R ² Değerleri			
	Sıfıncı derece kinetik model	Birinci derece kinetik model	Higuchi kinetik model	Korsmeyer – Peppas kinetik model
PA-1b	0,5275	0,2186	0,732	0,7202
PA-3b	0,3357	0,1974	0,5344	0,7195
PA-4b	0,5859	0,3666	0,7962	0,8971

Korsmeyer-Peppas kinetik modellemede, n üstel değeri biyopolimer malzeme içindeki etken maddenin salım değerini ifade etmektedir. PK-1a, PK-2a, PK-3a, PK-4a, PK-7a, PK-8a, PK-9a, PK-10a, PK-11a, PK-12a, PK-14a, PA-1b, PA-2b ve PA-3b numaralı transdermal yamalar 0,45 ten küçük olduğu görülmekte ve buda salım kinetiğinin Fick difüzyon yasasına uygun olduğu sonucuna varılmaktadır. PK-5a, PK-13a ve PK-15a numaralı transdermal yamalar, n salım üssü değerlerinin 0,45 ile 0,89 arasında olması nedeni ile Fickian olmayan bir mekanizmayı göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, genel olarak elektroegirme ile optimize edilmiş yamaların düzenli ve kontrollü bir ilaç salım profiline sahip olduğunu göstermektedir. Bu da, hastaların ilacı daha etkili bir şekilde almasını sağlayarak tedaviye uyumunu artırabilmektedir.

Tablo 5.11 Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme değerleri

Kod numaraları	n	k
PK-1a	0,3605	0,7574
PK-2a	0,3971	0,2023
PK-3a	0,4223	0,5209
PK-4a	0,384	0,3492
PK-5a	0,4926	0,0338
PK-7a	0,3964	0,2723

Tablo 5.11 Korsmeyer-Peppas kinetik modelleme değerleri (devamı)

Kod numaraları	n	k
PK-8a	0,4038	0,1376
PK-9a	0,3926	0,348
PK-10a	0,3765	0,4885
PK-11a	0,403	0,5003
PK-12a	0,4439	0,004
PK-13a	0,5126	0,2889
PK-14a	0,3701	0,508
PK-15a	0,5134	0,5555
PA-1b	0,4051	0,6109
PA-3b	0,3475	0,4903
PA-4b	0,3942	0,2814

Bu çalışmada elektroegirme ve çözelti dökme yöntemi olmak üzere iki farklı teknik ile Alzheimer tedavisinde kullanılan donepezil hidroklorür (DNP-HCl) ilacını içeren transdermal yamalar başarı ile hazırlanmıştır. Transdermal film ve yama kalınlıklarının filmler için 0,0972 ile 0,1011 mm, biyopolimerik lifler için ise 0,087 ile 0,677 mm arasında değiştiği ve kalınlığın deneyde kullanılan toplam madde miktarı, çözücü türü ve proses parametrelerinden etkilendiği belirlenmiştir. Transdermal film ve biyopolimerik liflerin bu değişkenlerin kontrol edilmesi ile istenilen kalınlıkta elde edilebileceği ortaya konmuştur.

Transdermal yamaların FT-IR karakterizasyonu ile yapıda bulunan polimer, antibakteriyel, antioksidan madde ve penetrasyon artırıcı maddenin literatürde belirtilen dalga boyları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca transdermal yamaların ilaç ile etkileşim göstermediği ve istenen bileşimlerde yamaların hazırlanabildiği ortaya konmuştur. Biyopolimerik lif yamaların SEM görüntüleri yama içerisinde Donepezil-HCl, bamyaya tohumu ve borik asitin yapıya başarı ile katıldığını net olarak göstermiştir.

Polisakkarit esaslı transdermal filmlerde %10,67 ile %47,19 arasında değişen ilaç salımının film bileşimdeki pektin ve guar gum miktarlarından etkilendiği, pektin miktarının artması ile salınımının arttığı, guar gum oranının artması ile azaldığı belirlenmiştir.

Biyopolimerik lif transdermal yamalarda yapıya katılan doğal bileşenlerin ilaç salınımı üzerinde önemli derecede etkili olduğu ve ilaç salınımının %19,23 ile %96,42 arasında değiştiği belirlenmiştir. Nane yağı kullanılmayan yamada ilaç salınımı %50,68 iken penetrasyon artırıcı olarak nane yağının kullanılması ile bu salınımın yaklaşık iki kat artarak %96,42'a ulaştığı görülmüştür.

Hem film hem de biyolif şeklindeki transdermal yamaların Sıfırıncı derece, Birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modelleri kullanılarak araştırılan kinetik salınım profilleri ilaç salınımının Fickian difüzyon mekanizmasına uygun olarak gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca en uygun modelin Korsmeyer-Peppas modeli olduğu belirlenmiştir.

Beş farklı ortamda ve toplam üç aylık bir süre boyunca gerçekleştirilen stabilite analizleri transdermal yamaların kararlılığını koruduğunu, renk değişimlerinin kabul edilebilir aralıkta olduğunu ve yapıya katılan doğal bileşenlerin kararlılığı olumsuz yönde etkilemediğini göstermiştir.

Bu çalışma ile Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan Donepezil HCl ve doğal bileşen olarak antibakteryal borik asit ve antioksidan bamyaya tohumu içeren PCL esaslı biyopolimerik lif transdermal yamalar başarı ile hazırlanmıştır. Filmlerin ve biyopolimerik lif yamaların yapısında kullanılan plastikleştirici, antibakteriyel, antioksidan ve penetrasyon artırıcı maddelerin ilaç salınımına etki ettiği ve salınım oranının kontrol edilebildiğini ortaya konmuştur. Yamaların bileşiminin kontrol edilmesi ile ulaşılan in vitro %96'lık salınım oranı, bu yamaların Alzheimer hastalığının yönetimine olumlu yönde katkıda bulunabilecek önemli bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Donepezil HCl ile doğal bileşenler içeren ve başarı ile hazırlanan transdermal biyolif yamaların in-vivo çalışmalarının yapılması Alzheimer tedavisinde kullanılabilir olmalarındaki aşamaya gelmeleri için önemli bir gerekliliktir.

- Acar, Y., & Akyol, E. (2021). Preparation of transdermal films for controlled release of donepezil hcl. *The Online Journal of Science and Technology*, 11(1), 31.
- Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S., & Tırnaksız, F. (2007). Modern farmasötik teknoloji. *Türk Eczacılar Birliği Yayını*, 1, 257-261.
- Ackermann, C., Flynn, G. L., & Smith, W. M. (1987). Ether-water partitioning and permeability through nude mouse skin in vitro. II. Hydrocortisone 21-n-alkyl esters, alkanols and hydrophilic compounds. *International Journal Of Pharmaceutics*, 36(1), 67-71.
- Alharbi, N., Daraei, A., Lee, H., & Guthold, M. (2023). The effect of molecular weight and fiber diameter on the mechanical properties of single, electrospun PCL nanofibers. *Materials Today Communications*, 35, 105773.
- Alhasso, B., Ghori, M. U., & Conway, B. R. (2022). Systematic review on the effectiveness of essential and carrier oils as skin penetration enhancers in pharmaceutical formulations. *Scientia Pharmaceutica*, 90(1), 14.
- Al-Hazeem, N. Z. A. (2018). Nanofibers and electrospinning method. *Nov. Nanomater.-Synth. Appl.*, George Kyzas, ed., InTechOpen, 191-210.
- Andrady, A. L. (2008). *Science and technology of polymer nanofibers*. John Wiley & Sons.
- Angamma, C. J., & Jayaram, S. H. (2016). Fundamentals of electrospinning and processing technologies. *Particulate Science and Technology*, 34(1), 72-82.
- Aqil, M., Ahad, A., Sultana, Y., & Ali, A. (2007). Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discovery Today*, 12(23-24), 1061-1067.
- Ascioglu, B. (2005). *Manufacturing and heat transfer analysis of nano-micro fiber composites*. Auburn University.
- Ashour, E. A., Bin-Jumah, M., Abou Sayed-Ahmed, E. T., Osman, A. O., Taha, A. E., Momenah, M. A., Allam, A. A., Swelum, A. A., & Abd El-Hack, M. E. (2020). Effects of dried okra fruit (*Abelmoschus esculentus* L.) powder on growth, carcass

characteristics, blood indices, and meat quality of stored broiler meat. *Poultry Science*, 99(6), 3060-3069.

Assifaoui, A., & Chambin, O. (2020). Pectin as Drug-Release Vehicle. İçinde V. Kontogiorgos (Ed.), *Pectin: Technological and Physiological Properties* (ss. 189-207).

Bajaj, S., Whiteman, A., & Brandner, B. (2011). Transdermal drug delivery in pain management. *Continuing Education In Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 11(2), 39-43.

Baji, A., Mai, Y.-W., Wong, S.-C., Abtahi, M., & Chen, P. (2010). Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties. *Composites Science And Technology*, 70(5), 703-718.

Barua, S., & Mitragotri, S. (2014). Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: A review of current status and future prospects. *Nano Today*, 9(2), 223-243.

Başar, H. M. (2006). Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı [PhD Thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü].

Baysal, İ. (2015). Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılmak Üzere Donepezil Yüklü Plga-B-Peg Nanopartiküllerinin Hazırlanması ve Beyne Hedeflendirilmesi.

Bhandari, M., Rasool, N., & Singh, Y. (2022). Polymeric Lipid Nanoparticles for Donepezil Delivery. İçinde B. Gupta, M. Jawaid, B. S. Kaith, S. Rattan, & S. Kalia (Ed.), *Polymeric Biomaterials and Bioengineering* (ss. 51-63).

Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 28(3), 325-347.

Bulut, M., & Ezgi, A. (2012). Dendrimerlerin önemi ve kullanım alanları. *Teknik Bilimler Dergisi*, 2(1), 5-11.

Cacabelos, R. (2007). Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, 3(3), 303-333.

Cal, K., Sznitowska, M., & Janicki, S. (2008). Effect of adhesive matrix composition and terpinolene on indomethacin bioavailability in rats from transdermal therapeutic system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34(10), 1125-1129.

Canefe, T. K., & Duman, G. (1994). İlaçların seçici taşınması ve hedeflendirilmesi. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 23, 1-2.

- Carter, P., Narasimhan, B., & Wang, Q. (2019). Biocompatible nanoparticles and vesicular systems in transdermal drug delivery for various skin diseases. *International Journal Of Pharmaceutics*, 555, 49-62.
- Chen, D., Chang, L., Zhou, Z., Bo, Y., Wang, Y., He, Y., & Qin, J. (2021). Pectin-based self-healing hydrogel with NaHCO₃ degradability for drug loading and release. *Journal of Polymer Research*, 28, 1-10.
- Chițanu, G. C., Bumbu, G.-G., Stoleriu, A., Carpov, A., Vasile, C., Anghelescu-Dogaru, A., & Rinaudo, M. (1999). Maleic copolymers with pendant disinfectant and/or odorant molecules II. Thermal and thermo-oxidative behaviour. *Polymer Degradation And Stability*, 65(1), 75-85.
- Dantas, T. L., Alonso Buriti, F. C., & Florentino, E. R. (2021). Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) as a potential functional food source of mucilage and bioactive compounds with technological applications and health benefits. *Plants*, 10(8), 1683.
- Darbasizadeh, B., Mortazavi, S. A., Kobarfard, F., Jaafari, M. R., Hashemi, A., Farhadnejad, H., & Feyzi-barnaji, B. (2021). Electrospun Doxorubicin-loaded PEO/PCL core/sheath nanofibers for chemopreventive action against breast cancer cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102576.
- Davoodi, P., Lee, L. Y., Xu, Q., Sunil, V., Sun, Y., Soh, S., & Wang, C.-H. (2018). Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 132, 104-138.
- De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P., & De Clerck, K. (2009). The effect of temperature and humidity on electrospinning. *Journal Of Materials Science*, 44, 1357-1362.
- Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D. E. A., & Tan, N. B. (2001). The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, 42(1), 261-272.
- Demir, M. M., Yilgor, I., Yilgor, E. E. A., & Erman, B. (2002). Electrospinning of polyurethane fibers. *Polymer*, 43(11), 3303-3309.
- Derman, S., Kizilbey, K., & Akdeste, Z. M. (2013). Polymeric nanoparticles. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 31(1), 107-120.

- Di Stefano, A., Sozio, Cerasa, & Marinelli. (2012). Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 361.
- Dinh, L., Lee, S., Abuzar, S. M., Park, H., & Hwang, S.-J. (2022). Formulation, preparation, characterization, and evaluation of dicarboxylic ionic liquid donepezil transdermal patches. *Pharmaceutics*, 14(1), 205.
- Dusemund, B. (1987). Liberation and in vitro skin permeation of boric acid from an ointment. *Arzneimittel-Forschung*, 37(10), 1197-1201.
- Eatemadi, A., Daraee, H., Zarghami, N., Melat Yar, H., & Akbarzadeh, A. (2016). Nanofiber: synthesis and biomedical applications. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(1), 111-121.
- Edwards, D. A. (1996). Non-fickian diffusion in thin polymer films. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 34(5), 981-997.
- Ekmen, M. (2009). Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı.
- Fahimirad, S., Abtahi, H., Satei, P., Ghaznavi-Rad, E., Moslehi, M., & Ganji, A. (2021). Wound healing performance of PCL/chitosan based electrospun nanofiber electrospayed with curcumin loaded chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, 259, 117640.
- Galipoğlu, M., Erdal, M. S., & Güngör, S. (2015). Biopolymer-based transdermal films of donepezil as an alternative delivery approach in alzheimer's disease treatment. *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 284-292.
- Güngör, Y., & Galipoğlu, M. (T.Y.). Alzheimer tedavisine yönelik bazı ilaçların transdermal formülasyon patentlerin incelenmesi ve ar-ge açısından değerlendirilmesi.
- Hashemi, S. F., Mehrabi, M., Ehterami, A., Gharravi, A. M., Bitaraf, F. S., & Salehi, M. (2021). In-vitro and in-vivo studies of PLA/PCL/gelatin composite scaffold containing ascorbic acid for bone regeneration. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102077.
- Herman, A., & Herman, A. P. (2015). Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(4), 473-485.
- Ho, M. H., Do, T. B.-T., Dang, N. N.-T., Le, A. N.-M., Ta, H. T.-K., Vo, T. V., & Nguyen, H. T. (2019). Effects of an acetic acid and acetone mixture on the characteristics and

scaffold–cell interaction of electrospun polycaprolactone membranes. *Applied Sciences*, 9(20), 4350.

İbrahim, U. (2009). Elektro-eğirme yöntemi bor katkılı alüminyum asetat nanolif malzemelerin eldesi. *Tübav Bilim Dergisi*, 2(3), 266-270.

İmren, D., & Gümüşderelioğlu, M. (2001). Kontrollü İlaç Salımı, *Bilim ve Teknik Dergisi*. Tübitak Yayınları, 403.

Karabulut, B., Kerimoğlu, O., & Uğurlu, T. (2015). Dendrimerler-ilaç taşıyıcı sistemler. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(1), 31-40.

Karadaş, M., & Şenturan, L. (2021). Hasta ve hasta yakınlarının invaziv girişimler sırasındaki tepkilerinin hemşireler üzerindeki etkisinin incelenmesi. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 4(2), 172-180.

Kaur, M., & Datta, M. (2014). Diclofenac sodium adsorption onto montmorillonite: adsorption equilibrium studies and drug release kinetics. *Adsorption Science & Technology*, 32(5), 365-387.

Kozanoğlu, G. S. (2006). Elektrospinning yöntemiyle nanolif üretim teknolojisi [PhD Thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü].

Lai, P. M., & Roberts, M. S. (1999). An analysis of solute structure–human epidermal transport relationships in epidermal iontophoresis using the ionic mobility: Pore model. *Journal of controlled release*, 58(3), 323-333.

Lane, M. E. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal Of Pharmaceutics*, 447(1-2), 12-21.

Lee, A. J., King, J. R., & Barrett, D. A. (1997). Percutaneous absorption: A multiple pathway model. *Journal Of Controlled Release*, 45(2), 141-151.

Li, Z., & Wang, C. (2013). One-dimensional nanostructures: electrospinning technique and unique nanofibers. Springer Berlin Heidelberg.

Loveman, E., Green, C., Kirby, J., Takeda, A., Picot, J., Payne, E., & Clegg, A. (2006). The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 10(1), iii-iv.

- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2016). Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Delivery*, 23(2), 564-578.
- Mochane, M. J., Motsoeneng, T. S., Sadiku, E. R., Mokhena, T. C., & Sefadi, J. S. (2019). Morphology and properties of electrospun PCL and its composites for medical applications: A mini review. *Applied Sciences*, 9(11), 2205.
- Morales-Medina, R., Drusch, S., Acevedo, F., Castro-Alvarez, A., Benie, A., Poncelet, D., Dragosavac, M. M., Tesoriero, M. V. D., Löwenstein, P., & Yonaha, V. (2022). Structure, controlled release mechanisms and health benefits of pectins as an encapsulation material for bioactive food components. *Food & Function*, 13(21), 10870-10881.
- Nadim, A., Khorasani, S. N., Kharaziha, M., & Davoodi, S. M. (2017). Design and characterization of dexamethasone-loaded poly (glycerol sebacate)-poly caprolactone/gelatin scaffold by coaxial electro spinning for soft tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 78, 47-58.
- Osborne, D. W., & Musakhanian, J. (2018). Skin penetration and permeation properties of transcutol®—neat or diluted mixtures. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3512-3533.
- Özçelik, E., Erdal, M. S., & Özsoy, Y. (2022). kontrollü ilaç salimında son teknolojiler. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 5(2), 122-129.
- Özkurt, J., & Nuran, A. Y. (2023). Lüminesans özellik gösteren hegzagonal bor nitrid üretimini araştırılması. *Journal of Boron*, 12-18.
- Özsağıröğlü, E. (2011). Enzimatik polimerizasyon ile sentezlenen polikaprolaktona reaksiyon koşullarının etkisinin ve polikaprolaktunun biyobozunurluğunun incelenmesi [PhD Thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Padula, C., Colombo, G., Nicoli, S., Catellani, P. L., Massimo, G., & Santi, P. (2003). Bioadhesive film for the transdermal delivery of lidocaine: *In vitro* and *in vivo* behavior. *Journal of Controlled Release*, 88(2), 277-285.
- Paginadenursing. (2020, Ocak 8). Administrarea transdermală a medicamentelor. Pagina de Nursing. <https://paginadenursing.ro/administrarea-transdermala-a-medicamentelor/>
- Park, K. (2014). Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190, 3-8.

- Parveen, S., Misra, R., & Sahoo, S. K. (2017). Nanoparticles: A boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine In Cancer*, 47-98.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. S., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46.
- Peppas, N. A., & Khare, A. R. (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1-2), 1-35.
- Pourseif, T., Ghafelehbash, R., Abdihaji, M., Radan, N., Kaffash, E., Heydari, M., Naseroleslami, M., Mousavi-Niri, N., Akbarzadeh, I., & Ren, Q. (2023). Chitosan-based nanoniosome for potential wound healing applications: Synergy of controlled drug release and antibacterial activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 230, 123185.
- Qin, X., & Wu, D. (2012). Effect of different solvents on poly (caprolactone)(PCL) electrospun nonwoven membranes. *Journal Of Thermal Analysis And Calorimetry*, 107(3), 1007-1013.
- Ramakrishna, S. (2005). *An introduction to electrospinning and nanofibers*. World Scientific.
- Rathinavel, S., Korrapati, P. S., Kalaiselvi, P., & Dharmalingam, S. (2021). Mesoporous silica incorporated PCL/Curcumin nanofiber for wound healing application. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 167, 106021.
- Reddy, S. G., Kumar, B. S., Prashanthi, K., & Murthy, H. A. (2023). Fabricating transdermal film formulations of montelukast sodium with improved chemical stability and extended drug release. *Heliyon*, 9(3).
- Robb, B., & Lennox, B. (2011). *The electrospinning process, conditions and control. içinde electrospinning for tissue regeneration (ss. 51-66)*. Elsevier.
- Rosentrater, K. A., & Evers, A. (2018). *Flour treatments, applications, quality, storage and transport. Kent's Technology of Cereals, 5th ed.; Woodhead Publishing: Cambridge, UK, 515-564.*
- Roy, A., Shrivastava, S. L., & Mandal, S. M. (2014). Functional properties of okra *abelmoschus esculentus* L.(moench): traditional claims and scientific evidences. *Plant Science Today*, 1(3), 121-130.

- Sezgin, Z. (2003). İlaç taşıyıcı sistemler olarak polimerik misellerin hazırlanması ve karakterizasyonu.
- Shaikh, H. K., Kshirsagar, R. V., & Patil, S. G. (2015). Mathematical models for drug release characterization: A review. *World J. Pharm. Pharm. Sci*, 4(4), 324-338.
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*, 64, 163-174.
- Silindir, M., Erdoğan, S., Özer, A. Y., Doğan, A. L., Tuncel, M., Uğur, Ö., & Torchilin, V. P. (2013). Nanosized multifunctional liposomes for tumor diagnosis and molecular imaging by spect/ct. *Journal of Liposome Research*, 23(1), 20-27.
- Small, G., & Dubois, B. (2007). A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: Potential benefits of a transdermal patch. *Current Medical Research and Opinion*, 23(11), 2705-2713.
- Strusovskaya, O. G., Poroiskii, S. V., & Strusovskaya, A. G. (2019). Chemical enhancers or transcutaneous conductors: Transcutol. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52, 879-884.
- Stüttgen, G., Siebel, T., & Aggerbeck, B. (1981). Absorption of boric acid through human skin depending on the type of vehicle. *Archives of Dermatological Research*, 272, 21-29.
- Tüylek, Z. (2017). İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- Valenta, C., & Auner, B. G. (2004). The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 279-289.
- Valizadeh, A., & Mussa Farkhani, S. (2014). Electrospinning and electrospun nanofibres. *IET Nanobiotechnology*, 8(2), 83-92.
- Verma, P. R. P., & Iyer, S. S. (2010). Controlled transdermal delivery of propranolol using hpmc matrices: design and in-vitro and in-vivo evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(2), 151-156.
- Visakh, P. M., Nazarenko, O. B., Amelkovich, Y. A., & Melnikova, T. V. (2015). Thermal properties of epoxy composites filled with boric acid. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 81(1), 012095.

- Wang, L., & Ryan, A. J. (2011). Introduction to electrospinning. *Çinde Electrospinning for tissue regeneration* (ss. 3-33). Elsevier.
- Wei, Q., Tao, D., & Xu, Y. (2012). Nanofibers: Principles and manufacture. *Functional Nanofibers and their Applications* (ss. 3-21). Elsevier.
- Wokovich, A. M., Prodduturi, S., Doub, W. H., Hussain, A. S., & Buhse, L. F. (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(1), 1-8.
- Wong, W. F., Ang, K. P., Sethi, G., & Looi, C. Y. (2023). Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery. *Medicina*, 59(4), 778.
- Yanık, A. (2021). Sağlık işletmelerinde değişim ve yönetimi. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 6(2).
- Yıldız, H. (2022). Mikrodalga destekli impregnasyon yöntemi ile atık biyokütleden sentezlenen aktif karbon kullanılarak boyar madde ve uçucu organik bileşik adsorpsiyonu [Phd Thesis].
- Yorulmaz, R., & Erdem, R. (2021). Sağlıklı yaşam üzerine kavramsal bir çerçeve. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 7(1), 57-74.
- Yurdakul, A., & Rıza, A. (2007). Structures and classification of liposomes. *Textile and Apparel*, 17(4), 243-247.
- Yüksel, N., & Baykara, T. (1991). İlaç taşıyıcı sistemler olarak mikroküreler ve hazırlama yöntemleri. *Pharmacia-JTPA*.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirisi

Ekşi, D., Akyol, E., & Küçük, I. (2023). Polysaccharide-based films for transdermal drug delivery systems. Bulgarian Chemical Communications, 289.

