



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TOPIKAL UYGULAMAYA YÖNELİK FİLM OLUŞTURAN SPREY FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Programı
Yüksek Lisans Tezi**

Ecz. ANİA SHAHRYARY GHASEMABADI

İzmir
2023

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**TOPIKAL UYGULAMAYA YÖNELİK FİLM OLUŞTURAN
SPREY FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz.ANİA SHAHRYARY GHASEMABADİ

Danışman

Prof. Dr. Evren Homan GÖKÇE

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

İzmir
2023

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Evren Homan GÖKÇE

(Danışman)

Üye: Prof. Dr. Sinem Yaprak KARAVANA

Üye : Prof. Dr. İpek EROĞLU

Yüksek lisans tezinin kabul edildiği tarih:16.10.2023.....

Önsöz

“Topikal Uygulamaya Yönelik Film Oluşturan Sprey Formülasyonlarının Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi” konulu tez çalışmamın akademik çalışmalar ve sağlık açısından yararlı bir kaynak olmasını diliyor; yüksek lisans eğitimim sürecinde gerek akademik anlamda gerekse de beşeri anlamda her türlü desteğini, sevgi ve ilgisini benden esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Evren Homan GÖKÇE’ye ve yine tez çalışmam sürecinde benden kıymetli desteklerini esirgemeyen, değerli bilgilerinden her zaman feyzaldığım değerli hocam Prof.Dr.Özgen ÖZER’e, eğitime çok önemli katkılar sağlayan tüm Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, üniversite hayatımın bana kattığı yegane dostluklardan olan, her konuda her zaman desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim kıymetli arkadaşlarım Saina FAZİAZAR ile Begüm DEMİR’e ve benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm çalışma arkadaşlarım ile her türlü yolculuğumda bana destek olan aileme çok teşekkürlerimi sunuyorum.

İzmir, 23.10.2023

Ecz.ANİA SHAHRYARY
GHASEMABADİ

Özet

Topikal uygulamaya yönelik film oluşturan sprej formülasyonlarının hazırlanması ve değerlendirilmesi

SHAHRYARYGHASEMABADI, ANİA

Yüksek Lisans Tezi, Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. EVREN HOMAN GÖKÇE

EKİM, 2023

Bu araştırmanın amacı, akne tedavisinde farklı polimerler kullanılarak aktif madde olarak sahip olduğu antibakteriyel fonksiyonlarıyla da önemli bir yere sahip salisilik asit içeren film oluşturunca topikal sprej formülasyonu tasarlamaktır.

Akne tedavisinde, salisilik asit en çok kullanılan moleküllerdendir ve salisilik asit içeren yeni topikal formülasyonlarla tedavi sağlamak önemlidir. Bu formülasyonların geliştirilmesinde amaç, salisilik asidi hem stratum corneum'a hem de nihai olarak pilosebace foliküllere etkili bir şekilde ulaştırmak ve ideal olarak daha uzun süreli terapötik aktivite sağlayabilmektir. Bu nedenle, potansiyel şeffaf ince film ile geçirgenliği ve absorpsiyonu geliştirilmiş uygun salisilik asit formülasyonunun geliştirilmesine yönelik klinik bir ihtiyaç vardır. Bu amaçla bu tezde geliştirilen topikal film oluşturan sprej şeklindeki dozaj formu, salisilik asiti el ile temas etmeye gerek kalmadan ilgili bölgeye lokalize şekilde alanı kaplayacak şekilde ileten ve ilaç için rezervuar görevi görececek bir film oluşturmaktadır.

Tez çalışmasında sentetik polimerler ve eksipiyenlar kullanılarak farklı özelliklere sahip filmler üretilmiştir. Bu nedenle, daha optimal bir film oluşturunca sprej formunun geliştirilmesi için çeşitli polimer ve eksipiyen türleri ve bunların değerlendirme standartları da incelenmiştir.

Bu tezde amaç formülasyon cilt ile temas ettiğinde, çözücü maddenin buharlaşmasını takiben cilt yüzeyinde ince, şeffaf, katı bir film oluşturarak uygulama bölgesinde daha uzun kalış süresi sağlayan topikal akne karşıtı formülasyonları geliştirmektir.

Fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır.

FTIR analizi, termal analiz ile erime derecesi DSC cihazı ile, yüzey görüntüleme, nem miktar tayini, film oluşumu/kuruma/buharlaşıma süresi. kalınlık, tpa ile mekanik dayanıklılık, aktif madde miktar tayini ve salım. Bu çalışmalara ek olarak *Cutibacterium acnes* üzerine mikrobiyolojik analizler yapılmıştır.

Çalışma sonunda film formülasyonunun uygulama için yeterli (elastik ve esnek yapıları nedeniyle) soyulabilirlik ve mekanik dayanıklılığa sahip olduğu belirlenmiştir.

Bu formülasyon modeli ile başka aktif bileşenlerle de çalışarak farklı endikasyonlara yönelik çalışmalar yapılabilir. Bu formülasyon ile akne tedavisine yönelik bir alternatif uygulama prototipi geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, akne tedavisi, topikal uygulama, film oluşturan sprey, salisilik asit, polivinilalkol, eudragit

Abstract

Preparation and evaluation of film-forming spray formulations for topical application

SHAHRYARYGHASEMABADI, ANIA

Yüksek Lisans Tezi, Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. EVREN HOMAN GÖKÇE

EKİM,2023

The aim of this thesis is to design a film-forming topical spray formulation for acne treatment, containing different polymers and salicylic acid which has an important place with its antibacterial properties as an active ingredient.

In acne treatment, salicylic acid is one of the most used molecules and development of new topical formulations containing salicylic acid is important. The aim of developing this formulation is to effectively deliver salicylic acids to both the stratum corneum and ultimately to the pilosebaceous follicles and ideally providing longer-term therapeutic activity. Therefore, there is a clinical need to improve the production of suitable salicylic acid formulation with improved permeability and absorption properties by potential transparent thin film. For this purpose, in this thesis a topical spray formulation, creates a film was formed to deliver salicylic acid in a localized manner to cover the relevant area, without the need for manual contact, and serves as a reservoir for the drug.

Different films have been produced through thesis with synthetic polymers and excipients. Therefore, various types of polymers and excipients and their evaluation standards are also available to reproduce a more optimal film-forming spray.

The aim of this thesis is that when the formulation comes into contact with the skin, topical acne formations spread through the skin following the evaporation of the

solvent, forming a thin, transparent, solid film that provides a longer residence time in the application area.

The following studies were carried out to determine physicochemical properties.

FTIR analysis, thermal analysis and melting degree with dsc-4000 (perkin-elmer) device, surface imaging, moisture content, film formation/drying/evaporation time. thickness, mechanical strength with texture profile analyzer, active substance assay and release. In addition to these studies, microbiological analyzes were conducted on *Cutinbacterium acne*.

At the end of the study, it was determined that the film composition had sufficient peelability and mechanical durability (due to its elastic and flexible structures) for its application.

New studies can be carried out with other active options for different indications with this formulation model. An alternative application prototype for acne treatment was produced by this formulation.

Key Words: Acne vulgaris, acne treatment, topical application, film-forming spray, salicylic acid, polyvinyl alcohol, eudragit

İçindekiler

Önsöz	III
Özet.....	IV
Abstract.....	VI
İçindekiler	VII
Tablolar Dizini.....	XII
Şekiller Dizini	XIII
Kısaltma Listesi	XV
1.Giriş	1
2.Genel Bilgiler	4
2.1. İnsan Derisi İle İlgili Bilgiler.....	4
2.1.1.Epidermis.....	5
2.1.2.Dermis.....	7
2.1.3.Hipodermis.....	7
2.2.Topikal ilaç Uygulaması.....	7
2.2.1.Deriden Geçiş.....	8
2.2.2. Topikal Film Oluşturma Sistemi (FFS).....	9
2.2.3 FFS’lerin Prensipleri.....	10
2.2.4. Film oluşum ve geçirgenlik mekanizması.....	11
2.3 Topikal Film Oluşum spreyi.....	12
2.3.1. Film Oluşturucu Spreyin Tanımı ve Mekanizması.....	12
2.3.2. Film Oluşturma Sistemlerinin Formülasyon Tasarımı.....	14
2.3.2.1 FFS Çözücüler.....	15
2.3.2.2 . Model İlaç.....	16
2.3.2.3. Film Oluşturucu Spreylerde Kullanılan Polimerler.....	17
2.3.2.4 Film Oluşturucu Spreyde Kullanılan Yardımcı Maddeler.....	23
2.3.2.4.1 plastisizer.....	24
2.3.2.4.2 Nüfuz Arttırıcılar.....	25
2.3.2.4.3 Buharlaştırma Önleyici.....	25
2.3.2.4.4.Humektan.....	25

2.4 Akne vulgaris.....	26
2.4.1 Akne türü.....	26
2.4.2. Akne patogenezi.....	29
2.4.3.Akne tedavisi.....	32
2.4.4. FFS tasarımında model ilaç olarak salisilik asit.....	33
3.Gereç ve yöntem.....	36
3.1Çalışmanın Genel Planı.....	36
3.2 Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler.....	36
3.2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	36
3.2.2 Kullanılan Araç ve Gereçler.....	37
3.3. YÖNTEMLER.....	38
3.3.1. Etkin madde ve polimer karakterizasyon çalışmaları.....	38
3.3.1.1. Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumlarının incelenmesi.....	38
3.3.1.2. Erime derecesi tayini.....	38
3.3.1.3. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi.....	38
3.3.1.3.1. HPLC mobil fazın hazırlanması.....	38
3.3.1.3.2. HPLC yöntem validasyonu.....	39
3.3.1.4. Etkin maddenin çözünürlük tayini.....	40
3.4. Formülasyon geliştirme çalışmaları.....	41
3.4.1. FFS formülasyonun hazırlanması.....	41
3.4.2. Formülasyonların fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi.....	43
3.4.2.1. Film oluşumu ve kuruma süresi.....	43
3.4.2.2. Film kalınlığı.....	43
3.4.2.3. Spreyde ağırlık sapması tayini.....	43
3.4.2.4. Oluşan filmlerde ağırlık sapması tayini.....	43
3.4.2.5. Spreylerde reolojik analizler ve viskozite ölçümü.....	44
3.4.2.6. Spreyde Tekstür Profil Analizi (TPA).....	44
3.4.2.7. Filmde çekme-koparma tayini.....	45
3.4.2.8. Temas açısı.....	46
3.4.2.9. pH tayini.....	47
3.4.2.10. Yüzey görüntüleme çalışmaları.....	47
3.4.2.11. Filmlerin termogravimetrik analizi (TGA).....	47

3.4.2.12. Filmde DSC analizleri.....	47
3.4.2.13. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumlarının İncelenmesi.....	48
3.4.2.14. Formülasyonlarda bulunan SA miktar tayini.....	48
3.4.2.15. İn vitro salım çalışmaları.....	49
3.4.2.16. Franz difüzyon hücresi geçiş çalışmaları.....	49
3.4.2.17. In-vitro mikrobiyal etkinlik çalışmaları.....	50
3.4.2.18. Formülasyonların stabilite çalışmaları.....	50
4.bulgular.....	51
4.1. Salisilik Asit'in fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi.....	51
4.1.1. SA'nın IR spektrumuna ait bulgular.....	51
4.1.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizleri ait bulgular.....	52
4.1.3. SA HPLC analizi çalışmalarına ait bulgular.....	52
4.1.3.1.Doğrusallık Bulguları.....	52
4.1.3.2.Tekrar Edilebilirlik Bulguları.....	53
4.1.3.3. Tekrar Elde Edilebilirlik Bulguları.....	53
4.1.3.4. Özgünlük, Seçicilik Bulguları.....	54
4.1.3.5. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ) Bulguları.....	55
4.2. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular.....	55
4.2.1. FFS formülasyonlarının karakterizasyon çalışmaları.....	55
4.2.1.1.Film oluşumu ve Kuruma süresi.....	56
4.2.1.2. Spreyde ağırlık tayini.....	56
4.2.1.3. Filmde ağırlık sapması.....	57
4.2.1.4. Film kalınlığı.....	58
4.2.1.5. pH Ölçümü.....	58
4.2.1.6. Reolojik analizler ve viskozite ölçümü.....	58
4.2.1.7. TPA analizine ait bulgular.....	63
4.2.1.8. Çekme-koparma çalışmasına ait bulgular.....	64
4.2.1.9. Temas Açısı Bulguları.....	65
4.2.1.10.Yüzey Görüntüleme.....	66
4.2.1.11. Filmde TGA analiz bulguları.....	67
4.2.1.12. Filmlerde yapılan DSC analiz bulguları.....	68
4.2.1.13 Filmlerde yapılan FT-IR analiz bulguları.....	69

4.2.1.14. Filmlerde yapılan in vitro salım çalışması sonuçları.....	70
4.2.1.14.1. Salisilik asitin salım ortamında doğrusallık verileri.....	70
4.2.1.14.2. Tekrar edilebilirlik verileri.....	71
4.2.1.14.3. Tekrar elde edilebilirlik.....	71
4.2.1.14.4. Salisilik asitin çözünürlük çalışmaları.....	72
4.2.1.14.5. FFS'in %Salım Çalışması Sonuçları.....	73
4.2.1.15. İçerik Miktar Tayini Bulguları.....	73
4.2.1.16. Franz difüzyon hücresi geçiş çalışmaları bulguları.....	74
4.2.1.17. In-vitro Mikrobiyal etkinlik çalışmaları bulguları.....	74
4.2.1.18:Stabilite çalışmaları ait bulgular.....	75
5. Tartışma.....	76
6. Sonuç ve Öneriler.....	83
Kaynaklar.....	84
Özgeçmiş.....	88
Teşekkür.....	89

Tablolar Dizini

Tablo 2.1 FFS'de kullanılan solventler.....	16
Tablo 2.2 FFS'de kullanılan polimerler.....	18
Tablo 2.3 Eudragit RL100 için solvent listesi.....	21
Tablo 2.4 Farklı Eudragit polimer türleri.....	22
Tablo 2.5 FFS'de kullanılan plastikleştiriciler.....	24
Tablo 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	36
Tablo 3.2 Formülasyonların bileşenleri.....	42
Tablo 3.3 Salisilik asit içeren formülasyon denemeleri.....	42
Tablo 3.4 Sprey ve kuru film numuneleri.....	48
Tablo 3.5. Filmlerin etanol:su ortamındaki numuneleri.....	49
Tablo 4.1: Tekrar Edilebilirlik Sonuçları.....	53
Tablo 4.2 Tekrar Elde Edilebilirlik Bulguları.....	54
Tablo 4.3 LOD ve LOQ Bulguları.....	55
Tablo 4.4: Film oluşumu ve Kuruma süresi.....	56
Tablo 4.5 Spreyde Ağırlık Sapması.....	56
Tablo 4.6 Filmlerde ağırlık sapması verileri.....	57
Tablo 4.7 pH Ölçümü.....	58
Tablo 4.8 Boş sprej formülasyonlarında TPA analizi.....	63
Tablo 4.9 Dolu sprej formülasyonlarında TPA analizi.....	63
Tablo 4.10 Boş Film Formülasyonu için Çekme-Koparma Analizi.....	64
Tablo 4.11 SA içeren Film Formülasyonu için Çekme-Koparma Analizi.....	65
Tablo 4.12: Salisilik asitin salım ortamında Tekrar edilebilirlik.....	71
Tablo 4.13: Salisilik asitin salım ortamında Tekrar elde edilebilirlik.....	72
Tablo 4.14 Çözünürlük konfirmasyon çalışmaları.....	72
Tablo 4.15 Formülasyonlarda % Etkin Madde Miktarı.....	73
Tablo 4.16. Stabilitate çalışması bulguları.....	75

Şekiller Dizini

Şekil 2.1: Derinin tabakaları.....	5
Şekil 2.2: Epidermis Tabakaları.....	6
Şekil2.3: .Film oluşum ve geçirgenlik mekanizması.....	11
Şekil 2.4 Çapraz bağlanan film oluşum mekanizması.....	12
Şekil 2.5 Buharlaşmaya dayalı film oluşum mekanizması.....	13
Şekil 2.6 Koalesans film oluşum mekanizması.....	13
Şekil 2.7 Kontrollü ilaç dağıtımı FFS'lerinin tasarlanmasındaki faktörler	15
Şekil 2.8 1a) Açık komedonlar, 1b) Kapalı komedonlar.....	27
Şekil 2.9 Akne vulgarisin papüler lezyonları.....	27
Şekil 2.10 Akne vulgarisin püstüler lezyonları.....	28
Şekil 2.11 Nodüler akne.....	28
Şekil 2.12 Akne patogenezi.....	30
Şekil 2.13 Normal cilt ile akneli cilt arasındaki fark	32
Şekil 2.14 Salisilik asidin kimyasal yapısı.....	34
Şekil 3.1. Elektronik kumpas.....	43
Şekil 3.2 Hybrid Reometre (DISCOVERY HR_1).....	44
Şekil 3.3. Tekstür profil analiz cihazı (TPA).....	45
Şekil 3.4. Çekme-Koparma probu	46
Şekil 3.5. Temas Açısı cihazı.....	46
Şekil 3.6 Perkin Elmer,TGA cihazı.....	47
Şekil 4.1: Salisilik asitin IR spektrumu.....	51
Şekil 4.2. Salisilik Asit DSC Termogramı.....	52
Şekil 4.3 Kalibrasyon Doğrusu.....	53
Şekil 4.4 Metanol: su :glacial asetik asit (40:60:10)' nin YPSK Kromatogramı.....	54
Şekil 4.5 Salisilik asit' in metanol:su:glacial asetik asit (40:60:10) içindeki YPSK Kromatogramı.....	55
Şekil 4.6 Boş sprey formülasyonun 25°C'deki reogramı.....	59
Şekil 4.7 Boş sprey formülasyonun 25°C'deki viskozitesi.....	59
Şekil 4.8 SA içeren sprey formülasyonun 25°C'deki reogramı.....	60
Şekil 4.9 SA içeren formülasyonun 25°C'deki viskozitesi.....	60

Şekiller Dizini

Şekil 4.10 Boş sprej formülasyonun 32°C'deki reogramı.....	61
Şekil 4.11 Boş sprej formülasyonun 32°C'deki viskozitesi.....	61
Şekil 4.12 SA içeren sprej formülasyonun 32°C'deki reogramı.....	62
Şekil 4.13 SA içeren formülasyonun 32°C'deki viskozitesi.....	62
Şekil 4.14 Boş sprej formülasyonuna ait TPA grafiğı.....	63
Şekil 4.15 SA içeren sprej formülasyonuna ait TPA grafiğı.....	64
Şekil 4.16 Boş sprej formülasyonun temas açısı.....	65
Şekil 4.17 SA içeren sprej formülasyonun temas açısı.....	66
Şekil 4.18 Boş Film Yüzey Görüntüsü.....	66
Şekil 4.19 SA Yüklü Filmin Yüzey Görüntüsü.....	67
Şekil 4.20 Boş film için TGA grafiğı.....	67
Şekil 4.21 SA yüklü film için TGA grafiğı.....	68
Şekil 4.22 Boş ve kuru filmler, PVA ve PVA+SA'ya ait DSC termogramı.....	68
Şekil 4.23 boş ve kuru filmler, PVA ve PVA+SA'ya ait pik değerlerini gösteren DSC termogramı.....	69
Şekil 4.24 SA, PVA, boş ve kuru filmlere ait FT-IR bulguları.....	70
Şekil 4.25 Salım çalışması için kullanılan Salisilik asit kalibrasyon doğrusu.....	71
Şekil 4.26. Deneme 4 pH 7.4 PBS:Etanol ortamında %Salım Çalışması.....	73
Şekil 4.27. Franz difüzyon hücresi geçiş çalışması grafiğı.....	74
Şekil 4.28. Candida albicansa karşı sprej formülasyonu.....	74
Şekil 4.29. Staphylococcus aureus'a karşı sprej formülasyonu.....	75

Kısaltma Listesi

FFS :Film oluşturma sistemi

SA: Salisilik asit

SC: Stratum corneum

HPC: Hidroksipropil selüloz

PVA: Polivinil alkol

Tg: Camsı geçiş sıcaklığı

PEG: Polietilen glikol

PG: Propilen glikol

MCT: Orta Zincirli Trigliseridler

PSU: pilosebace ünitelerin

SG: yağ bezleri

P. acnes: Propionibacterium acnes

1. Giriş

Deri, vücudumuzun en büyük organıdır ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle önemli bir ilaç uygulama yoludur. Deri yoluyla ilaç uygulamasının amacı, akne vulgaris gibi dermatolojik hastalıkların lokal tedavisi veya ilaçların dokulara veya kan dolaşımına transdermal olarak verilmesidir.

Bu tez çalışmasının amacı, mevcut topikal ve oral dozaj formlarına alternatif olarak akne vulgaris hastalığının tedavisi için salisilik asit (SA) içeren film oluşturan sprey formülasyonu (SFFS) içeren yeni bir ilaç taşıyıcı sistemi geliştirmektir (Huanbutta et al., 2020). Film oluşturan sistemler (FFS), katı olmayan bir dozaj formudur ancak püskürtüldükten veya cilt yüzeyine uygulandıktan sonra bir film oluşturmaktadır (Bakhrushina et al., 2023).

Topikal ilaç taşınma yolları, sistemik veya lokal etkilere yönelik çeşitli avantajlar sunar,

- İlk geçiş metabolizmasından kaçınmak
- Düşük pH ve enzimlerin gastrointestinal sistemdeki etkisi kaçınmak
- Geniş bir kullanılabilir yüzey alanı
- İlacın uygulama yerinde uzun süre kalabilmesi (Abdullah & Patil, 2022),

Topikal formülasyonlar, bir veya daha fazla biyoadeziv film oluşturuçu polimer, çözelti halinde sulu ve uçucu bir çözücü, plastikleştiriciler gibi bir veya daha fazla ekşiþiyan içerir. FFS, topikal ilaç dağıtım uygulamasının yanı sıra, doku yapıştırıcıları şeklinde ameliyat yaralarının kapatılması, soyulabilir maskeler şeklinde kozmetik maddelerin uygulanması gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır.

Formülasyon hastanın cildi ile temas ettiğinde çözücü buharlaşarak ince, şeffaf ve katı bir tabaka oluşturur. Cilt yüzeyine uzun süre yapışan biyoadeziv film sayesinde aktif madde cilde uzun süre salınabilir. Aktif maddenin uygulandığı bölgede uzun süre kalması deriye geçen miktarını artırır.

Krem ve merhemlere göre ciltten silinme riski olmayan, esnek, yağsız, hızlı kuruyan filmlerdir (Frederiksen et al., 2015). FFS'lerin mükemmel cilt kaplaması, uygulama sırasında herhangi bir cilt fiksasyonu olmadan tam cilt teması, ilacın tam dağılımı, diğer topikal dozaj formlarına kıyasla ciltte düşük tahriş oluşturması gibi avantajları vardır (Umar et al., 2020a).

Bu avantajları nedeniyle, FFSler akne gibi kronik deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır çünkü ilaçların sürekli uygulanması hasta memnuniyetsizliğinin ana nedenidir ve aynı zamanda zayıf terapötik sonuçlar verir.

Akne vulgaris, ergenlik çağındaki tüm gençlerin büyük çoğunluğunun muzdarip olduğu yaygın bir hastalıktır. Akne vücudun herhangi bir yerinde veya yağ bezi konsantrasyonunun yüksek olduğu cildin yağlı bölgelerinde, özellikle yüz ve kulak göğüs ve sırt, boyun ve üst kollarda görülebilir. Akneye neden olan faktörler, yağ bezlerinin artan aktivitesi, keratinositlerin sayısında anormal ve hızlı artış, bakteri invazyonu ve antijenlerdir. Bu faktörlerin sonucunda cildin yağlı bölgesinde iltihaplı ve enfekte keseler ortaya çıkmaktadır (A. et al., 2014).

İdeal olarak, akne tedavisi için topikal formülasyonlar, formülasyonda çok az yağ olacak şekilde veya hiç yağ içermemeli ve cilt üzerinde herhangi bir yağ filmi bırakmamalıdır. Akne önleyici ajanların çoğu suda çözünmez ve sonuç olarak, mevcut birçok topikal akne formülasyonu, losyonlar veya kremler şeklinde yağ bazlı bir taşıyıcı sahiptir. Bu nedenle, artan cilt yağlılığından kaynaklanan istenmeyen yan etkilerin önlenmesi için akne karşıtı topikal tedavilere ihtiyaç vardır.

FDA (U.S. Food Drug Administration) akne tedavisi için kabul edilen belirli bileşenleri listelemiştir. Bu listeye göre SA akne tedavisinde eksfoliant ve keratolitik bir ilaç olarak kullanılmaktadır. SA, gözenekleri tıkayabilecek ve bakterilerin saldırılabileceği yerlerde sebum birikmesine neden olabilecek ölü deri parçacıklarının birikmesini önler.

SA, çeşitli cilt bozukluklarını tedavi etmek için 2000 yıldan fazla bir süredir, topikal olarak kullanılmaktadır. SA'nın stratum corneum'u yumuşatma ve eksfoliye etme yeteneği 1860'larda keşfedilmiştir (Arif, 2015). Adını veren White Willow (Salix alba) kabuğundan elde edilir. Moleküler ağırlığı 138.12 olan bir beta hidroksi asit, benzoik asit türevidir.

SA, alfa-hidroksi asitlerin (glikolik asit gibi) aksine, yağda çözünen bir maddedir ve bu nedenle saç foliküllerinde epidermal lipidler ve yağ bezi lipidlerinde çözünebilir (Arif, 2015). Analjezik, antiinflamatuvar, komedolitik ve keratolitik aktiviteye sahiptir. Salisilik asidin keratolitik aktivitesi aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- korneositler arasındaki hücreler arası kohezyonun azalması
- stratum corneum'daki hücreler arası matriksi çözülmesi.

Bu bilgilerin ışığında, sunulan bu tez çalışmasında akne tedavisi için %1.5 salisilik asit içeren topikal uygulamaya yönelik polimerik film oluşturan sprey formülasyonu (FFS) geliştirilmiş ve karakterizasyonu yapılmıştır.



2. Genel Bilgiler

2.1. İnsan Derisi ile İlgili Bilgiler

Cildin kendine özgü yapısı, lokal (topikal) veya sistemik (transdermal) etkiler için aktif maddelerin deri yoluyla geçişini sınırlandıran en önemli faktördür.

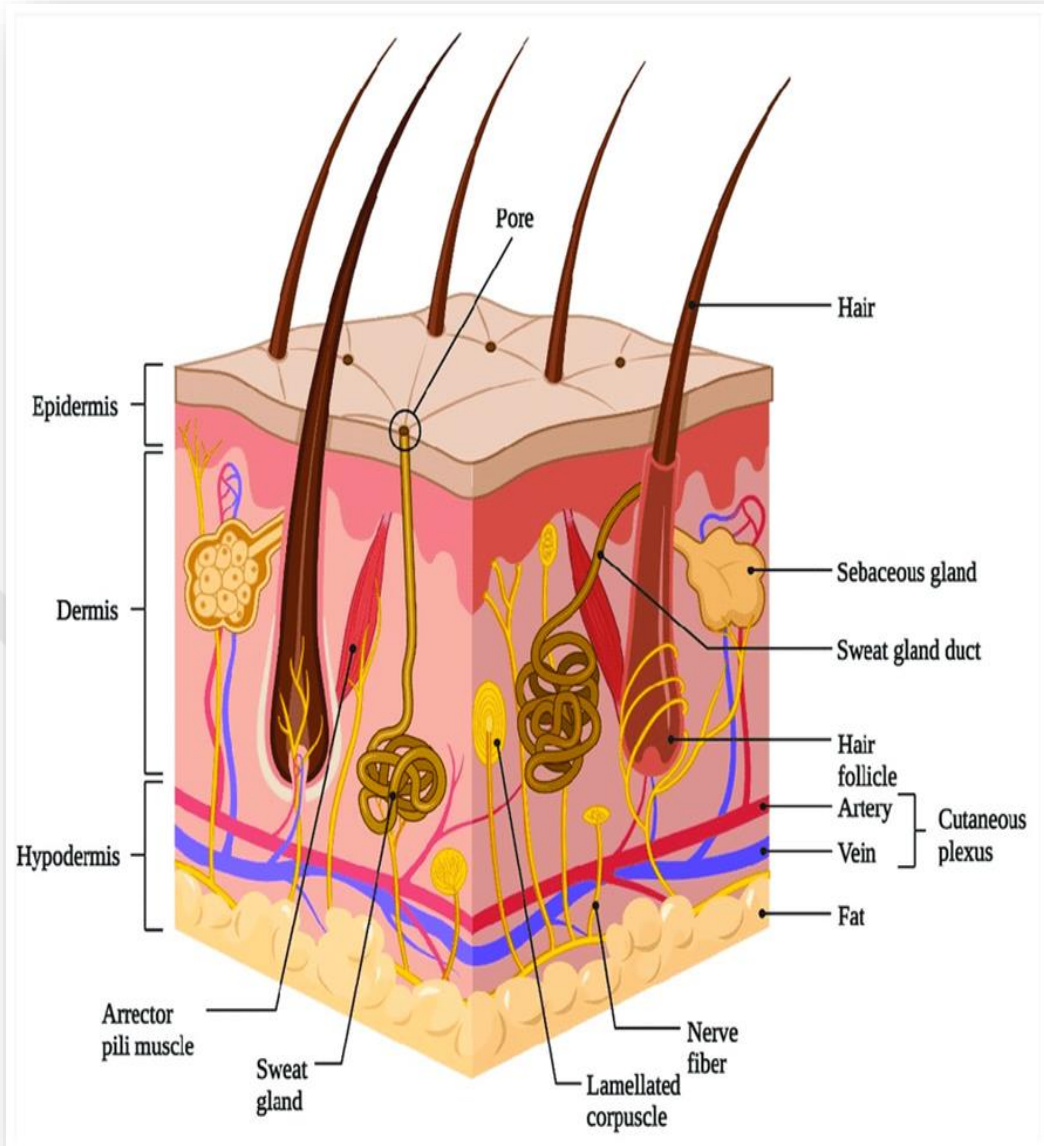
Deri, 1,5 – 2,0 m² yüzey alanı ve ortalama 0,5 mm (0,05 mm ile 2 mm arasında değişen) kalınlığı ile vücudun en büyük organıdır.

Farklı reseptörlere sahip olan insan derisi, çevreden basınç, ağrı ve sıcaklık algılayabilir ve mevcut kılcıl damarlar ve yağ dokuları yardımıyla toplam vücut ısını düzenler.

Deri aynı zamanda mikrobiyolojik ve kimyasal toksinlerin girişine karşı da seçici geçirgenlik gösterir ve incinmelere karşı güçlü bir mekanik direnç sahiptir. Cilt, transepidermal su kaybını kısıtlayabilir ve vücudun hidrasyonunu dengede tutabilir. Yukarıdaki tüm fonksiyonlardan bağımsız olarak, D vitamini sentezi de dahil olmak üzere endokrin alandaki cilt fonksiyonları da göz ardı edilmemelidir.

Temel olarak cilt üç katmana ayrılabilir:

- Epidermis,
- Dermis
- Hipodermis



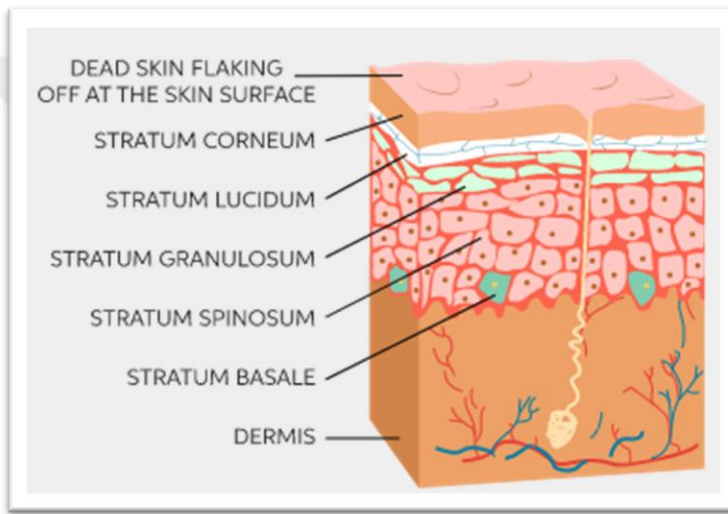
Şekil 2.1 Derinin tabakaları https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-basic-human-skin-anatomy-depicting-the-different-skin-layers_fig1_36255115

2.1.1. Epidermis

Epidermis 0.1-0.15 mm kalınlığında en üst tabakadır ve vaskülarize olmayan bir doku olduğundan dolayı beslenme dermis tabakasında bulunan kılcal damar sistemi ile yayılır. Epidermisin çoğunluğu keratinositlerden oluşur ancak bunun dışında langerhans hücreleri, merkel hücreleri ve melanositler gibi diğer hücreler de epidermis

tabakasında yer alır. Epidermis sürekli kendini yenileyebilen hücrelerden oluşmuş derinin en dış tabakasıdır ve 5 tabakadan oluşur. Aşağıdaki tüm tabakalar arasında sadece stratum korneum canlı olmayan bir kısımdır. Bu tabakalar dıştan içe doğru,

- *Stratum corneum*,
- *Stratum lucidum*,
- *Stratum granulosum*,
- *Stratum spinosum*,
- *Stratum basale* 'dir (*Stratum germinativum*)



Şekil 2.2 Epidermis Tabakaları.(<https://www.chegg.com/learn/topic/anatomy-of-skin>)

En iç tabaka olan stratum basale temel olarak epidermin dermise olan sınırır ve tabakasındaki hücreler metabolik açıdan aktiftir ve mitozla bölünerek, mevcut oluşmuş hücreleri üst tabakalara itmektedirler. En alt tabaka olan Stratum basale temel olarak epidermin dermise olan sınırır (Murphrey et al., 2023).

Stratum basale'nin üzerinde Stratum spinosum bulunur. Tek sıralı hücrelerden oluşmuştur. Fosfolipitler, gliserol ve serbest yağ asitlerine, glikosilseramidler de seramidlere bu tabakada parçalanırlar. Stratum granulosum tabakasında keratinin büyük bir bölümü ve yapısal proteinlerin üretiminin büyük bir kısmı yapılır. Stratum

corneum (SC) ile Stratum granulosum arasında yer alan stratum lucidum, ayak tabanlarının derisinde ve ellerin iç kısımlarında dördüncü bir tabaka olarak bulunur.

Epidermisin en üst tabakası olan SC, 10-20 µm kalınlığında, ölü, yassı, çekirdekli, proteinden zengin, esnek fakat geçirimsiz, ilaçların penetre olması için duvar benzeri bir yapı görevi gören korneosit hücrelerinden oluşur.(Olmsted & Das, 2016)

2.1.2. Dermis

Dermis, epidermis tabakasının altında yatan 3 ila 5 mm kalınlığında bir tabakadır, protein liflerinden (farklı kollajen ve elastin türleri) yapılmış oldukça elastik bir dokudur. Bu elastik yapının dışında dermis, sinir uçları ve kan damarlarının yanı sıra lenfatik damarları da içerir.(Sahle et al., 2015)

Dermis, Stratum papillare ve Stratum reticulare olarak alt bölümlere ayrılmıştır. İlk katman epidermis sınırlarında, ikincisi ise hipodermise yakın konumlanmıştır. Her ikisi de kollajen liflerinin gücü açısından birbirinden farklıdır. Kollajen lifleri Stratum papillare'de ince ve Stratum retikülar' de güçlüdür.

2.1.3. Hipodermis

Hipodermis derinin iç tabakasıdır. Deri ile vücuttaki kas ve kemik gibi altta yatan dokular arasındaki bağlantı noktasıdır. Bu tabaka yüksek oranda yağ dokusu içerir ve vücudun soğuğa ve mekanik strese karşı korunmasından sorumludur.

2.2. Topikal İlaç Uygulaması

Topikal uygulama, bir deri bozukluğunu veya genel bir hastalığın (örneğin: sedef hastalığı, akne vulgaris) deri görünümünü doğrudan tedavi etmek için bir ilaç formülasyonunun deriye uygulanması ve aynı zamanda deri yüzeyine farmakolojik etki göstermesi olarak tanımlanabilir.(Chavan et al., 2016a).

Topikal preparatlar, esas olarak, deri veya mukozal membranlara ilaç geçirgenliği özelliği ile uygulama yerindeki lokal etkiler için kullanılır. İlacın topikal uygulamasının amacı, cilt hastalıklarının lokal tedavisi veya formülasyonun aktif maddesinin sistemik dolaşıma transdermal absorpsiyonudur.

Topikal formülasyon cilde uygulandığında, Fick'in birinci difüzyon yasasına uygun olarak, formülasyonun aktif maddeleri ile cilt arasında ilacın cilde nüfuz etmesi için karmaşık bir etkileşim gerçekleşir. Fick yasasına göre çözünenin transfer hızı ilacın konsantrasyonuna, boyutuna ve tedavi edilen yüzey alanına ve derinin geçirgenliğine bağlıdır.

2.2.1. Deriden Geçiş

Derinin geniş yüzey alanı, ilaçların uygulanması için uygun taşınma yoludur. Cildin bir siper gibi davranmasını sağlayan seçici geçirgen özellikleri nedeniyle deri yoluyla ilaç iletimi zordur.

Sistemik etkinlik sağlanması için öncelikle ilacın deri katmanlarına nüfuz etmesi ve derinin dermis tabakasında yer alan kılcal damarlar ve lenfatik sistem yoluyla sistemik dolaşıma ulaşması gerekir.

İlacın uygulanmasından sonra, ilaç formülasyondan salınır ve ilaç lipofilik hücreler arası matris ile derinin SC tabakasında biyodegradasyona uğrar. SC'den sonra ilaç, hidrofilik canlı epidermise difüze olabilir. Canlı epidermisten, dermisin lokal kılcal damar sistemine ulaşmak için dermise yayılır. Kılcal damar sistemi aracılığıyla, ilaç difüzyonu için sink koşulları ve maksimum konsantrasyon gradyanı karşılanmış olur. İlacın içeri akış (influx) sürecinde, SC ve onun protein açısından zengin korneositleri ve hücreler arası lipid yapısı, ilaç geçirgenliği için ana bir engel olarak kabul edilmiştir.

Cildin farklı lipofilik ve hidrofilik yapıları nedeniyle, farklı kimyasal özelliklere sahip ilaçların deri yoluyla geçişlerinde farklı sorunlarla karşılaşacağı açıktır. Çoğu durumda hidrofilik ilaçlar, hücreler arası yolun lipofilik bölgelerine büyük ölçekte yayılmadıkları için SC'da düşük geçirgenlik gösterirler. Yüksek oranda lipofilik ilaçlar, SC'a serbestçe difüze olabilir, ancak hidrofilik canlı epidermise kolayca difüze olamaz.

Ancak hem hidrofilik hem de lipofilik kısımlara sahip ilaçlar, lipofilik bölgelerin yanı sıra hidrofilik bölgelere de yayılabileceğinden daha az problemlidir.

Bu, ilaç emilim sürecini kolaylaştırmak için aşağıdaki özelliklere sahip ilaçları seçmek için en iyi nedendir:

- 1 ile 3 arasında bir LogP değeri.
- Daha iyi absorpsiyon için düşük molekül ağırlıklı ilaçlar (< 500 Da) ve
- Molekülde yük olmaması
- Düşük erime noktası ve
- Düşük sayıda hidrojen bağlayıcı grup.

Akne tedavisinde, etki bölgesi pilosebace birimin içindedir ve bu nedenle, aktif bileşik(ler)in bu oldukça lipofilik alana difüzyonunu ve penetrasyonunu artırmak için etkili bir anti-akne formülasyonu kullanılmalıdır. Bu amaçla kullanılan çeşitli topikal dozaj formları aşağıda verilmiştir.

- Topikal jeller
- Topikal spreylere
- Topikal yamalar
- Topikal filmler

2.2.2. Topikal Film Oluşturma Sistemi (FFS)

Dermal ve transdermal ilaç taşınmasında, in situ (yerinde) film oluşturan bir solüsyon geliştirilmesi görece yeni bir yaklaşımdır. En basit bileşimlerinde bu çözeltiler, bir ilaç aktif maddesi, bir film oluşturuıcı polimer ve cildin tolerans gösterdiği bir uçucu çözücü içerir. Çözücünün hızla buharlaşmasından sonra çok ince bir polimerik film oluşturan sıvılar şeklinde cilde uygulanırlar. Oluşturulan film, SC'de emilmekte olan ilacın deriye sürekli olarak salınması için matris görevi gören katı bir polimerik yapı oluşturur (Pünnel & Lunter, 2021).

Geleneksel yarı katı dozaj formları (kremler, merhemler, jeller, yamalar vb.) gibi geleneksel topikal dozaj formlarının kullanımı, bazı özellikleri nedeniyle sınırlıdır. Yamalar tıkaçıcı özelliğinden dolayı ciltte tahrişe yol açarak ter kanallarının tıkanmasına neden olur, pürüzlü yüzeylere uygulanması zordur, çıkarılması ağrıya

neden olabilir ve estetik açıdan oldukça olumsuzdur. Yarı katı formülasyonlar bu zorlukların bazılarının üstesinden gelir ancak kolayca silinerek uygulama bölgesinden uzaklaşır ve uygulanan miktar hastaların standart olmaması terapötik dozu garanti edemez ve bu durum tedaviyi etkileyebilir.

FFS, geleneksel topikal dozaj formlarına göre avantajlar sağlar ve geleneksel dozajların dezavantajının üstesinden gelebilir.

FFSler;

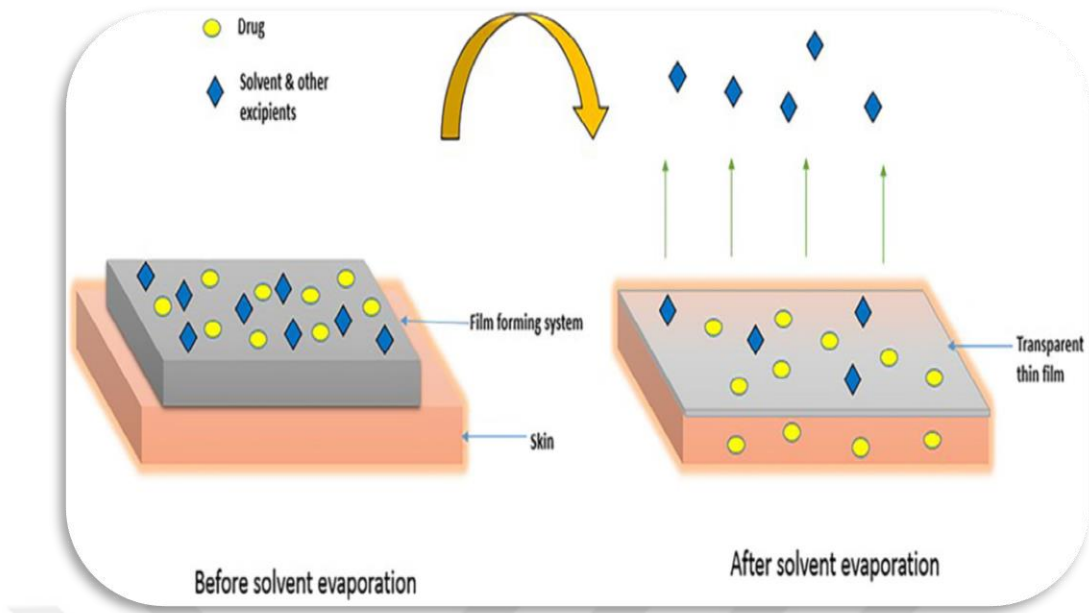
- Esnektir.
- Hızlı kurur.
- Daha az yağlıdır.
- Kozmetik özellikleri daha az çekici olan yarı katı formülasyonlara göre ciltten silinme riski taşımaz.
- Topikal yamalarda olduğu gibi herhangi bir cilt fiksasyonuna veya tahrişine neden olmadan uygulama süresi boyunca tam cilt temasına sahiptirler.

Bu potansiyel avantajlarla özellikle hasta uyuncunun sağlanamamasından kaynaklı kötü terapötik sonuçlardan kaynaklanan memnuniyetsizliğin üstesinden gelinebilir (Tran & Tran, 2019).

Polimerlerin işlevselleştirilmesi, ilaçların ve diğer ekşiپیyanların katı filmlerde, kontrollü ilaç salımı sağlayabilir. İlaç etkin maddesi uçucu taşıyıcı içinde çözündürülür ve böylece cilt üzerinde oluşan filme dahil edilir. Oluşturulan filmin polimerik kafesi, bir dış rezervuar oluşturarak ilaç aktif maddesinin kontrol salımına yol açacak ve ilaç maddesinin deri rezervuarına geçişini sınırlandıracaktır.

2.2.3 FFS'lerin Prensipleri

FFS'ler, ilaç ve film oluşturucu polimerlerin ve diğer ekşiپیyanların sıvı bir hal oluşturmak üzere uçucu bir çözücü içinde çözündürüldüğü sistemlerdir. FFS, moleküler etkileşim yoluyla cilt ile sıkı temas ettiğinde, uçucu çözücü buharlaşacak ve yardımcı maddeler ile ince pürüzsüz ve şeffaf film oluşturacaktır (Felton, 2013).



Şekil 2.3 FFS'nin film oluşum mekanizması(Kathe & Kathpalia, 2017a)

2.2.4. Film oluşum ve geçirgenlik mekanizması

Cilde FFS uygulandığında, çözücünde bulunan uçucu bileşenlerin kaybı FFS'de değişikliğe neden olacak ve cilt yüzeyinde bir film tabakası bırakacaktır. Bu işlem sırasında ilaç etkin maddesinin konsantrasyonu cilt yüzeyinde doyumluk veya aşırı doyumluk düzeyine yükselir (Nimase et al., 2019).

Deriden ilaç akışının artması, ilacın aşırı doyumluğuna ve ayrıca filmlerin termodinamik aktivitesinin artmasına bağlıdır, ancak cilt bariyeri üzerinde herhangi bir yan etki veya herhangi bir tahriş belirtisi olmayacaktır. İlacın cilt üzerindeki aşırı doyumluğu, Fick'in difüzyon yasasının değiştirilmiş şekli ile açıklanabilir:

$$J = \frac{\alpha D}{\gamma h}$$

J = birim zaman başına cildin birim alanı başına ilaç geçirgenliği oranı (flux)

D = ilacın difüzyon katsayısı

h = difüzyon bariyerinin kalınlığı

α = formülasyon içindeki ilacın termodinamik aktivitesi

γ = ilacın membran içindeki termodinamik aktivitesi

Bu denkleme göre ilacın akışı, doyumluk ile ilgili olan sistemin termodinamik aktivitesi ile doğru orantılıdır (Kathe & Kathpalia, 2017b).

Film oluşum hızı ve filmin mikro yapısı, ilaç salım profillerinde farklılıklara yol açabilen solvent buharlaşma hızına da bağlıdır.

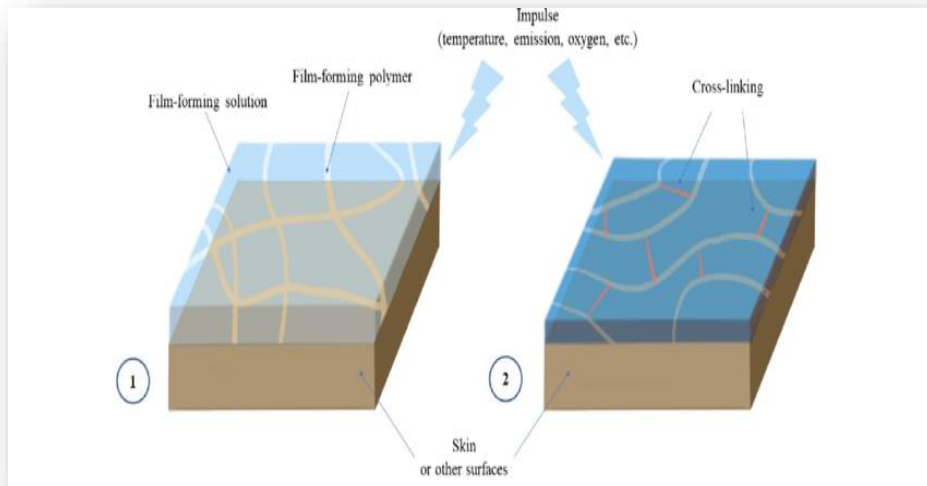
2.3. Topikal Film Oluşum spreyi (SFFS)

2.3.1. Film Oluşturucu Spreyin Tanımı ve Mekanizması

Bu formülasyonlarda polimerler hedef bölgeye temas ettiğinde bir film oluşturacak olan püskürtülmeye hazır bir çözelti formundadır. İlacın hedef dokuya erişimini kolaylaştıran topikal yamalar gibi sürekli bir şekilde salım gerçekleşir (Karki et al., 2016).

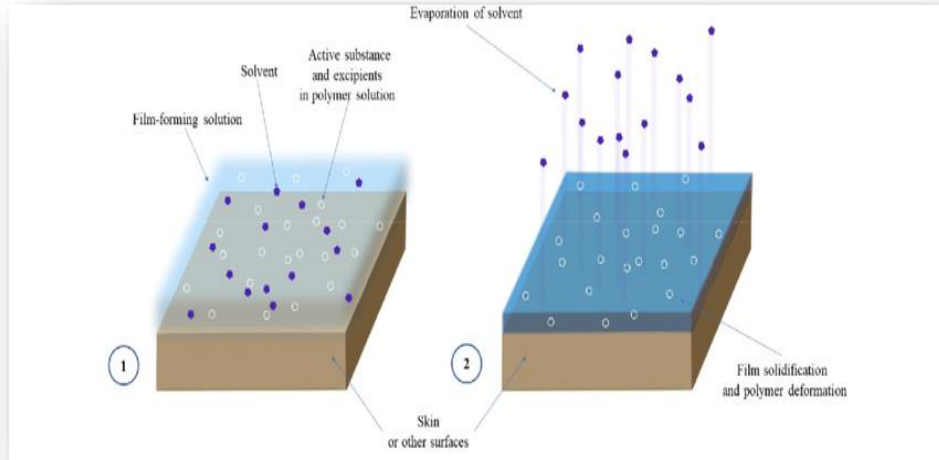
Sprey film oluşturma sistemleriyle ilgili literatürde belirtilen üç film oluşturma mekanizması vardır:

1. Çapraz bağlama (crosslinking-based): Çapraz bağlanma mekanizması, bir uyarana veya üçüncü bir maddeye ve bunlar arasındaki çapraz bağlanmaya işlemine bağlıdır. Şu anda SFFS'lerin geliştirilmesinde neredeyse hiç kullanılmamaktadır, ancak diğer alanlarda yaygındır ve özel kaplama özellikleri ile diğer iki mekanizmaya bir alternatif olarak hizmet edebilir.



Şekil 2.4 Çapraz bağlanan film oluşum mekanizması (Bakhrushina et al., 2023)

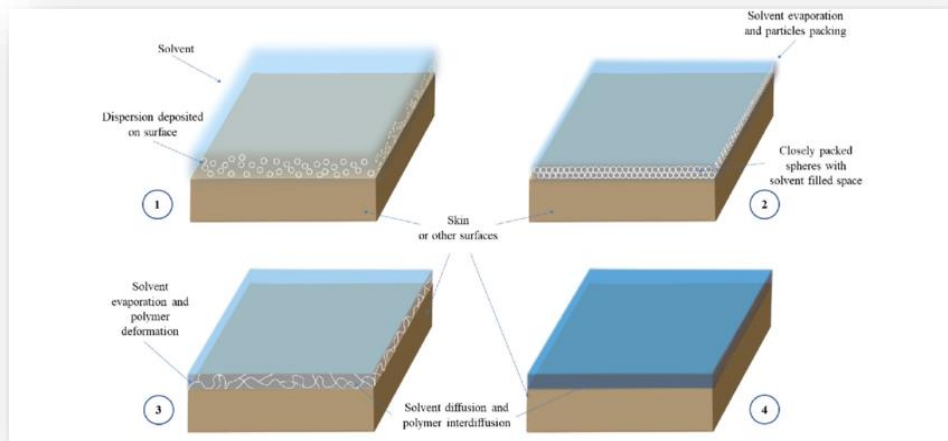
2. Buharlaşma (evaporation-based): Buharlaşmaya dayalı film oluşumu, yüksek solvent içeriği ve düşük katı içeriği ile ilişkilidir.



şekil 2.5 Buharlaşmaya dayalı film oluşum mekanizması.

https://www.researchgate.net/figure/Evaporation-based-film-formation-mechanism_fig2_365692768

3. Koalesans (Coalescence based): Tablet kaplamalarda yaygındır. Genel olarak, su bazlı bir dispersiyon yapılır ve solvent, yüzey aracılı kuvvetlerin (surface-mediated forces) etkisi altında buharlaştığında koalesans meydana gelir.



şekil 2.6 Koalesans film oluşum mekanizması

Mekanizma seçimi ve püskürtme sistemi ideal olarak polimerlerin doğasına bağlı olmalıdır. Elbette bu, hedef dokuya ilaç erişimini büyük ölçüde kolaylaştırır. Su ile kolayca yıkanabilen merhem ve jellere göre ilaçların iyi dağılımı ve aktivite sırasında hasta uyumunu artırma gibi avantajları vardır.

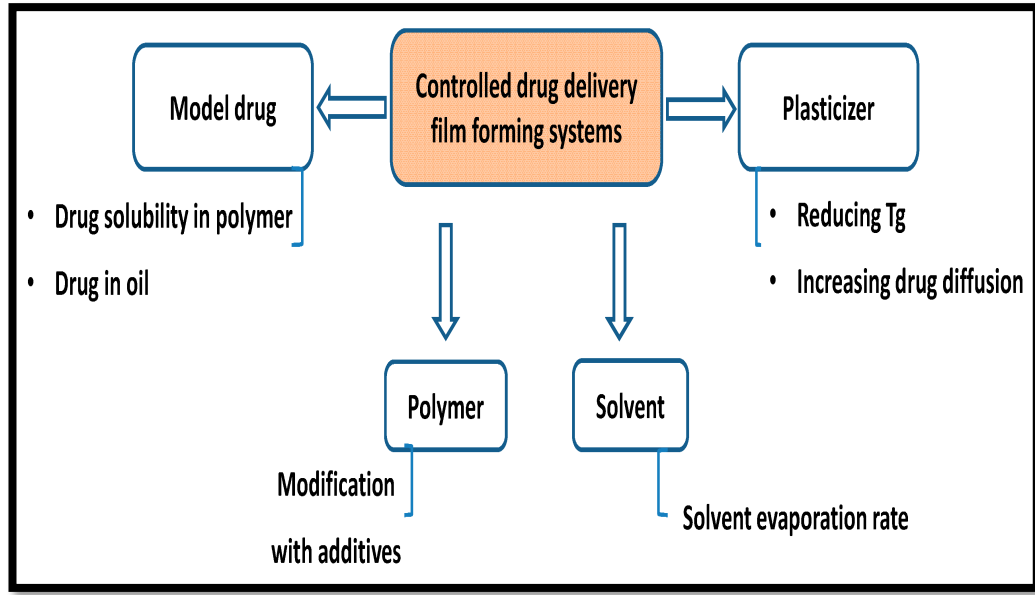
Genellikle 1,2 mm daldırma borusu çapına sahip plastik bir kap kullanılır. Uygulanan püskürtme kuvveti, çözeltide kullanılan polimerin türüne ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişir.

2.3.2. Film Oluşturma Sistemlerinin Formülasyon Tasarımı

FFS'nin film oluşturan sprey formülasyonları, bir model ilaç, eksipiyenler (polimerler ve plastikleştiriciler veya penetrasyon arttırıcılar gibi katkı maddeleri) ve cilt yüzeyine uygulandıktan sonra sıvı halden katı ince filme formülasyonun dönüşmesi için kullanılan uçucu çözücülerini içerir (Nimase et al., 2019).

İlaç doygunluğundaki dalgalanma ile deriden ilaç salım hızını belirleyen bazı faktörler vardır:

- Polimer ve plastikleştirici çeşitleri ve konsantrasyonları,
- Katkı maddelerinin film formülasyonundaki rolü,
- İlaçların fizikokimyasal özellikleri,
- Solvent buharlaşma oranı.



Şekil 2.7 Kontrollü ilaç dağıtımı FFS'lerinin tasarlanmasındaki faktörler.(Tran & Tran, 2019)

2.3.2.1. FFS Çözücüler

Çözücüler hem uçucu hem de uçucu olmayan çözücüler içerir. Film kuruma hızını dengelemek için ilaç aktif maddesi, film kuruma sürecini hızlandırmak için çözücü içinde çözülmemektedir. İlaçların polimer matriksten kaçması ve deriye nüfuz etmesi için sert bir film oluşturacağından filmler çok çabuk kurumamalıdır. Solvent buharlaşma hızı, ilacın deriden penetrasyonunda önemli bir rol oynar (flurbiprofen, ibuprofen ve ketoprofen) gibi model ilaçların kullanıldığı bir polimer olarak Eudragit® RL üzerine yapılan bir araştırma, FFS'deki aseton ve izopropil alkol karışımının buharlaşma hızının yavaş olması durumunda ilk ilaç salımını düzenlediğini göstermiştir (Nimase et al., 2019).

FFS için çözücü, organik çözücüler, düşük alkoller C1 ila C4 alkoller, etanol gibi uçucu bir formda olmalıdır. Öte yandan, polimerler organik çözücüler içinde kolayca çözünmekte ve yüksek uçuculukları FFS'lerin kuruma süresini azaltmakta ve aynı zamanda hasta konforunu artırmaktadır. Cilde FFS uygulandıktan sonra homojen bir film oluşacağından emin olmak için, polimerin çözücü veya çözücüler kombinasyonu içinde çözünmesi gerekir.

Polimerin uygun solüsyonda tamamen çözünmesi için iki aşama vardır. Birincisi, çözücü molekülleri, viskoz ve şişmiş bir jel oluşturmak üzere polimer içinde düzgün

bir şekilde dağılmalıdır. İkinci aşama, gerçek bir çözelti oluşturmak için polimer moleküllerinin birbirinden ayrılmasını ve ayrışmasını içerir.

Daha önce bahsedildiği gibi, etanol tercih edilen bir solventtir, FDA topikal solüsyonlardaki dehidrate solventin >%95'ten yüksek olmasını onaylamıştır, diğer taraftan lipofilik ilaçların SC'ye partisionunu ve absorpsiyonunu artıran iyi bir penetrasyon arttırıcıdır.

Solvent, formülasyonun uygulanmasından sonra yaklaşık 5 dakika içinde buharlaşır ve aktif madde, solvent buharlaştıkça çöker.

- Çözücünün daha hızlı buharlaşması, formülasyondaki aktif maddenin daha küçük parçacık boyutunda çökmesine neden olur.
- Çözücünün yavaş buharlaşması, cilde daha yavaş bir oranda salınan aktif maddenin büyük parçacık boyutuna sahip olmasına neden olabilir.

Tablo 2.1 FFS'de kullanılan solventler

Çözücü	Yapı
Etanol	uçucu
Isopropanol	uçucu
Isopropil alkol	uçucu
Su	uçucu olmayan
Propilen glikol	uçucu olmayan
Aseton	uçucu

2.3.2.2. Model İlaç

Deri boyunca ilaç penetrasyonu çözünürlük, moleküler yapı ve lipofiliklik ile belirlenir.

Daha küçük bileşiklerin SC'deki dağılımı daha büyük olan ilaçlara göre daha fazladır ve moleküler ağırlığı 500 daltondan büyük olan ilaçların akısı çok düşüktür. SC lipofilik bir bariyer olduğundan ve lipofilikliğini artırarak su kaybını geciktirebildiğinden, cilt geçirgenliği artacaktır. Ancak daha hidrofobik ilaçlar için,

suda düşük çözünürlükleri nedeniyle, canlı deriye alınmaları ve SC yoluyla bölünmeleri hız sınırlayıcı adım (rate-limiting step) haline gelir.

Bu nedenle, 10-1000 ($\log P = 1-3$) oktanol-su dağılım katsayısı (P) ile ilgili normal bir lipofiliklik seviyesi, sınırlı yağ ve su çözünürlükleri ile birleştiğinde, iyi deri penetrasyonu için idealdir.

FFS'de kullanılan polimerlerin türü ve ilacın moleküler yapı özellikleri, ilaç ve polimer arasındaki hidrojen bağlarının oluşma kapasitesi, aktif maddenin kristallenmesi ve aynı zamanda model ilacın penetrasyonu ve salım profili üzerinde bir etkiye sahip olacaktır.

2.3.2.3. Film Oluşturucu Spreylerde Kullanılan Polimerler

Bu makromoleküller, polimerizasyonun yardımıyla monomerler olarak adlandırılan birçok küçük ve tekrarlayan birimleri birbirine bağlayabilen büyük moleküllerdir. FFS'nin omurgası olarak kabul edilebilirler. Polimerlerin kimyasal reaktivitesi, monomer birimlerinin kimyasına bağlıdır, ancak fiziksel kimyaları, monomerlerin bir araya getirilme biçimine bağlıdır ve polimerlerin çeşitliliğine yol açar (Galgatte et al., 2013).

Polimerler, bir ilaç salım kontrolörü olarak hareket ederek, moleküllerin dönüşümünü önlemenin ve beklenmedik kristallerin oluşumunu engellemenin yanı sıra, FFS'nin hazırlanmasında dikkate değer bir rol oynar (Lochhead, 2007).

FFS için en iyi polimeri seçerken dikkate alınması gereken önemli faktörler vardır:

- Polimer inert olmalı ve ilaçla reaksiyona girmemelidir.
- Polimer, cilt sıcaklığında (28 – 32 °C) şeffaf film oluşturabilmelidir.
- Son derece uçucu, tahriş edici olmayan solventlerde çözünebilmelidir.
- Polimerin bozunma sonrası ürünü toksik olmamalıdır.
- Polimer, depolama ömrü boyunca kararlı olmalı ve ayrışmamalıdır.
- Polimer moleküler ağırlığı ve kimyasal fonksiyonu, ilacın difüzyonuna ve salınmasına izin vermelidir. Polimer ağırlığı arttıkça, polimerdeki ilaç difüzyon hızı azalır (Chavan et al., 2016b).

Genel olarak, polimerlerin su ile yıkanması kolay olmalı ve polimer tipi seçiminde stabiliteleri, biyolojik olarak parçalanabilirlikleri ve tahriş edici olmayan özellikleri daha fazla dikkate alınmalıdır.

Polimerin doğası ve konsantrasyonu, filmin mekanik özellikleri ve ilacın deriye partiyon yeteneği üzerinde de etkili olabilir. Örneğin, polimer konsantrasyonu çok yüksekse film kalın ve sert olabilir ve polimer konsantrasyonu düşükse film çok zayıf olacaktır.

FFS, harici bir ilaç rezervuarı görevi gördüğünden, ciltteki kalıcılığı bu tür bir formülasyon için önemlidir. Kalıcılık birkaç faktör tarafından belirlenir:

- Polimerlerin suda çözünürlüğü
- Polimerlerin net yükü
- Cilt yüzeyinde bulunan cilt proteinleri ve lipidleri ile etkileşim.

Örneğin, fizyolojik pH'da derinin negatif bir yükü vardır, nötr ve anyonik polimerlerin aksine katyonik polimerlerin kullanılmasıyla daha yüksek cilt kalıcılığı elde edilebilir.

Tablo 2.2 FFS'de kullanılan polimerler

POLİMERLER	ÖZELLİKLER
Polivinil alkol (PVA)	suda çözünür, toksik olmayan
Polivinil pirolidin (PVP)	suda çözünür, biyoyararlanımı artırır
Eudragit RL-100 (polymethacrylate polymere)	suda çözünmez, şeffaf, elastik,
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC)	suda çözünür, iyonik olmayan
Karbopol (polyacrylat)	suda çözünür, pH'a duyarlı
Klusal (Hidroksipropil selüloz)	suda çözünür, iyonik olmayan
Kitosan	pH < 7'de suda çözünür

Temelde 2 çeşit film oluşturuucu polimer vardır:

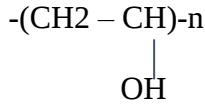
1. Suda çözünür polimerler : Bir ilaç rezervuarı oluşturmak için SC'ye hızlı ilaç penetrasyonu ile formülasyonlarda kullanılan hidrofilik bir yapı içerirler. Ancak suda çözünmeyen polimerlerle kombinasyon halinde kullanılmaları gerekir. Bu tip polimerler, düşük konsantrasyonlarda çözücülerin viskozitesini arttırma, çözeltide şişme veya şekil değiştirme ve yüzeylerde adsorbe olma özelliklerine sahiptir. Hidroksipropil metilselüloz ve hidroksipropil selüloz, karbopol ve polivinil alkol FFS formülasyonlarında başarılı olan hidrofilik polimerlerin iyi örnekleridir (Alkurdi, 2019).

- **HPMC:** İlacın sürekli salımını sağlayabilen iyonik olmayan bir polimerdir, ancak bu hidrofilik polimerin kullanım sınırlaması olarak kabul edilen yavaş bir kuruma süresi içerir.
- **HPC:** Bu hidrofilik polimer suya eklendiğinde şişer ancak bu polimerin miktarı su geçirgenliğine ve ilacın filmde salınmasında etkilidir. Filmdeki HPC miktarının artması filmin su geçirgenliğinin ve ilaç salımının artmasına neden olacaktır.
- **Carbopol:** pH'a duyarlı bir polimerdir ve yaradan sıvıyı emebildiği için açık yaralar için çok uygundur.
- ✓ **Polivinil alkol (PVA):** Molekül ağırlığı 20.000-200.000 arasında olan beyaz-krem renkli granüler tozdur. Polivinil asetat fonksiyonel asetat gruplarının hidrolizi ile üretilir. Erime derecesi 250 °C'dir.

PVA, kırılma değerlerinde daha yüksek uzama ile büyük bir esnek film oluşturma özelliklerine sahip, sentetik ve iyonik olmayan bir polimerdir.

PVA suda çözünür, termoplastik, toksik olmayan polihidroksi polimerdir. Kolay hazırlanabilmesi, mükemmel kimyasal direnci ve fiziksel özellikleri nedeniyle medikal ve biyomedikal alanlarda çeşitli malzemelerde kullanılmaktadır. Mikroorganizmaların etkisiyle ayrışan ve su ve karbondioksit formuna dönüştürülen biyolojik olarak parçalanabilen polimer grupları altına girmektedir.

Kimyasal yapısında birçok -OH grubunun bulunmasından dolayı, oldukça hidrofiliktir. Su molekülleri ile dipolar bağlar, hidrojen bağları yapma kabiliyetine sahiptir.



Poli (vinil alkol) formülü

PVA'nın vücuda alınmasının etkileri FDA tarafından henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen fazla toksik bir madde olmadığı görülmektedir. Fareler üzerindeki çalışmalarında, düşük molekül ağırlıklı PVA'nın yüksek molekül ağırlıklı PVA'dan daha fazla karaciğer ve böbrekler tarafından absorblandığı ortaya çıkmıştır.

Bu formülasyonda, yüksek hidroliz derecesine sahip yüksek moleküler ağırlıklı bir PVA kullandık. Damıtılmış suda 80 °C'nin üzerinde çözülebilir.

Yüksek molekül ağırlıklı PVA'nın 30 dakika ile 2,5 saat arasında bir retensiyon süresi ile çözünmesi için yüksek sıcaklığa sahip olması gerekir. Her 10 g %99 hidrolize PVA, manyetik karıştırıcı kullanılarak ve 80 dereceye kadar ısıtılarak 100 ml saf suda kolayca çözülebilir. Böylece her 1 g PVA, 9.8 g saf suda çözülür.

Bu nedenle filmin daha hızlı kuruması için kullanılan su miktarının azaltılmasına karar verilmiştir. Ancak su miktarını azaltarak polimerin tamamen çözülmediğini ve hatta çoğu durumda çökme ve polimerin formülde koagüle haline geldiğini gözlenmiştir.

2. Suda çözünmeyen Polimerler: Suda çözünen polimerlerin aksine, yüksek kalıcılığa sahip suya dayanıklı bir film oluştururlar, ancak sert ve kırılabilirler.

Bu sorunu çözmek ve filmin esnekliğini ve homojenliğini arttırmak için formüle plastikleştiriciler eklenir veya hidrofilik polimerlerle karıştırılır (Umar et al., 2020).

- **EUDRAGIT:** Eudragit polimerleri, kontrollü salım formülasyonlarında anahtar malzeme olmalarını sağlayan çeşitli çözünürlük özelliklerine sahip polimetakrilat polimerleridir.

Fiziksel ve kimyasal özellikleri fonksiyonel gruplara bağlı olan akrilik ve metakrilik asit ve bunların esterlerinin polimerizasyon işlemi ile üretilirler. Kolay taşınma ve işlenebilme için toz, granüller, organik çözelti veya sulu çözelti gibi farklı formlarda bulunurlar (Rahić et al., 2020).

Listelenen dört ana Eudragit polimer sınıfı vardır:

1.Katyonik: Eudragit E (tat maskeleye için kullanılır ve pH 5.5'in altında çözünür),

2.Anyonik: Eudragit L & S (kolon hedefleme/enterik kaplama için kullanılır ve pH 6 ve 7'nin üzerinde çözünür),

3.Nötr: Eudragit RL & RS (kuaterner amonyum grubu) polimerleri (her ikisi de pH'tan bağımsız çözünürlüğe sahiptir),

4.Eudragit NE & NM: Sürekli salım uygulaması için şişebilir ve geçirgendir (Rahić et al., 2020).

Bu sentetik polimerler, deriye ilaç geçişini artırabilir ve bu da onları topikal preparatta mükemmel bir seçim haline getirir. (Joshi, 2013).

Çözünme hızına göre birbirinden farklılık gösteren birkaç Eudragit polimer ailesi vardır:

Eudragit S, Eudragit L grubundan daha yavaş çözünür. Yalnızca kuaterner amonyum (katyon) gruplarının içeriğinde farklılık gösterirler. Örneğin Eudragit RL100 katyonik merkezlerin nötr gruplara molar oranı 1:20 iken Eudragit RS'nin oranı 1:40'tır. Eudragit RL100 polimerinden yapılan filmler, Eudragit RS100 polimerinden üretilen filmlere göre daha hızlı ilaç salım hızına ve daha yüksek mukavemete, daha fazla geçirgenliğe ve daha fazla nem emme yeteneğine sahiptir (Nikam et al., 2023).

Bu tezde kullanılan Eudragit RL100 için manyetik karıştırıcı kullanılarak 20°C'de 100 g çözücü içinde çözünme süresiyle birlikte bazı önemli çözücülerin bir listesi aşağıda gösterilmiştir (Asnani & Parashar, 2011).

Tablo 2.3 Eudragit RL100 için solvent listesi

<u>Çözücü</u>	<u>Çözünme süresi</u>
Metil alkol	25 dakika
Etil alkol	105 dakika
Aseton	20 dakika

Propilen glikol	60 dakika
Etilen glikol monobütil eter	240 dakika
Metil etil keton	75 dakika
Sikloheksanon	120 dakika
Etil asetat	150 dakika
N-bütil asetat	240 dakika
Propilen glikol asetat	90 dakika
Diklorometan	10 dakika
Kloroform	20 dakika
Trikloretilen	240 dakika
Toluen	150 dakika

Eudragit EPO, E100, S100, RL100, RS100, Eudragit RSPO ve RLPO'dan farklı olarak şeffaf ve parlak filmler üretebilir. Eudragit EPO, RL100, RS100 uygulaması ile oluşan filmler su ile yıkanamaz, ancak Eudragit S100 yıkanabilir. pH7'nin üzerinde çözünebildiği için su ile yıkanarak kolayca çıkarılır. Ancak pH'dan bağımsız dozaj formları için Eudragit RL, RS, NE en iyi seçimdir (Korhonen et al., 2016).

Tablo 2.4 Farklı Eudragit polimer türleri

Eudragit Derecesi	Uygulamalar	çözünürlük
Katyonik (Aminoalkilmetakrilat kopolimerler) Eudragit E 12.5 Eudragit E 100	Artan biyoyararlanım ve çözünme profili. Artan anti-inflamatuar etki. Yüksek oral biyoyararlanım	Her ikisi de mide sıvısında çözünür pH 5'e kadar
Anyonik (Metakrilik asit kopolimerleri)		

Eudragit L 100	pH bağımlı ve yüksek salınımlı	Bağırsak sıvısında pH 6 civarında çözünür.
Eudragit S 100	Gecikmeli serbest bırakma profili.	pH 7 civarında bağırsak sıvısında çözünür.
Nötr (Metakrilik asit kopolimerleri)	Artan salım süresi ve oküler biyoyararlanım.	Geçirgenliği Yüksek.
1. Eudragit RL PO	6 saatten fazla sürdürülebilir ilaç salınımı.	Geçirgenlik Yüksek
2. Eudragit RL100 (Type A)	Vajinal yolu için önemi olan sürekli salınım.	Geçirgenlik Düşük
3. Eudragit RS PO	Geliştirilmiş geçirgenlik ve	
4. Eudragit RS100(Type B)	biyoyararlanımı ve raf ömrünü artırır.	Geçirgenlik Düşük
Nötr (Metakrilik asit kopolimerleri)		
Eudragit NE 30 D		Geçirgen, şişebilir
Eudragit NE 40 D		Geçirgen, şişebilir

Genel olarak FFS hazırlanırken hidroforik ve hidrofilik polimerlerin karıştırılmasının etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak aynı zamanda polimer harmanı daha kompleksir ve faz ayrımı, plastikleştiricinin yeniden dağılımı gibi bazı problemlerin ortaya çıkması kaçınılmazdır ve bu da uyumsuz performansla sonuçlanır. Bazı film oluşturuıcı polimerler, ilacın kristallenmesini önler veya inhibe ederler.

İlaç kristallenmesini önleme, film oluşturuıcı polimerler için istenen bir özellik olarak kabul edilir. Topikal filmde çözünen ilacın aşırı doyma (supersaturation) derecesini artırarak ve salım için bir ilaç rezervuarı oluşturarak ilacın aşırı doyma olma halini etkileyebilir.

2.3.2.4 Film Oluşturuıcı Spreyde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Polimerlerin yanı sıra, müstahzarın kalitesini ve terapötik etkinliğini artırmak amacıyla aşağıda listelenen diğer yardımcı maddeler eklenir.

2.3.2.4.1 Plastikleştiriciler: Film oluşumunda, plastikleştiriciler tipik olarak polimerin esnekliğinden sorumlu olan organik esterler, fosfat esterler, yağ asidi esterleri ve glikol türevleri olabilen düşük moleküler ağırlıklı katkı maddeleridir. Daha az kırılğan, sert ve daha esnek bir film üretmek için kullanılırlar.

Plastikleştiriciler, polimer zincirleri arasındaki serbest hacmi ve polimer hareketliliğini artırarak ilaç salımını artırma yeteneğine sahiptir. Plastikleştirme, polimer camsı geçiş sıcaklığını (T_g) düşürür. Bunun üzerinde zincirler hareketlidir ve oluşturulan film esnektir.

Oluşan filmin esnekliğini sağlamak için T_g'nin 32°C'nin altında olması gerekir. Plastikleştirici film oluşumu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Formülde kullanılan bunların doğası ve konsantrasyonu önemlidir. Minimum film oluşturma sıcaklığını düşürürler ve polimerlerin koagülasyonuna ve yoğun bir film oluşturmaya yardımcı olurlar. FFS'de plastikleştirici kullanmak, polimer zincir esnekliğini, ilaç difüzyonunu ve film boyunca salımını artırır.

İlaç salımını etkileyen plastikleştirici ve polimerin uyumlu olması gerekir (Harnkarnsujarit, 2017).

FFS'de yeterli miktarda plastikleştirici filmin kalitesi üzerinde etkilidir. Yetersiz miktar, düşük cilt adezyonu ve filmin çatlaması ile sonuçlanır ve aşırı plastikleştirici içeriği, aşırı adeziv özellikli pürüzsüz ve yapışkan filme yol açar.

Plastikleştiriciler birkaç hidroksil grubuna sahiptir. Polihidrik polimerlerle yüksek miktarda hidrojen bağı yapabilirler.

Plastikleştiriciler, yukarıdaki tüm işlevlerine ek olarak, ilaçların stabilitesini korur ve geçirgenliği arttırabilirler. Polietilen glikol (PEG), propilen glikol (PG), antifungal ilaçların geçirgenliğini arttırabilir. Hem plastikleştirici hem de çözücüdür ve FFS'nin viskozitesini artırır. İlaç geçirgenliğini arttırmak için etkili PG konsantrasyonu %5'in altındadır (Umar et al., 2020b).

Tablo 2.5 FFS'de kullanılan plastikleştiriciler

Plastikleştirici	Fonksiyon
Propilen glikol (PG)	Polimerik çözücü, plastikleştirici
PEG 400	Plastikleştirici
Triacetin	Yağla karışabilen solvent, plastikleştirici

Gliserol	Stabilize edici ajan ve plastikleştirici
Polysorbate 80	Noniyonik çözücü, plastikleştirici, emülgatör
Dibutil phthalate	Plastikleştirici

2.3.2.4.2 Penetrasyon Arttırıcılar

Deri penetrasyonu, ilacın SC, epidermis, dermis ve sistemik dolaşım gibi derinin katmanlarına difüzyonu anlamına gelir. İlaç dağılımını artırmada ve SC'de daha büyük bir ilaç rezervuarı oluşturmada etkilidirler. Ancak bazen penetrasyon arttırıcı kullanımı cilt tahrişine neden olabileceğinden risklidir.

Uygun deri geçirgenliği arttırıcı maddeler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, benzil alkol, linoleik asit, alfa-linolenik, oleik asit, morina karaciğeri yağı, metanol, mentol türevleri, skualen, gliserol türevleri yer alır (Lane, 2013).

Orta Zincirli Trigliseridler (MCT), ilacın ilk aşamada hızla salınmasına ve ardından ilacın sürekli salınmasına yardımcı olan iyi bir penetrasyon arttırıcı örneği olabilir. Aşağıdaki gruplardan seçilebilir:

- Polioksipropilen yağlı alkil eter
- İzopropil ester
- Propilen glikol
- Sıvı parafin gibi madeni yağ (Alkilani et al., 2015)

2.3.2.4.3. Buharlaşma Önleyici

Yüksek molekül ağırlıklı polimerler ayrıca formülasyondan, özellikle cilt ile temas halindeki yüzeyden çözücünün daha yavaş buharlaşmasını sağlayan bir buharlaşma önleyici olarak da işlev görürler. Uygun buharlaşmayı önleyici maddeler arasında gliserin, polietilen glikol veya alifatik alkoller ve eter alkoller yer alır.

2.3.2.4.4. Humektan

Bir nemlendirici, su molekülleri ile hidrojen bağları oluşturma eğiliminde olan higroskopik bir maddedir. Formülasyondan buharlaşan su molekülünü tutan çeşitli hidrofilik gruplar, aminler veya karboksil grupları içerir. Gliserin, bütilen glikol, polietilen glikol, propilen glikol, üre, sodyum laktat, hyaluronik asit gibi nemlendiricilerdir (Sarazyn, 2014).

2.4. Akne vulgaris

Akne, dünya nüfusunun yaklaşık %95'ini ve gençlerin %85'ini etkileyen, pilosebace ünitelerini (PSU) ilgilendiren kronik dermatolojik bir hastalıktır. Bireylerde özgüven kaybına ve depresyona neden olur. Akne, cilt gözenekleri yağ, ölü deri hücreleri ve bakterilerin birikmesiyle tıkanığında yüz, göğüs ve sırttaki birincil lezyonlarla tanımlanır. Bu lezyonlar iltihaplı olmayan (açık ve kapalı komedonlar, ayrıca beyaz nokta ve siyah nokta olarak da adlandırılır) veya iltihaplı (papüller ve püstüller) olabilir (Sparavigna et al., 2015).

2.4.1. Akne türü

A.Non-İnflamatuvar Lezyonlar: Genç hastalarda en erken belirti olarak ortaya çıkan açık ve kapalı komedonlardır (White, 1998).

- ❖ **Beyaz Nokta (kapalı):** Keratin, sebum ve bakterilerle dolu, ciltte tıkalı porlarda büyümüş kıl folikülüdür.(Nast et al., 2012). En sık yerleştiği bölgeler burun üzeri, alın ve yanakların üst kısımlarıdır. Kapalı komedonların çoğu 12 gün içinde geçer.
- ❖ **Siyah nokta (açık):** Keratin, sebum ve bakteri ile dolu, ciltte genişlemiş bir porda, siyahlaşmış bir deri döküntüsü kütlesi ile örtülü kıl folikülüdür (Ministry of Health Malaysia, 2012). Açık komedonlar ekstrakte edildiğinde yaklaşık 2-6 hafta sonra yeniden dolar.



Şekil 2.8 1a) Açık komedonlar, 1b) Kapalı komedonlar

B. İnflamatuvar Lezyonlar: Bu lezyonlar, noninflamatuvar lezyonlardan ya da mikrokomedonlardan oluşur, derin veya yüzeysel yerleşimli olabilirler. Özellikle yüz ve/veya sırtta daha yoğun bulunurlar.

❖ **Papüller:** Çapı 5 mm'den küçük, gözle görülebilen, ya da küçük pembe şişlikler olur.



Şekil 2.9 Akne vulgarisin papüler lezyonları

❖ **Püstüller:** Bir septik materyal çekirdeği olan daha küçük şişlik görünür. İçi püyle dolu, tabanı kırmızı, merkezi sarımsı beyaz renkte küçük, yuvarlak, inflamatuvar lezyonlardır.(Bhate & Williams, 2013)



Şekil 2.10 Akne vulgarisin püstüler lezyonları

❖ **Nodüler:** Yapı olarak papüllere benzer ancak çapları 5-10 mm'den büyüktür.



Şekil 2.11 Nodüler akne

Siddetine göre akne türleri:

1.Hafif akne: Bu durumda 20 civarında veya daha az sayıda komedon ve 15 enflamatuvar lezyon vardır. Toplam lezyon 30'dan azdır.

2.Orta şiddette akne: 20-100 adet komedon veya 15-50 adet inflamatuvar lezyon vardır. Toplam lezyon sayısı 30-125 arasındadır.

3.Şiddetli akne: Şiddetli akne 5'ten fazla nodül ve 50'den fazla enflamatuvar lezyon vardır. Toplam lezyon sayısı 125'ten fazladır.

2.4.2 Akne patogenezi

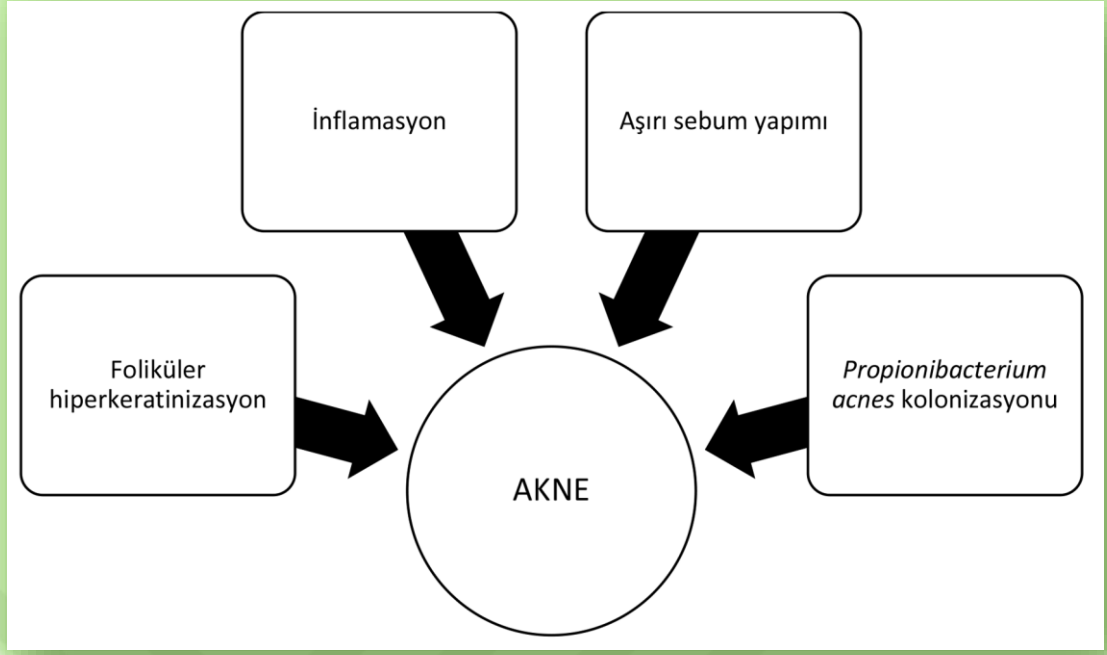
Akne, pilosebace ünitenin multifaktöryel, inflamatuvar bir hastalığıdır. Puberte ve genç erişkinlik döneminin en sık karşılaşılan dermatolojik hastalığıdır (Aktürk et al., 2018).

Kronik bir hastalık olarak kabul edilen aknenin iyi anlaşılabilmesi için, etyopatogenezindeki klasik basamakların iyi bilinmesi gerekmektedir.

Aknenin patofizyolojisi sebum üretimindeki artışı, sebum lipidlerinin kalitesini değiştirmeyi, nöropeptitler ile etkileşimi inflamatuvar süreçleri, foliküler hiperkeratinizasyonu ve folikülde *Propionibacterium (Cutinabacterium) acnes* (*P. acnes*) tarafından tetiklenen inflamasyonu içerir. Genetik faktörler aknede önemli rol oynar (Pochi, 1990).

İlgili en önemli faktörler şunlardır:

- A. Artan sebum üretimi
- B. *Propionibacterium acnes* çoğalması
- C. Değiştirilmiş foliküler keratinizasyon
- D. İltihaplanma



Şekil 2.12 Akne patogenezi

Artmış Sebum Yapımı:

SG (yağ bezleri) hastalığın başlamasında rol oynar. Yağ bezlerinin artan aktivitesi, serbest ve esterleşmiş yağ asitlerinden oluşan daha fazla sebum üretir ve bu da cildin yağlı olmasına neden olur. Sebum lipidlerden oluşan bir karışımdır ve deride hidrofobik bir koruma sağlar. Enflamatuar akne, kıl folikülü duvarlarının ilk iltihaplanması, sebumdan türetilen serbest yağ asitlerinin varlığından kaynaklanır. Bakteriyel lipolitik enzimlerin varlığında, sebumun trigliseritleri parçalanarak yağ asitleri salınır. Akne tedavisi için geliştirilen topikal formülasyonlar, formülasyonda çok az yağ içermeli veya hiç yağ içermemeli ve cilt üzerinde herhangi bir yağ filmi bırakmamalıdır (Ministry of Health Malaysia, 2012).

Sebum, aknedeki enflamasyonun yakıtı gibidir, hastalığın tüm patojenezinde etkili olduğu kabul edilir ve yokluğunda akne görülmez (Aydemir, 2014). Sebum miktarının artışının yanı sıra sebumun yapısında da değişiklikler gösterir. Sebumun artışı bakterilerin üremesine de uygun bir ortam hazırlayarak enflamatuar fazın oluşumuna dolaylı bir katkıda bulunur.

P. acnes'in çoğalması:

Derinin pH düzeyi, nemliliği, oksijen miktarı gibi faktörler sonucunda her insana özgü bir bakteriyel flora vardır. En sık görülen mikroorganizmalar *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Malassezia* 'lardır. Bu mikroorganizmalar deri yüzeyi ve pilosebace foliküllerde kolonize olurlar (Dessinioti & Katsambas, 2010).

P. acnes, derinin pilosebace biriminde bulunan ana anaerobik organizmdir. Bu bakterilerin çoğalması inflamasyonun başlamasından sorumludur.

P. acnes, sebumu serbest yağ asitlerine ve peptitlere parçalayan proteinazlar, lipazlar ve hiyalüronidazlar gibi birçok enzimi serbest bırakır. Bakteriye inflamatuvar reaksiyon ve bu metabolik ürünler papül, püstül ve nodül oluşumuna yol açar.

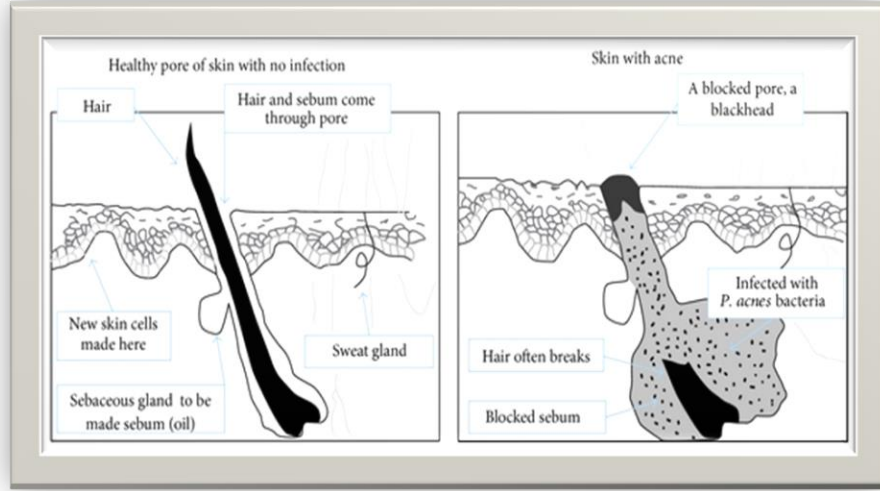
Değiştirilmiş foliküler keratinizasyon:

Sebase kanallar boyunca meydana gelen hiperkeratinizasyon, komedon oluşumunun olmazsa olmazıdır. Akneli hastalarda keratinosit deskuamasyon (pullanma) hızı değişir. Keratinositler birikir ve monofilamentler ve lipid damlacıkları ile birbirine bağlanır. Bu hücre ve sebum birikimi, tüm akne lezyonlarının mikroskobik öncüsü olan mikrokomedonların oluşumuyla sonuçlanır. Mikrokomedonlar zaman içinde gözle görülen kapalı komedonlara dönüşür.

İltihaplanma:

P. acnes'ten elde edilen hücresel atıklar vb, lenfositlerin ve ardından nötrofillerin aktivasyonunu uyarır. Bu inflamatuvar hücreler, folikül duvarına nüfuz ederek foliküler bariyerin bozulmasına neden olur. Lipitlerin, keratinositlerin ve *P. acnes*'in dermise salınmasına yol açar. Enflamatuvar sitokinlerin ve nöropeptitlerin daha fazla üretimini motive eder (Cunliffe & Shuster, 1969).

Aşağıdaki resimde normal cilt ile akneli cilt arasındaki farkı görülmektedir.



Şekil 2.13 Normal cilt ile akneli cilt arasındaki fark (Vyas et al., 2014).

2.4.3. Akne tedavisi

Akne tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik olabilir. Akne kronik bir hastalık olduğu için farmakolojik tedavi iki aşamaya ayrılabilir:-

- İndüksiyon tedavisi
- Bakım tedavisi

İndüksiyon tedavisi:

➤ Topikal ajanlar

Topikal tedavi, komedonların görüldüğü hafif akne ve orta şiddette akne tedavisi için uygundur.

- Topikal Benzoil Peroksit
- Topikal Retinoidler
- Topikal Antibiyotikler
- Topikal Salisilik Asit (SA)
- Topikal Kükürt ve Kombinasyonu
- Topikal Dapson

➤ **Sistemik ajanlar:**

- Oral antibiyotikler: Oral tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin veya ko-trimoksazol gebelikte kontrendikedir. Sülfonamid antibiyotiklerin, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi ilaç reaksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir. Oral antibiyotikler sürekli olarak altı aydan fazla reçete edilmemelidir.
- Oral Hormon Tedavisi

Bakım terapisi:

Başarılı bir tedaviden sonra akne lezyonlarının tekrarlaması yaygındır. Bu nedenle idame tedavisi akne tedavisi için önemlidir. İdame tedavisinin temeli topikal tedavidir (White, 1998).

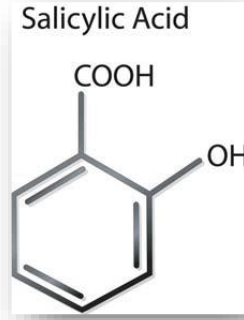
- Topikal Adapalen
- Topikal Tazaroten
- Topikal Azelaik Asit (A)
- Topikal Adapalen-Benzoil Peroksit

2.4.4. FFS tasarımında model ilaç olarak salisilik asit

Bu tez çalışmasında model ilaç olarak topikal salisilik asit kullanılarak indüksiyon tedavisi seçilmiştir.

SA hidroksi asitler olarak bilinen bir bileşik grubunun (BHA) üyesidir. Birçok kozmetik formülasyonda kullanılmaya uygun özelliklere sahiptir. Komedolitik bir ajan olan SA, pek çok topikal akne preparasyonunda SC'yi yumuşatmak ve soymak için ve diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırmak için kullanılır.

Kimyasal olarak SA, 2-hidroksibenzoik asit veya ortohidrobenzoik asittir. SA ve salisilat kaynakları arasında söğüt kabuğu, tatlı huş ağacı ve keklik üzümü yaprakları bulunur. SA, alifatik karbon atom zincirine sahip bir β -hidroksi asidin aksine, aromatik bir benzen halkasına doğrudan bağlı karboksil (-COOH) ve hidroksil (-OH) grupları içeren yapay olarak da sentezlenebilir. SA'nın hidroksil grubu asidik özelliklere sahipken, gerçek bir β -hidroksi asidin hidroksil grubu nötrdür.



Şekil 2.14 Salisilik asidin kimyasal yapısı

Kapalı formülü: C₇H₆O₃ (2-Hidroksibenzoik asit)

Molekül ağırlığı: 138,12 g/mol

Çözünürlük: 1 gram salisilik asit 460 mL suda, 15 mL kaynar suda, 3 mL alkolde, 45mL kloroformda, 3 mL eterde çözünmektedir.

Erime noktası: 158-161 °C arasında bulunmaktadır.

Görünüm: Beyaz kristalize bir toz ya da iğne şekilli ince küçük kristaller halinde bulunmaktadır. Sentetik formu kokusuzdur; ancak doğal metil salisilattan hazırlanırsa nane benzeri kokuda ve hafif sarı renkli olabilmektedir.

Farmakolojik özellikleri:

SA keratolitik ve komedolitik özelliklere sahip olup akne durumunda sebum salgısını azaltarak terapötik etkiye sahip olacaktır. SA epidermal lipidler, yağ bezi lipidleri ile kıl foliküllerinde karışabilen ve bu lipidlerde çözünen bir ajandır (Kim, 2005)

SA, epitel hücrelerinin etrafındaki korneositik zarfa bağlı hücreler arası lipidleri ortadan kaldırarak lipofilik bir ajan görevi görür. Desmogleinler, epidermal hücrelerin yapışmasından sorumlu olan desmozomlarda bulunan bir tür proteindir. Bir organik asit olarak SA, desmogleinleri çıkarır ve korneositlerin kohezyonunu azaltır. Bu hücrelerin gevşemesine ve epidermis üzerinde antihiperplastik etki gösteren, cildin pul pul dökülmesine yol açan birbirlerinden ayrılmasına neden olur. Bu nedenle, SA'nın

keratolitik olmasının yanısıra daha doğru şekilde desmolitik bir ajan şeklinde de tanımlanabilir, çünkü hücreler arası keratin filamentlerini parçalayamaz.

SA ile soyma işlemi (peeling) açık ve kapalı komedonlar, akne sonrası eritema ve hiperpigmentasyon için iyi bir tedavi yöntemidir (Arif, 2015). Salisilik asit en sık kullanılan keratolitik maddedir ve ayrıca diğer topikal tedavilerin cilt tarafından kullanılabilirliğini destekler. Metil salisilat ile birleştirildiğinde topikal uygulamadan sonra bile önemli miktarda salisilik asit cilt tarafından emilebilir.

- Lipofilik yapısı ve komedolitik etkisi ile öncelikle komedonlara saldırır.
- İkinci olarak, aknenin inflamatuvar lezyonları ve postinflamatuvar eritem, salisilik asidin antiinflamatuvar özelliği ile tedavi edilebilir. SA'nın anti-inflamatuvar etkisinin ifade edildiği konsantrasyon, %0,5 ile %5 (a/a) arasındadır.
- Üçüncüsü, bu peeling daha koyu cilt tipleri için ve enflamasyon sonrası hiperpigmentasyon tedavisinde uygundur (Kim, 2005).

Topikal salisilik asit, 12. haftada sırasıyla %44 ve %19'luk azalma oranlarıyla hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akneyi etkili bir şekilde azaltır. Salisilik asit %1,5 ve %2 konsantrasyonları karşılaştırıldığında etkilidir. Salisilik asidin kaşıntı, yanma, karıncalanma, deskuamasyon ve eritem gibi yan etkileri hafif ve geçicidir.

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Çalışmanın Genel Planı

Bu araştırmanın amacı, akne tedavisinde farklı polimerler kullanılarak aktif madde olarak sahip olduğu keratolitik fonksiyonlarıyla önemli bir yere sahip SA içeren film oluşturunucu topikal sprey formülasyonunu tasarlamaktır. Sentetik polimerler ve ekspiyanlar kullanılarak farklı özelliklere sahip filmler üretilmiştir ve karakterizasyonları incelenmiştir.

Hazırlanan formülasyon cilt ile temas ettiğinde, çözücü maddenin buharlaşmasını sağlayarak cilt yüzeyinde ince, şeffaf, katı bir film oluşturulması ve böylece ciltte uzun süre kalan bir formülasyon geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Hazırlanan her formülasyona % 1.5 oranında salisilik asit eklenmiştir. Etkin madde yüklü ve etkin madde yüklü olmayan formülasyonlar fizikokimyasal olarak stabiliteleri açısından incelenmiştir.

3.2 Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler

3.2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan madde	Markası	İşlevi
Salisilik asit	Merck	Etkin Madde
Etanol	Merck	Çözücü
Polivinil alkol	Sigma aldrich	Film oluşturan polimer
Sodyum hidroksit	Merck	pH ayarı
Eudragit RL100	Evonik	Polimer
Distil su		Solvent, formülasyon
Vitamin.E(Tokoferol)	Merck	Antioksidan
Metanol	Sigma-Aldrich	Mobil faz içinde
Glacial asetik asit	Sigma-Aldrich	Mobil faz içinde
pH 7,4 tampon tableti	Sigma-Aldrich	PBS ortamı
Etanol absolute	Sigma-Aldrich	PBS ortamı
1,2-Propandiol (PG)	Sigma aldrich	Plastikleştirici, çözücü

Etkin madde olarak kullanılan SA ve polimerlerden PVA (Molekül ağırlığı: 89,000-98,000) Merck'ten, Eudragit RL100 Sigma'dan temin edilmiştir. Plastikleştirici olarak kullanılan 1,2 Propandiol(PG), ve diğer kimyasallar (Etanol, Metanol, NaOH ve Glacial asetik asit) Merck ürünleridir.

Bütün kimyasallar temin edildikleri şekilde kullanılmıştır.

3.2.2 Kullanılan Araç ve Gereçler:

- Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı
- pH metre
- Diferansiyel taramalı kalorimetre DSC6000 (Perkin Elmer)
- Thermogravimetrik analysis TGA4000 (Perkin elmer)
- Elektronik kumpas (Absolute Digimatic)
- Hassas Terazi
- Elektronik Terazi
- Etüv
- Ultrasonik Banyo
- FTIR analizi
- Mikroskop
- TPA Cihazı (TA XT PLUS Texture Analyser)
- HPLC (Thermo Scintific) Ultimate 3000
- Hybrid Reometre (DISCOVERY HR_1)
- Temas Açısı cihazı(Biolin Scientific AttensionTheta Flex)

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. Etkin madde ve polimer karakterizasyon çalışmaları

3.3.1.1. Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumlarının incelenmesi

Numune saf salisilik asit FTIR spektroskopisi ile analiz edildi. Tarama aralığı 650–4000 cm^{-1} ve çözünürlük 1 cm^{-1} idi.

3.3.1.2. Erime derecesi tayini

Salisilik asit etkin maddenin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile termogramları alınarak erime dereceleri ve değişimleri belirlendi. DSC çekimleri için yapılan çalışmada örnekler, alüminyum örnek kabında tartıldı, basınç yardımıyla kapak kapatıldı ve sıkıştırıldı. 25°C'den 10°C/dak ısı artışı ile 300°C'ye kadar tarama yapıldı ve termal analiz işlemleri alüminyum referans alınarak azot gazı altında gerçekleştirildi.

3.3.1.3. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi

Salisik asitin formülasyondaki miktarının tayini ve salım hesaplamaları için HPLC cihazı kullanılarak 2 farklı fazda miktar tayin yöntemi geliştirildi. C18 (ACE 5 C18, 250 mm, 4.6 mm, 5 μm) kolon analizler için kullanıldı. Kullanılan HPLC sistemi Thermo scientific Ultimate 3000 Diode Array dedektör, Thermo scientific Ultimate 3000 otomatik örnekleyici ve pompadan oluşmaktadır.

3.3.1.3.1. HPLC mobil fazın hazırlanması

Mobil faz olarak degaze edilmiş metanol:su:glasiyel asetik asit (40:60:10 h:h:h) karışımı kullanılmıştır. Analiz 1.0 ml/dk akış hızında 35 °C kolon sıcaklığı 10 μl örnek ile 15 dakika boyunca analiz sisteme enjeksiyon yapılarak gerçekleştirilmiştir. 270 nm dalga boyunda okuma yapılmıştır.

Mobil fazda etkin maddenin çözündürülmesi ile belirlenen kalibrasyon doğrusu kullanılarak yapılan miktar tayini vb çalışmaların yanı sıra salım çalışmalarında kullanılmak üzere pH 7.4 PBS:Etanol (80:20 h:h) karışımında da aynı konsantrasyonda numuneler hazırlanarak, ikinci bir kalibrasyon doğrusu da kullanılmıştır. Yöntem güvenilirliğinin belirlenmesi için aşağıdaki validasyon parametreleri test edilmiştir. (ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 1995).

3.3.1.3.2. HPLC yöntem validasyonu

- Doğrusallık (Linearity)
- Kesinlik (Precision)
 - a) Tekrar edilebilirlik (Repeatability)
 - b) Tekrar elde edilebilirlik (Reproducibility)
- Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik (Accuracy and recovery)
- Özgünlük, seçicilik (Specificity)
- Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)
- Stabilitate (Stability)

Kalibrasyon doğruları çizilmiş ve regrasyon denklemi bulunmuştur.

Doğrusallık : Etkin maddenin belirli olan düşük ve yüksek yoğunluk aralıklarında elde edilen sonuçların orantılı olduğunun göstergesidir. Bu amaçla salisilik asidin 4, 2, 1, 0.5, 0.25 ve 0.125 mg/5ml konsantrasyonlarda olacak şekilde mobil fazla veya salım ortamıyla seyreltilmiştir. Her konsantrasyondan 3 paralel çalışılmıştır. Standart doğrusunun çizilmesi çalışmalar yapılmış ve regresyon denklemi ve R^2 değeri bulunmuştur.

Kesinlik: Kesinlik, belirli koşullar altında aynı örneğin tekrarlanan ölçümleri sonucunda elde edilen sonuçların birbirine yakınlığını gösterir. Analitik yöntemin kesinliği için istatistiksel açıdan yeterli değerlendirmenin yapılabilmesi için aynı konsantrasyondaki örnek 3 kez analiz edilerek ortalama (X), standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır.

Tekrar edilebilirlik (repeatability):

Tekrar elde edilebilirlik için aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan 6 adet aynı konsantrasyondaki çözeltinin 3 'şer okuma sonucu eğri altı alan değerleri ölçüldü ve ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı. Bulunan varyasyon katsayısının %2'den küçük olması tekrar elde edilebilirlik için geçerli koşuldur.

Tekrar Elde Edilebilirlik :

Tekrar elde edilebilirliğin kanıtlanması amacıyla, aynı stoktan hazırlanan aynı konsantrasyondaki 6 adet çözeltinin eğri altında kalan alan değerleri analiz edilmiştir. Ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Varyasyon katsayısının %2'den küçük olmalıdır.

Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)

Teşhis sınırı (limit of detection: LOD) analizi yapılan maddenin kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlikle tayin edilebileceği en düşük konsantrasyondur. Sinyal/gürültü oranı genellikle 3:1 oranında kullanılmaktadır.

Tayin sınırı (limit of quantitation: LOQ) analizi yapılan maddenin saptanabileceği en düşük konsantrasyondur.

LOD ve LOQ değerleri salisilik asit kalibrasyon eğrisi için hazırlanan çözeltilerin değerlerinden hesaplanmıştır. Teşhis ve tayin sınırları düşük konsantrasyondaki bir seri örneğin analiziyle belirlenmiştir. Kalibrasyon eşitliğinde en düşük değere karşılık gelen alanların standart sapma değerleri hesaplanıp ortalaması kalibrasyon eğrisinin eğimine bölünmüştür. Bu değer 3.3 ile çarpılarak teşhis sınırı, 20 ile çarpılarak tayin sınırı belirlenmiştir.

Stabile: Salisilik asidin 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlanan çözeltisi deney koşullarında incelenmiş ve stabilitesi değerlendirilmiştir. Bu amaçla hazırlanan çözeltiden oda koşulunda taze ve 24. saatlerde örnekler alınarak 2 'şer okuma yapılmıştır. Eğri altı alan değişimlerinin ortalaması okunarak konsantrasyonda meydana gelen değişimler saptanmıştır.

3.3.1.4. Etkin maddenin çözünürlük tayini:

Salisilik asit suda çözünürlüğü yüksek olmayan bir moleküldür. Hedeflenen salisilik asit konsantrasyonu %1.5 olduğu için bu miktar salisilik asidin çözünürlüğünü arttırmak için eklenen etanolü de değerlendirmek amacıyla PBS-Etanol, ortamlarında çözünürlük çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

SA 1, 2, 5, 10 ve 20 mg/100 ml olacak şekilde PBS:EtOH (80:20) ortamında alınıp balon jojeye ilave edilerek su banyosunda 32 °C’de 15 dakika boyunca tutulmuştur ve vortex kullanarak çalkalanmıştır. Üstteki çözelti 0.45 µm nylon filtreden süzülüp seyreltikten sonra HPLC sistemine enjekte edilmiştir. Eğri altında kalan alan değerleri daha önce oluşturulmuş olan standart doğru denkleminde yerine konularak çözünen salisilik asit miktarı hesaplanmıştır.

3.4. Formülasyon geliştirme çalışmaları

3.4.1. FFS formülasyonun hazırlanması

Bu tezde formülasyonlar Eudragit RL100 ve PVA polimerleri kullanılarak geliştirilmiştir.

PVA ve istenilen miktardaki su beher içinde ve manyetik karıştırıcı üzerinde 80°C’de 2 dakika ısıttıktan sonra, ısı kaynağı kapatılıp 2-3 dakika çözelti berraklaşana kadar karıştırmaya devam edildi. Ancak berrak bir çözelti elde edilemedi. Daha sonra su miktarı azaltılarak ve önce su 50 °C’ye kadar ısıtıldı ve PVA manyetik karıştırıcı kullanılarak ılık suya yavaş yavaş eklendi. PVA ve su manyetik karıştırıcıda 4-5 saat istenen berrak bir polimer solüsyonu elde edene 400rpm de karıştırıldı. PVA ile berrak bir çözelti elde edilince Tablo 3.2’teki farklı bileşen konsantrasyonlarıyla denemelere geçildi. Tüm formülasyonlar 20 g olacak şekilde hazırlanmıştır.

Bu çalışmanın sonunda uygun olduğu belirlenen boş formülasyona farklı konsantrasyonda SA eklenerek optimizasyon çalışmaları yapıldı (Tablo 3.3).

Genel olarak formülasyonlar şu şekilde hazırlandı;

PVA ve su karıştırılarak manyetik karıştırıcıda 50 °C’ye kadar ısıtılıp berrak bir çözelti elde edilinceye kadar yaklaşık 2-3 saat ısıtıldı (A çözeltisi).

SA krsitallenmesini engellemek ve çözünürlüğünü arttırmak amacıyla havanda öğütüldü.

Eudragit ve etanol tartılıp ayrı bir behere kondu ve Tablo 3.3’de görüldüğü gibi farklı numuneler için farklı miktarlarda SA ve propandiol (PG) eklendi. Berrak bir çözelti elde edene kadar yaklaşık 2-3 saat ısı uygulaması olmadan karıştırıldı (B çözeltisi).

Daha sonra A çözeltisi üzerine B çözeltisi ilave edilerek, her iki polimer çözeltisi yavaşça birbiri ile karıştırıldı ve homojen bir karışım olana kadar karıştırılmaya devam edildi. pH'ları kontrol edildi.

Tablo 3.2 Formülasyonların bileşenleri

S/NO	PVA	RL100	PG	ETANOL	SU	VİT.E	SA
F1	1.123g	0.71g	0.88g	5.93g	11.017g	0.04g	BOŞ
F2	1.123g	0.71g	0.43g	6.38g	11.017g	0.04g	BOŞ
F3	1g	0.71g	0.55g	8.5g	8.9g	0.04g	BOŞ
F4	0.90g	0.71g	0.55g	8.5g	9g	0.04g	BOŞ
F5	1g	0.75g	1.80g	8.1g	8.01g	0.04g	0.3g
F6	1g	0.75g	1.41g	8.5g	8g	0.04g	0.3g
F7	1g	0.80g	1.85g	8.3g	7.71g	0.04g	0.3g
F8	0.95g	0.80g	1.81g	8.1g	8g	0.04g	0.3g
F9	0.75g	1g	1.81g	8.2g	7.9g	0.04g	0.3g

Tablo 3.3 Salisilik asit içeren formülasyon denemeleri

S/NO	PVA	RL100	PG	ETANOL	SU	VİT.E	SA
Deneme 1 (% 0.9 SA)	1.123g	0.71g	0.4g	6.53g	11.017g	0.04g	0.18g
Deneme 2 (%1 SA)	1.123g	0.71g	0.4g	6.51g	11.017g	0.04g	0.2g
Deneme 3 (%1.25 SA)	1.123g	0.71g	0.46g	6.4g	11.017g	0.04g	0.25g
Deneme 4 (%1.5 SA)	1.123g	0.71g	0.43g	6.38g	11.017g	0.04g	0.3g

3.4.2. Formülasyonların fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi

3.4.2.1. Film oluşumu ve kuruma süresi

FFS formülasyonu bir pump-spray şişesine dolduruldu ve püskürtülerek plastik yapışmaz bir yüzeye uygulandı. Bu yüzey kuru bir film elde etmek için 32°C'ye (vücut sıcaklığı) ayarlanmış etüvde tutuldu. Oluşan film yüzeyden soyuldu ve herhangi bir sıvı kalıntısı olup olmadığı gözlemlenerek kuruma süresi bir kronometre ile ölçüldü. Tablo 3.4'te gösterilen hem boş hem de SA içeren formülasyonların tümü değerlendirildi.

3.4.2.2. Film kalınlığı

Yukarıda anlatıldığı şekilde elde edilen filmlerin kalınlığı elektronik kumpas yardımıyla ölçüldü.



Şekil 3.1. Elektronik kumpas

3.4.2.3. Spreyde ağırlık sapması tayini

Yapışmaz plastik yüzeyin 20 tanesi üzerine etkin madde içeren formülasyon ve boş formülasyon ayrı ayrı püskürtüldü ve kurutulmadan ağırlıkları hassas terazide ölçüldü ve 20 numunenin ortalama ağırlığı belirlendi.

3.4.2.4. Oluşan filmlerde ağırlık sapması tayini

Yapışmaz plastik yüzeyin 20 tanesine etkin madde içeren formülasyon ve boş formülasyon ayrı ayrı püskürtüldü ve film tamamen kuruduktan sonra yüzeyden

ıkarılarak, hassas terazide ağırlığı ayrı ayrı ölçüldü. 20 numunenin ortalama ağırlığı belirlendi.

3.4.2.5. Spreylerde reolojik analizler ve viskozite ölçümü

Hazırlanan özelti şeklindeki spreyl formüstasyonlarının (SA içeren ve boş) reometre yardımıyla reolojik incelemeleri gerçekleştirildi. Formüstasyonların viskozitesi $25\pm0.1^{\circ}\text{C}$ ve $37\pm0.1^{\circ}\text{C}$ 'de reometre cihazı kullanılarak ölçüldü. alışmalar, 40 mm çapındaki elik prob ,1 mm sabit aralık kullanılarak yapıldı. Numuneler alt plakaya dikkatlice uygulanarak formüstasyon kaymasının en aza indirilmesi sağlandı. Her örnek için çalışma üç tekrarla gerçekleştirildi.



Şekil 3.2 Hybrid Reometre (DISCOVERY HR_1)

3.4.2.6. Spreyde Tekstür Profil Analizi (TPA)

Elde edilen çözelti şeklindeki spray formulasyonları, hem salisilik asit içeren ve hem de boş formulasyonlar için adezyon, kohezyon, sertlik, elastiklik ve sıkıştırılabilirlik özellikleri açısından TA-XT Plus Texture Analiz cihazı (Stable Micro Systems UK) kullanılarak yapısal olarak incelendi.

Kısaca, her bir formüstasyon (dolu ve boş) bir behere aktarıldı. TPA'da, 10 mm çapındaki Perspex probu, sabit hızla behere yaklaştırıldı ve çözelti içinde temas uygulaması sağlandı. Her özelti örneğine 2 mm.s^{-1} tanımlanmış bir hızda 15 mm

derinliğe kadar iki kez sıkıştırıldı. Ardından probun beherden uzaklaşması sağlandı. İki kompresyon arasındaki gecikme süresi 15 saniyeydi.

Veri toplama ve hesaplama, cihazın Texture Exponent 3.0.5.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Ortaya çıkan kuvvet-zaman grafiğinden sertlik, sıkışabilirlik, adeziflik, koheziflik ve elastiklik gibi mekanik parametreler tanımlandı (Yaprak Karavana et al., 2009).

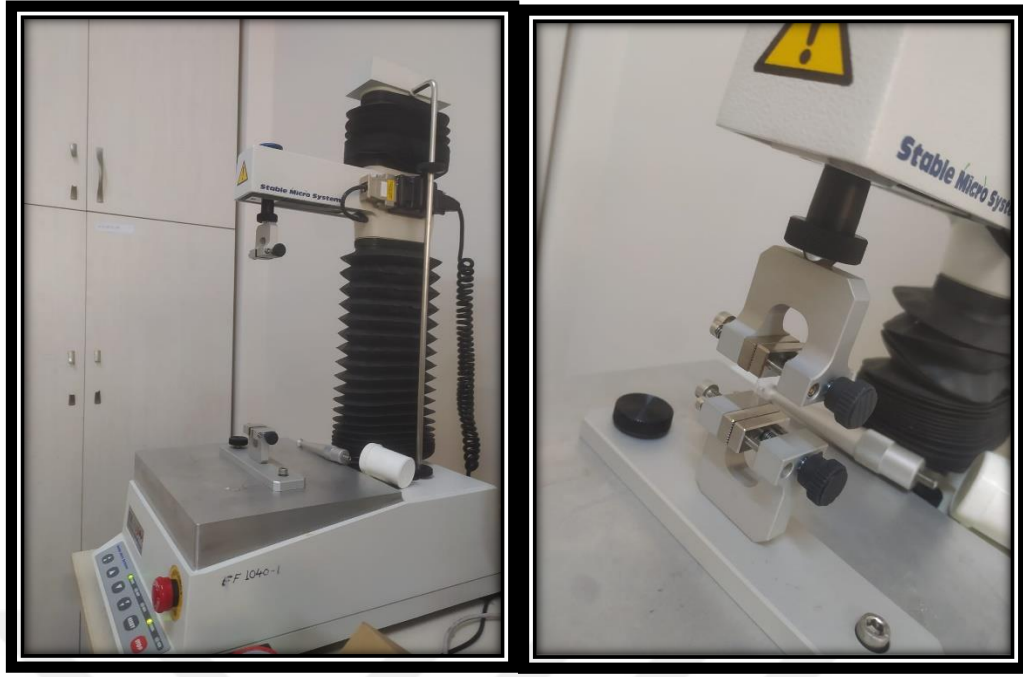
Her ölçüm yöntemin tekrarlanabilir olup olmadığını anlamak için 3 defa tekrarlanmıştır.



Şekil 3.3. Tekstür profil analiz cihazı (TPA)

3.4.2.7. Filmde çekme-koparma tayini

Elde edilen filmlerin (SA ve boş) mekanik özelliklerini tayin etmek için, hazırlanan 1 cm genişliğinde 3 cm uzunluğunda kuru film parçalarında TA-XT Plus Texture Analiz cihazı (Stable Micro Systems UK) kullanılarak çekme-koparma analizi yapıldı. Test, her numune için 3 kez tekrarlandı.



Şekil 3.4. Çekme-Koparma probu

3.4.2.8. Temas açısı

Temas açısı hem salisilik asit hem de boş formül için Biolin scientific AttensionTheta Flex cihazı kullanılarak 3 fazda (katı, ağır faz ve hafif faz) oda sıcaklığında ölçülmüştür.



Şekil 3.5. Temas Açısı cihazı

3.4.2.9. pH tayini

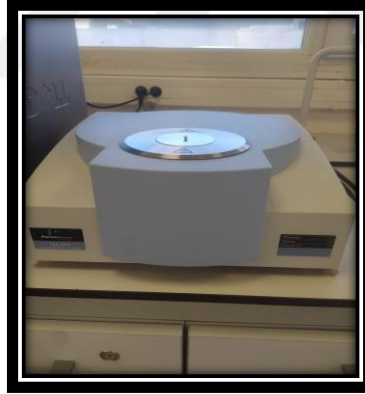
Sprey formülasyonlarının pH'ları hazırlanmaları esnasında kalibre (Thermo Scientific) pH metre ile ölçülmüştür. pH metrenin elektrotunun 20 mL sprej solüsyonuna bir dakika süreyle daldırılmasıyla pH belirlenmiştir.

3.4.2.10. Yüzey görüntüleme çalışmaları

Oluşan film formülasyonları petri kaplarının içindeyken stereo mikroskop ile yüzey görüntüleri alındı. Dijital olarak fotoğrafları x40 büyütme altında kullanılarak çekildi.

3.4.2.11. Filmlerin termogravimetrik analizi (TGA)

Polimerler, fiziksel karışımları ve SA içeren ve boş filmlerin termogravimetrik analizi için Perkin Elmer marka TGA cihazı kullanılmıştır. 30-150 °C çalışma aralığında çalışılmıştır. Cihazın gaz basıncı 2.9 bar olarak ayarlanmıştır. Çalışma başlangıcı ve sonundaki nem miktarı ve olası camsı geçiş değişimleri tespit edilmiştir.



Şekil 3.6 Perkin Elmer,TGA cihazı

3.4.2.12. Filmde DSC analizleri

SA içeren filmler ve boş filmlerin, PVA polimerinin ve formülasyonun eşit orandaki fiziksel karışımlarının DSC ile termogramları alınarak amorfik değişimler gözlemlendi. DSC çekimleri için yapılan çalışmada örnekler, alüminyum örnek kabında tartıldı, basınç yardımıyla kapak kapatıldı ve sıkıştırıldı. 25°C'den 10°C/dak ısı artışı ile

300°C'ye kadar tarama yapıldı ve termal analiz işlemleri alüminyum referans alınarak azot gazı altında gerçekleştirildi.

3.4.2.13. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrumlarının İncelenmesi:

SA içeren filmler ve boş filmlerin, PVA polimerinin ve formülasyonun eşit orandaki fiziksel karışımlarının FTIR spektroskopisi ile analiz yapıldı. Tarama aralığı 650–4000 cm^{-1} ve çözünürlük 1 cm^{-1} idi.

3.4.2.14. Formülasyonlarda bulunan SA miktar tayini

SA miktar tayini çalışmaları için 6 adet numune hazırlandı. Sprey formülasyonu bir defa püskürtülerek 10 mL'lik bir behere alındı ve tartıldı. Ayrıca elde edilen kuru filmler de tartıldı. Bu numuneler 5 ml mobil faz (60:40:10 oranında su:metanol:glasiyel asetik asit karışımı) ile karıştırıldı. Kuru filmler değerlendirilmeden önce manyetik karıştırıcıda bir gece bekletildi.

Tablo 3.4 Sprey ve kuru film numuneleri

S/NO	MİKTAR
Sprey 1	0.144g + 5ml Mobil Faz
Sprey 2	0.144g + 5ml Mobil Faz
Sprey 3	0.140g + 5ml Mobil Faz
FİLM 1	0.020g + 5ml Mobil Faz
FİLM 2	0.021g + 5ml Mobil Faz
FİLM 3	0.019g + 5ml Mobil Faz

Kuru filmi dağıtmak için farklı çözücülerle de çalışıldı. Bu nedenle aşağıdaki Tablo 3.6'da gösterildiği gibi farklı konsantrasyonlarda su ve absolüt etanol karışımı kullanıldı. Berrak bir çözelti elde edilince birinci karışımdan bir numune (çözücü olarak mobil faz kullanılarak) ve ikinci karışımdan bir numune (etanol ve dis.su

kullanılarak) 0,45 membran filtre kullanılarak süzöldü ve vialle alındı. HPLC ile mobil faz kullanarak etanol ve suda dağıtılan film numunelerinin analiz edilmesine karar verildi.

Tablo 3.5. Filmlerin etanol:su ortamındaki numuneleri

S/NO	MİKTAR
FİLM 3	0.0178+2ml su+3ml abs. Etanol
FİLM 4	0.0179+2ml su+3ml abs. Etanol
FİLM 5	0.0188+2ml su+3ml abs. Etanol

$$\% \text{ Miktar} = (M \text{ SA} / M \text{ TSA}) \times 100$$

M SA: Deneysel olarak elde edilen SA miktarı

M TSA: Formölasyondaki teorik SA miktarı

3.4.2.15. İn vitro salım çalışmaları

Hazırlanan formölasyondan kuru filmler kullanılarak etkin madde salım özellikleri, pH 7.4 PBS: EtOH (80:20; h:h) içerisinde 32°C’de manyetik karıştırıcı su banyosu içine yerleştirilerek incelenmiştir. Çalışma sink koşulu sağlanarak gerçekleştirilmiştir. Filmler tartıldıktan sonra 150 ml beher içine konuldu ve 32°C’deki 300 rpm’de karışan 100 ml’lik pH 7.4 PBS:EtOH (80:20; h:h) ortamına yerleştirildi. Numuneler (n=4) sırasıyla 15 dk, 30 dk, 60 dk,120 dk,180 dk, 240 dk süreyle amber renkli viallere alınarak hazırlanmıştır. Ortam hacminin sabit tutulabilmesi için alınan 1ml örnek hacmi kadar ortam sıvısı 1ml ortama eklenmiştir. Elde edilen sonuçlar etkin maddenin tayininde kullanılacak ilgili HPLC yöntemiyle değerlendirilmiştir. Zamana (t) karşı kümülatif olarak % salınan SA değerleri hesaplanmıştır.

3.4.2.16. Franz difüzyon hücresi geçiş çalışmaları

Donör kısma yerleştirilecek selöloz membran üzerine önce 1 fis olacak şekilde formölasyon püskürtöldü. Bu membran bir gece kurutuldu, tartıldı ve çalışmadan önce

hücrelere yerleştirildi. Reseptör kısma 5 mL PBS:ETOH 80:20 ortam çözeltisi eklendi. Belirli zaman aralıklarında, reseptör fazdan 1.5 mL örnek alındı. Eksilen kısım kadar ortam hemen eklendi. Alınan örneklerden, HPLC yöntemi ile SA miktar tayini yapıldı

3.4.2.17. In-vitro mikrobiyal etkinlik çalışmaları

Mikrobiyal etkinlikte *Cutibacterium acnes* ATCC 11827, referans kültürleri kullanıldı. Stok kültürler uygun koşullarda canlandırıldı. Fosfat tamponu (PBS) içerisinde hazırlanan kültür süspansiyonlarının türbiditesi testlerden önce bir dansitometre (Grant Inst., Cambridge, UK) kullanılarak 0.5 McFarland birimine ayarlandı. Örneklerin, zamana bağlı antibakteriyel aktivitelerini saptamak amacıyla ASTM E2783-11 (Standard Test Method for Assessment of Antimicrobial Activity for Water Miscible Compounds Using a Time-Kill Procedure) yöntemine göre time-kill testi uygulandı.

3.4.2.18. Formülasyonların stabilite çalışmaları

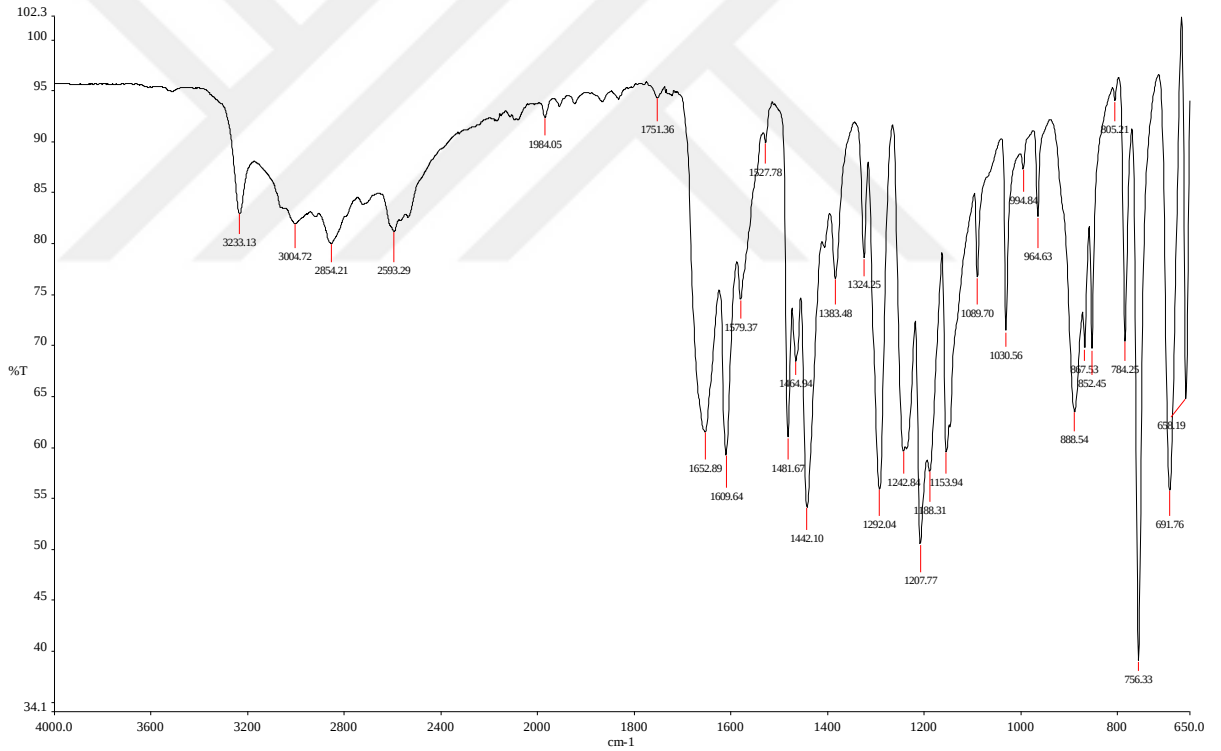
İdeal formülasyonun stabilitesinin incelenmesi amacıyla hazırlanan sprey formülasyonu 25 ± 2 °C ve 40 ± 2 °C’de iki ay boyunca saklandı. Formülasyonların fiziksel görünümü, faz ayrışması, çökme ve jelleştirme, kristalleşme ve pH özellikleri başlangıçta, birinci ve ikinci aylarda incelendi.

4. Bulgular

4.1. Etkin madde ve polimerin özelliklerinin incelenmesi ait bulgular

4.1.1. SA'nın IR spektrumuna ait bulgular

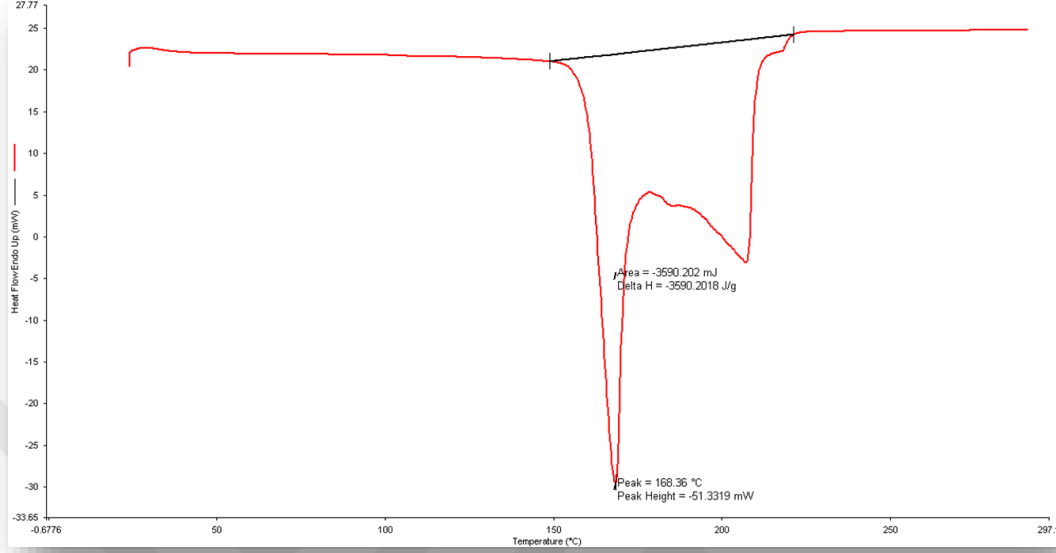
SA IR spektrumunun gösterdiği absorpsiyon bantları cm^{-1} olarak bulunmuştur. Salisilik asidin elde edilen IR spektrumunun gösterdiği absorpsiyon bantları, 3233.13, 3004, 2854.21, 2593.29, 1984.05, 1751.36, 1662.89, 1609.64, 1579.37, 1527.78, 1481.67, 1464.94, 1442.10, 1383.48, 1324.25, 1292.04, 1242.84, 1207.77, 1188.31, 1153.94, 1089.70, 1030.56, 994.84, 964.63, 888.54, 867.53, 852.45, 805.21, 784.25, 756.33, 691.76, 668.19 cm^{-1} olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1: Salisilik asitin IR spektrumu

4.1.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizleri ait bulgular:

Salisilik asit etkin maddesinin DSC termogramı ile elde edilen sonuç Şekil 4.2. te verilmiştir. Erime derecesi 168.36 °C olarak bulundu.



Şekil 4.2. Salisilik Asit DSC Termogramı

4.1.3. SA HPLC analizi çalışmalarına ait bulgular

SA analizi ve miktar tayini HPLC cihazı kullanılarak tayin edilmiştir.

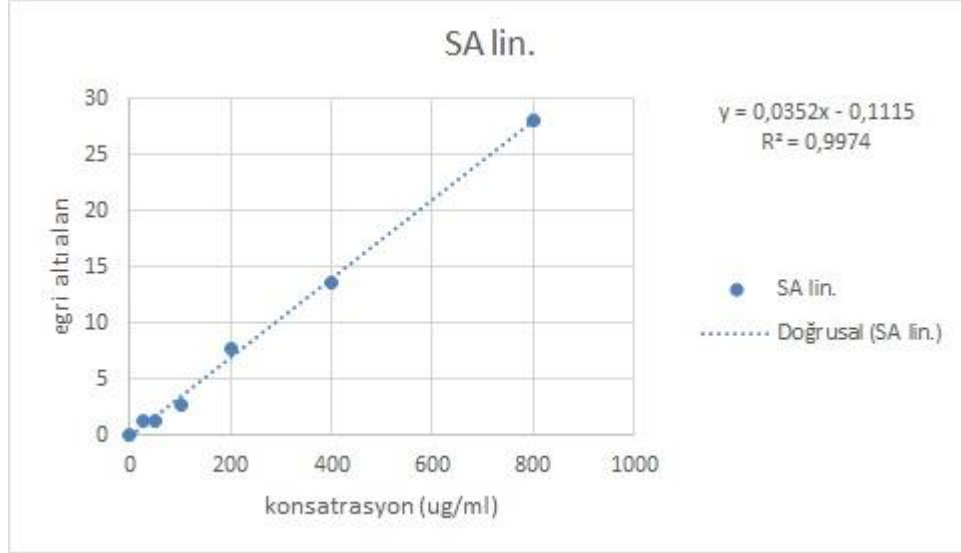
4.1.3.1. Doğrusallık Bulguları

Bölüm 3 Yöntem 'de anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Çıkan alan değerlerine göre çizilen kalibrasyon eğrileri Şekil 4.3'te gösterilmiştir. R^2 değeri 0,9974 olarak bulunmuştur.

Y: HPLC ile elde edilen pik alanı

X: Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)

R^2 : Determinasyon katsayısı



Şekil 4.3 Kalibrasyon Doğrusu

4.1.3.2. Tekrar Edilebilirlik Bulguları:

Yöntemler bölümünde 3.3.1.3.2 ‘de anlatıldığı gibi çalışıldı. SA hazırlanan çözeltiler YPSK ile 270 nm dalga boyunda 3 kez art arda okundu. Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ORT ve SS değerleri Tablo 4.1’da verilmiştir.

Tablo 4.1: Tekrar Edilebilirlik Sonuçları

Örnek No	Alan Değerleri (800 µg/ml)
1	28,4804
2	28,5608
3	27,8329
Ortalama	28,3
SS	0.4
VK	1.4

4.1.3.3. Tekrar Elde Edilebilirlik Bulguları:

Yöntemler bölümünde 3.3.1.3.2 ‘ de anlatıldığı şekilde, Tekrar elde edilebilirlik için aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan 6 adet aynı konsantrasyondaki

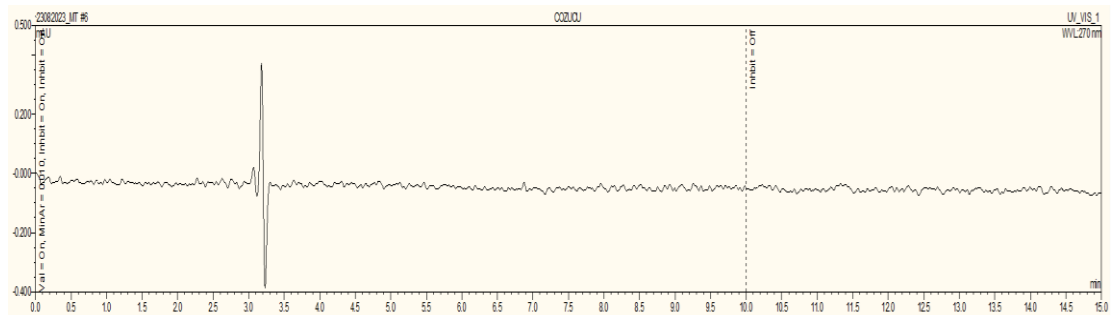
çözeltinin 2 'şer okuma sonucu eğri altı alan değerleri ölçüldü ve ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı. Buluna varyasyon katsayısının %2'den küçük olması tekrar elde edilebilirlik için geçerli koşuldur.

Tablo 4.2 Tekrar Elde Edilebilirlik Bulguları

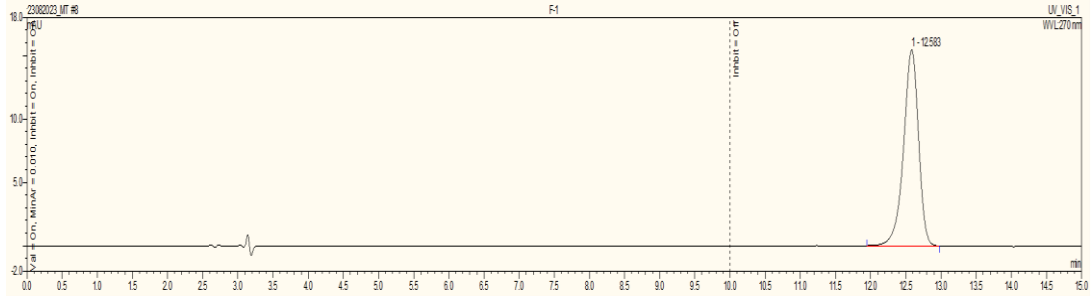
Örnek No	Alan Değerleri (50µg/ml)
1	1,2827
2	1,2753
3	1,243
4	1,2565
5	1,26
6	1,276
Ortalama	1,265
SS	0,014
% VK	0.8

4.1.3.4. Özgünlük, Seçicilik Bulguları

Seçicilik tayini yöntemler bölümünde 3.3.1.3.2 'de anlatıldığı gibi yapıldı ve şekil 4.4 ve 4.5 de görülmektedir. Böylece metodun Salisilik asit için seçici olduğu görülmüştür.



Şekil 4.4 Metanol: su :glasiyel asetik asit (40:60:10)' nin YPSK Kromatogramı



Şekil 4.5 Salisilik asit’ in metanol:su:glasiyel asetik asit (40:60:10) içindeki YPSK Kromatogramı

4.1.3.5. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ) Bulguları

Bölüm 3 Yöntemde anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Elde edilen teşhis ve tayin sınırı sonuçları Tablo 4.3 te gösterilmiştir.(Stefanini-Oresic, 2022)

Tablo 4.3 LOD ve LOQ Bulguları

	µg/mL
LOD	0.11
LOQ	0.4

4.2. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.2.1. FFS formülasyonlarının karakterizasyon çalışmaları

Boş formülasyon olarak kastedilen F2 (Tablo 3.2) ve dolu formülasyon olarak kast edilen de Deneme 4’tür (Tablo 3.3). Tüm karakterizasyon çalışmaları bu formülasyonlarla yürütülmüştür.

4.2.1.1. Film oluşumu ve Kuruma süresi

Kuruma süresine ait veriler Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.4: Film oluşumu ve Kuruma süresi

s/no BOŞ	Film oluşumu	Kuruma Süresi	s/no DOLU	Film oluşumu	Kuruma Süresi
1	2 dk	4dk	1	3 dk	7dk
2	5dk	7dk	2	5dk	6dk
3	4dk	7dk	3	5dk	8dk
4	4dk	9dk	4	7dk	9dk
5	6dk	8dk	5	7dk	9dk
6	7dk	9dk	6	7dk	9dk

4.2.1.2. Spreyde ağırlık tayini

SA içeren sprey formülasyonları için ağırlık ortalaması $0.145g \pm 0.002$ ve boş formülasyon için $0,138g \pm 0.002$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.5. Spreyde Ağırlık Sapması

S/NO	AĞIRLIK SAPMASI BOŞ FORMÜLA(g)	S/NO	AĞIRLIK SAPMASI DOLU FORMÜLA(g)
1	0.137	1	0.143
2	0.139	2	0.144
3	0.139	3	0.145
4	0.137	4	0.144
5	0.132	5	0.146
6	0.135	6	0.147
7	0.137	7	0.147
8	0.138	8	0.144
9	0.140	9	0.146
10	0.139	10	0.147
11	0.138	11	0.147
12	0.138	12	0.145
13	0.132	13	0.143
14	0.140	14	0.144
15	0.140	15	0.145
16	0.141	16	0.147
17	0.141	17	0.147
18	0.141	18	0.147
19	0.140	19	0.142
20	0.140	20	0.143
Ortalama	0.1382	Ortalama	0.14515

4.2.1.3. Filmde ağırlık sapması

Film tamamen kuruduktan sonra yüzeyden çıkarılarak, hassas terazide ağırlığı ayrı ayrı ölçülmüştür. Boş filmlerde ortalama ağırlık $0.01g \pm 0007$, SA yüklü filmlerde ise $0.02g \pm 004$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6 Filmlerde ağırlık sapması verileri

S/NO	KURU AĞIRLIĞI BOŞ FORMULA(g)
1	0.01
2	0.009
3	0.008
4	0.01
5	0.01
6	0.009
7	0.008
8	0.01
9	0.01
10	0.01
11	0.008
12	0.009
13	0.01
14	0.01
15	0.009
16	0.01
17	0.01
18	0.009
19	0.01
20	0.01

S/NO	KURU AĞIRLIĞI DOLU FORMULA(g)
1	0.01
2	0.02
3	0.02
4	0.02
5	0.02
6	0.02
7	0.01
8	0.02
9	0.01
10	0.01
11	0.02
12	0.02
13	0.02
14	0.01
15	0.01
16	0.02
17	0.02
18	0.02
19	0.02
20	0.02

4.2.1.4. Film kalınlığı

Kuru film kalınlığı dolu filmlerde elektronik kumpas kullanılarak ortalama 0.09 mm olarak ölçülmüştür.

4.2.1.5. pH Ölçümü:

Tablo 3.2'deki formülasyonların Her formülasyonun pH'ı ölçüldü ve değerler aşağıdaki gibi rapor edildi.

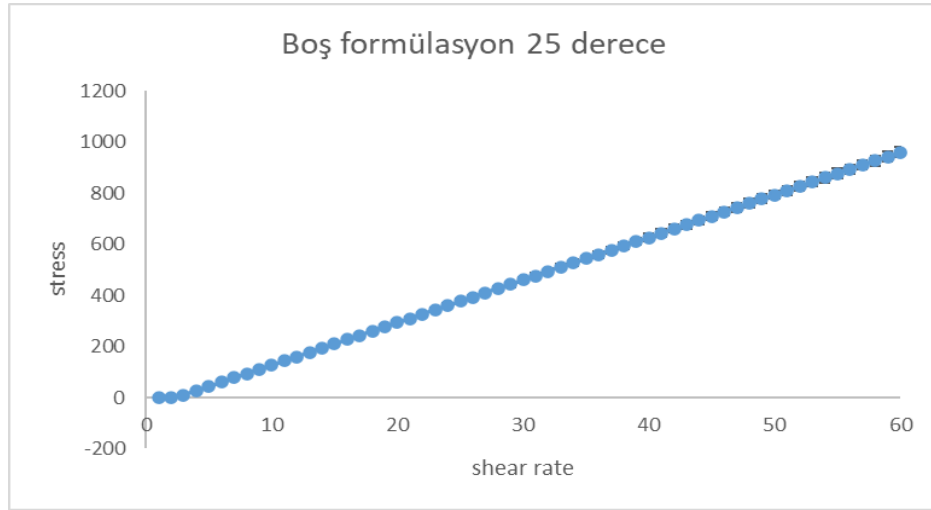
Tablo 4.7 pH Ölçümü

pH	
F1	2.78
F2	3.18
F3	3.2
F4	3.4
F5	3.34
F6	3.86
F7	4.04
F8	3.0
F9	3.1

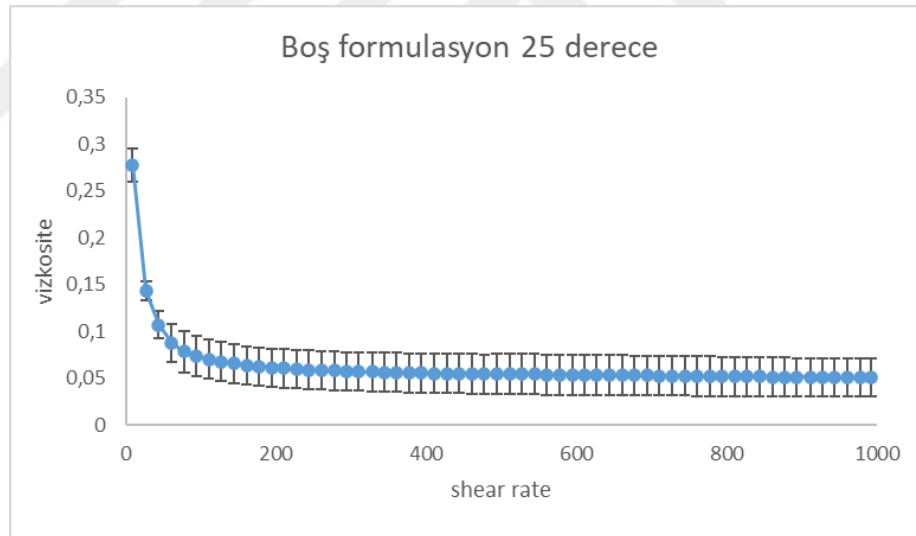
4.2.1.6. Reolojik analizler ve viskozite ölçümü

25°C ve 32°C'de reometre ile yapılan ölçüm sonuçları boş (F2) ve dolu sprej (Deneme 4) formülasyonları için aşağıda verilmiştir.

A. Boş sprej formülasyonu (25 °C)

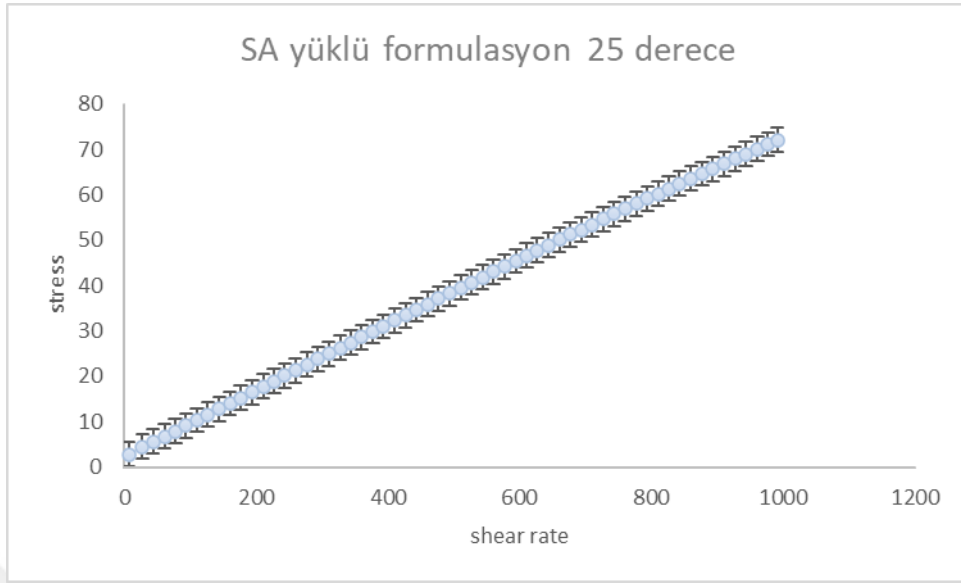


Şekil 4.6 Boş sprej formülasyonunun 25°C'deki reogramı

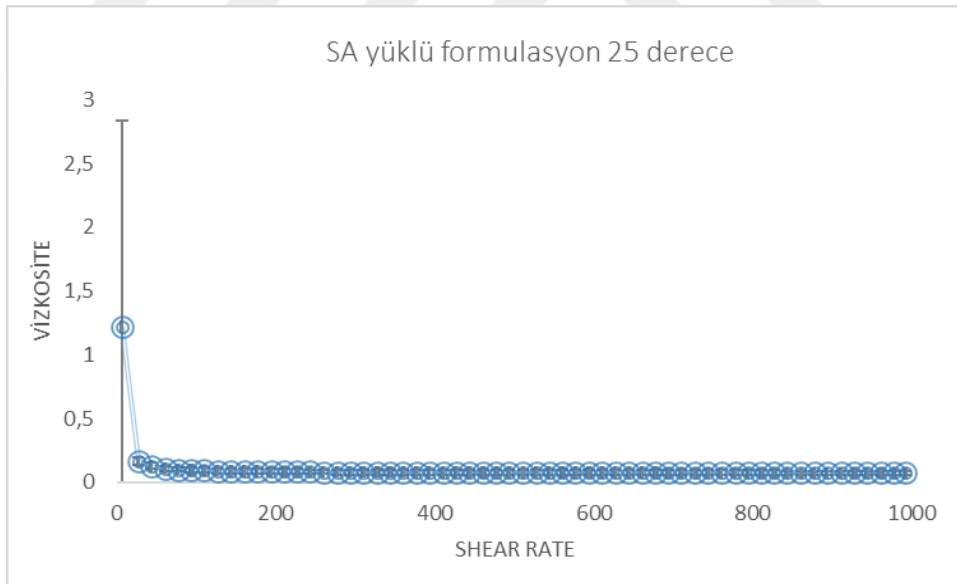


Şekil 4.7 Boş sprej formülasyonunun 25°C'deki viskozitesi

B. SA içeren sprej formülasyonu (25 °C)

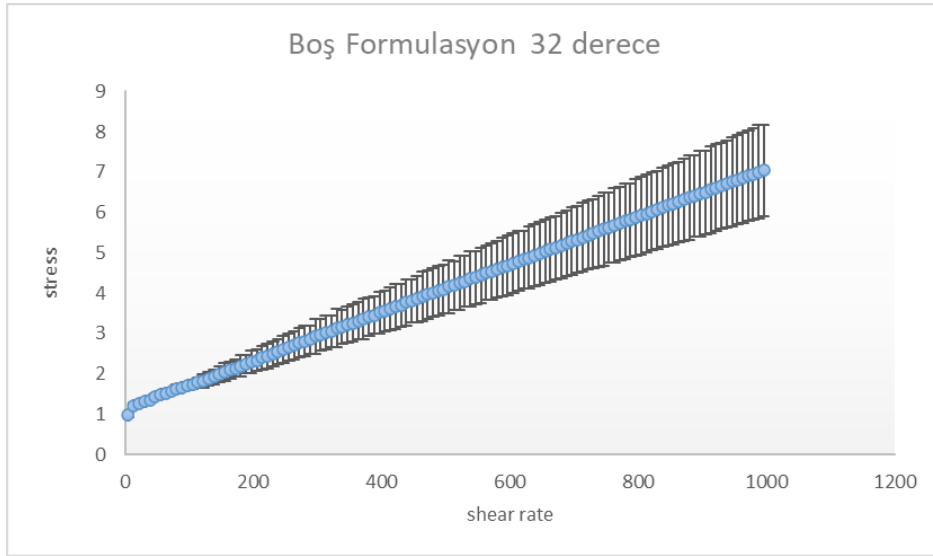


Şekil 4.8 SA içeren sprej formülasyonunu 25°C'deki reogramı

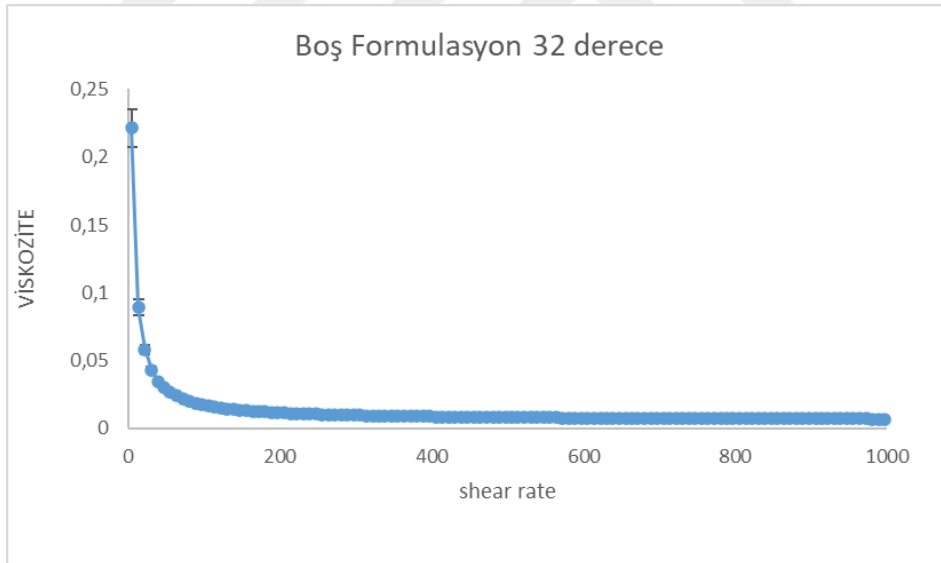


Şekil 4.9 SA içeren formülasyonun 25°C'deki viskozitesi

C. Boş sprej formülasyonu (32 °C)

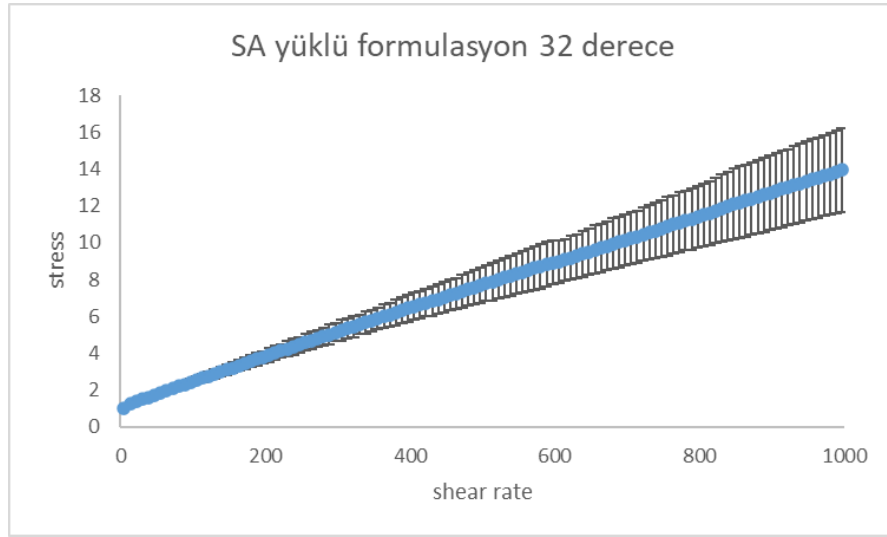


Şekil 4.10 Boş sprej formülasyonun 32°C'deki reogramı

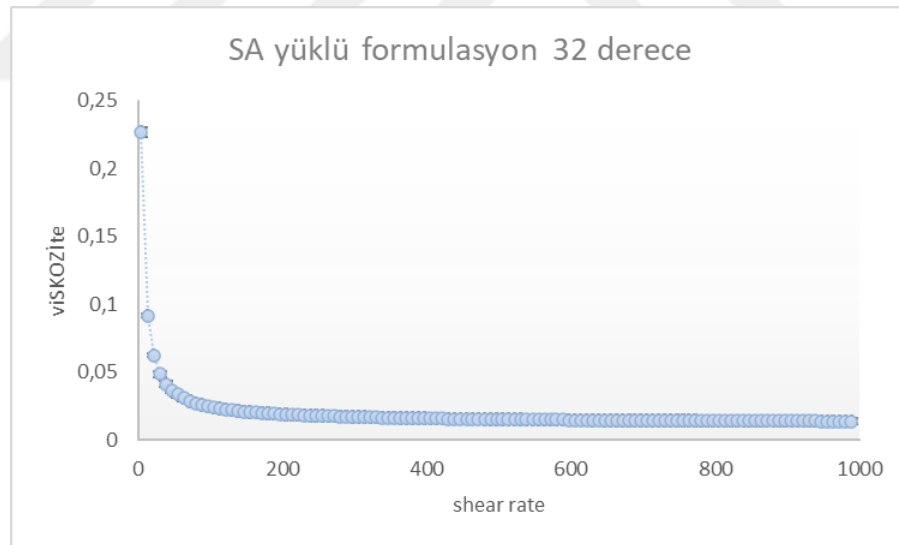


Şekil 4.11 Boş sprej formülasyonun 32°C'deki viskozitesi

D. SA içeren sprey formülasyonu (32 °C)



Şekil 4.12 SA içeren sprey formülasyonun 32°C'deki reogramı



Şekil 4.13 SA içeren formülasyonun 32°C'deki viskozitesi

4.2.1.7. TPA analizine ait bulgular

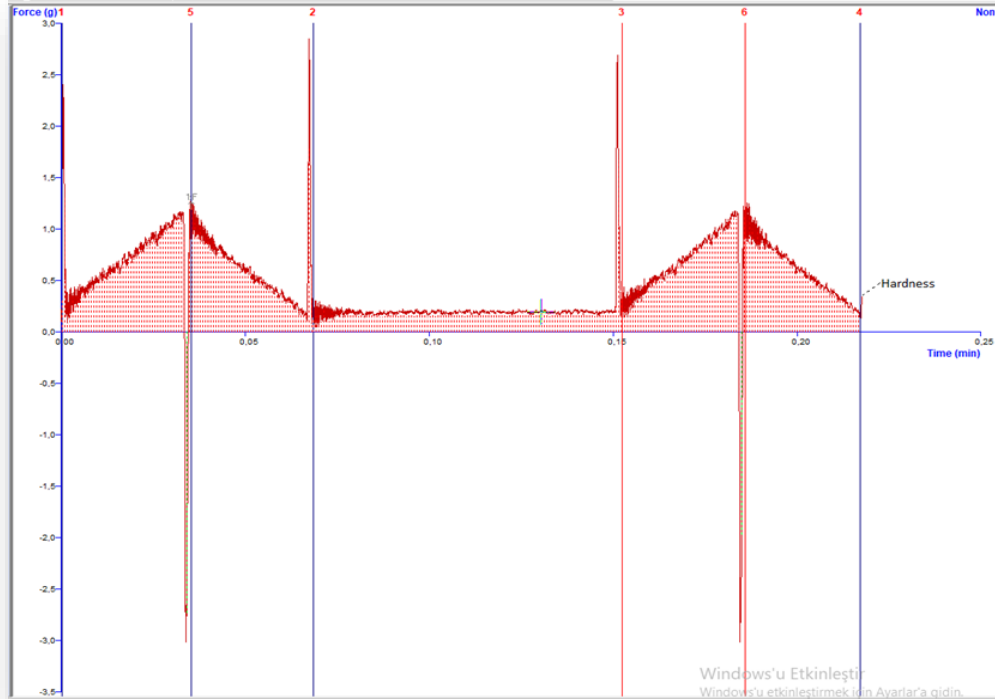
Elde edilen spray formülasyonlarında hem SA içeren hem de boş formülasyonun adezyon, kohezyon, sertlik, elastiklik ve sıkıştırılabilirlik özellikleri hakkında bilgi vermesi açısından Tekstür Analiz cihazında bir seri analiz yapılmıştır.

Tablo 4.8 Boş spray formülasyonlarında TPA analizi

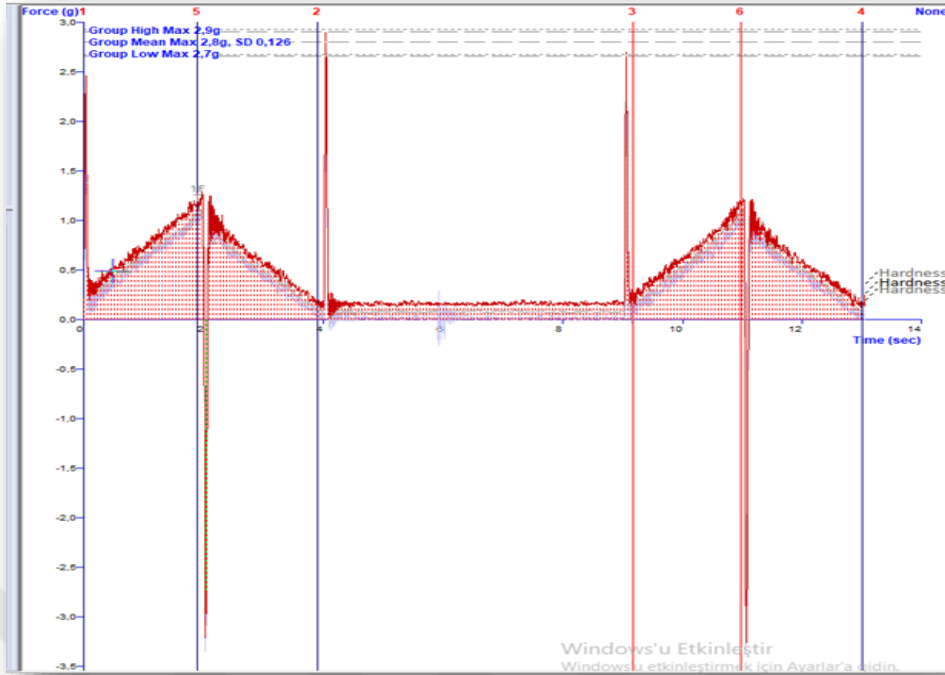
Sıkıştırılabilirlik	Sertlik	Adeziflik	Elastiklik	Koheziflik
2,656 ± 0,242	1,244 ± 0,194	1,048± 0,072	0,96533	1,10161

Tablo 4.9 Dolu spray formülasyonlarında TPA analizi

Sıkıştırılabilirlik	Sertlik	Adeziflik	Elastiklik	Koheziflik
2,225±0,277	1,118±0,059	0,655±0,441	0,96098	1,13752



Şekil 4.14 Boş spray formülasyonuna ait TPA grafiği



Şekil 4.15 SA içeren sprey formülasyonuna ait TPA grafiği

4.2.1.8. Çekme-koparma çalışmasına ait bulgular

Hazırlanan 1 cm genişliğinde 3 cm uzunluğunda kuru film parçaları ile TPA cihazında dayanıklılık ve çekme-koparma analizi dolu formülasyon ve boş formülasyon için yapılmıştır.

Tablo 4.10 Boş Film Formülasyonu için Çekme-Koparma Analizi

Film Formülasyonu (F2)	Kuvvet (MPa)	Dayanıklılık / Sertlik (MJ/m ³)	Kopma Noktası (%)	Metreküp Başına kopma/kırılma enerjisi (MPa.%)
F2-1	0,02059	0,00139	40,02	0,139302
F2-2	0,02364	0,00207	39,032	0,207010
F2-3	0,00871	0,00043	35,228	0,043098
Ortalama	0,01475	0,00107	30,776	0,107741
Standart sapma	±0,00866	±0,000804	±14,778	±0,080435

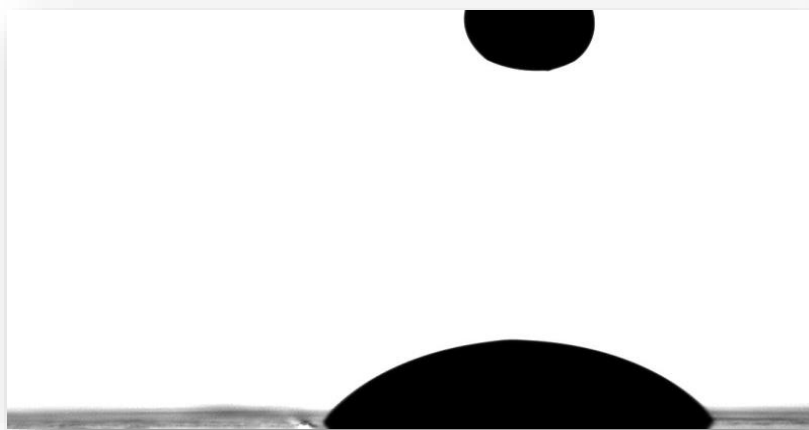
Tablo 4.11 SA içeren Film Formülasyonu için Çekme-Koparma Analizi

Film Formülasyonu (Deneme 4)	Kuvvet (MPa)	Dayanıklılık / Sertlik (MJ/m ³)	Kopma Noktası (%)	Metreküp Başına kopma/kırılma enerjisi (MPa.%)
Deneme-1	0,01721	0,002289	44,642	0,228945
Deneme-2	0,01201	0,000191	31,752	0,019178
Deneme-3	0,01244	0,000170	37,872	0,017009
Ortalama	0,01289	0,000883	38,088	0,088377
Standart sapma	±0,00395	±0,001217	±6,4480	±0,121739

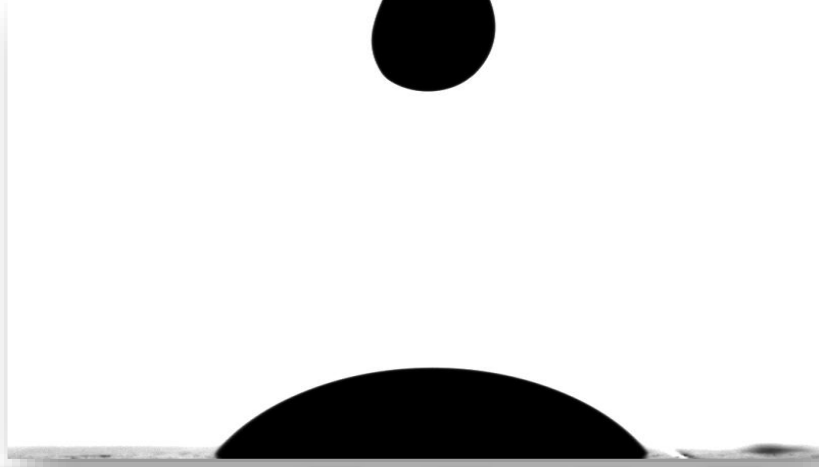
4.2.1.9. Temas Açısı Bulguları

Temas açısı hem SA içeren (Deneme 4) hem de boş formülasyon (F2) için Biolin scientific AttensionTheta Flex cihazı kullanılarak 3 fazda (katı, ağır faz ve hafif faz) oda sıcaklığında ölçülmüştür.

- ✓ Boş formülasyon için temas açısı 25°C oda sıcaklığında 59.815° olarak belirlenmiştir.

**Şekil 4.16 Boş spray formülasyonun temas açısı**

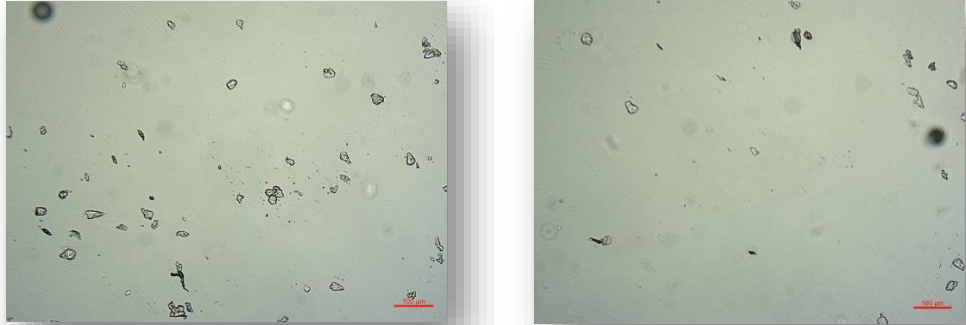
- ✓ SA içeren formülasyon için temas açısı 25°C oda sıcaklığında 58.231° olarak belirlenmiştir.



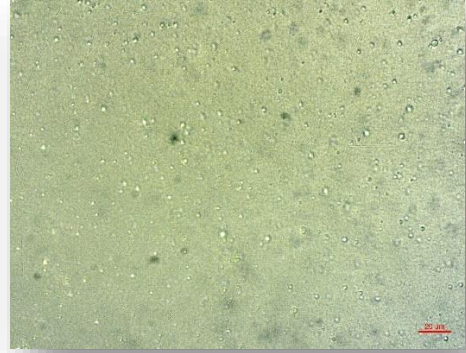
Şekil 4.17 SA içeren sprej formülasyonun temas açısı

4.2.1.10.Yüzey Görüntüleme

Film formülasyonun boş ve SA yüklü olanları için dijital olarak fotoğrafları Şekil 4.18' ve 4.19'da verilmiştir.



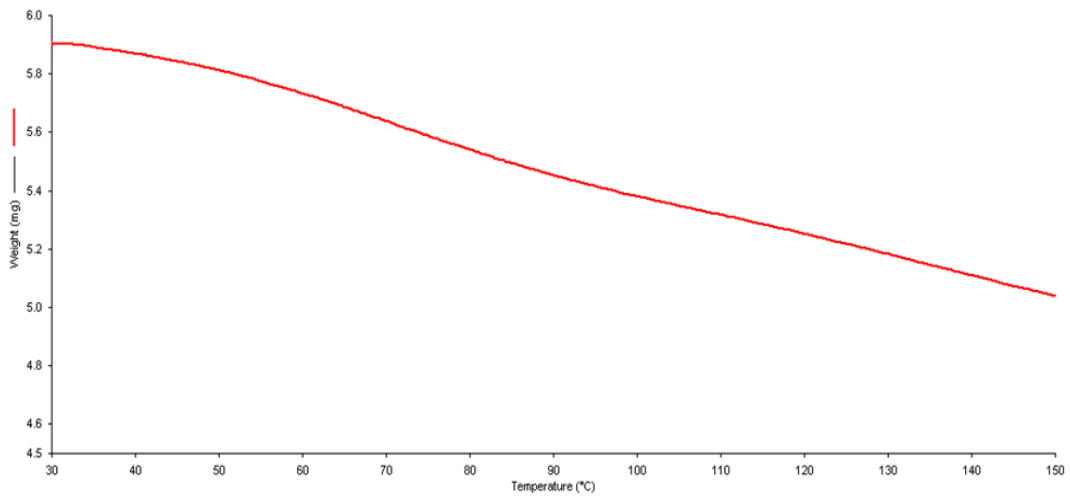
Şekil 4.18 Boş Film Yüzey Görüntüsü



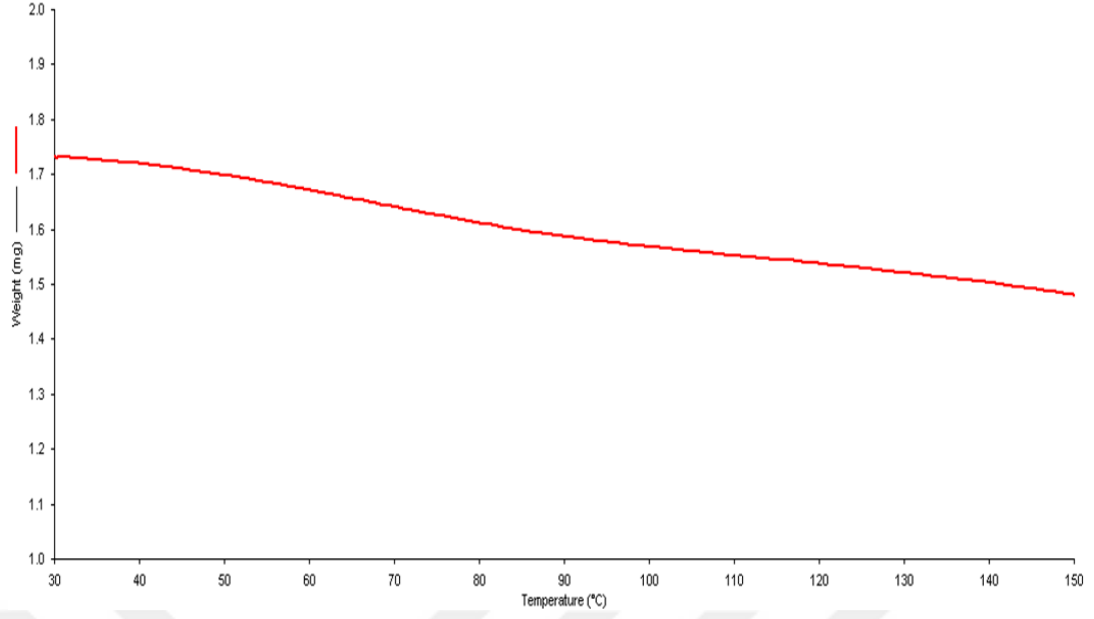
Şekil 4.19 SA Yüklü Filmin Yüzey Görüntüsü

4.2.1.11. Filmde TGA analiz bulguları

Salisilik asitin termogravimetrik analizi için Perkin Elmer marka TGA cihazı kullanılmıştır. 30-150 °C çalışma aralığında çalışılmıştır. Cihazın gaz basıncı 2.9 bar olarak ayarlanmıştır. Çalışma başlangıcı ve sonundaki nem miktarı tespit edilmiştir. Bu aralıkta camsı geçiş değişimi gözlenmemiştir. Boş filmde %14,815 gravimetrik bir azalma, SA yüklü filmde ise %14,318 azalma belirlenmiştir.

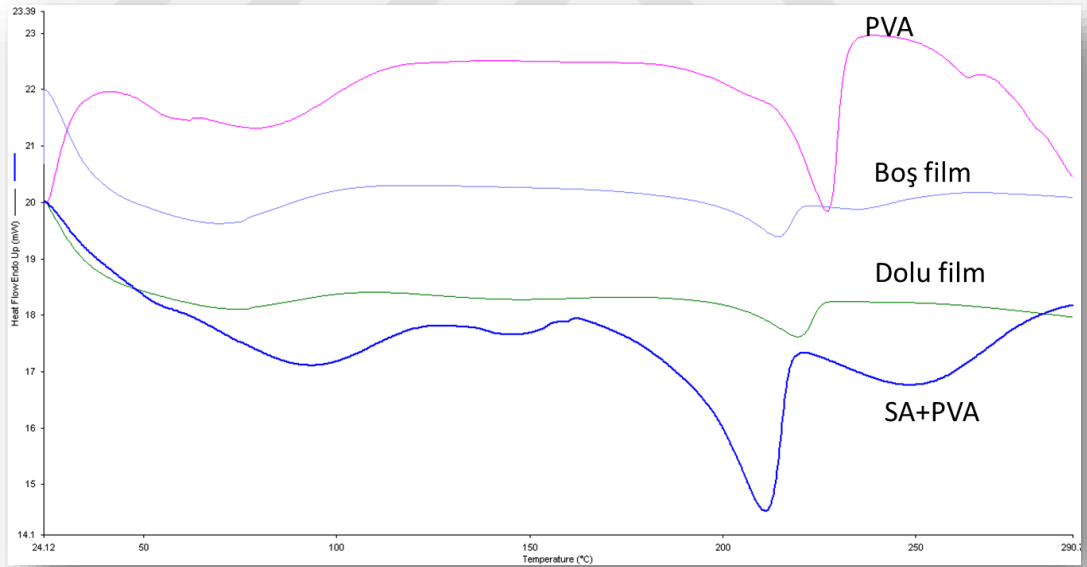


Şekil 4.20 Boş film için TGA grafiği

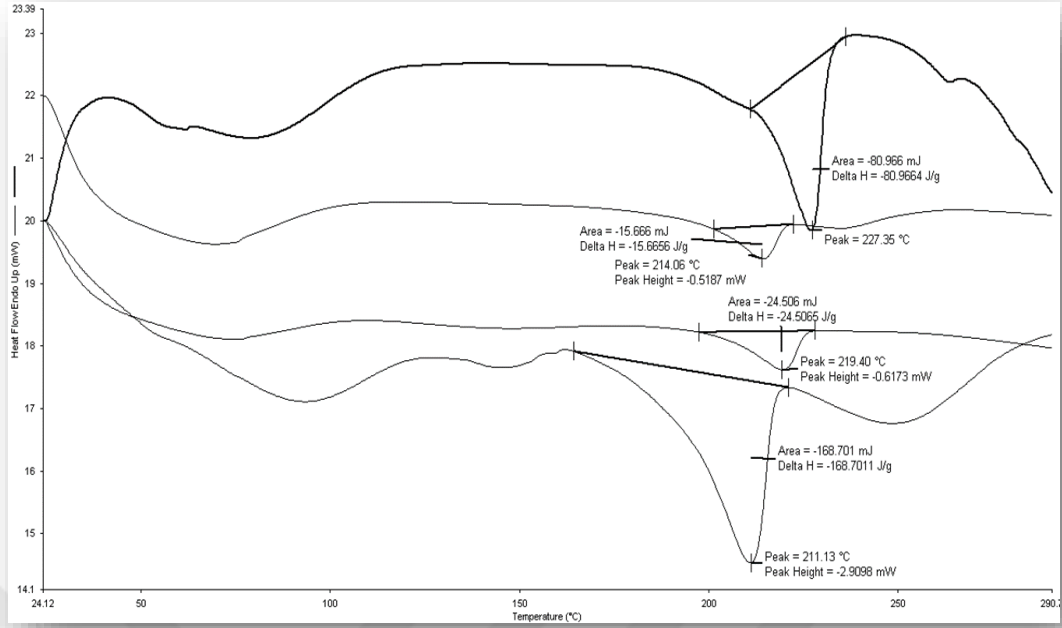


Şekil 4.21 SA yüklü film için TGA grafiği

4.2.1.12. Filmlerde yapılan DSC analiz bulguları



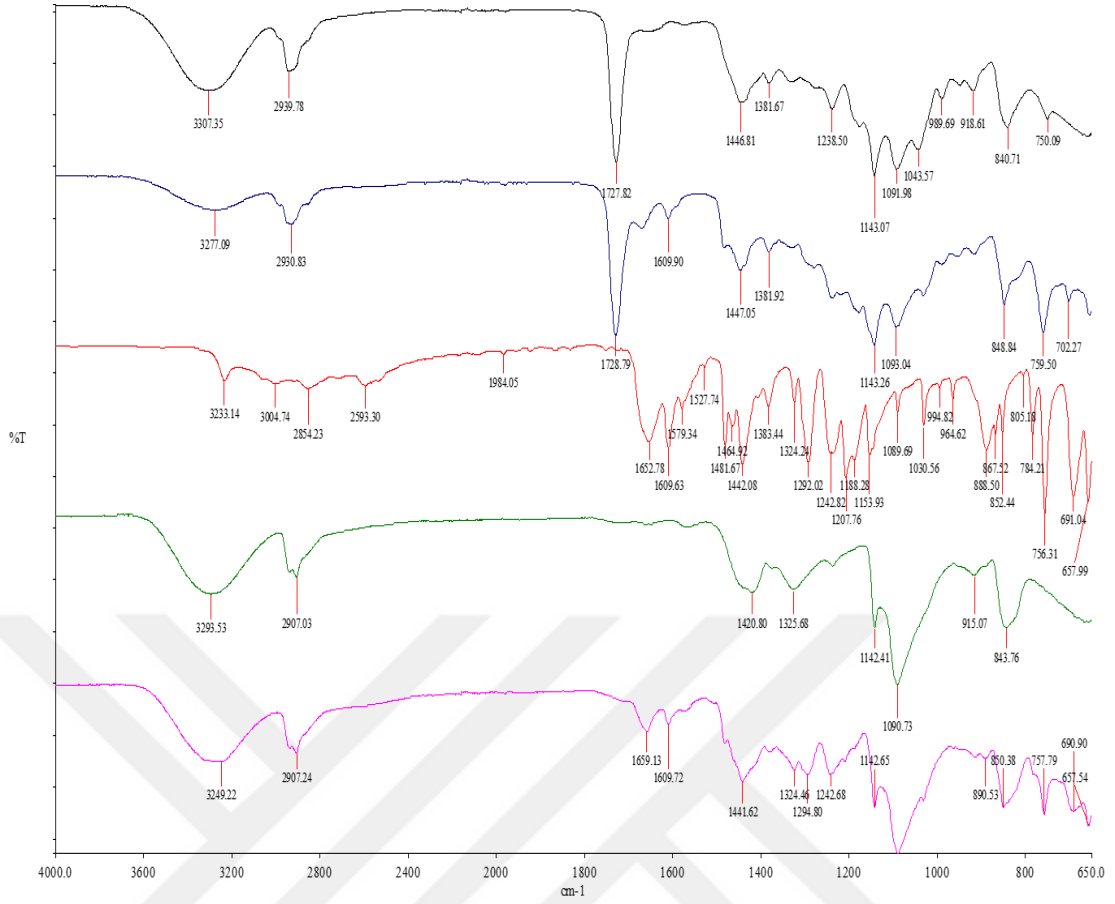
Şekil 4.22 Boş ve kuru filmler, PVA ve PVA+SA'ya ait DSC termogramı



Şekil 4.23 boş ve kuru filmler, PVA ve PVA+SA'ya ait pik değerlerini gösteren DSC termogramı

4.2.1.13 Filmlerde yapılan FT-IR analiz bulguları

Saf salisilik asit ve PVA polimerinin ve formülasyonun eşit orandaki fiziksel karışımı, boş kuru film ve dolu kuru film FTIR spektroskopisi ile analiz edildi.



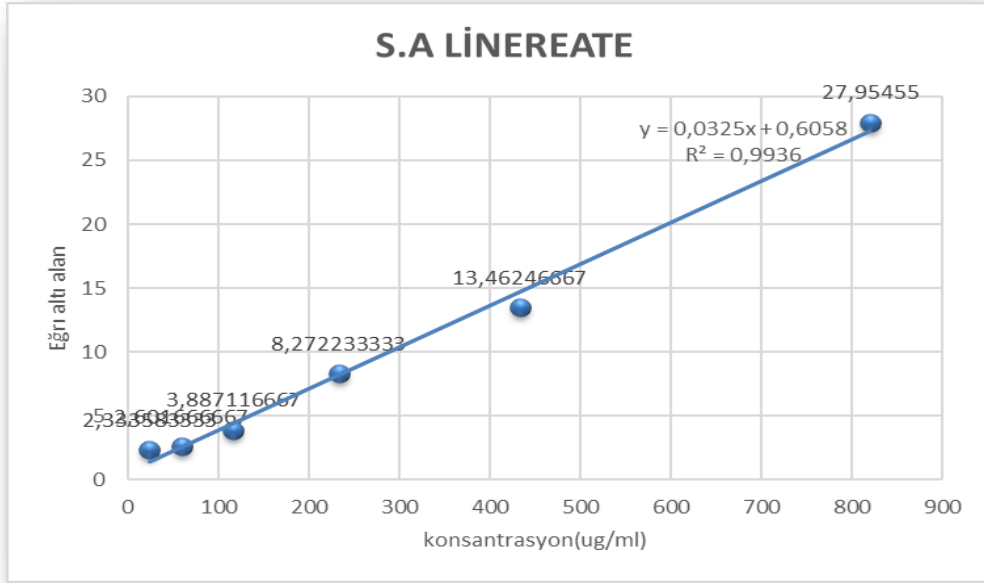
Şekil 4.24 SA, PVA, boş ve kuru filmlere ait FT-IR bulguları

4.2.1.14. Filmlerde yapılan in vitro salım çalışması sonuçları:

FFS formülasyonunun etkin madde in vitro salım çalışması yöntemde Bölüm 3.4.2.15 anlatıldığı gibi yapılmıştır.

4.2.1.14.1. Salisilik asitin salım ortamında doğrusallık verileri

6 farklı miktarda salisilik asit (0.008g, 0.004, 0.002g, 0.001g, 0.0005g, 0.00025g) 10 ml salım çalışmalarında kullanılan ortam olan pH 7.4 PBS:etanol (80:20; h:h) ile karıştırıldı. Standart doğrusunun çizildi ve eşitliği ve denklemin değeri bulundu.



Şekil 4.25. Salım çalışması için kullanılan Salisilik asit kalibrasyon doğrusu

4.2.1.14.2. Tekrar edilebilirlik verileri:

Tablo4.12: Salisilik asitin salım ortamında Tekrar edilebilirlik

Örnek No	Alan Değerleri (400 µg/ml)
1	11,9799
2	11,9177
3	12,1724
Ortalama	12.02
SS	0.13
VK	1.08

4.2.1.14.3. Tekrar elde edilebilirlik:

Tablo4.13: Salisilik asitin salım ortamında Tekrar elde edilebilirlik

Örnek No	Alan Değerleri (100µg/ml)
1	4.2356
2	4.0574
3	4.0843
4	4,1103
5	4,1355
6	4,1996
Ortalama	4.1371
SS	0.06
% VK	1.45

4.2.1.14.4. Salisilik asitin çözünürlük çalışmaları

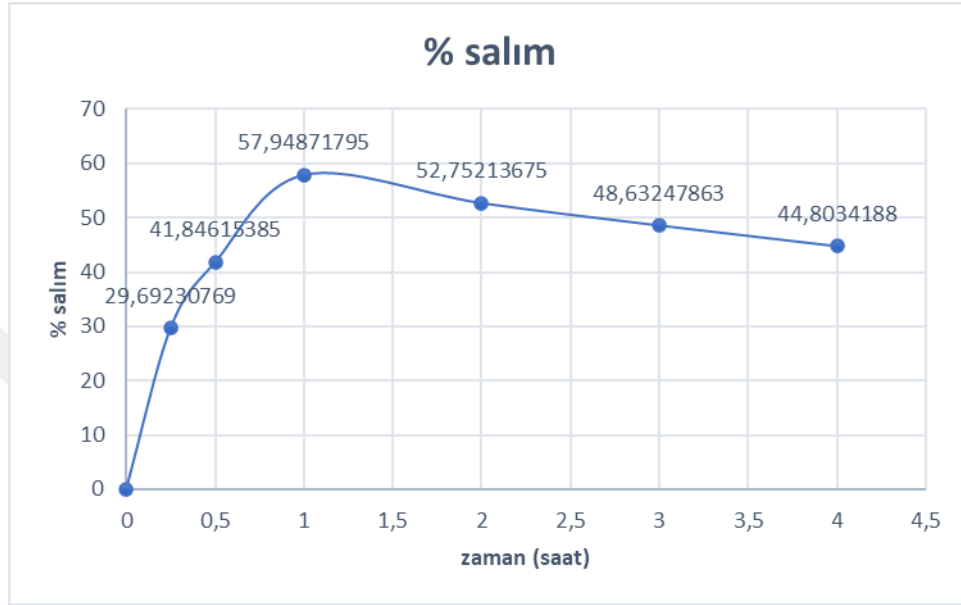
Hedeflenen salisilik asit konsantrasyonu %1.5 olduğu için bu miktar salisilik asidin salım ortamındaki çözünürlüğünü arttırmak için fosfat tamponu pH:7.4 (PBS) içinde 80:20 h:h olacak şekilde etanol, çözünürlük artırıcı olarak eklenmiştir. Bu nedenle bu ortamlardaki çözünürlük çalışmaları da gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.14 Çözünürlük konfirmasyon çalışmaları

S/NO	EAA	Hesaplanan konsantrasyon µg/ml	Hesaplanan konsantrasyon mg/100 ml
1 mg/ 100 ml	0,3391	10	1 mg/ 100 ml
2 mg/100 ml	0,7351	22	2.2 mg/100 ml
5 mg/100 ml	0,0051	51	5.1 mg/100 ml
10 mg/ 100 ml	3,31295	100	10 mg/ 100 ml
20 mg/100 ml	7,06505	200	20 mg/100 ml

4.2.1.14.5. FFS'in %Salım Çalışması Sonuçları

Tüm numunelerden elde edilen salım yüzdeleri Şekil 4.26'te gösterilmektedir. SA yüklü film formülasyonundan PBS: EtOH (80:20; h:h) ortamında 15 dkda (0.25 saat) saatte % 41,23, 1 saatin sonunda ise %80.5 değerinde salım elde edilmiştir.



Şekil 4.26. Deneme 4 pH 7.4 PBS:Etanol ortamında %Salım Çalışması

4.2.1.15. İçerik Miktar Tayini Bulguları:

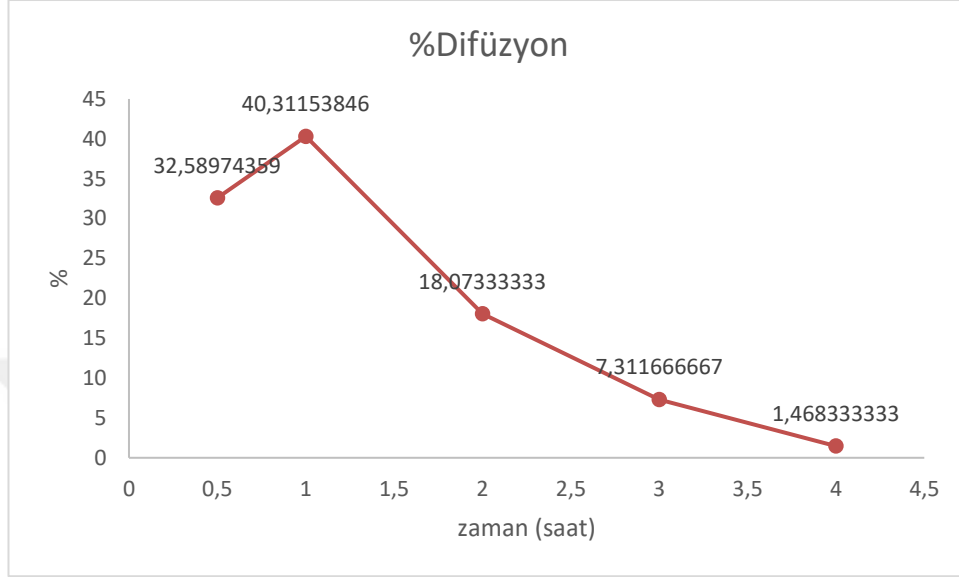
Bölüm 3.4.2.14'te anlatıldığı şekilde miktar tayini yapılmıştır. Sonuç Tablo 4.15'da verilmiştir.

Tablo 4.15 Formülasyonlarda % Etkin Madde Miktarı

Formülasyon İsmi	% Etkin madde
% 1,5 S.A içeren sprey	%96±9
% 1,5 S.A içeren film	%98±5

4.2.1.16. Franz difüzyon hücresi geçiş çalışmaları bulguları

1 film ile, 5 mL PBS:ETOH 80:20 ortam çözeltisi kullanılarak elde edilen geçiş grafiği şekil 4.27 de verilmiştir. Belirli zaman aralıklarında, reseptör fazdan örnek alınmış, HPLC ile değerlendirilmiştir.



Şekil4.27. Franz difüzyon hücresi geçiş çalışması grafiği

4.2.1.17. In-vitro Mikrobiyal etkinlik çalışmaları bulguları

C. albicans ve *S. aerous*'a karşı yapılan değerlendirme sonuçları şekillerde gösterilmektedir.



Şekil 4.28.Candida albicansa karşı sprej formülasyonu



Şekil 4.29. *Staphylococcus aureus*’a karşı sprej formülasyonu

4.2.1.18. Stabilite çalışmaları ait bulgular

Stabilite çalışmaları sonucunda ilk 2 aylık veriler ışığında sprej formülasyonunda 25°C ve 40 °C fiziksel görünümü, faz ayrışması, çökme ve jelleşme davranışları ve pH özellikleri başlangıçta, birinci ve ikinci aylarda incelenmiştir. Herhangi bir değişime rastlanmamıştır.

Tablo 4.16. Stabilite çalışması bulguları

Formülasyon İsmi	pH (25°C)	pH (40°C)
FFS Formülasyonu-%1,5 SA (stabilite başlangıç)	2.9	2.9
FFS Formülasyonu -%1,5 SA 1.ay	2.75	2.70
FFS Formülasyonu -%1,5 SA 2.ay	2.45	2.41

5. Tartışma

Film oluşturan spreylere daha fazla dozaj esnekliği ve kullanım kolaylığı, daha az tahriş potansiyeli, daha iyi görünüm, daha yüksek üretim kolaylığı sunarlar (Bakhrushina et al., 2023). Bu nedenle bu tez çalışmasında SA içeren film oluşturan spreylere hazırlanmıştır. Formülasyon geliştirme çalışmalarına başlarken öncelikle etkin maddenin ve kullanılan polimerin fizikokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir.

SA'nın FT-IR spektrumunda maddenin kimyasal yapısına bağlı olarak gözlenen karakteristik pikler, maddenin saflığı konusunda bilgi vermektedir. Bulunan pikler literatür ile uyumlu olup SA başlıca pikleri elde edilen IR spektrumunun gösterdiği absorpsiyon bantları, 3233.13, 3004, 2854.21, 2593.29, 1984.05, 1751.36, 1662.89, 1609.64, 1579.37, 1527.78, 1481.67, 1464.94, 1442.10, 1383.48, 1324.25, 1292.04, 1242.84, 1207.77, 1188.31, 1153.94, 1089.70, 1030.56, 994.84, 964.63, 888.54, 867.53, 852.45, 805.21, 784.25, 756.33, 691.76, 668.19 cm^{-1} olarak bulunmuştur. Bu değerler, literatürlerde verilmiş IR bantları ile uyumludur. Ayrıca saf SA ve PVA polimerinin ve formülasyonun eşit orandaki fiziksel karışımı, boş film (F2) ve SA yüklü film FTIR spektroskopisi ile incelendiğinde ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.1 ve 4.24'de görülmektedir. PVA polimerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde, PVA'nın belirgin pikleri literatüre göre 3,293, 2,907, 1,420, 1,090, 846 cm^{-1} 'de uygun gözlenmiştir (Şekil 4.1-Şekil 4.24).

Diferansiyel tarama kalorimetresi ile yapılan çalışmalarda ise, öncelikli olarak SA DSC termogramları incelenmiş daha sonra ise SA ile PVA polimerinin fiziksel karışımlarının, boş ve dolu filmin termogramları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde etkin madde ile polimer arasında etkileşme olduğu gözlemlenmiştir, SA'nın polimerler içinde çözündüğü görülmüştür, kristal formun kaybolduğu ve daha önce gözlenen 168.36 $^{\circ}\text{C}$ olana erime pikinin gözlenmediği belirlenmiştir (Şekil 4.2-Şekil 4.22 ve 4.23).

Etkin maddenin HPLC kullanılarak analitik validasyonun kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametrelerinden; doğrusalılık, kesinlik, tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik, özgünlük, ve stabilite parametreleri test edilmiştir. Doğrusalılık, örnekteki maddenin konsantrasyonuna karşılık gelen eğri altı alan değerlerinin doğrusal olarak tespit edilmiştir. Bu amaçla, standart doğrusu çizilmiştir

ve R2, metanol:su:glasiyel asetik asit karışımı (40:60:10) ortamında 0.9974 olarak bulunmuştur. Yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirliği incelenmek için kesinlik analizi ile değerlendirilmiştir. 800 µg/mL konsantrasyondaki çözeltiler ile tekrar edilebilirlik ve 50 µ/ml tekrar elde edilebilirlik parametreleri değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da varyasyon katsayısı %2'nin altında bulunduğundan yöntemin kesinliğini ispatlanmıştır (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). HPLC yönteminin etkin maddeye göre seçici olduğunun gösterilmesi için; etkin madde içeren ve içermeyen bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak HPLC sisteminde analiz edilmiştir ve etkin maddenin tespit edildiği zamanında herhangi bir başka maddenin pikine rastlanmamıştır. Böylece yöntemin SA'ya özgü olduğu bulunmuştur. Elde edilen teşhis ve tayin sınırı ICH kriterleri esas alınarak hesaplanmıştır ve sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Bu araştırmanın amacı, akne tedavisinde etkin madde olarak önemli bir role sahip olan SA içeren, farklı polimerler kullanılarak film oluşturucu topikal sprej formülasyonu tasarlamaktır. SA genellikle kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılmaktadır. Tez çalışmasında sentetik polimer olan Polyvinil alkol ve Eudragit RL100 polimerleri kullanılmıştır. Sentetik polimerler ve yardımcı maddeler kullanılarak formülasyon cilt ile temas ettiğinde solventin buharlaşması sağlanarak cilt yüzeyinde ince, şeffaf, katı, farklı özelliklerde filmler üretilmiştir.

Tez çalışmasına kapsamında formülasyonlar yöntem 3.4.1'de anlatıldığı gibi hazırlanmıştır. %1.5 SA içeren sprej formülasyonlarında etkin madde çözünürlüğü açısından PVA ve Eudragit RL100 miktarı arasında bir geçimsizlik gözlenmiştir. Bu formülasyonda, yüksek hidroliz derecesine sahip yüksek moleküler ağırlıklı bir PVA kullanıldı. Polimerin tamamen çözünmediği ve hatta çoğu durumda SA çökmüş ve polimer formülasyonda koagüle olmuştur. PVA'nın suda çözünebilmesi için farklı miktarda ve farklı denemeler yapılmış ve sonunda her 1 g PVA'nın 9.8 g saf suda çözünmediğine karar verilmiştir. PVA miktarı %3.75, %4.75, %4.5, 5%, 5.6% olacak şekilde denemeler yapılmıştır.

Eudragit RL100, petrol eteri, karbon tetraklorür, tetrakloretilen ve beyaz ispirotlarda 100 - 140°C'de çözünmez. İzopropil alkol çözücü olarak sadece aseton ve diklorometan ile karışımlarda kullanılabilir ancak etanol tercih edilen en iyi çözücüdür, bu nedenle ortamda uçucu bir çözücü olarak etanol seçilmiştir (Rl, 1999).

Daha sonra toplamda 9 tane film oluşturacak sprej formülasyonu hazırlanmış ve bu formülasyonlar F-1'den F-9'a kadar kodlanmıştır. Hazırlanan sprej formülasyonlarına göre farklı konsantrasyonlarda PVA, Eudragit RL100, PG (Propanediol), etanol, E vitamini (antioksidan olarak) ve saf su kullanılmıştır. İdeal olarak belirlenen sprej formülasyonlarında SA oranı %1.5 a/a olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.2 ve 3.3'de görülebileceği gibi, formülasyonlara, SA aktif madde olarak dahil edilmiştir.

F1'den F4'e kadar Tablo 3.2'de gördüğümüz gibi SA eklenmeden sadece boş sprej formülasyonları hazırlanmıştır. Bütün bileşenler karıştırıldıktan sonra ve 72 saat bekletildiğinde formülasyonlarda çökme ve kristallenme veya jel oluşumu etkisi gözlemlenmemiştir. Ancak SA ilavesiyle, tüm boş sprejlerde bu sorunlar yaşanmıştır. Bunun üzerine kuruma hızı yüksek olan sprej formülasyonuna SA eklenerek farklı konsantrasyonlarda çözünme kapasitesi değerlendirilmiştir. Yine çökme görülmüştür. Daha sonra SA öğütülmüş ve yeniden denemeler yapılmıştır. Öğütülen SA ile çökme ve kristallenme gözlenmemiştir. Bu sonuçtan hareketle SA miktarını düşürmeden yine % 1.5 olacak şekilde hızla kuruyan sprej formülasyonuna öğütülmüş SA eklenerek çalışmaların devam edilmesine karar verilmiştir.

Tüm bu modifikasyonların ardından %1.5 Salisilik asit, %5.615 PVA, %55.085 Distile su, %3.55 Eudragit RL100, %31.9 Etanol, %2.15 PG ve %0.2 vitamin E, içeren film oluşturan sprej formülasyonu başarı ile elde edilmiştir.

Uygun formülasyonun hazırlanmasının ardından karakterizasyon çalışmalarına başlanmıştır. Hazırlanan formülasyona ilk olarak morfolojik bakımından incelenmiştir. Formülasyonun homojen bir görüntüye sahip olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4.18 - Şekil 4.19).

F2 ve Deneme 4 ile elde edilen filmlerin karakterizasyon çalışmaları için film oluşumu ve kuruma süresi, ağırlık sapması, kuru ağırlığı, film kalınlığı ve pH ölçümü yapılmıştır. Elde edilen filmler bu özellikler bakımından büyük ölçüde homojenlik gösterdiği görülmektedir. Film oluşumu ve kuruma süresi ortalama boş ve dolu sprej formülasyonları için 7 ve 8 dakika, ortalama ağırlık dolu formülasyon için 0.145g ve boş formülasyon için 0,138 g olarak tayin edilmiştir. Beklendiği gibi SA ilavesi ağırlığı arttırmıştır. Hasta uyuncu açısından kuruma süresi 5 dakikadan uzun olmamalıdır. Kritik nokta, filmin kuru halinin belirlenmesidir. Genellikle kuruma kontrolü, filme

cam slayt veya parmakla dokunarak ve cam/parmak üzerinde herhangi bir sıvı kalıntısı olup olmadığını gözlemleyerek yapılır. Filmlerde kuruduktan sonra ağırlık ortalaması dolu film için 0.02 g ve boş film için 0.01 g olarak belirlenmiştir. Kuru film kalınlığı elektronik kumpas kullanılarak 0.09 mm olarak ölçülmüştür ve F2 ve Deneme4'ün spreylelerinin pH değerleri yaklaşık 3 olarak tayin edilmiştir.

Film oluşturucu çözeltinin viskozitesi, cilde püskürtüldüğünde ve ya uygulduğunda çözeltinin yayılabilirliğini etkiler.(Tuncay Tanrıverdi et al., 2016) Reolojik özellikler, çözeltinin şişedeki (düşük kayma hızı) veya püskürtmedeki (yüksek kayma hızı) davranışını ortaya çıkarabilir. Çözelti ne kadar viskoz olursa, püskürtülmesi ve eşit şekilde yayılması da o kadar zorlaşır(Yaprak Karavana et al., 2009). Hazırlanan hem boş ve hem de SA içeren spreyle formülasyonları reometre cihazı ile viskozite ve akış özelliği açısından incelenmiştir. Viskozite ve akış çalışmaları 32 °C ve 25°C sıcaklıkta yapılmıştır. Görüldüğü gibi boş ve dolu formülasyonun viskozitesi 25 ve 32 °C'de kayma hızı arttıkça azalmıştır. Spreyle formülasyonlarının 32 ve 25°C'de başlangıç kuvvetleri altında non-Newtonian/pseudoplastik akış gösterdikleri ancak daha sonra kuvvet arttıkça Newtonian bir akış sergiledikleri görülmektedir (Şekil 4.6-4.13). Sürekli kayma reometrisinde, tüm formülasyonlar kayma incelenmesi (shear -thinning) davranışı göstermiştir (Huanbutta et al., 2020). Polimer içeren prepatların genellikle pseudoplastik akış gösterdiği literatürde belirtilmiştir (Yaprak Karavana et al., 2009). Beklendiği gibi hem dolu hem de boş spreylelerde 32 °C'de viskozitelerde belirgin bir düşüş gözlenmiştir.

Spreyle formülasyonunun spreyle ambalajından kolay bir şekilde çıkarılabilmesi, kolay uygulanabilmesi ve ürünün uygulama bölgesinde uzun süre dağılmadan kalabilmesi önemli parametrelerdir. TA-TX Plus Texture cihazı prepatların mekanik özelliklerinin tayininde kullanılmıştır. Tez çalışması kapsamında hazırlanan spreyle formülasyonlarında; sertlik, adeziflik, koheziflik, sıkışabilirlik ve elastikiyet gibi mekanik özellikler incelenmiş ve elde edilen değerler Tablo 4.8, Tablo 4.9'de gösterilmiştir.

Kolay uygulanabilirlik açısından, Spreyle formülasyonunun sertliğinin çok yüksek olmaması beklenir. Boş spreyle formülasyonu için $1.24 (g) \pm 0.194$ ve SA içeren spreyle için $1.11(g) \pm 0.059$ olduğu görülmüştür.

Sıkıştırılabilirlik parametresi, hazırlanan sprej formülasyonunun sprejden çıkabilmesi ve uygulanacak bölgede yayılabilmesini ifade eder. Sıkıştırılabilirlik, probun ilk sıkıştırılması sırasında ürünü deforme etmek için gereken işi tanımlar (Şenyiğit et al., 2014). Optimum sprej formülasyonunun sıkıştırılabilirlik değeri düşük olması beklenmektedir. Boş sprej için $2.65 \text{ (g.s)} \pm 0.242$ ve SA içeren sprej için aynı miktarda $2.225 \text{ (g.s)} \pm 0.277$ olduğu görülmüştür. SA eklendikçe sıkışma için gerekli kuvvetin azaldığı gözlenmiştir.

Adeziflik formülasyonun cihazın probundan ayrılabilmesi için gerekli olan işin hesaplanması ile bulunmaktadır. Adeziflik, ilk sıkıştırma döngüsü için negatif kuvvet alanı olarak tanımlanır ve çözeltinin yüzeyi ile probun yüzeyi arasındaki çekici kuvvetlerin üstesinden gelmek için gereken işi temsil eder (Şenyiğit et al., 2014). Tablo 4.8 ve 4.9'de görüldüğü gibi boş formülasyon için $1.048 \text{ (g.s)} \pm 0.072$ ve dolu formülasyon için $0.65 \text{ (g.s)} \pm 0.441$ olan değerlere sahiptir. Formülasyona SA ilavesinin adezyonu azalttığı gözlenmiştir.

Koheziflik, ikinci sıkıştırma döngüsünde üretilen kuvvet-zaman eğrisi altında kalan alanın, birinci sıkıştırma döngüsünde üretilen alana oranını tanımlar. Kohezyon, FFS formülasyonunun içindeki polimerin kendi molekülleri arasındaki çekme kuvveti yüksek ise kohezifliği de yüksektir (Şenyiğit et al., 2014). Koheziflik, ürünün uygulama bölgesindeki performansını etkilemektedir. Tablo 4.8 ve 4.9'de görüldüğü gibi boş formülasyon için $1.101 \pm 137 \text{ (g.s)}$ ve dolu formülasyon için $1,137 \text{ (g.s)}$ olarak her iki formülasyon içinde benzer koheziflik değerine sahiptirler.

Elastikiyet (esneklik) ise deforme olmuş sistemin eski haline dönme yeteneğinin bir ölçüsüdür. Esneklik, ikinci sıkıştırma döngüsünde maksimum yapısal deformasyona ulaşmak için gereken sürenin, birinci sıkıştırma döngüsündeki süreye oranını tanımlar (Şenyiğit et al., 2014). Boş ve dolu formülasyon için elastikiyet değerinin $0.96 \pm SS$ değeriyle benzer ve düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmada hazırlanan boş ve SA içeren sprej formülasyonlarından elde edilen kuru filmlerde çekme-koparma analizi (TA-XT Plus Texture analiz) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Boş ve dolu kuru film için ortalama kuvveti 0.01475 ± 0.008 (MPa) ve 0.01289 ± 0.003 (MPa) olarak benzer bulunmuştur. Kopma Noktası (%) ortalaması boş film formülasyonu için 30.77 ± 14.77 ve dolu formülasyon için 38.08 ± 6.4 olarak belirlenmiştir. SA ilavesi ile daha kopmaya dirençli filmler elde edilmiştir.

Metreküp başına kopma/kırılma enerjisi (MPa.%) ortalama boş formülasyon için 0.10 MPa $\pm$ 0.08 ve dolu formülasyon için 0.08 MPa $\pm$ 0.12 olarak elde edilmiştir. Sonuçların birbirine yakın olduğu görülmüştür. Film ve spreyleylerin mekanik özellikleri püskürtülmeye, deri üzerinde durmaya ve soyulmaya uygun değerlerdir.

Temas açısı hem SA yüklü hem de boş spreyley formülasyonu için Biolin scientific AttensionTheta Flex cihazı kullanılarak oda sıcaklığında ölçülmüştür. Boş formülasyon için temas açısı 25°C, oda sıcaklığında 59.815° ve dolu formula için 58.231° belirlenmiştir. 90 dereceden küçük olduğundan uygulanan spreyley yüzeyde kısmen yayıldığı ve ıslatma becerisine sahip olduğu söylenebilir.

SA içeren filmlerin termogravimetrik analizi için Perkin Elmer marka TGA cihazı kullanılmıştır. Çalışma başlangıcı ve sonundaki ağırlık değişimi miktarından boş film formülasyonu nem değerinin %14,815, benzer şekilde SA yüklü film için de %14,318 olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.20 ve 4.21). Cilt üzerinde oluşan filmlerin nem içeriği uygun bulunmuştur.

Film formülasyonlarının in vitro salım çalışması başlamadan önce SA için PBS:etanol 80:20 (h:h) salım ortamında validasyon çalışması ve SA çözünürlük çalışması yapılmıştır. Salım çalışmalarında kullanılacak ortamla bir kalibrasyon doğrusu (Şekil 4.24) daha çizilmiştir ($r^2=0.9936$). SA'nın çözünürlüğünü arttırmak için fosfat tamponuna etanol eklenmiştir. Bu nedenle bu ortamda SA çözünürlük çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Eğri altında kalan alan değerleri daha önce oluşturulmuş olan standart doğru denkleminde yerine konularak çözünen salisilik asit miktarı hesaplanmıştır. Salım ortamında SA'nın yeterli çözünürlüğe sahip olduğu ve sink koşuluna uygun olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.14).

Yapılan miktar tayini çalışmalarına spreyleyde %96 $\pm$ 9 ve filmde %98 $\pm$ 5 oranında madde olduğu belirlenmiştir. Filmlerde oldukça yüksek bir SA miktarı belirlenmiştir (Tablo 4.15).

Film formülasyonundan PBS:etanol (80:20; h:h) ortamında 15. dkda % 41,23 1 saatin sonunda % 80.5 değerinde bir salım elde edilmiştir (Şekil 4.26). Cilt üzerinde kalış süresi göz önüne alındığında değerlerin uygun olduğu belirlenmiştir.

Bir spreyley formülasyon kurutuldu elde edilen film ile difüzyon çalışmaları 5 ml PBS:ETOH 80:20 ortamında selüloz membran kullanılarak yapılmıştır ve 2 saat sonunda %40 geçiş gözlenmiştir. Salım çalışmalarında 15. dakikada %41 salım

gözlenirken, Franz difüzyon çalışmalarında aynı sürede %32lik bir geçiş hesaplanmıştır.

In vitro antibakteriyel aktivite tayini için agar difüzyon metodu kullanılarak *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* deri patojenleri standart kökenleri kullanılmıştır. *S.aureus*'ta sadece 1 mm zon oluşmuştur. *Candida*'da ise hiç zon oluşmamıştır.

Stabilite çalışmaları sonucunda ilk 2 aylık veriler ışığında sprey formülasyonunda 25°C ve 40 °C fiziksel görünümü, faz ayrışması, çökme ve jelleşme davranışları ve pH özellikleri başlangıçta, birinci ve ikinci aylarda incelenmiştir. pH değerlerinde bir düşme gözlenmiştir, SA kaynaklı olduğu düşünülmektedir.



6. Sonuç ve Öneriler

Bu tezde geliştirilen film oluşturucu sprey ile esnek, hızlı kuruyan, SA deriye taşınmasında yağ ve surfaktan içermeyen, ciltten silinme riski taşımayan bir formülasyon elde edilmiş ve gerekli spesifikasyonları genel hatlarıyla ortaya konmuştur. Bu formülasyon, deride uzun kalış süresi ile daha uzun süreli terapötik aktivite sağlayarak, salisilik asidi hem stratum korneum'a hem de nihai olarak pilosebace foliküllere etkili bir şekilde hedefleyebilir. Bu potansiyel nedeniyle gelecekte deri ile yapılacak analizler ve klinik çalışmalarla formülasyon geliştirme çalışmaları sürdürülebilir.

Kaynaklar

- A., V., A., K. S., & B., G. (2014). Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. *The Scientific World Journal*, 2014(276260), 1–14.
- Abdullah, N., & Patil, A. B. (2022). Designing of Novel Topical in Situ Polymeric Film-Forming Solution Spray Formulation of Antifungal Agent: in Vitro Activity and in Vivo Characterization. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(1), 169–184. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i1.43581>
- AKTÜRK, A. Ş., SARICAOĞLU, H., ÜNAL, İ., KARAMAN, G., FERAHBAŞ KESİKOĞLU, A., KARADAĞ, A. S., & ŞİKAR, A. (2018). *AKNE ve ROZASE TANI ve TEDAVİ*.
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4), 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Alkurdi, M. H. (2019). *Fabrication of topical film forming polymeric solution for pain management*.
- Arif, T. (2015). Salicylic acid as a peeling agent: A comprehensive review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 455–461. <https://doi.org/10.2147/CCID.S84765>
- Asnani, A. J., & Parashar, V. V. (2011). Effect of different plasticizers on Eudragit RS100 and RL100 free film. *Der Pharmacia Lettre*, 3(2), 257–263.
- Aydemir, E. H. (2014). Acne vulgaris. *Turk Pediatri Arsivi*, 49(1), 13–16. <https://doi.org/10.5152/tpa.2014.1943>
- Bakhrushina, E. O., Shumkova, M. M., Sergienko, F. S., Novozhilova, E. V., & Demina, N. B. (2023). Spray Film-Forming systems as promising topical in situ Systems: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(1), 154–169. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.014>
- Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3), 474–485. <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>
- Chavan, P., Bajaj, A., & Parab, A. (2016a). *Topical Sprays : Novel Drug Delivery System*. 2(2), 102–111.
- Chavan, P., Bajaj, A., & Parab, A. (2016b). *Topical Sprays : Novel Drug Delivery System*. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry Research*, 2(2), 102–111.

- Cunliffe, W. J., & Shuster, S. (1969). PATHOGENESIS OF ACNE. *The Lancet*, 293(7597), 685–687. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)92642-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)92642-7)
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. D. (2010). The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28(1), 2–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.03.012>
- Felton, L. A. (2013). Mechanisms of polymeric film formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(2), 423–427. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.027>
- Frederiksen, K., Guy, R. H., & Petersson, K. (2015). Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 91, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.002>
- Galgatte, U. C., Khanchandani, S. S., Jadhav, Y. G., & Chaudhari, P. D. (2013). Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. *International Journal of PharmTech Research*, 5(4), 1465–1472.
- Harnkarnsujarit, N. (2017). Glass-Transition and Non-equilibrium States of Edible Films and Barriers. In *Non-Equilibrium States and Glass Transitions in Foods: Processing Effects and Product-Specific Implications* (Issue January 2017). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100309-1.00019-5>
- Huanbutta, K., Sittikijyothin, W., & Sangnim, T. (2020). Development of topical natural based film forming system loaded propolis from stingless bees for wound healing application. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50(6), 625–634. <https://doi.org/10.1007/s40005-020-00493-w>
- Karki, A. S., Kim, H., Na, S., Shin, D., Jo, K., & Lee, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>
- Kathe, K., & Kathpalia, H. (2017a). Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(6), 487–497. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>
- Kathe, K., & Kathpalia, H. (2017b). Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. In *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 12, Issue 6, pp. 487–497). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>
- Kim, I. H. (2005). Salicylic acid peel (acne peel). *Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology*, 13(2), 83–85.
- Korhonen, K., Poikolainen, M., Korhonen, O., Ketolainen, J., & Laitinen, R. (2016). Systematic evaluation of a spraying method for preparing thin Eudragit-drug

- films by Design of Experiments. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 35, 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.04.009>
- Lane, M. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>
- Lochhead, R. Y. (2007). The role of polymers in cosmetics: Recent trends. *ACS Symposium Series*, 961, 3–56. <https://doi.org/10.1021/bk-2007-0961.ch001>
- Ministry of Health Malaysia. (2012). CPG of Management of Acne. *Archives of Pediatrics*, 14(9), 1152–1156.
- Murphrey, M. B., Miao, J. H., & Zito, P. M. (2023). *Histology, Stratum Corneum*.
- Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Degitz, K., Erdmann, R., Finlay, A. Y., Ganceviciene, R., Haedersdal, M., Layton, A., López-Estebarez, J. L., Ochsendorf, F., Oprica, C., Rosumeck, S., Rzany, B., Sammain, A., Simonart, T., Veien, N. K., Živković, M. V., Zouboulis, C. C., & Gollnick, H. (2012). European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(SUPPL. 1), 1–29. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x>
- Nikam, A., Sahoo, P. R., Musale, S., Pagar, R. R., Paiva-Santos, A. C., & Giram, P. S. (2023). A Systematic Overview of Eudragit® Based Copolymer for Smart Healthcare. *Pharmaceutics*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020587>
- Nimase, S. A., Patil, P. B., & Saudagar, R. B. (2019). A Recent Review on Film Forming Topical Formulation. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(s), 1041–1045. <http://jddtonline.info>
- No, G. B. F., Cas-no, M., Eschenstrasse, S. C. G., Numaras, T., Elektronik, F., Tic, K., Sok, G., No, S., & Dan, U. Z. (2023). *Poly (vinyl alcohol)*. 341584, 1–16.
- No, G. B. F., No, G. B. F., Cas-no, M., Eschenstrasse, S. C. G., Numaras, T., Elektronik, F., Tic, K., Sok, G., No, S., & Dan, U. Z. (2023). *Güvenl i k b i lg i formu 1907/2006*. 8, 1–22.
- Olmsted, P. D., & Das, C. (2016). *This is a repository copy of The physics of stratum corneum lipid membranes*. *The Physics of Stratum Corneum Lipid Membranes*. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0126>
- Pochi, P. E. (1990). The pathogenesis and treatment of acne. *Annual Review of Medicine*, 41, 187–198. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.41.020190.001155>
- Pünnel, L. C., & Lunter, D. J. (2021). Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13070932>

- Rahić, O., Hadžiabdić, J., Tucak, A., Sirbubalo, M., & Hindija, L. (2020). *Eudragit® polymers in pharmaceutical technology - a world of possibilities*. 7(October), 2020.
- Sahle, F. F., Gebre-Mariam, T., Dobner, B., Wohlrab, J., & Neubert, R. H. H. (2015). Skin diseases associated with the depletion of stratum corneum lipids and stratum corneum lipid substitution therapy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 28(1), 42–55. <https://doi.org/10.1159/000360009>
- Sarazyn, J. (2014). (12) Patent Application Publication (10) Pub . No .: US 2014 / 0147400 A1 Patent Application Publication. 1(19), 33.
- Sparavigna, A., Tenconi, B., De Ponti, I., & La Penna, L. (2015). An innovative approach to the topical treatment of acne. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 179–185. <https://doi.org/10.2147/CCID.S82859>
- Suresh, S., Gunasekaran, S., & Srinivasan, S. (2014). Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR and UV-Visible) and quantum chemical studies of molecular geometry, Frontier molecular orbital, NLO, NBO and thermodynamic properties of salicylic acid. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.04.174>
- Tanrıverdi, S. T., Hilmioğlu Polat, S., Yeşim Metin, D., Kandiloğlu, G., & Özer, Ö. (2016). Terbinafine hydrochloride loaded liposome film formulation for treatment of onychomycosis: in vitro and in vivo evaluation. *Journal of liposome research*, 26(2), 163–173. <https://doi.org/10.3109/08982104.2015.1067892>
- Tran, T. T. D., & Tran, P. H. L. (2019). Controlled release film forming systems in drug delivery: The potential for efficient drug delivery. *Pharmaceutics*, 11(6), 1–16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060290>
- Umar, A. K., Butarbutar, M., Sriwidodo, S., & Wathoni, N. (2020a). Film-forming sprays for topical drug delivery. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2909–2925. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S256666>
- Vyas, A., Kumar Sonker, A., & Gidwani, B. (2014). Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2014/276260>
- White, G. M. (1998). Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(2, Supplement 2), S34–S37. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70442-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70442-6)
- Yaprak Karavana, S., Güneri, P., & Ertan, G. (2009). Benzydamine hydrochloride buccal bioadhesive gels designed for oral ulcers: Preparation, rheological, textural, mucoadhesive and release properties. *Pharmaceutical Development and Technology*, 14(6), 623–631. <https://doi.org/10.3109/10837450902882351>

Özgeçmiş

Eğitim Durumu

Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı (2020-2023)

Yüksek Lisans Tezi: Topikal Uygulamaya Yönelik Film Oluşturan Sprey Formülasyonlarının Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi

Lisans: Rajiv Gandhi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Karnataka, Hindistan (2015-2019)

Lisans: İngiliz Edebiyatı, İnsan Bilimleri Üniversitesi, İran (2001-2005)

Lise: Nikan Lisesi, Gorgan, İran(1997-2001)

Teşekkür

Yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimi yazabilmem için aşırı sabır gösteren ve beni hep yüreklendiren danışmanım Prof. Dr. EVREN HOMAN GÖKÇE.

Çalışmalarım boyunca her aşamada, özellikle laboratuvar çalışmalarında bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, teorik ders döneminde bilgilerini aktaran bütün değerli hocalarımdan; Ege Üniversitesi Eczacılık fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve yardımcılara, öğrenci arkadaşlarıma ve personellere verdikleri sonsuz destek, sabır ve sevgileri için SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

İzmir, 23.10.2023

Ecz.ANİA SHAHRYARY
GHASEMABADI