

T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

PERİFERAL KONUMDA SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİN BİLEŞİĞİNİN
TRANSDERMAL İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULANMASI



YÜKSEK LİSANS
HAVVA SARI

ARALIK - 2022

T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

PERİFERAL KONUMDA SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİN BİLEŞİĞİNİN
TRANSDERMAL İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULANMASI

YÜKSEK LİSANS
HAVVA SARI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR
Eş Danışman: Doç. Dr. Fatma KURŞUN BAYSAK

Aralık – 2022

**“PERİFERAL KONUMDA SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİN BİLEŞİĞİNİN
TRANSDERMAL İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULANMASI”** adlı tez
çalışması **Havva SARI** tarafından hazırlanmış olup aşağıdaki jüri tarafından **OY
BİRLİĞİ** ile Kırklareli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA Anabilim Dalı’nda
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR
Kırklareli Üniversitesi

.....

Eş Danışmanı:

Doç. Dr. Fatma KURŞUN BAYSAK
Kırklareli Üniversitesi

.....

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Cemile ÖZCAN
Kırklareli Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/12/2022

Doç. Dr. H. Hale KARAYER
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kırkırelı Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez ve Proje Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum bilgileri, verileri ve dokümanları, değişik sonuç verebilecek şekilde araştırma araç gereçleri kullanmadan, işlem veya kayıt sonuçlarını değiştirmeden akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza
Havva SARI
26/12/2022

ÖZET

PERİFERAL KONUMDA SÜBSTİTÜE FTALOSİYANİN BİLEŞİĞİNİN TRANSDERMAL İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULANMASI

Havva SARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kırklareli Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Danışman: Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR

Eş Danışman: Doç. Dr. Fatma KURŞUN BAYSAK

Aralık 2022, 66 Sayfa

Bu yüksek lisans tez çalışmasında; periferik olarak karboksilik asit grupları ile sübstitüe çinko metalli ftalosiyanın sentezlenmiş ve polivinil alkol/kitosan (PVA/CS) membranları kullanılarak transdermal salım için deneysel çalışmalar yapılmıştır. Optimum transdermal salım profiline PVA/CS, membran kalınlığı, pH, sıcaklık, Triton X-100 ve ilaç derişimi parametrelerinin etkileri değeriendirilmiştir. Deneysel incelemelerin sonucunda PVA/CS 7/5, membran kalınlığı 26,5 µm, pH 5,5, sıcaklık 37 °C, Triton X-100 0,2 mL, derişim basamağında ilaç miktarı 3 mg olan şartlarda transdermal ilaç salım verimi %92,7 olarak elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metalli ftalosiyanın, Polivinil alkol, Kitosan, Transdermal ilaç salımı.

ABSTRACT

APPLICATION OF PERIPHERALLY SUBSTITUTED PHTHALOCYANINE COMPOUND IN TRANSDERMAL DRUG RELEASE SYSTEMS

Havva SARI

MSc Thesis

Kirklareli University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Supervisor: Meryem ÇAMUR DEMİR

Co-supervisor: Fatma KURŞUN BAYSAK

December 2022, 66 pages

In this master's thesis; peripherally substituted zinc metallo phthalocyanine with substituted carboxylic acid groups was synthesized and experimental studies were carried out for transdermal release using polyvinyl alcohol/chitosan (PVA/CS) membranes. The effects of PVA/CS, membrane thickness, pH, temperature, Triton X-100 and drug concentration parameters on the optimum transdermal release profile were evaluated. As a result of the experimental investigations, when PVA/CS 7/5, membrane thickness 26,5 µm, pH 5,5, temperature 37 °C, Triton X-100 0,2 mL, the amount of drug in the concentration step is 3 mg, the transdermal drug release efficiency is 92.7% was obtained.

Keywords: Metallo phthalocyanine, Polyvinyl alcohol, Chitosan, Transdermal drug release.

TEŞEKKÜR

Tüm araştırmam ve çalışmalarımda sürekli rehberliği, teşviki, yardım ve desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Meryem ÇAMUR DEMİR'e ve eş danışmanım Doç. Dr. Fatma KURŞUN BAYSAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir zaman emeğini, desteğini, yardımını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim Şükrü SARI, kızlarım Masal Naz SARI ve Melis Ada SARI'ya sonsuz teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	X
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	5
2.1. Ftalosiyeninler	5
2.1.1.Ftolasiyenlerin fiziksel özellikleri	5
2.1.2. Ftalosiyeninler kimyasal özellikleri.....	6
2.1.3. Metalli fталosiyeninler (MPc).....	7
2.1.4. Metalsiz fталosiyeninler (H ₂ Pc).....	9
2.1.5. Sübstitüe Fталosiyeninler.....	10
2.1.6. Fталosiyeninlerin saflaştırılması	14
2.1.7. Fталosiyeninlerin kullanım alanları	15
2.1.8. Fталosiyeninlerin kullanım alanlarına örnek çalışmalar	15
2.1.9. Fталosiyeninlerin Transdermal İlaç Salımında Kullanım Alanları.....	20
2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	21
2.2.1. Kontrollü salım sistemlerinin türleri.....	22
2.2.2. Transdermal salım sistemleri	23
2.2.3. Transdermal ilaç salım sistemlerin avantajlar	24
2.2.4. Transdermal ilaç salım sistemlerin dezavantajları.....	24
2.2.5. İlaçların transdermal olarak deride geçişi	25
2.2.6. Polimer kullanımı	26
2.2.7. Doğal polimer ve polisakkaritler	27
2.2.8. Kitosan.....	28
2.2.9. PVA (Polivinil Alkol).....	30
2.2.10. Difüzyon hücreleri	31
3. MATERYAL VE DENEYSEL YÖNTEM.....	33

3.1. Kimyasal Maddeler.....	33
3.2. Cihazlar.....	33
3.3. Membranda Transdermal İlaç Geçiş Çalışmaları	34
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	35
4.1. PVA-Kitosan Oranının Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi.....	35
4.2. Membran Kalınlığının Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi.....	36
4.3. pH'ın (Potansiyel Hidrojen) Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi	38
4.4. Sıcaklığın Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi	39
4.5. Triton X-100 Derişiminin Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi	40
4.6. İlaç Derişimin Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	66

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanılan Polimerler	27
Çizelge 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1.1. Ftalosiyanin bileşiğinin şematik gösterimi.....	1
Şekil 1.2. İlacın formülasyondan salıverilmesinden dermal kılcal damarlar tarafından nihai alımına kadar geçen taşıma süreçlerinin şematik gösterimi.....	2
Şekil 2.1. Ftalosiyanin molekülünün geometrik yapısı.....	6
Şekil 2.2. Ftalosiyaninlerde merkez atomu olarak kullanılabilen elementler.....	7
Şekil 2.3. Metalli ftalosiyaninlerin genel sentez yöntemleri.....	9
Şekil 2.4. Alkali-Metal ftalosiyaninin metalli ftalosiyanine dönüşümü.....	9
Şekil 2.5. Metalsiz ftalosiyaninin metalli ftalosiyanine dönüşümü.....	10
Şekil 2.6. Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez şeması.....	10
Şekil 2.7. Alkali-Metal içeren ftalosiyaninlerin metalsiz ftalosiyaninlere dönüşümü.....	11
Şekil 2.8. Ftalosiyaninlerde periferik ve periferik olmayan pozisyonlar.....	12
Şekil 2.9. Oktasübstitüe ftalosiyaninlerin sentezi.....	12
Şekil 2.10. 15-Taç-5 substitüeli ftalosiyanin sentezi.....	13
Şekil 2.11. H ₂ Pc-op-CN ve türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 2.12. Periferik ve non-periferik tetrasübstitüe pc eldesi reaksiyonları.....	14
Şekil 2.13. Zn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), 4- (Karboksimetilsülfonil)ftalonitril metali ve metalli ftalosiyaninlerin sentezi.....	16
Şekil 2.14. (ZnPcQ) ve (MgPcQ) sentez.....	17
Şekil 2.15. Melanin, pc13'ün fototoksik etkisi.....	17
Şekil 2.16. Katyonik ftalosiyaninler, zwitteriyonik ftalosiyaninler.....	18
Şekil 2.17. Ftalosiyanin halkasına bağlı karboksilik fonksiyonel grubu.....	19
Şekil 2.18. Metallo-ftalosiyaninler.....	20
Şekil 2.19. Kontrollü salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç derişimine etkisi.....	22
Şekil 2.20. İlaçların transdermal olarak deriden geçişi.....	26
Şekil 2.21. TDDS'deki polisakkaritler.....	28
Şekil 2.22. Kitosanın kimyasal yapısı.....	29
Şekil 2.23. PVA (Polivinil Alkol) kimyasal yapısı.....	30
Şekil 2.24. Franz tipi difüzyon hücresi.....	32

Şekil 4.1. PVA/CS oranının transdermal ilaç salımı üzerine etkisi	35
Şekil 4.2. Membran kalınlığının transdermal ilaç salımı üzerine etkisi.....	37
Şekil 4.3. pH'ın (potansiyel hidrojen) transdermal ilaç salımı üzerine etkisi.....	38
Şekil 4.4. Sıcaklığın transdermal ilaç salımı üzerine etkisi.....	39
Şekil 4.5.Triton X-100 derişiminin transdermal ilaç salımı üzerine etkisi.....	41
Şekil 4.6. İlaç derişimi'nin transdermal ilaç salımı üzerine etkisi.....	43



SİMGELER VE KISALTMALAR

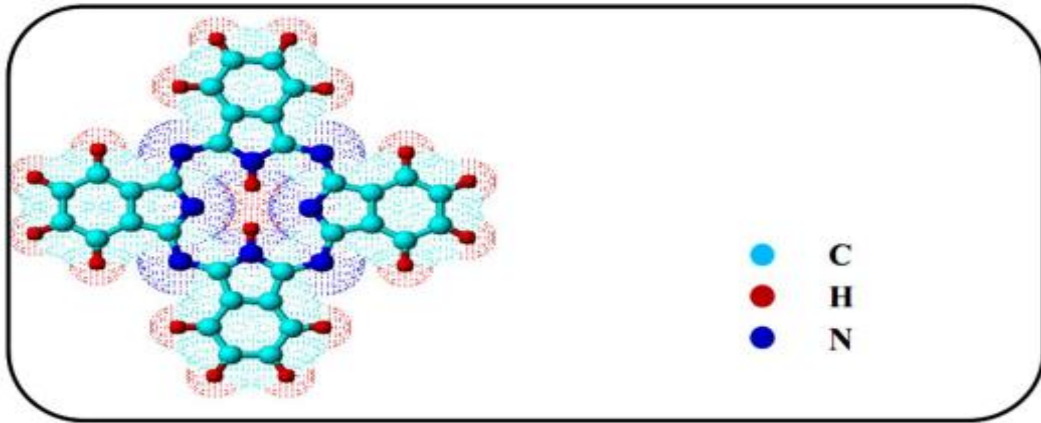
Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
T	Sıcaklık (°C)
C	Ürün derişimi (molarite)
S	Membran alanı (cm ²)
µL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre

Kısaltmalar	Açıklamalar
PVA	Poli (vinil alkol)
CS	Kitosan
Pc	Ftalosiyanin
MPc	Metalli ftalosiyanin
DMSO	Dimetilsülfoksit
C₂H₄O₂	Asetik asit
PDT	Fotodinamik terapi

1. GİRİŞ

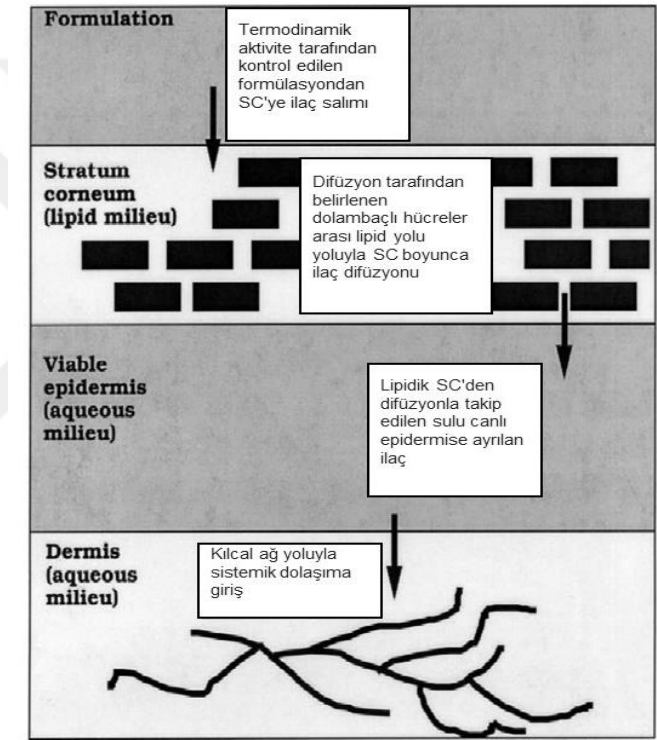
1900’lü yılların başlarından itibaren birçok alanda kullanılan ve halen üzerine incelemeler yapılmakta olan ftalosiyeninler (Pc), dört iminoizoindolin ünitesinden meydana gelmiş benzer makro halkalardır. (Şekil 1.1.) Ftalosiyeninler, ticari kullanım alanlarının (elektriksel, boya ve optik malzemeleri) yanı sıra, kimyasal sensörler ve fotodinamik kanser tedavisinde fotouyarıcı (PDT) olarak kullanılmaları ile ileri teknoloji uygulamalarıyla önemi gün geçtikçe daha çok anlaşılan makro yapılardır [1, 2]. PDT hem kanserli hem de kanserli olmayan bir dizi hastalık sınıfı için ortaya çıkan bir tedavi yöntemidir [3]. Radyasyon tedavisi ve kemoterapinin aksine, PDT düşük mutajenik potansiyele sahiptir ve cilt fototoksitesi dışında az sayıda yan etkiye sahiptir [4]. Metalli ftalosiyenin (MPc) komplekslerinin çözünürlüğü fonksiyonel grupların halkaya bağlanmasıyla artırılmaktadır [5-7].



Şekil 1.1. Ftalosiyenin bileşiğinin şematik gösterimi [8]

Transdermal ilaç salımı, gastrointestinal (mide-bağırsak) sistemi ortamına dayanamayan ve/veya karaciğer tarafından önemli ölçüde ilk geçiş metabolizmasına maruz kalan güçlü, düşük moleküler ağırlıklı terapötik ajanlar için uygun bir uygulama yoludur. Terapötik ajan seçimi, ilacın fizikokimyasal özellikleri, membran ile etkileşimleri ve farmakokinetik özellikleri dahil olmak üzere bir dizi faktör tarafından belirlenir. Terapötik bir ajanın cilt yüzeyine uygulanan bir formülasyondan salınması ve sistemik ortama taşınması (dolaşımı), formülasyon içinde çözünmeyi ve formülasyondan salıvermeyi, cildin en dış tabakası olan stratum corneum'a (SC) bölünmeyi, esas olarak

lipidik hücreler arası yol yoluyla SC boyunca difüzyonu, (yani, çoğu bileşik için hız sınırlayıcı adım), SC'den sulu canlı epidermise bölünme, canlı epidermis boyunca ve üst dermise difüzyon ve yerel kılcıl ağ içine alım ve nihayetinde sistemik dolaşım şeklinde ilerler. (Şekil 1.2.) Bu nedenle, ideal bir ilaç adayı, SC'ye bölünmek için yeterli lipofilikliğe ve aynı zamanda ikinci bölme adımını canlı epidermise ve nihayetinde sistemik sirkülasyona olanak sağlamak için yeterli hidrofilikliğe sahip olacaktır. Aşırı lipofilikliğe sahip olanlar hariç, çoğu ilaç için ilaç trans-o/w portu için hız belirleyici adım SC'den geçiştir. Transdermal ilaç salımı, ilacın kan derişimini terapötik pencere içinde tutan ve ilaç seviyelerinin minimum etkili derişiminin altına düşmemesini veya minimum toksik dozu aşmamasını sağlayan bir yöntemdir (Örneğin, bir transdermal flaster) [9].



Şekil 1.2. İlacın formülasyondan salıverilmesinden dermal kılcıl damarlar tarafından nihai alımına kadar geçen taşıma süreçlerinin şematik gösterimi

Ftalosiyanın fotodinamik kanser tedavisinde (PDT) kullanımında halka üzerindeki çeşitli konumlara sülfonat, karboksilat ve kuaternize amino sübstitüentleri bağlanması tercih edilmektedir. [10]. Bu çalışmada, organik çözücülerdeki çözünürlüğü yüksek, fotokimyasal ve fotofiziksel ölçüm sonuçları PDT'ye uygun olan karboksilik asit grupları ile sübstitüe çinko metalli ftalosiyanın (ZnPc) ilacı tercih edilmiştir.

Biyouyumlu madde olan polivinil alkol çapraz bağlanma ve film oluşturma yeteneği, hidrofilik, suda çözünebilen, toksik etki göstermeyen, biyolojik olarak parçalanabilen,

kitosan ile birlikte güçlü homojen olması ve su da stabiliteyi arttırdığından dolayı membran çalışmasında polivinil alkol/kitosan tercih edilmiştir. Çalışma parametrelerini belirlemek amacıyla ağırlıkça farklı oranlarda kitosan içeren polivinil alkol tabanlı membranlar hazırlanmıştır.





2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Ftalosiyaninler

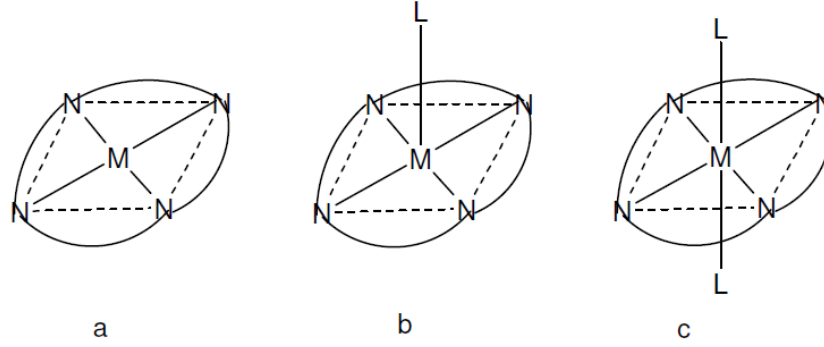
Ftalosiyanin (Pc), naphtha (kaya yağı) ve cyanine (koyu mavi) anlamlarındaki Yunanca kelimelerden türemiştir. Bileşik ilk olarak 1907’de, ftalimit ve asetik anhidritin tepkimesinden o-siyanobenzamid elde edilmek istenirken, bir yan ürün olarak elde edilmiştir [11]. Ftalosiyaninlerin rengi maviden sarımsı yeşile kadar renk değişikliği göstermektedir. Ftalosiyaninler 400-500 °C ye kadar bir bozulma göstermezler [12]. Ftalosiyaninler, günümüzde plastik, tekstik ürünleri, kalem, mürekkepler ve kumaşların renklendirilmesinde halen kullanılmaktadır. Ftalosiyaninler kimyasal ve termal açıdan dengelidirler. Yüksek sıcaklıklara dayanıklıdır. Kuvvetli asit ve bazlara karşı dayanıklı ve saflaştırılması kolaydır [13]. Kullanım alanlarını genişleten diğer özelliği amaca göre değiştirilebilir kimyasal modifikasyonların ftalosiyanin halkasına uygulanabilmesidir. Böylece fiziksel özelliklerinde istenilen değişikliklere olanak sunmaktadır [14]. Çeşitli merkez atomu ya da süstitüe gruplar barındıran ftalosiyaninlerin sentezlenme işlemi halen devam etmekte ve nitelikleri değerlendirilmektedir [15].

2.1.1. Ftalosiyaninlerin fiziksel özellikleri

Ftalosiyaninlerin belirgin özellikleri renkleri ve kararlı olmalarıdır. Genellikle ftalosiyaninlerin kimyasal ve kristal yapısından dolayı mavi rengin en koyu tonlarından yeşilin farklı birçok tonu gözlemlenmektedir. Merkez atomuna tutunan metal gruplarının farklılığı, süstitüentlerin karakteristikleri ve tutunma şekilleri gibi durumlarda, ftalosiyaninin içeriğinde renk ve kararlılık bakımından farklılıklar meydana gelir [16]. Ftalosiyanin bileşiklerinin çoğunun erime noktası yoktur. Vakum işleminde metal komplekslerinin önemli bir bölümünde 900 °C’den sonra parçalanma gözlemlenir [17].

Ftalosiyaninler yarı iletken ve metalik iletken özelliğine sahiptirler. İletkenlik değerleri 10^{-15} ile 10^{-4} Scm⁻¹ aralığında değişkendir [18]. Ftalosiyaninler kristal yapı bakımından

merkezi bir uyum içerisinde benzer olarak kare düzlem moleküllerinin varlığını göstermektedir. Bükülme olmadan kristal kafeste hidrojen atomunun 2 adet bulunması ya da nikel (Ni), platin (Pt), bakır (Cu), çinko (Zn) vb. metal grupları ile dolması sağlanır (Bkz. Şekil 2.1.)



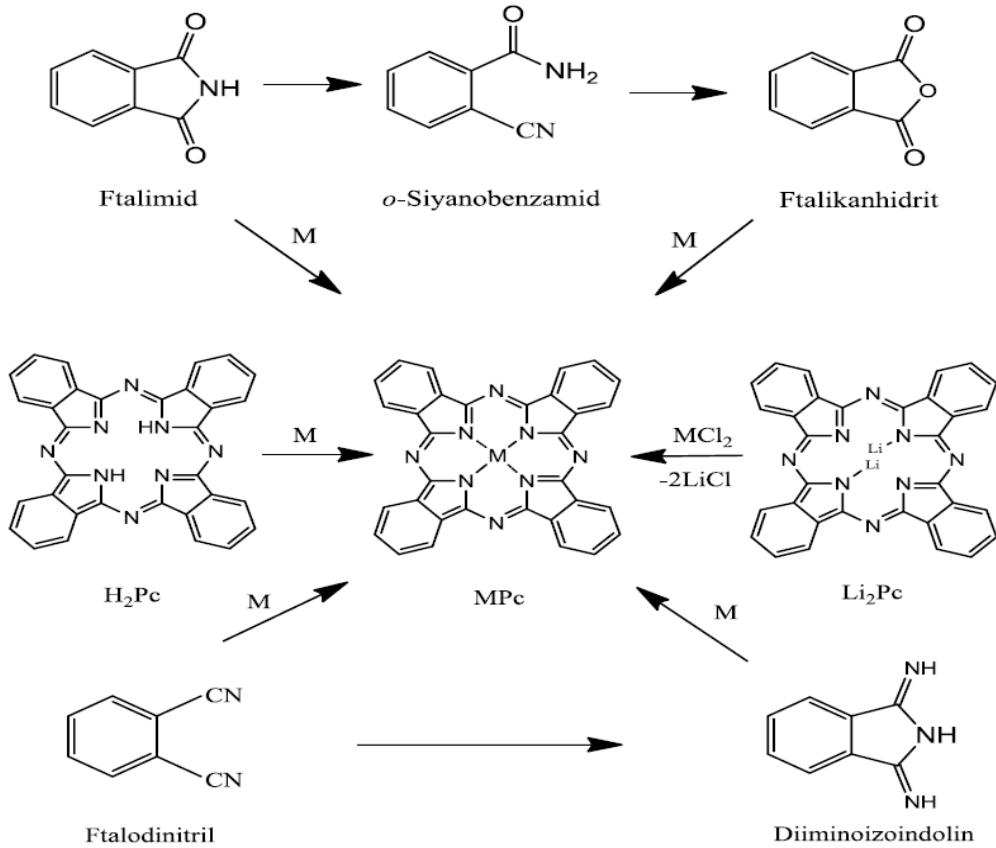
Şekil 2.1.Ftalosiyanın molekülünün geometrik yapısı [19]

2.1.2. Ftalosiyanın kimyasal özellikleri

Ftalosiyanın göstermiş olduğu kimyasal özelliklerde yapıya bağlanan merkez atomu etkisi önemlidir. Metal grubu içeren ftalosiyaninler, elektrovalent ve kovalent olarak iki grup halinde değerlendirilmektedir. Sübstitüe özelliği göstermeyen ftalosiyanın boşluklarında alkali ve toprak alkali metal grupları bulunduruyorsa, organik çözücülerde çözünme olmaz. Ayrıca yüksek sıcaklıkta vakum ile süblime gerçekleşmez. Metal iyonu seyreltilmiş anorganik asitler ile su ve sulu alkolle tepkimeye girdiğinde kolaylıkla ftalosiyanın grubundan ayrılır. Bu işlemler sonucunda elde edilen ftalosiyanın grubuna elektrovalent ftalosiyaninler denir. Sübstitüe olmamış elektrovalent ftalosiyaninler, kloronaftalen ve kinolin vb. çözücü grupları ile birlikte ısıtılarak çözünme özelliği gösterirler. Bazı türleri inert ortamda, vakumda yüksek sıcaklıkta bozunmadan süblime olabilirler. Nitrik asit dışındaki diğer anorganik asitlerle davranışı incelendiğinde yapısında farklılıklar meydana gelmez. Nedeni, metal grubu ftalosiyanın grubu arasındaki molekül bağın güçlü olmasından kaynaklanır. Bazı metal gruplarını içeren ftalosiyaninler karalı değildir. Bu metaller; magnezyum, kalay, berilyum, kurşun, mangan vb. Ftalosiyaninler suda çözünmez ancak sübstitüe sülfonik asit veya karbonik asit gibi gruplar ile periferik konumda suda çözünebilirler [20, 21]. Basit bir şekilde ftalosiyaninler yükseltgenmiş veya indirgenmiş duruma gelebilir. Metal atomunda yükseltgenme ve

yüksek triplet verimi ve uzun ömür gibi mükemmel özellikler verir. Özellikle de çinko metalli ftalosiyaninler yüksek kırmızı görünür bölge emilimine, yüksek singlet ve triplet verimlerine sahiptir; bu da onları fotodinamik terapi uygulamaları için önemli fotoduyarlı maddeler haline getirir [25].

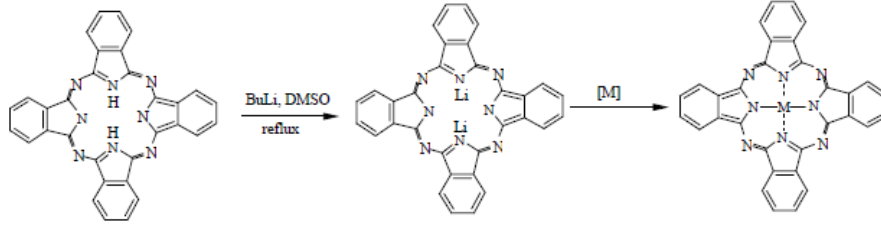
Template etki gösteren metal iyonunun kullanılmasıyla ftalonitril ya da diiminoisindolinin siklotetramerizasyonu sonucu kolay bir aşamada metal grubu içeren ftalosiyaninlerin sentezi gerçekleştirilebilir. Başka bir deyişle metalli ftalosiyaninler, üre ve metal tuzu gibi azot içeren kaynak olduğunda, ftalik anhidrit veya ftalimid ile sentez gerçekleştirilebilir. (Şekil 2.3.) Farklı bir seçenek olarak, metal grubu içermeyen ftalosiyaninler (H_2Pc) ya da Li_2Pc reaksiyona girdiği metal tuzu ile metal grubu içeren ftalosiyaninler elde edilebilmektedir. Yüksek kaynama noktalarına sahip aromatik yapıda çözücülerin reaksiyonlara eklenmesi gereklidir [26].



Şekil 2.3. Metalli ftalosiyaninlerin genel sentez yöntemleri [27]

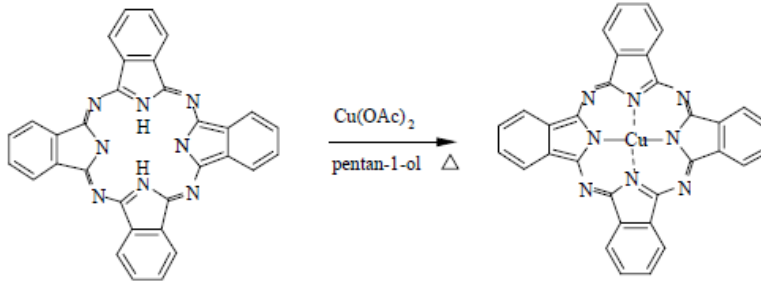
Alkali metalli Pc'ler, genellikle pentan-1-ol gibi alkol içinde alkali metal ile metalsiz ftalosiyaninin muamelesinden elde edilebilir. Tepkime karışımı istenilen metal atomu ile çözücünün kaynama noktasına ısıtıldığında metal grubu içeren ftalosiyaninlere ulaşılır.

Metal grubu içeren veya metal grubu içermeyen ftalosiyanınları elde etmek için dilityum ftalosiyaninde lityumun değişimi epeyce kullanışlı bir yoldur (Bkz. Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Alkali-Metal ftalosiyanınin metalli ftalosiyanine dönüşümü [28]

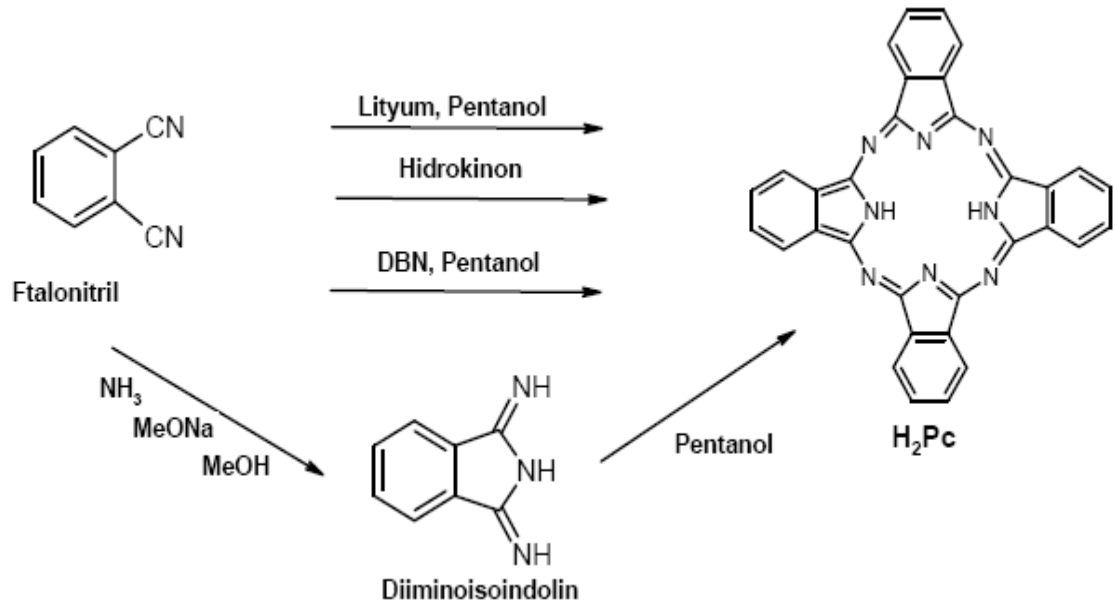
Metal grubu içermeyen ftalosiyaninden, metal grubu içeren ftalosiyanın, hidrojen-metal dönüşümü ile elde edilebilmektedir [29]. (Bkz. Şekil 2.5.)



Şekil 2.5. Metalsiz ftalosiyanınin metalli ftalosiyanine dönüşümü [30]

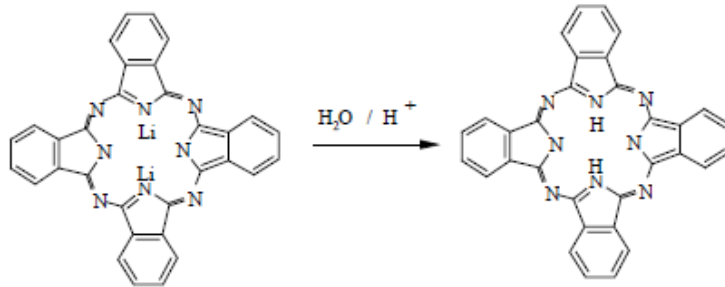
2.1.4. Metalsiz ftalosiyanınler (H₂Pc)

Metalsiz ftalosiyanınlere ulaşmak için alkali ve toprak alkali metaller kullanılır. Bahse konu metalleri içeren ve asitlere karşı duyarlı olan ftalosiyanınler, asitler ile işleme girdiğinde metal iyonu koparak asit protonuyla yer değiştirir [31]. Metalsiz ftalosiyanınler, ftalonitril ile alkali metal alkolatlar veya DBU, DBN gibi kuvvetli bazlar arasındaki tepkimeden elde edilirler. (Bkz. Şekil 2.6.)



Şekil 2.6. Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez şeması [32]

Dililyum ftalosiyaninlerinden metal grubu içermeyen ftalosiyaninlerin elde edilmesi hidroliz yöntemi ile gerçekleşir. (Bkz. Şekil 2.7.)



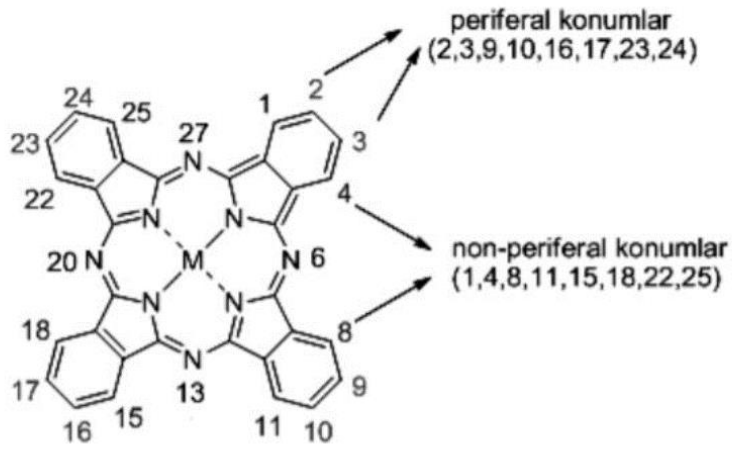
Şekil 2.7. Alkali-Metal içeren ftalosiyaninlerin metalsiz ftalosiyaninlere dönüşümü [33]

2.1.5. Sübstitüe ftalosiyaninler

Yapı olarak ftalosiyaninlerin non-periferel ve periferel pozisyonlarına sübstitüentler eklenerek özellikleri birçok yolla değiştirilebilir. Sübstitüe edilmemiş ftalosiyaninlerin çözünürlüğü, organik ve inorganik çözücüler ile kıyaslandığında çözünürlüğü daha düşük olup, birçok alanda ftalosiyaninlerin kullanım alanlarını kısıtlar. Ftalosiyanin çekirdeğinin periferel ve periferel olmayan konumlarına hidrofilik grupların eklenmesiyle çözünürlük özelliği artırılabilir [34]. (Bkz. Şekil 2.8.)

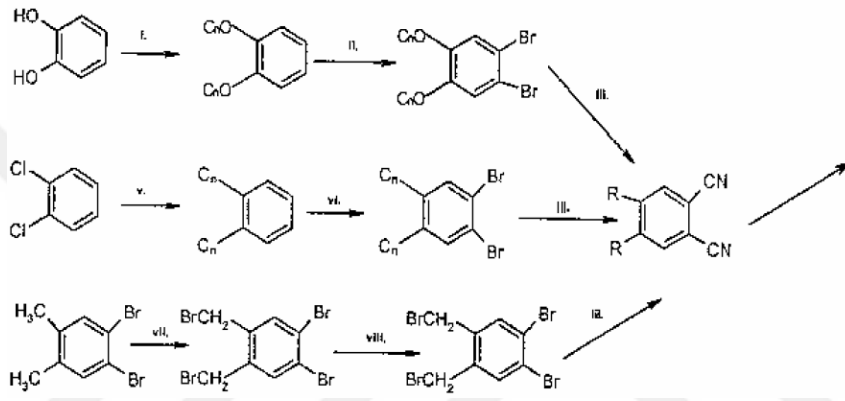
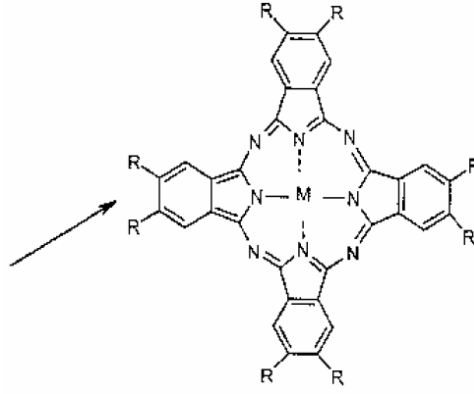
Yapılan bazı çalışmalarda asimetric ftalosiyaninlerin, çözünür yeni tiplerin sentezi, polinükleer köprü ve polimerik yapıların sentezine yeni yaklaşımların gelişimi

sağlanması sonucunda, redoks özellikleri, elektronik materyaller, elektro ve fotokatalitik reaktivitesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Ftalosiyanın periferel pozisyonlarına hacimli grupların sübstitusyonu organik solventlerde çözünlüklerini arttırmıştır. Bu olaylar neticesinde, tetra ve oktasüstitüe ftalosiyanınler üzerine daha geniş bir çalışma ortamı bulunmuştur. Bilhassa; tetrasüstitüe ftalosiyanınler oktasüstitüe olanlar ile karşılaştırıldığında daha fazla çözüdüğü görölmüştür [35]. Çözünlüğün artması periferel sübstitusyonunun etkisinden kaynaklanmakta, elektrokimyasal ve spektral özelliklerinde de önemli değişimler gerçekteşmektedir [36].



şekil 2.8. Ftalosiyanınlerde periferel ve periferel olmayan pozisyonlar [37]

Oktasüstitüe ftalosiyanınler uygun 4,5-disüstitüe ftalonitrillerden hazırlanırlar [38]. (şekil 2.9.) Genellikle beşten büyük alkil grubu, (-C₅H₁₁) olan alkil yan zincirlerine sahip türevler çok kullanılan organik çözücülerde çözünlürler ve sıvı kristaller oluştururlar.

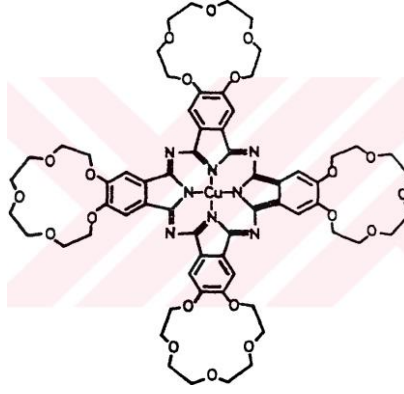


Şekil 2.9. Oktasüstitüe ftalosiyanınların sentezi [39]

Başlangıç maddeleri ve şartlar:

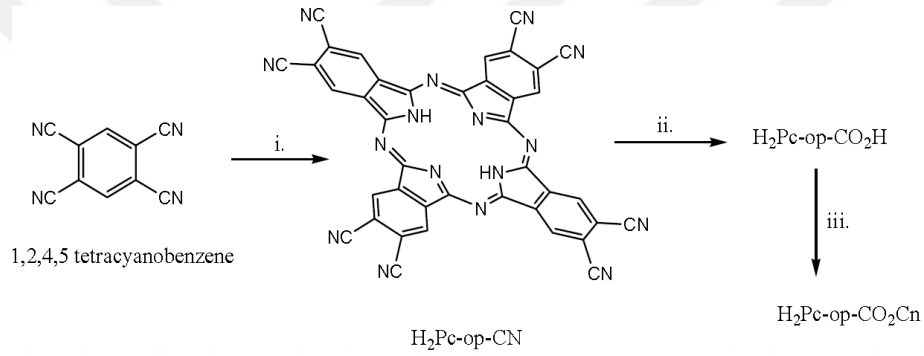
- i. Alkil halojenür, KOH ve faz transfer katalizörü, 100 °C.
- ii. Br₂, CH₂Cl₂, 0 °C.
- iii. CuCN, DMF, geri soğutucu altında kaynatma, 150 °C.
- iv. Ftalonitril siklotetramerizasyonu.
- v. Uygun alkil grignard reaktifi, Ni katalizör, dietileter, geri soğutucu altında kaynatma, 2 gün.
- vi. Br₂, Fe, CH₂Cl₂, 1 gün.
- vii. N-bromsüksinimid, ışık, benzoil peroksit, CCl₄.
- viii. Alkol, bazik katalizör.

Herbiri benzo kısımlarına bağlı dört taş eter grubu taşıyan ftalosiyanın sentezi de oktasüstitüe ftalosiyanınlere örnek olarak gösterilebilir [40]. (Bkz. Şekil 2.10.)



Sekil 2.10. 15-Taç-5 substitüeli ftalosiyanin sentezi [41]

Daha ılımlı koşullar altında, 1,2,4,5-tetrasiyanoobenzen kullanılarak yan ürünler oluşmadan okta-siyanoftalosiyanin ($H_2Pc-op-CN$) elde edilebilir [42]. (Bkz. Şekil 2.11.)



Şekil 2.11. $H_2Pc-op-CN$ ve türevlerinin sentezi [43]

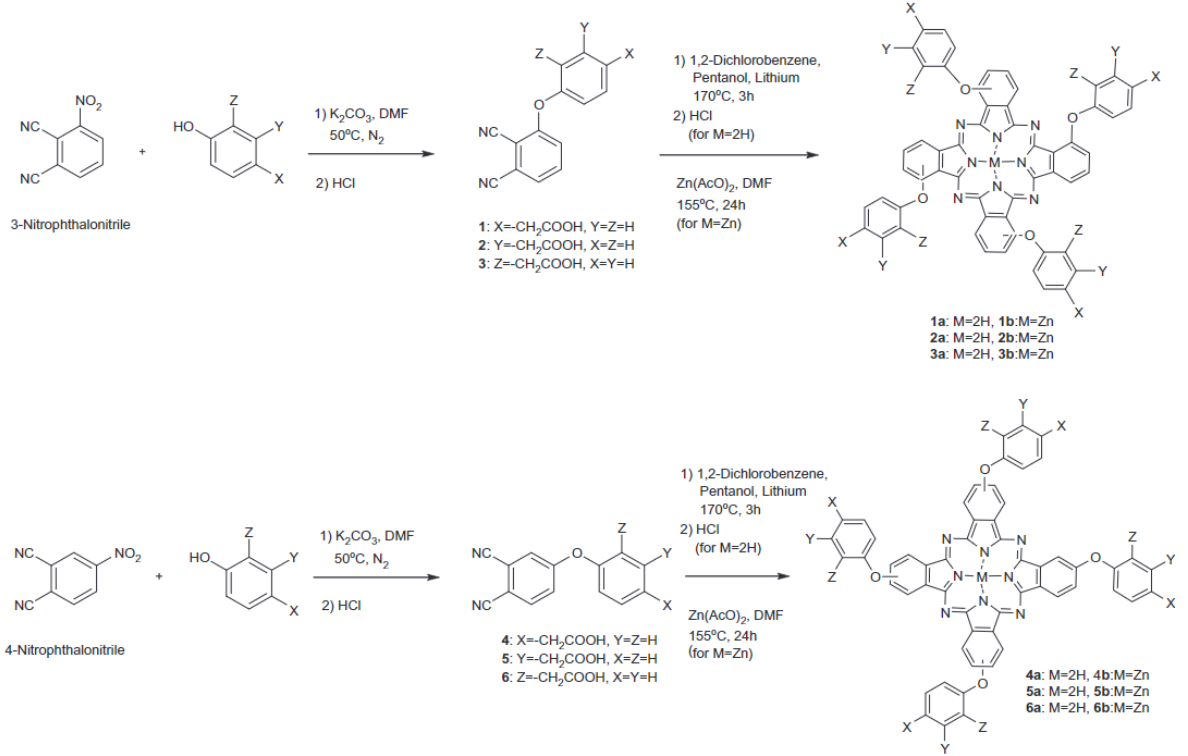
Başlangıç maddeleri ve şartlar:

i. Li, propan-1-ol, kaynatma

ii. Bazik hidroliz

iii. Tiyonil klorür ve alkol

Aşağıda gösterildiği gibi periferel ve periferel olmayan konumlarda tetrasüstitüe ftalosiyaninlerin eldesi de çok yaygındır [44]. (Bkz. Şekil 2.12.)



Şekil 2.12. Periferel ve non-periferel tetrasübstitüe pc eldesi reaksiyonları [45]

2.1.6 Ftalosiyenin saflaştırılması

Sübstitüe ftalosiyeninlerin saflaştırma yöntemleri aşağıda sıralanmıştır.

- Derişik H₂SO₄'de çözüp soğuk su ile veya buz içerisinde çökmesi
- Derişik HCl ortamında amino sübstitüe ftalosiyenin çözülüp, sulu baz ortamında buz ile çöktürülmesi
- Kolon kromatografisi (alümina veya silikajel dolgulu) veya kristallendirme
- Jel geçirgenlik kromatografisi
- Çeşitli çözücülerle yıkama
- Çözünmeyen safsızlıkları uzaklaştırmak için ftalosiyeninlerin ekstraksiyonu veya ekstrakte edilmiş sübstitüe ftalosiyeninlerin yeniden kristallendirilmesi
- Süblimasyon [46].

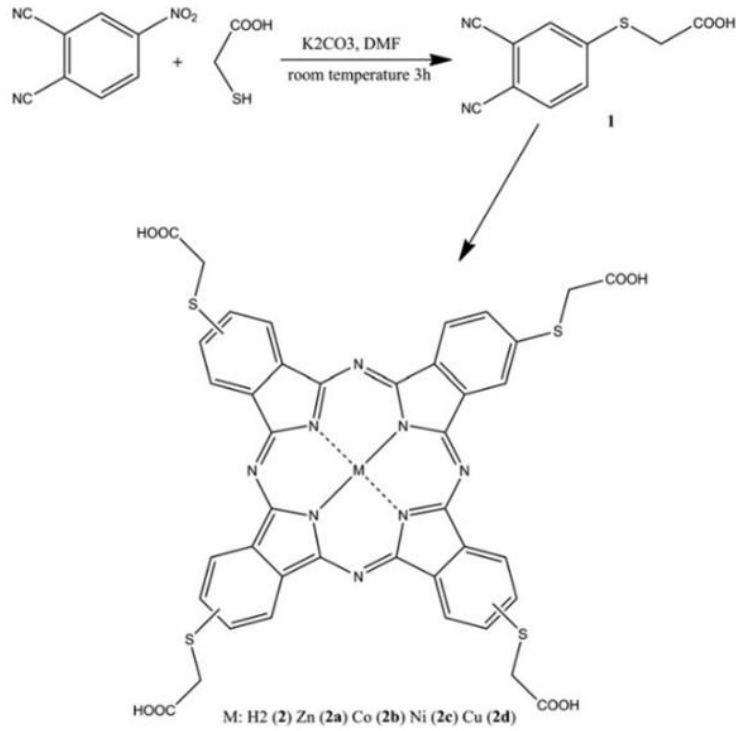
2.1.7 Ftalosiyeninlerin kullanım alanları

Makrohalka merkezine farklı metallerin katılmasıyla ve yapıya çeşitli grupların eklenmesiyle ftalosiyenlere birçok özellik kazandırmak mümkün hale gelmiştir. (Katalitik, foto uyarıcı, ışık absorpsiyonu, elektriksel, fotovoltaiik, fotoiletkenlik, iletkenlik, elektrokromik özellikler gibi) [47, 48]. Ftalosiyenler günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı mürekkepler, tekstil boyaları, Langmuir-Blodget filmler, elektrokromik görüntüleme cihazları, fotokopi makineleri, kimyasal sensörler, gaz sensörler, kanser hastalarının tedavisinde kullanılan fotodinamik tedavide, sıvı kristal renkli ekran uygulamalarında, iletkenlik ve yarı iletkenlik özelliğine sahip polimerlerde kullanılmaktadır [49-51].

2.1.8. Ftalosiyeninlerin kullanım alanlarına örnek çalışmalar

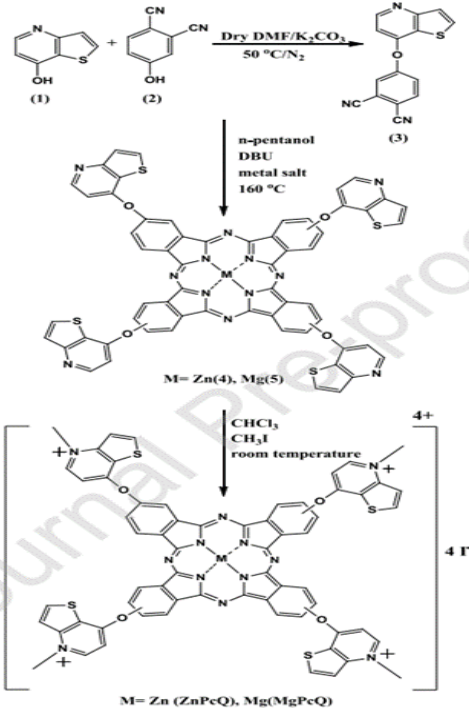
Yano ve diğ. (2006), çalışmasında [52]; $\text{FePc}(\text{COOH})_4$ ile boyanmış liflerin, farklı protein esaslı alerjenleri üzerine adsorbe ettiğini kanıtlamıştır. Atopik hastalar için yıkayıp tekrar kullanılabilen, alerjenleri adsorbe edebilen farklı tekstil ürünleri üretilebileceğini önermişlerdir.

Gül ve diğ. (2011), çalışmasında [53]; Zn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) metal tuzları ile 4-(karboksimetilsülfonil) ftalonitril kullanarak tiyoglikolik asit grupları içeren ftalosiyenleri hazırlamıştır. (Bkz. Şekil 2.13.) Suda çözünür metalloftalosiyenler ile pamuklu kumaş boyanmıştır. Bakır, nikel ve kobalt içerikli ftalosiyenler ile boyanan numunelerde homojen, etkili bir boyama elde edilmiştir. Çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde kullanım açısından yeterli bulunmuştur.



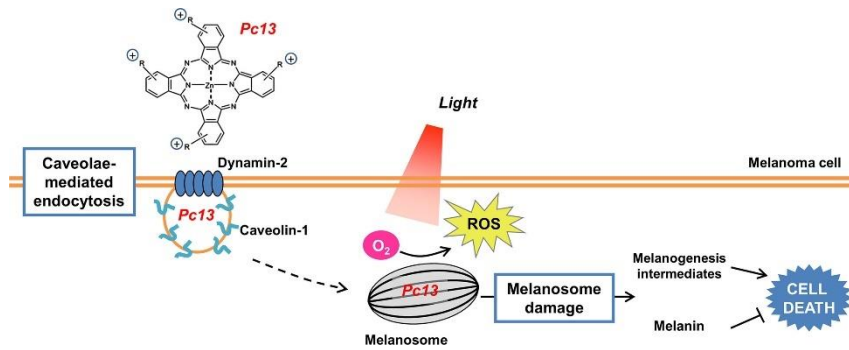
Şekil 2.13. Zn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), 4-(karboksimetilsülfonil) ftalonitril metallsiz ve metalli ftalosiyeninlerin sentezi [53]

Burak B. ve diğ. (2021), çalışmasında [54]; 4-(tieno [3,2-b] piridin-7-iloksi] ftalonitril bileşiğini kullanarak, periferol olarak tetra sübstütüe Zn (II) ve Mg (II) metalli ftalosiyeninler ile bunların suda çözünür türevlerini (ZnPcQ) ve (MgPcQ) sentezlemiştir. (Şekil 2.14.) ZnPcQ ve MgPcQ'nun singlet oksijen kuantum verimleri 0,59 ve 0,36 olarak belirlenmiştir. Süper sarmallı plazmid pBR322 DNA üzerinde bileşiklerin fotodinamik terapi etkileri elektroforez kullanılarak araştırılmıştır. A549 hücrelerine yönelik MTT analizi, ZnPcQ ve MgPcQ, süper sarmallı plazmit pBR322 üzerinde hasar etkisine sahip olmadığı görülmüştür. Deney sonuçları, ZnPcQ'nun PDT için umut verici bir aday olduğunu ve daha fazla araştırmaya değer bulunmuştur.



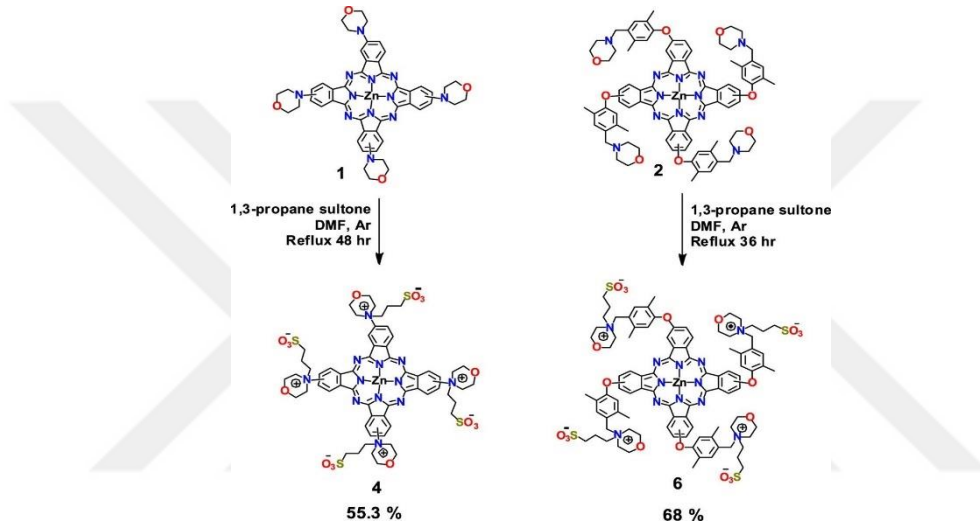
Şekil 2.14. (ZnPcQ) ve (MgPcQ) sentez [54]

Federico Valli ve diğ. (2022), çalışmasında [55]; ışınlamadan sonra melanom hücre ölümünü destekleyen güçlü bir ışığa duyarlılaştırıcı olan sentetik Zn (II) ftalosiyanın Pc13'ü kullanarak fotodinamik terapide melanozomların rolü araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, melanozomların fotodinamik terapinin etkinliğinde ikili bir rolü olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Melanin, Pc13'ün fototoksik etkisini antagonize ederken, sitotoksik sentetik ara ürünlerin ışınlama ve melanozom hasarından sonra sitozole salınması fototoksik tepkiye neden olmuştur. Bu bulgulara dayanarak, melanozom hedefli fotodinamik terapinin melanom tedavisi için etkili bir yaklaşım olabileceği gösterilmiştir. (Şekil 2.15.)



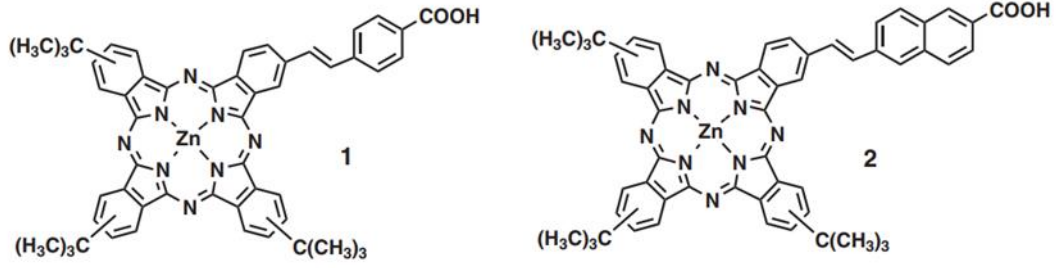
Şekil 2.15. Melanin, pc13'ün fototoksik etkisi

Lindokuhle Cindy Nene ve diğ. (2022), çalışmasında [56]; sentezledikleri zwitter iyonik ftalosiyeninler, fotofiziksel özelliklerini, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini ve in-vitro antikanser fotodinamik (PDT), sonodinamik (SDT) ve foto-sonodinamik kombinasyon (PSDT) terapi aktivitelerini inceleyerek katyonik muadilleriyle karşılaştırmıştır. Katyonik ftalosiyeninler, tüm tedavi türleri için daha yüksek antikanser aktivitesini korurken zwitteriyonik ftalosiyeninler ile karşılaştırıldığında daha yüksek ROS üretimine sahiptir. (Bkz. Şekil 2.16.) PDT, SDT ve PSDT için ftalosiyeninlerin ROS üretme yeteneği önemlidir, dolayısıyla bu ftalosiyeninlerin bu tedavi türleri için potansiyel antikanser problemleri olduğu görülmüştür.



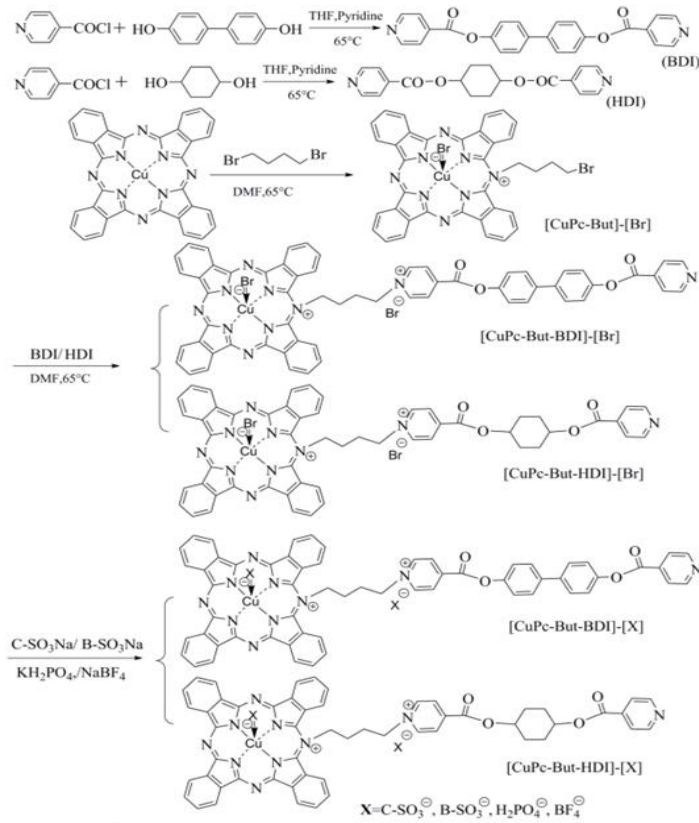
Şekil 2.16. Katyonik ftalosiyeninler, zwitteriyonik ftalosiyeninler

Fabio Silvestri ve diğ. (2009), çalışmasında [57]; farklı rijit arilenvinilen köprüleri aracılığıyla ftalosiyenin halkasına bağlı bir sabit karboksilik asit fonksiyonel grubu taşıyan iki asimetric Zn (II) ftalosiyenin bileşimini, boyaya duyarlı güneş pili (DSSC) uygulamaları için tasarlanmıştır. Ftalosiyeninler 1 ve 2, nanokristal TiO₂ filmlerine bağlandıklarında, AM1.5 güneşi altında %30 olan monokromatik foton-akım dönüşüm verimliliği (IPCE) ve %2 güç dönüşüm verimliliği vermiştir. (Şekil 2.17.)



Şekil 2.17. Ftalosiyanin halkasına bağlı karboksilik asit fonksiyonel grubu

Shengwen Kong ve diğ. (2019), çalışmasında [58]; ftalosiyaninlerin, yüksek sönme katsayıları, stabilite ve gelen güneş spektrumuyla iyi eşleşen enerji bandı boşlukları nedeniyle fotoreseptörler için umut verici bir moleküler bileşen olarak ortaya çıktığını belirtmiştir. Merkezlerindeki boşluk, elektriksel, optik, doğrusal olmayan optik ve optoelektronik gibi bir dizi özel özellik gösteren metallo-ftalosiyaninleri oluşturmak için düzinelerce katyon türü tarafından işgal edilebilir. Çalışmada ftalosiyanin ile sıvı kristallerin özelliklerini birleştiren çok kollu iyonik sıvı kristal malzemeler bakır ftalosiyanin matris olarak kullanılarak hazırlanmıştır. (Şekil 2.18.) Bakır ftalosiyanin bazlı çok kollu iyonik sıvı kristaller, iyonik kanalları ve π - π yığın yapısı nedeniyle mükemmel elektriksel iletkenlik göstermiştir. Bu malzemeler, elektronik veya optoelektronik uygulamalar için umut verici bir uygulama beklentisi sağlayabilir.



Şekil 2.18. Metallo-ftalosiyeninler

2.1.9. Ftalosiyeninlerin transdermal ilaç salımında kullanım alanları

Ting Liu ve diğ. (2021) çalışmalarında [59]; proteinler ve peptitlerin, yüksek potansiyelleri ve özgülükleri nedeniyle çeşitli hastalıklar için önemli bir terapötik ajan haline geldiğini belirtmiştir. Enjeksiyon, protein ve peptid ilaçlarının klinik uygulaması için birincil yoldur, genelde her kesimde hastaya uyum sağlar. Taşınabilir, minimal invaziv bir cihaz olarak, mikro iğneler (MNs) cilt bariyerinin üstesinden gelir ve etkili makromolekül için geri dönüşümlü mikro kanallar oluşturabilir. MNs aracılı transdermal proteinin mevcut uygulama durumu bu çalışmada özetlenmiştir. Aynı anda hidrofobik çinko ftalosiyenin ve hidrofilik aCTLA-4'ü kapsülleyen sinerjistik fotodinamik ve immünoterapi için MNs destekli bir platform tasarlanmıştır. Bu yaklaşımda, fotodinamik terapi önce tümörü öldürmek için çalışmış ve bağışıklık tepkisini tetiklemiş, ardından aCTLA-4 ile sağlam immünoterapiyi kolaylaştırmıştır.

Patricia Escobar Angélica ve diğ. (2018) çalışmalarında [60]; ultradeforme olabilen lipozomlar (UDL), cilt üzerine transdermal ilaç verme sistemi olarak önerilmektedir. Bu

lipozomlar, fotodinamik terapi sırasında kloroalüminyum ftalosiyanın (ClAlPc) için uygun bir deri ilaç dağıtım sistemi olmuştur. ClAlPc yüklü lipozomlar, ClAlPc fotoaktivitelerini parazitlere karşı korumuştur.

Fábia Cristina Rossetti ve diğ. (2011) çalışmalarında [61]; ışığa duyarlılaştırıcı çinko ftalosiyanın tetrasülfonat ($ZnPcSO_4$) tarafından sergilenen hidrofilik karakter ve agregasyon fenomeninin bu bileşiğin cilde nüfuz etmesini zorlaştırdığını ve bileşiğin fotodinamik etkinliğini azalttığını belirtmiştir. Agregasyonunu önlerken $ZnPcSO_4$ 'ün deriye nüfuz etmesini artırmak için bir mikroemülsiyon (ME) geliştirilmiştir. Yüzey aktif maddelerden, kanola yağından ve propilen glikol (PG)/su karışımından (3:1) oluşan üçlü faz diyagramları, yeterli bir ME hazırlığı için seçilmiştir. $ZnPcSO_4$ 'ün ME'deki monomerizasyonu fotometrik ve florometrik olarak belirlenmiştir. İn vitro deri penetrasyonu ve bileşiğin deride tutulması, bir difüzyon hücre aparatına monte edilmiş domuz kulak derisi kullanılarak ölçülmüştür. $ZnPcSO_4$ uygulamasından 6 saat sonra in vivo birikim, tüysüz fare derisinde florometrik olarak belirlenmiştir. Derideki $ZnPcSO_4$ dağılımını görselleştirmek için konfokal lazer tarama mikroskopisi kullanılmıştır. $ZnPcSO_4$ için 38:47:15'te (a/a/a) kanola yağı: yüzey aktif madde: PG-sudan oluşan bir ME seçilmiştir. Spektroskopik teknikler, ME'nin $ZnPcSO_4$ 'ü monomerik formunda tutabildiğini doğrulamıştır. Konfokal lazer tarama mikroskopisi ile $ZnPcSO_4$ cilt penetrasyonunun görselleştirilmesi, ME'nin hem penetrasyonu hem de biyolojik dağılımı arttırdığını doğrulamıştır.

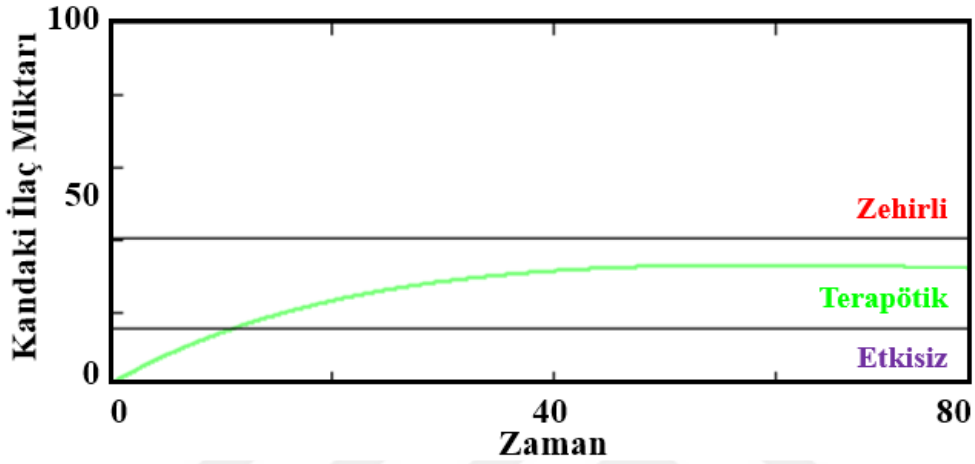
2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Kontrolü ilaç salım sistemleri etken maddenin sistematik olarak belirlenmiş oranlarda ve zaman dilimlerinde salınımını inceleyen sistemlerdir [62]. Bu tür sistemlerde geleneksel düzene göre sayısız avantajları vardır. Bu avantajlar ilaç verimliliğinin artışı, toksitenin minimuma indirgenmesi ve hastanın konforu vb. faktörler olarak sıralanabilmektedir [63].

Kontrollü ilaç salım sistemi, gerekli süre boyunca, daha önceden kararlaştırılmış bir hız ile ilacın salımı sağlanmaktadır. Çoğunlukla, 0 C°'de salım yapan, salım hızının kararlı olduğu sistemler, zamanla değişmeyen oranlarda ilaç salımı yapar. Salım hızı bilinirse kandaki ilaç miktarı öngörülebilmektedir [64]. Enzimler, antijenler gibi aktif ajanları daha

önceden belirlenmiş hız ve zamanlarda belirli alanlara salımını yapabilen sistemlere kontrollü ilaç salım sistemi denir [65].

Kontrollü salım sisteminde kan içerisinde bulunan ilacın derişimi üzerine etkisi Şekil 2.19’da belirtilmektedir. Bu sistemin kullanılması ile kan içerisinde bulunan ilaç derişimi istikrarlı dağılımını korur. Böylelikle ilaç derişiminin toksik ve istenmeyen bölgelerde ilerlemesinin önüne geçilmiş olur [66, 67].



Şekil 2.19. Kontrollü salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç derişimine etkisi [68]

Kontrollü salım sistemlerinde kanda bulunan veya hedef dokulardaki ilacın derişiminin olabildiğinde geniş zaman dilimine yayılmasıyla sabit kalması sağlanmaktadır. Böylelikle ilacın aktif terapötik derişimi minimum sürede kazanmak için kontrollü salım sistemlerinde, ilk başta bulunan miktarın bir kısmı çoğunlukla serbest bırakılmaktadır.

2.2.1. Kontrollü salım sistemlerinin türleri

Salımı denetleyen mekanizma ve uygulama alanları dikkate alındığında polimerik kontrollü salım yapan sistemler 2 grup halinde incelenebilir. Salım basamağında hız sınırlayıcı aşamalar 3 başlık altında sıralanabilir.

- Difüzyon kontrollü sistemler,
- Kimyasal kontrollü sistemler,
- Şişme kontrollü sistemler [69].

Salım Mekanizmasına Göre

Difüzyon Kontrollü Sistemler

Membran Sistemler, Matriks Sistemler

Uygulama Yerine Göre

Transdermal Sistemler, Oküler Sistemler, Oral Sistemler, Nazal Sistemler, İmplant Sistemler, Vajinal, Servikal, İntrauterin Sistemler

Kimyasal Kontrollü Sistemler

Vücutta Aşınan Sistemler, Zincire Takılı Sistemler

Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Şişme Kontrollü Sistemler, Ozmotik Kontrollü Sistemler ve diğer sistemler [70].

2.2.2 Transdermal salım sistemleri

1924'lü yıllarda Rein, yapmış olduğu incelemelerde deriden ilaç emilimine mâni olan başlıca faktörün epidermisde bulunan stratum korneum tabakası olduğu hipotezini ortaya koymuştur. Yapılan incelemeler sırasında deriden etkin madde geçişini engelleyen etkenlerin anlaşılmasına ışık tutmuştur. 1964'lü yıllarda Blank, yapmış olduğu incelemede deri tabakası olan stratum korneum kısmını deriden ayırdığında oluşan yeni kısımda, su kaybının fonksiyonları incelendiğinde, hiçbir işlem yapılmamış deriye göre daha fazla su kaybı gerçekleştiği gözlemlenmiştir. 1965'li yılda Scheuplin, yapmış olduğu incelemelerde deri kısımdan transdermal penetrasyonu kısıtlayan önemli faktörün stratum korneum tabakası olduğunu değerlendirmiştir. 1975'li yıllarda Michaels, yapmış olduğu incelemede değişik etken maddelerin stratum korneum tabakasındaki geçiş aşamalarını gözlemlemiş ve bu incelemeler sonucunda maddelerin difüzyon katsayılarını ortaya koymuştur. Transdermal yolla ilaç uygulaması 70'li yılların sonunda klinik açıdan önemli bir aşamaya gelmiştir. Bunun nedeni skopolamin maddesinin deride uyuşturma etkisinden faydalanılarak yama olarak kullanılmasıdır. Bu gelişmeler ile birlikte, deriden etkili madde geçişlerini sınırlayıcı özelliklerinden dolayı transdermal yolun kullanılmasında kısıtlı miktarda etken maddeler yer alır. Bu sebeple transdermal kullanımına yönelik daha fazla etkin madde arayışı devam etmektedir [71].

Transdermal ilaç salım sistemleri, deri yüzeyine tabaka şeklinde uygulanan ve deriden ilacın geçişini dolaşım sistemine girmeden sağlayan, oluşan sistemik etki ile kontrollü salımı gerçekleştiren taşıyıcılardır. Değişmeyen hız ile ve istenmiş olan süre aralığında ilacın sistemik etkiyi göstermesi amacıyla tasarlanmıştır. Transdermal bantların ilk olarak 1980'li yılların başlarında kullanılmıştır. İki farklı dozaj sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar, ilacın derinin yüzey kısmına uygulanmasını denetleyen ve ilacın derinin yüzey kısmına absorpsiyon oranını kontrol altında tutan sistemlerdir. [72, 73].

2.2.3. Transdermal ilaç salım sistemlerin avantajları

Transdermal ilaç salım sistemlerin avantajları arasında;

- a. İlacın hemen dolaşıma geçişi ile hepatogastrointestinal geçişini kısıtlaması,
- b. Uygulamanın ve uygulanmasının sonlandırılmasının kolay olması,
- c. Oral yolla ilaç alamayan hastalarda kullanılabilmesi,
- d. Oral yolla uygulanması ile oluşabilecek yan etkilere sebep olabilecek ilaçların uygulanmasına imkân vermesi,
- e. İlaç salımını denetleyerek, gereğinden çok veya az miktarda ilaç geçişini kısıtlaması,
- f. Parenteral uygulamanın meydana getirdiği rahatsızlıklara yol açmaması,
- g. Yarı ömrü kısıtlı olan ilaçların kontrollü salımına imkân vermesi,
- h. Tedaviye verdiği etkinin fazla oluşu, güvenli olması ve hastaların uyumu olarak sıralanabilir

Bu avantajlar değerlendirildiğinde; kontrollü salım sistemleri ile ilgili piyasada bulunan ilaçların büyük kısmı transdermal sistemlerine uygundur [74-77].

2.2.4. Transdermal ilaç salım sistemlerin dezavantajları

Transdermal ilaç salım sistemlerin dezavantajları arasında;

- a. Preparatların maliyeti diğer ürün üretim maliyetleri ile kıyaslandığında daha çok olması,
- b. Deri yüzeyinde bölgesel iritasyona ya da alerjik reaksiyonlara sebep olabilmesi
- c. Deri yüzeyinde değişim geçiren ilaçlar için uygun değildir,

- d. Her ilaç molekülü için uygun bir yol değildir, çünkü etken maddelerin büyük çoğunluğunun molekül boyutu ve partiyon katsayısı deriden emilimine imkân vermez,
- e. Kanda yüksek miktarda olması gerekli ilaçlar için uygunluk göstermemesi,
- f. İlaç emilimi kişiden kişiye farklılık göstereceğinden dolayı, ilacın dolaşım sistemine girmesi de farklılık gösterebilir,
- g. Deriden geçiş süresi diğer uygulamalara göre daha uzun sürdüğü için akut uygulamalar için uygun olmaması, olarak sıralanabilir [78-81].

2.2.5. İlaçların transdermal olarak deriden geçişi

İnsan vücudunun en geniş yüzey alana sahip organı deridir. Yüzey alanı 2 m² olup, vücudunun %3,7'lik kısmını oluşturmaktadır. Derinin üstlendiği görevler, güneşin zararlı ışınlarından ve dış etkilere korumak, vücut ısı dengesini sağlamak vb. olarak sıralanabilir. Derinin yüzeyine ilacın uygulanmasının kolay olması, işlevsel olması, sistemik ve lokal etkilere dolayı deri yüzeyinde ilaç kullanılması yaygınlaşmaktadır. İlacın deri yüzeyinde kullanılması epidermis, ter bezi ve kıl folikülleri basamaklarından geçişi pasif difüzyon ile gerçekleşmektedir.

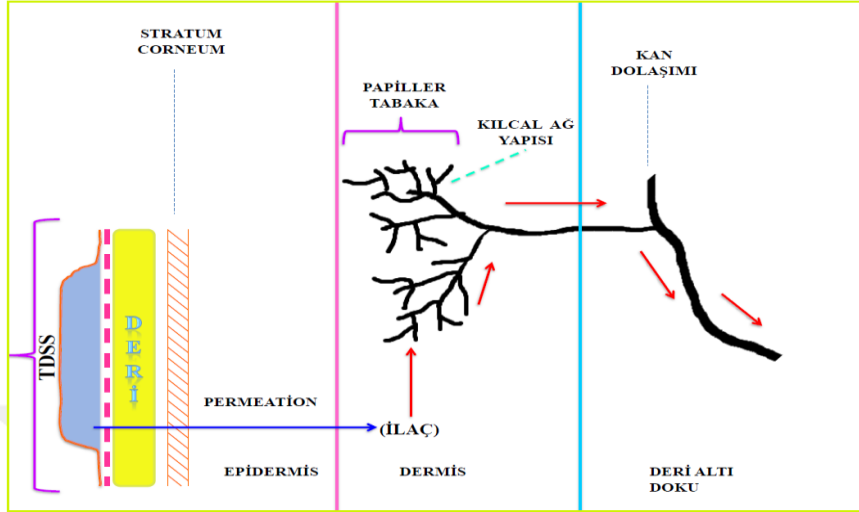
Anatomik olarak deri çalışmaları sonucunda 3 aşamaya ayrıldığı görülmektedir:

1. Epidermis tabakası,
2. Dermis tabakası,
3. Hipodermis tabakası,

Kimyasal maddelerin deriden geçişi 3 aşamada gerçekleşmektedir [82].

- a. Maddenin intraselüler/transselüler sıvıda çözünerek difüzyonu,
- b. Interselüler/paraselüler sıvıda difüzyon,
- c. Deri eklerinden geçiş,

Doğal ürünler olan aktif farmasötik bileşenler ilk aşamada membran kullanarak deriye girişi sağlanır. Sonraki aşama stratum corneum geçişi ile epidermise girmesi ile dermis tabakasına geçişi sağlanır. Bunun sonucunda çevresinde bulunan kılcal damarların ilaç emilimi ile vücudun diğer kısımlarına dağılımı gerçekleşmektedir. Şekil 2.20.'de transdermal uygulamalarda ilaçların deriden ilerleyişi gösterilmiştir [83,84].



Şekil 2.20. İlaçların transdermal olarak deriden geçişi [85]

İlaç salımında etken maddenin istikrarlı, kontrollü ve vücuda aktif bir biçimde verilmesinde önemli rol oynamaktadır. İlacı istenilen lokasyon, zaman ve oranda vücuda verilmesini sağlamaktadır. Böylelikle, vücuttan atık olarak çıkışı gerçekleşen, çoğu zaman toksik olmayan doğal veya sentetik polimerlerdir [86].

2.2.6. Polimer kullanımı

Aynı veya farklı özelliklere sahip molekülün kimyasal yapısında bağlar düzenli veya düzensiz bir yapıda bağlanması sonucunda uzun zincirli ve yüksek molekül ağırlığına sahip polimerler elde edilir [87]. Kontrollü salım sistemlerinde, teknolojinin gelişmesiyle istenilen özelliklere cevap verecek polimerler bulunmuştur [88].

Biyolojik yapıya ve fizyolojik koşullara uygun salım sistemlerin hazırlığında, bileşenlere ayrılan ve parçalanan polimerler, biyolojik açıdan parçalanmayanlar ile kıyaslandığında çoğunlukta parçalanan polimerler kullanılmaktadır [89,90]. (Bkz. Çizelge 1.)

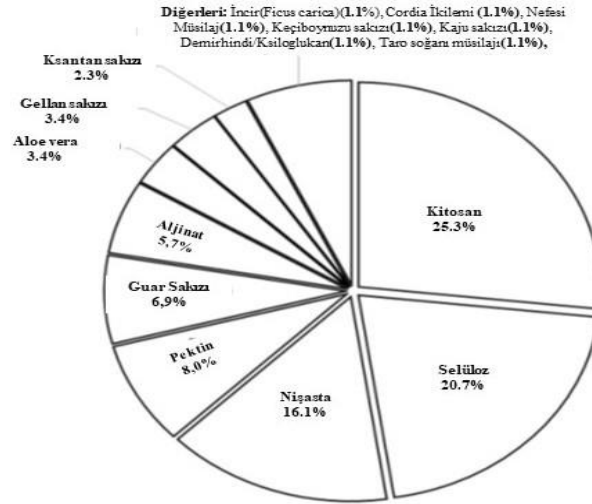
Çizelge 1. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler [91]

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve Biyolojik Olarak Parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan serum albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, Dekstran, Kitosan, Kondroitin, Sülfat, Aljinat, Nişasta, Hiyoluronik asit
	Poliamitler	Polamino asit, Polipeptid
Sentetik ve Biyolojik Olarak Parçalanabilenler	Polyesterler	Poli (laktik asit) Poli (glikolik asit) Poli (laktik-ko-glikolik asit) Poli (kaprolagton) Poli (dioksanon) Poli (hidroksibütirat)
	Polianhidritler Poliortoesterler Polifosfoesterler	Polifosfat, Polifosfonat, Polifosfit
Sentetik ve Biyolojik Olarak Parçalanamayanlar	Slikon elastomerler Poli (etilen-ko-vinil asetat) Poliakrilatlar	Poli (metik metakrilat)

2.2.7. Doğal polimer ve polisakkaritler

Transdermal ilaç salım sistemlerinde, polisakkaritlerin kullanımı sentetik malzemelere göre mükemmel bir alternatif sunmaktadır. Piyasada birçok sentetik polimer bulunmasına rağmen, doğal polimerler tercih edilmektedir. Bunun nedeni maliyeti, sürdürülebilir, yenilenebilir olması, doğal polimerler toksik olmamaları ve potansiyel olarak parçalanabilme özelliği göstermeleri nedeniyle daha popüler hale gelmiştir.

Polisakkaritler, on ila birkaç bin monosakkaritten oluşan kompleks karbonhidratlar olup, transdermal ilaç salım sistemlerindeki polisakkaritler, hayvanlar ve mikrobiyal fermentasyon ile bitkilerden elde edilir. En çok kullanılan polisakkaritler selüloz, kitosan ve nişastadır. Diğer alternatifler, bol miktarda bulunan sakızlar, müsilajlar ve bitkilerdir. Müsilajlar, istenen özütün çıkarılmasıyla elde edilir. Tohum endospermeleri, rizomlar, kökler, yapraklar ve çiçekler, sakızlar ise bitkinin yaralanmasıyla elde edilir. Ayrıca, müsilajlar fizyolojik ürünler olup sakızlar ise bir bitkinin patolojik ürünleridir. Hem müsilajlar hem de sakızlar karbonhidratların bir parçasıdır. Birincil metabolit olarak hareket ederler ve heterojen polisakkaritler olarak sınıflandırılır. Bunlar polisakkaritler, hidrokolloidler, hidrofilik polimerdir. Su ile temas ettiğinde viskoz bir çözelti üretir. (Bkz. Şekil 2.21.)



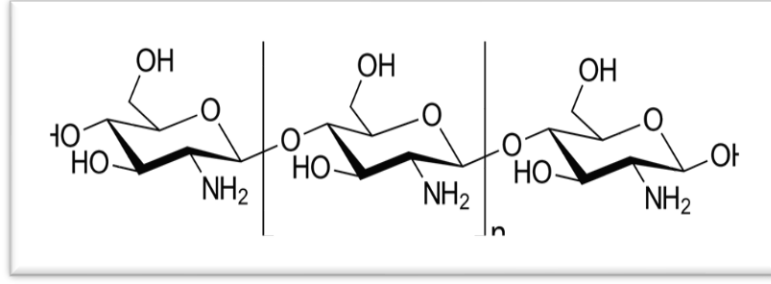
Şekil 2.21. TDDS'deki polisakkaritler [92]

Kullanılan polisakkaritler selüloz [93-95], kitosan, niştasta [96-103], pektin [104-108], aljinat/sodyum aljinat [109-113], kaju sakızı [114-117], cordia ikilemi [118-121], incir (ficus carina) [122-124], guar sakızı [125-130], gellan sakızı [131-135], nefesi müsilaj [136-140], keçiyoynuzu sakızı, demirhindi/ksiloglukan [141], ksantan sakızı [142-146] gibi membran sentezinde kullanılan maddeler ile ilgili çalışmalar örnek verilmiştir.

2.2.8. Kitosan

Karides, yengeç, istagoz vb deniz canlıların kabuklarıyla dekalsifikasyon işlemi gerçekleşir ve elde edilen kitin yapı olarak selüloza benzerdir. Kitosan öncelikle kitin grubunun NaOH ile deasetilasyon geçirmesi daha sonraki kısım kalsiyum ile ekstraksiyon işlemi ve son olarak kalan maddenin yıkanıp kurutularak elde edilen aminopolisakkarittir. Selülozdan sonra doğada en çok bulunan polisakkarittir. Kitosan amino ve hidroksi grupları içermesinden dolayı ilaçlar ile etkileşim içinde bulunur. Biyoyumlu, güvenli, toksik olmayan, antibakteriyel özellik gösteren, ucuz ve biyoadeziv yapıda polimerdir. Kitosan su içerisinde çözünürlüğü zayıf olan etken maddelerin çözünürlüğünü arttıran katyonik polimer olmasından dolayı biyolojik materyal olarak tercih edilmesini sağlar.

Kitosanın yapısı [(1-4)-2 amino-2-deoksi-D-glukoz]'dur. Kitosan suda çözünme göstermez fakat formik asit, sulu asetik asit ve hidroklorik asit gibi ortamda çözünme gerçekleşir ve asit grubu içeren ortamda jel bir yapıya dönüşümü gerçekleşir.



Şekil 2.22. Kitosanın kimyasal yapısı [147]

Kitosan, hücre zarları geçişinde bazık bir yapıda olan, etken maddelerden ziyade, asidik bir yapıda olan etken maddelerin geçişinde faydası bulunmaktadır. Günümüze kadar olan çoğu çalışmalar sonucunda kitosanın biyoadeziv özellik göstermesi vurgulanmıştır. Sulu asit grubu içeren çözeltilerde ($\text{pH} < 6$, yaklaşık olarak pK_a 5,6) çözünebilen, alkali ve pH değeri nötr olduğu durumlarda çözünme göstermeyen polisakkarit yapıdadır. Organik asit ortamlarında çözünme göstermesine rağmen, inorganik asit ortamlarında çözünme göstermez. Düşük molekül ağırlığına sahip olan kitosan, yüksek molekül ağırlığına sahip kitosandan daha fazla adezyon özelliği göstermektedir.

Kitosan;

- a. Tabletlerde doğrudan basım ajanı, ayrıca dağıtıcı ve bağlayıcı olarak,
- b. Etken maddelerde çözünürlük arttırıcı olarak,
- c. Sürekli salım özellikteki farmasötik şekillerin hazırlığında kullanılmıştır.

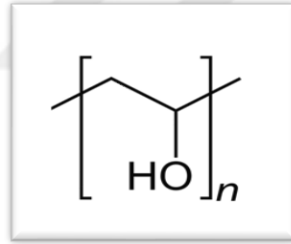
Kitosanın tiyobütülamid ile pH 3,0 de liyofilizasyon ile kurutma işlemiyle oluşturulan şekli en yüksek mukoadesyon özelliğine sahiptir. Katyonik polimer olan kitosanın nötr ya da hafif alkali ortamda mukoadesyon özellikleri yüksek olduğundan, ağız mukozasının pH 6,2- 7,4 aralığında olması bukal tablet olarak hazırlanmasında kararın doğruluğunu göstermiştir. Kitosanın, tiyol grubu ile modifiyesi gerçekleşmiş formu, sistein ile arasında kovalent bağ oluşturması mukoadesyon etkiyi ve geçirgenliğinde artma görülmüştür.

Kitosanın antiasit, antiülser ve kolesterol düşürücü etkisi gözlenmiştir. Ayrıca in vivo olarak gerçekleştirilen incelemelerde kitosanın düşük olarak antienflamatuvar, antikanserojenik ve heparinik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Kitosanın %66 deasetile edilmiş türevi, candida albicans hücrelerine antifungal etki gösterir. %49- 66 arasındaki oranlarda deasetile kitosan eklenerek hazırlanmış olan tabletler ile yapılmış

incelemelerde; %50 deasetile kitosan eklenmesiyle tabletlerin hızlı bir dağılım gözlenmiştir. Kitosan, laktat dehidrogenaz enziminin salımını yükseltmekte olup, mukozadaki epitel dokunun geçirgenlik özelliğini arttırdığı yapılan birçok çalışmada gözlenmiştir. Kitosan, yaralarda iyileştirme, doku yenileme ve aktimikrobiyal gibi özelliklere sahiptir [148].

2.2.9. PVA (Polivinil Alkol)

Polivinil alkol (PVA), su ile çözünebilen, toksik olarak etkilemeyen, hidrofilik yapıya sahip ve biyouyumlu sentetik polimerdir. Ayrıca iyi hidrofilikliğe ve uygun kimyasal mekanik güce sahiptir. PVA, implantlarda, yapay organlarda, kontakt lenslerde, liflerde, ilaçlarda, kozmetik, vb. kullanım alanlarında, çapraz bağlanmasının kolay oluşu, film oluşturma yeteneği ve kitosan ile birlikte güçlü homojen olmasından dolayı çoğunlukla tercih edilmektedir [149,150]. PVA, vinil asetatın radikal polimerizasyonu ile oluşturulur. Öncelikle polivinil asetata (PVAc) dönüşür ve PVA'ya hidrolize olur. Bunun sonucunda en basit beş hidroksil grubu, bir PVA ve PVAc polimeri içeren yapı oluşur. Ayrıca, PVA soğuk suda daha az ve sıcak suda daha fazla çözünür.



Şekil 2.23. PVA'nın kimyasal yapısı [151]

PVA'nın özelliklerini değiştirmek için, farklı çapraz bağlayıcı formaldehit, glutaraldehit ve başka bir monoaldehit ile bağlanır. Polimer endüstrisinde PVA'yı güçlendirmek için çapraz bağlama işlemi önemli bir süreçtir ve bileşenleri stabilize eder [152]. Bunlara ilave olarak, PVA kendisi ile uyumlu mikroorganizmaların içerisinde biyolojik olarak dağılabilmektedir [153]. PVA'nın fiziksel özellikleri, biyomedikal ve ilaç uygulamalarında kullanılması için önemli bir gereç görülerek tercih edilmektedir. Bunun nedeni PVA'nın sulu çözeltilerde yüksek ısılarda elastik özelliğinden dolayı şişebilmesi olarak açıklanabilir [154]. Ancak PVA'nın suya karşı aşırı duyarlılığından dolayı ilaç salım sistemlerinde daha az tercih edilmektedir. Bu durumu çözmek PVA'nın; suyu

sevmeyen, biyouyumlu ve biyobozunur polimerlerle değişime uğramasıyla gerçekleşir [155].

Bazı uygulamalar için düşük su direnci ve termal kararlılık gösteren PVA, biyolojik olarak dağılma özelliği sergilemektedir. Bu yüzden bilhassa polimer hidrojelleri PVA'nın farklı çalışmalarına olanak veren niteliklerini iyi halde getirmek için kimyasal değişimler yapılmıştır. PVA'nın fiziki niteliklerini iyi hale getirmek için önceki yapılmış uygulamalarda karıştırma, çapraz bağlama, yarı-nüfuz edici polimer ağı ve aşılama gibi farklı tekniklerde uygulanma yapılmıştır [156].

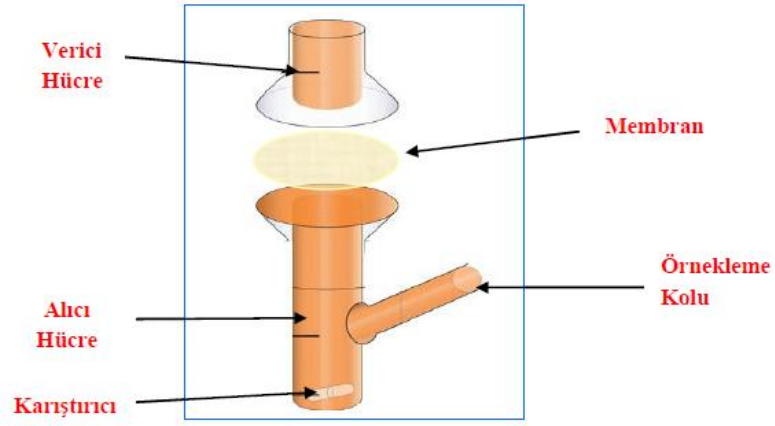
2.2.10. Difüzyon hücreleri

Laboratuvar ortamında, membranlı ve membransız yöntem olarak iki ayrı yolla salım incelenebilir. Membransız yöntemler agar jeli, kromatografik yöntem, hücreden membransız difüzyon olarak 3'e ayrılır. Formülasyondaki etken madde, reseptör faz olarak tercih edilen ortamda difüzyonun ölçülebildiği metodlardır. Membran kullanılan metodda hazırlanmış olan ilacı taşıyan kısım ve etken maddenin difüzyon olabileceği faz arasında bir mebran kullanılmakta ve en fazla tercih edilen metoddur. Yapı olarak; dikey, yatay ya da birçoğu beraber çalışılabilecek şekilde tasarlanmıştır. İşlem olarak su banyosuna konulmuş ve ısıtma ceketleri yardımıyla 37 °C ($\pm$ 0,5)'de sabit sıcaklıkta çalışılmıştır [157].

Franz difüzyon hücreleri genel olarak 3 bileşenden oluşur;

1. Donör hücre,
2. Hücreleri ayıran yarı geçirgen membran,
3. Reseptör hücre

Franz difüzyon düzeneğinde geçişi sağlanacak ilacı içeren üst hücre, alt hücreden bir membran ile ayrılır. Franz difüzyon hücresi kullanılırken tercih edilen membran, alt bileşenin seçimi, bileşenin yeterince karıştırılması ve istenilen sıcaklık değerinde olması önemlidir. Sentetik yapıda olan membranlar formülasyondan madde salımını izlemeye en düşük varyasyon ile veri sağlaması ve tekrar edilebilirliği sebebiyle tercih edilen yöntemler arasında üst sıralardadır [158,159]. (Bkz. Şekil 2.24.)



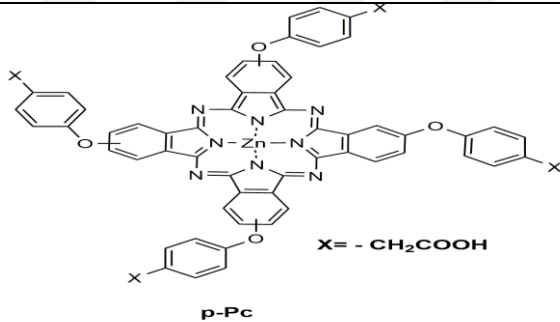
Şekil 2.24. Franz tipi difüzyon h creti [160]

3. MATERYAL VE DENEYSEL YÖNTEM

3.1. Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalar Kırklareli Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezinde bulunan Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çizelge 2 ‘de deneylerde kullanılan kimyasal maddeler belirtilmiştir.

Çizelge 2. Kullanılan kimyasal maddeler

Nu.	Kimyasal Maddeler	Menşei
1.	Poli (vinil alkol)	Merck
2.	Kitosan	Merck
3.	Potasyum Klorür	Merck
4.	Hidroklorik asit	Merck
5.	Asetik Asit	Merck
6.	Sodyum Asetat	Merck
7.	Dimetil sülfoksit	Sigma Aldrich
8.	Triton X-100	Merck
9.	 Periferal konumda karboksilik asit grupları ile süstitüe çinko metalli ftalosiyanın (PcZnCOOH)	Çamur ve arkadaşlarının çalışmaları referans alınarak sentezlenmiştir [161].

3.2.Cihazlar

UV-Vis spektrofotometresi: Hazırlanmış olan membranlardan geçen ilaç miktarı, ilacın en yüksek seviyede absorpsiyon verdiği dalga boyu aralığında UV-Vis spektrofotometresi (Shimadzu UV-2600) kullanılarak yapılmıştır.

Mikrometre: Hazırlanan membranların kalınlığını ölçmek için kullanılmıştır. (Dasqua 4210 Dijital mikrometre hassas dijital kalınlık ölçüm cihazı, 0.001 mm hassasiyet)

Manyetik karıştırıcı: Deneylerde kullanılan çözeltileri karıştırmak ve ısıtmak için kullanılmıştır. (Daihan MSH-20D Set Digital Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı)

Ultrasonik Banyo: Deneylerde kullanılan çözeltileri hazırlamada kullanılmıştır. (ISOLAB Laborgeräte GmbH ultrasonik banyo)

pH Metre: Deneylerde kullanılan çözeltilerin pH'ını belirlemede kullanılmıştır. (InoLab pH7310)

3.3. Membrandan Transdermal İlaç Geçiş Çalışmaları

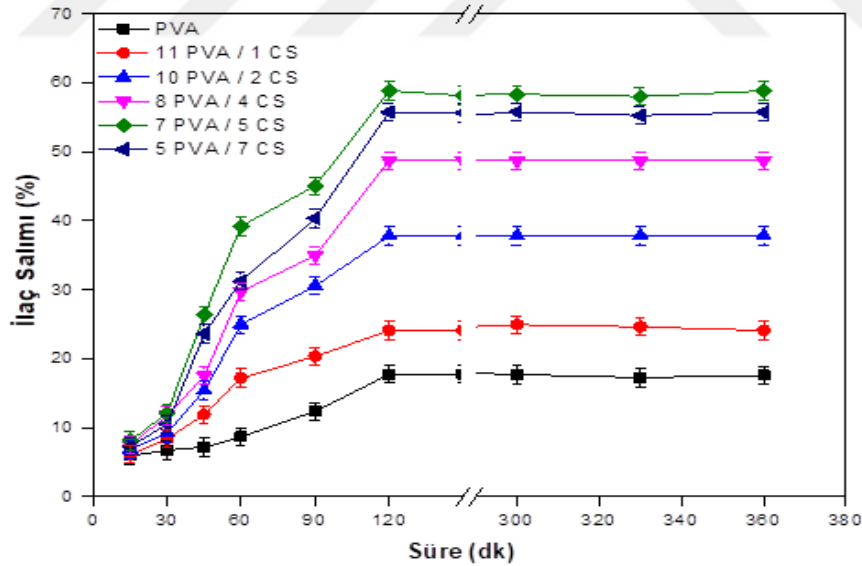
Deiyonize su içerisinde hazırlanmış %2 (a/h)'lik PVA çözeltisi ile %2 (a/h)'lik asetik asit içerisinde hazırlanmış %1 (a/h)'lik CS çözeltisi belirli hacimlerde karıştırılarak homojen çözeltiler elde edilmiştir. Cam petri kaplarına dökülmüş ve zemin ayarı yapılan etüvde 24 °C'de 15 saat kurutma işlemi yapılmıştır. Petri kabından alınan membranların kalınlıkları ölçülerek, 150 °C'de 60 dakika termal olarak çapraz bağlanmıştır.

Üst bölmesine belirli derişimde hazırlanan ilaç çözeltisi, alt bölmesine ise çalışılacak olan pH tampon çözeltisi konulan Franz difüzyon hücresi, sıcaklığı ayarlanabilen su banyosuna alınarak ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Belirli süre aralıklarında Franz difüzyon hücresinin alt kısmından alınan numuneler UV spektrofotometresinde 900-300 nm aralığında 683±13 nm dalga boyunda, 0,00625 – 0,05 mol/L derişim aralığında, R²: 99,86 doğrusallığa sahip kalibrasyon grafiği yardımıyla derişim değerleri belirlenerek, ilaç salımına; PVA/CS oranı, membran kalınlığı, pH, sıcaklık, Triton X-100 ve ilaç derişiminin etkileri incelenmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. PVA-Kitosan Oranının Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi

PVA/CS oranının optimizasyon basamağında, farklı PVA/CS oranlarına (12/0, 11/1, 10/2, 8/4, 7/5, 5/7) sahip membranlar hazırlanmıştır. Diğer parametreler, (sıcaklık 25 °C, pH 5,5, derişim 2 mg/mL, membran kalınlığı 26,6 µm) sabit tutulmak şartıyla farklı PVA/CS oranlarına sahip membranlardan ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, ilaç salımı maksimum değerine 120. dk'da ulaştığı tespit edilmiştir. Maksimum ilaç salımı 7/5 oranına sahip PVA/CS membranda %58,9 olarak bulunmuştur. Şekil 4.1 incelendiğinde, kitosan miktarının artması sonucu ilaç salım miktarında da artış olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni kitosanın, PVA/CS membranının hidrofilik karakterini arttırması, sudaki kararlılığı az olan PVA'nın stabilitesini arttırması olarak düşünülmektedir.



Şekil 4.1. PVA/CS oranının transdermal ilaç salımı üzerine etkisi

- Sıcaklık: 25 °C
- pH:5,5
- İlaç Derişim: 2 mg/mL
- Membran Kalınlığı: 26,6 µm

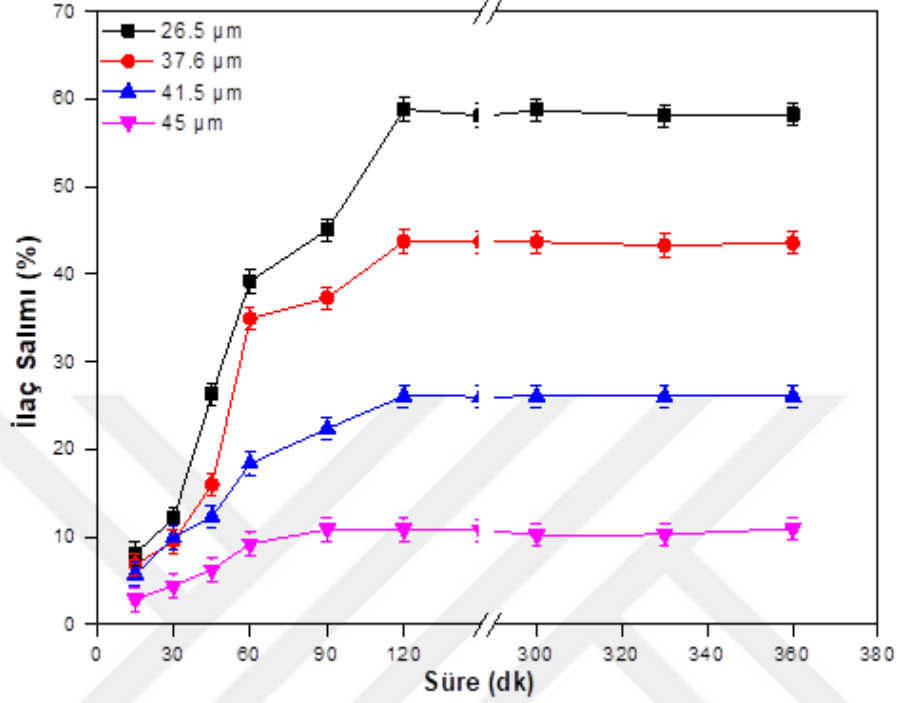
Erol, Ü.H. [162]; flurbiprofen barındıran kitosan-hidroksipropil selüloz ve kitosan-grafen oksit blend nanoküre formülasyonlarının emülsiyon metodu kullanılarak hazırlanmış olan yapılarını karakterize etmiş, böylelikle ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmasını amaçlanmıştır. Blend nanoküre formülasyon parametrelerinde değişiklik yapılarak değişkenlerin etkin madde salımı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Blend oranının 1/1'den 4/1'e artması sonucu salımın, %71'den %89'a yükseldiği görülmüştür. Gluteraldehit ile çapraz bağlama süresi ve derişiminin artması ile blend nanokürelerden flurbiprofen salımı azalmış, surfektan madde, blend oranı ve ilaç-polimer oranının artması ile salımının arttığı rapor edilmiştir.

Zhixiang Cui'ye ait çalışmada [163]; transdermal ilaç dağıtımı için matris olarak kullanılması amaçlanan ilaç yüklü PVA/CS kompozit nanolifler, elektrospinning ile üretilmiş ve daha sonra glutaraldehit (GA) yoluyla çapraz bağlanmıştır. İlaç yüklü PVA/CS kompozit nanofiberlerin çapraz bağlama öncesi ve sonrası morfolojisi, kimyasal yapısı, termal davranışı, mekanik özellikleri, hidrofilisitesi ve ilaç salım özellikleri karakterize edilmiştir. PVA/CS kompozit nanoliflerin morfolojisinin hem çapraz bağlama hem de in vitro ilaç salım sürecinde bozulmadığı, young'ın modülü, çekme mukavemeti, termal özellikleri ve çapraz bağlı PVA/CS kompozit nanoliflerinin hidrofobikliği çapraz bağlı olmayan PVA/CS'ninkilere kıyasla önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde, çapraz bağlı PVA/CS kompozit nanofiberlerin transdermal ilaç dağıtım sistemi olarak potansiyel kullanımına uygun olduğu vurgulanmıştır.

4.2. Membran Kalınlığının Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi

Membran kalınlığı optimizasyonunda; diğer parametreler, (sıcaklık 25 °C, pH 5,5, derişim 2 mg/mL, PVA/CS 7/5 oranı) sabit tutularak membran kalınlıkları 26.5-45 µm aralığında değiştirilerek deneyler gerçekleştirilmiştir. (Bkz. Şekil 4.2.) En yüksek ilaç salım 26,5 µm kalınlığa sahip membranda %58,9 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar neticesinde kalınlık arttıkça ilaç salım geçirgenliğinin azalmakta, kalınlık azaldıkça da ilaç salım geçirgenliğinin artmakta olduğu gözlenmiştir. Bu durum, membran kalınlığının artması ile membrana difüzlenen ilacın membran boyunca kat ettiği yolun ve membran içerisindeki zincirler arası etkileşimin artması ile ilacın membrandan geçişinin zorlaşmasına neden olabilir. Difüzlenen atomların akısı ile derişim eğimi arasında

doğrusal bir ilişki olduğunu ve difüzyon hızının difüzyon katsayısı ile doğru orantılı olduğunu, ilacın Fick Difüzyon Yasası ile ilaç geçişinin sağlandığını gösterir [164,165].



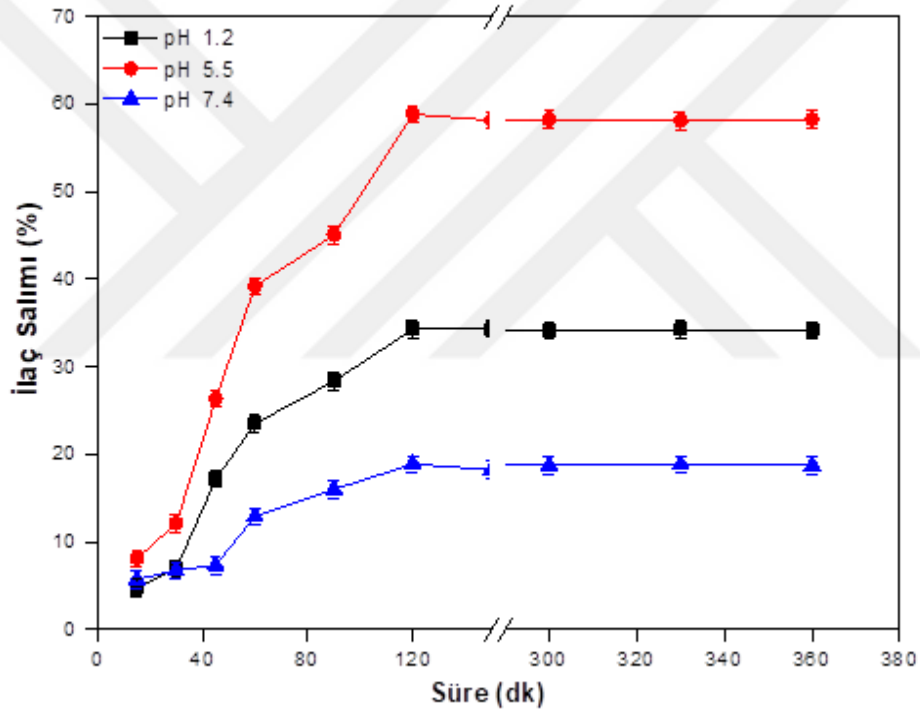
Şekil 4.2. Membran kalınlığının transdermal ilaç salımı üzerine etkisi

- Sıcaklık: 25 °C
- pH:5,5
- İlaç Derişim: 2 mg/mL
- PVA/CS: 7/5)

XiaopingZhan ve diğ. çalışmasında [166]; farklı kalınlıkta (14, 20 ve 26) membranlar (A:B:C = 4:4:2) sentezlenmiş ve ilaç geçirgenlik oranları üzerindeki kalınlığın etkisini belirlemek için kullanılmıştır. Membranlar klonidin transdermal ilaç dağıtım sisteminde lineer geçirgenlik özelliği göstermiştir. Farklı monomer oranlarına ve kalınlıklarına sahip membranların geçirgenlik özelliklerini tespit etmek amacıyla araştırmalar yapılmıştır. Çalışılan klonidin derişimleri 3.0-5,0 mg/mL aralığında ve membranların kalınlık düzeyleri yüksek olduğundan dolayı minimum geçirgenlik oranları göstermiştir.

4.3. pH'nın Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi

pH optimizasyonunda; pH=1,2, pH=5,5, pH=7,4 tamponlarında çalışılmıştır. Yapılan incelenmelerin amacı en yüksek ilaç geçirgenliğini saptamak olduğundan dolayı en yüksek salım yüzdesi pH=5,5 tamponunda % 58,9 olarak elde edilmiştir. İlaç (fenil asetik asit grubu ile süstitüe) ve membranın (karboksilik asit ve hidroksil grupları ile süstitüe) pH değerlerinin birbirlerine yakın olması sayesinde membran ile ilaç etkileşimi artacağı için ilacın membrandan geçişinin arttığı düşünülmektedir. Cildin normal kabul edilen pH değeri 4-6 arasında olduğu göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın transdermal uygulama için umut verici olduğu değerlendirilmektedir. (Bkz. Şekil 4.3.)

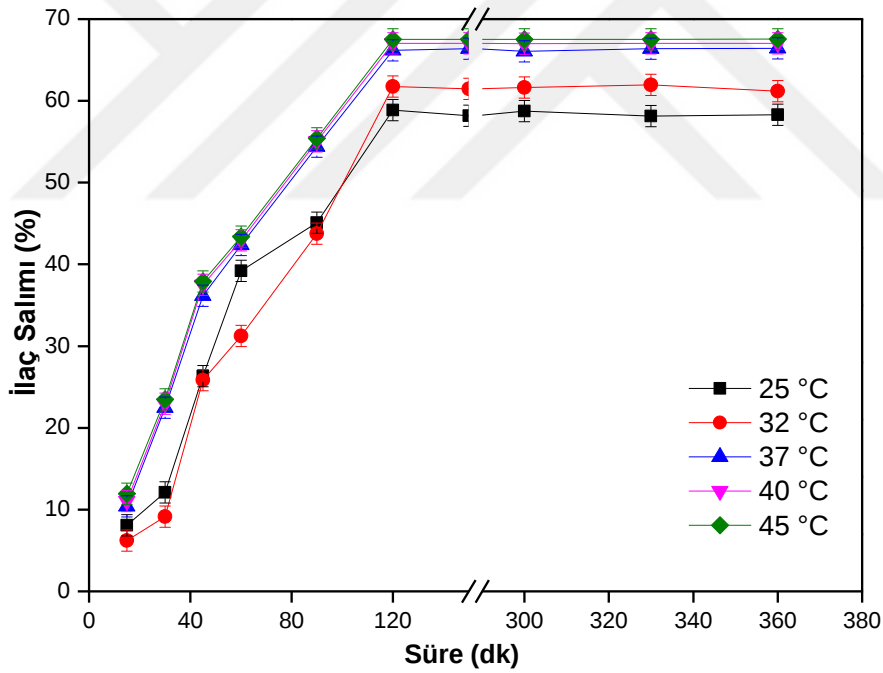


Şekil 4.3. pH'nın (potansiyel hidrojen) transdermal ilaç salımı üzerine etkisi

- Sıcaklık: 25 °C
- Membran Kalınlığı: 26,5 µm
- İlaç Derişim: 2 mg/mL
- PVA/CS: 7/5

4.4. Sıcaklığın Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi

Sıcaklık optimizasyonunda; 25-45°C sıcaklık aralıklarında, en yüksek salım oranlarına sahip diğer parametreler sabit tutularak ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. (Bkz. Şekil 4.4.) Çalışılan ilaç salım yüzdeleri kıyaslandığında Sıcaklığın artması ile ilaç salım yüzdesinin arttığı, 37°C’de ilaç salım değerinin neredeyse sabitlendiği tespit edilmiş ve maksimum ilaç salımı 37°C’de %66,4 olarak alınmıştır. Sıcaklığın artmasıyla ilaç salımının değerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu durumun serbest hacim teorisi ile açıklanabileceği değerlendirilmektedir. Membran içerisindeki polimer zincir hareketleri artacağından zincir esnekliği ve serbest hacim artacaktır. Sıcaklığın yüksek olduğu durumlarda membran daha fazla şişme özelliği göstermektedir. Bu yüzden sıcaklığın artması, polimer zincir hareketliliğinde artmaya neden olacağı ve membrandan daha fazla ilaç geçişi sağlayacağı değerlendirilmektedir.



Şekil 4.4. Sıcaklığın transdermal ilaç salımı üzerine etkisi

- pH: 5,5
- Membran Kalınlığı: 26,5 µm
- İlaç Derişim: 2 mg/mL
- PVA/CS: 7/5

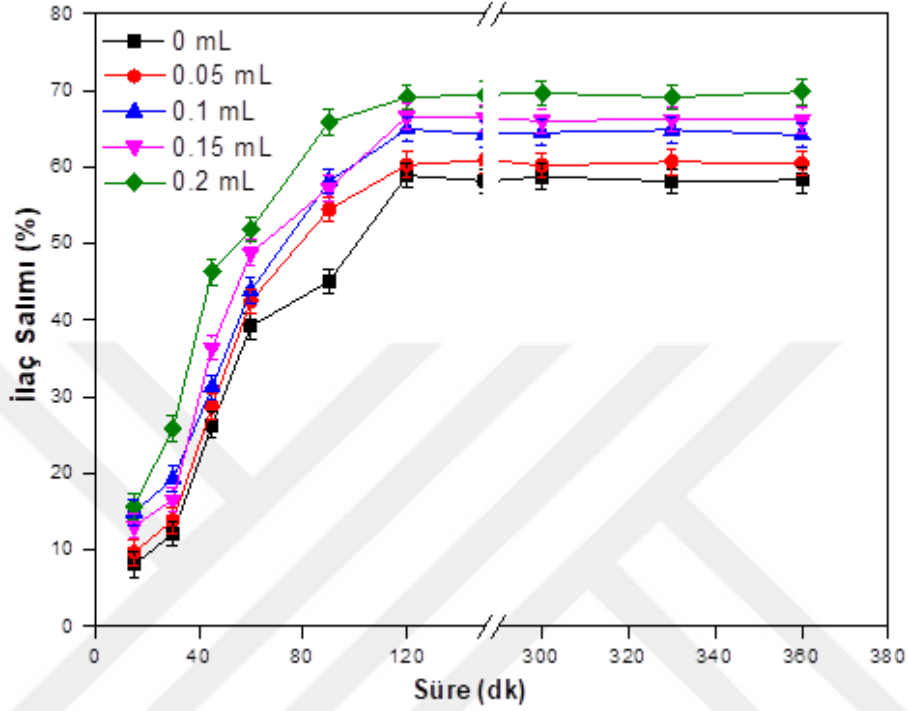
Carlos A.Carmona-Moran ve diğ. çalışmasında [167]; jelleştirici ajan olarak jellan zımkı içeren yarı katı jel ve katı hidrojel film formülasyonları geliştirilmiş ve penetrasyon arttırıcıların (dimetil sülfoksit, izopropil alkol ve propilen glikol) NSAID diklofenak sodyumun taşınması üzerindeki etkileri ölçülmüştür. Formülasyon geliştirmeyi hızlandırmak için bir transwell difüzyon sistemi kullanılmıştır. Katı hidrojel film içinde sıcaklığa duyarlı nanojellerin tutulması, sıcaklıkla aktive olan uzun süreli diklofenak salımını sağlamıştır. Diklofenak, katı hidrojel filme dahil edilen sıcaklığa duyarlı nanojeller içinde tutulduğunda 22 °C'ye kıyasla, 32 °C'lik cilt yüzey sıcaklığına yükseltildiğinde salımın 6 kat arttığını gözlemlenmiştir. .Bu sonuçlar, ayarlanabilir ilaç taşıma kinetiği ile transdermal ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi için ısıya duyarlı nanojelleri içerebilen yarı katı jel ve katı hidrojel film formülasyonlarının uygulanabilirliğini göstermiştir.

Vijay Krishna Rachakonda ve diğ. çalışmasında [168]; spesifik olarak, CPE'lerin (Klorlanmış Polietilen) cilt direnci üzerindeki etkisinin daha hızlı belirlenmesini kolaylaştırmak için çok kuyulu bir direnç odası yapılmıştır. Deney düzeneği, in vitro olarak domuz derisi üzerinde nikotin ve dekanol kullanılarak hazırlanmıştır. Çok kuyulu direnç odaları, insan vücudunun fizyolojik sıcaklığını simüle etmek için 37°C ±1°C olarak seçilmiştir. Ayrıca, çok kuyulu direnç odası tekniğinin faydalı bir yöntem olduğu, standart franz difüzyon hücreleri kullanılarak doğrulanmıştır. Bulguları doğrulamak için franz difüzyon hücrelerinde geleneksel permeasyon deneyleri uygulanmıştır. Sonuç olarak sıcaklığın değerlendirmede önemli bir rolü olduğu düşünülmekte ve literatürdeki benzer yapılan çalışmaları desteklemektedir.

4.5. Triton X-100 Derişiminin Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi

Noniyonik yüzey aktif madde olan Triton X-100 optimizasyonunda; herhangi yüklü bir grup içermey ve iyonlanmazlar. Fakat eterik oksijenlerinin oluşturduğu hidrojen bağları yardımıyla su içerisinde çözünebilmektedirler. Örnek olarak etoksilatlar, esterler ve amidler verilebilir. Sert suya karşı dayanıklıdırlar, çünkü negatif veya pozitif yük içermeyler. Yüksüz noniyonik madde olan Triton X-100 miselleri yerine kısmen yüklü noniyonik-iyonik miseller oluşur. Misellerin yüzey yükündeki artışı, miseller arasındaki itmeyi arttıracağı için misellerin birbirlerini etkilemeleri kısıtlar. Böylece noniyonik maddenin çözünürlüğünü arttırır. İlaç salım deneyinde, yüzey aktif madde olarak Triton X-100 sırasıyla; 0 mL; 0,05 mL; 0,1 mL; 0,15 mL; 0,2 mL olarak çalışmalarda

kullanılmıştır. (Bkz. Şekil 4.5.) Çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde Triton X-100 miktarı arttıkça ilacın geçirgenliğinin de arttığı gözlemlenmiş olup, en yüksek ilaç salımın yaptığı Triton X-100 miktarı 0,2 mL, ilaç salım yüzdesi % 69,5 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.5. Triton X-100 derişiminin transdermal ilaç salımı üzerine etkisi

- Sıcaklık: 25 °C
- pH: 5,5
- İlaç Derişim: 2 mg/mL
- Membran Kalınlığı: 26,6 µm
- PVA/CS: 7/5

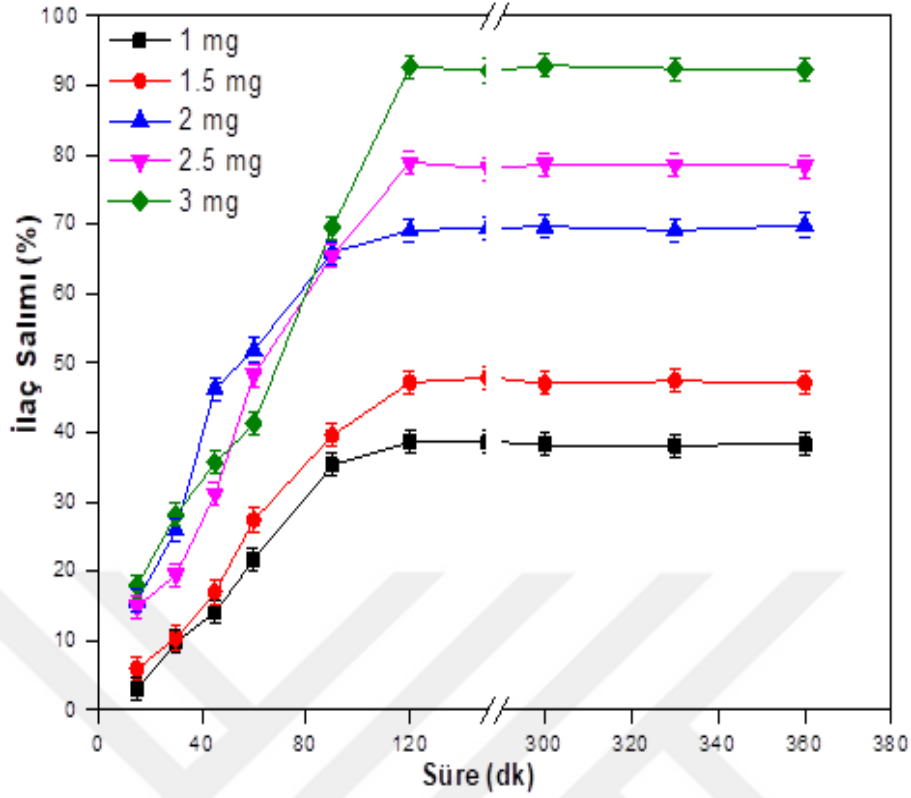
Xiao-mei Wu ve diğ. çalışmasında [169]; metil ester, etil ester ve izopropil ester dahil olmak üzere naproksenin ester ön ilaçları ile yüklenen selüloz asetat (CA) lifleri, aseton/N, N-dimetilasetamid (DMAc) / etanol (4:1:1,v/) hazırlanmıştır. Triton X-100 malzemeye polimerin %1'i oranında ilave edilerek kullanılmıştır. İlaçlı liflerin kimyasal ve morfolojik karakterizasyonları, SEM, DSC, XRD ve FTIR ile ve ayrıca ilaç salım özellikleri çalışmaları ile araştırılmıştır. Sonuçlar, liflerin morfolojisinin ve çapının, eğirme çözeltisinin derişiminden uygulanan voltajdan, elektrospun çözücünden ve yüzey aktif maddelerden etkilendiğini göstermiştir. Sırasıyla, harmanlanmış liflerde CA ve üç

ön ilaç arasında iyi bir uyumluluk bulunmuştur. In vitro salım, 6 gün boyunca fiberden sürekli ilaç salımının izlendiğini göstermiş, ön ilaçlar liflerin içine başarılı bir şekilde kapsüllenmiş ve bu sistem salım etkinliği açısından stabil hale getirmiştir. Transdermal ilaç dağıtımında potansiyel olarak yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Amit KumarJain ve diğ. çalışmasında [170]; EtOH:W (2:1) sisteminde farklı terpenlerin IMH geçirgenliği üzerindeki etkisini incelemiştir. IMH'nin geçirgenlik çalışmaları, sıçan derisinden, Franz difüzyon hücreleri ile gerçekleştirilmiştir. (EtOH: W, 2:1) ($P<0.05$). İncelenilen tüm terpenler arasında, mentol, terpineol, sineol ve mentonun IMH için etkili geçirgenlik arttırıcılar olduğu bulunmuştur. Difüzyon miktarı artmış, IMH geçirgenliğindeki katkısının, terpen tedavisi ile deride IMH'nin bölünmesine kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan inceleme sonuçları, H-bağı kopma potansiyeli ve terpenlerin kendi kendine birlikteliği yardımıyla açıklanmıştır.

4.6. İlaç Derişiminin Transdermal İlaç Salımı Üzerine Etkisi

İlaç derişimi, ilaç salımında önemli bir faktör olan polimerik sisteme yüklenen ilaç dozudur. Bu çalışmada yüklenen dozajın membrandan salım etkisini değerlendirmek üzere; 1 mg; 1,5 mg; 2 mg; 2,5 mg ve 3 mg olarak beş farklı değerde ilaç yükleme yapılmıştır. (Bkz. Şekil 4.6.) Sonuçlar incelendiğinde, 3 mg olan ilacın ilaç salımı % 92,7 değeri ile optimum seviyeye ulaşmıştır. İlaç dozajında, miktarın artması ile beraber ilaç salım hızı da artmakta olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.6. İlaç derişiminin transdermal ilaç salımı üzerine etkisi

- Sıcaklık: 25 °C
- pH: 5,5
- Triton X-100: 0,2 mL
- Membran Kalınlığı: 26,6 µm
- PVA/CS: 7/5

Jonathan Hadgraft çalışmasında [171]; derinin son derece iyi bir bariyer işlevi olduğu ve biyoyararlanımı için genellikle geliştirme stratejilerinin uygulanması gerektiği öngörülmüştür. Uygulanan formülasyonun optimizasyonunun cilde salımı iyileştirebileceği ve maksimum ilaç miktarının kullanılmasının bu amaca ulaşması için en büyük etken olduğu değerlendirilmiştir. Formülasyondaki yüksek solvent derişimleri, stratum corneum'un bariyer fonksiyonunu azaltan cilt lipidlerinin aşılmasında yardımcı olmuştur. Difüzyon direncini azaltarak çift tabakanın yapılandırılmış lipidlerine karışabilmiştir. Alternatif olarak, deri lipidlerinin çözünürlük parametresi değiştirilmiştir. Çözücünün canlı dokuya daha derin nüfuz etmesi, epiderminin bu tabakasında artan ilaç derişimleriyle sonuçlanmıştır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada transdermal salımda fenil asetik asit grupları ile sübstitüe çinko metalli ftalosiyanın ilacı kullanılarak, optimum salım değerleri, 7/5 PVA/CS oranına sahip 26,5 µm kalınlıktaki membranda, 5,5 pH ve 37°C sıcaklıkta, 0,2 mL Triton X-100 ve 3 mg ilaç kullanıldığında %92,7 olarak elde edilmiştir. Savımızı destekleyen tüm sonuçlar, ilacın kontrollü salım için umut verici bir aday olabileceği ve in vivo için gelecekteki bir çalışmanın yolunu açacağı hedeflenmektedir.



KAYNAKLAR

- [1] **Michael, J.C., Adrian, J.D., Steven D.H., Andrew, J.T., Kenneth, J.H.**, (1988), Octa-Alkoxy Phthalocyanine and Naphthalocyanine Derivatives: Dyes with Q-Band Absorption in the Far Red or Near Infrared, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2453-2458.
- [2] **VanderPol, J.F., Neeleman, E., Van Miltenburg, J.C., Zwikker, J.W., Nolte, R.J.M., Drenth, W.** (1990). A Polymer with the Mesomorphic Order of Liquid Crystalline Phthalocyanine, Macromolecules, 23, 155- 162.
- [3] **Gorman A., Killoran J., O'Shea C., Kenna T. , Gallagher W. M., O'Shea D. F.** (2004). In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy
PMID:15327320 DOI:10.1021/ja047649e
- [4] **Johan İ., Qian P.**, (2003). An outline of the hundred-year history of PDT
PMID:14666654
- [5] **Yılmaz Y.** (2017). Suda Çözünür Yeni Ftalosiyanimlerin Sentezi ve Fotofizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi.
DOI: 10.5578/fmbd.59735
- [6] **Hannack, M., Lang, M.** (1994). Conducting Stacked Metallophthalocyanines and Related-Compounds, Adv. Mater., 6, 819-833.
- [7] **Dent, C.E., and Linstead, R.P.** (1934). Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines, J. Chem. Soc., 1033-1037.
- [8] **Yılmaz Ö, Z.** (2019). (Tertbütıl) Fenoksi Gruplu Ftalosiyanimlerin Sentezleri ve Fotofiziksel/Fotokimyasal Özellikleri
Doi: <https://hdl.handle.net/20.500.12619/79489>
- [9] **Crank J.** (1975). The Mathematics of Diffusion, Second Edition, Clarendon Press Oxford
Crank-The-Mathematics-of-Diffusion.pdf (lbl.gov)
- [10] **Bayğu Y.** (2019). Fotodinamik Terapi ve Yakın-İr Uygulamaları İçin Kalkojen donörlü Yeni Ftalosiyanimlerin Sentezi ve Karakterizasyonu
<http://hdl.handle.net/11499/3261>

- [11] **Bayğu Y.** (2019). Fotodinamik Terapi ve Yakın-İr Uygulamaları İçin Kalkojen donörlü Yeni Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu
<http://hdl.handle.net/11499/3261>
- [12] **Başer, İ., İnanıcı Y.** (1989). “Boyarmadde Kimyası”, Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi, İstanbul, 175-177.
- [13] **Koçan, H.** 2011. Yeni Çözünür TetraPiról Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
<http://hdl.handle.net/11527/7344>
- [14] **Torre, G.D.L., Claessens, C.G. and Torres, T.** 2000. Phthalocyanines: The need for selective synthetic approaches, Eur. J. Org. Chem. 2000(16), 2821-2830.
- [15] **Gouterman, M.** (1978). In ‘Porphyrins’, Vol.3, Part A, Academic Press, New York.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-220103-5.X5001-6>
- [16] **Dur, E.** (2009). “Etil 7-oksokumarin-3-karboksilat Türevi Bazı Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu”
Tez No: 238808 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
- [17] **Lawton, E.A.** (1958). “Thermal Stability of Copper Phthalocyanine”, J. Phys.Chem, 62, 384
<https://doi.org/10.1021/j150561a051>
- [18] **Barrett, S. A., Dent, Göçük C. E., Linstead, R. P.,** (1936). “A General Investigation of Metallic Derivatives.”, J. Chem. Soc., 1719-1736.
<https://doi.org/10.1039/JR9380001157>
- [19] **Koçak, M., Cihan, A., Okur, A.İ., Gül, A. ve Bekaroğlu, Ö.** (2000). Novel Crown Ether-Substituted Phthalocyanines, Dyes and Pigments, 45, 9- 14.
Doi: 10.1016/s0143-7208(99)00100-x
- [20] **Marks, T. J. ve Stojakovic, D. R.** (1978). “Large Metal of Centered Template Reactions – Chemical and Spectral Studies of The ‘Superphthalocyanine’ Dioxocyclopentakis (1 İminoisojndolino) Uranium (VI) and Its Derivatives.”, J. Am. Chem – Soc., 100: 4695 – 1705.
- [21] **Bağdır B.** (2006). Yeni Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/2890>
- [22] **Bağdır B.** (2006). Yeni Ftalosiyanın Sentezi ve Karakterizasyonu
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/2890>

- [23] **Tuncel., S.** (2006). "Periferal Okto-Amino Ftalosiyanin Sentezi", Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, Türkiye,
- [24] **Demircioğlu, K, P.** (2022) Fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı olarak kullanılabilecek yeni ftalosiyanin türevlerinin hazırlanması ve uygulama çalışmaları
<http://hdl.handle.net/20.500.13099/100>
- [25] **Dube, E.** (2017). Investigation of photophysicochemical properties of zinc phthalocyanines conjugated to metallic nanoparticles, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 349, 148 –161
- [26] **Durmuş M.** (2011). Water-soluble quaternized mercaptopyridine substituted zinc-phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties, Dyes and Pigments, 91, 153-163.
- [27] **Karaca M.** (2018) Tiyokalkon ile Sübstitüe Edilmiş Metalli Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu
<https://hdl.handle.net/20.500.12619/79215>
- [28] **YILMAZ N.** İki katlı ftalosiyaninlerin sentezi, karakterizasyonu ve elektrokromik özelliklerinin incelenmesi
<https://hdl.handle.net/20.500.12619/80256>
- [29] **Şen P.** (2005). Yeni tip Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması. PhD Thesis. Marmara Üniversitesi (Turkey).
- [30] **Yılmaz N.** (2011). İki katlı ftalosiyaninlerin sentezi, karakterizasyonu ve elektrokromik özelliklerinin incelenmesi
<https://hdl.handle.net/20.500.12619/80256>
- [31] **Leznoff, C.C., Lever, A.B.P.** (1989). Phthalocyanines Properties and Application, 1, VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/adma.19930051217>
- [32] **Yılmaz N.** (2011). İki katlı ftalosiyaninlerin sentezi, karakterizasyonu ve elektrokromik özelliklerinin incelenmesi
<https://hdl.handle.net/20.500.12619/80256>
- [33] **Yılmaz N.** (2011). İki katlı ftalosiyaninlerin sentezi, karakterizasyonu ve elektrokromik özelliklerinin incelenmesi
<https://hdl.handle.net/20.500.12619/80256>

- [34] **Yalazan, H. Ve diğ. (2020).** Novel peripheral tetra-substituted phthalocyanines containing methoxylated chalcone group: Synthesis, spectral, electrochemical and spectroelectrochemical properties, Journal of Organometallic Chemistry,
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121181>
- [35] **Gümrükçü G. (2010).** Yeni Mono ve Bis Ftalosiyanın Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi.
Tez.No.:297027 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
- [36] **Güneri, N. (2020).** Periferal ve Non-Periferal Pozisyonlarda Trimetil Sitrat Türevleri Bulunduran Metalli Ftalosiyanınler
<http://acikerisim.klu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.11857/1426>
- [37] **Gümrükçü G. (2010).** Yeni Mono ve Bis Ftalosiyanın Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi.
Tez.No.:297027 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/1611>
- [38] **Gümrükçü G. (2010).** Yeni Mono ve Bis Ftalosiyanın Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi.
Tez.No.:297027 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/1611>
- [39] **Pawłowski, G and Hanack, M. (1980).** A convenient synthesis of octasubstituted phthalocyanines, Synthesis, 287-289.
<https://doi.org/10.1055/s-1980-28993>
- [40] **Günsel, A. (2008)** Oksijen Köprülü Fonksiyonel Ftalosiyanın Sentez ve Karakterizasyonu.
<https://hdl.handle.net/20.500.12619/81207>
- [41] **Koray, A., Ahsen, V. and Bekaroglu O. (1986).** Preparation of a novel soluble copper phthalocyanine with crown ether moieties., J. Chem.Soc. Chem.Comm., 932-933.
<https://doi.org/10.1039/C39860000932>
- [42] **Koray, A., Ahsen, V. and Bekaroglu O. (1986).** Preparation of a novel soluble copper phthalocyanine with crown ether moieties., J. Chem.Soc. Chem.Comm., 932-933.
<https://doi.org/10.1039/C39860000932>

- [43] **Wohrle, D. and Hiindorf, U.** (1985). Polymeric phthalocyanines and their precursors 6. Synthesis and analytical characterization of some octasubstituted phthalocyanines, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2177-2187.
- [44] **Wohrle, D. and Hiindorf, U.** (1985). Polymeric phthalocyanines and their precursors 6. Synthesis and analytical characterization of some octasubstituted phthalocyanines, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2177-2187.
- [45] **Çamur, M., Durmuş M., Bulut M.** (2011). Synthesis, characterization and comparative studies on the photophysical and photochemical properties of metal-free and zinc (II) phthalocyanines with phenyloxyacetic acid functionalities, *Polyhedron*, 30, 1935-1944.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.04.044>
- [46] **Şen, P.** (2005). Yeni tip Ftalosiyanın Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması. PhD Thesis. Marmara Üniversitesi (Turkey).
Tez.No.:198289 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
- [47] **Sakamoto K.** (2009). Ohno-Okumura E. “Syntheses and functional properties of phthalocyanines”. *Materials*, 2, 1127-1179,
- [48] **Hiroaki I.** (2015). *Optical Spectra of Phthalocyanines and Related Compounds, A Guide for Beginners*. Japan, Springer Tokyo.
<https://doi.org/10.1007/978-4-431-55102-7>
- [49] **Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R.** (2003). *The Porphyrin Handbook: Applications of Phthalocyanines. Volume 19*, California, USA, Academic Press, Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/C2009-0-22719-X>
- [50] **Jiang J.** (2010). *Functional Phthalocyanine Molecular Materials*. Series Editor: Mingos DMP. *Structure and Bonding (Book 135)*, Heidelberg, Berlin, Germany, Springer Verlag.
- [51] **Boyar, C. Y.,** (2018), Yeni Tür Ftalosiyanın Sentezi, Karakterizasyonu ve Spektroskopik Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kırklareli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
<https://hdl.handle.net/20.500.11857/669>

- [52] **Yano H, Sugihara Y, Shirai H, Wagatsuma Y, Kusada O, Matsuda T, Kuroda S, Higaki S.** (2006). "Phthalocyanine-dyed fibers adsorb allergenic proteins". *Amino Acids*, 30, 303-305.
<https://doi.org/10.1007/s00726-006-0294-1>
- [53] **Gül A, Sevim AM, Ilgün C.** (2011). "Preparation of heterogeneous phthalocyanine catalysts by cotton fabric dyeing". *Dyes and Pigments*, 89, 162-168, 2011.
- [54] **Barut B., Yalçın C. O., Demirbaş Ü.** (2021) *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry* 405 112946.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112946>
- [55] **Valli F., Vior M. C. G., Riega S.D. E., Roguin L. P., Marino J.** (2022) *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*. 112505.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112505>
- [56] **Nene L. C., Buthelezi K., Prinsloo, E. Nyokong T.** (2022) The *in vitro* photodynamic combinatorial therapy activity of cationic and zwitterionic phthalocyanines on MCF-7 and HeLa cancer cell lines.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.114116>
- [57] **Silvestri F., García-Iglesias M., Yum J., Vázquez P., Martínez-Díaz M. V., Grätzel M., Nazeeruddin M. K., Torres T.** (2009). Carboxy-1,4-phenylenevinylene- and carboxy-2, 6-naphthylene-vinylene unsymmetrical substituted zinc phthalocyanines for dye-sensitized solar cells.
<https://doi.org/10.1142/S1088424609000449>
- [58] **Kong S., Wang X., Bai, L. Song Y., Meng F.** (2019). Multi-arm ionic liquid crystals formed by pyridine-mesophase and copper phthalocyanine.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111012>
- [59] **Liua T., Chena M., Fua J., Suna Y., Lub C., Quanb G., Pana X., Wub C.** (2021) Recent advances in microneedles-mediated transdermal delivery of protein and peptide drugs.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.003>
- [60] **Escobar P. *, Vera A. M., Neira L.F., Velásquez A. O., Carreño H.** (2018) Photodynamic therapy using ultradeformable liposomes loaded with chlorine aluminum phthalocyanine against *L. (V.) braziliensis* experimental models, 2018 Nov;194:45-52
<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.09.016>

- [61] **Rossettia F. C., Lopes L. B., Carollo A. R. H., Thomazini J. A., Tedesco A.C. Bentley M. V. L. B.** (2011). A delivery system to avoid self-aggregation and to improve in vitro and in vivo skin delivery of a phthalocyanine derivative used in the photodynamic therapy
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.034>
- [62] **Rossettia F. C., Lopes L. B., Carollo A. R. H., Thomazini J. A., Tedesco A.C. Bentley M. V. L. B.** (2011). A delivery system to avoid self-aggregation and to improve in vitro and in vivo skin delivery of a phthalocyanine derivative used in the photodynamic therapy
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.034>
- [63] **Özçelik E., Erdal M.S., Özsoy Y.** (2022) Kontrollü ilaç salımında son teknolojiler
<https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1122852>
- [64] **Uhrich, E.K., Cannizzaro, M.S., Langer, S.R., Shakesheff, M.K.,** (1999). Polymeric Systems for Controlled Drug Release. Chem. Rev. 99, 3181-3198,
<https://doi.org/10.1021/Cr940351u>
- [65] **Şahin M., Ören E.E.** (2018). Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Modellenmesi ve Tasarlanması.
<https://hdl.handle.net/20.500.11851/2620>
- [66] **Gürsoy A. Z.,** (2002) Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul,
Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (kssd.org.tr)
- [67] **Şahin M., Ören E.E.** (2018). Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Modellenmesi ve Tasarlanması.
<https://hdl.handle.net/20.500.11851/2620>
- [68] **Şahin M., Ören E.E.** (2018). Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Modellenmesi ve Tasarlanması.
<https://hdl.handle.net/20.500.11851/2620>
- [69] **Kazan H.** (2017) Sıcaklığa Duyarlı Poli (Vinil Alkol) –aşı–Poli (N, N–Dietilakrilamid) Membranların Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Flurbiprofen Geçişinin İncelenmesi.
Tez No: 476569 Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa (yok.gov.tr)

- [70] **Türkyılmaz A.** (2013). Yeni İlaç Salım Sistemlerinin Geliştirilmesi 1. İlaç Kimyasi, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, Kimyagerler Derneği, Mart 29-31, Antalya.
- [71] **Akan A.**, (2008). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/5130>
- [72] **Akan A.**, (2008). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/5130>
- [73] **Akan A.**, (2008). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/5130>
- [74] **Akan A.**, (2008). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
<http://localhost:6060/xmlui/handle/1/5130>
- [75] **Gürsoy A. Z.**, (2002) Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul.
Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (kssd.org.tr)
- [76] **Brown MB., Martin GP., Jones SA., Akomeah F.K.** (2006). Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. Drug Delivery, 13 (3): 175-187.
DOI: 10.1080/10717540500455975
- [77] **Hillery AM., Lloyd AW., Swarbrick J.**, (2001). Drug Delivery And Targeting, USA.
<https://doi.org/10.1201/b12801>
- [78] **Gürsoy A. Z.**, (2002) Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul.
Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (kssd.org.tr)
- [79] **Brown MB., Martin GP., Jones SA., Akomeah F.K.** (2006). Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. Drug Delivery, 13 (3): 175-187.
Doi:10.1080/10717540500455975
- [80] **Delgano-Charro M. B., Guy RH. Sieg A.** (2005) Noninvasive and Minimally Invasive Methods for Transdermal Glucose Monitoring, Dekker, 2005.

<http://doi.org/10.1089/dia.2005.7.174>

- [81] **Takmaz E. A.** (2007) Zidovudinin Transdermal Uygulanmasında Geçiş Arttırma Çalışmaları (Studies on, Transdermal Delivery enhancement strategy of Zidovudine).
Tez No:203052 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
- [82] **Sharma, N., Agarwal, G., Rana, C.A., Bhat, A.Z., Kumar, D.** (2011). Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. International Journal of Drug Development & Research, 3 (3), 70-84, ISSN 0975-9344.
- [83] **Sharma, N., Agarwal, G., Rana, C.A., Bhat, A.Z., Kumar, D.** (2011). Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. International Journal of Drug Development & Research, 3 (3), 70-84, ISSN 0975-9344.
- [84] **Sharma, N., Agarwal, G., Rana, C.A., Bhat, A.Z., Kumar, D.** (2011). Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. International Journal of Drug Development & Research, 3 (3), 70-84, 2011
- [85] **Gürsoy A. Z.,** (2002). Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul.
Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (kssd.org.tr)
- [86] **Gürsoy A. Z.,** (2002). Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul,
Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (kssd.org.tr)
- [87] **Kim S, Kim J, Jeon O, Kwon I.C, Park K.** Engineered polymers for advanced drug delivery. Eur. J. Pharm. Biopharm, 2009; 71: 420-430.
Doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.021
- [88] **Tüylek Z.** (2017) İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim, Bozok Tıp Derg 2017;7(3):89-98
- [89] **Fung L.K, Saltman W.M.** (1997). Polymeric implants for cancer chemotherapy. Adv. Drug Deliv. Rev, 1997; 26: 209-230.
Doi:10.1016/s0169-409x (97)00036-7
- [90] **Sarıgöl, E.** (2013) Tıbbi Cihaz Uygulamalarına Bağlı Olarak Gelişen Biyofilm Bazlı Osteomyelit Tedavisi İçin Polimerik İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Formülasyonu ve Değerlendirilmesi.
<http://hdl.handle.net/11655/1156>

- [91] **Saidin N.M., Anuar N. K., M.M.R. Affandi M. M.** (2018) Transdermal İlaç Dağıtım Sisteminde Polisakkaritlerin Roller ve Gelecek Beklentileri.
Doi: 10.7324/JAPS.2018.8320
- [92] **Soylak, M., Unsal, Y.E., Kizil, N., Aydin, A.** (2010). Food and Chemical Toxicology, 48, 517-521.
Doi Numarası:10.1016/j.fct.2009.11.005
- [93] **Yıldız, O., Citak, D., Tuzen, M., Soy lak, M.** (2011). Food and Chemical Toxicology, 49, 458-463.
Doi Numarası: 10.1016/j.fct.2010.11.024
- [94] **Ünlü D.** (2020). Selüloz Asetat/ Polivinilpirolidon Blend Membran ile Biyoetanolün Pervaporatif Dehidrasyonu.
<https://doi.org/10.33793/acperpro.03.01.68>
- [95] **Aslan M.** (2017). Mez baha Atıksularının Membran Biyoreaktörle Arıtılmasında Membran Kirlenme Davranışı Science and Eng. J of Fırat Univ. 29(1), 363-370, 2017 29(1), 363-370, 2017.
- [96] **Aktürk A.** (2020). Nanocomposite Scaffolds Containing Metal Nanoparticles
Tez No.: 649073 Ulusal Tez Merkezi | (yok.gov.tr)
- [97] **Liu F., Qin B., Linghao O., Song R.** (2009). Novel starch/chitosan blending membrane: Antibacterial, permeable and mechanical properties
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.03.021>
- [98] **Zarei A., Ghaffarian V.** (2013). Preparation and Characterization of Biodegradable Cellulose Acetate-Starch
<https://doi.org/10.1080/03602559.2012.752831>
- [99] **Soni R., Asoh T.** (2020). Suda yüksek mekanik mukavemet ve dayanıklılığa sahip selüloz nanofiber takviyeli nişasta membranı Hiroshi Uyama
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116203>
- [100] **AmbreJyoti P., DhopteKiran B., NemadeParag R.** (2019). High flux hyperbranched starch-graphene oxide piperazinamide composite nanofiltration membrane
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103300>
- [101] **Rausch K. D.** (2002). Front End to Backpipe: Membrane Technology in the Starch Processing Industry
[https://doi.org/10.1002/1521-379X\(200207\)54:7<273:STAR2222273>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1521-379X(200207)54:7<273:STAR2222273>3.0.CO;2-%23) AID-

- [102] **Reeves A. R., Wang G. R., Salyers A. A.** (1997). Characterization of four outer membrane proteins that play a role in utilization of starch by *Bacteroides thetaiotaomicron*
<https://doi.org/10.1128/jb.179.3.643-649.1997>
- [103] **Chen P., Kuo T., Kuo J., Tseng Y., Wang D., Lai J., Hsieh H.** (2010). Novel chitosan–pectin composite membranes with enhanced strength, hydrophilicity and controllable disintegration
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.06.057>
- [104] **Bernabé P., Peniche C., Argüelles-Monal W.** (2005). Swelling behavior of chitosan/pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking, *Polymer Bulletin* volume 55, pages 367–375
<https://doi.org/10.1007/s00289-005-0439-5>
- [105] **Pasini Cabello S. D., Ochoa N.A., Takara E.A., Mollá S., Compañ V.** (2017) Influence of Pectin as a green polymer electrolyte on the transport properties of Chitosan-Pectin membranes
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.061>
- [106] **Ogawa S., Eric A., Decker D., McClements J.** (2004). Production and Characterization of O/W Emulsions Containing Droplets Stabilized by Lecithin–Chitosan–Pectin Multilayered Membranes
<https://doi.org/10.1021/jf034436k>
- [107] **Muñoz-Almagro N., Prodanov M., Wilde P. J., Villamiel M., Montilla A.** (2020). Obtainment and characterisation of pectin from sunflower heads purified by membrane separation techniques Author links open overlay panel
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126476>
- [108] **Li Y., Jia H., Cheng Q., Tava F., Jiang Z.** (2011). Sodium alginate–gelatin polyelectrolyte complex membranes with both high water vapor permeance and high permselectivity Author links open overlay panel
<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2011.03.058>
- [109] **Listiaria K., Chun W., Güneş D. D., Leckie J. O.** (2009). Fouling mechanism and resistance analyses of systems containing sodium alginate, calcium, alum and their combination in dead-end fouling of nanofiltration membranes <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2009.08.010>

- [110] **Gao X., Guo C., Hao J., Zhao Z., Long H., Li M.** (2020). Adsorption of heavy metal ions by sodium alginate based adsorbent-a review and new perspectives
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.046>
- [111] **Bhat S. D., Aminabhavi T. M.** (2006). Novel sodium alginate–Na⁺MMT hybrid composite membranes for pervaporation dehydration of isopropanol, 1,4-dioxane and tetrahydrofuran Author links open overlay panel
<https://doi.org/10.1016/j.seppur.2005.12.025>
- [112] **Lan W., He L., Liu Y.** (2018). Preparation and Properties of Sodium Carboxymethyl Cellulose/Sodium Alginate/Chitosan Composite Film by
<https://doi.org/10.3390/coatings8080291>
- [113] **Bittencourt C., Farias E., Bezerra C., Vêras L. Silva V., Costa C.** (2016). Immobilization of cationic antimicrobial peptides and natural cashew gum in nanosheet systems for the investigation of anti-leishmanial activity
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.10.059>
- [114] **Araruna F., Oliveira T., Quelemes P., Nobre A., Plácido A., Vasconcelos A., Mafud A., Almeida M.** (2020). Antibacterial application of natural and carboxymethylated cashew gum-based silver nanoparticles produced by microwave-assisted synthesis
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115260>
- [115] **Pacheco G., Nogueira C., Meneguín A., Trovatti E., Silva A., Machado R., Ribeiro S., Filho E.** (2017). Development and characterization of bacterial cellulose produced by cashew tree residues as alternative carbon source
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.05.026>
- [116] **Hasnain M., Rishishwar P., Rishishwar S., Ali S., Nayak A.** (2018). Extraction and characterization of cashew tree (*Anacardium occidentale*) gum; use in aceclofenac dental pastes
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.133>
- [117] **Iqbal H., Ishfaq M., Wahab A., Abbas M., Ahmad L., Rehman A., Zakir M.** (2016). Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review
[https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(15\)60975-6](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(15)60975-6)

- [118] **Laubach J., Joseph M., Brenza T., Gadhamshetty V., Sani R.** (2021). Exopolysaccharide and biopolymer-derived films as tools for transdermal drug delivery.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.027>
- [119] **Kumar N.** (2019). Polysaccharide-based component and their relevance in edible film/coating: a review.
<https://doi.org/10.1108/NFS-10-2018-0294>
- [120] **Hüseyinzade S., Nazari H., Esmaeili E., Hatamie S.** (2021). Polyethylene glycol triggers the anti-cancer impact of curcumin nanoparticles in sw-1736 thyroid cancer cells.
<https://doi.org/10.1007/s10856-021-06593-9>
- [121] **Asad A., Hamid S., Qamar K.** (2018). Effect of Lead Acetate on Basement Membrane of Seminiferous Tubules of Adult Rat Testis and Protective Effects of Ficus Carica: A Histological Study Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2018, Vol. 28 (10): 731-734
<https://www.cpsp.edu.pk/jcpsp.pk/archive/2018/Oct2018/02.pdf>
- [122] **Solomon A., Golubowicz S., Yablowicz Z., Bergmann M., Grosman S., Altman A., Kerem Z., Flaishman M.** (2010). Protection of Fibroblasts (NIH-3T3) against Oxidative Damage by Cyanidin-3-rhamnoglucoside Isolated from Fig Fruits (Ficus carica L.)
<https://doi.org/10.1021/jf100122a>
- [123] **Gholami M., Rahemi M., Rastegar S.** (2012). Use of rapid screening methods for detecting drought tolerant cultivars of fig (Ficus carica L.)
<https://doi.org/10.1016/j.scienta.2012.05.012>
- [124] **Huang Y., Lu J., Xiao C.** (2007). Thermal and mechanical properties of cationic guar gum/poly (acrylic acid) hydrogel membranes
<https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2007.02.011>
- [125] **Bagal D., Karve M. S.** (2006). Entrapment of plant invertase within novel composite of agarose–guar gum biopolymer membrane
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.09.010>
- [126] **Mofradi M., Karimi H., Dashtian K., Ghaedi M.** (2021). Processing Guar Gum into polyester fabric based promising mixed matrix membrane for water treatment.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116806>

- [127] **Xu Y., Tong X., Wu Y., Wang H., Ikuno N., Hu H.** (2022). Comparison of the reverse osmosis membrane fouling behaviors of different types of water samples by modeling the flux change over time
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133217>
- [128] **Katiyar V.** (2021) Studies on Development of Functionalized Biopolymeric Nanocomposite Based Edible Nanocoating on Food Products and Sustainable Secondary Packaging Ghosh, Tabli
<http://gyan.iitg.ernet.in/handle/123456789/1963>
- [129] **Bostanudin M., Salam A., Mahmood A., Arafat M., Kaharudin A., Sahudin S., Lazim A., Azfaralariff A.** (2021). Formulation and In-Vitro Characterisation of Cross-Linked Amphiphilic Guar Gum Nanocarriers for Percutaneous Delivery of Arbutin
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.014>
- [130] **Račić A., Čalija B., Milić J., Dukovski B., Lovrić J., Dobričić V., Micov A., Vuković M., Stepanović-Petrović R., Krajišnik D.** (2021). Formulation of olopatadine hydrochloride viscous eye drops physicochemical, biopharmaceutical and efficacy assessment using in vitro and in vivo approaches
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105906>
- [131] **Aguiar M., Lima R., Avendaño A., Carvalho M. S.** (2021). Cob-2021-0374 Controlled Release Of The Inner Content Of Gellan Gum Microcapsules Using Temperature As The Trigger Mechanism
DOI:10.26678/ABCM.COBEM2021.COB2021-0374
- [132] **Liu, X.** (2021). Design, development and characterisation of a building integrated photovoltaic smart window system for electricity generation and adaptive daylighting control
<http://eprints.nottingham.ac.uk/id/eprint/66354>
- [133] **Sonam, Jain N., Banveer J.** (2021). Formulation, Development and Evaluation of Gastroretentive Sustained Release Tablets of Lansoprazole Using Natural Polymer
<https://doi.org/10.22270/jddt.v11i5-S.5087>
- [134] **Zülkipli N., Khalik W., Ariffin M., Aboul-Enein H., Yahaya N., Kamaruzaman S., Loh H.** (2021). Multiwalled Carbon Nanotubes-Encapsulated Gellan

Gum Membrane for Micro-Solid Phase Extraction of Selected Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Environmental Water and Beverages
<https://doi.org/10.1007/s10337-021-04102-2>

- [135] **Federico S.** (2021). Advanced electrospun matrices based on polysaccharide derivatives for applications in regenerative medicine
<http://hdl.handle.net/10447/521949>
- [136] **Lee Y., Dean G., Gilchrist E., Tsai A., Haughn G.** (2021). Asymmetric distribution of extracellular matrix proteins in seed coat epidermal cells of *Arabidopsis* is determined by polar secretion
<https://doi.org/10.1002/pld3.360>
- [137] **Zaheer M., Rehman S., Khan S., Shahid S., Rasheed A., Naz R., Sajjad M.** (2021). Characterization of new COBRA like (COBL) genes in wheat (*Triticum aestivum*) and their expression analysis under drought stress
<https://doi.org/10.1007/s11033-021-06971-0>
- [138] **Zanotti A., Fernandes V., Azevedo A., Meira R.** (2021). Leaf and sepal colleters in *Calolisianthus speciosus* Gilg (Gentianaceae): a morphoanatomical comparative analysis and mechanisms of exudation
<https://doi.org/10.1590/0102-33062020abb0424>
- [139] **Krespach M., Stroe M., Flak M., Brakhage A.** (2021). Bacterial marginolactones trigger formation of algal gloeocapsoids, protective aggregates on the verge of multicellularity
<https://doi.org/10.1073/pnas.2100892118>
- [140] **Palechor-Trochez J., Ramírez-Gonzales G., Villada-Castillo H., Solanilla-Duque J.** (2021). A review of trends in the development of bionanocomposites from lignocellulosic and polyacids biomolecules as packing material making alternative: A bibliometric analysis
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.003>
- [141] **Souza C., Souza C., Mogharbel B., Irioda A., Franco C., Sierakowski M., Carvalho K.** (2020). Nanostructured Cellulose–Gellan–Xyloglucan–Lysozyme Dressing Seeded with Mesenchymal Stem Cells for Deep Second-Degree Burn Treatment
<https://doi.org/10.2147/IJN.S289868>

- [142] **Meng X., Wang F., Meng S., Wang R., Mao Z., Li Y., Yu M., Wang X., Zhao Q.** (2021). Novel Surrogates for Membrane Fouling and the Application of Support Vector Machine in Analyzing Fouling Mechanism
<https://doi.org/10.3390/membranes11120990>
- [143] **Nguyen T., Huu T., Vinh T., Thanh N.,** (2021). Effects of Xanthan Gum, Carboxymethyl Cellulose, and Gum Arabic on the Properties of Bean Powder-Based Biofilms
<https://doi.org/10.3303/CET2189102>
- [144] **Xu Y. Tong X. Wu Y., Wang H., Ikuno N., Hu H. (2022).** Comparison of the reverse osmosis membrane fouling behaviors of different types of water samples by modeling the flux change over time
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133217>
- [145] **Sonam, Jain N., Banveer J.** (2021). Formulation, Development and Evaluation of Gastroretentive Sustained Release Tablets of Lansoprazole Using Natural Polymer
<https://doi.org/10.22270/jddt.v11i5-S.5087>
- [146] **Cesur S., Köroğlu C., Sırma B.** (2016) Kitosan,  zellikleri, üretimi ve uygulama alanları
<https://www.plastik-ambalaj.com/tr/plastik-ambalaj-makale/1921-kitosan-ozellikleri-ueretimi-ve-uygulama-alanlar>
- [147] **Tadakamadla J., Boccalari E., Maspero C.** (2021) 189-192 antimicrobial potential of a gel containing hydrogen peroxide and hyaluronic acid
<http://dx.doi.org/10.52547/ppj.25.3.189>
- [148] **Kepsutlu A.** (2008) Piroksikam Etkin Maddesi  eren Mukoadezif Bukal Tabletlerde  n Formülasyon  alışmaları ve In Vivo Değerlendirilmesi
<http://hdl.handle.net/20.500.12575/37048>
- [149] **Gohil J. M., Bhattacharya A., Ray P.** (2006). Studies on the Cross-linking of Poly (Vinyl Alcohol), Journal of Polymer Research. 13 13: 161–169
<https://doi.org/10.1007/s10965-005-9023-9>
- [150] **S ylemez E.** (2016). Polivinil Alkol-Polietilenimin (Pva-Pei) Kompozit Nanoliflerin Elektrosplinleme Y ntemi ile  retimi, Karakterizasyonu ve  eşitli Kullanım Alanlarına Uygulanması.
http://cdn.hitit.edu.tr/fbe/files/39549_170327180257.pdf

- [151] **Salem M., Rohani S., Gillies E.** (2014). Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches to cancer cell delivery, *Rsc Advances*. 4 10815-10829
<https://doi.org/10.1039/C3RA46396F>
- [152] **Iqbal D.N., Tariq M., Khan S.M., Gull N., Iqbal S. S., Aziz A., Nazir A., Iqbal M.** (2019). Synthesis and characterization of chitosan and guar gum based ternary blends with polyvinyl alcohol, *Int. J. Biol. Macromol.* 143 (2020) 546 -554
DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.12.043
- [153] **Senturk B. H., Macias, E.C., Kung, H. J., Muratoglu, K. O.** (2009). Poly(vinylalcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute. *Biomaterials*, 30, 589–596, 2009.
DOI:10.1016/j.biomaterials.2008.10.010
- [154] **Bhunia, T., Giri, A., Nasim, T., Chattopadhyay, D., Bandyopadhyay, A.** (2013). Uniquely different PVA-xanthan gum irradiated membranes as transdermal diltiazem delivery device. *Carbohydrate Polymers*, 95, 252–261, 2013
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.02.043>
- [155] **Stöhr O., Winsberg, J., Ritter, H.,** A Poly (vinyl alcohol)- graft -Copolyester: Synthesis of a Novel Graft Copolymer Containing Adamantane Moieties as Guest for Cyclodextrin. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 214, 1445–1451, 2013.
<https://doi.org/10.1002/macp.201300259>
- [156] **Hudson, S.** (2011). Structure and Strength: Anisotropic Polyvinyl Alcohol Hydrogels and Spider Mite Silk Fibres. PhD thesis. The School of Graduate and Postdoctoral Studies The University of Western Ontario London, Ontario, Canada, 2011
<https://ir.lib.uwo.ca/etd/185>
- [157] **Ronaugh, R.L., Stewart, R.F.** (1985). Methods for in vitro percutaneous absorption studies: IV: the flow-through diffusion cell. *J. Pharm. Sci.*, 74 (1): 64-67.
DOI: 10.1002/jps.2600740117

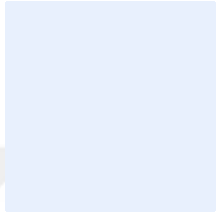
- [158] **Yüksel A.** (1992). Değişik Sıvıglardan Diklofenak Sodyumun Salımının ve In Vivo Perkütan Absorpsiyonunun İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
<https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/81206>
- [159] **Kazan H.** (2017) Sıcaklığa Duyarlı Poli (Vinil Alkol) –aşı–Poli (N, N– Dietilakrilamid) Membranların Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Flurbiprofen Geçişinin İncelenmesi
Tez No: 476569 Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa (yok.gov.tr)
- [160] **KADIOĞLU D. G.** (2014) KUANTUM NOKTACIKLARININ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILMASI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR
<https://docplayer.biz.tr/57642181-T-c-gazi-universitesi-saglik-bilimleri-enstitusu-farmasotik-teknoloji-ana-bilim-dali.html>
- [161] **Çamur M., Durmuş M., Bulut M.** (2011). Synthesis, characterization and comparative studies on the photophysical and photochemical properties of metal-free and zinc (II) phthalocyanines with phenyloxyacetic acid functionalities
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.04.044>
- [162] **Erol Ü. H.** (2016). Polimerik Blend Nanokürelerin Hazırlanması ve İn Vitro İlaç Geçiş Özelliklerinin İncelenmesi
<https://hdl.handle.net/20.500.12587/16360>
- [163] **Cui Z., Zheng Z., Lin L., Si J., Wang Q., Peng X., Chen W.** (2017). Electrospinning and crosslinking of polyvinyl alcohol/chitosan composite nanofiber for transdermal drug delivery
<https://doi.org/10.1002/adv.21850>
- [164] **Yetiz E.** (2009) Gözenekli Hidroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi
<http://dspace.yildiz.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/1/5131/0041625.pdf>
- [165] **Kızılhan, E.** (2022) Kontrollü ilaç salımı için hidrojel ve organojel hibrit materyallerin hazırlanması ve karakterizasyonu.
<http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/handle/11499/45681>
- [166] **Zhan X., Tang G., Chen S., Mao Z.** (2006). A new copolymer membrane controlling clonidine linear release in a transdermal drug delivery system
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.031>
- [167] **Carmona-Moran C. A., Zangorodnya O., Penman A. D., Kharlampieva E., Wick T. M.** (2016). Development of gellan gum containing formulations

for transdermal drug delivery: Component evaluation and controlled drug release using temperature responsive nanogels.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.062>

- [168] **Rachakonda V. K., Yerramsetty K. M. Madihally S. V., Robinson Jr J, Gasem K.** (2008). Screening of Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Using Electrical Resistance of Skin 2697–2704 (2008). DOI:10.1007/s11095-008-9696-y
- [169] **Wu X., Branford-White C. J., Zhu L., Chatterton N. P., Yu D.** (2010). Ester prodrug-loaded electrospun cellulose acetate fiber mats as transdermal drug delivery systems 2403–2411 (2010). Doi: 10.1007/s10856-010-4100-y.
- [170] **Jain A. K., Thomas S. N., Panchangnula R.** (2002). Transdermal drug delivery of imipramine hydrochloride.: I. Effect of terpenes
[https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(01\)00524-7](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(01)00524-7)
- [171] **Hadgraft J.** (1999) Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery
[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00095-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00095-2)

ÖZGEÇMİŞ

Tez yazarının özgeçmişi verilir. Adı ve soyadı, lisans, yüksek lisans ve doktora bilgileri bu bölümde verilmelidir

Kişisel Bilgiler		
Adı Soyadı	Havva SARI	
Doğum Yeri		
Doğum Tarihi		
Uyruğu	T.C	
Telefon		
E-Posta Adresi		
Web Adresi		

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İnönü Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	2015

Yüksek Lisans	
Üniversite	Kırklareli Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya
Programı	Yüksek Lisans

Doktora	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Program Adı	

Makale ve Bildiriler
Baran, E., Sarı, H., Kurşun Baysak, F. & Çamur Demir, M. (2022) Application Of Phthalocyanine Compounds In Transdermal Drug Release Systems, <i>2nd International Natural Science, Engineering And Material Technologies Conference</i> , Türkiye: Eylül 15-17.