



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**TRANSDERMAL İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN BASINCA DUYARLI
YAPIŞKAN ve ELASTOMERİK FİLMLEİN HAZIRLANMASI**

Nurcan SİVRİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali DURMUŞ**

**II. DANIŞMAN
Prof. Dr. Aydan DAĞ**

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler, Doktora Programı

Ağustos, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Nurcan SİVRİ tarafından, **Prof. Dr. Ali DURMUŞ** danışmanlığında hazırlanan "**TRANSDERMAL İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN BASINCA DUYARLI YAPIŞKAN ve ELASTOMERİK FİMLERİN HAZIRLANMASI** " başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **09/08/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

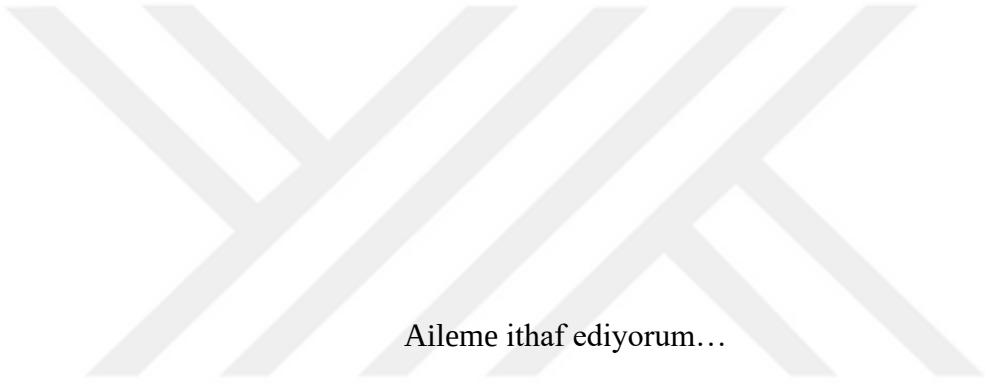
Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Ali DURMUŞ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. M. Vezir KAHRAMAN Marmara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Mohammadreza NOFAR İstanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Nurcan SİVRİ



Aileme ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

TRANSDERMAL İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN BASINCA DUYARLI YAPIŞKAN ve ELASTOMERİK FİLMLEİN HAZIRLANMASI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FDK-2019-32516

Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) 222M087 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, ilgi ve desteği ile yol gösteren, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarına değer katan değerli danışmanım Prof. Dr. Ali DURMUŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen ve deneyimleri ile bana yol gösteren ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Aydan DAĞ'a ve tez izleme komitemde yer alan değerli hocam Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca manevi desteğinin yanı sıra, bilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ'e ve değerli bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında beni her zaman destekleyen, yardımını esirgemeyen ve dostluğu ile güç veren sevgili arkadaşım Mine Begüm ALANALP'e ve manevi olarak yanımda olan bütün arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda kullandığım ilaç aktif maddenin temini için BASF Türkiye'ye, firmayla iletişime geçmeme katkı sağlayan, tüm yardımları ve desteği için Tuğçe TUĞLU YENİGÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tüm hayatım boyunca yanımda olan, manevi desteklerini her zaman hissettiğim, en büyük destekçim olan aileme emeklerinden ve hayatıma kattıklarından dolayı sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ağustos 2024

Nurcan SİVRİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI.....	ii
BEYAN	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ.....	xiii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xiv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	3
2. 1. TRANSDERMAL İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER	3
2.1.1. Transdermal İlaç Taşıyıcı Sistem Bileşenleri.....	6
2.1.2. Transdermal İlaç Taşıyıcı Sistem Türleri.....	7
2.2. BASINCA DUYARLI YAPIŞTIRICILAR.....	8
2.2.1. Transdermal İlaç Taşıyıcı Sistemlerinde Kullanılan Basınca Duyarlı Yapıştırıcılar	10
2.2.2. Basınca Duyarlı Yapıştırıcıların Üretim Yöntemleri	15
2.3. TRANSDERMAL YAMA TASARIMINDA KULLANILAN BASINCA DUYARLI YAPIŞTIRICILARLA İLGİLİ LİTERATÜRDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR	17
3. YÖNTEM	21
3.1. KİMYASAL MALZEMELER	21
3.2. COC ESASLI BASINCA DUYARLI YAPIŞTIRICI HAZIRLAMA	25
3.3. MORFOLOJİK ANALİZ	27
3.4. YAPIŞKANLIK TESTİ.....	27
3.5. VİSKOELASTİK TESTLER	28
3.6. ISIL ANALİZ	29

3.7. COC ELASTOMER ESASLI TRANSDERMAL YAMA HAZIRLAMA	29
3.8. FTIR ANALİZİ.....	30
3.9. İLAÇ SALIM TESTİ.....	31
4. BULGULAR	33
4.1. BİLEŞENLER ARASI UYUMLULUĞUN TEORİK ANALİZİ	33
4.2. ERİYİK HARMANLAMA YÖNTEMİYLE COC ELASTOMER ESASLI PSA FİLM HAZIRLAMA	35
4.3. COC ESASLI PSA'LARIN MORFOLOJİK ANALİZLERİ.....	39
4.4. COC ESASLI PSA'LARIN YAPIŞMA ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ	43
4.5. COC ESASLI PSA'LARIN KATI-HAL VİSKOELASTİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ	50
4.5.1. Sıcaklık Taraması.....	50
4.5.2. Frekans Taraması	55
4.6. ISIL ANALİZ	60
4.7. COC ELASTOMER ESASLI TRANSDERMAL YAMA HAZIRLAMA	65
4.7.1. İlaç-PSA Matrisinin Uyumluluğunun Teorik Analizi.....	66
4.7.2. Transdermal Yamaların Morfolojik Analizi	67
4.7.3. Transdermal Yamaların Yapışma Özellikleri	69
4.7.4. Transdermal Yamaların Katı-Hal Viskoelastik Özellikleri.....	70
4.7.5. Transdermal Yamaların Isıl Özellikleri.....	72
4.7.6. Transdermal Yamaların FTIR Analizi	74
4.7.7. Transdermal Yamalarda İlaç Salım Çalışması	78
4.7.8. İlaç Salım Kinetiği	81
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
KAYNAKLAR.....	99
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	107
ETİK KURUL İZİN YAZISI	108
KURUM İZNİ YAZILARI.....	109
ÖZGEÇMİŞ	110

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Transdermal ilaç taşıyıcı sistem türleri ve bileşenleri (Sanjay ve diğ., 2011).	6
Şekil 3.1: Sikloolefin kopolimerin (COC) kimyasal yapısı.	21
Şekil 3.2: PSA formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcıların kimyasal formülleri.	24
Şekil 3.3: PSA film hazırlanmasında kullanılan katı hammaddeler [A: COC elastomer, B: Rosin reçine (RE), C: Sikloalifatik hidrokarbon reçinesi (C5)].....	24
Şekil 3.4: Kap tipi eriyik harmanlama cihazı (internal mixer).....	25
Şekil 3.5: Tekstür analiz cihazı ve PSA filmlerin yapışma test fotoğrafları.	27
Şekil 3.6: Basınca duyarlı yapışkan filme bağlanma ve ayrılma sırasında basma plakasının hareketi.	28
Şekil 3.7: DMA test fotoğrafı.	29
Şekil 3.8: İbuprofenin kimyasal yapısı.....	30
Şekil 3.9: Franz difüzyon hücresi bölümleri.	31
Şekil 3.10: Çalışmada kullanılan Franz difüzyon hücresi.....	32
Şekil 4.1: Ağ. %50-50 oranında hazırlanan COC/L-SBR harmanının karıştırma prosesine ait fotoğraflar.....	35
Şekil 4.2: Ağ. %50-50 oranında hazırlanan COC/PIB harmanının karıştırma prosesine ait fotoğraf.....	36
Şekil 4.3: Farklı sıvı yapışkanlaştırıcılar ile ağ. %50-50 oranında hazırlanan PSA filmlerin fotoğrafları (A: L-SBR, B:L-IR, C:PIB, D:PI-g-MAh).	36
Şekil 4.4: Farklı sıvı yapışkanlaştırıcılar ile plastikleştirici ilavesiz ve ilaveli hazırlanan PSA filmlerin fotoğrafları (Sol A: 50C-50L-IR, Sol B: 50C-40L-IR-10WO) (Sağ A: 50C-50PIB, Sağ B: 50C-40PIB-10WO)	37
Şekil 4.5: COC ve COC/RE elastomer esaslı PSA filmlerin fotoğrafları (A: COC, B: 50C-50RE, C: 40C-50RE-10WO, D: 35C-50RE-15WO, E:30C-50RE-20WO, F: 25C-50RE-25WO).....	38

Şekil 4.6: COC ve COC/C5 elastomer esaslı PSA filmlerin fotoğrafları (A: COC, B: 50C-50C5, C: 40C-50C5-10WO, D: 35C-50C5-15WO, E:30C-50C5-20WO, F: 25C-50C5-25WO).....	38
Şekil 4.7: A: 50C-50L-SBR ve B: 50C-50PI-g-MAh harmanı ile hazırlanan filmlerin optik mikroskop fotoğrafları (büyütme oranı x40).....	39
Şekil 4.8: A: 50C-50L-IR ve B: 50C-40L-IR-10WO harmanı ile hazırlanan filmlerin optik mikroskop fotoğrafları (büyütme oranı x40).....	39
Şekil 4.9: A: 50C-50PIB ve B: 50C-PIB-10WO harmanı ile hazırlanan filmlerin optik mikroskop fotoğrafları (büyütme oranı x40).....	39
Şekil 4.10: Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan farklı bileşimlerdeki filmlerin mikroskop görüntüleri (büyütme oranı x10).	41
Şekil 4.11: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan farklı bileşimlerdeki filmlerin mikroskop görüntüleri (büyütme oranı x10).	42
Şekil 4.12: Yapışma test grafiği ve parametreleri.	43
Şekil 4.13: Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin sabit kuvvetle farklı basma sürelerindeki yapışma kuvveti ölçüm grafikleri.	46
Şekil 4.14: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin sabit kuvvetle farklı basma sürelerindeki yapışma kuvveti ölçüm grafikleri.	46
Şekil 4.15: Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin farklı basma kuvveti ve sürelerindeki yapışma kuvveti değerleri.	47
Şekil 4.16: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin farklı basma kuvveti ve sürelerindeki yapışma kuvveti değerleri.	47
Şekil 4.17: Yapışkanlaştırıcı (RE) ve plastikleştirici ilavesi ile COC elastomerin yapışma kuvvetinin artışı.....	49
Şekil 4.18: Yapışkanlaştırıcı (C5) ve plastikleştirici ilavesi ile COC elastomerin yapışma kuvvetinin artışı.....	49
Şekil 4.19: İki farklı yapışkanlaştırıcının aynı bileşimdeki COC elastomer esaslı PSA filmin farklı basma sürelerindeki yapışma kuvvetine etkilerinin karşılaştırılması.	50
Şekil 4.20: Plastikleştirici miktarının COC elastomer esaslı filmlerin depolanan modül (E')-sıcaklık eğrilerine etkisi.	51
Şekil 4.21: Plastikleştirici miktarının COC elastomer esaslı filmlerin kayıp modül (E'')-sıcaklık eğrilerine etkisi.	51
Şekil 4.22: Plastikleştirici miktarının COC elastomer esaslı filmlerin tanδ -sıcaklık eğrilerine etkisi.	52

Şekil 4.23: İki farklı yapışkanlaştırıcı (RE ve C5) ile aynı bileşimde hazırlanmış COC elastomer esaslı PSA filmlerin depolanan modül (E')-sıcaklık eğrileri.....	54
Şekil 4.24: İki farklı yapışkanlaştırıcı (RE ve C5) ile aynı bileşimde hazırlanmış COC elastomer esaslı PSA filmlerin kayıp modül (E'')-sıcaklık eğrileri.....	54
Şekil 4.25: İki farklı yapışkanlaştırıcı (RE ve C5) ile aynı bileşimde hazırlanmış COC elastomer esaslı PSA filmlerin $\tan\delta$ -sıcaklık eğrileri.....	55
Şekil 4.26: COC elastomer esaslı bir PSA filmin depolanan modül eğrilerinin farklı frekanslarda sıcaklığa bağlı değişimi.	56
Şekil 4.27: Yapışkanlaştırıcı olarak RE ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin oda sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.....	56
Şekil 4.28: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin oda sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.....	57
Şekil 4.29: Yapışkanlaştırıcı olarak RE ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin deri sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.....	58
Şekil 4.30: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin deri sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.....	59
Şekil 4.31: COC ve ağ. %20 oranında plastikleştirici içeren filmin erime pikleri.	60
Şekil 4.32: COC ve ağ. %20 oranında plastikleştirici içeren filmin kristallenme pikleri.....	61
Şekil 4.33: COC, yapışkanlaştırıcı (RE) ve 50C-50RE harmanının erime pikleri.....	62
Şekil 4.34: COC, yapışkanlaştırıcı (C5) ve 50C-50RE harmanının erime pikleri.	62
Şekil 4.35: COC ve RE yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin erime pikleri.	63
Şekil 4.36: COC ve RE yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin kristallenme pikleri.....	63
Şekil 4.37: COC ve C5 yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin erime pikleri.	64
Şekil 4.38: COC ve C5 yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin kristallenme pikleri.....	64

Şekil 4.39: PSA ve DIA matris tip transdermal filmlerin (a) pres sonrası, (b) 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası fotoğrafları (A: 30C-50C5-20WO, B: 30C-50C5-20WO-2IBU, C: 30C-50C5-20WO-4IBU, D: 30C-50C5-20WO-6IBU, E: 30C-50C5-20WO-10IBU).	65
Şekil 4.40: Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin oda sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.71	
Şekil 4.41: Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin deri sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.	71
Şekil 4.42: PSA film, ibuprofen ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin erime pikleri	72
Şekil 4.43: PSA ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin kristallenme pikleri.	73
Şekil 4.44: İbuprofen ve ibuprofen-parafinik yağ fiziksel karışımının erime ve kristallenme endotermi.	74
Şekil 4.45: COC'nin FTIR spektrumu.	75
Şekil 4.46: COC, C5 hidrokarbon reçinesi, parafinik yağ (WO) ve 30C-50C5-20WO formülasyonundaki PSA filmin FTIR spektrumları.....	75
Şekil 4.47: İbuprofenin (IBU) FTIR spektrumu.	77
Şekil 4.48: PSA matris (30C-50C5-20WO), ibuprofen ve ibuprofen yüklenmiş yapışkan transdermal filmlerin FTIR spektrumları.	77
Şekil 4.49: İbuprofenin PBS çözeltisindeki (pH 7.4) kalibrasyon doğrusu.	78
Şekil 4.50: 6 phr oranında ibuprofen yüklenen 30C-50C5-20WO-6IBU kod.lu transdermal filmin Franz difüzyon hücresinden ibuprofen salımı sırasında belirli aralıklarla alınan örneklerin UV spektrumu.....	79
Şekil 4.51: Farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin Franz difüzyon hücresinden salım performansı.	80
Şekil 4.52: Sıfırıncı dereceden ilaç salım kinetiği grafiği.....	84
Şekil 4.53: Birinci dereceden ilaç salım kinetiği grafiği.....	84
Şekil 4.54: Higuchi modeline dayalı ilaç salım kinetiği grafiği.	85
Şekil 4.55: Korsmeyer-Peppas modeline dayalı ilaç salım kinetiği grafiği.	85

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: DIA matrisi ve rezervuar tipi yamaların özellikleri (Banerjee ve diğ., 2014).	7
Tablo 2.2: Genel PSA polimer sınıfları (Feldstein ve diğ., 2015).	9
Tablo 2.3: TİTS’lerde PSA olarak kullanılan polimerlerin camsı geçiş sıcaklığı (Liu, 2023)..	9
Tablo 3.1: PSA formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcılar.	22
Tablo 3.2: Hazırlanan örneklerin kodları ve bileşimleri.	26
Tablo 4.1: PSA formülasyonunda kullanılan bileşenlerin Hansen çözünürlük parametreleri (MPa) ^{1/2}	34
Tablo 4.2: RE ile hazırlanan COC elastomer esaslı PSA’ların yapışma değerleri.	44
Tablo 4.3: C5 ile hazırlanan COC elastomer esaslı PSA’ların yapışma değerleri.	45
Tablo 4.4: DIA tip transdermal yama formülasyonunda kullanılan bileşenlerin Hansen çözünürlük parametreleri (MPa) ^{1/2}	67
Tablo 4.5: PSA (30C-50C5-20WO) ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş 30C-50RE-20WO bileşimindeki filmlerin mikroskop görüntüleri.	68
Tablo 4.6: PSA (30C-50C5-20WO) ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş 30C-50RE-20WO bileşimindeki filmlerin yapışma değerleri.	69
Tablo 4.7: Farklı oranlarda ibuprofen yüklü DIA tip transdermal yamaların ilaç salım performansına ilişkin hesaplanan karakteristik özellikler.	80
Tablo 4.8: Korsmeyer-Peppas denklemindeki salım üssü (n) değerine bağlı olarak polimerik filmlerin ilaç salım mekanizmalarının belirlenmesi.	83
Tablo 4.9: Sıfırıncı ve birinci derece ilaç salım kinetik modellerinin parametreleri.	86
Tablo 4.10: Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetik modellerinin parametreleri	86
Tablo 5.1: Tez çalışmasında hazırlanan ibuprofen yüklü DIA tip transdermal yamalardan ilaç salım performansının literatürde yapılan çalışmalar ile karşılaştırılması.	95

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
E'	: Depolanan modül
E''	: Kayıp modül
J	: Difüzyon akısı
k_0	: Sıfırıncı dereceden ilaç salım hız sabiti (saat ⁻¹)
k_1	: Birinci dereceden ilaç salım hız sabiti (saat ⁻¹)
k_H	: Higuchi ilaç salım hız sabiti (saat ^{-1/2})
k_{KP}	: Korsmeyer-Peppas ilaç salım hız sabiti (saat ⁻ⁿ)
M_w	: Molekül ağırlığı
n	: Salım üssü
Q	: Kümülatif ilaç salım miktarı
Q_0	: Başlangıç anında çözeltideki kümülatif salınan ilaç yüzdesi
Q_t	: t anında kümülatif salınan ilaç yüzdesi
t	: Zaman (saat)
$\tan\delta$	: Faz farkı
T_g	: Camsı geçiş sıcaklığı
X_c	: Kristallik derecesi
R^2	: Korelasyon katsayısı
δ_T	: Hansen çözünürlük parametresi
δ_D	: Dispersive etkileşim
δ_P	: Polar etkileşim
δ_{HB}	: Hidrojen bağı etkileşimi

Kısaltmalar	Açıklama
API	: İlaç aktif madde
C5	: C5 hidrokarbon reçine
COC	: Siklo-olefin kopolimer
DBS	: Dibütil sebakat
DIA	: İlaçlı yapışkan yama (drug-in-adhesive)
DMA	: Dinamik mekanik analiz
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetri
ESIS	: Epokside SIS reçinesi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HMPA	: Sıcakta eriyen basınca duyarlı yapıştırıcı (hot melt pressure sensitive adhesive)
IBU	: İbuprofen
L-IR	: Poliizopren homopolimer
L-SBR	: Stiren-bütadien random kopolimer
NR	: Doğal kauçuk
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
PEG	: Poli (etilen glikol)
PIB	: Poliizobütilen
PI-g-MAh	: Poliizopren-g-maleik anhidrit
PHR	: Parts per hundred
PSA	: Basınca duyarlı yapıştırıcı (pressure sensitive adhesive)
PPG	: Polipropilen glikol
RE	: Hidrojenlenmiş rosin reçine
RLPO	: Poli(etilakrilat-ko-metilmetakrilat-ko-trimetilamonyumetilmetakrilat klorür)
SEBS	: Polistiren-b-poli(etilen-r-bütilen)-b-polistiren
SIS	: Stiren- izopren-stiren blok kopolimer
TEC	: Trietil sitrat
WO	: Parafinik yağ (White oil)
TDS	: Teknik bilgi formu
TİTS	: Transdermal ilaç taşıyıcı sistem

ÖZET

[DOKTORA TEZİ]

[TRANSDERMAL İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN BASINCA DUYARLI YAPIŞKAN ve ELASTOMERİK FİLMLEİN HAZIRLANMASI]

[Nurcan SİVRİ]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler, Doktora Programı

[Danışman : Prof. Dr. Ali DURMUŞ

II. Danışman : Prof. Dr. Aydan DAĞ]

[Bu tez çalışmasında, hem basınca duyarlı yapıştırıcı (PSA) olarak hem de transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerde (TİTS) kullanım potansiyeli ve performansı incelenmemiş olan, yeni nesil siklo-olefin kopolimer (COC) elastomerin baz polimer olarak kullanıldığı transdermal ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Siklo-olefin kopolimer (COC); FDA onaylı, medikal ve gıda kullanımına uygun, biyouyumlu bir termoplastiktir. Tez çalışması, elastomer COC'nin PSA olarak kullanımı için harman yapılı formülasyon ve film geliştirme ve bu filmlerin ilaç salım özelliğinin araştırılması olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Tez çalışmasının ilk basamağında; COC elastomere, farklı tip ve oranlarda yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici ilavesi ile oda koşullarında yapışma özelliğine sahip PSA filmler eriyik harmanlama yöntemiyle hazırlanmıştır. Geliştirilen COC esaslı basınca duyarlı yapışkan filmlerin morfolojik, yapışma, viskoelastik ve ısıl özellikleri bileşime bağlı olarak karakterize edilmiştir. Karakterizasyon çalışmaları sonucunda düşük T_g değerlerine sahip, esnek ve yumuşak COC elastomer esaslı harman yapılı PSA filmler elde edilmiştir. Hazırlanan formülasyonların PSA olarak kullanılabilmesi için en önemli kriter olan, oda sıcaklığındaki elastik modül değerinin Dahlquist kriterini (0,3 MPa) sağladığı dinamik mekanik analiz (DMA) cihazında yapılan testler ile belirlenmiştir. Tez çalışmasının ikinci basamağında; optimize edilen formülasyona, model ilaç olarak lipofilik bir molekül olan ibuprofen, eriyik harmanlama yöntemiyle yüklenmiş ve tek katmanlı transdermal ilaç taşıyıcı sistem (DIA tip transdermal yama) hazırlanmıştır. Hazırlanan COC elastomer esaslı transdermal filmlerin ilaç salım özellikleri Franz difüzyon hücresinde gerçekleştirilmiş ve TİTS'lerin ilaç salım hızı ve etkinliği UV spektrofotometre cihazıyla gerçekleştirilen analizler ile kantitatif olarak belirlenmiştir. İlaç salım çalışmalarından elde

edilen deneysel verilere, çeşitli kinetik modeller (sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas) uygulanarak TİTS'lerin ilaç salım kinetikleri incelenmiştir. Higuchi ve Korsmeyer-Peppas model denklemlerinin korelasyon katsayıları (R^2) birbirlerine oldukça yakın ve diğer model denklemlerinden daha yüksek olduğu için ilaç salım verileri için uygun modeller oldukları değerlendirilmiştir. Higuchi ve Korsmeyer-Peppas model denklemlerine göre, farklı oranlarda ibuprofen yüklenen TİTS'lerin, Fickian difüzyon kontrollü salım mekanizmasına uygun salım davranışı gösterdikleri belirlenmiştir. Sonuç olarak; bu tez çalışmasıyla TİTS'lerde basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılan polimerlere alternatif olabilecek özgün kimyasal yapı ve fiziksel özelliklere sahip, elastomerik yapıda yeni nesil bir poliolefin kopolimerin kullanımıyla DIA-tip transdermal yamaların formülasyon ve üretim süreç bilgileri geliştirilmiştir. |

Ağustos 2024 , |130| sayfa.

Anahtar kelimeler: |Siklo-olefin kopolimer, Basınca duyarlı yapıştırıcı, Transdermal ilaç taşıyıcı sistemi, Elastomerik film |

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

PREPARATION OF PRESSURE SENSITIVE ADHESIVE AND ELASTOMERIC FILMS FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY APPLICATIONS

Nurcan SİVRİ

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Programme of Chemical Technologies

Supervisor : Prof. Dr. Ali DURMUŞ

Co-Supervisor: Prof. Dr. Aydan DAĞ

In this thesis study, a transdermal drug delivery system was developed using new generation cyclo-olefin copolymer (COC) elastomer as the base polymer, which has not been investigated for its potential and performance in both pressure sensitive adhesives (PSA) and transdermal drug delivery systems (TDDS). Cyclo-olefin copolymer (COC) is an FDA approved, biocompatible thermoplastic suitable for medical and food use. The thesis study consists of two parts: blending formulation and film development for the use of elastomer COC as PSA and investigation of drug release properties of these films. In the first step of the thesis study; PSA films with adhesion properties under room conditions were prepared by melt blending method by adding different types and ratios of tackifiers and plasticizers to COC elastomer. Morphological, adhesion, viscoelastic and thermal properties of the developed COC based pressure sensitive adhesive films were characterized depending on the composition. As a result of characterization studies, low T_g values, flexible and soft COC elastomer-based PSA films were obtained. The most important criterion for the prepared formulations to be used as PSA was determined by the tests performed on the dynamic mechanical analysis (DMA) device, where the elastic modulus value at room temperature met the Dahlquist criterion (0.3 MPa). In the second step of the thesis study; ibuprofen, a lipophilic molecule, was loaded into the optimized formulation by melt blending method and a single layer transdermal drug delivery system (DIA type transdermal patch) was prepared. The drug release properties of the prepared COC elastomer based transdermal films were performed in the Franz diffusion cell and the drug release rate and efficiency of TDDS were quantitatively determined by the analyzes performed

with the UV spectrophotometer device. Various kinetic models (zero-order, first-order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas) were applied to experimental data obtained from drug release studies to investigate the drug release kinetics of TDDS. Since the correlation coefficients (R^2) of the Higuchi and Korsmeyer-Peppas model equations were quite close to each other and higher than the other model equations, they were evaluated as suitable models for drug release data. According to the Higuchi and Korsmeyer-Peppas model equations, it was determined that TDDS loaded with ibuprofen at different rates showed release behavior suitable for the Fickian diffusion-controlled release mechanism. In conclusion, with this thesis study, the formulation and production process information of DIA-type transdermal patches were developed by using a new generation polyolefin copolymer with a unique chemical structure and physical properties that can be an alternative to the polymers used as pressure-sensitive adhesives in TDDS. |

August 2024, | 130 | pages.

Keywords: | Cyclo-olefin copolymer, Pressure sensitive adhesive, Transdermal drug delivery system, Elastomeric film |

1. GİRİŞ

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler (TİTS) deri aracılığıyla ilaç aktif bileşenleri vücuda iletmek amacıyla tasarlanmış, oral ve parenteral (enjeksiyon ile) yolla ilacın vücuda gönderildiği sistemlere alternatif olarak geliştirilmişlerdir. Transdermal yama olarak da bilinen TİTS'ler, ağrısız, cilt yapısını bozmadan ilaçları deri yoluyla ileten ve ağızdan ilaç verilmesinin neden olabileceği karaciğer hasarı gibi yan etkileri en aza indiren kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Yama tasarımına bağlı olarak transdermal yamalar genel olarak iki farklı sistem tipine ayrılabilir: rezervuar yama ve matris yama. Matris sistemin bir türü olan ilaçlı yapışkan yamalar (DIA, *drug-in-adhesive*), basit yapı ve kolay uygulama prosedürü dahil olmak üzere çeşitli avantajlara sahip olduğu için TİTS 'de yaygın olarak kullanılmaktadır (Bird ve Ravindra, 2020).

Transdermal yamanın temel tasarımı, formülasyonu dış ortamdan koruyan bir destek tabakası, ilacı içeren ve salımını kontrol eden bir yapışkan matris ve yamanın uygulanmasından önce soyulan koruyucu bir astar içermektedir (Wokovich ve diğ., 2010). Genellikle yapışkan matrisler, hafif basınç altında basit temasla cilt yüzeyine yapışabilen ve herhangi bir kalıntı bırakmadan soyulabilen yumuşak termoplastik polimerik malzemelerden yapılırlar ve basınca duyarlı yapıştırıcılar (PSA) olarak tanımlanmaktadır (Cilurzo ve diğ., 2008). Basınca duyarlı yapıştırıcılar genel olarak elastomerik bir polimer, yapışkanlaştırıcı reçine, plastikleştirici ve gerekirse istenilen özelliklere göre dolgu maddeleri ve antioksidanlardan oluşmaktadırlar. Basınca duyarlı yapıştırıcılar, özellikle DIA matris tip TİTS'de son ürünün kalitesi için oldukça önemlidir ve TİTS'nin yapıştırıcı özellikleri sistem tasarımında hayati bir rol oynamaktadır. PSA'lar, yamanın cilde yapışmasına yardımcı olmak, ilaç aktif bileşen ve diğer yardımcı maddeler için taşıyıcı görevi görmek ve ilaç salım sürecini kontrol etmek gibi çeşitli işlevlere sahiptirler (Lobo ve diğ., 2016). Bu nedenle PSA'lar, TİTS'nin güvenilirliği, etkinliği ve kalitesi için oldukça önemli ve kritik bir bileşen olarak değerlendirilmektedir (Nan ve diğ., 2024).

Tez kapsamında yürütülen çalışmalarla, elastomer özellikte yeni bir kopolimerin kullanımıyla, basınca duyarlı yapışkan filmlerin hazırlanması, elde edilen filmlerin başta yapışma özellikleri olmak üzere bazı fiziksel özelliklerinin belirlenmesi ve transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanım potansiyelleri incelenmiştir. Tez çalışmalarında deneysel ağırlıklı olarak; (i)

formülasyon tasarımı, (ii) bileşim ve üretim süreci geliştirme ve (iii) yapı-özellik ilişkileri konusunda yoğunlaşmıştır.

Tez çalışmasında kullanılan elastomer kopolimer; poliolefin esaslı “sikloolefin rastgele kopolimeri (COC)’dir”. Tez çalışmasının temel amacı ve en özgün yanı; hem basınca duyarlı yapıştırıcı olarak hem de transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanım potansiyeli ve performansı henüz incelenmemiş olan, yeni nesil COC elastomerin baz polimer olarak kullanılacağı ilaç taşıyıcı sistemin hazırlanmasıdır. Transdermal uygulamalar için COC’lerin en önemli üstünlüğü, bu polimerlerin medikal ve gıda kullanımına uygun ve FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) onaylı termoplastikler olmasıdır. Şimdiye kadar, daha çok ambalaj ve mühendislik plastikleri alanındaki uygulamalarda incelenen COC’ler, elastomer özellikler gösteren yeni tiplerinin geliştirilmesi ve ticarileşmesi ile çok farklı uygulama alanlarında da kullanım potansiyeline sahip olacaktır. Tez çalışmaları ile geliştirilen COC esaslı transdermal sistemler, malzeme yeniliği açısından literatürde ilk defa incelenmiştir.

Transdermal yamalar eriyik harmanlama yöntemi ile hazırlanmıştır. Transdermal yama üretiminde, eriyik şekillendirme süreçlerinin kullanılması, uygulama kolaylığı, hızlı ve seri üretim, çözücü kullanılmaması, ilaç aktif bileşenin yapışkan matris içinde etkin olarak dağıtılabilmesi ve büyük ölçekte sürekli ve tekdüze (*uniform*) yapılı malzeme üretilebilmesi gibi birçok üstünlüğe sahiptir. Bu çalışmada, eriyik harmanlama yöntemi ile ilaç aktif bileşen doğrudan yapışkan elastomer matris içinde dağıtılmış ve tek katmanlı yapıda (DIA tip) transdermal ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır.

Geliştirilen COC esaslı basınca duyarlı yapışkan filmlerin ve DIA tip transdermal yamaların morfolojik, yapışma, katı-hal viskoelastik ve ısı özellikleri karakterize edilmiştir. Hazırlanan COC elastomer esaslı yamaların ilaç salımı Franz difüzyon hücresinde gerçekleştirilmiş ve ilaç salım hızı ve etkinliği UV spektroskopideki tanımlama metoduyla kantitatif olarak belirlenmiştir. Ayrıca, ilaç salım çalışmalarından elde edilen veriler çeşitli ilaç salım kinetik modellerine uygulanmıştır. Sonuç olarak, yeni tip basınca duyarlı yapışkan film ve transdermal yamaların üretimi için “film yapısı / bileşimi” ve “ilaç salım hızı / süresi / etkinliği” arasındaki ilişkiler ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2. 1. TRANSDERMAL İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler, özellikle ağızdan verilemeyen veya ağız yoluyla alındığında ilacın karaciğerden geçişi sırasında fazla miktarda kayıplar yaşandığından (karaciğerden ilk geçiş etkisi) istenen etkiyi gösteremeyen etken maddelerin vücuda verilmesi amacıyla geliştirilmiş ve ilacın terapötik olarak etkili miktarını deri yoluyla vermek üzere tasarlanan kontrollü ilaç salım sistemleridir (Bartosova ve Bajgar, 2012; Zhao ve diğ., 2016). "Transdermal yama (*patch*)" olarak da bilinen transdermal ilaç taşıyıcı sistemler, temel olarak deri boyunca ilaç vermek için tasarlanan dozaj formlarıdır.

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler, sağlıklı bir cilt üzerine ilaç formülasyonu uygulayarak sistematik olarak ilacın vücuda gönderildiği ağrısız, invaziv olmayan (tedavi amacıyla derinin delinmesi veya kesilmesini gerektirmeyen, canlının bütünlüğünü bozmayan) bir yöntemdir ve bu konuda diğer geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlere göre önceliklidir.

Günümüze kadar transdermal ilaç taşıyıcı sistem tasarımı etken madde (terapötik ajan) sayısı ve çeşitliliği üzerine özellikle ağrı yönetimi, hormonal terapi, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi hastalıklarında önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Skopolamin, klonidin, nitrogliserin, nikotin, fentanil, oksibutonin, lidokain ve testosteron gibi çok sayıda etken maddenin transdermal sistem ile ilaç salımı başarıyla gerçekleştirilmiştir (Güngör ve diğ., 2012) ve farklı etken maddelerin transdermal yolla vücuda verilme çalışmaları hız kazanmıştır.

Cilt üzerinden ilacın vücuda verilme tekniğinin sıklıkla kullanılan oral ve parenteral uygulama yöntemleri gibi çeşitli uygulama yollarının yerine başarılı bir alternatif olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, hala tam potansiyelini kullanmaktan uzaktır ve temel TİTS tercihen lipofilik karakterde ve küçük dozlarda ilaç vermekte kullanılmaktadır. Bununla birlikte, TİTS tekniklerinde ve uygulama cihazlarının keşfinde zaman içinde kaydedilen ilerlemeler hem lipofilik ve hidrofilik hem de amfifilik ilaçların, bazen penetrasyon arttırıcıların ve yeni fiziksel uygulama tekniklerinin yardımıyla transdermal olarak ilaç salımını sağlamıştır. Ayrıca doz seviyeleri geleneksel ilaç taşıyıcı sistem seçeneklerine kıyasla hala rekabetçi değildir. Ancak

yenilikçi yaklaşımların ortaya çıkması ve sürekli teknolojinin gelişimi, TİTS'yi günümüzde ilaç taşıyıcı sistemler arasında en iyi rakip haline getirmiştir (Akhtar ve diğ., 2020).

Transdermal yolla ilaç uygulamasının diğer geleneksel ilaç salım yollarına (oral, parenteral) göre birçok avantajı bulunmaktadır ve bu avantajlar aşağıda sıralanmıştır.

- Transdermal ilaçlar hastaların kendi kendilerine uygulayabilecekleri güvenli, rahat ve ağrısız bir tedavi sağlar.
- İlaç kullanım süresini hatırlamayan veya fazla doz alan bilinçsiz hastaların gerekli dozda ilaç almaları için uygundur.
- Kronik ağrı ve sigara bırakma tedavisinde olduğu gibi, özellikle uzun süreli tedavi gerektiren hastalıklarda verimlidir.
- İlaç tedavisi, transdermal yamanın deri yüzeyinden çıkarılmasıyla hızla sonlandırılabilir.
- Uzun süreli tedavi tek bir uygulama ile sağlanabilir, bu sayede daha sık doz ilaç uygulamasına ihtiyaç duyan diğer dozaj formlarına göre daha avantajlıdır. Örneğin, transdermal klonidinin uygulanma süresi 7 gündür.
- İlacın karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden kaçınarak biyoyararlanımı artırır. Bir başka deyişle; ilaç, sistemik dolaşıma ulaşmadan önce emilim süreci sırasında karaciğerdeki ilaç metabolizmasından dolayı konsantrasyonu büyük ölçüde azalır. Örneğin; nitrogliserin gibi oral yolla alındığında hızla metabolize olan ilaçlarda ilk geçiş etkisinden korunmak için transdermal yöntem uygulanır.
- Dar terapötik endeksi olan ilaçlarda plazmada sabit ilaç konsantrasyonu sağlayarak toksik etki riskini en aza indirir.
- Transdermal sistem, ilaç aktif bileşenin oral yolla alındığında oluşabilecek sindirim sistemindeki yan etkilerini ve ilacın midede bozunmasını önler.
- Oral yolla uygulandığında kusma ve ishal gibi şikayetlere neden olan ilaçlarda oral yolla tedavi yerine transdermal yöntem uygulanabilir.

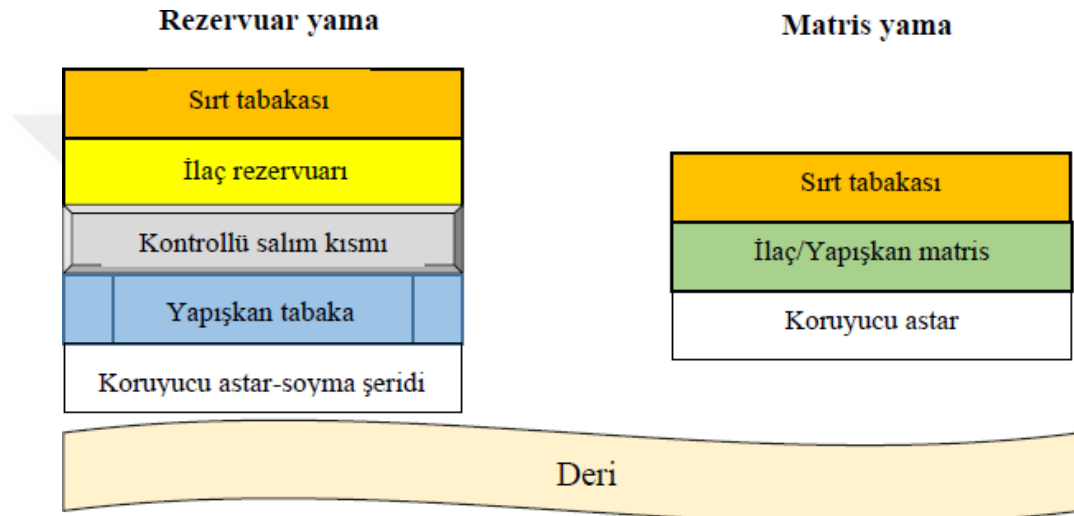
- Transdermal sistemler, diğer tedavilerle kıyaslandığında genellikle ucuz ve ekonomiktir, çünkü yamalar 1 ile 7 günlük ilaçları sunmak için tasarlanmıştır (Prausnitz ve Langer, 2008; Sachan ve Bajpai, 2013; Tiwari ve diğ., 2013).

Transdermal sistemlerin yukarıda bahsedilen avantajlarına rağmen bazı dezavantajları da bulunmaktadır ve bu dezavantajlar aşağıda listelenmiştir.

- Transdermal yamanın yapışkanlığının dolayısıyla deri temasının uzun süre sağlanamamasına bağlı olarak ilaç salımı kontrollü bir şekilde gerçekleşmemektedir.
- Deri geçirgenliği zayıf olduğundan sadece sınırlı sayıda ilacın transdermal olarak uygulanması mümkündür.
- Günlük ilaç dozu 10-25 mg / gün'den fazla ise transdermal uygulama zordur. Transdermal uygulama için günlük ilaç dozu 5 mg / gün' den daha az olması tercih edilir.
- Transdermal yamanın yapıştırıldığı uygulama yerinde ilaç veya formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerden dolayı kaşıntı, kızarıklık, alerji ve lokal ödem gibi tahrişler oluşabilir.
- Derinin bariyer fonksiyonu, vücudun bir bölgesinden diğerine, kişiden kişiye ve yaşa göre değişir.
- Transdermal terapötik sistem, iyonik ilaçlar için uygun değildir.
- Yüksek molekül büyüklüğüne (> 1000 Dalton) sahip ilaçlar derinin gözeneklerinden geçemeyecekleri için transdermal olarak vücuda verilememektedir (Prausnitz ve Langer, 2008; Sachan ve Bajpai, 2013; Tiwari ve diğ., 2013).

2.1.1. Transdermal İlaç Taşıyıcı Sistem Bileşenleri

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler, genel olarak bir ilaç deposu veya bir ilaç-polimer matrisinin iki polimerik katman arasına yerleştirildiği çok tabakalı yapılardan oluşmaktadır. Nihai hedeften bağımsız olarak, bir transdermal yamanın temel tasarımı, formülasyonu dış ortamdan koruyan bir sırt tabakası (*backing layer*), ilaç aktif bileşeni içeren veya içermeyen ve salımını kontrol eden bir yapışkan (*adhesive*) matris ve transdermal yama uygulanmadan önce soyulan koruyucu bir astar (*release liner*) içerir (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: Transdermal ilaç taşıyıcı sistem türleri ve bileşenleri (Sanjay ve diğ., 2011).

Geçirgen olmayan (bariyer) sırt tabakası, transdermal ilaç taşıyıcı sisteminin en dış tabakasıdır. Sistemi dış etkenlerden korur ve bütünlüğünü sağlar. Etkin madde ve diğer bileşenlerin dış ortama göçüne (*migration*) izin vermez ve sistemin esnekliğine de etki eder. Yapışkan matris; parmakla uygulanan hafif bir basınç kuvveti ile ve basit temasla cilt yüzeyine yapışabilen, herhangi bir kalıntı bırakmadan soyulabilir polimer esaslı ve ince film ya da levha (*sheet*) formunda malzemelerdir ve basınca duyarlı yapıştırıcı (*pressure sensitive adhesive, PSA*) olarak isimlendirilirler. Koruyucu tabaka ise; transdermal yamanın depolama sırasında dış ortamla temasını engelleyen, yapışkan tabakayı koruyan ve yama cilde yapıştırılacağı zaman ayrılarak uzaklaştırılan koruyucu bir astardır. Astar, ilaç taşıyıcı sistemle temasta olduğundan ilacın geçirgenliğine izin vermemelidir ve kimyasal olarak inert olmalıdır (Kandavilli ve diğ., 2002; Güngör ve diğ., 2012; Musazzia ve diğ., 2020). Transdermal tedavinin başarısı, basınca duyarlı yapıştırıcı matris, ilaç geçirmeyen sırt tabakası ve koruyucu tabaka gibi bileşenleri birleştiren iyi tasarlanmış bir formülasyonun geliştirilmesi ile sağlanmaktadır.

2.1.2. Transdermal İlaç Taşıyıcı Sistem Türleri

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemleri, genel olarak “rezervuar” yani depo tipi ve “matris sistem” olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.1).

Rezervuar tip sistemler, (i) ilaç rezervuarı, (ii) hız kontrol edici membran ve (iii) yapıştırıcı matris olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır. Tipik olarak, ilaç haznesi ilacı geçirmeyen bir sırt tabakası ve hız kontrol edici membran arasına gömülüdür ve ilaç ve yardımcı maddeleri içermektedir. İlaç, sadece mikro gözenekli hız kontrol edici membrandan salınmaktadır. İlaç aktif bileşen, ilaç haznesi bölmesinde, bir çözelti, süspansiyon veya jel formunda ya da katı bir polimer matriste dağıtılmış (*dispersed*) durumda olabilir. Transdermal yamanın deriyle temasını sağlamak için hız kontrol eden polimerik membranın dış yüzeyine ilaçla uyumlu, hipoalerjenik yapışkan bir polimer tabakası uygulanmaktadır. İlaç aktif bileşen, membrandan yapıştırıcıya geçerek deriye ulaşır.

Matris tip TİTS (*drug-in-adhesive, DIA*) üretimi ise ilacın hidrofilik veya lipofilik bir yapışkan polimer matrisi içinde dağıtılması veya çözünmesine dayanmaktadır. Yapışkan matris TİTS formülasyonunun temelini oluşturmaktadır. Bu sistemdeki yapışkan matris, kısmen üst üste binen ilaç tabakasını çevreleyerek tek bir tabaka gibi davranır.

TİTS türleri olan DIA matrisi ve rezervuar tipi yamaların özellikleri Tablo 2.1’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Monolitik bir DIA-tipi yama, ince tabakalı yapısı, boyutunun ayarlanabilir ve kullanımının daha kolay olması ayrıca kullanım konforu nedeniyle kullanıcıyı rahatsız etmemesi gibi avantajları sebebiyle hastalar tarafından daha çok tercih edilmektedir. Fakat rezervuar tip TİTS ile kıyaslandığında, DIA-tipi matrisin formülasyon, bileşim ve özelliklerini tasarlamak oldukça kompleks ve zorlu bir süreçtir (Banerjee ve diğ., 2014).

Tablo 2.1: DIA matrisi ve rezervuar tipi yamaların özellikleri (Banerjee ve diğ., 2014).

TİTS Türü	Yapı	Formülasyon	Cilt uygunluğu	Boyut ayarı	İlacın fazla salımı
DIA Matris	Basit tek tabakalı	Kompleks	Rahat	Kolay	Düşük potansiyel
Rezervuar	Kompleks çok tabakalı	Basit	Konforsuz	Zor	Hız kontrol membranının olası deformasyonu

2.2. BASINCA DUYARLI YAPIŞTIRICILAR

Basınca duyarlı yapıştırıcılar (PSA), kısa bir zaman aralığında (1-5 saniye) parmak basıncı gibi hafif bir basınç (1-10 Pa) altında uygulandığı yüzeye güçlü bir şekilde bağlanan özel bir viskoelastik polimer sınıfıdır. PSA'lar agresif ve kalıcı olarak yapışan, çok kısa sürede (birkaç saniye) farklı yüzeylere (substratlara) uygulanabilen, parmak veya el basıncının yeterli olduğu, ısı, çözücü veya su ile aktivasyona ihtiyaç duymayan, güçlü bir tutma kuvveti uygulayan ve kalıntı bırakmadan yüzeyden çıkarılabilmeleri için yeterli bir kohezif kuvvete ve esnekliğe sahip olan malzemelerdir (Banerjee ve diğ., 2014; Feldstein ve diğ., 2015). PSA'lar, yapışma esnasında deri ve yapıştırıcı ara yüzeyinde atomlar ve moleküller arası çekim kuvvetleri oluşturarak yakın teması sağlamaktadırlar. Bu temas derecesini elde etmek için, malzeme “basınca duyarlı” terimine neden olan hafif bir basınç altında deforme olabilmelidir (Benedek, 2004).

Basınca duyarlı yapıştırıcılar, deriye bağlanma aşaması (yapışkanlık) sırasında, cilt üzerinde yayılmalarını desteklemek ve hafif uygulanan bir basınç altında iyi moleküler temas oluşturmak için viskoz bir sıvı gibi davranırlar. Tersine, PSA ile deri yüzeyinin arasındaki bağın kopması (soyulma) sırasında, herhangi bir kalıntı bırakmadan tamamen çıkarılmasını sağlamak için elastik bir katı gibi davranmalıdır. Bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda PSA'nın viskoelastik özellikleri ve bu karakteristik özelliğin kuvvet ve zamana bağlı değişimi, deriye yapışmasını da kontrol etmektedir (Cilurzo ve diğ., 2012).

Literatürde, basınca duyarlı yapışkan bağın davranış özellikleri ile ilgili belirsizlikleri aydınlatmak için bazı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan en yaygın olanı “Dahlquist yapışma kriterine” göre; zamana ve sıcaklığa bağlı olarak yapışma, düşük deformasyonlardaki elastik modül ile ilişkilendirilmiş ve yapışma gözlenmeden önce yapıştırıcının elastik modülünün (*storage modulus*, G') yaklaşık olarak 3×10^5 Pa'dan (0.3 MPa) daha düşük bir değerde olması gerektiği belirtilmiştir. Bu öngörü, yapıştırıcının, bir substrat ile moleküler temasa geçmesi ve dispersif ara yüzey bağları oluşturması için yeterince akmasına izin veren en yüksek modül olarak açıklanmıştır (Benedek ve Feldstein 2008; Cilurzo ve diğ., 2012; Feldstein ve diğ., 2015).

Basınca duyarlılık tanımlaması için bir başka genel kriter de; yapıştırıcının camsı geçiş sıcaklığının (T_g) oda sıcaklığının altında olması gerektiğidir. Genel olarak, bir PSA'nın T_g değeri, baz polimere ve eklenen katkı maddelerine bağlı olarak oda sıcaklığının yaklaşık 30–70 °C altında olmalıdır. Bu gözlem ile tüm PSA'ların viskoelastik kauçuk benzeri polimerler olduğu vurgulanmaktadır (Benedek, 2004). Bu kriterlere dayanarak PSA tasarlamadaki ilk adım, yapıştırıcının T_g ve modül değerlerine göre bir polimerin ya da kompaundun seçilmesidir.

Endüstride yapıştırıcı olarak kullanılan ticari PSA'lar kendiliğinden yapışan ve yapıştırıcı modifikasyonu ile yapışan olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır ve bu sınıflandırma Tablo 2.2'de görülmektedir (Feldstein ve diğ., 2015).

Tablo 2.2: Genel PSA polimer sınıfları (Feldstein ve diğ., 2015).

Doğal olarak yapışan (kendiliğinden)	Yapıştırıcı modifikasyonu ile yapışan
Poli(alkil akrilat) kopolimerleri	Doğal kauçuk
Poli(vinil eter)ler	Poliizobütilen (PIB)
Poli(alfa-olefin)ler	Stiren-izopren blok kopolimerleri
	Stiren-bütadien blok kopolimerleri
	Stiren-bütadien rastgele kopolimerleri
	Polisiloksanlar

Günümüzde ticari olarak transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde PSA olarak kullanılan ve düşük T_g ve düşük elastik modül değeri kriterlerini sağlayan polimerler Tablo 2.3'te görülmektedir (Liu, 2023).

Tablo 2.3: TİTS'lerde PSA olarak kullanılan polimerlerin camsı geçiş sıcaklığı (Liu, 2023).

Polimer	Camsı geçiş sıcaklığı (°C)
Silikon	-90
Poliizobütilen (PIB)	-75
Doğal kauçuk (NR)	-73
Poli(etil-hekzil akrilat)	-70
Stiren-izopren-stiren kopolimeri (SIS)	-28

Transdermal ilaç taşıyıcı sistem formülasyonunda yapıştırıcının T_g ve modül değerlerine göre değişkenlik gösteren ve PSA seçiminde diğer bir öne çıkan özellik olan zincir hareketliliği (moleküler hareketlilik); hem yamanın mekanik özelliklerini hem de ilacın salım kinetiğini etkilemektedir. Amorf polimerler daha yüksek serbest hacme sahip oldukları için zincir (moleküler) hareketlilikleri daha fazladır. Zincir hareketliliğinin fazla olması, taşıyıcı polimerden ilaç difüzyonunu kolaylaştırır ve daha yüksek bir ilaç salım hızına neden olmaktadır. Bu nedenle, TİTS formülasyonunda uygun mekanik özellikler ile yeterli ilaç salım miktarı arasında bir denge sağlamak için PSA mobilitesi önem kazanmaktadır (Wang ve diğ., 2018).

2.2.1. Transdermal İlaç Taşıyıcı Sistemlerinde Kullanılan Basınca Duyarlı Yapıştırıcılar

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan PSA'lar temel olarak; bir elastomerik veya yumuşak termoplastikten oluşan baz polimer, yapışkanlaştırıcı reçine ve plastikleştiriciden oluşmaktadır. Gerekli durumlarda antioksidanlar, stabilizatörler, çapraz bağlayıcılar ve ilacın deriden geçişini artırmak için penetrasyon artırıcı kimyasallar da formülasyona dahil edilmektedir. Bir yapıştırıcının ya da PSA matrisin seçimi, yama tasarımı ve ilaç formülasyonu gibi bir dizi, birbirine bağlı ve kullanım performansını doğrudan etkileyen, göz önünde bulundurulması gereken çok sayıda faktöre dayanmaktadır. Aynı zamanda PSA'nın temel bileşeni olan baz polimer (ya da polimerlerin) seçimi, DIA tip transdermal yama tasarımında en kritik ve öncelikli konudur. Çünkü polimer, ilacın salım özelliklerini, yapışma/kohezyon dengesini, ürünün stabilitesini ve diğer ürün bileşenlerinin deri yüzeyi ile uyumluluğunu etkilemektedir. Bu yüzden TİTS'nde kullanılan baz polimerler, PSA'ların ana performansı üzerindeki büyük etkileri nedeniyle üzerinde yoğun olarak çalışılan araştırma ve geliştirme konularındandır.

2.2.1.1. Baz Polimerler

Genel olarak transdermal yama tasarımında basınca duyarlı yapıştırıcı formülasyonunda baz polimer olarak akrilik kopolimerler, poliizobütilen (PIB), silikon ve stiren-izopren-stiren blok kopolimer (SIS) yaygın olarak kullanılmaktadır.

- **Poliakrilat**

Akrilik bazlı basınca duyarlı yapıştırıcılar, genellikle yapışkanlaştırıcı reçinelere ihtiyaç duymadan akrilik asidin yüksek alkil esterlerinden üretilmektedir ve mükemmel fiziksel özelliklere sahiptirler (Czech ve Kowalczyk, 2011). Doğası gereği kendiliğinden yapışma özelliğine sahip olan akrilik basınca duyarlı yapıştırıcılarda, akrilik polimerlerin bileşimi, yumuşak (düşük T_g) ve sert (yüksek T_g) monomerlerin yanı sıra polimer zincirine dahil edilen fonksiyonel monomerlerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Yumuşak monomer olarak 2-etilhekzil akrilat ve bütül akrilat; polimere kohezif güç vermesi için sert monomer olarak vinil asetat ve metil metakrilat ve yüksek polarite ve yapışma için ıslatma özelliklerini etkileyen fonksiyonel monomerler (akrilik asit ve 2-hidroksietil akrilat) kullanılmaktadır (Banerjee ve diğ., 2014).

Monomer bileşimi ve polimerin molekül ağırlığı, PSA'nın birçok özelliği üzerinde etkin bir role sahiptir. Yapışkanlaştırıcı reçineler ve antioksidanlar gibi katkı maddesi kullanılmayan akrilik PSA'lar, cildi daha az tahriş eder ve sıklıkla tıbbi uygulamalarda tercih edilir. Ancak birçok ticari akrilik PSA, yapışkanlaştırıcılar, antioksidanlar, pigmentler ve dolgu maddeleri gibi diğer bileşenlerle formüle edilmektedir. Yapışkanlaştırıcı reçine içeren modifiye akrilik PSA'ların ani yapışma (*tack*) ve adezyon seviyesi artarken solventlere, plastikleştiricilere ve yüksek sıcaklıklara karşı direnci azalmaktadır. Ayrıca kauçuk bazlı PSA'larla karşılaştırıldığında üstün çevresel stabiliteye sahip ve oksidasyona daha dirençlidir. Akrilik PSA'lar solvent bazlı, sulu ortamda disperse edilerek ve sıcak eriyik harmanlama yöntemleri ile üretilmektedirler (Czech ve diğ., 2011).

Akrilik esaslı PSA'lar, düşük maliyetli olmaları, güneş ışığına maruz kaldıklarında oksidasyona ve renk değişikliklerine karşı yüksek dayanıma sahip olmaları nedeniyle ilaç aktif bileşenin doğrudan PSA katmanı içine yüklendiği transdermal yamaların (DIA tip yama) hazırlanmasında en yaygın kullanıma sahip polimerlerdir.

- **Poliizobütilen (PIB)**

Poliizobütilen (PIB), izobütilen monomerinin katyonik polimerizasyon mekanizmasına göre sentezlenen, düşük maliyetli, mükemmel biyo-kararlılığa ve biyouyumluluğa sahip ve PSA sentezinde sıklıkla kullanılan sentetik bir kauçuktur (Wei ve diğ., 2013). Poliizobütilenin fiziksel özellikleri artan molekül ağırlığıyla birlikte kademeli olarak değişir. Düşük molekül ağırlıklı PIB'ler viskoz bir sıvıdır ve molekül ağırlığının artmasıyla birlikte sıvı PIB daha viskoz hale gelir, ardından balsam benzeri yapışkan kütlelere dönüşür ve sonunda elastomerik katılar oluşturur. Genellikle yüksek molekül ağırlıklı ve düşük molekül ağırlıklı PIB'lerin karıştırılması ile farklı ihtiyaçlara yönelik PIB bazlı basınca duyarlı yapıştırıcı formülasyonu hazırlanmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı PIB'nin viskozite ortalama molekül ağırlığı 450.000 ile 2100.000 arasında ve düşük molekül ağırlıklı PIB'nin ortalama molekül ağırlığı 1000 ile 450.000 arasındadır (Banerjee ve diğ., 2014). Ayrıca yüksek stabilitesi, inert olması ve formülasyon esnekliği nedeniyle PIB, FDA tarafından TİTS'de mükemmel bir aday olarak kabul edilmektedir (Ding ve diğ., 2023).

- **Silikon**

Silikon bazlı basınca duyarlı yapıştırıcılar, polidimetilsiloksan ve silikat reçinesinin kondenzasyon reaksiyonundan oluşmaktadırlar. Akrilik, kauçuk ve poliizobütilen bazlı yapıştırıcıların aksine, medikal sınıf silikon PSA'lar organik yapışkanlaştırıcılar, stabilizatörler, antioksidanlar, plastikleştiriciler, katalizörler veya diğer potansiyel olarak toksik ekstrakte edilebilir maddeler içermez. Geniş bir sıcaklık aralığında (-73 °C ile 250 °C arasında) kararlı olduklarından bu katkı maddelerine ihtiyaç duymazlar. Silikon PSA'ların ilk yapışma, soyulma kuvveti ve yapışma/kohezyon dengesi gibi son kullanım özellikleri reçine/polimer oranına bağlı olarak değişmektedir. Silikon bazlı PSA'lar, yüksek sıcaklık stabilitesine, geniş bir sıcaklık aralığında esnekliğe, hem yüksek hem de düşük yüzey enerjisine sahip yüzeylere benzersiz yapışma özelliğine sahiptirler. Bu üstün özelliklerine rağmen, silikon bazlı yapıştırıcılar diğer PSA'lara göre pahalı ve ilk yapışma ve adezyon değerleri düşüktür. Transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde silikon PSA'lar, hidrofilik ilaçlar için olağanüstü bir biyouyumluluk ve üretim kolaylığına sahip olmasına rağmen, çözünürlük, geçirgenlik ve ilaç salım özellikleri zayıftır. Ayrıca inert oldukları için minimum cilt intoleransı gösterirler (Kandavilli ve diğ., 2002; Ho ve diğ., 2007; Czech ve diğ., 2011; Banerjee ve diğ., 2014).

- **Stiren-İzopren-Stiren (SIS) Blok Kopolimer**

Stiren-izopren-stiren (SIS) blok kopolimeri, sıcakta eriyen basınca duyarlı yapıştırıcı üretiminde (*hot melt*, *HMPA*) yaygın olarak kullanılan termoplastik bir elastomerdir. SIS blok kopolimeri, yumuşak poliizopren fazı ve sert polistiren fazından oluşmaktadır. SIS bazlı PSA'lar, SIS'in yapışkanlaştırıcı reçine ve plastikleştirici ile harmanlanmasıyla üretilmektedir. Yapışkanlaştırıcı reçineler (örn. C5 hidrokarbon reçinesi), SIS bazlı PSA matrisine yapışkan özellik vermesinin yanı sıra iyi biyouyumluluk ve mekanik mukavemet sağlamaktadır. Bununla birlikte, SIS'in yüksek Tg'sini düşürmek ve aynı zamanda soyma kuvvetini arttırmak için sıvı parafin gibi plastikleştiriciler matris içine dahil edilmektedirler (Ma ve diğ., 2013).

Çeşitli yapıştırıcılar arasında, SIS bazlı sıcakta eriyen basınca duyarlı yapıştırıcılar benzersiz özellikleri, kolaylıkları ve çevre dostu olmaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür (Kim ve diğ., 2006; Benedek ve Feldstein, 2008). SIS kopolimeri, yüksek mukavemet, mükemmel elastikiyet, iyi eriyik akışkanlığı ve düşük sıcaklık direncine sahip olduğundan SIS bazlı PSA'lar çeşitli endüstriyel ve tıbbi uygulamalarda ve günlük hayatımızda yaygın olarak kullanılmaktadır (Li ve diğ., 2008; Benedek ve Feldstein, 2008; Zhao ve diğ., 2013).

SIS bazlı PSA'lar, bazı üstün özellikleri nedeniyle medikal uygulamalarda ve TİTS'lerinde ilaç taşıyıcı matris/katman olarak tercih edilmektedir. TİTS uygulamaları için en başta belirtilmesi gereken nokta; SIS bazlı PSA'lerin çok az kimyasal fonksiyonallite içermeleri veya hiç içermemeleridir. Bu kimyasal yapısından dolayı ilaç/yapışkan etkileşim olasılığı azdır. SIS bazlı PSA'ların ikinci önemli üstünlüğü, akrilik PSA'larda sık gözlenen ve özel bir teknik sorun oluşturan şişme problemindeki performanslarıdır. SIS bazlı PSA'lar, belirli ilaçlarda kullanılan alkollerle temas ettiğinde akrilik PSA'lara oranla çok daha az şişme eğilimi gösterirler (Webster, 1997). Bununla birlikte, SIS kopolimerinin polar olmayan karakterlerinden dolayı çoğunlukla lipofilik ilaçların uygulanmasına uygun olduğundan, genellikle bu hedef uygulamalar çalışılmıştır (Yu ve diğ., 2009; Wang ve diğ., 2012b; Ma ve diğ., 2013). Çünkü, SIS kopolimerinin apolar olması hidrofilik ilaçlarla zayıf uyumluluklarından dolayı hidrofilik ilaçların transdermal iletimi alanındaki uygulamalarını sınırlamaktadır. Bu nedenle, TİTS'lerdeki bir matris olarak uygulama potansiyelini genişletmek amacıyla, SIS bazlı PSA'ların polaritesi uygun şekilde geliştirilmeye çalışılmıştır.

SIS kopolimerinin hidrofilik ilaçlarla uyumluluğunu arttırmak için polaritesinin artırılması gerekmektedir ve bu amaçla çeşitli yöntemler denenmiştir. Zhao ve arkadaşları, hidrofilik ilaçların transdermal iletimi için, epoksida SIS reçinesi (ESIS) hazırlayarak, ESIS esaslı PSA'ların ilaç salım davranışlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini fakat epoksidasyon işleminin ESIS ve yapışkanlaştırıcı reçineler (*tackifiers*) arasındaki uyumluluğu etkilemesi sonucunda PSA'ların yapışkanlık performansının büyük ölçüde zarar gördüğünü ortaya koymuşlardır (Zhao ve diğ., 2013). Başka bir çalışmada, SIS reçinesi ve ESIS reçinesi ana polimer olarak kullanılarak SIS/ESIS esaslı PSA formülasyonu hazırlanmış ve bu yöntem, yapışkan matrisin yapışma performansını büyük ölçüde artırmasına rağmen hidrofilik bir model ilaçta ani salım davranışı (*burst effect*) göstermiştir (Wang ve diğ., 2012). SIS esaslı PSA'ların hidrofilik özelliklerini geliştirmek için çeşitli harmanlama yöntemleri de kullanılmıştır. Hua ve arkadaşlarının çalışmasında, hidrofilikliğini geliştirmek için SIS'e poli(etil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-trimetilamonyum etilmetakrilat klorür) (RLPO) ve poli(etilen glikol) (PEG 2000) karıştırılmış ve hidrofilik model ilacın, SIS bazlı PSA'larda RLPO ve PEG 2000'in fonksiyonel bileşenlerinin eklenmesi nedeniyle sürekli salım sağlayabildiği ve hidrofilik bileşenlerin SIS esaslı PSA'lar ile zayıf etkileşimi nedeniyle yapışma performansının kabul edebilir düzeyde azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (Hua ve diğ., 2012).

2.2.1.2. Yapışkanlaştırıcı Reçineler

Kendiliğinden yapışma özelliğine sahip olmayan bir baz polimerin PSA olarak kullanılabilmesi için genellikle yapışkanlaştırıcı (*tackifier*) reçineler ile uygun oranlarda karıştırılmasıyla bir harman hazırlanması gerekmektedir. PSA formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcı reçineler, düşük molekül ağırlığı ve yüksek camsı geçiş sıcaklığına sahip malzemelerdir (Class ve Chu, 1985). Yapıştırıcı reçine seçiminde, polimer harmanlarında karışabilirliği (*miscibility / compatibility*) etkilediği için reçinenin polaritesi, yumuşama sıcaklığı ve molekül ağırlığı gibi karakteristik özellikleri önem taşımaktadır. PSA formülasyonlarında yapışkanlaştırıcı olarak birçok reçine türü kullanılmıştır; örn. gum reçinesi, polimerize rosin reçinesi, pentaeritritol reçine, hidrokarbon reçine vs. Literatürde, TİTS tasarımı yapışkanlaştırıcı olarak çoğunlukla hidrokarbon (Wang ve diğ., 2012b; Ma ve diğ., 2013; Peng ve diğ., 2019) ve rosin ester reçinelerin (Hua ve diğ., 2012; Dou ve Zhang, 2013) kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

2.2.1.3. Plastikleştiriciler

TİTS tasarımı gerektiği durumda bileşime plastikleştirici eklenmesi, istenen gerilme mukavemeti, esneklik ve yapışmaya sahip transdermal filmleri elde etmek için uygulanan bir formülasyon çözümüdür. Plastikleştiriciler, polimer zincirleri arasındaki moleküller arası kuvvetleri zayıflatarak ve onlarla yeni ikincil bağlar oluşturarak polimer filmlerin fizikomekanik özelliklerini değiştiren, düşük molekül ağırlıklı ve genellikle sıvı formda reçineler, hidrokarbonlar veya esterlerdir (Sun ve diğ., 2020). Literatürde, DIA türündeki yamaların mekanik, yapışma ve ilaç salım özelliklerinin belirlenmesinde plastikleştiricilerin kritik öneme sahip olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, Tong ve arkadaşları (2014), TİTS formülasyonunda, farklı tip plastifiyanların (polietilen glikol (PEG 300), polipropilen glikol (PPG), trietil sitrat (TEC), dibütil sebakat (DBS)) ve değişik plastikleştirici oranlarının yamaların bazı fizikomekanik özellikleri, yapışma performansları ve ilaç salım özellikleri üzerindeki etkisini incelemişler ve ağırlıkça %40 triasetin, %30 DBS ve %40 TEC ile hazırlanan DIA tipindeki yamaların daha esnek, yapışkan ve kontrollü ilaç salım davranışı gösterdiğini belirtmişlerdir (Tong ve diğ., 2014). Literatürde TİTS formülasyon tasarımı plastikleştirici olarak genellikle sıvı parafin (Wang ve diğ., 2014), mineral yağ (Zhao ve diğ., 2013), naftenik yağ (Zhao ve diğ., 2017), triasetin (Musazzia ve diğ., 2020), tribütil sitrat (Quaroni ve diğ., 2018), propilen glikol (Swapnali ve diğ., 2019), PEG (Das ve Ahmed, 2017) ve DBS (Musazzia ve diğ., 2020) gibi kimyasalların kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

2.2.2. Basınca Duyarlı Yapıştırıcıların Üretim Yöntemleri

PSA'lar solvent bazlı, su bazlı veya sıcak eriyik (*hot-melt*) olarak, üretim süreçlerindeki farklılıklara ve proseslere göre kategorize edilmektedir. TİTS formülasyonunda kullanılacak PSA'lar doğrudan sentezlenebilir ya da farmasötik yardımcı bileşenlerin kullanımıyla, hedefe uygun harmanlar hazırlanabilir. Endüstriyel PSA'ların üretimlerinde çözeltiden döküm (*solution casting*) ya da sıcak eriyik harmanlama teknolojileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli PSA matrisler ve yardımcı bileşenler kullanılarak ve çözeltiden döküm yöntemi ile üretilen ilaç yüklü transdermal yamalar ticarileşmiş ve uzun yıllardır kullanılmaktadır.

PSA üretiminde en basit yöntem olan çözeltilerden döküm yönteminde baz polimer, yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici uygun bir çözücüde çözülerek homojen bir çözelti hazırlanmaktadır. Bu yöntemle hazırlanan tipik PSA sistemlerinde, çevresel kaygılara neden olan, üretim maliyetini arttıran ve üretim hızını oldukça düşüren uçucu organik çözücüler kullanılmaktadır. Diğer yandan, matriste kalan organik çözücüler TİTS'nin yapışma performansını, ilaç salım hızı ve etkinliğini ve cilt uyumluluğu gibi özelliklerini de değiştirmektedir. Bu endişelerden yola çıkarak, son yıllarda, gerek organik çözücü emisyonlarını ortadan kaldırmak, gerekse hızlı ve düşük maliyetli üretim süreçlerine geçiş sağlamak için solventsiz salım sistemlerinin tasarlanması hem bilimsel hem de endüstriyel açıdan ilgi çeken bir teknik konu haline gelmiştir.

TİTS'nin üretimi için sıcak eriyik harmanlama teknolojisi çevre dostu bir prosestir, çünkü PSA harmanlarının hazırlanması ve bir tabaka üzerine kaplanması sırasında yapıştırıcıyı eriyik hale getirmek için sadece ısı gerektiğinden solvent kullanılmaz. Bu yöntem, transdermal yamaların hazırlanması için kullanılan geleneksel çözeltilerden döküm yöntemlerine göre, solventsiz olma, atık çözücü içermeme, en az düzeyde çevresel etki oluşturma, sürekli ve güvenli üretim yöntemleri gibi avantajlara sahiptir (Park ve diğ., 2006). Bu nedenle, sıcakta eriyen ve aynı zamanda basınca duyarlı yapıştırıcı (hot melt PSA, HMPSA) niteliğine sahip malzemelerin sağladıkları üstün özellikler, bu malzemelerin TİTS'nin formülasyonlarında da kullanımlarının önünü açmış ve bu alandaki en önemli yapıştırıcı türlerinden biri haline gelmelerini sağlamıştır (Tong ve diğ., 2014).

Genellikle, sıcakta eriyen bir PSA üretmek için temel yaklaşım, eriyik karıştırıcıda bir karışımın (ya da formülasyonun) hazırlanması ve elde edilen PSA'nın uygun kaplara aktarılıp soğutulmasından oluşmaktadır. Daha sonra, gerekli PSA miktarı yeniden eritilerek kaplama ünitesine pompalanır ve koruyucu astar üzerine istenen kalınlıkta laminasyon yapılır. Ardından lamine edilmiş PSA, sırt tabakası ile birleştirilir ve transdermal yamanın son şeklini ve boyutunu elde etmek için kesilir. Bu üretim yöntemi hem medikal ürünlerin hem de diğer yapışkan filmlerin (tekstil, kağıt, etiket, koruyucu bantlar vs.) üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3. TRANSDERMAL YAMA TASARIMINDA KULLANILAN BASINCA DUYARLI YAPIŞTIRICILARLA İLGİLİ LİTERATÜRDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

Günümüzde hem ticari kullanımda hem de ilgili alandaki literatürde mevcut transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde akrilik, silikon ve poliizobütilen bazlı basınca duyarlı yapıştırıcılar ve sıcak eriyik basınca duyarlı yapıştırıcı olarak da SIS bazlı yapıştırıcılar çoğunlukla kullanılmaktadır. Basınca duyarlı malzemenin özellikleri ve test yöntemleri, transdermal ilaç taşıyıcı sistem tasarımı ve formülasyon çalışmaları, ilaç salım kinetiği ve etkinliğini ölçme çalışmalarında kaynak oluşturacak literatürde yer alan çalışmalar aşağıda sunulmuştur.

Literatürde, TİTS formülasyonunda basınca duyarlı yapıştırıcı tasarımında akrilik kopolimerlerin baz polimer olarak kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Naruse ve diğ., 2012; Liu ve diğ., 2017; Quaroni ve diğ., 2018; Ruan ve diğ., 2019; Ameen ve Michniak-Kohn, 2019; Musazzia ve diğ., 2020; Luo ve diğ., 2020; Nan ve diğ., 2024).

Akrilik bazlı PSA'ların yapısında bulunan fonksiyonel grupların PSA'nın moleküler hareketliliğini ve ilaç-PSA arasındaki etkileşimlerin ilaç salım özelliklerini etkilediği belirlenmiştir. Liu ve çalışma arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada; hidroksil (-OH) ve karboksil (-COOH) grubu içeren ve fonksiyonel grup içermeyen üç adet akrilik PSA sentezlenmiş ve fonksiyonel PSA gruplarının ilaç salımı üzerindeki etkileri moleküler düzeyde gösterilmiştir (Liu ve diğ., 2017). Fonksiyonel grup içeren (-OH ve -COOH) ve içermeyen akrilik PSA'ların ilaç salımı, deri geçirgenliği ve adezyon özelliklerinin incelendiği diğer bir çalışmada; ilaç aktif maddenin en yüksek salım hızı ve geçirgenliği, yapısında -OH grubu bulunduran akrilik PSA ile gözlenmiş, ardından fonksiyonel grup bulundurmeyen ve -COOH grubu bulunduran akrilik PSA izlemiştir (Naruse ve diğ., 2012).

Musazzi ve arkadaşları, düşük erime sıcaklığına sahip basınca duyarlı yapıştırıcı tasarlamış ve 3D yazıcı ile transdermal yamaların hazırlanmasının uygulanabilirliğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, poli-amonyum metakrilat polimeri uygun miktarda plastikleştirici (triasetin veya tribütil sitrat) ve ilaçla (ketoprofen veya nikotin) tek vidalı ekstrüderde karıştırılmış ve daha sonra elde edilen karışım 3D yazıcı ile uygun geometrik şekillerde basılarak transdermal yama hazırlanmıştır. Formülasyonlar, reolojik ve yapışkan özellikler, ilaç salımı ve cilt geçirgenliği profilleri açısından karakterize edilmiştir. Genel sonuçlar, 3D yazıcı ile basılmış transdermal yamaların performanslarının çözeltiden döküm yöntemiyle hazırlanan yamalarla örtüştüğünü göstermiş ve önerilen solventsiz teknolojinin, hastalıktan etkilenen cilt bölgesine mükemmel

şekilde uyan boyut ve şekle sahip kişiselleştirilmiş yamaların hazırlanmasında faydalı olabileceğini desteklemiştir (Musazzi ve diğ., 2020).

Michaelis ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; transdermal yamalarda, ilaç aktif madde yüklü basınca duyarlı yapışkanın mekanik davranışında meydana gelen değişimler incelenmiştir. Bu amaçla, akrilik ticari bir PSA ile ilaç aktif madde (ibuprofen) karıştırılarak hazırlanan transdermal formülasyonda PSA'nın adezyon özelliklerinde meydana gelen değişikliği tespit etmek için Dinamik Mekanik Analiz (DMA) cihazı ile viskoelastik özellikler belirlenmiştir. Artan ilaç konsantrasyonuyla PSA adezyonunun azaldığı sonucuna varmışlardır (Michaelis ve diğ., 2014).

Schurad ve çalışma arkadaşları, farklı türde ticari basınca duyarlı yapıştırıcılar (akrilik, poliizobütilen ve silikon) kullanarak transdermal ilaç taşıyıcı sistem hazırlamışlar ve hazırlanan ilaç yüklü filmlerde deriden ilacın geçirgenliğini ve yapışma davranışını incelemişlerdir. Sonuç olarak, hidrofilik karakterdeki akrilik PSA en iyi akı değerine sahipken aynı zamanda en düşük cilt yapışmasını göstermiştir. Ayrıca, lipofilik özelliğe sahip poliizobütilen en yavaş ilaç salımı ve en yüksek cilt yapışmasını göstermiştir (Schurad ve diğ., 2005).

Gantia ve çalışma arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise; basınca duyarlı yapıştırıcı olarak akrilat, silikon ve poliizobütilen (PIB) içerikli farklı türde ticari PSA'lar kullanılarak etken maddesi 4- benzilpiperidin olan ilaç için transdermal ilaç taşıyıcı sistem tasarlamışlardır. PSA ile formülasyonda kullanılacak yardımcı maddeler (penetrasyon artırıcılar, viskozite artırıcılar) çözünürlük ve uyumluluk kriterlerine göre belirlenmiştir. Sonuç olarak, çözünürlük ve kristalizasyon çalışmaları akrilat PSA'nın ilaç ile uyumsuz olduğunu ve silikon ve PIB içerikli PSA'ların daha başarılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca poliizobütilen yapıştırıcı içerikli yama tasarımında deriden ilaç geçirgenliğini artırmak için oleik asit ve oleil alkol kullanılmış ve bu yöntemle deriden geçen en yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşılmıştır (Gantia ve diğ., 2018).

Ding ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; ilaçların fizikokimyasal özelliklerinin ilaç salım davranışları üzerindeki etkisini araştırmak için poliizobütilen (PIB) bazlı basınca duyarlı yapıştırıcı kullanılarak DIA tip transdermal yama hazırlanmıştır. İlaç ve PIB arasındaki moleküler etkileşimi aydınlatmak için Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ve diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) kullanılmıştır. Ayrıca ilaç yüklü PIB'lerin moleküler hareketliliğindeki ve serbest hacmindeki değişiklikler reolojik testler, mekanik özellik testleri

ve DSC kullanılarak karakterize edilmiştir. PIB ile daha güçlü van der Waals ve dipol-dipol etkileşimi gösteren ilaçların, PIB'in serbest hacmini ve moleküler hareketliliğinin azalmasına ve böylece ilacın PIB'den salınmakta zorlandığı sonucuna ulaşılmıştır (Ding ve diğ., 2023).

TİTS'de basınca duyarlı yapıştırıcı olarak termoplastik elastomer sınıfında olan polistiren-*b*-poli(etilen-*r*-bütilen)-*b*-polistiren (SEBS)'in ana polimer olarak kullanıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır. Gennari ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada, TİTS formülasyonunda SEBS, parafinik yağ ve C5 hidrokarbon reçinesi kullanılarak çözeltiden döküm yöntemiyle basınca duyarlı yapıştırıcı sentezlenmiş ve yapışma performansı, SEBS bazlı basınca duyarlı yapıştırıcının yüklü bir ilacı salma yeteneği araştırılmıştır. Sonuçlara göre, SEBS kopolimeri, transdermal yama tasarımı için iyi bir potansiyel aday olarak değerlendirilmiştir (Gennari ve diğ., 2020).

Literatürde, çözeltiden döküm yöntemiyle hazırlanan ve çok çeşitli türde ve özellikte ilaç aktif maddenin (örn. ibuprofen, oksibitunin, lidokain, klozapin, zolmitriptan, naproksen, fentanil, metoclopramide, ketoprofen, indometasin, ondansetron hidroklorür vs.) aktif bileşen olarak kullanıldığı transdermal yamaların özelliklerinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çözeltiden döküm yöntemiyle üretimde, yaygın olarak lidokain (Bozorg ve Banga, 2020), ibuprofen (Michealis ve Leopold, 2015), indometasin (Das ve Ahmed, 2017) ve naproksen (Swapnali ve diğ., 2019) aktif maddelerinin çalışıldığı yayınlara rastlanmıştır.

Sıcak eriyik harmanlama yöntemiyle hazırlanan TİTS'lerde ise oldukça sınırlı sayıda ilaç aktif madde ile çalışıldığı görülmüş ve bu yöntemin halen malzeme ve süreç geliştirmeye açık bir araştırma konusu olduğu tespit edilmiştir. Literatürde sıcak eriyik harmanlama yöntemiyle ibuprofen (Tombs ve diğ., 2018), ketoprofen (Musazzia ve diğ., 2020), kapsaisin (Wang ve diğ., 2014), metil salisilat (Wang ve diğ., 2012a), geniposid (Zhao ve diğ., 2016), nikotin (Musazzia ve diğ., 2020), testosteron (Ma ve diğ., 2013), efedrin hidroklorür (Dou ve Zhang, 2013) ve difenhidramin hidroklorür (Wang ve diğ., 2012a) gibi ilaç aktif maddelerini içeren çalışmalar bulunmaktadır.

Literatür özetinden de anlaşılacağı üzere, transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde basınca duyarlı yapıştırıcılar sistemin güvenilirliği, etkinliği ve kalitesi gibi pek çok özellik üzerinde etkilidir. Dolayısıyla basınca duyarlı yapıştırıcı, TİTS'nin karakterini büyük ölçüde belirleyen ana bileşen olarak kabul edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, transdermal ilaç salım formülasyonlarında kullanılacak ana bileşenlerden biri ve hayati öneme sahip olan PSA'ların

farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip bileşen olarak çeşitlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Bu tez çalışmasında, literatürdeki mevcut çalışmalardan farklı ve ilk defa olarak; yeni tip poliolefin kopolimerlerden olan elastomerik özelliklere ve düşük T_g değerine sahip, apolar yapıli sikloolefin kopolimeri (COC) kullanılarak, eriyikte harmanlama yöntemiyle basınca duyarlı yapışkan film formülasyonu hazırlanmış, elde edilen harmanların yapısal ve fiziksel özellikleri belirlenerek, uygun özellikteki harmanların DIA tipindeki transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanım potansiyelleri incelenmiştir. Bu çalışma ile COC esaslı PSA formülasyonu ilk kez incelenmiş ve basınca duyarlı yapıştırıcı sınıfında yenilikçi bir malzeme hazırlanmıştır.

Literatürde halkalı yapıdaki termoplastik poliolefin elastomerlerden olan COC elastomerin basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca sikloolefin kopolimerler, FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylı, biyouyumlu ve inert (kimyasal madde, ilaç vs. etkileşime girmez) bir malzeme olduğundan medikal plastiklerin (flakon, şişe, kartuş, blister ambalaj gibi katı ya da sıvı ilaçla doğrudan temas eden kap ya da koruyucu primer ambalaj) üretiminde kullanılmaktadır ve özellikle medikal ambalaj olarak kullanımı ticarileşen COC'lerin insülin pompalarında doğrudan ilaçla temas eden ilacın doldurulduğu kartuşların üretiminde kullanıldığı tespit edilmiştir fakat hiçbir COC türünün transdermal yama formülasyonundaki kullanımı henüz çalışılmamıştır. COC elastomerinin hem PSA olarak kullanılması hem de ilaç salım özelliğinin araştırılması çalışmaya büyük bir özgünlük kazandırmaktadır.

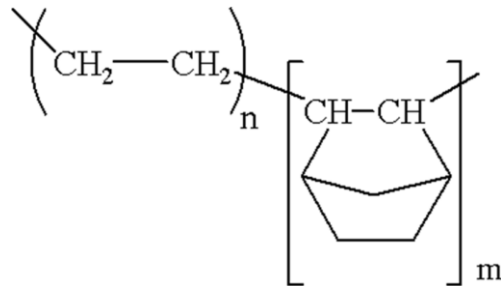
Tez çalışmasının ikinci basamağında hazırlanan yenilikçi ve özgün basınca duyarlı yapıştırıcı malzemenin uygulama alanı olarak transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerden olan DIA matrisinde kullanılabilirliği ilk defa araştırılmıştır.

3. YÖNTEM

3.1. KİMYASAL MALZEMELER

Tez çalışmasında, transdermal yama hazırlamada hem ilaç taşıyıcı matris hem de basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılan özgün polimer, elastomerik özellikteki yeni nesil poliolefin kopolimerinden olan sikloolefin kopolimeridir. Bu kopolimerler, değişik kaynaklarda siklik-olefin (*cyclic olefin*) ya da siklo-olefin (*cyclo olefin*) kopolimer olarak iki şekilde de isimlendirilmekte ve kimyasal yapı kısaltması COC olarak tanımlanmaktadır.

Sikloolefin kopolimerler, tipik olarak metalosen katalizörler kullanılarak norbornen gibi siklik monomerlerin etilen ile kopolimerizasyonu ile üretilirler ve çift bağ içermeyen tamamen karbon bazlı bir ana zincire sahiptir. Sikloolefin kopolimerlerin kimyasal yapısı Şekil 3.1’de görülmektedir. COC’ler, cam benzeri optik şeffaflık, düşük su emilimi, mükemmel su buharı bariyeri özellikleri, düşük dielektrik kaybı, yüksek ısı direnci ve biyouyumluluk gibi özelliklerin benzersiz bir kombinasyonunu gösteren mühendislik termoplastikleridir. Ayrıca kimyasal özellikler açısından, COC’ler inorganik asitlere, bazlara ve polar organik çözücülere karşı direnç gösterirler (Gopanna ve diğ., 2018; Etxeberria ve diğ., 2022). Yapısındaki norbornen/etilen oranına bağlı olarak fiziksel özellikleri değişen farklı COC sınıfları bulunmaktadır.



Şekil 3.1: Sikloolefin kopolimerin (COC) kimyasal yapısı.

Tez kapsamında; transdermal yamalarda ilaç/yapışkan matrisinin baz polimeri olarak TOPAS Advanced Polymers (Almanya) marka elastomerik COC kullanılmıştır. Üretici firma tarafından, gıda ambalaj filmleri alanındaki esneklik ihtiyaçları nedeniyle geliştirilen ve COC ailesinin en yeni üyesi olan elastomerik COC, E140 ticari koduyla bilinmektedir. FDA (U.S. Food and Drug Administration) onaylı medikal sınıf COC E140'nın molekül ağırlığı (M_w) 154103 g/mol (Kneale ve diğ., 2012), norbornen içeriği %3,8 (H-NMR ile belirlenmiş) (Etxeberria ve diğ., 2022) ve yoğunluğu 0,94 g/cm³'tür (Technical Datasheet TOPAS Elastomer E140, 2019). COC E140, yüksek polietilen içeriği nedeniyle -10 °C ile 15 °C arasında bir camsı geçiş sıcaklığına (T_g) ve %5 ile %40 arasında kristallik derecesine (X_c) sahip yarı kristalin bir elastomerdur (Kneale ve diğ., 2012).

Bu çalışmanın ana özgünlük noktası, FDA onaylı, gıda ve medikal ürünlerle ve canlı dokularla temasında herhangi bir kimyasal etkinin görülmediği bilinen COC'nin literatürde ilk defa yapışkan hale getirilerek yeni tip transdermal yamaların üretiminde kullanımının incelenmesidir. Bu amaçla, yine literatürde diğer transdermal yama formülasyonlarında da çok fazla incelenmemiş olan yapışkanlaştırıcılar (*tackifier*) kullanılmıştır. Çalışmada, tek katmanlı yani DIA tipi (Drug-in-adhesive) yama hazırlamak için basınca duyarlı yapışkan (*pressure sensitive adhesive*, PSA) formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcılar (*tackifier*) Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1: PSA formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcılar.

Yapışkanlaştırıcı	PSA Formülasyonundaki kodu	Üretici Firma	Ticari Adı
Sıvı kauçuk			
Stiren-bütadien random kopolimer	L-SBR	Kuraray	L-SBR-820
Poliizopren homopolimer	L-IR	Kuraray	LIR-50
Poliizobütilen	PIB	Ineos Oligomers	Indopol H-100
Poliizopren-g-maleik anhidrit	PI-g-MAh	Sigma Aldrich	Cas No:460060
Sikloalfatik hidrokarbon reçinesi			
C5 hidrokarbon reçine	C5	Eastman	Piccotac 1095-N
Fenolik reçine			
Hidrojenlenmiş rosin reçine	RE	Eastman	Foral™ AX-E

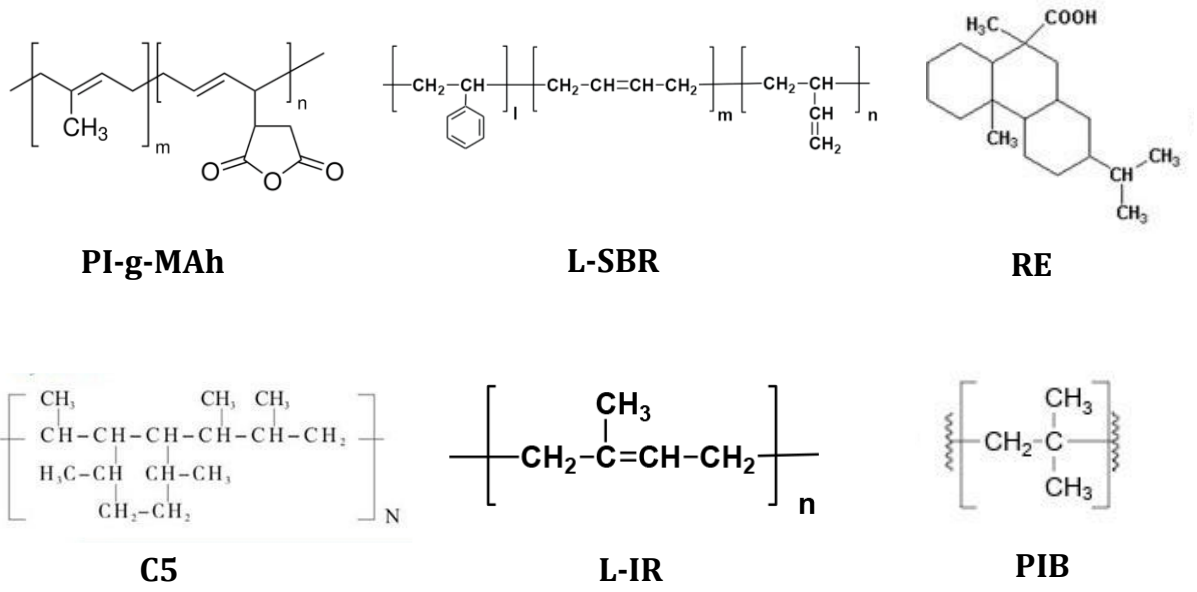
PSA formülasyonunda, stiren-bütadien random kopolimer (SBR) ve poliizopren homopolimer (IR) olmak üzere iki farklı sıvı kauçuk kullanılmıştır. Sıvı kauçuklar, L-SBR-820 ve LIR-50 ticari kodu ile satışı yapılan KURARAY firmasından temin edilmiştir. L-SBR'nin molekül ağırlığı 8.500 g/mol, viskozitesi 350 Pa.s (38 °C'de) ve camsı geçiş sıcaklığı (T_g) -14 °C'dir. Sıvı poliizopren homopolimerin (L-IR) molekül ağırlığı 54.000 g/mol, viskozitesi 500 Pa.s (38 °C'de) ve camsı geçiş sıcaklığı (T_g) -63 °C'dir (Kuraray Liquid Rubber Brochure, 2024).

Poliizobütilen (PIB), Indopol H-100 ticari kodu ile satışı yapılan Ineos Oligomers firmasından temin edilmiştir. PIB'nin molekül ağırlığı 910 g/mol ve camsı geçiş sıcaklığı (T_g) -69.6 °C'dir (Ineos Technical Data Sheet, 2024). Poliizopren-g-maleik anhidrit (PI-g-MAh) Sigma-Aldrich ürünü olup viskozitesi 10-50 cP (30 °C'de), ortalama molekül ağırlığı (M_w) 25.000 g/mol ve yapıştırıcı katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.

Tez çalışmasında yapışkanlaştırıcı olarak ayrıca, Eastman firmasından temin edilen, siklo alifatik hidrokarbon reçinesi (C5) ve hidrojenlenmiş rosin reçine (RE) kullanılmıştır. C5 hidrokarbon reçinesinin ticari kodu Piccotac 1095-N ve hidrojenlenmiş rosin reçinesinin ticari kodu ForalTMAX-E'dir. Hidrojenlenmiş rosin reçine, termoplastik ve asidik bir reçinedir. Özellikle solvent yapıştırıcılarda ve sıcak eriyik yapıştırıcılarda yapışkanlaştırıcı olarak uygulaması bulunmaktadır ve aynı şekilde C5 hidrokarbon reçinesi de endüstride özellikle yapışkan sektöründe yapışkanlaştırıcı olarak kullanılmaktadır (Eastman Technical Data Sheet, 2024).

PSA formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcıların kimyasal formülleri Şekil 3.2'de verilmiştir. Kullanılan yapışkanlaştırıcılardan, sikloalifatik hidrokarbon reçinesi ve hidrojenlenmiş rosin reçine katı, diğer dört yapışkanlaştırıcı viskoz sıvı formunda malzemelerdir.

PSA formülasyonunda plastikleştirici olarak da parafinik yağ (White oil, WO) kullanılmıştır.



Şekil 3.2: PSA formülasyonunda kullanılan yapışkanlaştırıcıların kimyasal formülleri.

PSA film üretiminde kullanılan COC elastomer ve katı yapışkanlaştırıcıların fotoğrafları Şekil 3.3'te verilmiştir. Her iki yapışkanlaştırıcının da hafif sarı renkli reçineler olduğu görülmektedir.



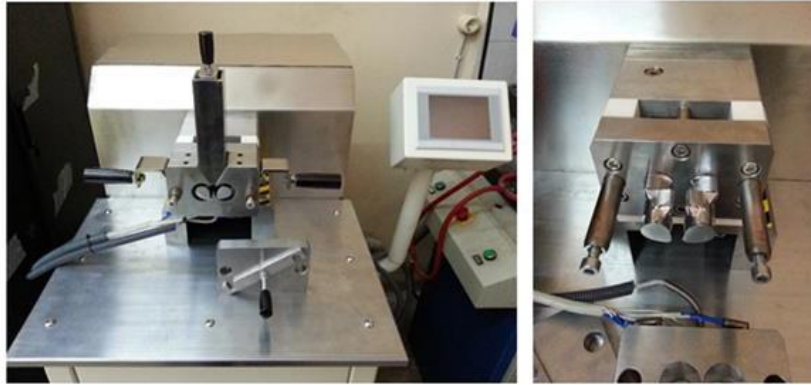
Şekil 3.3: PSA film hazırlanmasında kullanılan katı hammaddeler
[A: COC elastomer, B: Rosin reçine (RE), C: Sikloalifatik hidrokarbon reçinesi (C5)]

3.2. COC ESASLI BASINCA DUYARLI YAPIŖTIRICI HAZIRLAMA

DIA tipi transdermal yamalar iki aŖamada hazırlanmıŖtır. İlk aŖamada PSA formülasyonu optimizasyon denemeleri yapılmıŖ ve hazırlanan farklı bileŖimlerdeki karıŖımlar film haline getirilerek fiziksel özellikleri karakterize edilmiŖtir. Uygun fiziksel özelliklere sahip olan formülasyona ikinci adımda ilaç yüklemesi yapılarak prototip transdermal ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanıp üretilmiŖtir.

İlk adımda, kap tipi eriyik harmanlama cihazında (RTX-M40 melt mixer, KOKBİR), 30 g'lık batch.lerde, farklı bileŖimlerde COC ve yapıŖkanlaŖtırıcı karıŖımları (gerektiğinde plastikleŖtirici ilavesi de yapılarak) hazırlanmıŖtır. Bu iŖlem, uygun miktarlarda tartılan bileŖenlerin 90-110 °C'lerde, 75 devir/dak. vida hızında, 30 dak. süreyle cihazda harmanlanması Ŗeklinde gerçekteŖtirilmiŖtir. Hazırlanan karıŖımlardan alınan parçalar, sıcak-soğuk presler ve uygun kalıplarla film haline getirilmiŖ ve test parçaları hazırlanmıŖtır.

Ŗekil 3.4'te, elastomer harman hazırlamada kullanılan, çift vidalı, kap-tipi eriyik harmanlama cihazının fotoğrafları verilmiŖtir.



Ŗekil 3.4: Kap tipi eriyik harmanlama cihazı (internal mixer).

PSA formülasyonunda hazırlanan örneklerin kodları ve bileşimleri Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2: Hazırlanan örneklerin kodları ve bileşimleri.

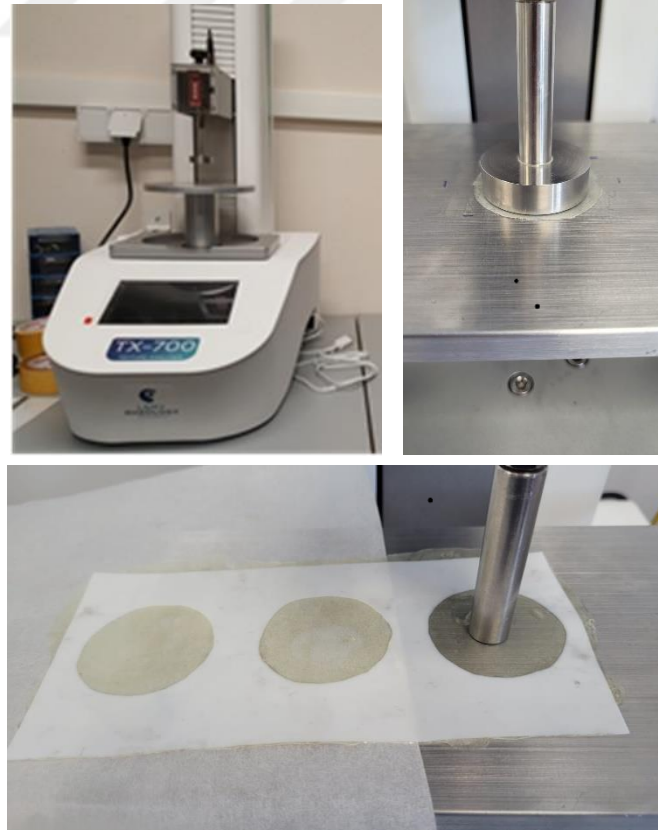
Örnek Kodu	Elastomer		Yapışkanlaştırıcı				Plastifiyan	
	COC	L-SBR	PI-g-MAh	PIB	L-IR	C5	RE	WO
Ağırlıkça %								
COC	100							
80C-20WO	80							20
50C-50L-SBR	50	50						
50C-50PI-g-MAh	50		50					
50C-50PIB	50			50				
50C-40PIB-10WO	50			40				10
50C-50L-IR	50				50			
50C-40L-IR-10WO	50				40			10
50C-50C5	50					50		
40C-50C5-10WO	40					50		10
35C-50C5-15WO	35					50		15
30C-50C5-20WO	30					50		20
25C-50C5-25WO	25					50		25
50C-50RE	50						50	
40C-50RE-10WO	40						50	10
35C-50RE-15WO	35						50	15
30C-50RE-20WO	30						50	20
25C-50RE-25WO	25						50	25

3.3. MORFOLOJİK ANALİZ

Farklı tip sıvı yapışkanlaştırıcıların kullanımıyla hazırlanan filmlerin morfolojik özellikleri optik mikroskop (Nikon Eclipse E200) kullanılarak gözlemlenmiştir. Mikroskop görüntüleri 5,1 Mpx'lik bir dijital kamera (ToupView, ToupTek) ile elde edilmiştir. Mikroskop görüntüleriyle, COC ile yapışkanlaştırıcılar arasındaki uyumluluk, zamana bağlı olarak kasma (migrasyon) olup olmadığı ve migrasyondan dolayı yapısal homojenliklerdeki değişimler gözlemlenmiştir. İlaç yüklü yapışkan filmlerde ise zamana bağlı olarak ilaçta kristalleşmenin meydana gelip gelmediği optik mikroskop ile belirlenmiştir.

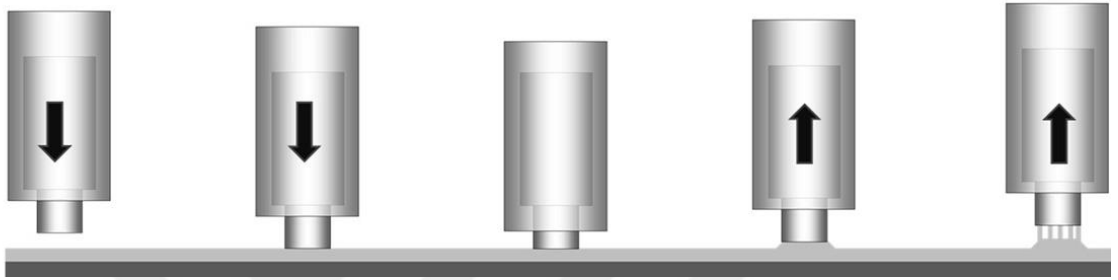
3.4. YAPIŞKANLIK TESTİ

COC esaslı PSA filmlerin yapışma değerlerinin ölçüldüğü tekstür analiz cihazı (Lamy Rheology, TX700) ve test düzeneğine ait fotoğraflar Şekil 3.5'te görülmektedir. Yapışma testleri 34 mm çaplı basma plakası ile oda sıcaklığında ve her bir bileşimden hazırlanan üç ayrı film üzerinde basma kuvveti ve kuvvet uygulama süresi de farklılaştırılarak ölçülmüş ve ortalama değerler, bağıl hata ile birlikte belirlenmiştir.



Şekil 3.5: Tekstür analiz cihazı ve PSA filmlerin yapışma test fotoğrafları.

Testlerde, filmin alt yüzeyi çift taraflı bant ile test zeminine kuvvetli bir yapışma ile sabitlenmiştir. Basma plakası ile filmin üst yüzeyine, belirlenen basma kuvveti uygulanmış ve bekleme süresi sonrası basma plakası 0.1 mm/saniye hızla yukarı hareket ettirilerek, plaka zemininin filmin üst yüzeyinden ayrılması için gereken kuvvet değeri kaydedilmiştir. Basınca duyarlı yapışkan filme bağlanma ve ayrılma sırasında basma plakasının hareketi Şekil 3. 6'da verilmiştir (Michaelis ve Leopold, 2015).



Şekil 3. 6: Basınca duyarlı yapışkan filme bağlanma ve ayrılma sırasında basma plakasının hareketi.

3.5. VİSKOELASTİK TESTLER

COC elastomer esaslı PSA filmlerin katı-hal viskoelastik özellikleri, dinamik-mekanik analiz (DMA) cihazında (SII Nanotechnology, Exstar DMS 6100), farklı test protokolleri ile gerçekleştirilen ölçümler ile belirlenmiştir. Bu testlerde, sıcaklık taraması ve frekans taraması ölçümleri gerçekleştirilmiş ve COC elastomer esaslı filmlerin camsı geçiş sıcaklıkları ile 25 ve 32 °C'deki depolanan modül değerleri belirlenmiştir.

Örneklerin sıcaklık tarama testleri, film şeklindeki test parçalarını -80 °C ile +80 °C arasında, 3 °C/dak. hızla ısıtma ve kontrollü uzama modunda 1 Hz frekansta tek eksende çekme şeklinde uygulanmıştır (Şekil 3.7).

Örneklerin frekans tarama testleri, film şeklindeki test parçalarının 0.01-100 Hz arası farklı frekanslarda ve adımlı ısıtma şeklinde gerçekleştirilmesi ve elde edilen E'-sıcaklık eğrilerinden, belirlenen 25 °C ve 32 °C'deki modül değerlerinin frekansa bağlı olarak değişimlerinin yeniden ilişkilendirilmesi şeklinde yapılmıştır.



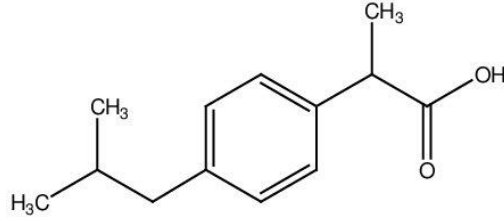
Şekil 3.7: DMA test fotoğrafı.

3.6. ISIL ANALİZ

Hazırlanan filmlerin ısı özellikleri DSC cihazındaki analizler ile belirlenmiştir. Numunelerin ısı analizleri, Hitachi marka ExStar 6200 model diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) cihazında gerçekleştirilen ölçümlerle gerçekleştirilmiştir. DSC’deki analiz prosedürü; belirli ağırlıklarda (7-8 mg) açık alüminyum kaplara tartılan numunelerin, azot akımı altında (akış hızı: 50 mL/dak.) 0 °C ile 130 °C arasında 10 °C/dak. hızla ısıtılması ve aynı hızla soğutulması şeklinde uygulanmıştır.

3.7. COC ELASTOMER ESASLI TRANSDERMAL YAMA HAZIRLAMA

İlaç salım deneylerinde kullanılmak üzere model ilaç olarak ibuprofen (Ibuprofen 25, BASF Pharma, Türkiye) seçilmiştir. İbuprofen, ağrı ve inflamatuvar durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAID) birisidir. İbuprofenin kimyasal adı 2-(p-izobütilfenil) propiyonik asit, molekül ağırlığı 206.28 g/mol, erime noktası 75–78 °C aralığında, kaynama noktası 157 °C, ortalama partikül boyutu 25 µm, lipofilik karakterde, beyaz renkli ve kristalin toz bir moleküldür (Technical Information BASF Pharma, 2024; National Center for Biotechnology Information, 2024). İbuprofenin kimyasal formülü Şekil 3.8’de görülmektedir.



Şekil 3.8: İbuprofenin kimyasal yapısı.

Transdermal yama hazırlama işlemi yine eriyik harmanlama yöntemiyle 90-95 °C sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. 30COC-50C5-20WO formülasyonundaki filme 2, 4, 6 ve 10 phr (*part per hundred*) oranında ibuprofen yüklemesi yapılmıştır. İlk olarak COC ve yapışkanlaştırıcı (C5) eriyik harmanlama cihazında 100 °C sıcaklıkta yaklaşık 5 dak. hamur kıvamına gelene kadar karıştırılmış ve ilaç yükleme adımı için sıcaklık 90 °C'ye getirilmiştir. Uygun miktarlarda tartılan ibuprofen ve plastikleştirici (WO) bir beherde karıştırılarak ibuprofenin plastikleştirici içinde dağılması sağlanmıştır. Hamur kıvamına gelen COC-C5 karışımına ibuprofen-plastikleştirici karışımı birkaç dakika içinde eklenmiş ve daha sonra 30 dak. süreyle cihazda karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan karışımlardan alınan parçalar, sıcak ve soğuk pres kullanılarak uygun kalıplarda test parçaları hazırlanmıştır.

İlaç yüklemesiyle birlikte PSA filmin özelliklerinde değişim olup olmadığını belirlemek için hazırlanan ilaç yüklü transdermal yamalara da PSA filmlere gerçekleştirilen morfolojik, yapışkanlık, katı-hal viskoelastik ve ısı analiz testleri yapılmıştır. Ayrıca ilaç ile PSA matris arasındaki moleküller arası etkileşimi incelemek için FTIR analizi gerçekleştirilmiştir ve Bölüm 3.8'de test prosedürü açıklanmıştır.

3.8. FTIR ANALİZİ

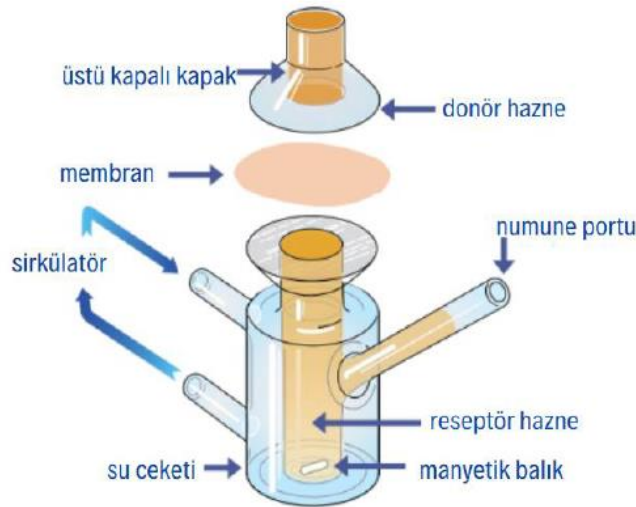
İlaç ile PSA matris arasındaki moleküller arası etkileşim ATR cihazıyla donatılmış Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) (Perkin-Elmer, Spectrum 3) kullanılarak incelenmiştir. PSA matrisinde bulunan bileşenler (COC, C5 ve parafinik yağ) ve saf ibuprofen, ilaçsız PSA matris (30C-50C5-20WO) ve PSA-ibuprofen içeren filmlerin 4000-400 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları çekilerek filmlerin mikro yapısal özellikleri karakterize edilmiştir.

3.9. İLAÇ SALIM TESTİ

İlaç salım deneylerinde alıcı ortam olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7,4) kullanılmıştır. Fosfat tampon çözeltisi hazırlamak için 8 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na₂HPO₄ ve 0.245 g KH₂PO₄ tartılarak destile su içinde çözülmüş, daha sonra 0.1 M NaOH ve 0.1 M HCl ile çözeltinin pH'ı 7,4 'e ayarlanmış ve destile su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

İlaç salım deneyleri, difüzyon alanı 1 cm², reseptör (alıcı) hücresinin hacmi 10 ml olan Franz difüzyon hücresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.9 ve Şekil 3.10). Reseptör hücresine alıcı ortam olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7,4) eklenmiş ve difüzyon alanına 0.45 µm por çapı, 300 µm kalınlık ve 25 mm filtre çapına sahip bir membran (Strat-M® membran, Merck Millipore) yerleştirilmiştir. Strat-M® membran, insan derisini taklit etmek için transdermal difüzyon test modeli olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ilaç salım deneyinden önce membran 24 saat fosfat tampon çözeltisinde (pH 7,4) bekletilerek ıslatılmıştır. Daha sonra membranın üzerine hazırlanan ilaç yüklü yapışkan transdermal yamalar yerleştirilmiştir. Reseptör hücresinin üzerine yerleştirilen membran ve örnek yamanın üzerine donör hücresi kapatılarak etrafı parafilm ile sarılmış ve sabitlenmiştir.

Deney başlamadan önce, ceketli Franz difüzyon hücresinden 37 °C'de su geçirilerek alıcı ortam (PBS, pH 7,4) sıcaklığı 32 °C'ye (deri sıcaklığı) getirilmiş ve deney süresince bu ortam sağlanmıştır. Reseptör hücresi deney boyunca 500 rpm'de karıştırılmıştır. Reseptör hücresinden belirli zaman aralıklarında örnek alınmış ve örnek konsantrasyonu UV/VIS spektrofotometresinde (Optimum-One, CHEBIOS UV-VIS) analiz edilmiştir.



Şekil 3.9: Franz difüzyon hücresi bölümleri.



Şekil 3.10: Çalışmada kullanılan Franz difüzyon hücresi.

4. BULGULAR

4.1. BİLEŞENLER ARASI UYUMLULUĞUN TEORİK ANALİZİ

İki veya çok bileşenli formülasyonlarda bileşenlerin karışabilirliğini (*miscibility*) ve aralarındaki etkileşimi (*interaction*) tahmin etmek için bir dizi teorik yaklaşım araştırılmıştır. Teorik yaklaşımlar arasında Hansen çözünürlük parametresi teorisi karışabilirlik için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hansen çözünürlük parametresi yaklaşımı, bileşenlerin kimyasal benzerliği temelinde karışabilirliği öngörmektedir. Bu yöntemde, çözünürlük parametresi δ_T , dispersive (δ_D), polar (δ_P) ve hidrojen bağı (δ_{HB}) etkileşimi gibi farklı katkı kuvvetlerinin toplamından oluşur ve ampirik olarak elde edilmektedir. Çözünürlük parametresi yaklaşımının genellikle polar olmayan veya hafif polar sistemler için daha uygun olduğu düşünülmektedir (Li ve diğ., 2013).

Toplam çözünürlük parametresi, δ_T , malzemedeki moleküller arası çekici kuvvetlerin bir ölçüsüdür ve benzer δ_T değerlerine sahip malzemelerin karışabilir olduğu veya birinin diğerini çözebildiği kabul edilmektedir (Bounartzi ve diğ., 2014). Toplam çözünürlük parametresi aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (Denklem 4.1).

$$\delta_T = \sqrt{\delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_{HB}^2} \quad (4.1)$$

Tez çalışmasında PSA formülasyonu hazırlamak için kullanılan baz polimer, çeşitli yapışkanlaştırıcılar ve plastikleştiricinin literatürdeki Hansen çözünürlük parametreleri Tablo 4.1’de verilmiştir (Hansen 2007; Gallu ve diğ., 2021). Literatürde COC’nin yüksek norbornen oranına sahip türlerinin Hansen çözünürlük parametresi değerleri bulunmaktadır ve bu çalışmada PSA formülasyonunda ana polimer olarak kullanılan COC E-140’a ait çözünürlük parametresi hesaplamasında da bu değerler kullanılmıştır.

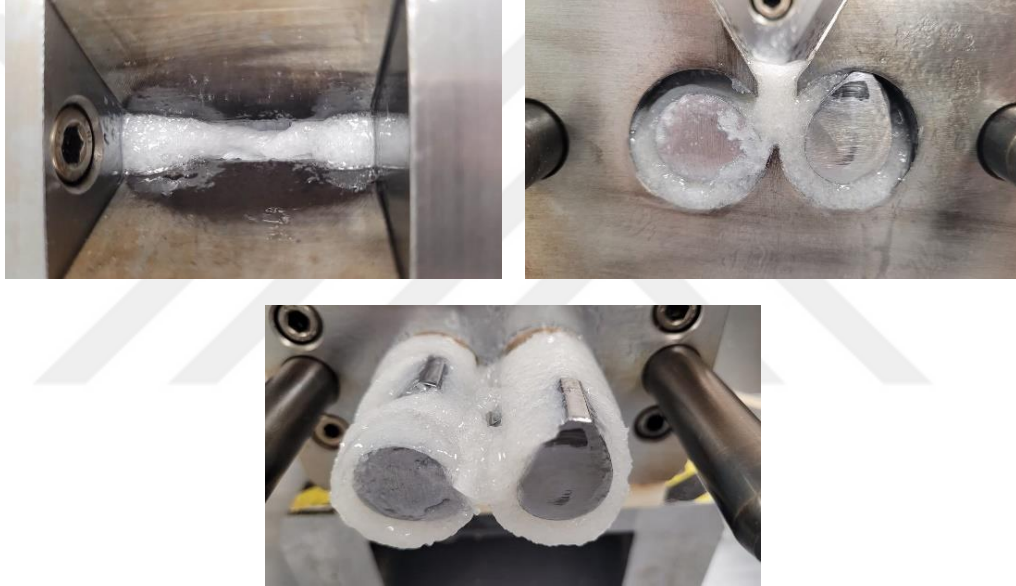
Tablo 4.1: PSA formülasyonunda kullanılan bileşenlerin Hansen çözünürlük parametreleri (MPa)^{1/2}.

PSA Bileşenleri	Malzeme	δ_D	δ_P	δ_{HB}	δ_T	$\Delta\delta_T$
Polimer	COC	18.00	3.00	2.00	18.36	-
	L-SBR	17.20	6.00	4.60	18.79	0.43
	PI-g-MAh	-	-	-	-	-
Yapışkanlaştırıcı	PIB	14.20	2.50	4,60	15.13	3.23
	L-IR	16.57	1.41	-0.82	16.65	1.71
	C5	17.55	1.19	3.60	17.95	0.41
	RE	16.90	4.50	6.50	18.66	0.30
Plastikleştirici	WO	15.70	2.70	8.70	18.15	0.21

PSA formülasyonunda kullanılan bileşenlerin arasındaki uyumluluk, bileşenlerin Hansen çözünürlük parametre (δ_T) değerleri ile teorik olarak incelenmiştir. COC'nin PSA formülasyonunda yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici olarak kullanılması planlanan bileşenlerle karışabilirliğini teorik olarak tahmin etmek için COC'nin Hansen çözünürlük parametresi değeri ile diğer bileşenlerin Hansen çözünürlük parametresi değerleri ($\Delta\delta_T$) karşılaştırılmıştır. Tablo 4.1'de çözünürlük parametre değerleri verilen bileşenlerin δ_T değerleri karşılaştırıldığında, PSA formülasyonunda COC ile yapışkanlaştırıcı olarak kullanılacak bileşenlerden PIB'nin çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın ($\Delta\delta_T$) diğer yapışkanlaştırıcı bileşenlere göre daha yüksek değerde olduğu görülmektedir. COC ile C5 hidrokarbon reçinesi ve hidrojenlenmiş rosin (RE) reçinenin çözünürlük parametre değerleri arasındaki fark ($\Delta\delta_T$) ise en düşük değerde olduğu için daha iyi karışabilir olacağı sonucuna varılmaktadır. Aynı şekilde COC ile plastikleştirici olarak kullanılacak parafinik yağın Hansen çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın ($\Delta\delta_T$) çok az olduğu görülmektedir ve bu sonuç eriyik harmanlama prosesi sırasında bileşenlerin iyi karışabilir olacağına işaret etmektedir (Hansen 2007; Tong ve diğ., 2014).

4.2. ERİYİK HARMANLAMA YÖNTEMİYLE COC ELASTOMER ESASLI PSA FİLM HAZIRLAMA

Şekil 4.1’de sıvı kauçuk (L-SBR) ile hazırlanan ağ. %50-50 bileşimindeki COC-Yapışkanlaştırıcı harmanının eriyik prosesine ait fotoğraflar verilmiştir. Fotoğraflardan görüldüğü üzere cihazda 30 dakika karıştırma yapılmasına rağmen COC ile sıvı kauçuk arasındaki uyumsuzluk nedeniyle, homojen bir elastomer harman hamurunun oluşmadığı ve film üretimine uygun olmayan bir karışımın oluştuğu gözlenmiştir. L-IR ve PI-g-MAh kullanılarak hazırlanan harmanlarda da aynı durum gözlenmiştir.



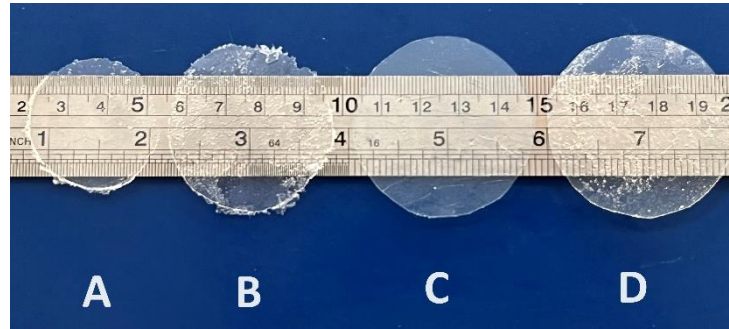
Şekil 4.1: Ağ. %50-50 oranında hazırlanan COC/L-SBR harmanının karıştırma prosesine ait fotoğraflar.

Şekil 4.2’de ise sıvı yapışkanlaştırıcılardan, poliizobütilen (PIB) ile hazırlanan ağ. %50-50 bileşimindeki COC-Yapışkanlaştırıcı harmanının eriyik prosesine ait bir fotoğraf verilmiştir. Bu fotoğraftaki görüntü, Şekil 4.1’de verilen ilk fotoğraf ile karşılaştırıldığında, daha homojen bir hamurun oluştuğu görülmektedir.



Şekil 4.2: Ağ. %50-50 oranında hazırlanan COC/PIB harmanının karıştırma prosesine ait fotoğraf.

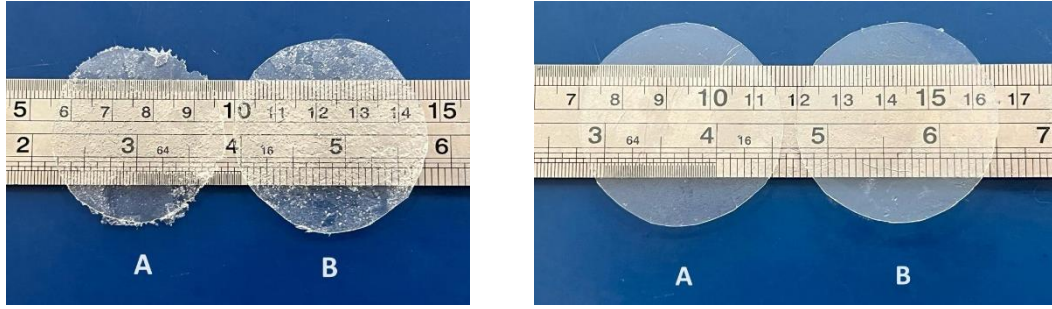
Şekil 4.3'te, farklı tip sıvı yapışkanlaştırıcılar (L-SBR, L-IR, PIB ve PI-g-MAh) ile hazırlanmış harmanlardan üretilen filmler görülmektedir. Bu filmlerden A, B ve D kod.lu olanların yapısal homojenliğe sahip olmadıkları belirlenmiş ve transdermal yama üretiminde kullanılamayacakları değerlendirilerek, bu yapışkanlaştırıcıların kullanımı ile daha detaylı formülasyon çeşitlendirmesine ihtiyaç olmayacağı düşünülmüştür. Sıvı yapışkanlaştırıcılar içinde sadece PIB ile hazırlanan filmin (Şekil 4.3'te C kod.lu fotoğraf) daha homojen bir görünüme sahip olduğu fakat bu filmin de, birkaç gün gibi kısa bir süre içinde, bu fotoğraftaki diğer filmler gibi homojen olmayan bir makro görüntüye dönüştüğü gözlenmiştir. Bu bulgu, daha sonraki bölümlerde, filmlerin optik mikroskop incelemesi ile elde edilen morfolojik karakterizasyon verileri ile daha detaylı olarak da tartışılacaktır.



Şekil 4.3: Farklı sıvı yapışkanlaştırıcılar ile ağ. %50-50 oranında hazırlanan PSA filmlerin fotoğrafları (A: L-SBR, B:L-IR, C:PIB, D:PI-g-MAh).

Yine de, sıvı yapışkanlaştırıcılar ile gözlenen bu uyumsuzlukların iyileştirilmesi amacıyla farklı bir formülasyon yaklaşımı olarak; harmana parafinik yağ ilavesinin olumlu bir katkısı olup olmayacağı merak edilmiştir. Çünkü, hem COC elastomerin hem de, PI-g-MAh dışındaki sıvı yapışkanlaştırıcıların herhangi bir fonksiyonel grup içermeyen ve olefinik yapıda polimer ya da kopolimerler olması nedeniyle, benzer kimyasal yapıdaki düşük molekül ağırlıklı bir bileşenin harmana ilave edilmesinin, elastomer ve yapışkanlaştırıcı arasındaki ara yüzey geriliminin düşürülmesine ve polimer zincirlerinin birbirleriyle etkileşimini arttırarak daha homojen ve kısmen uyumlu bir harmanın oluşmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla, COC oranını (yani katı bileşen miktarını) sabit tutarak ve sıvı yapışkanlaştırıcı oranını plastikleştirici ile birlikte yeniden formülize ederek, heterojen ve homojen görünümlü film üretilen birer yapışkanlaştırıcı için (L-IR ve PIB) iki yeni harman hazırlama denemesi yapılmıştır.

Şekil 4.4'te, sıvı yapışkanlaştırıcı kullanılarak hazırlanan ağ. %50-50 bileşimindeki iki farklı COC-Yapışkanlaştırıcı harmanına %10 oranında plastikleştirici (parafinik yağ) eklenerek hazırlanmış filmlerin fotoğrafları verilmiştir. Soldaki fotoğraf COC/L-IR harmanı, sağdaki fotoğraf ise COC/PIB harmanından hazırlanan filmlerdir. Filmlerin bileşimleri fotoğraf altında tanımlanmıştır.



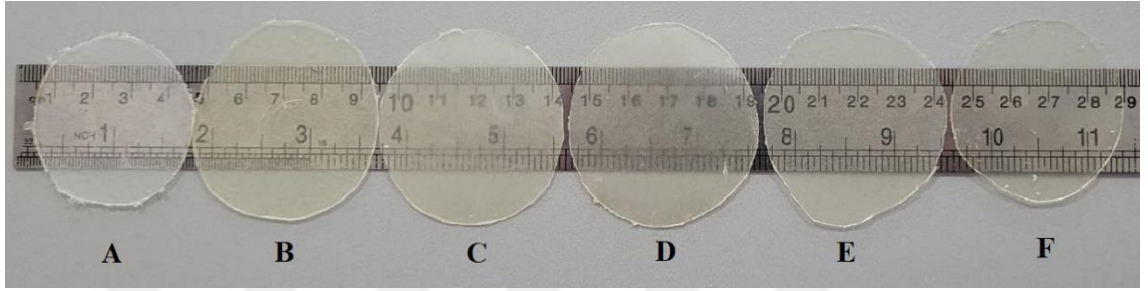
Şekil 4.4: Farklı sıvı yapışkanlaştırıcılar ile plastikleştirici ilavesiz ve ilaveli hazırlanan PSA filmlerin fotoğrafları.

(Sol A: 50C-50L-IR, Sol B: 50C-40L-IR-10WO)

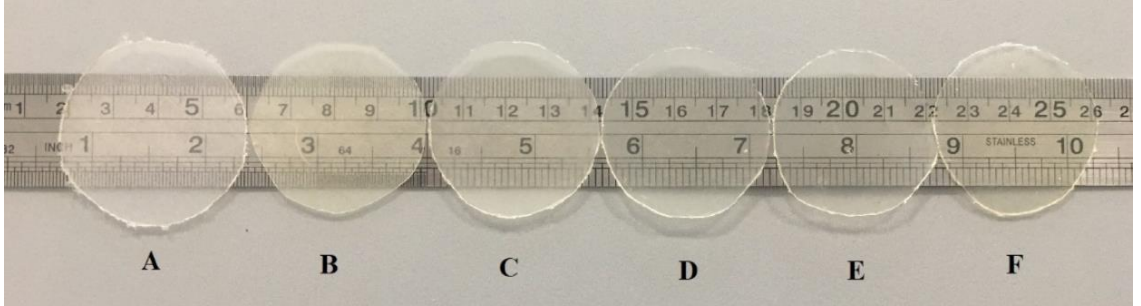
(Sağ A: 50C-50PIB, Sağ B: 50C-40PIB-10WO)

Şekil 4.4'te verilen fotoğraflara dayanılarak, heterojen ve homojen görünümlü film üretilen harmanlara ağ. %10 oranında parafinik yağ ilavesinin, uyumlaşmaya ve homojen film eldesine ekstra bir katkısının olmadığı tespit edilmiştir.

Şekil 4.5'te, hidrojenlenmiş rosin reçine (RE) ve farklı oranlarda plastikleştirici kullanılarak hazırlanan harmanlardan üretilen filmlerin fotoğrafları verilmiştir. Sikloalifatik hidrokarbon reçinesi (C5) ile aynı bileşimlerde hazırlanan filmlerin fotoğrafları da Şekil 4.6'da görülmektedir. RE ve C5 ile hazırlanan filmlerin, tüm bileşimler için, şeffaf, esnek ve homojen görünümlü oldukları tespit edildiğinden DIA tipi transdermal yama üretimi için bu grup harmanlar ile devam edilmesine karar verilmiştir.



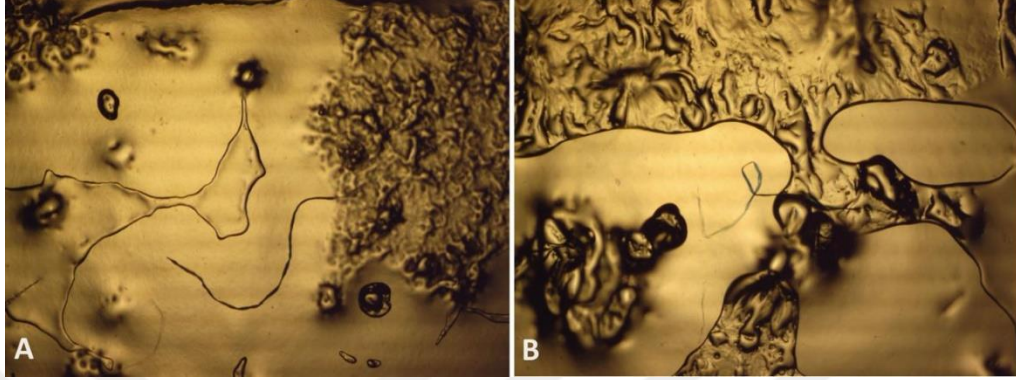
Şekil 4.5: COC ve COC/RE elastomer esaslı PSA filmlerin fotoğrafları.
(A: COC, B: 50C-50RE, C: 40C-50RE-10WO, D: 35C-50RE-15WO, E: 30C-50RE-20WO, F: 25C-50RE-25WO).



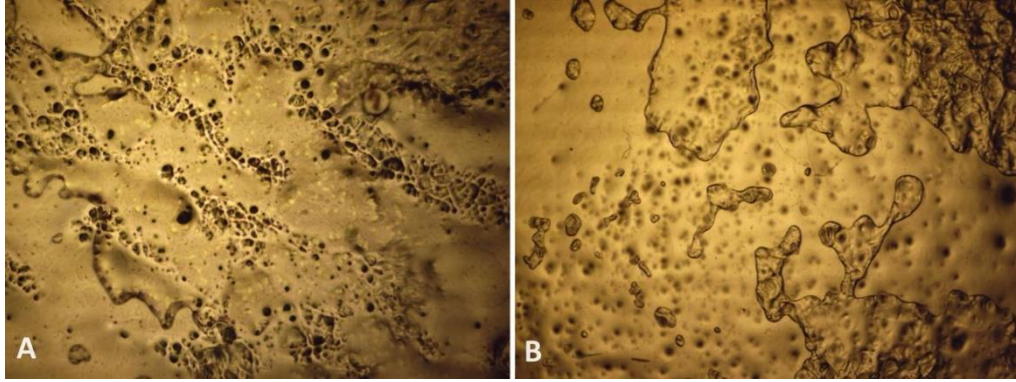
Şekil 4.6: COC ve COC/C5 elastomer esaslı PSA filmlerin fotoğrafları
(A: COC, B: 50C-50C5, C: 40C-50C5-10WO, D: 35C-50C5-15WO, E: 30C-50C5-20WO, F: 25C-50C5-25WO)

4.3. COC ESASLI PSA'LARIN MORFOLOJİK ANALİZLERİ

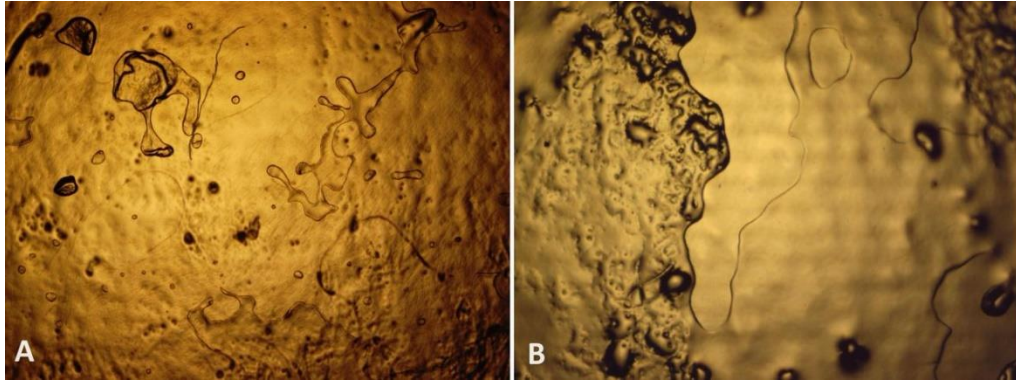
Şekil 4.7-4.9'da, farklı tip sıvı yapışkanlaştırıcıların kullanımıyla hazırlanan filmlerin mikroskop görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.7: A: 50C-50L-SBR ve B: 50C-50PI-g-MAh harmanı ile hazırlanan filmlerin optik mikroskop fotoğrafları (büyütme oranı x40).



Şekil 4.8: A: 50C-50L-IR ve B: 50C-40L-IR-10WO harmanı ile hazırlanan filmlerin optik mikroskop fotoğrafları (büyütme oranı x40).



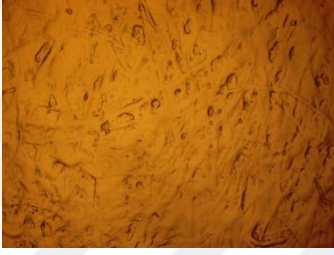
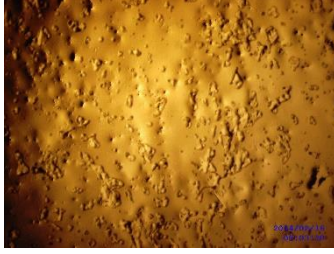
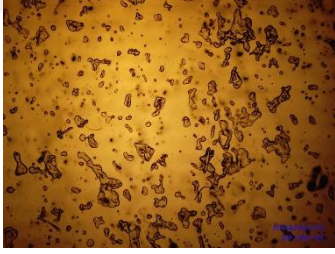
Şekil 4.9: A: 50C-50PIB ve B: 50C-PIB-10WO harmanı ile hazırlanan filmlerin optik mikroskop fotoğrafları (büyütme oranı x40).

Bu mikroskop görüntüleri içinde en uyumsuz yapının L-SBR ile hazırlanan harmana ait film olduğu tespit edilmiştir. Oysaki, Tablo 4.1’de verilen Hansen çözünürlük parametre değerlendirmesine göre COC ile L-SBR’nin δ_T değerlerinin birbirine yakın olduğu ve teoride bu iki bileşenin uyumlu ve karışabilir olduğu düşünülebilir. Deneysel çalışmalarla elde edilen sonuçların bu teorik öngörüye uymadığı gözlemlendiğinden, poliolefinik bir elastomer matris için, yapışkanlaştırıcı olarak aromatik grup içeren bir sıvı kauçuğun kullanımının da uygun olmadığı değerlendirilmiştir. L-IR ve PIB ile hazırlanan filmlerde de, parafinik yağ ilavesinin filmin morfolojisine ve heterojen mikro-yapı oluşumuna iyileştirici bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

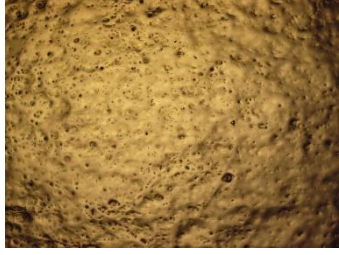
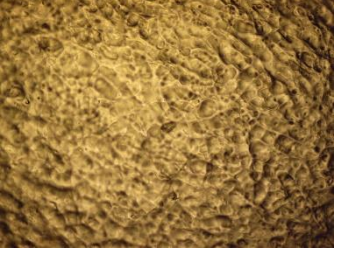
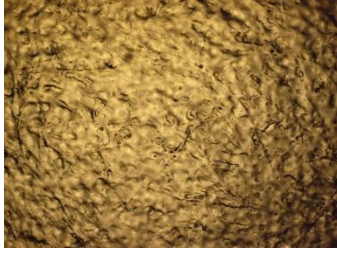
Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de yapışkanlaştırıcı olarak RE ve C5 kullanımıyla hazırlanan farklı bileşimlerdeki filmlerin pres sonrası (0. gün), 15 gün ve 90 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası mikroskop görüntüleri verilmiştir.

Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan harman ve film bileşiminde COC miktarının azalması ve plastikleştirici oranının ağ. %25’e çıkması ile zamanla migrasyonun başladığı ve yapısal homojenliğin bozulduğu gözlenmiştir (Şekil 4.10). Bu nedenle plastikleştirici miktarının ağ. %10, %15 veya %20 olduğu filmlerin yama üretiminde kullanılabilecekleri fakat elastik modül ve yapışkanlık değerleri açısından da formülasyon değerlendirmesi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan harman ve film bileşiminde ise plastikleştirici oranının ağ. %25’e çıkmasıyla birlikte filmlerin homojen yapısını koruduğu gözlenmiştir (Şekil 4.11). Bu nedenle DIA tipi yama üretiminde yapışkanlaştırıcı olarak C5 hidrokarbon reçinesi kullanımıyla hazırlanan PSA filmlerde ağ. %25’e kadar plastikleştirici kullanılabileceği değerlendirilmiştir.

Numune kod.ları	Pres sonrası (0. gün)	15 gün sonra	90 gün sonra
40C-50RE-10WO			
35C-50RE-15WO			
30C-50RE-20WO			
25C-50RE-25WO			

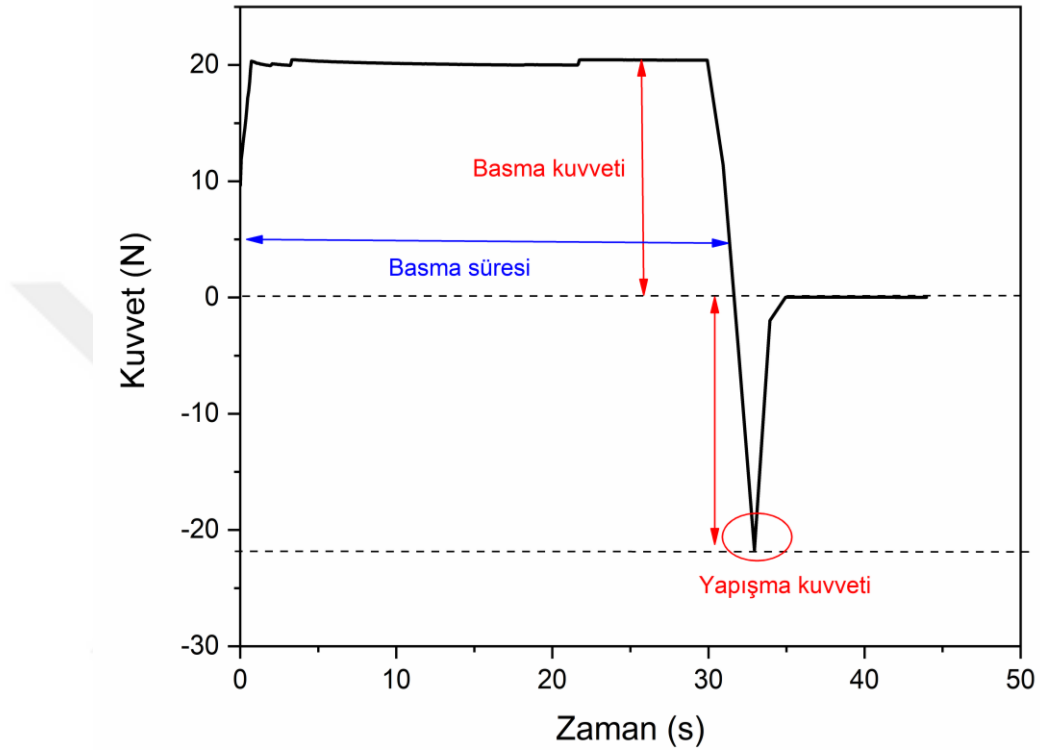
Şekil 4.10: Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan farklı bileşimlerdeki filmlerin mikroskop görüntüleri (büyütme oranı x10).

Numune kod.ları	Pres sonrası (0. gün)	15 gün sonra	90 gün sonra
40C-50C5-10WO			
35C-50C5-15WO			
30C-50C5-20WO			
25C-50C5-25WO			

Şekil 4.11: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan farklı bileşimlerdeki filmlerin mikroskop görüntüleri (büyütme oranı x10).

4.4. COC ESASLI PSA'LARIN YAPIŞMA ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

COC esaslı PSA'ların yapışma özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan ölçüm metodunda zamana bağlı olarak kuvvet değişimini ve yapışma-ayrılma davranışını gösteren grafik Şekil 4.12'de verilmiş ve test parametreleri tanımlanmıştır.



Şekil 4.12: Yapışma test grafiği ve parametreleri.

Hidrojenlenmiş rosin reçine (RE) ve sikloalifatik hidrokarbon reçinesi (C5) ile hazırlanan harman ve film serilerinin yapışma kuvvet değerleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te listelenmiştir.

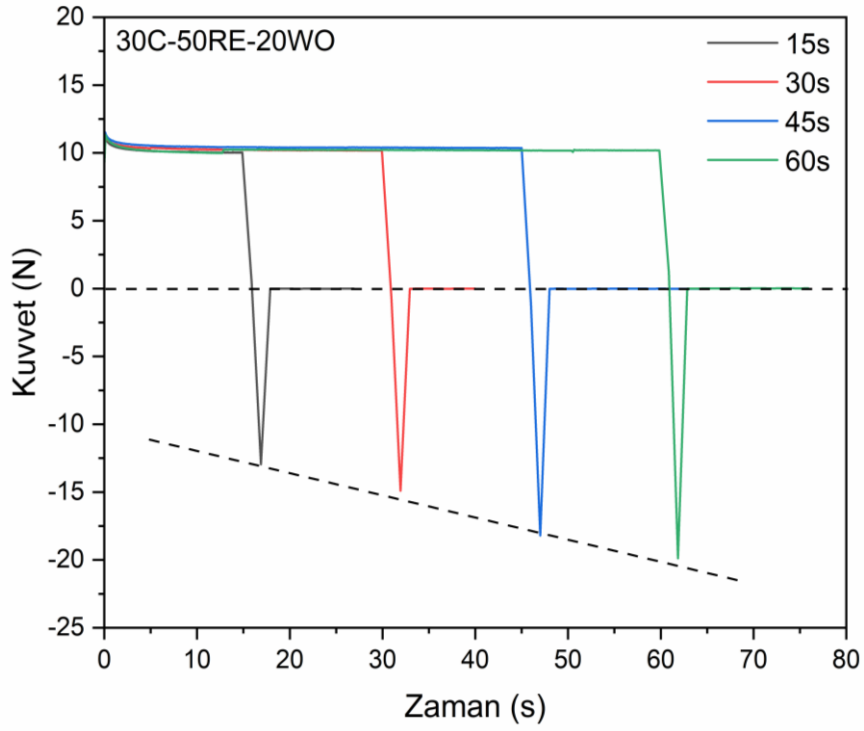
Tablo 4.2: RE ile hazırlanan COC elastomer esaslı PSA'ların yapışma değerleri.

Numune Kodu	Basma Kuvveti (N)	Basma Süresi (s)	Yapışma Kuvveti (N)
COC	20	30	0.1
50C-50RE	10	15	3.3 ± 0.4
		30	4.4 ± 0.3
		45	6.5 ± 0.2
		60	9.7 ± 0.3
	15	30	9.2 ± 0.6
	20	30	10.5 ± 0.8
40C-50RE-10WO	10	15	15.1 ± 1.2
		30	15.3 ± 0.7
		45	16.1 ± 0.9
		60	18.3 ± 0.6
	15	30	17.0 ± 0.5
	20	30	18.7 ± 0.8
35C-50RE-15WO	10	15	15.7 ± 1.3
		30	16.0 ± 1.0
		45	17.1 ± 0.8
		60	17.5 ± 0.7
	15	30	18.0 ± 0.9
	20	30	20.5 ± 0.6
30C-50RE-20WO	10	15	12.8 ± 0.8
		30	14.9 ± 0.9
		45	18.1 ± 0.7
		60	19.8 ± 0.6
	15	30	20.1 ± 0.8
	20	30	21.7 ± 0.9
25C-50RE-25WO	10	15	14.1 ± 0.9
		30	17.6 ± 0.9
		45	19.2 ± 0.7
		60	20.2 ± 1.2
	15	30	21.3 ± 0.8
	20	30	24.1 ± 1.1

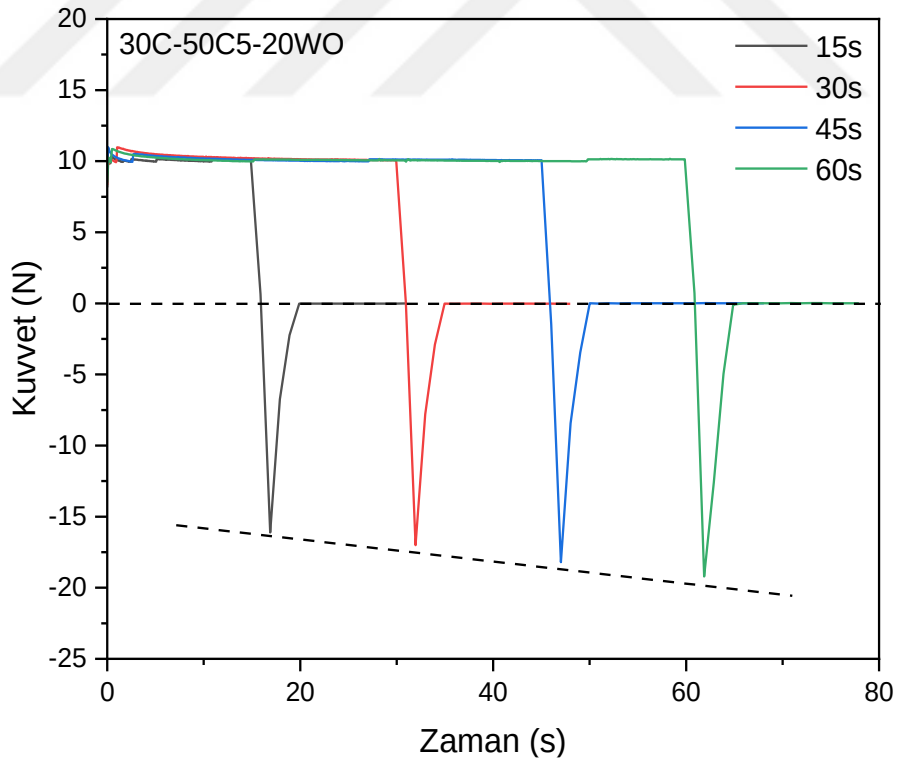
Tablo 4.3: C5 ile hazırlanan COC elastomer esaslı PSA'ların yapışma değerleri.

Numune Kodu	Basma Kuvveti (N)	Basma Süresi (s)	Yapışma Kuvveti (N)
COC	20	30	0.1
50C-50C5	10	15	1.5 ± 0.2
		30	2.8 ± 0.2
		45	3.1 ± 0.3
		60	3.7 ± 0.5
	15	30	3.0 ± 0.4
40C-50C5-10WO	10	15	10.4 ± 0.3
		30	14.6 ± 0.5
		45	16.5 ± 0.5
		60	17.4 ± 0.8
	15	30	17.9 ± 0.7
35C-50C5-15WO	10	15	12.9 ± 0.9
		30	15.9 ± 0.8
		45	17.6 ± 0.8
		60	18.6 ± 0.6
	15	30	19.3 ± 0.7
30C-50C5-20WO	10	15	16.1 ± 1.2
		30	17.0 ± 0.9
		45	18.2 ± 0.8
		60	19.2 ± 0.5
	15	30	20.7 ± 0.7
25C-50C5-25WO	10	15	16.5 ± 1.3
		30	17.3 ± 1.1
		45	18.3 ± 1.0
		60	19.6 ± 0.7
	15	30	20.6 ± 0.7
	20	30	23.6 ± 0.5

Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te yapışkanlaştırıcı olarak RE ve C5 kullanımıyla hazırlanan temsili numunelerin sabit kuvvetle (10 N) farklı basma sürelerindeki (15, 30, 45 ve 60 s) yapışma kuvveti ölçüm grafikleri verilmiştir.

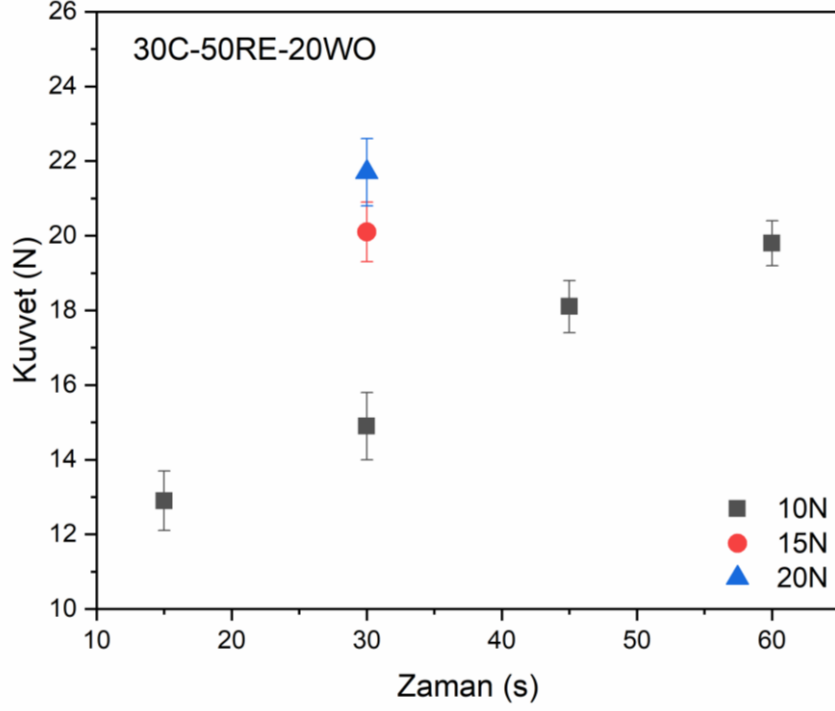


Şekil 4.13: Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin sabit kuvvetle farklı basma sürelerindeki yapışma kuvveti ölçüm grafikleri.

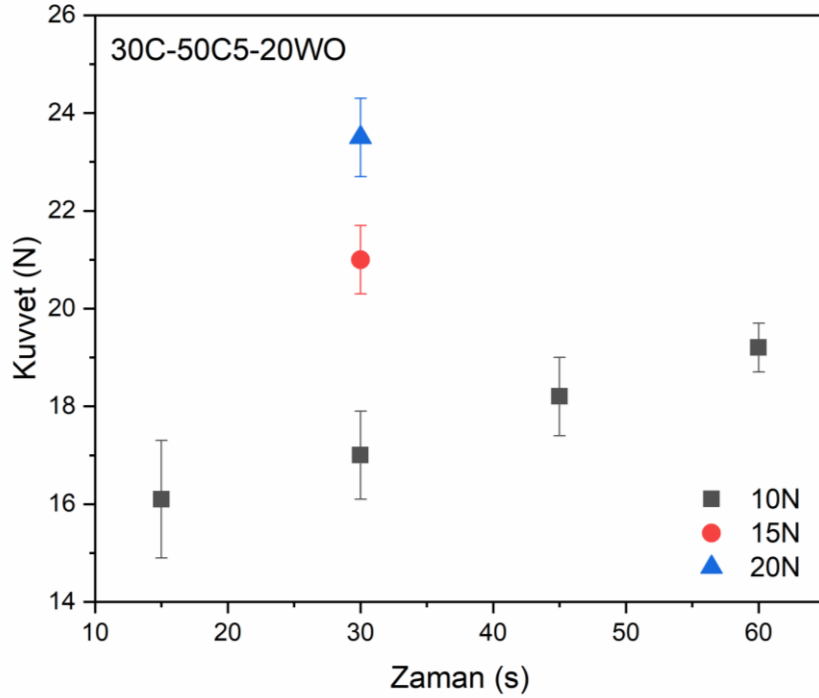


Şekil 4.14: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin sabit kuvvetle farklı basma sürelerindeki yapışma kuvveti ölçüm grafikleri.

Şekil 4.15 ve Şekil 4.16’da yapışkanlaştırıcı olarak RE ve C5 kullanımıyla hazırlanan temsili numunelerin farklı basma kuvveti (10, 15 ve 20 N) ve farklı basma sürelerindeki (15, 30, 45 ve 60 s) yapışma kuvveti ölçüm grafikleri verilmiştir.



Şekil 4.15: Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin farklı basma kuvveti ve sürelerindeki yapışma kuvveti değerleri.

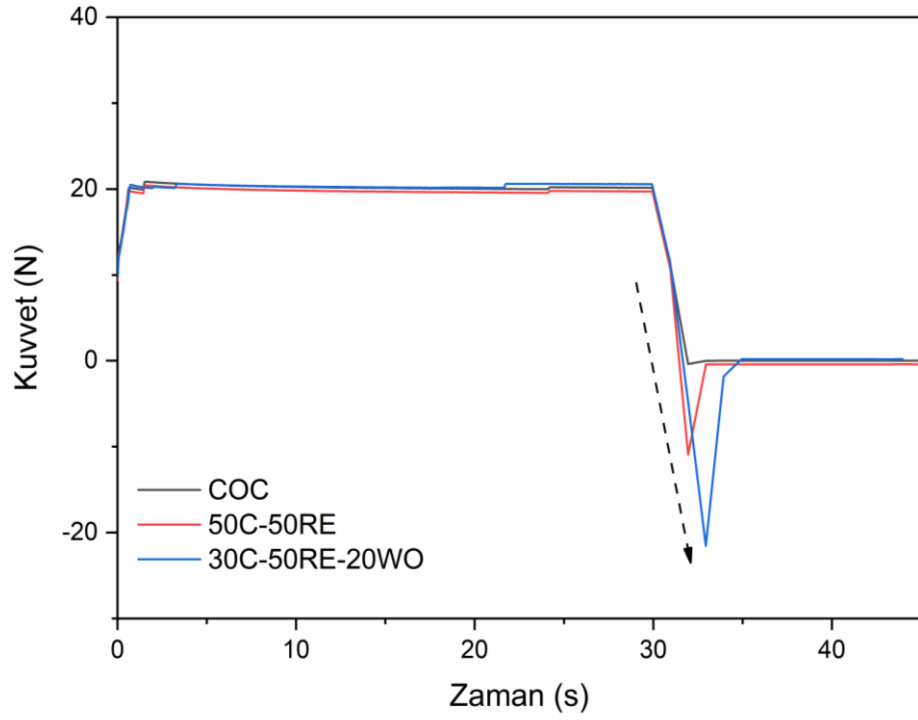


Şekil 4.16: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 kullanımıyla hazırlanan temsili bir numunenin farklı basma kuvveti ve sürelerindeki yapışma kuvveti değerleri.

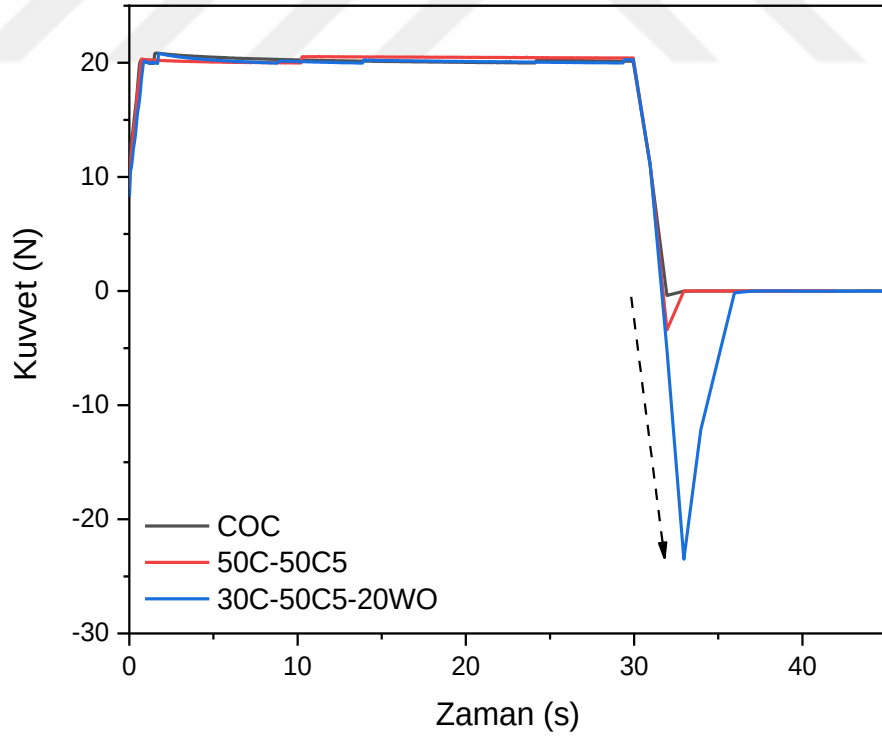
Ölçüm yapılan tüm filmlerde, kuvvetin uygulanma süresi ve uygulanan kuvvetin artmasıyla yapışma kuvveti (eksi değer ile verilen ayrılma kuvveti, *detachment force*) değerlerinin arttığı görülmüştür (Şekil 4.13-16).

Kuvvetin uygulanma süresi, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'ten görüldüğü gibi ayrılma kuvveti üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Yapışma sırasında, basınca duyarlı yapıştırıcı üzerinde belirlenen kuvvetin daha uzun süre uygulanmasının ayrılma kuvvetini arttırdığı gözlenmiştir. Bu durum Sherriff ve diğerleri (1973) tarafından yapılan bir çalışmada, yapışmanın, yüzeyi ıslatmanın (wetting) bir fonksiyonu olduğu ve iyi bir ıslatma için bir yandan yapıştırıcının yeterli akışkanlığa sahip olması, diğer yandan temas alanına yayılması için yeterli zamana ihtiyaç duyması gerektiği olarak açıklanmıştır (Sherriff ve diğ., 1973; Benedek, 2004; Michaelis ve Leopold, 2015). Ayrıca uygulanan temas kuvvetinin yapışma üzerinde önemli bir etkisi görülmektedir. Temas kuvvetinin artmasıyla birlikte yapışma kuvveti değerlerinin artışı, yüksek temas kuvvetlerinde yapıştırıcının yüzeye yayılması ve ıslatmasının daha fazla olduğu ile açıklanmıştır (Michaelis ve Leopold, 2015).

Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de, COC elastomeri ve COC-Yapışkanlaştırıcı (RE/C5)-Plastikleştirici olarak 50-50 ve 30-50-20 bileşimindeki filmlerin aynı koşullardaki (oda sıcaklığı, 20 N, 30 s) yapışma-ayrılma davranışları karşılaştırılmaktadır. COC elastomerin tek başına herhangi bir yapışma özelliğinin olmadığı, fakat yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici ilavesi ile hazırlanan harmanların yapışma-ayrılma özelliğine sahip oldukları ve plastikleştirici ilavesi ile harman yapılı filmin esnekliğinin artması nedeniyle yapışma kuvvetinin de arttığı gözlenmiştir.

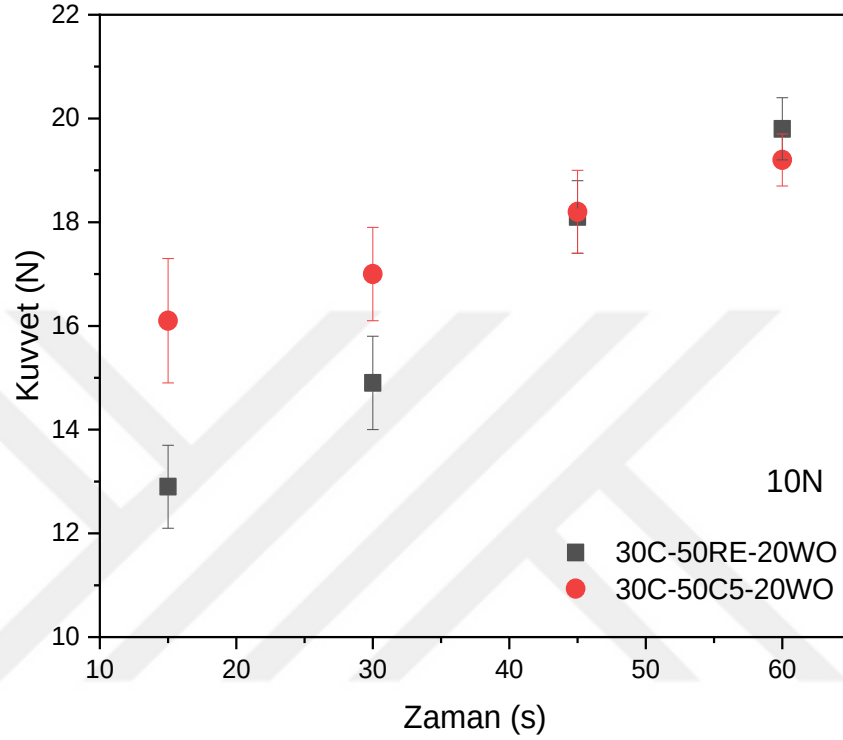


Şekil 4.17: Yapışkanlaştırıcı (RE) ve plastikleştirici ilavesi ile COC elastomerin yapışma kuvvetinin artışı.



Şekil 4.18: Yapışkanlaştırıcı (C5) ve plastikleştirici ilavesi ile COC elastomerin yapışma kuvvetinin artışı.

Şekil 4.19’da, RE ve C5 yapışkanlaştırıcıları ile hazırlanan aynı bileşimdeki COC elastomer esaslı PSA filmin 10 N basma kuvveti altında, farklı basma sürelerindeki (15, 30, 45 ve 60 s) yapışma kuvvetleri karşılaştırılmıştır. Bu filmlerden RE ile hazırlanan filmin yapışma değerinin basma süresine daha duyarlı olduğu sonucu çıkarılabilir.



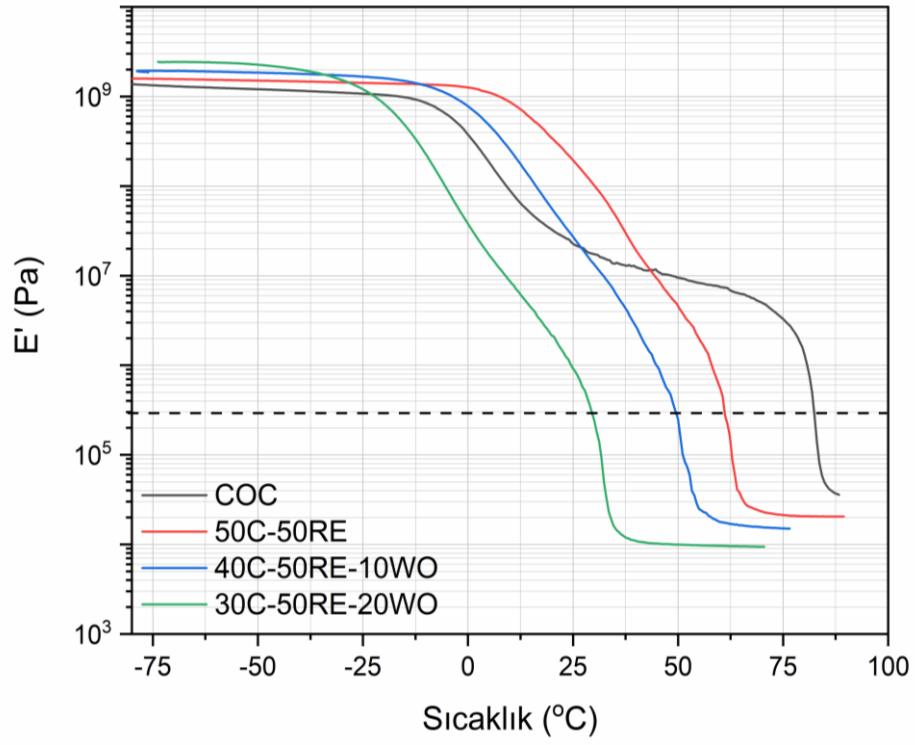
Şekil 4.19: İki farklı yapışkanlaştırıcının aynı bileşimdeki COC elastomer esaslı PSA filmin farklı basma sürelerindeki yapışma kuvvetine etkilerinin karşılaştırılması.

4.5. COC ESASLI PSA’LARIN KATI-HAL VİSKOELASTİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

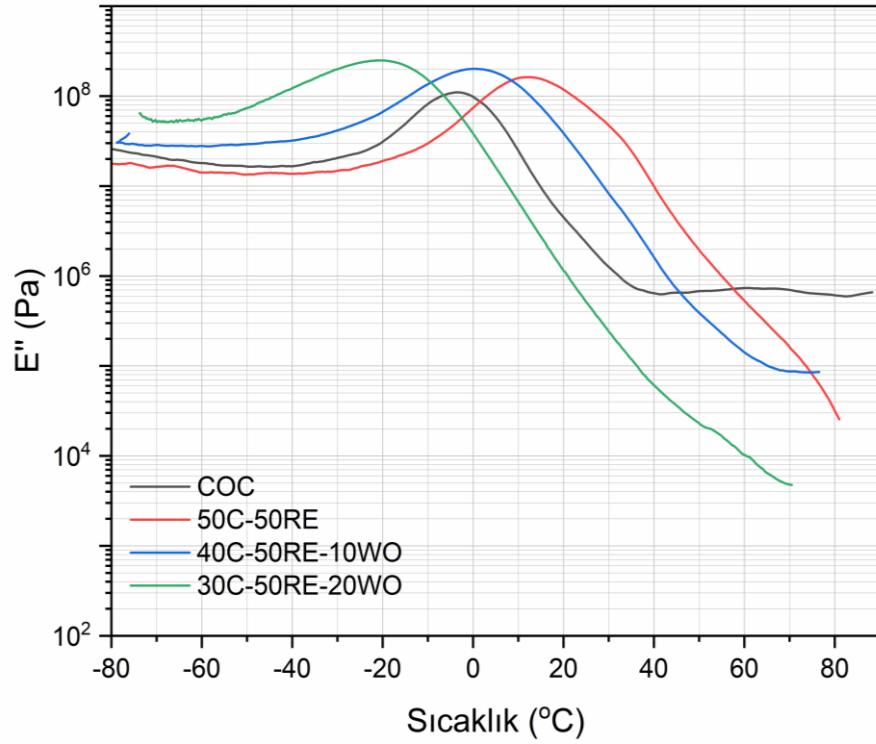
Hazırlanan COC esaslı PSA filmlerin katı-hal viskoelastik özelliklerini belirlemek için DMA cihazında sıcaklık ve frekans taraması testleri yapılmıştır.

4.5.1. Sıcaklık Taraması

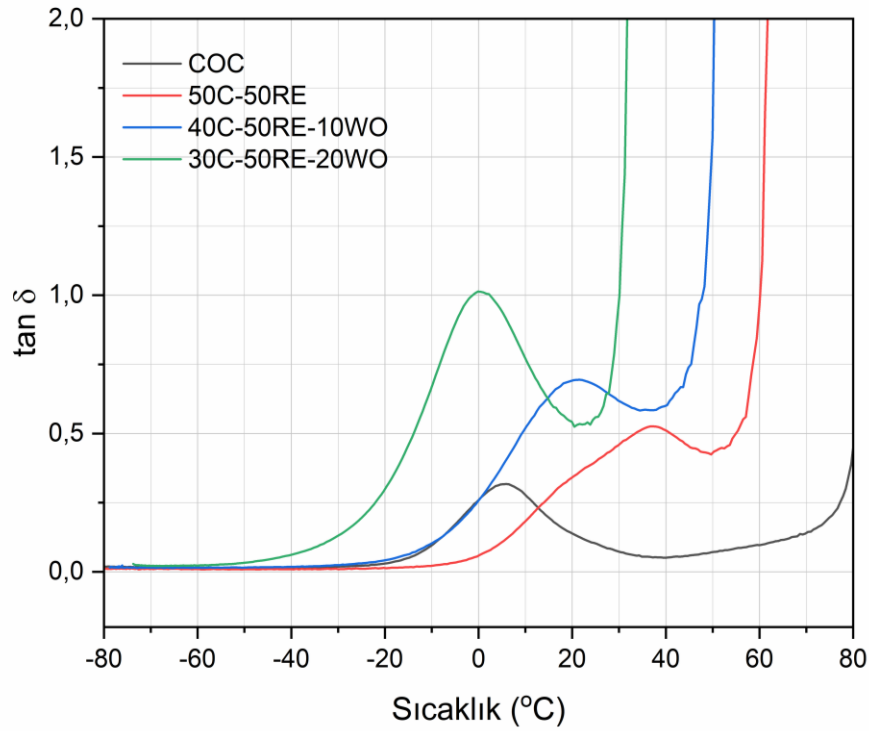
Şekil 4.20, 21 ve 22’de, RE yapışkanlaştırıcısı ile hazırlanmış farklı bileşimlerdeki filmlerin DMA testleri ile elde edilen viskoelastik davranış parametrelerinin sıcaklıkla değişim grafikleri verilmiştir.



Şekil 4.20: Plastikleştirici miktarının COC elastomer esaslı filmlerin depolanan modül (E')-sıcaklık eğrilerine etkisi.



Şekil 4.21: Plastikleştirici miktarının COC elastomer esaslı filmlerin kayıp modül (E'')-sıcaklık eğrilerine etkisi.



Şekil 4.22: Plastikleştirici miktarının COC elastomer esaslı filmlerin $\tan\delta$ -sıcaklık eğrilerine etkisi.

DMA grafiklerinde görüldüğü gibi, COC elastomerin camsı geçiş değerinin E' -T ve E'' -T eğrilerindeki geçiş ve pik tepe noktasına göre yaklaşık -10 ve -5 °C, $\tan\delta$ eğrisindeki pik tepe noktasına göre ise +5 °C civarında tespit edildiği ve bu T_g değerlerinin gerek üreticinin teknik bilgi formlarında (TDS) beyan ettiği gerekse literatürde rapor edilen T_g değerleri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (Etxeberria ve diğ., 2022). COC elastomere yapışkanlaştırıcı reçine (RE) ilavesinin elastomeri sertleştirdiği ve 50-50 harmanın T_g değerinin yaklaşık 20 °C daha yüksek sıcaklığa çıktığı tespit edilmiştir. Bu durum, plastikleştirici kullanılmadan COC ile reçine esaslı yapışkanlaştırıcılardan hazırlanan harmanın PSA olarak kullanımını zorlayıcı bir bulgudur.

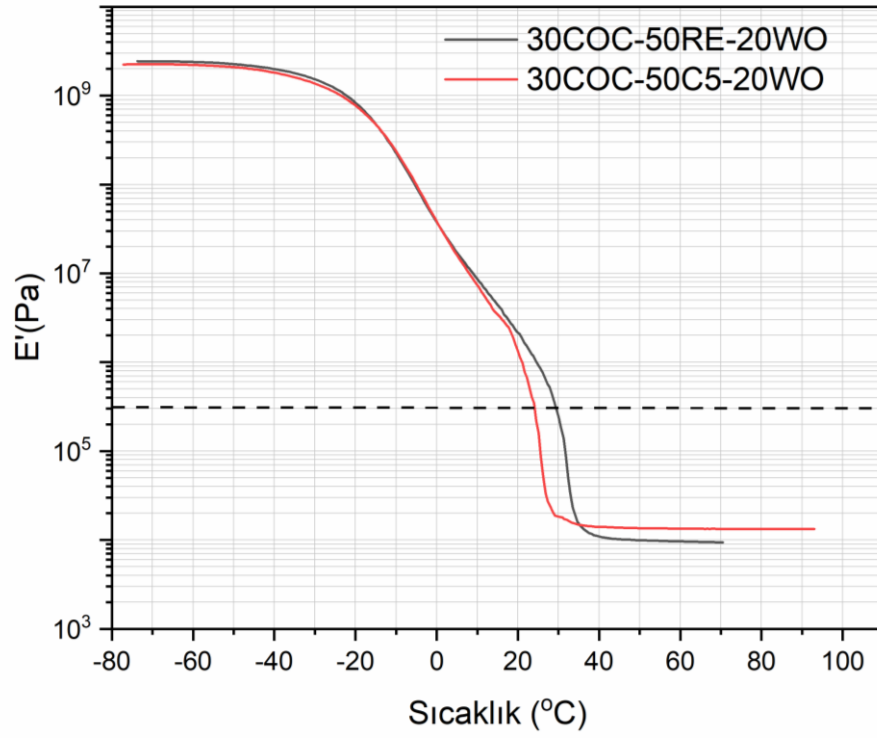
COC elastomerden basınca duyarlı yapıştırıcı hazırlanabilmesi için en önemli iki koşul; esneklik ya da başka bir ifade ile düşük modül ve yapışkanlıktır. Dolayısıyla, COC elastomerden PSA özelliklerinde bir film hazırlanabilmesi için yapışkanlaştırıcıyı tek başına kullanmak esneklik ve yumuşaklık hedeflerinden ciddi sapmaya neden olacaktır. Bu nedenle bileşimde uygun tipte ve oranda bir plastikleştiricinin de kullanımıyla filmlerin yüksek esneklik, düşük T_g ve düşük modül özelliklerine sahip olması sağlanmıştır. Bu amaçla COC/yapışkanlaştırıcı (50/50) harmanına, plastikleştirici olarak, bileşim tablosunda da verilen şekilde; %ağırlıkça 10, 15, 20 ve 25 oranlarında parafinik yağ (WO) ilave edilmiştir. Bu

formülasyon stratejisinde, sıvı plastikleştiricilerden farklı bir yöntem izlenmiştir. Sıvı plastikleştiricilerin kullanıldığı uyumsuz karışımlarda, parafinik yağın uyumlaştırıcı olarak da davranıp davranmayacağı incelenirken, bileşimdeki katı madde oranını sabit tutmak amacıyla COC oranı ağırlıkça %50 olarak sabitlenmişti. Fakat bu serideki numunelerde, RE ve C5 tipi yapışkanlaştırıcıların da katı olmaları nedeniyle plastikleştirici yağın ilavesi kadar COC oranında azaltmaya gidilmiştir. Bu şekilde hem yapışkan miktarı sabit tutularak, filmlerin yapışma değerlerinden kayıp olmaması hem de esneklik, düşük T_g ve düşük modül koşulunun sağlanabilmesi hedeflenmiştir.

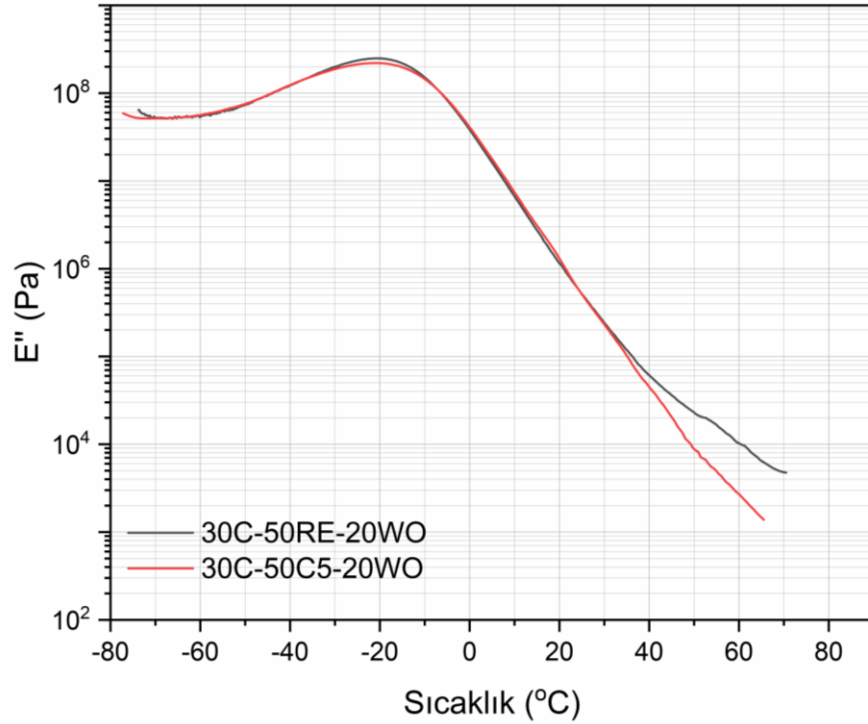
Şekil 4.20’de verilen modül-sıcaklık grafikleri incelendiğinde, COC/yapışkanlaştırıcı harmanına ağı. %10 oranında parafinik yağ ilavesinin 50-50 bileşimindeki harmanın T_g değerini, yeniden COC’nin T_g değerine doğru düşürdüğü görülmektedir. Plastikleştirici oranı ağı. %20 ye çıktığında ise filmin T_g değerinin $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’lere düştüğü belirlenmiştir.

Şekil 4.20’de, PSA filmlerde yapışkanlık koşulu olarak değerlendirilen, oda sıcaklığında 300 kPa’dan daha düşük modül sınırı olan Dahlquist kriteri de kesikli çizgi ile işaretlenmiştir. COC/RE (50/50) harmanı ve COC/RE/WO (40/50/10) filminin $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’nin üzerinde bu kriteri uygun modül değerlerine düşebildiği, yeşil ile renklendirilen ağı. %20 oranında plastikleştirici içeren filmin ise $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ civarında kriter modül değerine düştüğü görülmektedir.

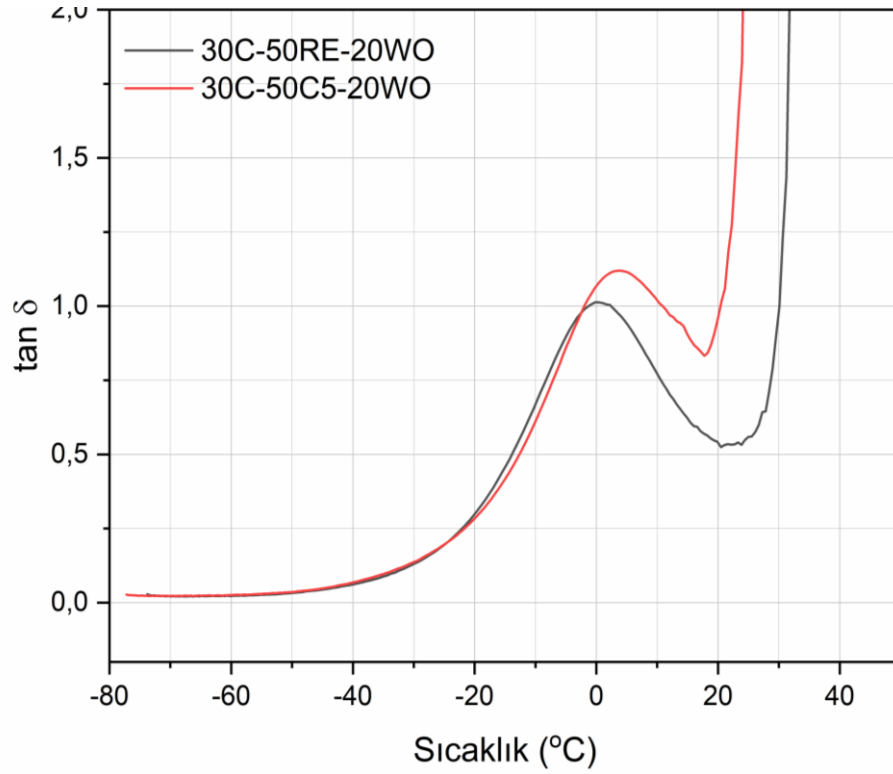
RE ve C5 ile hazırlanan aynı bileşimdeki filmlerin E' -sıcaklık eğrileri Şekil 4.23’te, E'' -sıcaklık eğrileri Şekil 4.24’te ve $\tan\delta$ -sıcaklık eğrileri Şekil 4.25’te görülmektedir.



Şekil 4.23: İki farklı yapışkanlaştırıcı (RE ve C5) ile aynı bileşimde hazırlanmış COC elastomer esaslı PSA filmlerin depolanan modül (E')-sıcaklık eğrileri.



Şekil 4.24: İki farklı yapışkanlaştırıcı (RE ve C5) ile aynı bileşimde hazırlanmış COC elastomer esaslı PSA filmlerin kayıp modül (E'')-sıcaklık eğrileri.

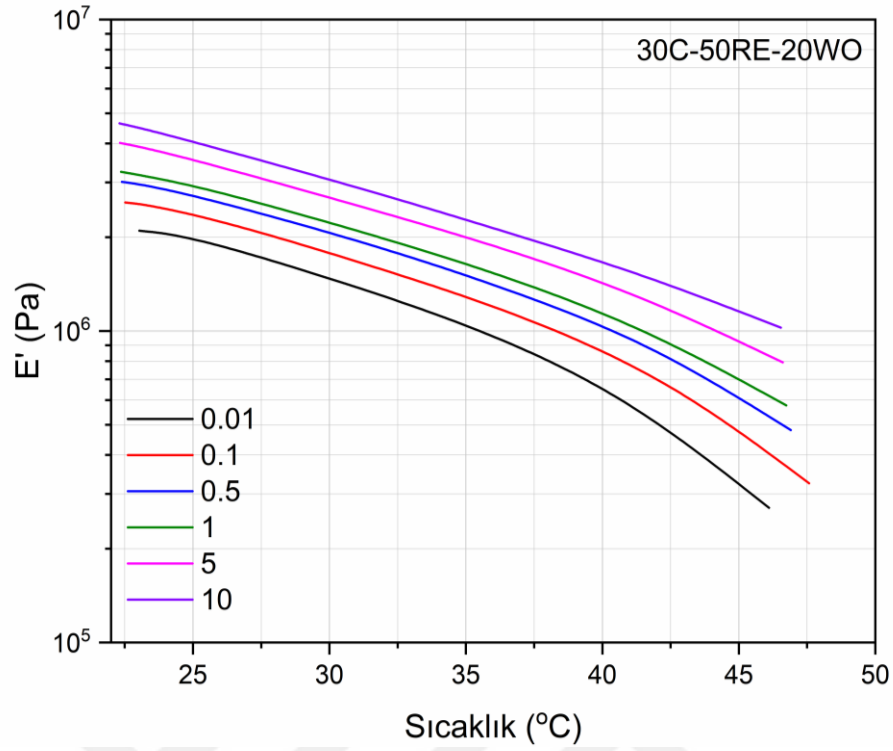


Şekil 4.25: İki farklı yapışkanlaştırıcı (RE ve C5) ile aynı bileşimde hazırlanmış COC elastomer esaslı PSA filmlerin $\tan\delta$ -sıcaklık eğrileri.

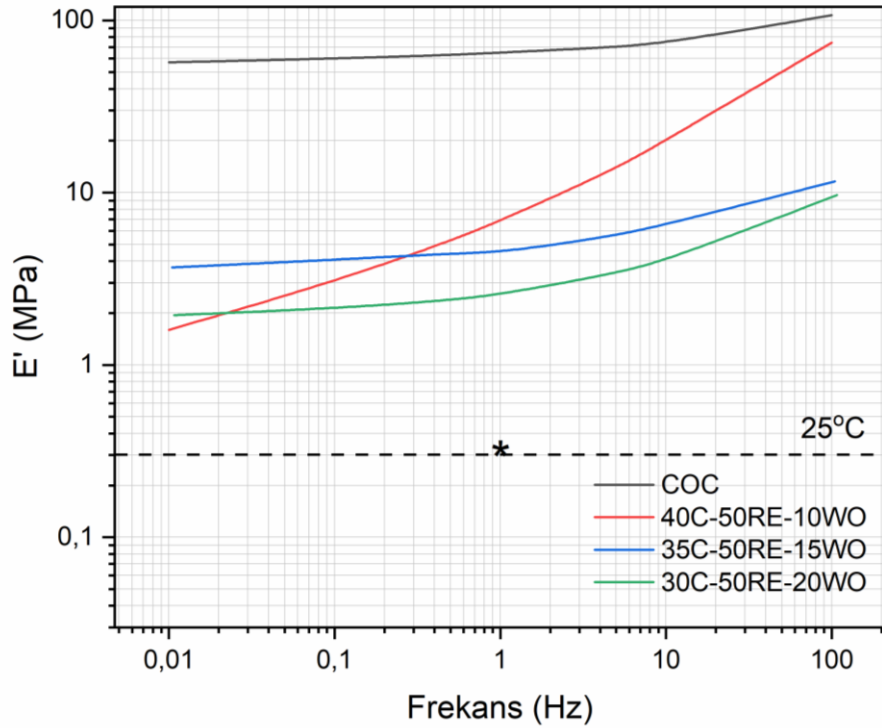
DMA sonuçlarına göre, her iki tip yapışkanlaştırıcının da benzer camsı geçiş sıcaklığı ve oda sıcaklığına yakın modül (E') değerlerine sahip oldukları ve transdermal yama üretimi için uygun yapışkanlaştırıcı adayları oldukları değerlendirilmiştir. Karşılaştırma sonuçlarına göre, C5 ile hazırlanan filmin, Dahlquist modül kriteri ve numunenin yumuşaklığını belirten $\tan\delta$ pik şiddetinin yüksekliği açısından bir miktar daha iyi olduğu da düşünülmektedir.

4.5.2. Frekans Taraması

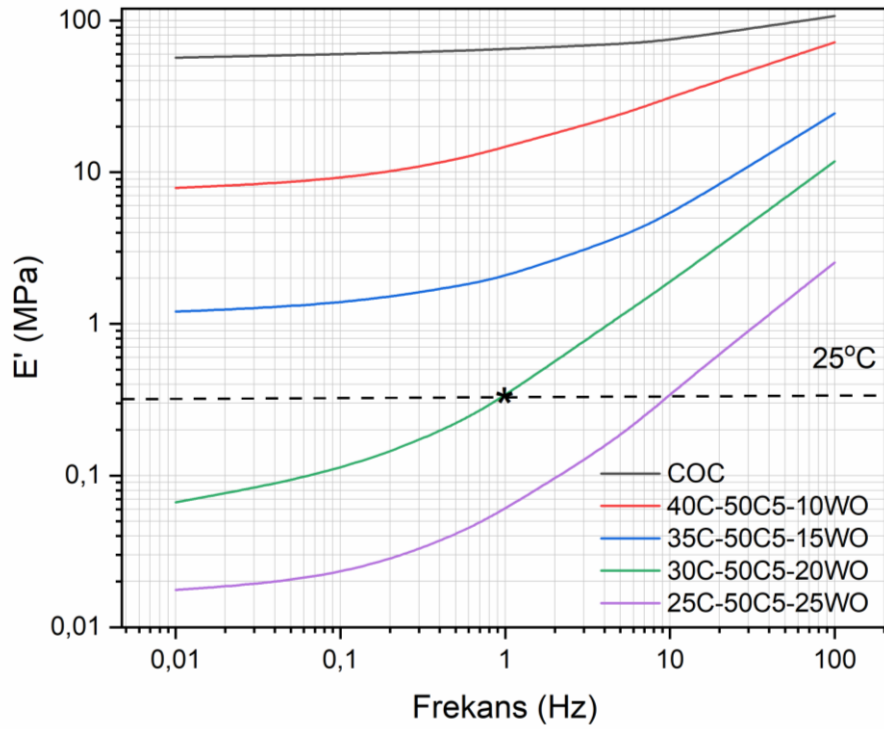
Şekil 4.26'da temsili bir numune olarak, RE ile hazırlanan 30COC-50RE-20WO bileşimindeki filmin 20-45 °C arasında ve farklı frekanslarda ölçülen depolanan modül (E') eğrileri görülmektedir. Şekil 4.27-4.30'daki grafiklerde ise, RE ve C5 yapışkanlaştırıcıları kullanılarak hazırlanan ve farklı oranlarda plastikleştirici içeren filmlerin, depolanan modül değerlerinin, sırasıyla 25 °C ve 32 °C'deki frekansa bağlı değişimleri görülmektedir.



Şekil 4.26: COC elastomer esaslı bir PSA filmin depolanan modül eğrilerinin farklı frekanslarda sıcaklığa bağlı değişimi.



Şekil 4.27: Yapışkanlaştırıcı olarak RE ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin oda sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.

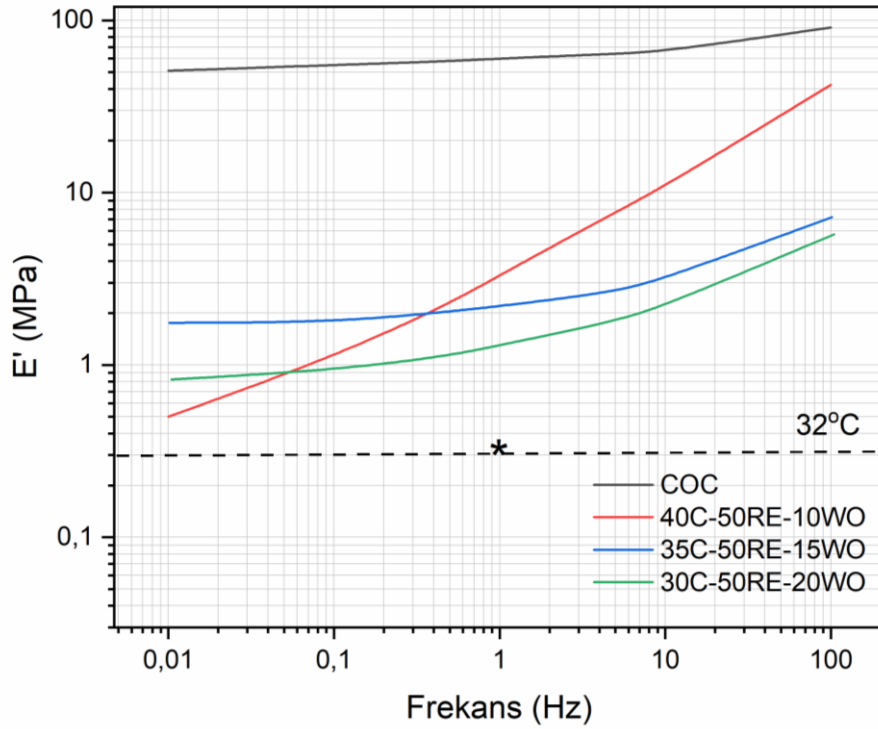


Şekil 4.28: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin oda sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.

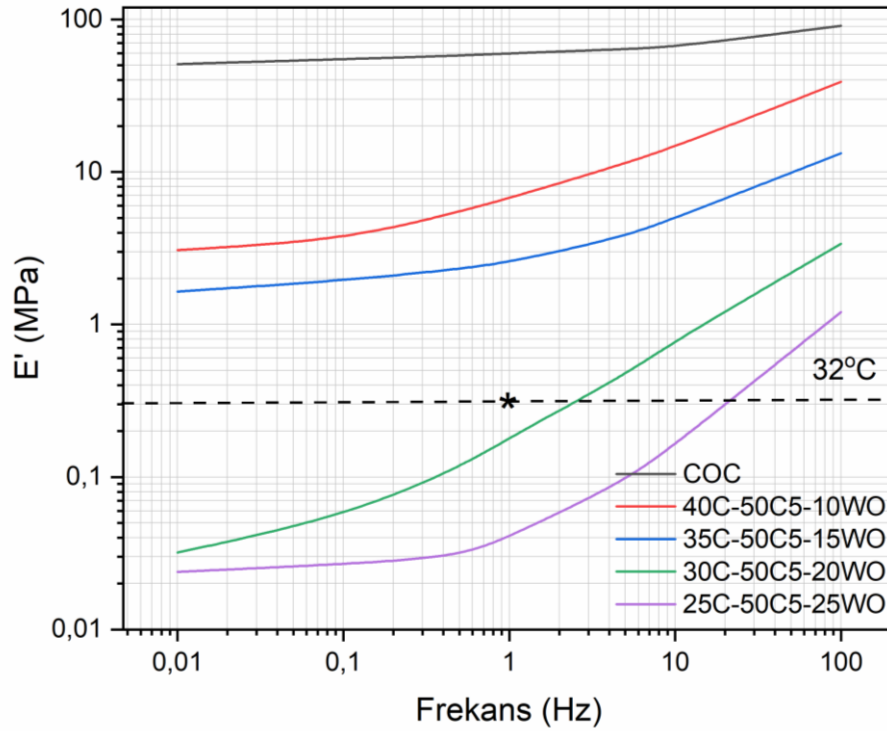
Frekansa bağlı modül eğrilerinde, COC elastomerin oda sıcaklığındaki modül değerinin 60-100 MPa arasında olduğu ve 0.01-10 Hz arası modül grafiğinin neredeyse tamamen yatay ve frekanstan bağımsız ($E' \propto f^0$) bir davranış sergilediği görülmektedir. Bu bulgu Şekil 4.20'de verilen kauçuksu platodaki katı davranış ile de uyumludur. Yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanılarak hazırlanan ve ağırlıkça %10 oranında plastikleştirici içeren filmin oda sıcaklığındaki (25 °C) frekansa bağlı modül değişim eğrisinin COC'nin oldukça altında olduğu ve özellikle relaksasyon bölgesindeki (yani düşük frekanslardaki) modül değerlerinin 3-5 MPa seviyelerine düştüğü görülmektedir (Şekil 4.27). Bu filmin 1 Hz'deki modül değerinin hala Dahlquist kriterinden oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. RE kullanılarak fakat plastikleştirici oranının %20'ye çıkarılmasıyla hazırlanan filmin frekansa bağlı modül eğrisinin de COC'ye benzer şekilde yatay bir değişim gösterdiği ve yüksek frekans bölgesinde COC ve %10 plastikleştirici içeren filminden daha düşük modül değerlerine, düşük frekans bölgesinde ise %10 plastikleştirici içeren filme yakın modül değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Yani, relaksasyon bölgesinde, plastikleştirici miktarındaki artışın filmin oda sıcaklığındaki modül değerini azaltan bir etkisi olmadığı söylenebilir. Ağırlıkça %20 oranında plastikleştirici içeren filmin 1 Hz'deki modül değerinin de Dahlquist kriter değerinin üstünde olduğu görülmektedir.

Sikloalifatik hidrokarbon reçinesi ile hazırlanan ve ağırlıkça %20 oranında plastikleştirici içeren filmin frekansa bağlı modül değişim eğrisinin, hemen hemen tüm frekanslarda ağ. %10 ve %15 plastikleştirici içeren numunelerden daha düşük olduğu ve oda sıcaklığında, 1 Hz frekanstaki modül değerinin Dahlquist kriterine oldukça yakın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.28).

RE ve C5 yapışkanlaştırıcıları kullanılarak hazırlanan ve farklı oranlarda plastikleştirici içeren filmlerin frekansa bağlı modül eğrilerinin 32 °C'deki (deri sıcaklığı) değişim eğrileri Şekil 4.29 ve Şekil 4.30'da görülmektedir. Bu grafikteki sonuca göre 30COC-50C5-20WO bileşimindeki filmin, deri sıcaklığında Dahlquist yapışma kriterini sağladığı ve 1 Hz.deki depolanan modül (E') değerinin 0.3 MPa'ın altında olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.29: Yapışkanlaştırıcı olarak RE ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin deri sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.

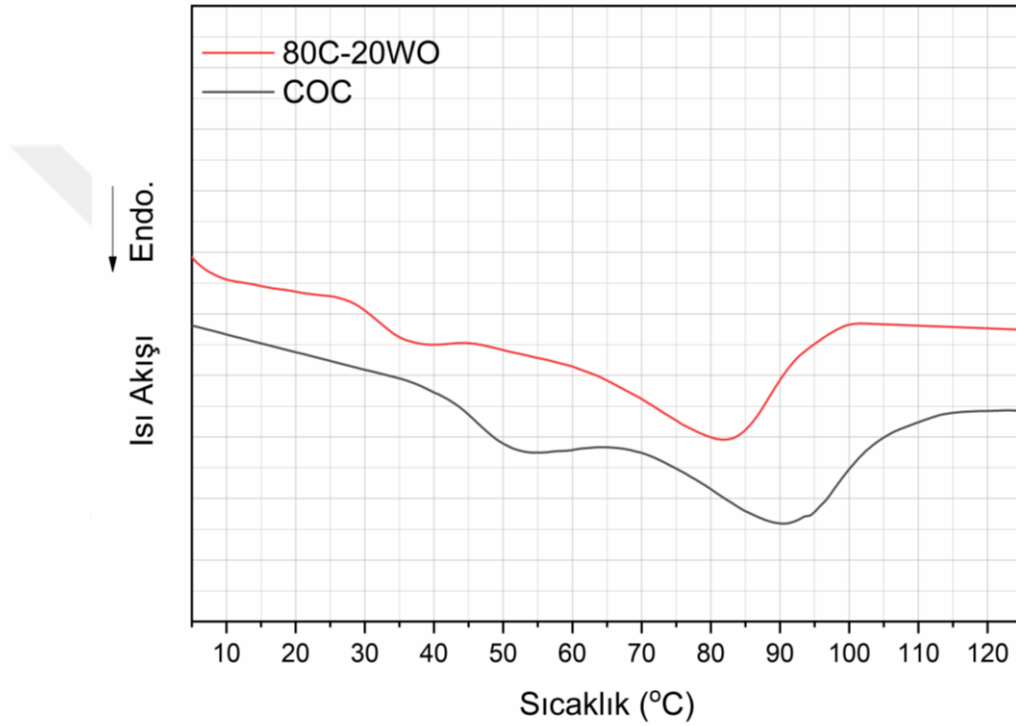


Şekil 4.30: Yapışkanlaştırıcı olarak C5 ve farklı plastikleştirici oranları ile hazırlanmış PSA filmlerin deri sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.

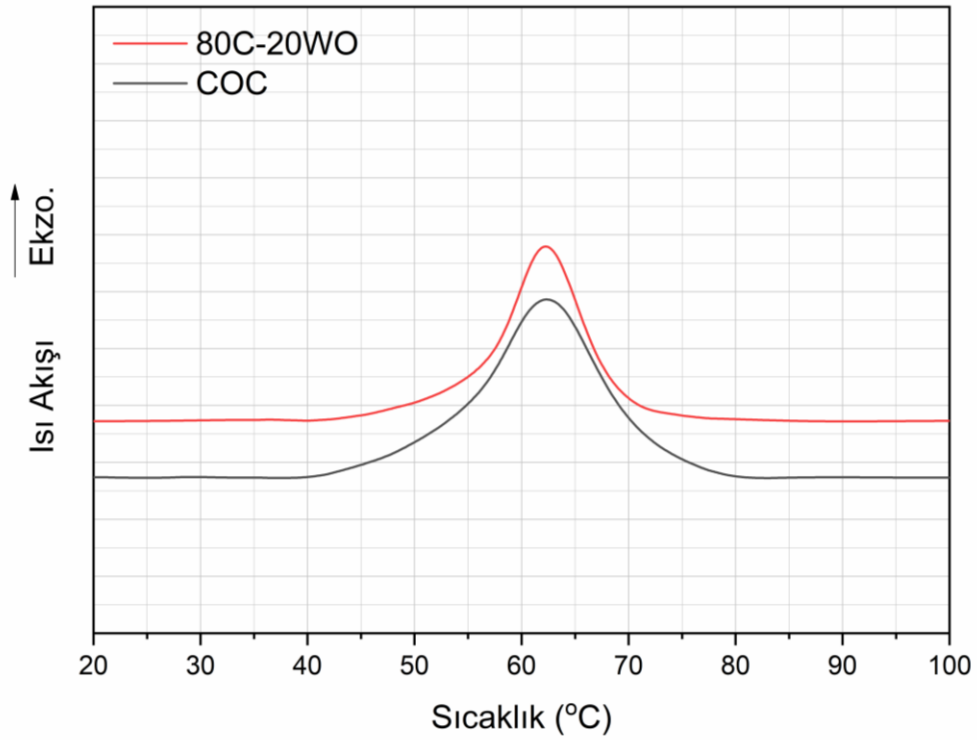
Transdermal yama tasarımında, yamada kullanılan PSA'nın kalitesi açısından önemli bir kriter olan yapışma performansı, PSA'nın viskoelastik davranışı ile ilişkilidir. Literatürde frekans tarama analiziyle ilişkilendirilen, depolanan modül (E') ile PSA'nın yapışma davranışı arasında bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (Michaelis ve diğ., 2014; Ameen ve Michniak-Kohn, 2019). Viskoelastik malzemeler olan PSA'lar, belirli bir sıcaklıkta uygulanan kayma frekansına bağlı olarak sıvı veya katı gibi davranmaktadırlar ve bu özellik, PSA'nın cilde yapışmasını da belirleyen en önemli etkenlerden biridir. Yamanın uygulanması sırasında PSA, cilt ile yakın temas sağlayarak cilde yapışması (*adhesion* or *bonding*) ve cilt üzerinde yayılması için yeterli akışkanlığa sahip olacak şekilde sıvı benzeri bir davranış sergilerken; yamanın soyulması sırasında, yama ve cilt arasında oluşan bağın ayrılması (*debonding*) için PSA'nın daha çok katı gibi davranmasını ve daha fazla kohezyon göstermesini gerektirmektedir. Başka bir deyişle, bağlanma için gereken yapışkanlık düşük frekanslarda düşük modül ile, bağın ayrılma (soyulma) süreci ise daha yüksek frekanslarda meydana geldiğinden daha büyük modül ile ilişkilidir. COC ile RE ve C5 yapışkanlaştırıcıları kullanılarak hazırlanan ve farklı oranlarda plastikleştirici içeren filmlerin frekansa bağlı modül eğrilerinde de literatürde diğer PSA sistemleri için tespit edilen depolanan modül (E') - yapışma ilişkisi görülmektedir.

4.6. ISIL ANALİZ

Şekil 4.31’de, COC elastomer ve ağırlıkça %20 oranında plastikleştirici içeren COC filmin erime-yumuşama, Şekil 4.32’de ise bu numunelerin soğutma adımıyla kaydedilen termogramları verilmiştir. Plastikleştirici olarak kullanılan parafinik yağın, COC elastomerin erime sıcaklığını yaklaşık 10 °C düşürdüğü fakat kristallenme sıcaklığına herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

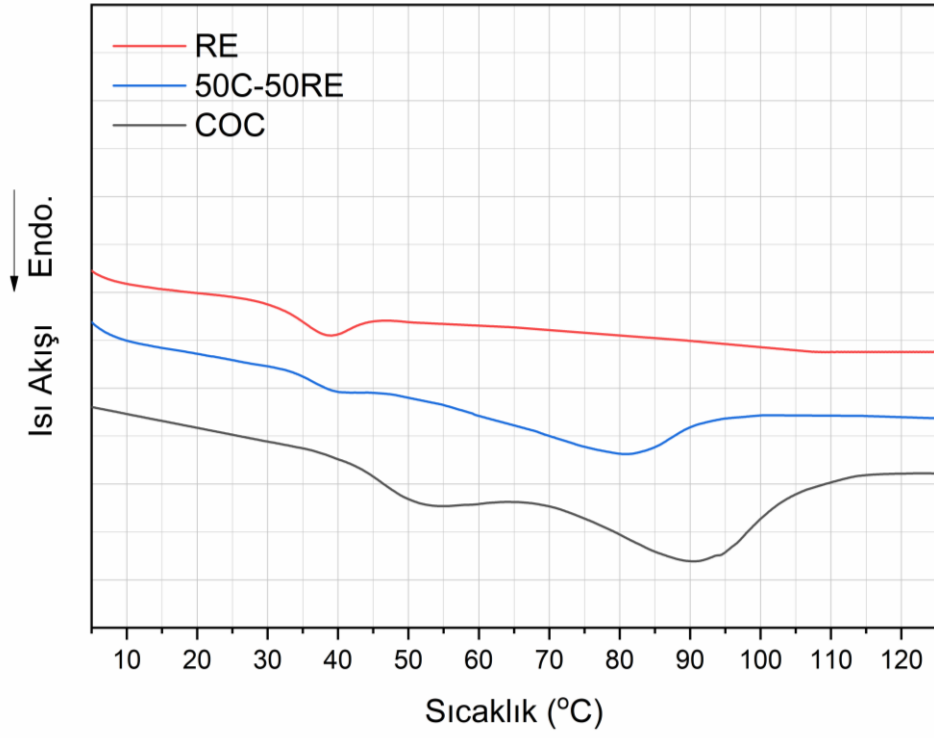


Şekil 4.31: COC ve ağırlıkça %20 oranında plastikleştirici içeren filmin erime pikleri.

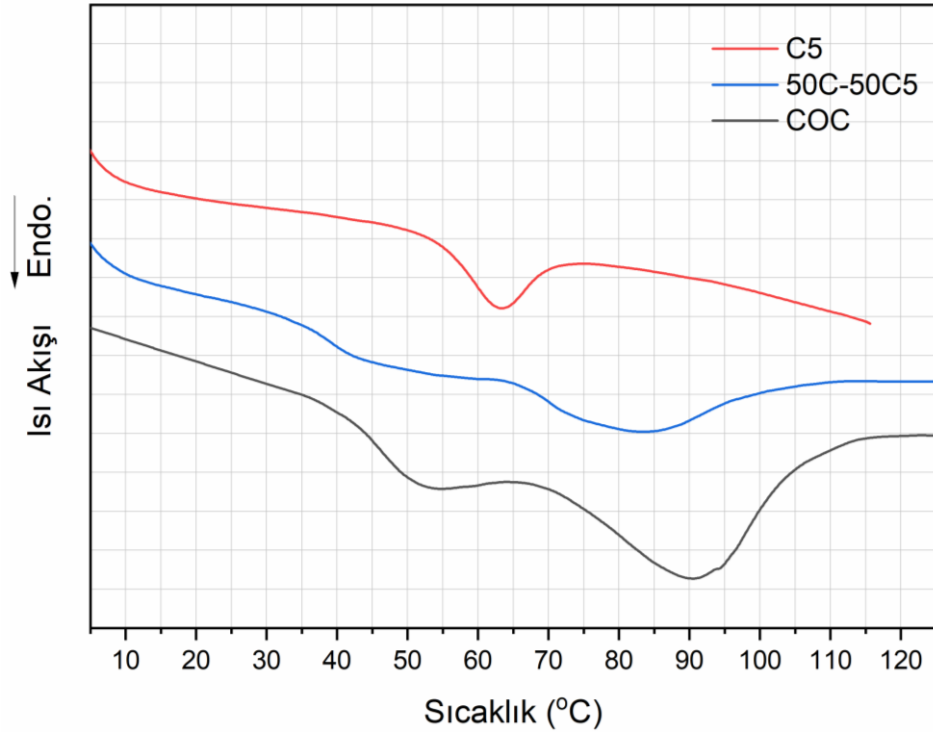


Şekil 4.32: COC ve ağ. %20 oranında plastikleştirici içeren filmin kristallenme pikleri.

Şekil 4.33 ve Şekil 4.34’te, kullanılan iki tip yapışkanlaştırıcının ve 50-50 oranındaki elastomer harmanların DSC termogramları COC ile karşılaştırılmaktadır. Kullanılan yapışkanlaştırıcılardan hidrojenlenmiş rosin esterinin (RE) yumuşama-erime sıcaklığının 38 °C, sikloalifatik hidrokarbon reçinesinin (C5) ise 63 °C olduğu tespit edilmiştir. COC elastomere yapışkanlaştırıcı ilavesinin COC’nin 90 °C’deki erime sıcaklığını yaklaşık 10-12 °C düşürdüğü görülmektedir. 50-50 harmanlarda bileşenlerin kendi erime endotermelerini vermemiş ve iki bileşen arasında COC geçiş piklerinin gözlenmiş olması, bu harmanların kısmen uyumlu olduğuna da işaret etmektedir.

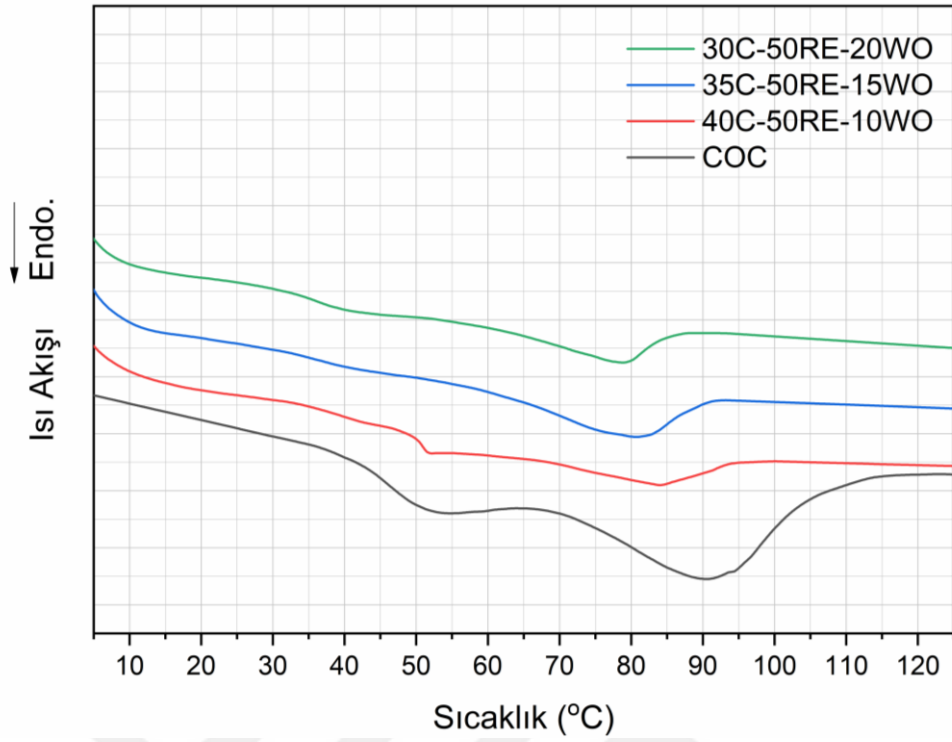


Şekil 4.33: COC, yapışkanlaştırıcı (RE) ve 50C-50RE harmanının erime pikleri.

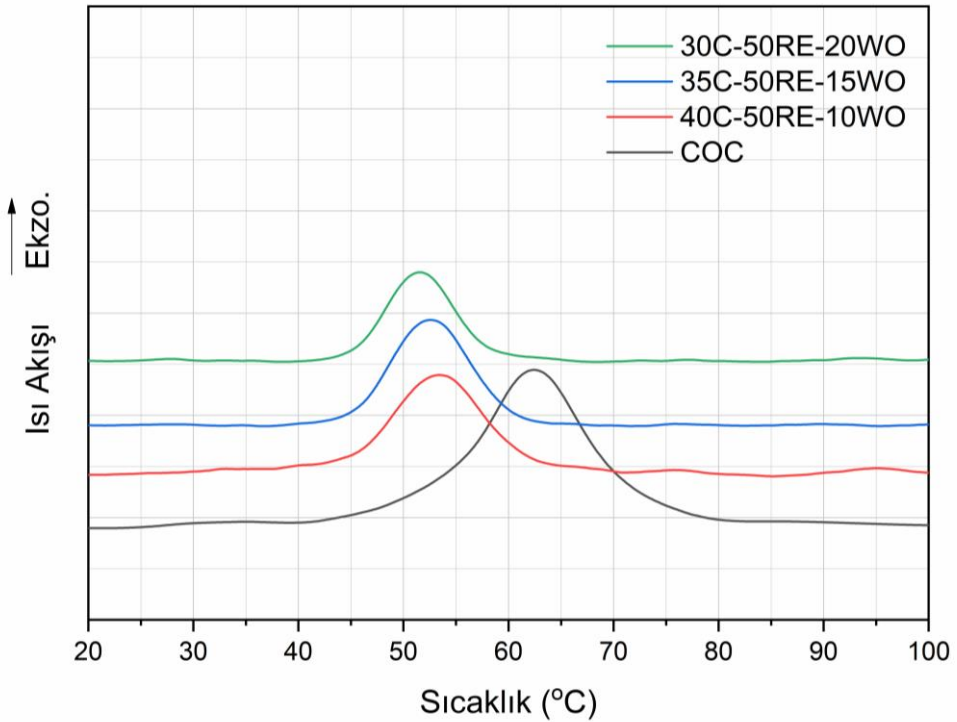


Şekil 4.34: COC, yapışkanlaştırıcı (C5) ve 50C-50RE harmanının erime pikleri.

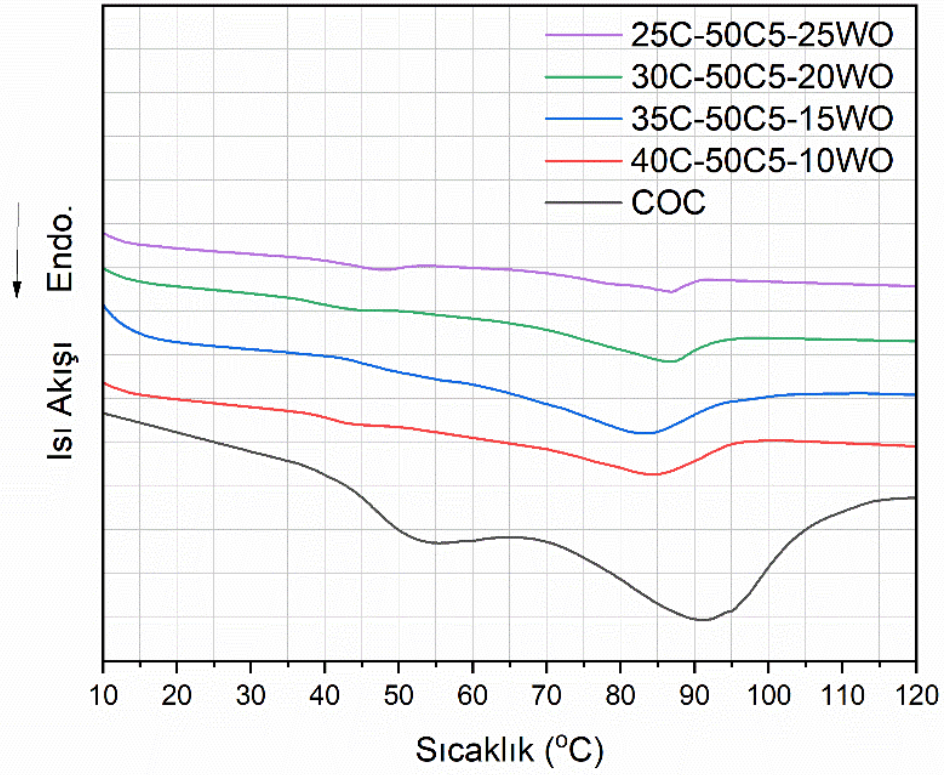
Şekil 4.35-4.38’de, RE ve C5 yapışkanlaştırıcıları kullanılarak hazırlanan ve farklı oranlarda plastikleştirici içeren harmanların erime ve kristallenme termogramları verilmiştir.



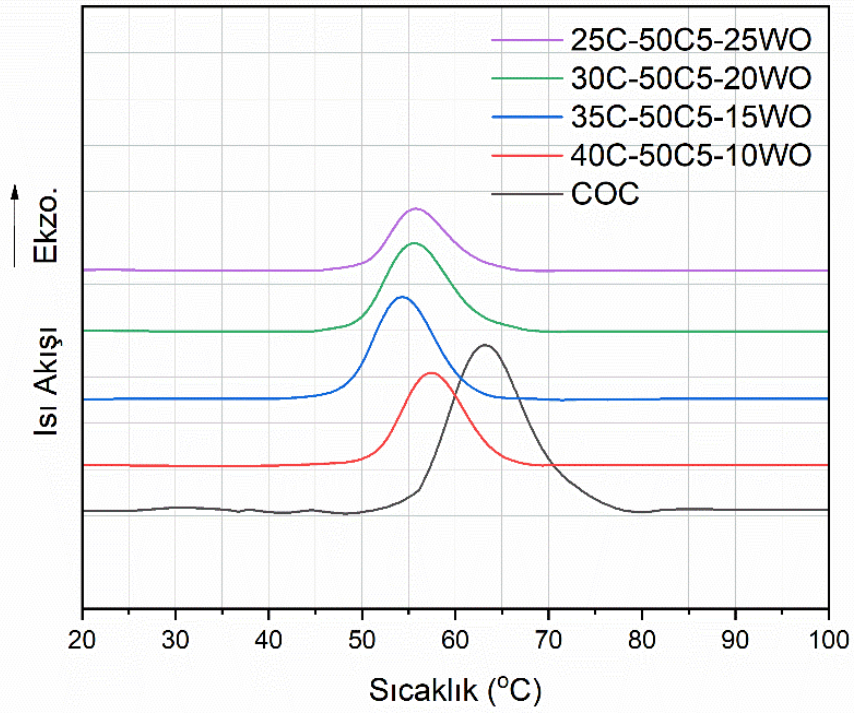
Şekil 4.35: COC ve RE yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin erime pikleri.



Şekil 4.36: COC ve RE yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin kristallenme pikleri.



Şekil 4.37: COC ve C5 yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin erime pikleri.



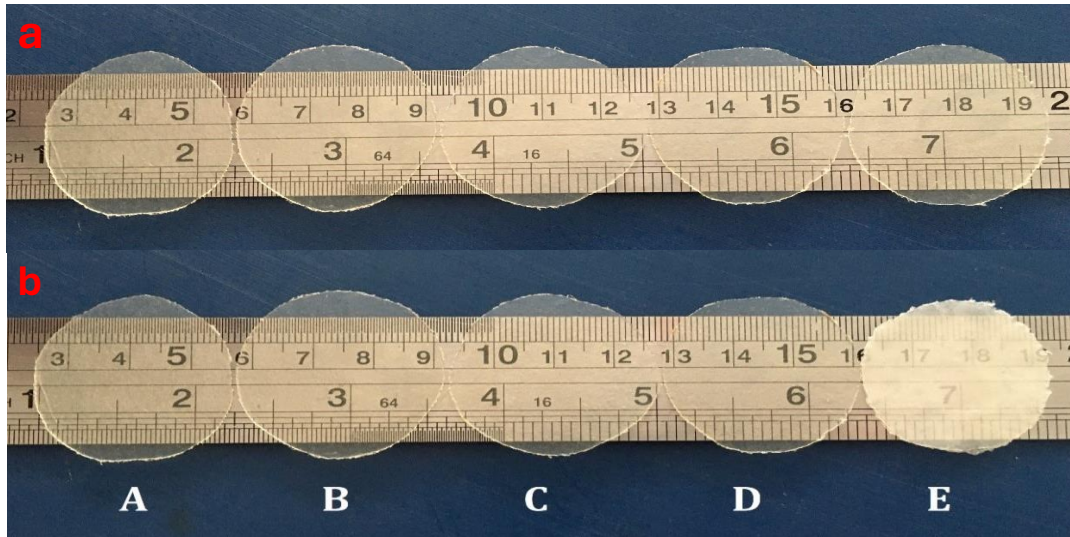
Şekil 4.38: COC ve C5 yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlerin kristallenme pikleri.

COC elastomere yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici ilavesinin, COC'nin erime sıcaklıklarını yaklaşık 10 °C düşürdüğü görülmektedir. Bu bulgu ilaç yükleme çalışmaları için kritik bir avantaja işaret etmektedir. Yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici içeren karışımların, daha düşük erime sıcaklığına sahip olması, bu malzemelerin daha düşük sıcaklıklarda proses edilebilirliğini ve yüklenecek ilaç aktif madde için ısı bozunma riskinin de azalacağını göstermektedir.

Rosin ester ile hazırlanan numunelerde COC'nin kristallenme sıcaklığının yaklaşık 10 °C azaldığı, plastikleştirici ilavesi ve artan miktarının bu davranışı etkilemediği görülmektedir. Benzer durum C5 ile hazırlanan numuneler için de söz konusudur.

4.7. COC ELASTOMER ESASLI TRANSDERMAL YAMA HAZIRLAMA

Tez çalışmasının ikinci basamağında, ilk kısımda hazırlanan yenilikçi ve özgün, basınca duyarlı yapıştırıcı filmlerin uygulama alanı olarak, transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerden (TİTS) olan DIA matrisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. TİTS formülasyonunda ilaç aktif madde olarak hem ticari ürüne dönüşmüş hem de uzun yıllardır araştırma çalışmalarında detaylı olarak incelenmiş ve yaygın kullanımı olan ibuprofen kimyasalı seçilmiştir. Hazırlanan örneklerin karakterizasyon çalışmaları sonucuna göre, basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılabilecek (yapışma için belirtilen Dahlquist kriterini sağlayan) C5 yapışkanlaştırıcısı ile hazırlanan, 30COC-50C5-20WO bileşimindeki filme ibuprofen yüklemesi yapılmıştır.



Şekil 4.39: PSA ve DIA matris tip transdermal filmlerin (a) pres sonrası, (b) 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası fotoğrafları.

(A: 30C-50C5-20WO, B: 30C-50C5-20WO-2IBU, C: 30C-50C5-20WO-4IBU, D: 30C-50C5-20WO-6IBU, E: 30C-50C5-20WO-10IBU)

Şekil 4.39’da COC esaslı PSA film ile farklı bileşimlerde ibuprofen yüklü DIA matris tip transdermal filmlerin pres sonrası (0. gün) ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası fotoğrafları verilmiştir. İbuprofen yüklü yapışkan transdermal filmlerin pres sonrası tüm bileşimler için, şeffaf, esnek ve homojen görünümlü oldukları gözlenmiştir.

PSA ve DIA matris tip transdermal filmlerin 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası fotoğrafları incelendiğinde 2, 4 ve 6 phr oranındaki ibuprofen yüklü transdermal filmlerin yapısal homojenliğini koruduğu fakat 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal filmin renginin değiştiği görülmektedir. 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal film pres sonrası sarı ve şeffaf görünümlü, 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası beyaz ve mat görünümündedir. 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal filmde ilaç moleküllerinin amorf fazdan kristal faza geçtiği öngörülmüştür ve bu durum optik mikroskop görüntüleriyle sonraki bölümde desteklenmiştir. İbuprofen yüklü DIA matris tip transdermal filmlerin görüntülerinden 30C-50C5-20WO basınca duyarlı yapıştırıcı formülasyonu ile 2, 4 ve 6 phr oranında ibuprofen içeren transdermal yamaların kullanılabilecekleri fakat elastik modül ve yapışkanlık değerleri açısından da formülasyon değerlendirmesi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.7.1. İlaç-PSA Matrisinin Uyumluluğunun Teorik Analizi

DIA tip transdermal yama formülasyonunda model bileşik olarak kullanılan ibuprofenin (IBU) optimum PSA formülasyonunda kullanılan baz polimer (COC), yapışkanlaştırıcı (C5) ve plastikleştirici (parafinik yağ, WO) ile eriyik harmanlama prosesinde karışabilirliği (miscibility) Hansen çözünürlük parametre (δ_T) değerleri ile teorik olarak incelenmiştir. DIA tip transdermal yama formülasyonunda kullanılan bileşenlerin Hansen çözünürlük parametreleri Tablo 4.4’te verilmiştir (Hansen, 2007; Voelkel ve diğ., 2008; Gallu ve diğ., 2021).

Tablo 4.4: DIA tip transdermal yama formülasyonunda kullanılan bileşenlerin Hansen çözünürlük parametreleri (MPa)^{1/2}.

Transdermal Yama Bileşenleri	Malzeme Kodu	δ_D	δ_P	δ_{HB}	δ_T	$\Delta\delta_T$
İlaç	IBU	12.90	6.30	12.30	18.90	-
PSA						
Polimer	COC	18.00	3.00	2.00	18.36	0.54
Yapışkanlaştırıcı	C5	17.55	1.19	3.60	17.95	0.95
Plastikleştirici	WO	15.70	2.70	8.70	18.15	0.75

İlaç-polimer karışımlarının Hansen çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın $\Delta\delta_T < 7$ MPa^{1/2} olduğunda iki bileşen arasında iyi derecede karışabilirliğin beklendiği, $\Delta\delta_T > 10$ MPa^{1/2} olduğunda ise ilaç ile diğer bileşenlerin karışma olasılığının düşük olduğu literatürde bildirilmektedir (Greenhalgh ve diğ., 1999; Ghebremeskel ve diğ., 2007; Chan ve diğ., 2015). Tez çalışmasında DIA tip transdermal yama formülasyonda model bileşik olarak kullanılan ibuprofenin, formülasyonda kullanılan diğer yardımcı bileşenlerle (baz polimer, yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici) Hansen çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın ($\Delta\delta_T$) 1.0 MPa^{1/2} 'ın altında olduğu Tablo 4.4'ten görülmektedir. İlaç ve yama formülasyonunda kullanılan bileşenlerin Hansen çözünürlük parametre değerleri arasındaki fark, $\Delta\delta_T < 7$ MPa^{1/2} olduğu için eriyik harmanlama prosesinde iyi karışabilirlik öngörülmüştür.

4.7.2. Transdermal Yamaların Morfolojik Analizi

Basınca duyarlı yapıştırıcı (30C-50C5-20WO) ve farklı oranlarda (2, 4, 6 ve 10 phr) ibuprofen yüklenmiş 30C-50RE-20WO bileşimindeki transdermal filmlerin pres sonrası (0. gün) ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası optik mikroskop görüntüleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Pres sonrası ve 30 gün bekleme sonrası 30C-50RE-20WO-10IBU bileşimindeki transdermal film hariç tüm filmlerin mikroskop görüntüleri 10 × büyütme ile elde edilmiş ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası 10 phr ibuprofen içeren 30C-50RE-20WO-10IBU bileşimindeki transdermal filmin görüntüsü ise 40 × büyütme ile elde edilmiştir.

Tablo 4.5: PSA (30C-50C5-20WO) ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş 30C-50RE-20WO bileşimindeki filmlerin mikroskop görüntüleri.

Numune kod.ları	Pres sonrası (0. gün)	30 gün sonra
30C-50C5-20WO		
30C-50C5-20WO-2IBU		
30C-50C5-20WO-4IBU		
30C-50C5-20WO-6IBU		
30C-50C5-20WO-10IBU		

Mikroskop görüntülerinde filmlerin yüzey topolojisi görülmektedir ve pres sonrası ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası 30C-50RE-20WO bileşimindeki PSA filmin ve 2, 4 ve 6 phr oranında ibuprofen yüklenmiş 30C-50RE-20WO bileşimindeki yapışkan transdermal filmlerde herhangi bir faz ayrımının oluşmadığı gözlenmektedir. Fakat 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal filmin 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrasında çekilen mikroskop görüntüsünde ibuprofenin kristal morfolojisi görülmektedir. Ayrıca Şekil 4.39 'da fotoğrafı verilen 10 phr oranında ibuprofen içeren 30C-50RE-20WO-10IBU bileşimindeki transdermal filmin beyaz ve mat görünümde olması da ibuprofen kristallerinin oluştuğunu desteklemektedir. İbuprofen yüklü DIA matris tip transdermal filmlerin görüntülerinden 30C-50C5-20WO basınca duyarlı yapıştırıcı formülasyonu ile 2, 4 ve 6 phr oranında ibuprofen içeren transdermal yamaların kullanılabilecekleri sonucuna varılmıştır.

4.7.3. Transdermal Yamaların Yapışma Özellikleri

Farklı oranlarda (2, 4 ve 6 phr) ibuprofen yüklenen ve C5 yapışkanlaştırıcısı ile hazırlanan yapışkan transdermal filmlerin yapışma kuvvet değerlerinin ilaç taşımayan PSA film ile karşılaştırması Tablo 4.6'da verilmiştir. İbuprofen içeriğinin yapışma kuvvet değeri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu ve artan ibuprofen içeriğinin yapışma kuvvetinde nispeten düşük oranlarda bir azalmaya neden olduğu görülmektedir. Bir ilaç aktif maddenin (API) neden olduğu yapışma kuvveti azalması daha önce birçok yayında gözlemlenmiştir (Gullick ve diğerleri, 2010; Taghizadeh ve diğerleri, 2009; Michaelis ve Leopold, 2015).

Tablo 4.6: PSA (30C-50C5-20WO) ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş 30C-50RE-20WO bileşimindeki filmlerin yapışma değerleri.

Numune Kodu	Basma Kuvveti (N)	Basma Süresi (s)	Yapışma Kuvveti (N)
30C-50C5-20WO	10	60	19.2 ± 0.5
30C-50C5-20WO-2IBU			19.0 ± 0.3
30C-50C5-20WO-4IBU			18.8 ± 0.1
30C-50C5-20WO-6IBU			18.4 ± 0.4

4.7.4. Transdermal Yamaların Katı-Hal Viskoelastik Özellikleri

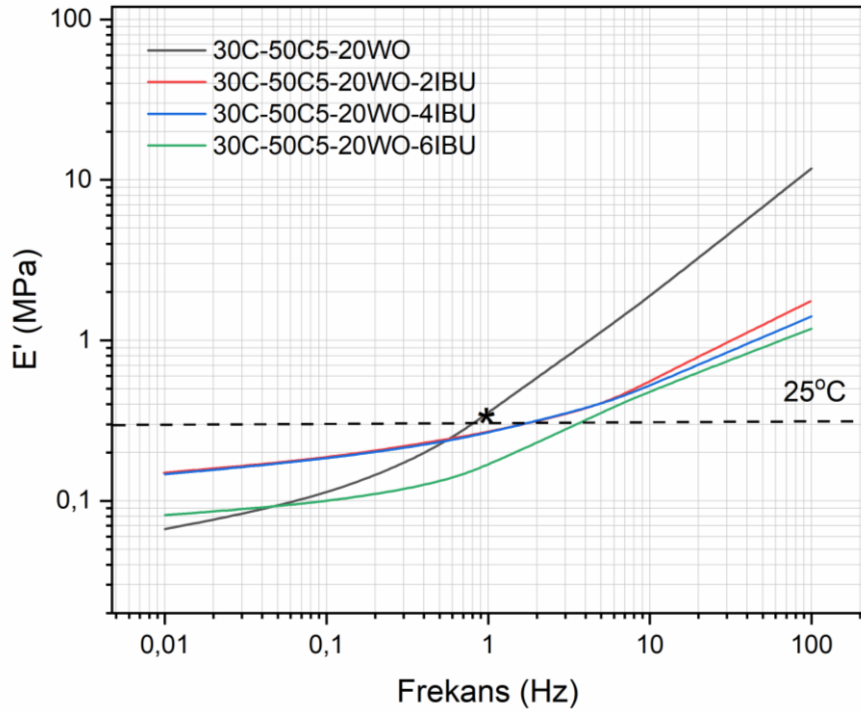
Farklı oranlarda ibuprofen yüklü transdermal filmlerin 0.01-100 Hz arası farklı frekanslarda ve adımli ısıtma şeklinde dinamik mekanik analizi gerçekleştirilerek katı-hal viskoelastik özellikleri belirlenmiştir. Şekil 4.40 ve Şekil 4.41’de, farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin DMA eğrilerinin ilaç taşımayan film ile oda sıcaklığı (25 °C) ve deri sıcaklığındaki (32 °C) karşılaştırma grafikleri verilmiştir.

Grafiklerden görüldüğü üzere; farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin, yüksek frekans bölgelerinde ilaç taşımayan filmde daha düşük modül değerlerine, düşük frekans bölgesinde ise ilaç taşımayan filmde daha yüksek modül değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. 2 ve 4 phr oranında ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin hemen hemen tüm frekanslarda, yakın modül değerlerine sahip oldukları ve transdermal filmdeki ibuprofen oranının 2 kat artmasının, ilaç yüklü transdermal filmin viskoelastik özelliklerini farklandıran bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Transdermal filmdeki ibuprofen oranının 3 kat artması ile yüksek frekans bölgesinde 2 ve 4 phr oranında ibuprofen yüklenen transdermal filmler ile benzer modül değerlerine, fakat düşük frekans bölgesinde diğer ilaç yüklü transdermal filmlerden daha düşük modül değerlerine sahip olduğu görülmektedir.

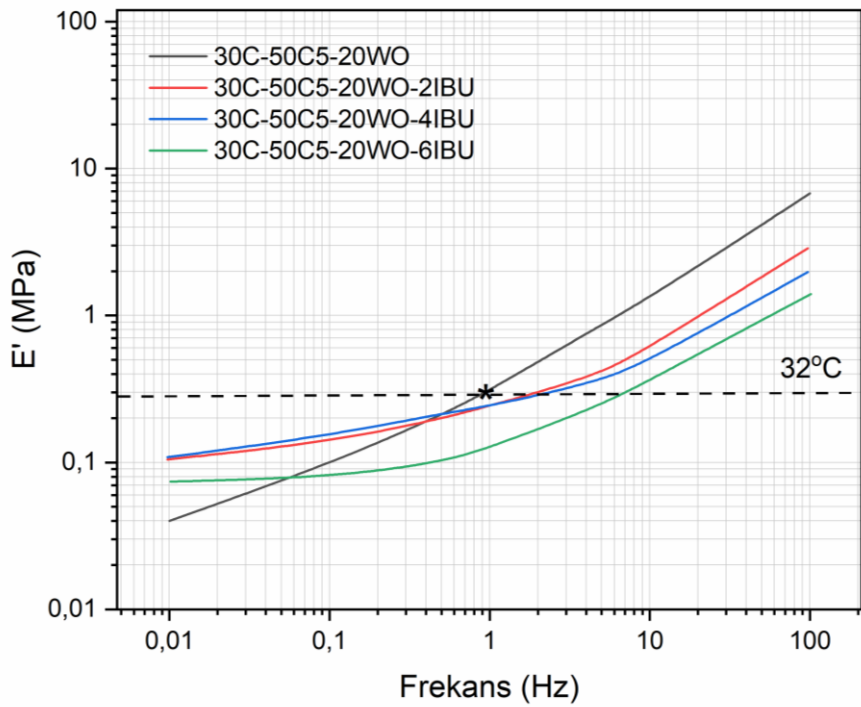
Düşük frekans bölgesinde ilaç yüklü filmlerin, ilaç taşımayan filmde daha yüksek modül değerlerine sahip olması teknik olarak antiplastikleştirici etkisine işaret etmektedir. Fakat literatürde ilaç aktif maddenin transdermal filmlerin bileşenleri ile etkileşimleriyle açıklanan antiplastikleştirici etkisinin tez çalışmasında kullanılan apolar yapılı film bileşenlerine (baz polimer, yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici) uygun mekanizma olmadığı düşünülmektedir (Ding ve diğ., 2023; Michaelis ve diğ., 2014). Bu durumda eriyik harmanlama ile ilaç yükleme aşamasında aktif maddenin eriyerek taşıyıcı matris içinde moleküler olarak dağıldığı ve bileşenlerden birinin eriyik viskozitesini artırmış olabileceği düşünülebilir. Düşük frekanstaki yüksek modül değerlerinin zincirler arası etkileşimlerden daha çok bahsedilen bu etki sebebi ile olduğu ve bunun antiplastikleştirici etki gibi gözlendiği varsayılmaktadır.

Ayrıca farklı oranlarda ibuprofen yüklenen bütün transdermal filmlerin, oda sıcaklığında ve deri sıcaklığında Dahlquist yapışma kriterini sağladığı ve 1 Hz frekansdaki depolanan modül (E') değerinin 0.3 MPa’nın altında olduğu tespit edilmiştir. 2 ve 4 phr oranında ilaç yüklü transdermal filmlerin 25 °C ve 32 °C sıcaklıklarında ve 1 Hz frekansdaki depolanan modül değerlerinin ilaç taşımayan PSA filmin modül değerine yakın oldukları, 6 phr oranındaki transdermal filmin modül değerinin ise ilaç taşımayan filmde daha düşük olduğu

görülmektedir (Şekil 4.40 ve Şekil 4.41). 32 °C'deki modül-frekans grafiklerinde de düşük frekans bölgesinde aynı modül artışının söz konusu olduğu görülmektedir.



Şekil 4.40: Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin oda sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.

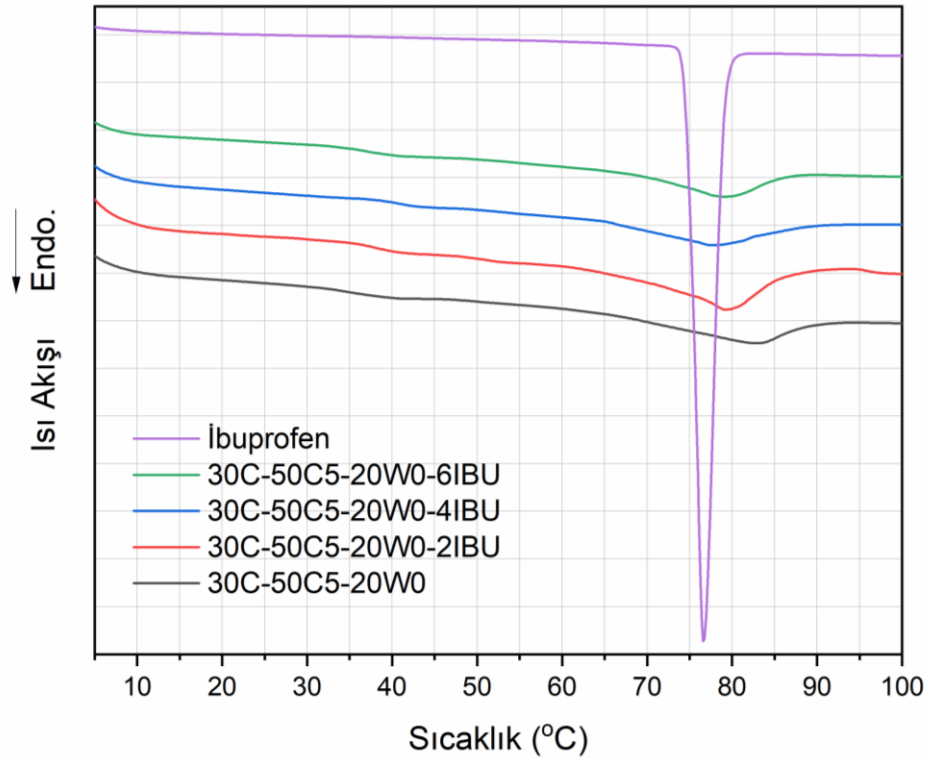


Şekil 4.41: Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin deri sıcaklığındaki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriteri ile değerlendirilmesi.

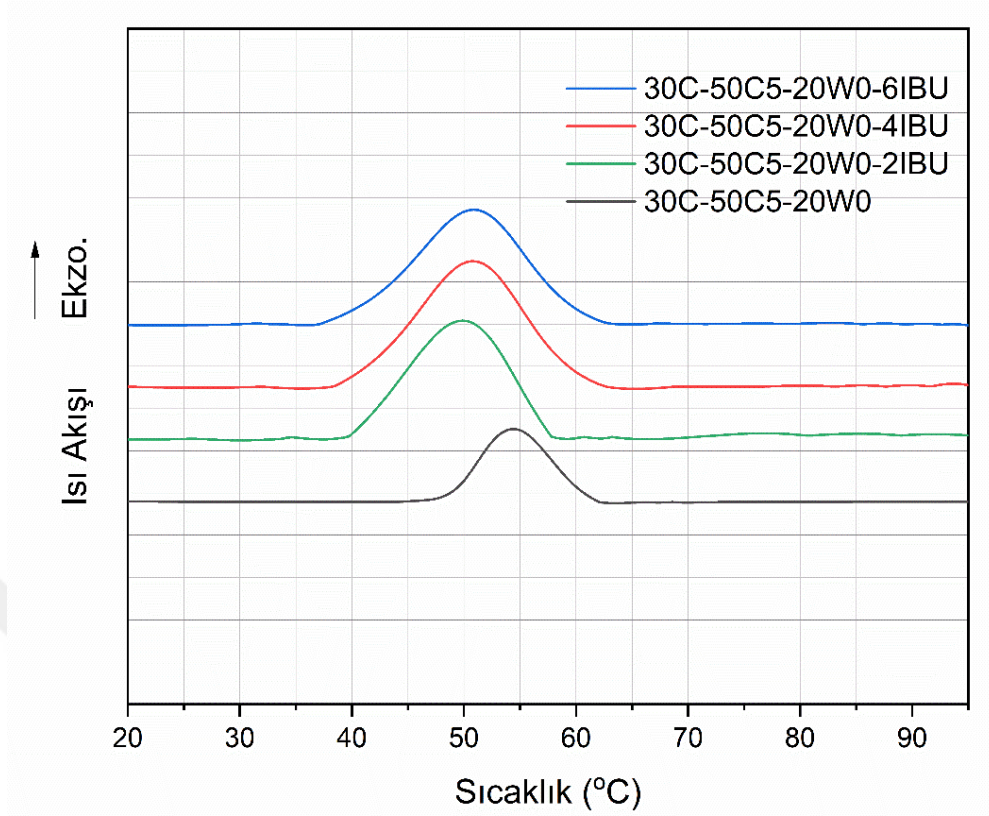
4.7.5. Transdermal Yamaların Isıl Özellikleri

Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin ısı özellikleri DSC cihazında gerçekleştirilen analizler ile belirlenmiş ve ilaç taşımayan filmin termogramları ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.42 ve Şekil 4.43'te ibuprofenin, ibuprofen yüklü transdermal filmlerin ve ilaç taşımayan PSA filmin (30C-50C5-20WO) erime ve kristallenme endotermi verilmiştir. DIA tip transdermal yama hazırlanması sırasında ilaç aktif madde olarak kullanılan ibuprofenin, PSA filmin erime ve kristallenme sıcaklığını düşürdüğü fakat artan ibuprofen miktarının bu davranışı etkilemediği görülmektedir.

Şekil 4.42'den de görüldüğü gibi; ibuprofen etken maddesi 76 °C'de oldukça keskin ve belirgin bir erime pikine sahiptir. Farklı oranlarda (2, 4, 6 phr) ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin ibuprofenin erime bölgesinde herhangi bir erime endotermi gözlenmemiştir. Bu bulgu, lipofilik bir bileşik olan ibuprofenin parafinik yağ ile birlikte hidrofobik karakterdeki taşıyıcı harman yapı içinde amorf ve homojen bir çözünme/dağılma gösterdiğini belirtmektedir.

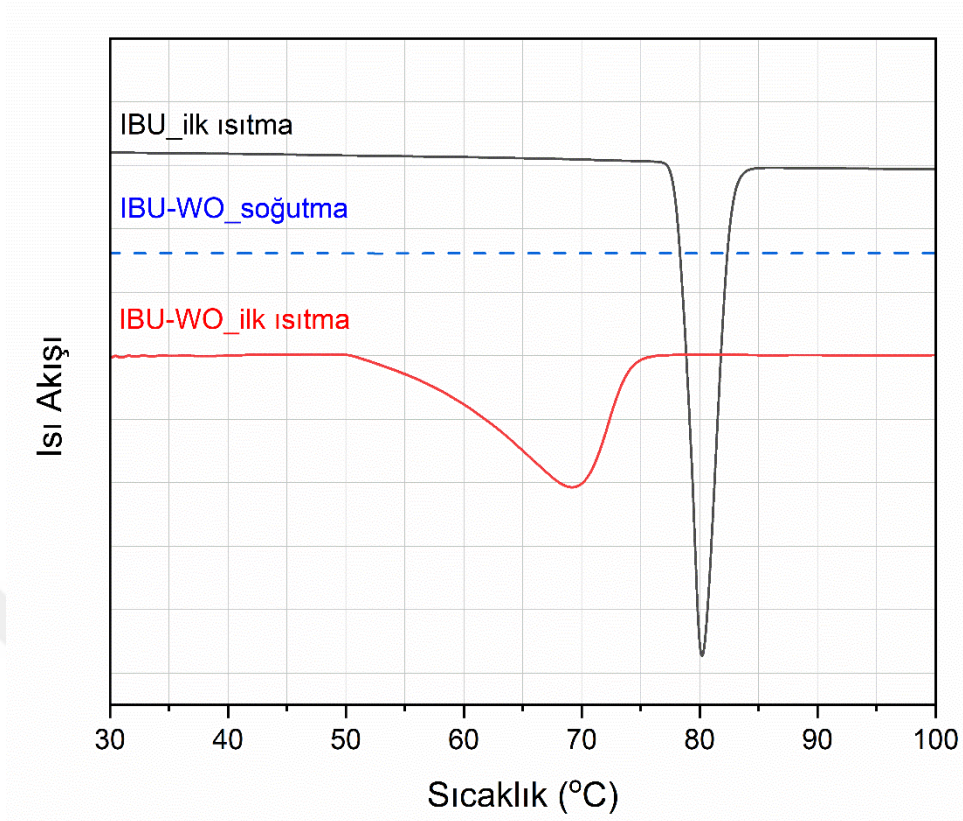


Şekil 4.42: PSA film, ibuprofen ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin erime pikleri.



Şekil 4.43: PSA ve farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin kristallenme pikleri.

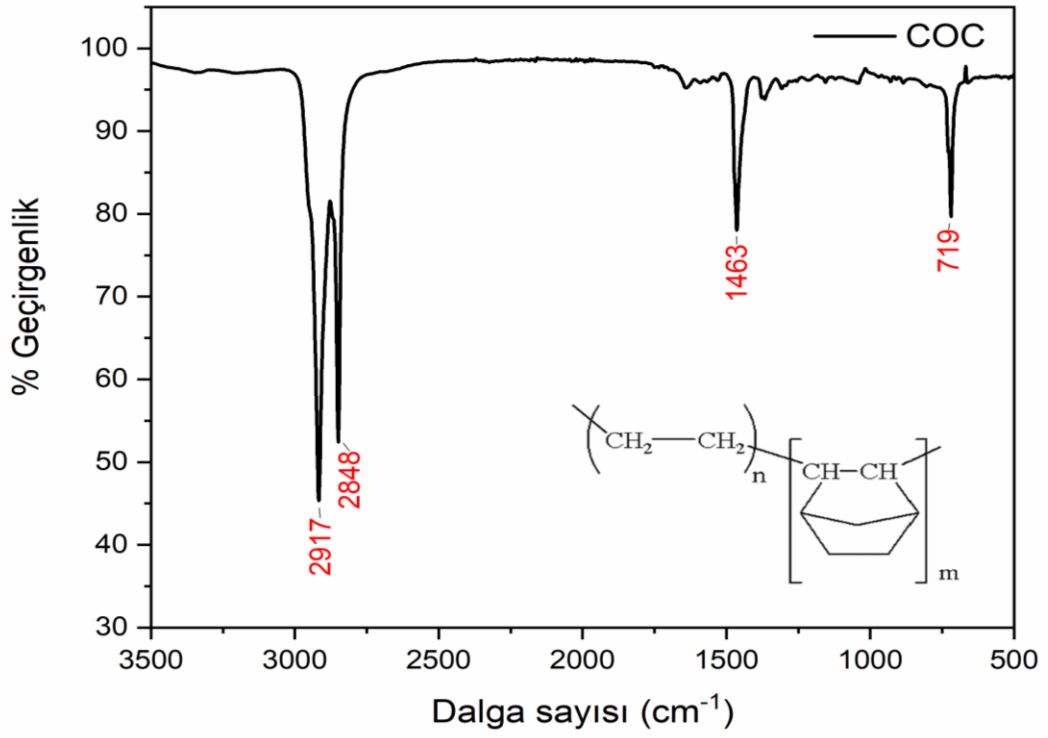
İbuprofen ile PSA formülasyonunda plastikleştirici olarak kullanılan parafinik yağ, TİTS bileşimindeki “plastikleştirici/ilâç” oranına yakın bileşimde, ağırlıkça 4:1 oranında fiziksel olarak karıştırılarak DSC cihazında ısıl analizi yapılmıştır. Şekil 4.44’te ibuprofenin erime endotermi ve ibuprofen-parafinik yağ (IBU-WO) fiziksel karışımının erime ve kristallenme endotermi görülmektedir. Parafinik yağ ilavesi ile ibuprofenin 76 °C’deki oldukça keskin ve belirgin olan erime pikinin yaklaşık 10 °C düştüğü ve karışımın erime pikinin saf ilaca göre oldukça geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir. Bu bulgu ilâç yükleme çalışmaları için oldukça önemli bir avantaja işaret etmektedir. İbuprofen ve plastikleştirici içeren karışımların, daha düşük erime sıcaklığına sahip olması, bu malzemelerin daha düşük sıcaklıklarda proses edilebilirliğini ve yüklenecek ilâç aktif madde için ısıl bozunma riskinin de azalacağını göstermektedir. Fiziksel karışımın DSC termogramında soğutma adımında ibuprofene ait bir kristallenme piki de gözlenmemiştir. Bu analiz ile ilâç aktif maddenin TİTS’in plastikleştiricisi ile etkileşimi olduğu ve parafik yağın, bu organik bileşiği de plastikleştirdiği söylenebilir.



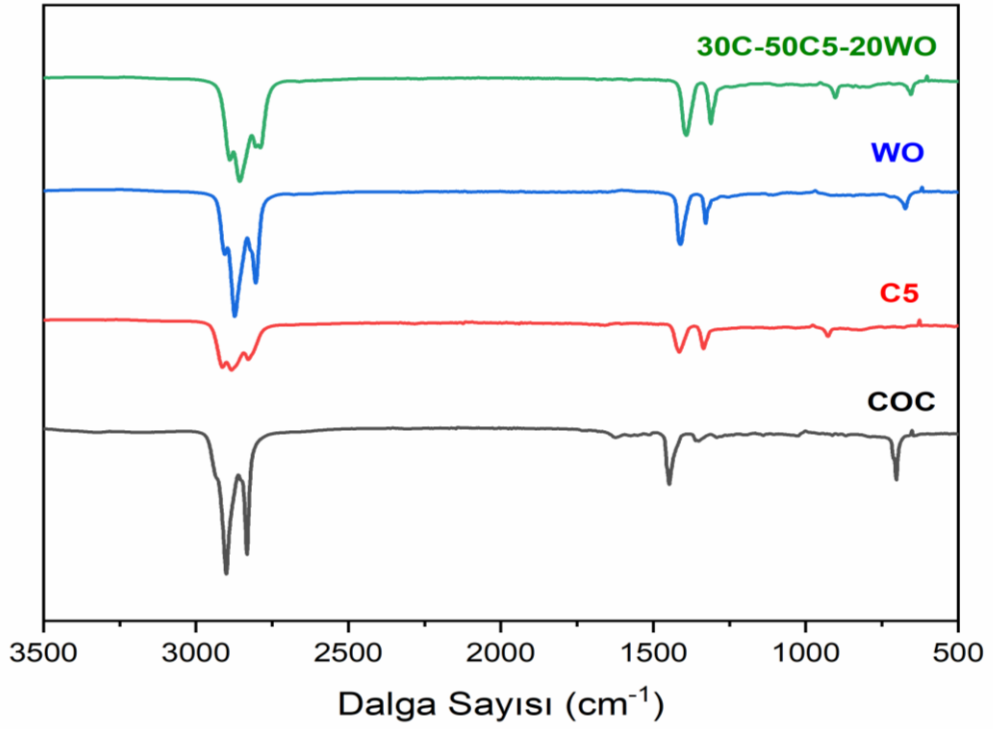
Şekil 4.44: İbuprofen ve ibuprofen-parafinik (IBU-WO) yağ fiziksel karışımının erime ve kristallenme endotermi.

4.7.6. Transdermal Yamaların FTIR Analizi

COC'nin 500–3500 cm^{-1} aralığındaki FTIR spektrumu Şekil 4.45'te verilmiştir. Ayrıca etilen ve norbornenin kopolimeri olan COC'nin kimyasal yapısı da grafiğin içinde görülmektedir. COC'nin FTIR spektrumunda 2917 cm^{-1} 'deki pik tepesi $-\text{CH}_2-$ asimetric gerilme titreşimine ve 2848 cm^{-1} 'deki pik tepesi ise $-\text{CH}_2-$ simetric gerilme titreşimine aittir. 1463 cm^{-1} 'de görülen pik tepesi $-\text{CH}_2$ eğilme titreşimine karşılık gelmektedir ve 719 cm^{-1} 'deki pik tepesi de omurgaya bağlı etil grubunun titreşimine aittir yani COC'nin yapısındaki norbornen kopolimerinin 4 veya daha fazla CH_2 grubu içermesine literatürde dayandırılmıştır (Shah ve diğ., 2019; Gopanna ve diğ., 2019).



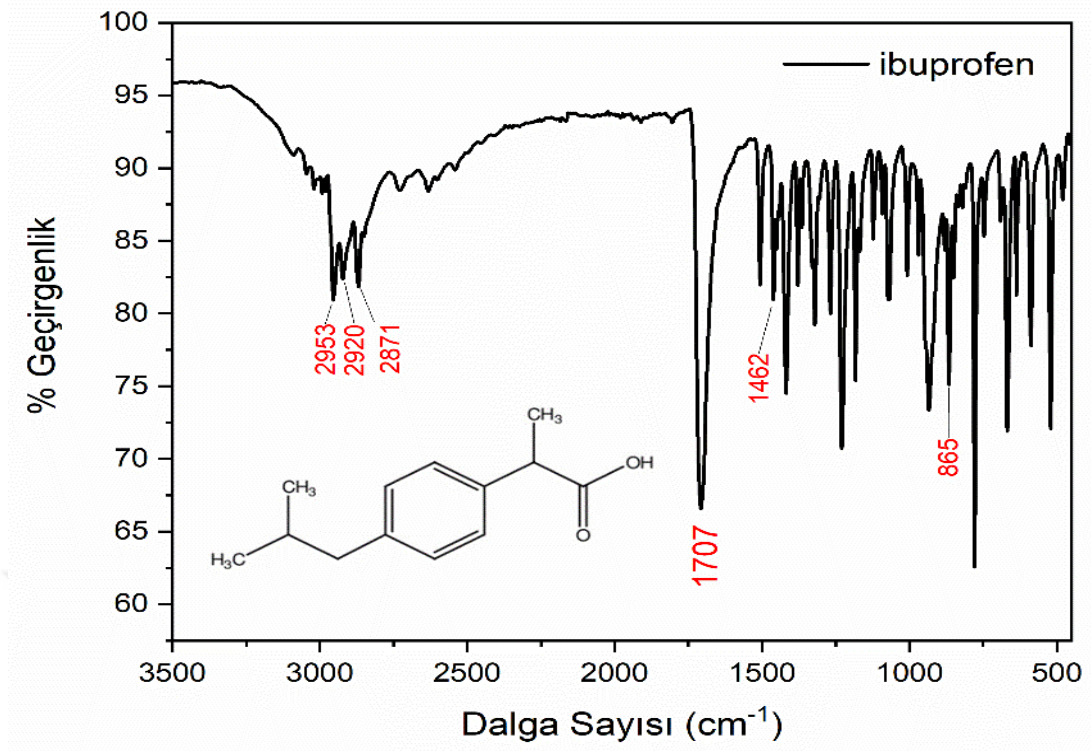
Şekil 4.45: COC'nin FTIR spektrumu.



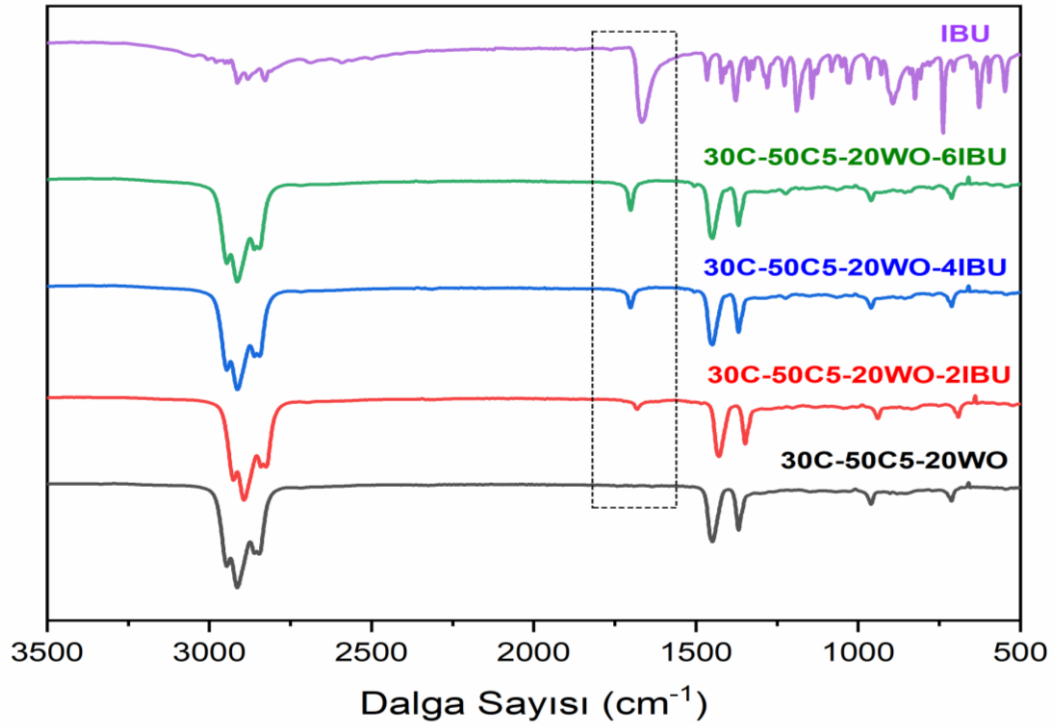
Şekil 4.46: COC, C5 hidrokarbon reçinesi, parafinik yağ (WO) ve 30C-50C5-20WO formülasyonundaki PSA filmin FTIR spektrumları.

COC, C5 hidrokarbon reçinesi, parafinik yağ (WO) ve 30C-50C5-20WO formülasyonundaki PSA filmin FTIR spektrumları Şekil 4.46'da görülmektedir. C5 hidrokarbon reçinesinin yapısında bulunan alifatik C-H gerilme titreşimleri 2912, 2882 ve 2826 cm^{-1} pik tepelerinde ve $-\text{CH}_3$ grubunun simetrik C-H eğilme titreşimleri 1415 ve 1335 cm^{-1} 'de görülmektedir. Aynı şekilde parafinik yağın yapısında bulunan alifatik C-H gerilme titreşimleri 2910, 2871 ve 2826 cm^{-1} pik tepelerinde, $-\text{CH}_3$ grubunun simetrik C-H eğilme titreşimleri 1410 ve 1327 cm^{-1} 'de ve 672 cm^{-1} 'de görülen absorpsiyon tepesi $-\text{CH}_2$ grubunu temsil etmektedir (Varshney ve diğ., 2012; Dutra ve diğ., 2021). Ayrıca hazırlanan PSA (30C-50C5-20WO) formülasyonunda yeni bir tepe noktasının ortaya çıkmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç, COC, C5 hidrokarbon reçinesi ve parafinik yağ arasında kimyasal etkileşim olmadığı anlamına gelmektedir.

PSA-ilaç etkileşimlerini anlamak için ibuprofen, PSA matris (30C-50C5-20WO) ve PSA-ilaç matrislerinin FTIR analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.47'de ibuprofenin ve Şekil 4.48'de ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin FTIR spektrumları verilmiştir. İbuprofene ait karakteristik pikler 1707 cm^{-1} ve 3000-2800 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Karboksilik asitin karbonil grubunun (C=O) gerilme titreşimi 1707 cm^{-1} 'de gözlenmiş ve karboksilik asitin hidroksil (O-H) grubunun gerilme titreşimi 3000-2800 cm^{-1} aralığında görülmektedir. 1462 cm^{-1} ve 865 cm^{-1} 'deki pik tepeleri ibuprofenin yapısındaki aromatik halka (C-C) titreşimine aittir (Rupniewska ve diğ., 2022; Bednarczyk ve diğ., 2023). Bahsedilen pikler hazırlanan tüm yamalar için gözlenmiş olup, herhangi bir kayma veya önemli bir değişim gözlenmemiştir, bu durum ibuprofenin PSA matrisle etkileşimi olmadığı anlamına gelmektedir. Sadece 1707 cm^{-1} 'de görülen C=O bağının tepe yoğunluğunun beklendiği gibi artan ibuprofen miktarıyla birlikte PSA-ilaç matrislerinde arttığı görülmektedir. Öte yandan, karboksilik gruplar için karakteristik olan C=O atomları arasındaki bağ gerilme titreşimlerine karşılık gelen 1707 cm^{-1} 'de belirgin bir tepe noktasının varlığı, ibuprofen içermeyen PSA (30C-50C5-20WO) ile karşılaştırıldığında ibuprofen içeren tüm yamalar için karakteristik olduğu Şekil 4.48'de kesikli çizgilerle gösterilmektedir.



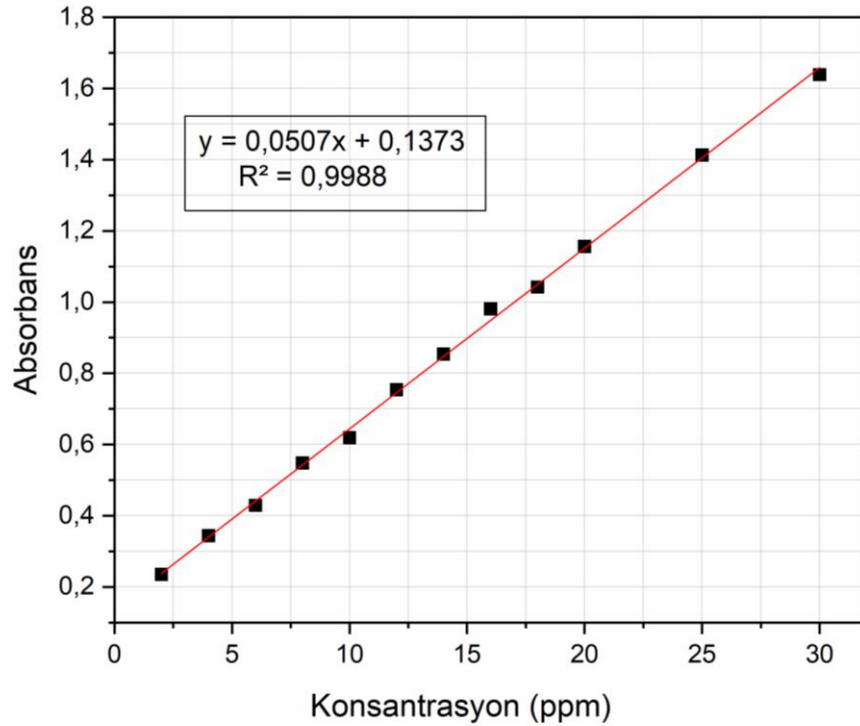
Şekil 4.47: İbuprofenin (IBU) FTIR spektrumu.



Şekil 4.48: PSA matris (30C-50C5-20WO), ibuprofen ve ibuprofen yüklenmiş yapışkan transdermal filmlerin FTIR spektrumları.

4.7.7. Transdermal Yamalarda İlaç Salım Çalışması

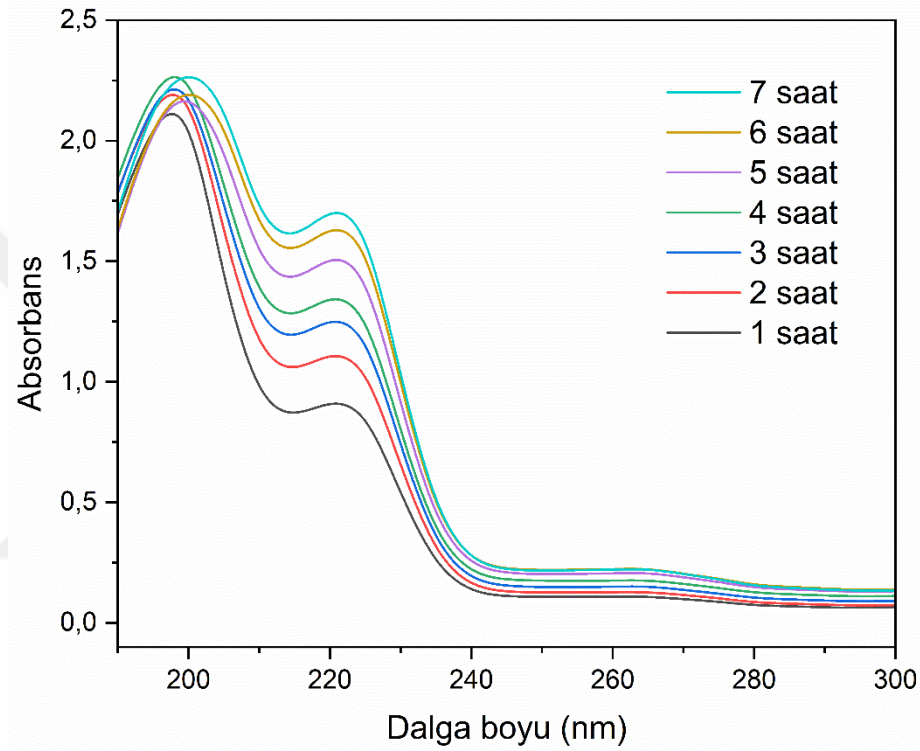
Franz difüzyon hücresi kullanılarak yapılan ibuprofen salım çalışmalarında, salınan ibuprofen miktarını belirlemek için öncelikle ibuprofenin pH 7.4 fosfat tampon çözeltisinde (PBS) kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. İlk olarak pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi kullanılarak 100 ppm ibuprofen stok çözeltisi hazırlanmış ve daha sonra stok çözeltiden gerekli seyreltmeler yapılarak belirli konsantrasyonlarda ibuprofen çözeltileri (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ve 30 ppm) hazırlanmıştır. Derişimi bilinen ibuprofen çözeltilerinin UV spektrofotometresinde 190-900 nm arasında taramaları yapılmış ve maksimum absorbands değerini verdiği dalga boyundaki (220 nm) absorbands değerleri kullanılarak ibuprofen kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir (Şekil 4.49).



Şekil 4.49: İbuprofenin PBS çözeltisindeki (pH 7.4) kalibrasyon doğrusu.

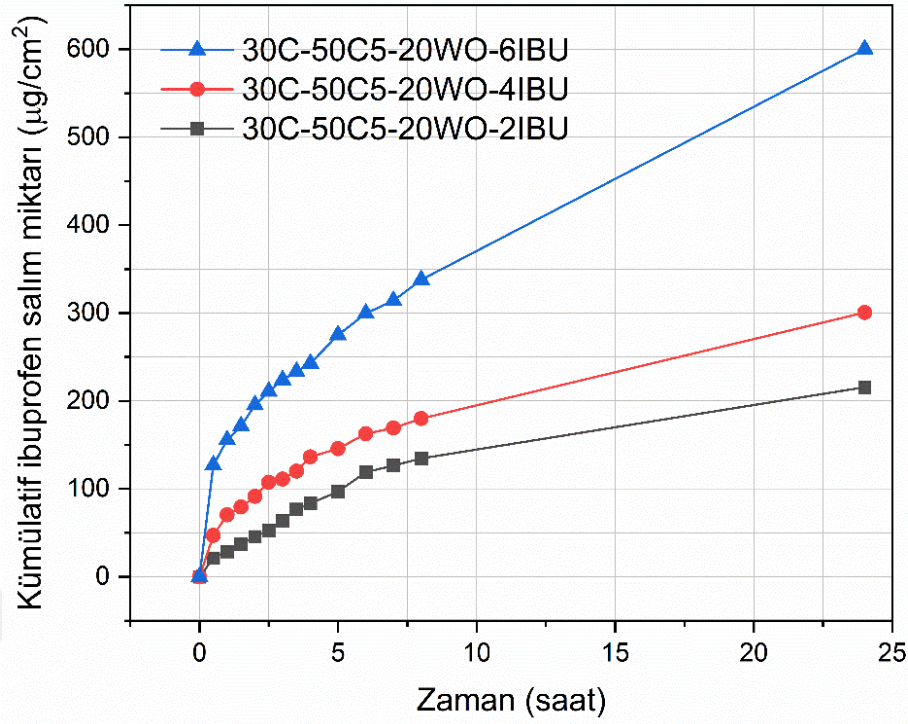
COC elastomer esaslı basınca duyarlı yapıştırıcı kullanılarak hazırlanan DIA tip transdermal yamalardan ilaç aktif maddenin cilt yoluyla salım davranışı, Franz difüzyon hücresi kullanılarak ilacın sentetik bir membrandan geçişi ile test edilmiştir. Böylece membran, cilt gibi davranarak ilacın membrandan geçişi ile cilt geçirgenliği hakkında bilgi edinilmiştir. İbuprofen yükleme oranının ilaç aktif maddenin cilt geçirgenliği üzerindeki etkisi, 30C-50C5-20WO kod.lu PSA formülasyonuna farklı konsantrasyonlarda (2, 4 ve 6 phr) ibuprofen yüklenerek

incelenmiştir. Şekil 4. 50’de 6 phr oranında ibuprofen yüklenen 30C-50C5-20WO-6IBU kod.lu transdermal filmin Franz difüzyon hücresinden ibuprofen salımı sırasında belirli aralıklarla alınan örneklerin UV spektrumu temsili bir analiz grafiği olarak verilmiştir. Grafikte görüldüğü gibi, zamana bağlı olarak Franz difüzyon hücresindeki ibuprofen konsantrasyonu arttığı için ibuprofenin UV spektrumunda karakteristik absorbands değerini olan 220 nm dalga boyundaki absorbands değerleri artmaktadır.



Şekil 4.50: 6 phr oranında ibuprofen yüklenen 30C-50C5-20WO-6IBU kod.lu transdermal filmin Franz difüzyon hücresinden ibuprofen salımı sırasında belirli aralıklarla alınan örneklerin UV spektrumu

Şekil 4.51’de farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerden zamana bağlı olarak kümülatif ilaç salım miktarları görülmektedir. İlaç salım eğrilerinden de görüldüğü gibi, transdermal filme yüklenen ilaç aktif madde miktarının artışıyla birlikte beklendiği gibi kümülatif ilaç salım miktarı artmıştır. 2 phr, 4 phr ve 6 phr ibuprofen içeren transdermal filmlerin 24 saat sonundaki salım miktarları sırasıyla $215.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $300.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ve $600.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ’dir. Kümülatif ilaç salım miktarlarından ve grafikten de görüldüğü üzere en yüksek salım miktarına 6 phr oranında ibuprofen yüklenen transdermal film (30C-50C5-20WO-6IBU) ile ulaşılmıştır.



Şekil 4.51: Farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin Franz difüzyon hücresinden salım performansı.

Farklı oranlarda ibuprofen yüklü transdermal yamaların zamana bağlı olarak elde edilen ilaç salım eğrileri kullanılarak kararlı hal difüzyon akısı (J) değerleri belirlenmiştir. Şekil 4.51’de verilen kümülatif ibuprofen salım miktarı ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) – zaman (saat) grafiklerinin lineer olduğu kısımların (0-6 saat arası) eğiminden difüzyon akıları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ saat) hesaplanmıştır. Farklı oranlarda ibuprofen yüklü transdermal yamaların difüzyon akıları (J), 24 saat sonundaki kümülatif ibuprofen salım miktarı (Q) ve kümülatif ibuprofen salım yüzdesi (%) Tablo 4.7’de görülmektedir.

Tablo 4.7: Farklı oranlarda ibuprofen yüklü DIA tip transdermal yamaların ilaç salım performansına ilişkin hesaplanan karakteristik özellikler

Örnek	İbuprofen oranı		Q @24 saat ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	J ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ saat)	% salım @24 saat
	phr	% w/w			
30C-50C5-20WO-2IBU	2	1.96	215.5	17.81	18.15
30C-50C5-20WO-4IBU	4	3.85	300.5	20.09	20.47
30C-50C5-20WO-6IBU	6	5.66	600.3	29.93	24.54

Tablo 4.7’de verilen sonuçlardan görüldüğü üzere, DIA tip transdermal yamalara yüklenen ibuprofen konsantrasyonunun artmasıyla birlikte kararlı hal difüzyon akı (0-6 saat) değerleri, 24 saat sonundaki kümülatif ilaç salım miktarı ve kümülatif ibuprofen salım yüzdesi (%) artmıştır. 30C-50C5-20WO-6IBU formülasyonundaki transdermal film ile en yüksek ilaç salım performansı değerlerine ulaşılmıştır.

4.7.8. İlaç Salım Kinetiği

İlaç salım kinetiğini incelemek için, ilaç yüklü yapışkan transdermal filmlerin Franz difüzyon hücresi kullanılarak gerçekleşen ilaç salım çalışmalarından elde edilen verileri çeşitli ilaç salım kinetik modellerine uygulanmıştır. Deneysel verilere uygulanan model denklemler sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetik modelleridir. En yüksek korelasyon katsayısına (R^2) sahip modelin ilaç salım verileri için daha uygun bir model olduğu değerlendirilmiştir.

Sıfırıncı derece salım modeli

Sıfırıncı derece kinetik model; transdermal ilaç taşıyıcı sistemlere uygulanabilen, parçalanmayan ve ilacı yavaş yavaş salan dozaj formlarından ilacın salınmasını tanımlamak için kullanılmaktadır ve aşağıdaki denklem ile gösterilmektedir (Heredia ve diğ., 2022).

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (4.2)$$

t: zaman (saat)

Q_t : t anında kümülatif salınan ilaç yüzdesi

Q_0 : başlangıç anında çözeltideki kümülatif salınan ilaç yüzdesi (çoğu zaman, $Q_0 = 0$)

k_0 : sıfırıncı dereceden ilaç salım hız sabiti (saat^{-1})

Sıfırıncı dereceden salım modeli eşitliği (Denklem 4.2), sadece zamanın bir fonksiyonudur ve süreç, ilaç aktif maddenin konsantrasyonundan bağımsız olarak sabit bir oranda gerçekleşmektedir. Salım kinetiğini incelemek için, ilaç salım çalışmalarından elde edilen verilerden zamana bağlı olarak kümülatif salınan ilaç yüzdesi grafiği çizilerek sıfırıncı dereceden hız sabiti (k_0) değeri bulunur (Dash ve diğ., 2010; Heredia ve diğ., 2022).

Birinci derece salım modeli

Birinci derece salım kinetiği, konsantrasyondaki zamana bağlı değişimin sadece yamada kalan ilaç aktif maddenin konsantrasyonuna bağlı olduğunu ifade etmektedir ve lineerleştirilmiş model denklem aşağıda verilmiştir (Heredia ve diğ., 2022).

$$\ln(Q_t) = \ln(Q_0) + k_1 t \quad (4.3)$$

t: zaman (saat)

Q_t : t zaman sonra kalan ilacın kümülatif yüzdesi

Q_0 : başlangıç anında çözeltideki kümülatif ilaç salım yüzdesi (çoğu zaman, $Q_0 = 0$)

k_1 : birinci dereceden ilaç salım hız sabiti (saat^{-1})

Birinci dereceden salım kinetiği modeli, tabletler, kapsüller gibi geleneksel farmasötik dozaj formlarındaki ilacın çözünmesini tanımlamak için kullanılabilir (Dash ve diğ., 2010).

Higuchi ilaç salım modeli

Higuchi ilaç salım kinetiği, difüzyon yoluyla ilaç salımının gerçekleştiğini ileri sürmektedir ve genellikle basitleştirilmiş Higuchi modeli olarak bilinen aşağıdaki denklem ile ifade edilmektedir.

$$Q_t = k_H \sqrt{t} \quad (4.4)$$

t: zaman (saat)

Q_t : t anında kümülatif salınan ilaç yüzdesi

k_H : Higuchi ilaç salım hız sabiti ($\text{saat}^{-1/2}$)

Higuchi ilaç salım kinetiği, bazı transdermal sistemler ve suda çözünen ilaçlar içeren matris tabletler gibi çeşitli tipteki modifiye salınımlı farmasötik dozaj formlarından ilaç çözünmesini tanımlamak için kullanılabilir (Dash ve diğ., 2010).

Korsmeyer-Peppas ilaç salım modeli

Korsmeyer-Peppas ilaç salım modeli, Fickian olmayan difüzyon mekanizmaları göz önünde bulundurularak polimerik bir sistemden ilaç salımını tanımlamak için kullanılmaktadır. Model, ilaç salım mekanizması bilinmediğinde veya birden fazla ilaç salım mekanizması söz konusu olduğunda faydalıdır (Costa ve Lobo, 2001; Heredia ve diğ., 2022). Korsmeyer-Peppas ilaç salım model denkleminin lineerleştirilmesi ile elde edilen denklem, Eşitlik (4.5) ile gösterilmektedir.

$$\ln(Q_t) = \ln(k_{KP}) + n \ln(t) \quad (4.5)$$

t: zaman (saat)

Q_t: t zaman sonra kümülatif salınan ilaç yüzdesi

k_{KP}: ilaç salım hız sabiti (saat⁻ⁿ)

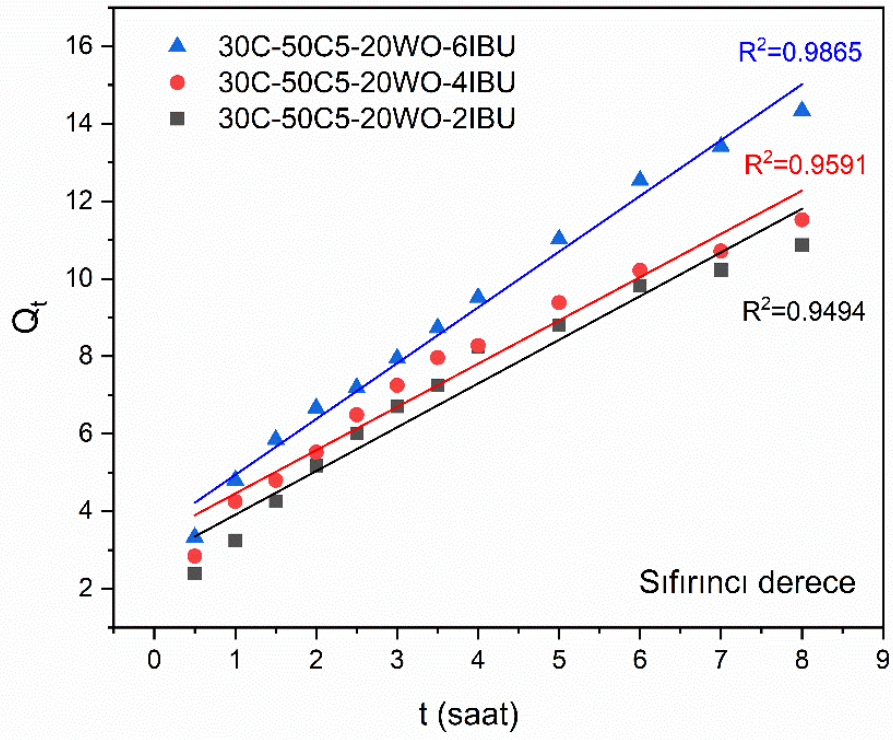
n: ilaç salım mekanizmasını belirten salım üssü

İnce film formundaki polimerik kontrollü salım sistemlerinin Korsmeyer-Peppas denklemindeki salım üssü (n) değerine bağlı olarak değişen ilaç salım mekanizmaları Tablo 4.8’de verilmiştir (Siepmann J. ve Siepmann F., 2008).

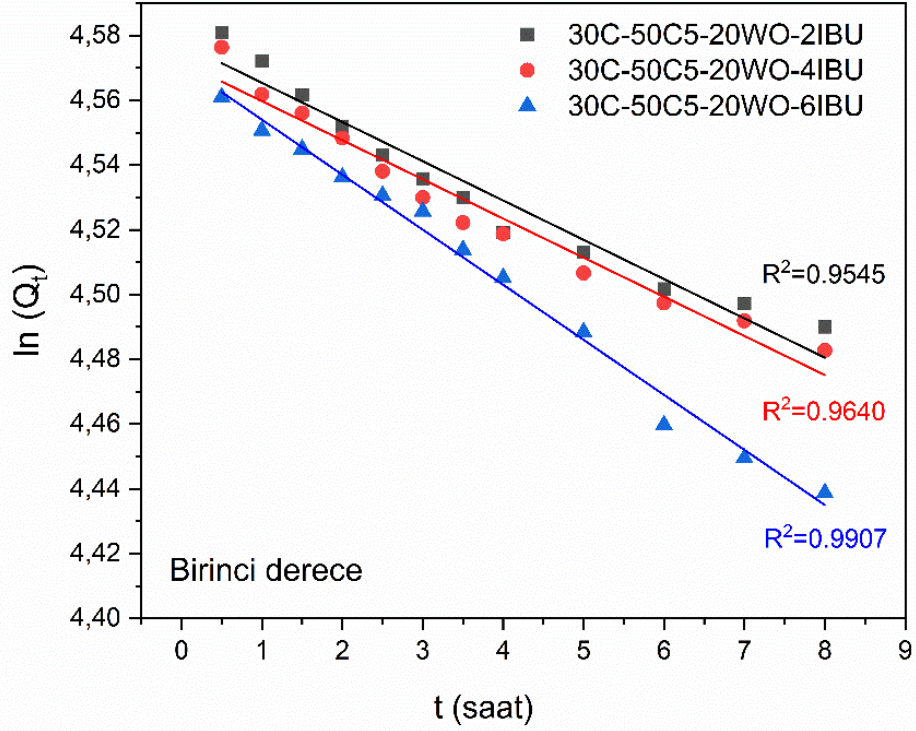
Tablo 4.8: Korsmeyer-Peppas denklemindeki salım üssü (n) değerine bağlı olarak polimerik filmlerin ilaç salım mekanizmalarının belirlenmesi.

Salım üssü (n)	İlaç salım mekanizması
0.5	Fickian difüzyon (Case I difüzyon)
0.5<n<1.0	Non-Fickian difüzyon
1.0	Polimer şişmesi (Süper case II transport)

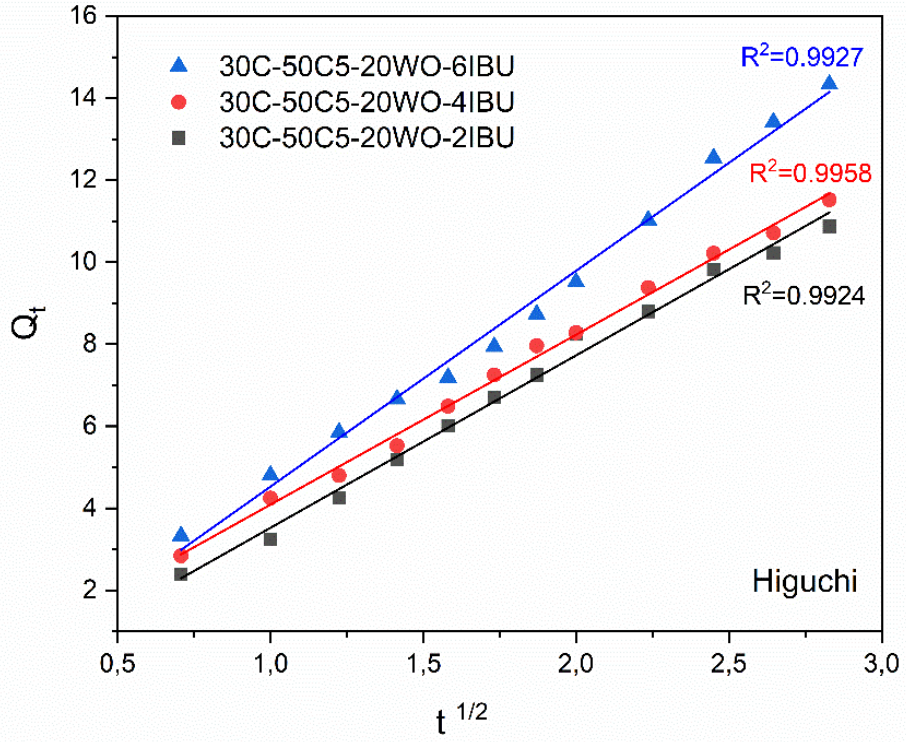
Farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin Franz difüzyon hücresinden salım profillerine sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetiği model denklemlerinin uygulanması Şekil 4.52-4.55’te görülmektedir. Matematiksel modellere uygulanan deneysel veriler, ilaç salım eğrilerinin ilk 8 saati için gerçekleştirilmiştir. İlaç salım model denklemlerinin parametreleri Şekil 4.52-4.55’teki doğru denklemlerinden belirlenmiştir.



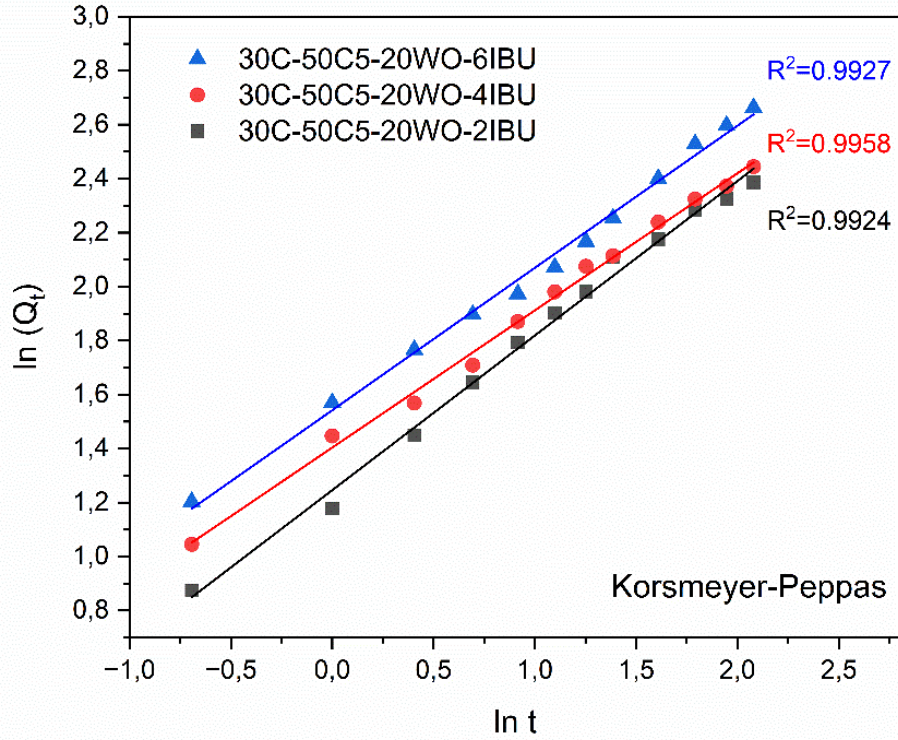
Şekil 4.52: Sıfırıncı dereceden ilaç salım kinetiği grafiği.



Şekil 4.53: Birinci dereceden ilaç salım kinetiği grafiği.



Şekil 4.54: Higuchi modeline dayalı ilaç salım kinetiği grafiği.



Şekil 4. 55: Korsmeyer-Peppas modeline dayalı ilaç salım kinetiği grafiği.

Tablo 4.9’da sıfırcı ve birinci derece, Tablo 4.10’da ise Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetik modellerinin parametreleri ve korelasyon katsayıları (R^2) verilmiştir. Model denklemlerin korelasyon katsayıları incelendiğinde Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetiği modelinin farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin hepsinde en yüksek değere sahip olduğu görülmektedir. Aynı zamanda Higuchi ilaç salım kinetik modelinin de korelasyon katsayısı değerlerinin Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetiği modelinin korelasyon katsayısı değerlerine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Bu yüzden farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin Franz difüzyon hücresinden salım profillerine her iki modelin (Higuchi ve Korsmeyer-Peppas) de uygun olduğu değerlendirilmiştir.

Tablo 4.9: Sıfırcı ve birinci derece ilaç salım kinetik modellerinin parametreleri

Örnek	Sıfırcı derece		Birinci derece	
	$k_0(\text{sa}^{-1})$	R^2	$k_1(\text{sa}^{-1})$	R^2
30C-50C5-20WO-2IBU	1.1279	0.9494	0.0121	0.9545
30C-50C5-20WO-4IBU	1.2165	0.9591	0.0142	0.9640
30C-50C5-20WO-6IBU	1.4399	0.9865	0.0170	0.9907

Tablo 4.10: Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetik modellerinin parametreleri

Örnek	Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$k_H(\text{sa}^{-1/2})$	R^2	$k_{KP}(\text{sa}^{-n})$	n	R^2
30C-50C5-20WO-2IBU	4.2023	0.9927	3.4775	0.47	0.9935
30C-50C5-20WO-4IBU	4.1449	0.9957	4.0690	0.41	0.9958
30C-50C5-20WO-6IBU	5.2620	0.9924	4.6753	0.43	0.9944

Korsmeyer-Peppas model denkleminde elde edilen salım üssü (n) değerleri, $n \leq 0.5$ durumunu sağladıkları için farklı oranlarda ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin ilaç salımının Fickian difüzyon ilaç salım mekanizması gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.10). Aynı zamanda Higuchi ilaç salım kinetiği modeli de Fickian difüzyon ilaç salım mekanizmasını temsil ettiği için Korsmeyer-Peppas modeli ile elde edilen sonucu desteklemiştir.

Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetiği model denklemlerinden elde edilen ilaç salım hız sabitlerinin (k_H ve k_{KP}) DIA tip transdermal yamalara yüklenen ibuprofen konsantrasyonunun artmasıyla birlikte arttığı Tablo 4.10’dan görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, transdermal ilaç taşıyıcı sistem geliştirme çalışmalarında, basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılan polimerlere alternatif olabilecek, özgün kimyasal yapı ve fiziksel özelliklere sahip COC elastomerin taşıyıcı matris olduğu, DIA tipindeki transdermal yamaların formülasyon ve üretim süreç bilgileri geliştirilmiştir. Gıda ve ilaç sektöründe kullanımı güvenli ve FDA onaylı fakat apolar yapısı nedeniyle hiçbir yapışma özelliği olmayan olefinik kopolimer yapıları yeni nesil COC elastomerinin fiziksel özelliklerinin modifiye edilerek daha esnek ve yapışkan hale getirilmesi ile basınca duyarlı yapışkan elastomer filmler hazırlanmış ve bu filmlere ilaç yüklenerek transdermal yama üretiminde kullanılabilirlikleri incelenmiştir. COC elastomerin yapışkan hale getirilerek basınca duyarlı yapıştırıcı geliştirilmesi ve hazırlanan COC elastomer esaslı PSA'nın transdermal ilaç salım sistemlerinde uygulanabilir olması, bu alandaki literatüre yenilikçi bir medikal polimer formülasyonu ve tasarımı yaklaşımının kazandırılmasını sağlamıştır.

Literatürde ilk defa yapışkan özelliği bulunmayan ve henüz ne PSA ne de transdermal yama olarak hiç çalışılmamış olan COC elastomer esaslı PSA filmlerin üretimi için formülasyon geliştirme sırasında yine literatürde daha önce diğer transdermal yama formülasyonlarında da çok fazla incelenmemiş olan yapışkanlaştırıcılar (L-SBR, L-IR ve PI-g-MAh) kullanılmıştır. Ayrıca PSA formülasyonlarında yapışkanlaştırıcı olarak daha önce farklı polimerler ile literatürde çalışmaları bulunan fakat COC ile hiç çalışılmamış olan yapışkanlaştırıcılar (PIB, C5 ve RE) da kullanılmıştır.

COC'nin PSA formülasyonunda yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici olarak kullanılması planlanan bileşenlerle karışabilirliğini tahmin etmek için bileşenlerin Hansen çözünürlük parametre (δ_T) değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. PSA formülasyonunda COC ile yapışkanlaştırıcı olarak kullanılacak bileşenlerden PIB'nin çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın ($\Delta\delta_T$) diğer yapışkanlaştırıcı bileşenlere göre en yüksek değere, C5 hidrokarbon reçinesi ve hidrojenlenmiş rosin (RE) reçinenin çözünürlük parametre değerleri arasındaki fark ($\Delta\delta_T$) ise en düşük değere sahip olduğu belirlenmiştir. COC ile C5 ve RE

reçinenin çözünürlük parametre değerleri arasındaki fark en düşük değerde olduğu için PSA formülasyonunda diğer yapışkanlaştırıcı olarak kullanılması planlanan bileşenlere göre daha iyi karışabilir olacağı sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde PSA formülasyonunda COC ile plastikleştirici olarak kullanılacak parafinik yağın Hansen çözünürlük parametre değerlerinin birbirlerine oldukça yakın olması, eriyik harmanlama prosesi sırasında bileşenlerin iyi karışabilir olacağına işaret etmektedir (Hansen 2007; Tong ve diğ., 2014).

Tez çalışmasının ilk basamağında, COC esaslı basınca duyarlı yapıştırıcı hazırlamak için COC elastomerinin farklı özelliklerde yapışkanlaştırıcı ile (L-SBR, L-IR, PIB, PI-g-MAh, C5 ve RE) farklı bileşimlerde karışımları eriyik harmanlama yöntemi ile hazırlanarak, homojen bir elastomer harman hamuru elde edilmeye çalışılmıştır. COC elastomeri ile L-SBR, L-IR, PIB, PI-g-MAh'ın yapışkanlaştırıcı olarak kullanıldığı 50 COC-50 Yapışkanlaştırıcı oranında hazırlanan hamurların optik mikroskop ile morfolojik analiz sonuçları ve hazırlanan filmlerin fotoğraflarından homojen bir harman hamurunun elde edilemediği anlaşılmaktadır. Bir sonraki aşamada, COC elastomeri ile homojen harman hamuru elde edilemeyen yapışkanlaştırıcılar arasındaki ara yüzey gerilimini düşürmek ve böylece daha homojen yapıda bir hamur oluşturabilmek için L-IR ve PIB kullanılarak hazırlanan hamurlara plastikleştirici olarak parafinik yağ ilave edilmiş; ancak parafinik yağ ilavesinin elastomer-yapışkanlaştırıcı uyumsuzluğuna ve homojen bir hamur eldesine katkısının olmadığı belirlenmiştir.

COC esaslı basınca duyarlı yapıştırıcı hazırlanmasında kullanılan diğer yapışkanlaştırıcılar hidrojenlenmiş rosin (RE) ve sikloalifatik hidrokarbon reçinesidir (C5). RE ve C5 ile farklı oranlarda plastikleştirici kullanılarak hazırlanan harmanlardan üretilen filmlerin fotoğraflarından, tüm bileşimler için, homojen, şeffaf ve esnek yapıda oldukları tespit edildiğinden transdermal yama üretimi için bu grup harmanlar ile devam edilmiştir.

COC esaslı PSA'ların morfolojik analizleri sonucunda, yapışkanlaştırıcı olarak RE kullanımıyla hazırlanan farklı bileşimlerdeki filmlerin pres sonrası (0. gün), 15 gün ve 90 gün oda sıcaklığında bekleme sonrasında elde edilen mikroskop görüntülerinden plastikleştirici oranının ağırlık %25'e çıkması ile zamanla migrasyonun başladığı ve yapısal homojenliğin bozulduğu; yapışkanlaştırıcı olarak C5 hidrokarbon reçinesi kullanımıyla hazırlanan PSA filmlerde ise tüm bileşimler için filmlerin homojen yapısını koruduğu gözlenmiştir.

COC esaslı PSA'ların yapışma özelliklerinin belirlenmesi için tekstür analiz cihazı ile yapılan yapışma testlerinde, RE ve C5 ile hazırlanan ve değişik oranlarda parafinik yağ içeren elastomer filmlerde, yapışma testi için kuvvetin uygulanma süresi ve uygulanan kuvvetin artmasıyla yapışma kuvveti değerlerinin arttığı görülmüştür.

COC elastomerden basınca duyarlı yapıştırıcı hazırlanabilmesi için en önemli iki koşul; hazırlanan filmin oda sıcaklığının altında camsı geçiş sıcaklığına (T_g) sahip olması ve yapışkanlık kriteri olan Dahlquist kriterini (oda sıcaklığındaki elastik modül değerinin 0.3 MPa'nın altında olması) sağlamasıdır. Başka bir ifadeyle hazırlanan COC esaslı PSA'nın, uzun süreli yapısal kararlılık ve homojenite yanında yüksek esneklik, düşük T_g ve düşük modül özelliklerine de sahip olması gerekmektedir. Hazırlanan COC esaslı PSA'ların basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılabilmesi için gereken fiziksel koşulları sağlayıp sağlamadığı PSA'ların katı-hal viskoelastik özellikleri ile belirlenmiştir.

COC esaslı PSA'ların katı-hal viskoelastik özellikleri, RE ve C5 ile hazırlanan ve farklı oranlarda plastikleştirici içeren PSA filmlere DMA cihazında sıcaklık ve frekans taraması testleri yapılarak belirlenmiştir. Sıcaklık tarama testi sonuçlarına göre; COC elastomerin camsı geçiş sıcaklığının $E'-T$ ve $E''-T$ eğrilerindeki geçiş ve pik tepe noktasına göre yaklaşık -10 ve -5 °C azaldığı tespit edilmiştir ve bu T_g değerlerinin literatürde bildirilen T_g değeri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (Etxeberria ve diğ., 2022).

DMA cihazında yapılan sıcaklık taraması sonuçlarına göre, COC elastomere yapışkanlaştırıcı reçine (RE) ilavesinin elastomeri sertleştirdiği ve 50C-50RE harmanının T_g değerinin COC'nin T_g değerine göre yaklaşık 20 °C daha yüksek sıcaklığa çıktığı tespit edilmiştir. Bu yüzden, COC ile hidrojenlenmiş rosin reçine ile hazırlanan harmanın elastik modül ve T_g değerinin PSA kriterlerini sağlamaması nedeniyle bu ikili karışımın PSA olarak kullanımı uygun olmadığından formülasyona plastikleştirici olarak parafinik yağ ilave edilmiştir. Bu amaçla COC/yapışkanlaştırıcı (50/50) harmanına, plastikleştirici olarak, ağı. %10, 15, 20 ve 25 oranlarında parafinik yağ (WO) ilave edilmiştir. PSA için yapışkanlıkta önemli bir uygulama kriteri olduğundan plastikleştirici ilave edilirken yapışkanlaştırıcı değil elastomer matris oranı azaltılmıştır. Plastikleştirici oranının ağı. %20'ye çıkması ile PSA filmin T_g değerinin -30 °C'lere düştüğü belirlenmiştir. Bu formülasyon yaklaşımı ve plastikleştirici ilavesi ile PSA filmlerin yüksek esneklik, düşük T_g ve düşük modül özelliklerine sahip olması sağlanmıştır.

RE yapışkanlaştırıcısı ile belirlenen 30 COC/50 Yapışkanlaştırıcı/20 Plastikleştirici formülasyonundaki PSA film ile aynı formülasyonda C5 yapışkanlaştırıcısı ile hazırlanan PSA filmin karşılaştırma sonuçlarına göre, her iki tip yapışkanlaştırıcının da benzer camsı geçiş sıcaklığı ve oda sıcaklığında yakın modül (E') değerlerine sahip oldukları ve transdermal yama üretimi için uygun yapışkanlaştırıcı adayları oldukları değerlendirilmiş; fakat C5 ile hazırlanan filmin, Dahlquist modül kriteri ve numunenin yumuşaklığını belirten $\tan\delta$ pik şiddetinin yüksekliği açısından bir miktar daha iyi olduğu da düşünülmüştür.

DMA cihazında yapılan frekans taraması test sonuçlarına göre; RE yapışkanlaştırıcısı kullanılarak hazırlanan ve ağırlıkça %10, 15 ve 20 oranlarında parafinik yağ içeren PSA filmlerin 25 °C (oda sıcaklığı) ve 32 °C (deri sıcaklığı)'de, 1 Hz.deki depolanan modül değerlerinin Dahlquist kriter değerinin (0.3 MPa) üstünde olduğu görülmektedir. Fakat ağırlıkça %20 oranında plastikleştirici içeren ve sikloalifatik hidrokarbon reçinesi (C5) ile hazırlanan filmin oda sıcaklığında, 1 Hz frekanstaki depolanan modül değerinin Dahlquist kriterine oldukça yakın olduğu ve deri sıcaklığında Dahlquist yapışma kriterini sağladığı ve 1 Hz.deki depolanan modül (E') değerinin 0.3 MPa'ın altında olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular neticesinde C5 yapışkanlaştırıcısı ile hazırlanan COC elastomer esaslı optimum PSA film formülasyonu 30COC-50C5-20WO olarak belirlenmiştir.

COC esaslı PSA'ların ısı özellikleri DSC cihazında yapılan analizler ile belirlenmiştir. COC elastomeri ile ağırlıkça %20 oranında plastikleştirici (parafinik yağ) eriyik harmanlama yöntemiyle karıştırıldığında COC'nin 90 °C'deki erime sıcaklığının yaklaşık 10 °C düştüğü fakat kristallenme sıcaklığında herhangi bir değişimin olmadığı gözlenmiştir. Aynı şekilde 50 COC-50 Yapışkanlaştırıcı harmanlarında COC'nin erime sıcaklığının yaklaşık 10-12 °C düştüğü belirlenmiştir. COC elastomere sadece yapışkanlaştırıcı ilavesi ile hazırlanan 50-50 karışımın DSC termogramında bileşenlerin kendi erime endotermelerini vermedikleri ve iki bileşen arasında COC geçiş piklerinin gözlenmiş olması, bu harmanların kısmen uyumlu olduğuna da işaret ettiği düşünülmüştür.

COC elastomere yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici ilavesinin, COC'nin erime sıcaklıklarını yaklaşık 10 °C düşürdüğü belirlenmiştir. Bu bulgu ilaç yükleme çalışmaları için kritik bir avantaja işaret etmektedir. Yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici içeren karışımların, daha düşük erime sıcaklığına sahip olması, bu malzemelerin daha düşük sıcaklıklarda proses edilebilirliğini ve yüklenecek ilaç aktif madde için ısı bozunma riskinin de azalacağını göstermektedir.

Rosin ester ile hazırlanan numunelerde COC'nin kristallenme sıcaklığının yaklaşık 10 °C azaldığı, plastikleştirici ilavesi ve artan miktarının bu davranışı etkilemediği görülmüştür. Benzer durum C5 ile hazırlanan numuneler için de söz konusudur.

Tez çalışmasının ikinci basamağında, ilk kısımda hazırlanan yenilikçi ve özgün, basınca duyarlı yapıştırıcı filmlerin uygulama alanı olarak, transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerden (TİTS) olan DIA matrisinde kullanılabilirliği incelenmiştir. Hazırlanan PSA formülasyonu apolar ve olefinik yapı COC matris, yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici içerdiğinden hidrofobik karakter göstermektedir ve lipofilik (yağda çözünen) ilaç aktif bileşenler ile yapısal uyumluluk beklentisi nedeniyle model bileşik olarak hem ticari hem de literatürde uzun yıllardır araştırma çalışmalarında detaylı olarak incelenmiş ve yaygın kullanımı olan lipofilik özellikte ibuprofen molekülü seçilmiştir.

Tez çalışmasında DIA tip transdermal yama formülasyonunda model bileşik olarak kullanılan ibuprofenin (IBU), optimum PSA formülasyonunda kullanılan baz polimer (COC), yapışkanlaştırıcı (C5) ve plastikleştirici (parafinik yağ, WO) ile eriyik harmanlama prosesinde karışabilirliği (*miscibility*) Hansen çözünürlük parametre (δ_T) değerleri ile teorik olarak incelenmiştir. Model bileşik olarak kullanılan ibuprofenin, formülasyonunda kullanılan diğer yardımcı bileşenlerle (baz polimer, yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici) Hansen çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın $\Delta\delta_T < 1.0 \text{ MPa}^{1/2}$ olduğu belirlenmiştir. Literatürde ilaç-polimer karışımlarının Hansen çözünürlük parametre değerleri arasındaki farkın $\Delta\delta_T < 7 \text{ MPa}^{1/2}$ olduğunda iki bileşen arasında iyi derecede karışabilirliğin beklendiği bildirildiğinden ibuprofen ve yama formülasyonunda kullanılan diğer bileşenlerin eriyik harmanlama prosesinde iyi karışabilirliği öngörülmüştür (Greenhalgh ve diğ., 1999; Ghebremeskel ve diğ., 2007; Chan ve diğ., 2015).

Hazırlanan COC esaslı PSA filmlerin karakterizasyon çalışmaları sonucuna göre, basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılabilecek optimum PSA formülasyonuna (30COC-50C5-20WO) farklı oranlarda (2, 4, 6 ve 10 phr) ibuprofen yüklemesi yapılmıştır. COC esaslı PSA film ile farklı bileşimlerde ibuprofen yüklü DIA matris tip transdermal filmlerin pres sonrası (0. gün) ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası fotoğraflarından PSA film ve 2, 4 ve 6 phr oranındaki ibuprofen yüklü transdermal filmlerin pres sonrası ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası şeffaf, esnek ve homojen görünümlü oldukları gözlenmiş, fakat 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal film pres sonrası sarı ve şeffaf görünümlü iken 30 gün

oda sıcaklığında bekleme sonrası beyaz ve mat görünümlü olduğu gözlemlenmiştir. 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal filmde ilaç moleküllerinin amorf fazdan kristal faza geçtiği düşünülmüştür.

İbuprofen yüklü DIA matris tip transdermal filmlerin morfolojik analizleri sonucunda, pres sonrası (0. gün) ve 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrası 2, 4 ve 6 phr oranında ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerde herhangi bir faz ayrımının oluşmadığı gözlenmiş, fakat 10 phr oranında ibuprofen içeren transdermal filmin 30 gün oda sıcaklığında bekleme sonrasında çekilen mikroskop görüntüsünde ibuprofenin kristal morfolojisi görülmüştür. Bu nedenle 2, 4 ve 6 phr oranında ibuprofen içeren transdermal yamalar ile çalışmalara devam edilmiştir.

Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin yapışkanlık test sonuçlarına göre, DIA matris tip transdermal filmlere yüklenen ibuprofen konsantrasyonunun artması, ilaç taşımayan PSA film ile karşılaştırıldığında ilaç yüklü filmlerin yapışma kuvvetinde çok ciddi bir azalmanın olmadığı belirlenmiştir. PSA filme yüklenen ilaç aktif maddenin neden olduğu yapışma kuvveti azalması daha önce birçok yayında gözlenmiştir ve tartışılmıştır (Gullick ve diğerleri, 2010; Michaelis ve Leopold, 2015).

Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin katı-hal viskoelastik özellikleri, DMA cihazında gerçekleştirilen adımlı ısıtma koşulunda frekans tarama (0.01-100 Hz) testi ve ile belirlenmiştir. İbuprofen yüklenen transdermal filmlerin, yüksek frekans bölgesinde ilaç taşımayan filmde daha düşük modül değerlerine, düşük frekans bölgesinde ise ilaç taşımayan filmde daha yüksek modül değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. 2 ve 4 phr oranında ibuprofen yüklenen transdermal filmlerin hemen hemen tüm frekanslarda, yakın modül değerlerine sahip oldukları ve transdermal filmdeki ibuprofen oranının 2 katına çıkmasının, transdermal filmin viskoelastik özelliklerini değiştirmediği tespit edilmiştir. Transdermal filmdeki ibuprofen oranının 3 kat artması ile yüksek frekans bölgesinde 2 ve 4 phr oranında ibuprofen yüklenen transdermal filmler ile benzer modül değerlerine, fakat düşük frekans bölgesinde diğer ilaç yüklü transdermal filmlerden daha düşük modül değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Düşük frekans bölgesinde ilaç yüklü filmlerin, ilaç taşımayan filminden daha yüksek modül değerlerine sahip olması teknik olarak antiplastikleştirici etkisine işaret etmektedir. Fakat literatürde ilaç aktif maddenin transdermal filmlerin bileşenleri ile etkileşimleriyle açıklanan antiplastikleştirici etkisinin tez çalışmasında kullanılan apolar yapılı film bileşenlerine (baz polimer, yapışkanlaştırıcı ve plastikleştirici) uygun mekanizma olmadığı düşünülmüştür (Ding ve diğ., 2023; Michaelis ve diğ., 2014). Bu durumda eriyik harmanlama ile ilaç yükleme aşamasında aktif maddenin eriyerek taşıyıcı matris içinde moleküler olarak dağıldığı ve bileşenlerden birinin eriyik viskozitesini artırmış olabileceği düşünülebilir. Düşük frekanstaki yüksek modül değerlerinin zincirler arası etkileşimlerden daha çok bahsedilen bu etki sebebi ile olduğu ve bunun antiplastikleştirici etki gibi gözlendiği varsayılmıştır.

Farklı oranlarda ibuprofen yüklenen bütün transdermal filmlerin, oda sıcaklığında ve deri sıcaklığında Dahlquist yapışma kriterini sağladığı ve 1 Hz frekansdaki depolanan modül (E') değerinin 0.3 MPa'ın altında olduğu tespit edilmiştir. 2 ve 4 phr oranında ilaç yüklü transdermal filmlerin 25 °C ve 32 °C sıcaklıklarda ve 1 Hz frekansdaki depolanan modül değerlerinin ilaç taşımayan PSA filmin modül değerine yakın oldukları, 6 phr oranında ilaç içeren transdermal filmin modül değerinin ise ilaç taşımayan filminden daha düşük olduğu görülmüştür.

Farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin ısı özellikleri DSC cihazında gerçekleştirilen analizler ile belirlenmiştir. İbuprofen etken maddesinin 76 °C'de oldukça keskin ve belirgin bir erime pikine sahip olduğu ve ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin ibuprofenin erime bölgesinde herhangi bir erime endotermi göstermediği tespit edilmiştir. Bu bulgu ile lipofilik bir bileşik olan ibuprofenin parafinik yağ ile birlikte hidrofobik karakterdeki taşıyıcı harman yapı içinde amorf ve homojen bir çözünme/dağılma gösterdiği sonucuna varılmıştır. DIA tip transdermal yama hazırlanması sırasında ilaç aktif madde olarak kullanılan ibuprofenin, PSA filmin erime ve kristallenme sıcaklıklarını düşürdüğü fakat artan ibuprofen miktarının bu davranışı etkilemediği belirlenmiştir.

PSA-ilac etkileşimlerini belirlemek için ibuprofen, PSA matris (30C-50C5-20WO) ve ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin FTIR analizi gerçekleştirilmiştir. İbuprofene ait karakteristik pikler 1707 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} , 865 cm^{-1} ve $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmüştür. 1707 cm^{-1} 'de karboksilik asitin karbonil grubunun (C=O) gerilme titreşimi, $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ aralığında karboksilik asitin hidroksil (O-H) grubunun gerilme titreşimi, 1462 cm^{-1} ve 865 cm^{-1} 'deki pik tepeleri ibuprofenin yapısındaki aromatik halka (C-C) titreşimine ait olduğu

belirlenmiştir (Rupniewska ve diğ., 2022; Bednarczyk ve diğ., 2023). İbuprofenin karakteristik pikleri hazırlanan tüm yamalar için gözlenmiş olup, herhangi bir kayma veya önemli bir değişim gözlenmemiştir, bu bulgu ile ibuprofenin PSA matrisle etkileşimi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca 1707 cm^{-1} 'de görülen C=O bağının tepe yoğunluğunun artan ibuprofen miktarıyla birlikte PSA-ilaç matrislerinde arttığı görülmüştür.

COC elastomer esaslı basınca duyarlı yapıştırıcı kullanılarak hazırlanan DIA tip transdermal yamalardan ilaç aktif maddenin cilt yoluyla salım davranışı, Franz difüzyon hücresi kullanılarak ilacın sentetik bir membrandan geçişi ile test edilmiştir. DIA tip transdermal yamalara yüklenen ibuprofen konsantrasyonunun artmasıyla birlikte kararlı hal difüzyon akısı, 24 saat sonundaki kümülatif ilaç salım miktarı ve kümülatif ibuprofen salım yüzdesi (%) artmıştır. 6 phr oranında ibuprofen içeren 30C-50C5-20WO-6IBU formülasyonundaki transdermal film ile en yüksek ilaç salım performansı değerlerine ulaşılmıştır.

İlaç salım kinetiğini incelemek için, farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin Franz difüzyon hücresi kullanılarak gerçekleşen ilaç salım çalışmalarından elde edilen verileri çeşitli ilaç salım kinetik modellerine (sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas) uygulanmıştır. En yüksek korelasyon katsayısına (R^2) sahip Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetik modellerinin her ikisinin de ilaç salım verileri için uygun olduğu değerlendirilmiştir. Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ilaç salım kinetik modelleri ile farklı oranlarda ibuprofen yüklenmiş transdermal filmlerin ilaç salım profillerinin Fickian difüzyon ilaç salım mekanizması gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Tez çalışmasında hazırlanan ibuprofen yüklü DIA tip transdermal yamaların ilaç salım performansının literatürde yapılan çalışmalar ile karşılaştırılması Tablo 5.1'de verilmiştir. Hazırlanan COC esaslı transdermal yamalar ile bu çalışmalar karşılaştırıldığında tez çalışmasındaki bulguların; 24 saat sonundaki kümülatif ilaç salım miktarı ve difüzyon akı değerleri açısından literatürdeki değerlerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca literatürde yaygın olarak kullanılan akrilat kopolimer, silikon (polidimetilsiloksan) ve PIB ile yapılan çalışmalarda DIA tip transdermal yamalar çözeltiden döküm yöntemiyle hazırlanmıştır. Bu yöntemde uçucu organik çözücülerin kullanılması transdermal yamaların ilaç salım hızı ve etkinliğini ve cilt uyumluluğu gibi özelliklerini etkilemektedir. Bu yüzden tez kapsamında hazırlanan COC esaslı DIA tip transdermal yamaların eriyik harmanlama yöntemiyle

hazırlanmış olması; solventsiz olma, atık çözücü içermeme, en az düzeyde çevresel etki oluşturma, sürekli ve güvenli üretim yöntemleri gibi avantajlar sağlamaktadır.

Tablo 5.1: Tez çalışmasında hazırlanan ibuprofen yüklü DIA tip transdermal yamalardan ilaç salım performansının literatürde yapılan çalışmalar ile karşılaştırılması.

PSA-Baz Polimer	Yöntem	İbuprofen (%w/w)	Q @24 saat $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	J $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$	Ref.
Polidimetilsiloksan		3	120	6.1±0.70	Cilurzo ve diğ., 2005
SEBS*		10	522.80±107.73	23.65±3.78	Gennari ve diğ., 2020
Ticari akrilat kopolimer (DURO-TAK 378-2054)	Çözeltiden döküm	18.15	23.98±0.55	4.70	Rupniewska ve diğ., 2022
Ticari akrilat kopolimer (DURO-TAK 378-2054)		17.86	68.39±1.21	7.66±0.24	Bednarczyk ve diğ., 2023
PIB		0.2	8.33	-	Ding ve diğ., 2023
Poli(eter-üretan)-silikon çapraz bağlı PSA	Eriyik harmanlama	10	109.47	4.00	Tombs ve diğ., 2018
COC E-140	Eriyik harmanlama	1.96 (2 phr)	215.5	17.81	Tez çalışması
		3.85 (4 phr)	300.5	20.09	
		5.66 (6 phr)	600.3	29.93	
Ticari yama (Ibupas)	-	-	227.04 ± 7.98	11.79±4.62	Gennari ve diğ., 2020

*SEBS : polistiren-*b*-poli(etilen-*r*-bütilen)-*b*-polistiren

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ile literatürde ilk defa, elastomerik özellikte yeni bir kopolimer (siklo-olefin kopolimer, COC) kullanılarak, eriyikte harmanlama yöntemiyle basınca duyarlı yapışkan film formülasyonu hazırlanmış, elde edilen harmanların başta yapışma özellikleri olmak üzere yapısal ve fiziksel özellikleri belirlenerek, uygun özellikteki harmanın DIA tipindeki transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanım potansiyeli incelenmiştir. Bu çalışma ile COC esaslı PSA formülasyonu literatürde ilk kez incelenmiş ve basınca duyarlı yapıştırıcı sınıfında yenilikçi bir malzeme geliştirilmiştir. Bununla birlikte, FDA onaylı, gıda ve medikal kullanımına uygun ve biyoyumlu COC elastomerin transdermal ilaç salım sistemlerinde kullanımı ilk defa incelenmiştir.

Tez kapsamında yürütülen çalışmalarda, COC esaslı basınca duyarlı yapıştırıcı hazırlamak için COC elastomere, farklı tip ve oranlarda yapışkanlaştırıcı (L-SBR, L-IR, PIB, PI-g-MAh, C5 ve RE) ve plastikleştirici (parafinik yağ) ilavesi ile oda koşullarında yapışma özelliğine sahip “yumuşak katı” formunda filmler hazırlanmıştır. Hazırlanan elastomer harmanların, basınca duyarlı yapıştırıcı olarak kullanılabilmesi için sağlaması gereken en önemli iki koşul; (i) hazırlanan filmin oda sıcaklığının altında camsı geçiş sıcaklığına (T_g) sahip olması ve (ii) yapışkanlık kriteri olan Dahlquist kriterini (oda sıcaklığındaki elastik modül değerinin 0.3 MPa’ın altında olması) sağlamasıdır. Hazırlanan COC esaslı PSA’lara gerçekleştirilen karakterizasyon analizleri ile yüksek esneklik, düşük T_g ve düşük modül özelliklerine sahip elastomer filmlerin elde edildiği belirlenmiştir.

Geliştirilen COC elastomer esaslı basınca duyarlı yapıştırıcıların kullanıldığı DIA tip transdermal filmlerin, literatürde mevcut polimerik ilaç taşıyıcı sistemlere göre en önemli üstünlüğü; içerdiği poliolefin segmenti nedeniyle hem çok düşük sıcaklıklarda bile çok esnek olması hem de gıda ve ilaç kullanımına uygun, yüksek proses sıcaklıklarına dayanıklı ve inert bir polimer olmasıdır.

Tez çalışmasında, basınca duyarlı yapıştırıcı ve DIA tip transdermal yama üretiminde kullanılan eriyik harmanlama yöntemi, PSA üretiminde en yoğun yöntem olan çözeltiden döküm yöntemine göre birçok üstünlüğe sahiptir. Eriyik harmanlama yöntemi, PSA ve transdermal yamaların hazırlanması için kullanılan geleneksel çözeltiden döküm yöntemine göre, solventsiz olma, atık çözücü içermeme, çevre dostu bir proses olması gibi avantajlara sahiptir. Diğer yandan, matriste kalan organik çözücüler TITS'nin yapışma performansını, ilaç salım hızı ve etkinliğini olumsuz yönde etkileyebileceğinden ve cilt tahrişine neden olabileceğinden tez çalışmasında kullanılan DIA tip transdermal yama üretim prosesi ön plana çıkmaktadır.

Temel olarak çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- COC esaslı PSA formülasyonu geliştirme,
- Gıda ve ilaç sektöründe kullanımı güvenli, olefinik kopolimer yapılı yeni nesil bir elastomerin fiziksel özelliklerinin modifiye edilerek daha esnek ve yapışkan hale getirilmesi,
- Eriyikte harmanlama (*blending / compounding*) yaklaşımı ve işlevsel katkı maddelerinin kullanımı ile yenilikçi malzemelerin üretim süreçlerinin geliştirilmesi,
- Lipofilik ilaç aktif maddeler için kontrollü ve etkin salım sağlayan DIA tipi transdermal yama tasarımı,
- Geliştirilen yeni tip transdermal yamalar için “formülasyon-fiziksel özellik-performans (ya da etkinlik)” ilişkilerinin detaylı olarak incelenmesi ve kantitatif olarak belirlenmesidir.

Tez çalışması sonucunda elde edilen çıktıların, sadece farmasötik (ilaç) uygulamalarda değil, biyoyararlanımı düşük diğer destekleyici kimyasallar ya da nutrasötikler (takviye edici kimyasallar) gibi farklı sektörlerde de uygulanma potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca, geliştirilen yeni tip poliolefin esaslı basınca duyarlı yapışkan filmlerin çok farklı lipofilik ilaç aktif madde ile de kullanımı mümkündür. Bu durum uygulama potansiyelini de oldukça genişletmektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda, ilacın difüzyonunu artırmak için optimum PSA formülasyonu ile hazırlanan DIA tip transdermal yamalara eriyik harmanlama yöntemiyle penetrasyon artırıcıların eklenmesi planlanmaktadır. Penetrasyon arttırıcı bileşikler olarak gerek apolar ve olefinik yapılı COC matris gerekse lipofilik ilaç aktif bileşenler ile yapısal uyumluluk beklentisi nedeniyle doğal yağların ve/veya uzun zincirli alifatik esterlerin kullanımı öngörülmektedir. Tez çalışmasında hazırlanan ibuprofen yüklü DIA tip transdermal filmlerden ibuprofenin salım hızı ve etkinliklerine ilişkin farmakokinetik çalışmalar (modelleme) ve süreye bağlı stabilite testleri yapılması planlanmaktadır. Ayrıca, farklı lipofilik/hidrofobik karakterdeki ilaç aktif bileşenler ile DIA tip transdermal yama hazırlanması ve ilaç salım performanslarının incelenmesi ve hazırlanan model DIA matris TİTS'lerin in-vitro tahriş testleri ve mümkün olduğu takdirde hayvan testleri ile de kullanılabilirliklerinin doğrulanması planlanmaktadır. Tez çalışmasının malzeme geliştirme ve laboratuvar ölçekli deneysel veri üretimine ilaveten farmasötik teknolojiler açısından da irdelenerek doğrudan uygulamaya dönük ilave çalışmalar ile genişletilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Akhtar, N., Singh, V., Yusuf, M., Khan, R. A., 2020, Non-invasive drug delivery technology: development and current status of transdermal drug delivery devices, techniques and biomedical applications, *Biomedical Engineering- De Gruyter*, 65(3), 243–272.
- Ameen, D., Michniak-Kohn, B., 2019, Development and in vitro evaluation of pressure sensitive adhesive patch for the transdermal delivery of galantamine: Effect of penetration enhancers and crystallization inhibition, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 139, 262–271.
- Banerjee, S., Chattopadhyay, P., Ghosh, A., Datta, P., Veer, V, 2014, Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 50, 70–84.
- Bartosova, L., Bajgar, J., 2012, Transdermal drug delivery *in vitro* using diffusion cells, *Current Medicinal Chemistry*, 19, 4671-4677.
- Bednarczyk, P., Nowak, A., Duchnik, W., Kucharski, Ł., Ossowicz-Rupniewska, P., 2023, Enhancing transdermal delivery: Investigating the impact of permeation promoters on ibuprofen release and penetration from medical patches—In vitro research, *International Journal of Molecular Science*, 24, 15632.
- Benedek, I., 2004, *Pressure Sensitive Adhesives and Applications*, Second Edition, Dekker, New York.
- Benedek, I., Feldstein, M. M., 2008, *Handbook of pressure sensitive adhesive and products*, United States of America: CRC Press.
- Bird, D., Ravindra, N. M., 2020, Transdermal drug delivery and patches—An overview, *Medical Devices & Sensors*, 3 (6), e10069.
- Bounartzi, M., Panagopoulou, A., Kantiranis, N., Malamataris, S., Nikolakakis, I., 2014, Effect of plasticiser type on the hot melt extrusion of venlafaxine hydrochloride, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66, 297–308.
- Bozorg, B. D., Banga, A. K., 2020, Effect of different pressure-sensitive adhesives on performance parameters of matrix-type transdermal delivery systems, *Pharmaceutics*, 12(3), 209-222.
- Chan, S. Y., Qia, S., Craig, D. Q. M., 2015, An investigation into the influence of drug–polymer interactions on the miscibility, processability and structure of polyvinylpyrrolidone-based hot melt extrusion formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, 496, 95–106.
- Cilurzo, F., Gennari, C. G. M., Minghetti, P., 2012, Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(1), 33-45.

- Cilurzo, F., Minghetti, P., Casiraghi, A., Tosi, L., Pagani, S., Montanari, L., 2005, Polymethacrylates as crystallization inhibitors in monolayer transdermal patches containing ibuprofen, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60, 61–66.
- Cilurzo, F., Minghetti, P., Pagani, S., Casiraghi, A., Montanari, L., 2008, Design and characterization of an adhesive matrix based on a poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate), *AAPS PharmSciTech*, 9, 748–754.
- Class, J. B. and Chu, S. G., 1985, The viscoelastic properties of rubber–resin blends. I. The effect of resin structure, *Journal of Applied Polymer Science*, 30, 805–814.
- Costa, P. and Lobo, J. M. S., 2001, Modeling and comparison of dissolution profile, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123–133.
- Czech, Z., Kowalczyk, A., 2011, Pressure sensitive adhesives for medical applications, *Wide Spectra of Quality Control*, InTech, ISBN:978-953-307-683-6.
- Das, A. and Ahmed, A. B., 2017, Formulation and evaluation of transdermal patch of indomethacin containing patchouli oil as natural penetration enhancer, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(11), 320–325.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P., 2010, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research*, 67(3), 217–223.
- Ding, D., Liu, C., Zhang, Y., Xu, W., Cai, Y., Zhong, T., Fang, L., 2023, Mechanistic insights of different release behaviors dominated by drug physicochemical properties in polyisobutylene pressure sensitive adhesive, *International Journal of Pharmaceutics*, 630, 122416.
- Dou, P. and Zhang, J., 2013, Study on adhesion properties of a hot-melt pressure-sensitive adhesive based on epoxidized styrene–isoprene–styrene triblock copolymers (ESIS) for transdermal drug delivery systems, *The Journal of Adhesion*, 89(5), 358–368.
- Dutra, L. S., Souza, M. N., Pinto, J. C., 2021, Preparation of polymer microparticles through non-aqueous suspension polycondensations: Part IV—Effect of the continuous phase on the characteristics of final poly (butylene succinate) particles, *Journal of Polymers and the Environment*, 29, 219–229.
- Eastman Technical Data Sheet*, 2024, https://f.cdn-static.cn/32739_159583696518159.pdf, [Ziyaret Tarihi: 15.03.2024].
- Etxeberria, L., Anakabe, J., Fern´andez, L., Larrañaga-Varga, A., Vilas-Vilela, J. L., Ruiz-Rubio, L., Zaldua, A. M., 2022, Crystallization behaviour analysis of norbornene based semicrystalline cyclic olefin copolymer (c-COC) for Point-of-care (PoC) device manufacturing, *European Polymer Journal*, 177, 111422.
- Feldstein, M. M., Dormidontova, E. E., Khokhlov, A. R., 2015, Pressure sensitive adhesives based on interpolymer complexes, *Progress in Polymer Science*, 42, 79–153.

- Gallu, R., Méchin, F., Dalmas, F., Gerard, J. F., Perrin, R., Loup, F., 2021, Investigating compatibility between TPU and bitumen SARA fractions by means of Hansen solubility parameters and interfacial tension measurements, *Construction and Building Materials*, 289, 123151.
- Gantia, S. S., Bhattacharjee, S. A., Murnanea, K. S., Bloughb, B. E., Bangaa, A. K., 2018, Formulation and evaluation of 4-benzylpiperidine drug-in-adhesive matrix type transdermal patch, *International Journal of Pharmaceutics*, 550, 71–78.
- Gennari, C. G. M., Quaroni, G. M. G., Creton, C., Minghetti, P., Cilurzo, F., 2020, SEBS block copolymers as novel materials to design transdermal patch, *International Journal of Pharmaceutics*, 575, 118975.
- Ghebremeskel, A.N., Vemavarapu, C., Lodaya, M., 2007, Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: selection of polymer–surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *International Journal of Pharmaceutics*, 328, 119–129.
- Gopanna, A., Mandapati, R. N., Thomas, S. P., Rajan, K., Chavali, M., 2019, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), Raman spectroscopy and wide-angle X-ray scattering (WAXS) of polypropylene (PP)/cyclic olefin copolymer (COC) blends for qualitative and quantitative analysis, *Polymer Bulletin*, 76, 4259–4274.
- Gopanna, A., Thomas, S. P., Rajan, K. P., Rajan, R., Rainosalo, E., Zavařnik, J., Chavali, M., 2018, Investigation of mechanical, dynamic mechanical, rheological and morphological properties of blends based on polypropylene (PP) and cyclic olefin copolymer (COC), *European Polymer Journal*, 108, 439–451.
- Greenhalgh, D. J., Williams, A. C., Timmins, P., York, P., 1999, Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, 1182–1190.
- Gullick, D. R., Pugh, W. J., Ingram, M. J., Cox, P. A., Moss, G. P., 2010, Formulation and characterization of a captopril ethyl ester drug-in-adhesive-type patch for percutaneous absorption. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36, 926–932.
- Güngör, S., Erdal, M. S., Özsoy, Y., 2012, Plasticizers in transdermal drug delivery systems, *Recent Advances in Plasticizers*, 1, 91–112.
- Hansen, C. M., 2007, *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*, Second Edition, CRC Press.
- Heredia, N. S., Vizuete, K., Flores-Calero, M., Pazmiño, V. K., Pilaquinga, F., Kumar, B., Debut, A., 2022, Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid), *PLoS ONE*, 17(3), e0264825.
- Ho, K. Y., Dodou, K., 2007, Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterize adhesive performance, *International Journal of Pharmaceutics*, 333, 24–33.

- Hua, L., Li, Y., Wang, Q., Hu, Y., Zhao, Z., 2012, Fabrication of amphiphilic hot-melt pressure sensitive adhesives for transdermal drug delivery, *Journal of Adhesion Science and Technology*, 26(8-9), 1109-1122.
- INEOS Technical Data Sheet, 2024, https://www.ineos.com/show_document/grade=Indopol+H100&buINEOS+Oligomers&documentType=Technical+Data+Sheet, [Ziyaret Tarihi: 15.03.2024].
- Kandavilli, S., Nair, V., Panchagnula, R., 2002, Polymers in transdermal drug delivery systems, *Pharmaceutical Technology*, 26(5), 62-80.
- Kim, D. J., Kim, H. J., Yoon, G. H., 2006, Shear creep resistance of styrene–isoprene–styrene (SIS)-based hot-melt pressure-sensitive adhesives, *Journal of Applied Polymer Science*, 100, 825–31.
- Kneale, T. M., Tartaka, P. D., Canale-Schmidt, B., 2012, *Transparent, flexible products made with partially crystalline cycloolefin elastomer*, U.S Patent No. US20120021151A1.
- Kuraray Liquid Rubber Brochure, 2024, <https://www.kuraray.com/products/liquid-rubber>, [Ziyaret Tarihi: 15.03.2024].
- Li, B., Liu, H., Amin, M., Wegiel, L., Taylor, L., Edgar, K., 2013, Enhancement of naringenin solution concentration by solid dispersion in cellulose derivative matrices, *Cellulose*, 20, 2137–2149.
- Li, H. Q., Zeng, X. R., Wu, W. Q., 2008, Epoxidation of styrene–isoprene–styrene block copolymer and its use for hot-melt pressure sensitive adhesives, *Polymer Plastics Technology and Engineering*, 47(10), 978-983.
- Liu, C., Hui, M., Quan, P., Fang, L., 2016, Drug in adhesive patch of palonosetron: Effect of pressure sensitive adhesive on drug skin permeation and in vitro-in vivo correlation, *International Journal of Pharmaceutics*, 511, 1088–1097.
- Liu, C., Quan, P., Li, S., Zhao, Y., Fang, L., 2017, A systemic evaluation of drug in acrylic pressure sensitive adhesive patch in vitro and in vivo: The roles of intermolecular interaction and adhesive mobility variation in drug-controlled release, *Journal of Controlled Release*, 252, 83–94.
- Liu, J., 2023, *Medical Adhesives and Skin Adhesion*, 1Library. <https://1library.net/document/ye3l1req-medical-adhesives-and-skin-adhesion.html>, [Ziyaret Tarihi: 25 Mart 2023].
- Lobo, S., Sachdeva, S., Goswami, T., 2016, Role of pressure-sensitive adhesives in transdermal drug delivery systems. *Therapeutic Delivery*, 7 (1), 33–48.
- Luo, Z., Liu, C., Quan, P., Yang, D., Zhao, H., Wan, X., Fang, L., 2020, Mechanistic insights of the controlled release capacity of polar functional group in transdermal drug delivery system: The relationship of hydrogen bonding strength and controlled release capacity, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), 928-945.

- Ma, J., Wang, C., Luo, H., Zhu, Z., Wu, Y., Wang, H., 2013, Design and evaluation of a monolithic drug-in-adhesive patch for testosterone based on styrene–isoprene–styrene block copolymer, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102, 2221–2234.
- Michaelis, M., Brummer, R., Leopold, C. S., 2014, Plasticization and antiplasticization of an acrylic pressure sensitive adhesive by ibuprofen and their effect on the adhesion properties, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86, 234–243.
- Michaelis, M., Leopold, C. S., 2015, A measurement system analysis with design of experiments: Investigation of the adhesion performance of a pressure sensitive adhesive with the probe tack test, *International Journal of Pharmaceutics*, 496, 448–456.
- Michaelis, V. and Leopold, C. S., 2015, Mixture design approach for early-stage formulation development of a transdermal delivery system, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(9), 1532-1540.
- Musazzia, U. M., Ortenzi, M. A., Gennaria, C. G. M., Casiraghia, A., Minghettia, P., Cilurzo, F., 2020, Design of pressure-sensitive adhesive suitable for the preparation of transdermal patches by hot-melt printing, *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 119607.
- Nan, L., Liu, C., Song, H., Wang, X., Wang, P., Liang Fang, L., 2024, Probing the mechanism of release process from metal coordination-based acrylic pressure-sensitive adhesives: Synergistic effect of coordination and hydrogen bonding for controlled drug release, *International Journal of Pharmaceutics*, 649, 123575.
- Naruse, M., Ogawara, K., Kimura, T., Konishi, R., Higaki, K., 2012, Development of transdermal therapeutic formulation of CNS5161, a novel *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist, by utilizing pressure-sensitive adhesives, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(3), 321—328.
- National Center for Biotechnology Information, 2024, *PubChem Compound Summary for CID 3672, Ibuprofen*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>, [Ziyaret Tarihi: 12.03.2024].
- Park, Y. J., Joo, H. S., Kim, H. J., Lee, Y. K., 2006, Adhesion and rheological properties of EVA-based hot-melt adhesives, *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 26, 571–576.
- Peng, X., Wang, Y., Chen, H., Ying, J., Wang, J., 2019, Preparation and properties of polyisobutene/organic montmorillonite hot melt pressure-sensitive adhesive (HMPSA), *The Journal of Adhesion*, 98(13-14), 1134-1145.
- Prausnitz, M. R. and Langer, R., 2008, Transdermal drug delivery, *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261–1268.
- Ruan, J., Wan, X., Quan, P., Liu, C., Fang, L., 2019, Investigation of effect of isopropyl palmitate on drug release from transdermal patch and molecular dynamics study, *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 20, 174.

- Rupniewska, P. O., Bednarczyk, P., Nowak, M., Nowak, A., Duchnik, W. Kucharski, Ł., Klebeko, J., Siwiatek, E., Bilska, K., Rokicka, J., et al., 2022, Evaluation of the structural modification of ibuprofen on the penetration release of ibuprofen from a drug-in-adhesive matrix type transdermal patch, *International Journal of Molecular Science*, 23, 7752.
- Quaroni, G. M. G., Gennaria, C. G.M., Cilurzo, F., Ducouret, G., Creton, C., Minghetti, P., 2018, Tuning the rheological properties of an ammonium methacrylate copolymer for the design of adhesives suitable for transdermal patches, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 238–246.
- Sachan, R. and Bajpai, M., 2013, Transdermal drug delivery system: a review, *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 3(1), 748-765.
- Sanjay, B., Abigail, W., Brigitta, B., 2011, Transdermal drug delivery in pain management, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 11(2), 39-43.
- Schurad, B., Tack, J., Lipp, R., 2005, Evaluation of the transdermal permeation behavior of proterguride from drug in adhesive matrix patches through hairless mouse skin, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 505–513.
- Shah, H. C., Nema, S. K., 2019, The effect of cyclic olefin copolymer loading on linear low density polyethylene blends: Characterization by Fourier-transform infrared spectroscopy and X-ray diffraction, *International Journal of Scientific & Technology Research*, 8 (8), 1019-1025.
- Sherriff, M., Knibbs, R.W., Langley, P.G., 1973, Mechanism for the action of tackifying resins in pressure-sensitive adhesives, *Journal of Applied Polymer Science*, 17, 3423–3438.
- Siepmann, J. and Siepmann, F., 2008, Mathematical modeling of drug delivery, *International Journal of Pharmaceutic*, 364, 328–343.
- Sun, Y., Liu, Z., Zhang, L., Wang, X., Li, L., 2020, Effects of plasticizer type and concentration on rheological, physico-mechanical and structural properties of chitosan/zein film, *International Journal of Biological Macromolecules*, 143(8), 334–340.
- Swapnali, Z., Akshay, S., Tejas, V., 2019, Formulation and characterization of naproxen transdermal patch for Sustained drug delivery system, *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 79-83.
- Taghizadeh, S. M., Soroushnia, A., Mirzadeh, H., Barikani, M., 2009, Preparation and in vitro evaluation of a new fentanyl patch based on acrylic/silicone pressure- sensitive adhesive blends, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35, 487–498.
- Technical Datasheet TOPAS Elastomer E140, 2019, https://topas.com/sites/default/files/TDS_Elastomer%20E-140_e.pdf, [Ziyaret Tarihi: 07.09.2023].
- Technical Information BASF Pharma, 2024, <https://pharma.basf.com/products/ibuprofen-25>, [Ziyaret Tarihi: 06.03.2024].
- Tiwari, R., Jaimini, M., Mohan, S., Sharma, S., 2013, Transdermal drug delivery system: a review”, *International Journal of Therapeutic Applications*, 14, 22-28.

- Tombs, E. L., Nikolaou, V., Nurumbetov, G., Haddleton, D. M., 2018, Transdermal delivery of ibuprofen utilizing a novel solvent-free pressure-sensitive adhesive (PSA): TEPI® technology, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 13, 48–57.
- Tong, X., Wang, Q., Wang, H., Li, X., Wu, W., Che, X., 2014, Fabrication of pH sensitive amphiphilic hot-melt pressure sensitive adhesives for transdermal drug delivery system, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 48, 217–223.
- Varshney, D., Ahmadi, M., Guinel, M. J. F., Weiner, B. R., Morell, G., 2012, Single-step route to diamond Wang, C., Han, W., Tang, X., Zhang, H. 2012a, Evaluation of drug release profile from patches based on styrene–isoprene–styrene block copolymer: The effect of block structure and plasticizer, *AAPS PharmSciTech*, 13(2), 556–567.
- Wang, C., Liu, R., Tang, X., Han, W., 2012b, A drug-in-adhesive matrix based on thermoplastic elastomer: evaluation of percutaneous absorption, adhesion, and skin irritation, *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1179–1189.
- Wang, C., Ma, J., Liu, R., Han, W., Tang, X., 2014, A thermoplastic elastomer patch matrix for traditional Chinese medicine: design and evaluation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(2), 211–221.
- Wang, Q., Wang, Y., Zhao, Z., Fang, B., 2012, Synthesis of SIS-based hot-melt pressure sensitive adhesives for transdermal delivery of hydrophilic drugs, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 34, 62–67.
- Wang, W., Liu, C., Luo, Z., Wan, X., Fang, L., 2018, Investigation of molecular mobility of pressure-sensitive-adhesive in oxybutynin patch in vitro and in vivo: Effect of sorbitan monooleate on drug release and patch mechanical property, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 122, 116–124.
- Webster, I., 1997, Recent developments in pressure–sensitive adhesives for medical applications, *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 17(1), 69–73.
- Wei, X., Bagdi, K., Ren, L., Shah, P., Seethamraju, K., Faust, R., 2013, Polyisobutylene-based thermoplastic polyurethanes exhibit significant phase mixing, *Polymer*, 54 (6), 1647–1655.
- Wokovich, A. M., Shen, M., Doub, W. H., Machado, S. G., Buhse, L. F., 2010, Release liner removal method for transdermal drug delivery systems (TDDS), *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 3177–3187.
- Yu, Z.W., Ying, X. Y., Liang, W. Q., 2009, Release characterization of drugs in hot-melt pressure sensitive adhesive, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 44, 1878–1882.
- Zhao, Z., Fang, B., Li, X., Wang, Q., 2013, Development of hot-melt pressure–sensitive adhesives for transdermal drug delivery, *Journal of Adhesion Science and Technology*, 27(2), 143–153.
- Zhao, Z., Zhou, Y., Zhang, C., Li, Z., 2016, Optimization of SIS-based hot-melt pressure-sensitive adhesives for transdermal delivery of hydrophilic drugs, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 68, 256–262.

Zhao, Z., Zhang, R., Zhang, C., Wang, Q., 2017, SISO-based hot-melt pressure-sensitive adhesives for transdermal delivery of hydrophilic drugs, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 74, 86–91.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

NURCAN SİVRİ.pdf

ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	avesis.istanbulc.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
5	Keskin, Ebru. "Matriks Tipindeki Transdermal terapötik Sistemden Kartoprilin difüzyonunun değerlendirilmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey) Yayın	<% 1
6	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Patır, İlkyaz. "Polielektrolit Nanolipozomlar İle Havlıcan (Alpinia officinarum Hance) Ekstraktının Enkapsülasyonu, Karakterizasyonu ve Biyoerişilebilirliğinin	<% 1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☐ Etik Kurul izni gerekmektedir.
- ☒ Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Nurcan SİVRİ



KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

- ☐ Kurum izni gerekmektedir.
- ☒ Kurum izni gerekmemektedir.

Nurcan SİVRİ

