



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İYON DEĞİŞTİRİCİ KOMPLEKS İÇEREN ORAL STRİP
DOZAJ FORMLARI ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Rabia AKMAN

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi: Özge İNAL

ANKARA

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İYON DEĞİŞTİRİCİ KOMPLEKS İÇEREN ORAL STRİP
DOZAJ FORMLARI ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Rabia AKMAN

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Özge İNAL

ANKARA
2019

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İYON DEĞİŞTİRİCİ KOMPLEKS İÇEREN ORAL STRİP DOZAJ FORMLARI ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rabia Akman

Tarih: 09.08. 2019

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında
RABIA AKMAN tarafından hazırlanan
“İYON DEĞİŞTİRİCİ KOMPLEKS İÇEREN ORAL STRİP DOZAJ FORMLARI
ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY
BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09.08.2019

Prof. Dr. Nurten ÖZDEMİR
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Sibel İlbasmış Tamer
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Özge İnal
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	ix
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xiii
Çizelgeler	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. İyon Değişim Reaksiyonu	2
1.1.1. Donan Potansiyeli	2
1.1.2. Reaksiyon Hızı ve Kinetiği	3
1.2. İyon Değiştirici Materyaller	4
1.2.1. Tanım	5
1.2.2. İyon Değiştiricilerin Genel Özellikleri	5
1.2.3. İyon Değiştirici Materyallerin Sınıflandırılması	5
1.2.3.1. İyon Değiştirici Reçineler	6
1.2.3.1.1. Katyon Değiştirici Reçineler	8
1.2.3.1.2. Anyon Değiştirici Reçineler	9
1.2.3.2. İyon Değiştirici Reçinelerin Karakterizasyonu	10
1.2.3.3. İyon Değiştirici Reçinelerin Performansını Etkileyen Faktörler	11
1.2.3.4. İyon Değiştiricilere Etkin Madde Yüklenmesi	12
1.2.3.4.1. İyon Değiştiriciye Etkin Madde Yüklenmesinde Etkili Faktörler	14
1.2.3.5. İyon Değiştirici Reçinelerin Farmasötik Uygulamaları	19
1.2.3.6. İyon değiştirici Reçine İçeren Ticari İlaç Örnekleri	22
1.3. AIDS	23
1.3.1. AIDS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	24
1.3.1.1. DİDANOZİN (2'3'-Dideoksiinozin)	25
1.3.1.1.1. Formülü	25
1.3.1.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri	25

1.3.1.1.3. Analiz Yöntemleri	25
1.3.1.1.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri	26
1.3.1.1.5. Didanozinin Ticari Müstahzarları ve Didanozin ile Yapılan Çalışmalar	27
1.4. Oral Strip (Oral Film)	28
1.4.1. Oral Film Hazırlanmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler	29
1.4.1.1. Polietilenoksit	31
1.4.2. Oral Film Hazırlama Metotları	35
1.4.3. Oral Filmler Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Çalışmaları	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Gereçler	39
2.1.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
2.1.2. Deneylerde Kullanılan Araçlar	40
2.1.3. Deneylerde Kullanılan Tampon Çözeltiler	41
2.2. Yöntemler	41
2.2.1. Etkin Maddenin Üzerinde Yapılan Çalışmalar	41
2.2.1.1. Etkin Maddenin Tuz Formunun Oluşturulması	41
2.2.1.2. Etkin Maddenin XRD Spektrumunun Belirlenmesi	42
2.2.1.3. Etkin Maddenin DSC Spektrumunun Belirlenmesi	42
2.2.1.4. Etkin Maddenin FTIR Spektrumunun Belirlenmesi	43
2.2.1.5. Etkin Maddenin SEM Görüntülerinin Belirlenmesi	43
2.2.1.6. Etkin Maddenin UV Spektrumlarının Belirlenmesi	43
2.2.1.6.1. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması	44
2.2.1.6.2. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Kalibrasyonun Analitik Validasyonu	45
2.2.1.7. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak UV Spektrumlarının Doğrulanması ve Salım ortamındaki Stabilitésinin İncelenmesi	47
2.2.2. Reçine Üzerinde Yapılan Çalışmalar	48
2.2.2.1. Reçinelerin Partikül Boyut ve Dağılımlarının İncelenmesi	48
2.2.2.2. Reçinelerin SEM Görüntülerinin İncelenmesi	49
2.2.2.3. Reçinelere Etkin Madde Yüklemesine Yönelik Çalışmalar	49

2.2.2.3.1. Reçinelerin aktivasyonu	49
2.2.2.3.2. Reçine-Etkin Madde Komplekslerinin (Rezinat) Hazırlanması	50
2.2.2.4. Rezinatlar Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Testleri	50
2.2.2.4.1. Ortam pHsının kontrolü	50
2.2.2.4.2. Zeta Potansiyel Değerlerinin Ölçülmesi	50
2.2.2.4.3. FTIR Spektrumlarının Belirlenmesi	51
2.2.2.4.4. SEM Görüntülerinin Belirlenmesi	51
2.2.2.4.5. Rezinatlara Etkin Madde Yükleme Kapasitesinin İncelenmesi	51
2.2.3. Oral Strip (Oral Film) Formülasyonları Üzerinde Yapılan Çalışmalar	52
2.2.3.1. Oral Filmlerin Hazırlanması	52
2.2.3.2. Oral Filmler Üzerinde Yapılan Kontroller	54
2.2.3.2.1. Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerinin İncelenmesi	54
2.2.3.2.2. Filmlerin Kalınlık ve Ağırlık Sapmalarının İncelenmesi	54
2.2.3.2.3. Filmlerin Dağılma Sürelerinin İncelenmesi	55
2.2.3.2.4. Filmlerin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi	56
2.2.3.3. Oral Filmlere Rezinat Eklenmesi	56
2.2.3.4. Rezinat İçeren Oral Film Üzerinde Yapılan Kontroller	58
2.2.3.4.1. Final Filmin Hazırlanmasında Kullanılan Çözeltinin Reolojik Özelliklerinin Belirlenmesi	58
2.2.3.4.2. XRD Spektrumunun Belirlenmesi	58
2.2.3.4.3. DTA Spektrumların Belirlenmesi	58
2.2.3.4.4. SEM Görüntülerinin Belirlenmesi	58
2.2.3.4.5. Temas Açılarının İncelenmesi	60
2.2.3.4.6. Nem İçeriklerinin İncelenmesi	60
2.2.3.4.7. Dağılma Sürelerinin İncelenmesi	60
2.2.3.4.8. Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi	61
2.2.3.4.9. Final Üründen Etkin Madde Salım Profillerinin İncelenmesi	61
3. BULGULAR	63
3.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	63
3.1.1. Etkin Maddenin XRD Spektrumu	63
3.1.2. Etkin Maddenin DSC Spektrumu	63

3.1.3. Etkin Maddenin FTIR Spektrumu	64
3.1.4. Etkin Maddenin SEM Görüntüleri	65
3.1.5. Etkin Maddenin UV Spektrumları	66
3.1.5.1. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Kalibrasyonu	66
3.1.5.2. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Kalibrasyonunun Validasyonu	69
3.1.6. Etkin Maddenin HPLC Spektrumu ve HPLC Analiz Yöntemi Kullanılarak Salım Ortamında Stabilitesinin İncelenmesi	73
3.2. Reçine Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	74
3.2.1. Reçinelerin Partikül Boyut ve Dağılımlarına Ait Bulgular	74
3.2.2. Reçinelerin SEM Görüntülerine Ait Bulgular	75
3.2.3. Reçinelere Etkin Madde Yüklemesine Yönelik Çalışmalar	77
3.2.3.1. Ortam pH sına Ait Bulgular	77
3.2.3.2. Zeta Potansiyel Değerlerine Ait Bulgular	77
3.2.3.3. Rezinatların FTIR Spektrumlarına Ait Bulgular	78
3.2.3.4. Rezinatların SEM Görüntülerine Ait Bulgular	79
3.2.3.5. Rezinatlarda Etkin Madde Yükleme Kapasitesine Ait Bulgular	80
3.3. Oral Strip Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	81
3.3.1. Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular	81
3.3.2. Filmlerin Kalınlık ve Ağırlık Sapmasına Ait Bulgular	82
3.3.3. Filmlerin Dağılma Sürelerine Ait Bulgular	83
3.3.4. Filmlerin Mekanik Özelliklerine Ait Bulgular	83
3.3.5. Rezinat İçeren Oral Filmlere Ait Bulgular	85
3.3.5.1. Final Ürünün Hazırlanmasında Kullanılan Çözeltinin Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular	85
3.3.5.2. Final Ürünün XRD Spektumuna Ait Bulgular	86
3.3.5.3. Final Ürünün DTA Spektrumuna Ait Bulgular	87
3.3.5.4. Final Ürünün SEM Görüntülerine Ait Bulgular	88
3.3.5.5. Final Ürünün Temas Açıklarına Ait Bulgular	89
3.3.5.6. Final Ürünün Nem İçeriklerine Ait Bulgular	89
3.3.5.7. Final Ürünün Dağılma Sürelerine Ait Bulgular	89
3.3.5.8. Final Ürünün Mekanik Özelliklerine Ait Bulgular	90
3.3.5.9. Final Üründen Etkin Madde Salımına Ait Bulgular	91

4. TARTIŞMA	92
4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	92
4.2. Reçine ve Rezinat Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	97
4.3. Oral Filmlerin Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	100
4.3.1. Rezinat İçermeyen Oral Filmlerin Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	100
4.3.2. Rezinat İçeren Oral Filmlerin Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	103
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	109
ÖZET	110
SUMMARY	111
KAYNAKLAR	112
ÖZGEÇMİŞ	117

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bölümünde yapılmıştır.

Tez çalışmam boyunca her zaman bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, hiçbir yardımı benden esirgemeyen, sürekli motive eden, kendisinden çok şey öğrendiğim ve çok sevdiğim benim için yeri çok özel olan danışman hocam Sn Dr. Öğr. Üyesi Özge İnal'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı Farmasötik Teknoloji kürsüsünde görevli olan tüm saygı değer hocalarıma ve asistanlarına,

Temas açısı çalışmalarında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalına ve Araş. Gör. Sinem Saar'a,

FTIR spektrumlarımızı çeken ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Ecz. Kayhan Bolelli'ye çok teşekkür ederim.

Laboratuvarda birlikte vakit geçirdiğimiz ve birbirimizi motive ettiğimiz tüm yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayallerimin peşinden gitmem konusunda bana her zaman destek olan, motive eden sevgili eşime; her zaman yanımda olan ve yardımını esirgemeyen beni cesaretlendiren sevgili anneme ve onlardan çaldığım vakitle hazırladığım bu tezte bana en büyük anlayışı gösteren çocuklarıma sonsuz teşekkürler.

Ecz. Rabia Akman

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
°C	Santigrad derece
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome; Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
CG	Amberlit CG50
CH ₂ Cl	Metilen klorür
CMC	Karboksi metil selüloz
CO ₂	Karbondioksit
COOH	Karboksilik asit
cP	Centipoise
ddATP	Dideoksiadenozin trifosfat
DDI	Didanozin
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
Dv	Partikül hacmi
DVB	Divinil benzen
E%	Yüzde elongation (uzama)
EP	Avrupa Farmakopesi
FDA	Food Drug Administration
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
G'	Elastik modül (Loss modulus)

G''	Viskoz modül (Storage modulus)
GL	Gliserin
H	Hidrojen
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy; Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi
HCl	Hidroklorik asit
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü; Human Immunodeficiency Virus
HPC	Hidroksi propil selüloz
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografi
HPMC	Hidroksi propil metil selüloz
ICH	Uluslararası Harmonizasyon Kongresi
K	İyon değişim denge sabiti
L	Litre
LOD	Teşhis sınırı
LOQ	Tayin sınırı
meq	Miliekivalent
mg	Miligram
Mg	Magnezyum
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NaDDI	Sodyum didanozin
NaOH	Sodyum hidroksit

NH ₂	Amin
NR ₂	Tersiyer amin
NR ₃ ⁺	Tetraamonyum
OH	Hidroksil
PBS	Fosfat Tuz Tamponu
PEO	Polietilen oksit
PG	Propilen glikol
PO ₃	Fosfat
PO ₃ H ₂	Fosforik asit
PVA	Polivinil alkol
PVP	Polivinil pirolidon
RNA	Ribonükleik asit
RPM	Dakikada devir sayısı- revolutions per minute
SEM	Taramalı elektron mikroskobu- Scanning Electron Microscope
SO ₃ H	Sülfonik asit
TA	Triasetin
TEC	Trietil sitrat
TGA	Termal Gravimetrik Analiz
TS	Tensile strength; gerilme direnci
USP	Amerikan Farmakopesi
UV	Ultraviyole
WSR	Polyox WSR 301
XRD	X-Işını Kırınımı
YM	Young modulus (elastik modül)
λ _{max}	Maksimum absorbans

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Donan potansiyelinin şematik gösterimi (Zagorodni, 2007)	3
Şekil 1.2.	İyon değişim mekanizması (Zagorodni, 2007)	4
Şekil 1.3.	İyon değiştirici materyallerin çeşitli şekillerde sınıflandırmaları	6
Şekil 1.4.	Kuvvetli katyonik reçinenin sentezi	8
Şekil 1.5.	Kuvvetli Katyonik Reçinenin Şematik Çizimi (Wheaton, 2000).	8
Şekil 1.6.	Zayıf katyonik reçinenin sentezi	9
Şekil 1.7.	Anyonik reçinelerin sentezi	10
Şekil 1.8.	Didanozin kapalı formülü	25
Şekil 1.9.	Polietilen oksit sentezi (Ma ve ark., 2013)	31
Şekil 2.1.	Didanozin sodyum tuzu oluşumu	42
Şekil 2.2.	Reçine içermeyen filmlerin genel görünüşü	53
Şekil 2.3.	Brookfield DVII prime rotasyon viskozimetresi	54
Şekil 2.4.	Manesty tablet dağılma cihazı	55
Şekil 2.5.	a. TA.XT Texture Analyser cihazı ve b. Gerilme testlerinin şematik gösterimi	56
Şekil 2.6.	Rezinat içeren AMB-1 kodlu filmin genel görüntüsü	57
Şekil 2.7.	Rezinat içeren AMB-1 kodlu filmin SEM görüntüsü	59
Şekil 3.1.	Etkin madde didanozin (DDI) ve didanozin sodyum tuzu (NaDDI) XRD spektrumlarının karşılaştırılması	63
Şekil 3.2.	Etkin madde didanozin (DDI) ve didanozin sodyum tuzu (Na-DDI) (b) termogramlarının karşılaştırılması	64
Şekil 3.3.	Etkin madde didanozin (DDI) FTIR spektrumu	64
Şekil 3.4.	Didanozin sodyum tuzu (Na-DDI) FTIR spektrumu	65
Şekil 3.5.	Didanozin sodyum tuzu (Na-DDI) SEM görüntüleri; a. 20000 büyütme, b. 160000 büyütme	65
Şekil 3.6.	Didanozin sodyum tuzu UV spektrumları, a. pH 1,2; b. pH 7,4 0,1 N HEPES ve c. PBS 6,8 PBS UV spektrumu	66
Şekil 3.7.	pH 7,4 0,1 N HEPES Tampon Kalibrasyon Doğru ve Denklemi	67
Şekil 3.8.	pH 6,8 PBS Tampon Kalibrasyon Doğru ve Denklemi	68
Şekil 3.9.	pH 1,2 HCl Tampon Kalibrasyon Doğru ve Denklemi	68

Şekil 3.10.	pH 7,4 0,1 N HEPES Tampon Kalibrasyonuna Ait Doğrusallık ve Aralığı	69
Şekil 3.11.	pH 6,8 PBS Tampon Kalibrasyonuna Ait Doğrusallık ve Aralığı	70
Şekil 3.12.	pH 1,2, HCL Tampon Kalibrasyonuna Ait Doğrusallık ve Aralığı	70
Şekil 3.13.	Etkin madde didanozin (DDI) ve didanozin sodyum tuzu (Na-DDI_Na) HPLC spektrumlarının karşılaştırılması	74
Şekil 3.14.	pH 6,8 PBS salım ortamında etkin maddenin stabilitesi	74
Şekil 3.15.	Reçine partikül boyut ve dağılımına ait sonuçlar; A. Kuru haldeki Amberlit reçine, B. Rejenerasyon sonrası kuru haldeki Amberlit reçine, C. Amberlit reçine salım ortamında şişmeye uğradıktan sonra	75
Şekil 3.16.	Amberlit CG50 için SEM görüntüleri; a. 400 büyütme, b. 1300 büyütme, c. 10000 büyütme	76
Şekil 3.17.	Zeta potansiyel değişimleri; CG: Amberlit reçine, DDI: Didanozin, NaDDI: Didanozin sodyum tuzu, NaDDI-CG: didanozin sodium tuzu reçine kompleksi	78
Şekil 3.18.	Didanozin sodyum tuzu reçine kompleksi için FTIR spektrumu	78
Şekil 3.19.	NaDDI-Amberlit CG50 kompleksi için SEM görüntüleri; a. 40000 büyütme, b. 80000 büyütme	79
Şekil 3.20.	Polyox WSR 301 ve PEO çözeltilerine ait reogram	81
Şekil 3.21.	Filmlerin kalınlık ve ağırlık değerleri	82
Şekil 3.22.	Filmlerin dağılma süreleri	83
Şekil 3.23.	F2 kodlu filminden elde edilen gerilme direnci (tensile stress) grafiği	84
Şekil 3.24.	Final filmin hazırlanmasında kullanılan çözeltiye ait osilasyon grafikleri	85
Şekil 3.25.	Final filmin hazırlanmasında kullanılan çözeltiye ait reogramlar	86
Şekil 3.26.	A. Rezinat içermeyen, B. Rezinat içeren final filme ait XRD grafikleri	86
Şekil 3.27.	Rezinat içeren filme ait DTA grafiği	87
Şekil 3.28.	Rezinat içeren filmin SEM görüntüleri; a) filmin genel görüntüsü (x80 büyütme), b) film içindeki rezinata ait görüntü (x670 büyütme)	88
Şekil 3.29.	Final üründen NaDDI salım profili	89

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Tat maskelemede kullanılan bazı reçineler ve kullanıldıkları etkin madde örnekleri	19
Çizelge 1.2.	İyon değiştirici reçinelerin medikal uygulamaları	22
Çizelge 1.3.	Polietilen oksite ait fizikokimyasal özellikler	32
Çizelge 1.4.	Farklı Özelliklere Sahip Polietilen Oksit Tipleri	33
Çizelge 2.1.	HPLC analiz şartları	48
Çizelge 2.2.	Film içerikleri ve kullanım yüzdeleri	53
Çizelge 2.3.	AMB-1 kodlu filmin hazırlanmasında kullanılan karışım içerik ve miktarları	57
Çizelge 3.1.	NaDDI için UV spektrofotometre kullanılarak, pH 7,4 0,1 N HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında elde edilen kalibrasyon doğrularına ait parametreler	67
Çizelge 3.2.	NaDDI için UV spektrofotometre kullanılarak, pH 7,4 0,1 N HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında elde edilen kalibrasyonların doğrusallık ve aralık değerlerine ait parametreler	71
Çizelge 3.3.	pH 7,4 0,1 N HEPES Tampon kalibrasyonuna ait geri eldeler	71
Çizelge 3.4.	pH 6,8 PBS Tampon kalibrasyonuna ait geri eldeler	72
Çizelge 3.5.	pH 1,2 HCL Tampon kalibrasyonuna ait geri eldeler	72
Çizelge 3.6.	pH 7, 0,1 N 4 HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasına ait sonuçlar	72
Çizelge 3.7.	NaDDI:Amberlit (1:1; 10 mg) kullanılarak yapılan yükleme çalışmalarında yükleme üzerine hız ve sürenin etkisi	80
Çizelge 3.8.	Yükleme kapasitesi üzerine reçine ve etkin madde oranının etkisi	80
Çizelge 3.9.	Farklı konsantrasyonlara sahip polimer çözeltilerinin viskozite değerleri	82
Çizelge 3.10.	Filmlerin mekanik özellikleri	84
Çizelge 3.11.	Filmlere ait temas açısı değerleri	89

- Çizelge 3.12.** AMB-1 kodlu filme ait dağılma süreleri ve sırasıyla rezinat (Fboş), 90
plastizer (F1-AMB50) içermeyen ve rezinat miktarı azaltılmış
(Fboş-AMB10) filmler ile kıyaslanması
- Çizelge 3.13.** AMB-1 kodlu filme ait mekanik özellikler ve sırasıyla rezinat 90
(Fboş), plastizer (F1-AMB50) içermeyen ve rezinat miktarı
azaltılmış (Fboş-AMB10) filmler ile kıyaslanması
- Çizelge 3.14.** Bitmiş üründen pH 6,8 ortamında etkin madde çıkışına ait kinetik 92
veriler



1. Giriş

İyon değiştirici materyallerden farmasötik teknolojide çeşitli amaçlar için yararlanılmaktadır. Bunlar arasında kontrollü salım sağlamak, etkin maddenin gastrointestinal yol boyunca stabilitesini artırmak, ilacın raf ömrü boyunca stabilitesini korumak, acı tada sahip maddeler için tat maskelemek, ağızda hızlı dağılan dozaj şekillerinde süperdağıtıcı ajan olarak kullanılmak gibi değişik kullanım amaçları sayılabilir. Ayrıca iyon değiştirici reçinelerin etken madde olarak kullanımları da mevcuttur (Hänninen, 2008).

Didanozin HIV virüsünün neden olduğu AİDS hastalığının tedavisinde kullanılan antiretroviral bir maddedir. Antiretroviral etkin maddeler arasında görece düşük toksisitesine rağmen asidik pH'ya olan duyarlılığı nedeniyle mide ortamında indirgenir ve hipoksantin metabolitine dönüşür. Bu durum, bu etkin maddenin kullanım dozunun yüksek ve biyoyararlanımının az olması; sonuçta AİDS tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaması ile sonuçlanmaktadır.

Didanozinin ticari preparatları ya mide ortamının pH'sını yükselten sıvılar eşliğinde alınmaktadır ya da enterik kaplı olarak hazırlanmaktadır. Didanozinin günlük dozunun 125-400 mg arasında değiştiği ve biyoyararlanımının % 24 civarında olduğu bildirilmiştir. İyon değiştirici materyaller ile kompleks oluşturulması halinde bu etkin maddenin asit ortamda indirgenmesine neden olan kararsız yapı önlenabilir ve didanozin intestinal ortamda salım sağlayacak şekilde reçine içerisinde oral yoldan uygulanabilir.

Oral stripler (oral filmler) ağızda hızlı dağılmak ve su gerektirmeden uygulanmak üzere tasarlanmış, suda çözünen polimerler ile hazırlanan ince filmlerdir. Kullanıcıya kullanım ve taşıma kolaylığı sağlarlar. Pediatrik, geriatrik ya da mental rahatsızlığı olan, yatan hastalarda ilaç uygulanmasında avantajlı ilaç şekilleridir.

Bu çalışmanın amacı katyonik özellikli bir etkin madde olan didanozin ile zayıf asit özellikli iyon değiştirici reçine Amberlit CG-50 arasında bir iyon-etken madde

kompleksi hazırlamak ve bu kompleksten etkin maddenin mide ortamı yerine yüksek pH değerlerinde salım yapmasını sağlamaktır. Bu şekilde asit degradasyonuna karşı korunmuş olan etkin maddenin oral strip dozaj formu halinde sunulması planlanmıştır.

1.1. İyon Değişim Reaksiyonu

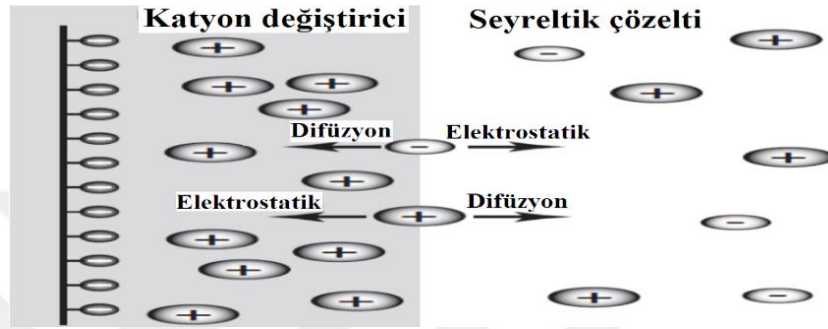
İyon değişim reaksiyonu, iyon değiştirici özelliği olan materyaldeki iyonlar ile sıvı faz arasında aynı yükteki mobil iyonların değişimidir (Hänninen, 2008). Bu reaksiyon seçici, tersinir ve stokiyometrik olarak gerçekleşmekte olup; elektro-nötralite gerekliliği nedeniyle iyon değiştirici materyal ve dış ortamda bulunan aynı valans, aynı miktar ve aynı yüke sahip iyonlar karşılıklı olarak yer değiştirir (Hänninen, 2008).

Anyonik ve katyonik iyonların değişim reaksiyonu hem elektrostatik etkileşim, hem de kimyasal etkileşimler sayesinde gerçekleşmekte olup, elektrostatik etkileşim elektrostatik partiyon katsayısı ile ifade edilirken; kimyasal etkileşim kimyasal partiyon katsayısı ile ifade edilir. İyon değişim denge sabiti (K) bu iki parametreye bağlıdır (Hänninen, 2008).

1.1.1. Donan Potansiyeli

İyon değiştirici bir madde farklı iyonları içeren bir elektrolit çözeltisi içine yerleştirildiğinde, iyon değiştirici üzerinde bulunan iyonlar dış faza doğru yönelmeye başlarken; dış ortamda bulunan iyonlar ise iyon değiştiriciye doğru yönelir. Böylece ortamda bir potansiyel farkı oluşur ki buna “Donan Potansiyeli” adı verilmektedir (Hänninen, 2008; Ramirez ve ark., 2002). Bu potansiyel fark sayesinde iyon değişim reaksiyonu başlar ve dengeye gelinceye kadar devam eder. Bu dengeye ise “Donan Dengesi” adı verilmektedir (Hänninen, 2008;). Donan Potansiyeli yüksek olduğunda etken madde ile iyon değiştirici arasındaki etkileşim yüksektir, bu durumda iyonun

ortama salımı zorlaşmaktadır. Dış ortamdaki iyon konsantrasyonu arttıkça donan potansiyeli değeri düşer ve bu durum iyon değişim reaksiyonunu iyonunun salındığı tarafa çekilmesine ve iyonun salımın kolaylaşmasına neden olur. Donan potansiyelinin etkilendiği faktörler arasında iyon değiştiricinin selektivitesi ve kapasitesi, iyon yükü ve ortam basıncı sayılabilir. Donan potansiyelinin şematik gösterimi Şekil 1.1. ile verilmiştir.



Şekil 1.1. Donan potansiyelinin şematik gösterimi (Zagorodni A.A., 2007,s:166)

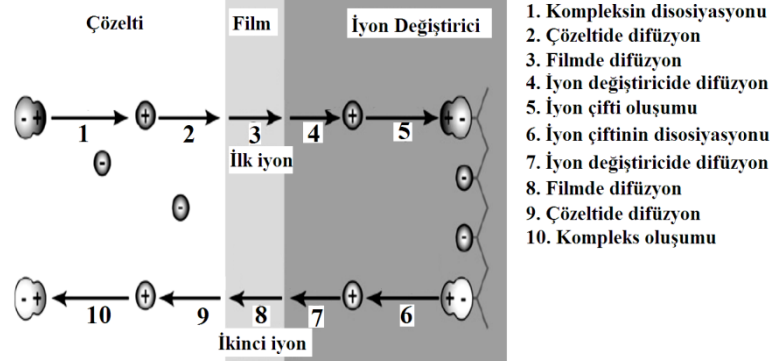
1.1.2. Reaksiyon Hızı ve Kinetiği

İyon değişim reaksiyonunun hızı birçok fiziko-kimyasal işleme bağlıdır ve bu faktörler tek tek ya da birlikte reaksiyonun hızını etkileyebilir (Harland, 1994, s:134). Bu faktörler:

1. Her iki fazdaki konsantrasyon gradienti
2. Her iki fazdaki elektiksel yük gradienti
3. Her iki fazdaki iyonik etkileşimler
4. İyon değiştiriciye bağlı özellikler
5. Her iki fazdaki kimyasal reaksiyonlar olarak sayılabilir.

Genel olarak iyon değiştirici sistemler iyon değiştirici materyal ve onu çevreleyen sulu çözülden oluşur. Bu iki majör fazın yanında iyon değiştiricinin yüzeyinde solüsyonun ince bir film tabakası oluşur ki bu tabakanın oluşması kaçınılmazdır. Oluşan bu film tabakasına *Nerst tabakası* adı verilir. Nerst

tabakasında oluşan difüzyon basitçe *film difüzyonu* olarak ifade edilir. İyon değişim mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1.2. İyon değişim mekanizması (Zagorodni, 2007, s:223)

Bu mekanizmada reaksiyon hızını en yavaş olan adım belirler. Film difüzyonu en yavaş adım olduğunda iyon değişim reaksiyonunun kinetiği sıvı –film difüzyon kontrollüdür. En yavaş adım iyon değişimi ise reaksiyon kimyasal reaksiyon kontrollüdür (Hänninen, 2008). Helfferich ve arkadaşları iyon değiştirici reçine parçacıklardan difüzyon hızını Nerst Plank denklemi ile bulmuş ve nonlinear difüzyon eşitliği ile çözümlenmişlerdir (Hatanaka ve ark., 2013).

1.2. İyon Değiştirici Materyaller

1.2.1. Tanım

İyon değiştiriciler; en yaygın tanımıyla değişebilen anyon ya da katyon taşıyan, katı ve suda çözünmeyen materyallerdir (Helfferich, 1995). Ozmotik olarak inerttirler yani buldukları fazdan başka bir faza geçemezler. İyon değiştiriciler asidik ya da bazik özellikte fonksiyonel gruplara sahip polimer matriks yapısındadırlar. Bu grupların tamamı asidik ya bazik özelliklerini kompanse edecek karşıt iyon (zıt yüklü) içerirler. İyon değiştiricilerin taşıdığı değişim yapabilen kısım olan ve fonksiyonel grubun zıt yükündeki karşıt yüklü iyonlara “*Counter-Ion*” adı

verilir. Karşıt iyonlar matriks yapının içinde serbestçe hareket edebilirler ancak bu durum aynı değeriğe sahip farklı iyonlar ile kompanse edilmelidir. “Co-Ion” ise fonksiyonel grup ile aynı yüke sahip fakat karşıt iyon ile zıt yüke sahip iyonlardır. (Zagorodni,2007, s:16).

1.2.2. İyon Değişiricilerin Genel Özellikleri

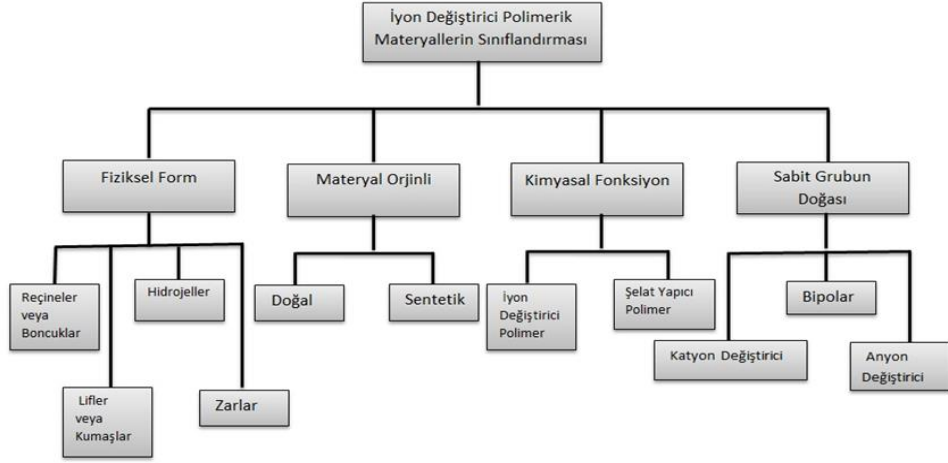
İdeal bir iyon değişiricinin sahip olması gereken özellikler aşağıda sıralanmıştır (Inamuddin, 2012, s:213):

1. Düzenli bir hidrofobik yapıya sahip olması ve bu yapının üretilebilir formda olması
2. Kontrol edilebilir ve etkin bir iyon değişim kapasitesine sahip olması
3. Değişimi hızlı şekilde yapabilmesi
4. Etkin bir yüzey alanına ve dar bir partikül boyut dağılımına sahip olmalı
5. Fiziksel stabilite (Mekanik dayanıklılık- Aşınmaya karşı direnç)
6. Kimyasal stabilite
7. Termal stabilite
8. Anyon ya da katyon değişirici olarak seçilebilmelidir.

İyon değişim kapasitesi iyon değişiricilerin en önemli özelliğidir ve kuru polimerin her ağırlık ünitesindeki bağlı yüklerin sayısının ölçümüdür. Genel olarak kuru iyon değişiricinin her bir gramı için miliekivalan olarak ifade edilir. Deneysel olarak bağlı iyonların HCl veya NaOH ile titrasyonu ile belirlenir (Inamuddin, 2012).

1.2.3. İyon Değişirici Materyallerin Sınıflandırılması

İyon değişirici materyallerin farklı özelliklerine göre sınıflandırılması aşağıdaki şekildedir (Şekil 1.3.) (Ramkumar ve Mukrejee, 2012):



Şekil 1.3. İyon değiştirici materyallerin çeşitli şekillerde sınıflandırmaları

Adam ve Holmes 1935 yılında fenol ve formaldehitten ilk sentetik iyon değiştiriciyi sentezlemişlerdir (Anand ve ark., 2001). Bu ürünler doğal iyon değiştiricilere göre yüksek mekanik dayanıklılık ve kimyasal stabiliteye sahip oldukları için teknik uygulamada daha çok kabul görmüşlerdir (Luca, 2000, s:1618).

İyon değiştirici fiberler ise, iyon değiştirici reçinelerin aksine çapraz bağlı olmayan polimerik yapıdadırlar ve bu sebeple taşıdıkları fonksiyonel grup yapının yüzeyinde yer alır. İyon değiştirici fiberler polietilen, polipropilen ya da viskoz yapılı suda çözünmeyen bir polimer zincir ve bu zincire kovalent bağ ile bağlanmış asidik ya da bazik özellikte bir fonksiyonel grup ve dengeleyici zıt yüklü iyondan oluşur. Fiberler çapraz bağlı olmadıkları için daha etkin iyon değiştirme özelliğine ve yükleme kapasitesine sahiptirler (Gao ve ark., 2014).

1.2.3.1. İyon Değiştirici Reçineler

İyon değiştirici reçineler matris denilen üç boyutlu, suda çözünmeyen polimerik bir iskelet ve aktif iyon grubu taşıyan fonksiyonel kısımdan oluşan küresel yapılardır (Guo ve ark., 2009). Yüksek ayırma kapasiteleri, yüksek iyon değiştirme hızları ve iyi elektriksel iletkenlikleri sebebiyle yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (Chen ve ark., 1996).

Reçinelerin fonksiyonel grupları polimer matriksine ekli, direk olarak polimer zincir bünyesinde ya da kısa zincirli hidrokarbon köprüleriyle bağlı halde bulunur (Zagorodni, 2007). DVB gibi çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılarak sentezlendikleri için kovalent çapraz bağlı haldedirler (Hänninen, 2008). Günümüzde kullanılan reçinelerin çoğu polistiren ya da polimetakrilit yapıdadır (Hänninen, 2008; Elder, 2005).

İyon değiştirici reçinenin yapısı ve porozitesi iskeletini oluşturan ana polimer yapının polimerizasyon koşulları ile ilgilidir. Porozite, yapının içine girebilecek iyon ve moleküllerin büyüklüklerini belirler ve bu difüzyon ve değişim hızına etkiler. Ayrıca polimerik yapı şişme ve seçiciliği de etkiler. Örneğin stiren yapılı jel reçineler stiren ve DVB kopolimerizasyonu ile hazırlanırlar ve bu yapılarda porozite ile DVB çapraz bağ arasında ters ilişki vardır. Jel resinler 10-15 Ångstrom por hacmine sahip olmaları sebebiyle mikroporozdurler. Makropor ya da makroretiküler reçineler ise jel yapıllara oranla çok fazla porözdürler ve por çaplara yüzlerce Ångstroma çıkabilmektedir. Yüzey alanları ise 500 m²/g ve daha fazlasına ulaşabilir. Makroporlu yapılar oldukça fazla çapraz bağ içerirler ve bu nedenle çok az şişme özellikleri sergilerler. Matriksin çapraz bağ oranının yüksek olması oksidatif stabilitesini artırmaktadır. Fakat aynı oranda çapraz bağ içeren makroporlu yapılar daha poröz ve daha fazla yüzey alanına sahip oldukları için jele oranla potansiyel oksidanlara maruz kalması çok daha yüksektir (Wheaton ve Lefevre, 2000).

Eczacılıkta kullanılan reçinelerin özellikleri aşağıda verilmiştir (Hughes L., 2005):

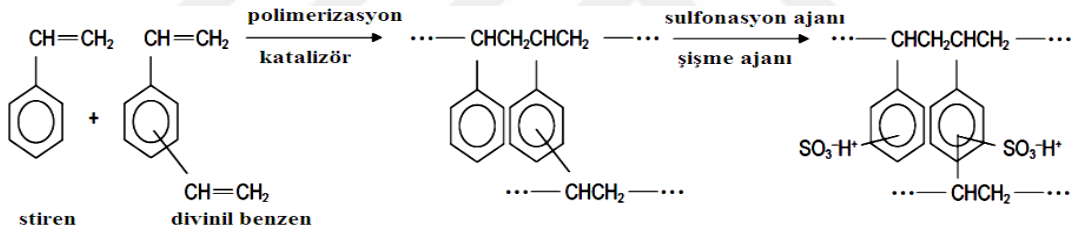
1. Akışkanlık özellikleri iyidir.
2. Partikül büyüklükleri 25-150 mikron arasındadır.
3. İyon ya da iyon gruplarını değiştirebilen fonksiyonel gruplar içerirler.
4. Hiçbir çözücü ve pH aralığında çözünmezler.
5. Vücut tarafından emilmezler.
6. Kesin bir molekül ağırlığına sahip değildirler.

İyon değiştirici reçineler pozitif veya negatif yüklü gruplar içerir ve bu özelliklerinden dolayı anyon ya da katyon değiştirici olarak sınıflandırılırlar (Guo ve

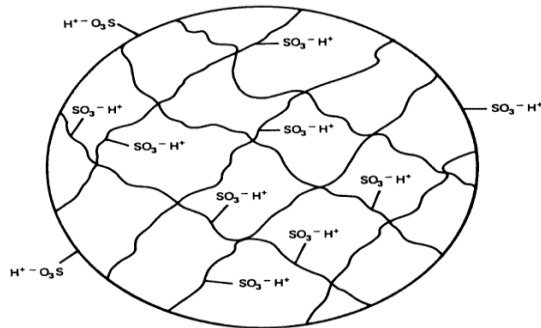
ark, 2009 ; Singh ve ark.,2007). Anyon değiştiriciler bazik özellikte fonksiyonel grup taşırken, katyon değiştiriciler asidik özellikte fonksiyonel gruplar taşırlar. Anyon ve katyon değiştirici reçineler içerdikleri fonksiyonel grubun özelliğine bağlı olarak zayıf ve kuvvetli olarak da ikiye ayrılırlar.

1.2.3.1.1. Katyon Değiştirici Reçineler

Zayıf katyon değiştirici reçineler akrilik yapıda iken kuvvetli katyonik reçineler stiren yapıdırlar (Harland, 1994). Yapılarında kuvvetli asit özelliğine sahip olanlar sülfonik asit (-SO₃H) fonksiyonel grubu içerirler ve bu sayede tüm pH aralıklarında iyonize olurlar. Kuvvetli katyonik reçineler stiren ve divinilbenzen kopolimerlerinin slfonlanmasıyla oluşurlar (şekil 1.4., şekil 1.5.) (Wheaton ve Lefevre, 2000; Ramkumar ve ark., 2012).



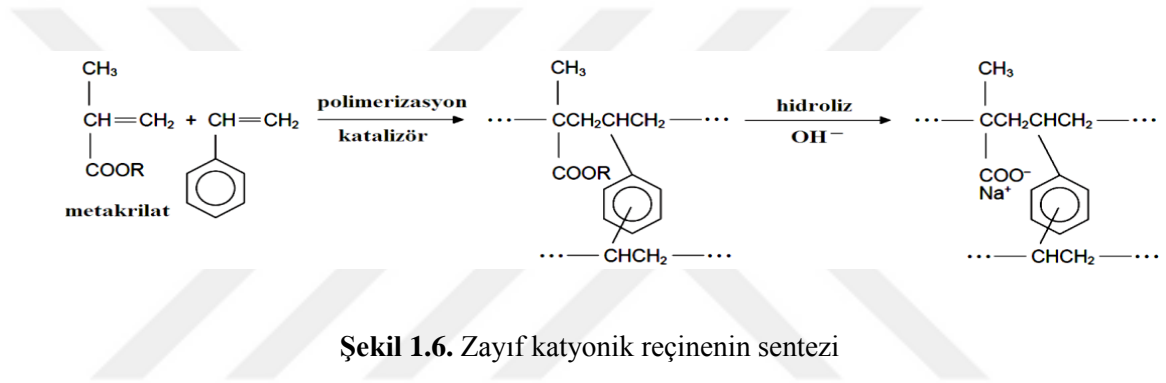
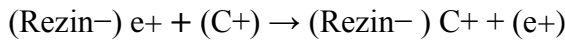
şekil 1.4. Kuvvetli katyonik reçinenin sentezi



şekil 1.5. Kuvvetli Katyonik Reçinenin şematik izimi (Wheaton, 2000).

Zayıf katyonik reçineler akrilik ya da metakrilik asidin DVB ile çapraz bağlanmasıyla elde edilirler (Şekil 1.6.) ve özelliklerini sahip oldukları fonksiyonel gruptan kazanırlar. Zayıf katyonik reçineler zayıf asit özelliğine sahip fonksiyonel gruplar olan fosforik asit ($-\text{PO}_3\text{H}_2$), karboksil grubu ($-\text{COOH}$) ve ($-\text{OH}$) fonksiyonel gruplarını içerirler. Sahip oldukları fonksiyonel grubun özelliğine bağlı olarak yüksek pH değerlerinde iyonize olabilirler.

Katyon değiştirme mekanizması, aşağıdaki reaksiyon ile açıklanabilir (Singh ve ark. 2007).



Şekil 1.6. Zayıf katyonik reçinenin sentezi

Zayıf katyon değiştirici reçineler hidrojen iyonuna yüksek afiniteye sahiptirler ve bu sayede kuvvetli asitler ile kolayca rejenere olurlar (Wheaton ve Lefevre, 2000).

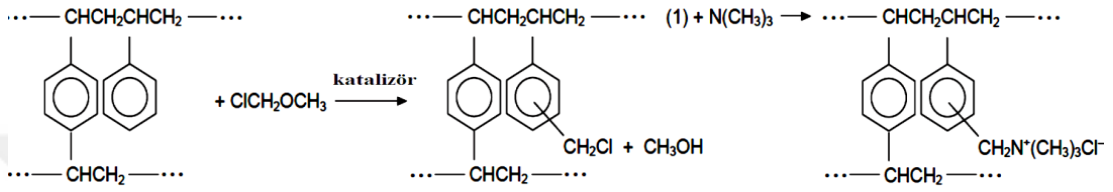
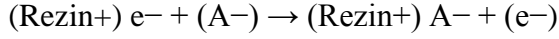
1.2.3.1.2. Anyon Değiştirici Reçineler

Bu tür reçineler, kendisini çevreleyen çözeltideki anyonlarla reaksiyona giren polielektrolitlerdir. Bu tip reçineler stiren-divinilbenzen kopolimerin içerdiği CH₂Cl grubuna klor metilasyonu ile benzen halkasından oluşturulurlar ve bu fonksiyonlu grup üzerinden trietilamin gibi bir amin ile reaksiyona girerler (Şekil 1.7.).

Kuvvetli bazik grup olarak tetraamonyum ($-\text{NR}_3^+$) ve tersiyer amin ($-\text{NR}_2$) gruplarını içerirler ve tıpkı kuvvetli bazlar gibi tüm pH aralıklarında iyonize olabilirler (Singh ve ark., 2007).

Sadece düşük pH değerlerinde iyonize olabilen zayıf bazik reçineler fonksiyonel grup olarak primer ve sekonder amin ($-\text{NH}_2$, $-\text{NRH}$) gruplarına sahiptirler.

Anyon değiştirme mekanizması, aşağıdaki reaksiyon ile açıklanabilir: (Singh ve ark., 2007)



Şekil 1.7. Anyonik reçinelerin sentezi

1.2.3.2. İyon Değiştirici Reçinelerin Karakterizasyonu

İyon değiştirici reçinelerin karakterizasyonu için genel olarak aşağıdaki parametreler değerlendirilir (Anand ve ark., 2001):

- Partikül boyutu: Coulter-Counter, mikroskop ya da mevcut diğer partikül boyutu ölçme yöntemleri ile yapılabilir.
- Porozite: $-195\text{ }^\circ\text{C}$ 'de nitrojen adsorpsiyonu ya da civa yer değiştirmesi ile gerçek dansite belirlenmesi ile hesaplanabilir. SEM ile porların içyapısı gözlemlenebilir.
- Nem içeriği: Karl Fischer titrimetrisi ile hesaplanır.
- İyon Değişim Kapasitesi: Katyonik reçinelerde 1 gram kuru hidrojen formundaki reçine tarafından adsorbe edilen sodyumun mol miktarıdır. Anyonik reçinelerde ise bu işlem hidroksit ile klor iyonları arasında hesaplanır.

1.2.3.3. İyon Değiştirici Reçinelerin Performansını Etkileyen Faktörler

Değişim Kapasitesi

İyon değiştiricinin değişim kapasitesi, aynı yükteki değişebilir iyon miktarlarının her ağırlık ve hacim birimindeki nicel olarak ölçümüdür (meq/mL veya meq/mg). Resinler büyük oranda hidrate oldukları için ağırlıkça kapasite hacmen kapasiteye oranla daha büyüktür. Akrilik asit polimerlerinden hazırlanan zayıf asidik yapılı iyon değiştiriciler polistiren yapılı sülfonik asit ya da amin yapılı reçinelere oranla daha büyük iyon değişim kapasitesine sahiptirler ve bu sayede daha fazla etken madde yüklemesi yapabilirler (Guo ve ark., 2009).

Çapraz Bağ

Çapraz bağın oranı kopolimerizasyonda kullanılan DVB yüzdesi ile bağlantılıdır. Bu oran % 2-16 arasındadır. % 2 oranının altında DVB kullanılmasıyla oluşan reçinelerin mekanik dirençleri düşük iken; % 16'nın üzerinde kullanıldığında ise polimer yapı şişmeye dirençli hale gelmektedir. Reçinenin şişme özellikleri ise hidrasyon hızını, iyon değişim reaksiyon hızını ve reçinenin kapasitesini etkilemektedir (Guo ve ark., 2009).

İyonizasyon

Tüm iyon değiştiricilerdeki fonksiyonel grupların iyonizasyonu matriksteki suyun varlığına bağlıdır. İyon değiştiricinin içine çekeceği su miktarı reçinenin çapraz bağ oranı ile ilgilidir. Kuvvetli asidik ve bazik yapılı iyon değiştiriciler sulu ortamda tamamıyla hidrate olurlar ve tüm pH aralıklarında tamamen iyonize olurlar. Karboksilik asit fonksiyonel grubu içeren reçinelerin pKa değeri 4-6 arasındadır ve yüksek pH değerlerinde iyonize olurlar (Guo ve ark., 2009).

Partikül büyüklüğü ve Porozite

İyon değiştirici reçineler genel olarak USP standart elek boyutlarına uygun olmakla birlikte ticari olarak farklı ebatlarda bulunabilirler. Yaygın olan ebat 20-50 mesh aralığındadır. Reçinenin ebatları küçüldükçe reaksiyonun dengeye gelmesi için gereken süre azalmaktadır (Guo ve ark., 2009).

Reçine matriksinin porozitesi, iyon değişim reaksiyonlarının hızı ve reçinenin içine nüfuz edebilen iyon boyutları sınırlandırılmasında önemli bir etkiye sahiptir. Reçine porlarının çapı büyük moleküllerin reçinenin iç kısmına geçerek bağlanmasını ve salınmasını etkilemektedir. Yapının porozitesi kullanılan çapraz bağlayıcı oranı ile yakından ilgilidir (Guo ve ark., 2009).

Saflık ve Toksikite

İyon değiştirici resin ve etken madde komplekslerinin (rezinat) büyük kısmını reçine oluşturduğu için reğinin saflık ve toksisitesi çok önemlidir. Bu sebeple farmasötik amaçla kullanılacak reçinenin iyice saflaştırılması ve tüm impuritelere kurtarılması gerekmektedir. Saflaştırılmış reçineler suda çözünmez ve toksik değildir fakat çok yüksek miktarda reçine kullanımı gastrointestinal sıvılardaki iyon kuvvetini değiştirerek zararlı yan etkilere sebep olabilir (Guo ve ark., 2009).

1.2.3.4. İyon Değiştiricilere Etken Madde Yüklenmesi

Genel olarak iyon değiştirici fiberlere iyon/etken madde yüklenmesi hem elektrostatik hem de hidrofobik etkileşimler ile olabilmektedir. Ancak temelde istenen bağlanma iyonun/etken maddenin fonksiyonel gruba bire bir bağlanması yani elektrostatik etkileşimle yüklenmesidir. Bu sayede iyonun/etkin maddenin salımı kontrollü olarak sağlanabilmektedir (Hañninen ve ark., 2003).

Reçinelere etken madde yüklemeyen alkol ve saf su ile yıkama işlemi gerçekleştirilir ve bu sayede safsızlıklarından kurtarılır. Daha sonra resin aktivasyon işlemi gerçekleştirilir ve resin istenilen formuna dönüştürülür. Asidik resinler önce hidrojen ve sodyum veya potasyum iyonları arasında geçiş yaptırılırken bazik reçineler ise hidroksit ve klorür arasında geçiş yaptırılır (Guo ve ark., 2009).

Kimyasal yapısında sadece asidik ya da bazik yapılar içeren maddeler iyon değiştiricilere yüklenebilir. Yüklenecek etken maddenin biyolojik yarılanma ömrü 2-6 saat arasında olmalıdır. Yarılanma ömrü 1 saat veya daha az olan ve genel tek kullanım dozu yüksek olan etken maddeler ile bu tip formülasyonların yapılması zordur (Guo ve ark., 2009)

Etken maddelerin iyon değiştiriciye yüklenmesi beç (batch) veya kolon (column) yöntemlerinden biri ile gerçekleştirilebilir. Etken madde yüklenen reçineler rezinat olarak da adlandırılır (Guo ve ark.,2009; Hughes L., 2003).

Beç Yöntemi:

Belirli bir orandaki iyon değiştirici ve yoğun miktarda etken madde içeren konsantre çözelti belirli bir hızda manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Bu yöntem basit, hızlı ve küçük çaplı üretimler için uygundur.

Kolon Yöntemi:

İyon değiştirici içeren kolondan etken madde solüsyonun geçirilmesi ile madde yüklemesi gerçekleşir. Bu yöntemle iyon değişimi maksimum güç ve etkinlikle gerçekleşir.

Beç yöntemi her ne kadar basit ve hızlı da olsa büyük hacimde çalışmak için uygun olmama ve yükleme sonrası rezinatların ortamdaki ayrılmasının gerekmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Kolon yönteminde ise ortamın rejenere edilmesi ekstra ekipman gerektirebilir ve bu yöntem katı içeren sıvılar için uygun değildir. İyon değişiminde aynı anda sınırlı sayıda reçine işlem yapabilir (Ramkumar ve Mukherjee, 2012; Guo ve ark., 2009)

Rezinatların fiziksel özellikleri (Hughes L., 2005);

- İyi akış özelliğine sahiptirler.
- Başlangıç polimeri ile aynı partikül büyüklüğüne sahiptirler
- Erime noktaları yoktur.
- Etken maddeyi tuz halinde içerirler.
- Daha küçük parçalara ayrılabilir ya da aglomere edilebilirler.

İyon Değiştiricilerin Seçiciliği

İyon değiştiriciler organik etken madde iyonlarına küçük inorganik iyonlara kıyasla daha fazla afinite gösterirler. Farklı iyonlara olan afiniteleri etken madde yüklenme ve salımında önemli etkiye sahiptir (Hänninen, 2008).

İyon değiştirici reçinelerin ticari olarak üretildiği Dow Corning firmasının teknik bilgilendirme formuna göre katyon değiştiricilerin afinitesi; $Ba^{2+} > Pb^{2+} > Sr^{2+} > Ca^{2+} > Ni^{2+} > Cd^{2+} > Cu^{2+} > Co^{2+} > Zn^{2+} > Mg^{2+} > Ag^+ > Cs^+ > Rb^+ > K^+ > NH_4^+ > Na^+ > Li^+$ olarak sıralanmaktadır. Hidrojen iyonuna kıyasla yapılan bu sıralamada; hidrojene olan afinite 1 iken baryuma olan afinite değeri 5,66, lityuma olan afinite ise 0,76'dır. Anyon değiştiricilerin afinite sıralaması ise; $Sitrat > SO_4^{2-} > oksalat > I^- > NO_3^- > CrO_4^{2-} > Br^- > SCN^- > Cl^- > format > asetat > F^-$ olarak verilmiştir.

1.2.3.4.1. İyon Değiştiriciye Etken Madde Yüklenmesinde Etkili Faktörler

İyon değiştiriciye etken madde yüklenmesini etkileyen faktörler 3 grupta toplanabilir. Bunlar:

- 1) İyon Değiştiriciye Bağlı Faktörler
- 2) Etken Maddeye Bağlı Faktörler
- 3) Dış Ortama Bağlı Faktörler (Hänninen, 2008)

1) İyon Değiştiriciye Bağlı Faktörler

İyon değiştiriciye bağlanmış iyonik grupların kimyasal yapısı iyon değiştirici materyalin özelliklerini belirlemektedir ve bu grupların sayısı iyon değişim

kapasitesini oluşturmaktadır (Helfferich, 1995). Kuvvetli asidik ya da bazik iyon gruplarına sahip iyon değiştiriciler tüm pH aralığında tamamen iyonize olurlar ve bu nedenle iyon değiştirici kapasiteleri sabit ve teorik değerleri ile aynıdır. Fakat zayıf asidik ya da bazik iyon değiştiricilerde grupların iyonizasyonu pH değerine bağlıdır ve bu sebeple iyon değişim kapasitesi ortamın pH'sına bağlı olarak değişmektedir (Hänninen, 2008).

Hänninen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada aynı fonksiyonel gruplara ve yakın iyon değişim kapasitelerine ait viskoz ve polietilen yapılı fiberlere salisilat grubu etken maddeleri yüklemiş ve polietilen yapılı fiberlere maddelerin daha fazla oranda yüklendiklerini gözlemlemişlerdir (Hänninen ve ark., 2007).

Yüksek iyon değişim kapasitesi elektrolitlerin değişim fazından rededilmesini artırırken düşük iyon değişim kapasitesine sahip olan iyon değiştiriciler elektrolit sorbsiyonunu engellemezler (Zagorodni, 2007).

İyon değiştiriciler kullanılmadan önce saflaştırılmalıdır. Bunun için katyon değiştiriciler sodyum ve hidrojen iyonları arasında dönüşüm yaptırılırken; anyon değiştiriciler klor ve hidroksit iyonları arasında dönüşüm yaptırılır (Guo ve ark., 2009).

Jaskari ve arkadaşları (2001) yaptıkları bir çalışmada iyon değiştirici fiberleri sadece NaCl veya NaCl-NaOH ile aktive etmiş ve NaCl-NaOH ile aktive olan fiberlerin daha yüksek oranda etken madde yüklediklerini tespit etmişlerdir (Jaskari ve ark., 2001).

İyon değiştiricinin iyon değişim kapasitesi arttıkça yüklenen madde miktarı artmaktadır ve bu durum maddenin iyon değiştiriciye bağlanmasıyla öncelikle iyon değişim reaksiyonu ile olduğunu göstermektedir (Hänninen ve ark., 2006).

İyon değiştiricinin partikül büyüklüğü azaldıkça etken madde yüklenmesi artmakta iken çapraz bağ oranı arttıkça madde yüklenmesi azalmaktadır (Jeong ve ark., 2008). Aynı ağırlıkta fakat farklı boyuttaki reçinelerden (45µm-150µm) küçük boyutta olanlara büyüklere oranla daha hızlı şekilde madde yüklendiği bildirilmiştir (Sriwongjanya ve ark., 1998).

Etken madde yüklenmesinde iyon değiştirici reçinenin çapraz bağ oranı önemlidir. İyon Değiştiricinin apraz bağ oranı arttıkça maddenin reçinenin iç kısımlarına ulaşması zorlaşmaktadır ve bu durum daha düşük etken madde yüklenme oranına sebep olmaktadır (Jeong ve Park, 2008).

İyon değiştiriciler kendi matriks yapısının komponentlerine benzeyen organik molekülleri diğer counter iyonlara kıyasla daha çok tercih ederler. Örneğin reçineler aromatik yapılı maddeleri alifatik yapılı maddelerden daha çok tercih ederler (Helfferich, 1995). Maddenin aromatik halka sayısı arttıkça iyon değiştirici ile arasındaki affinite artmaktadır (Yuan ve ark., 2014).

İyon değiştiricinin sahip olduğu değişim kapasitesi iki faz arasında oluşan Donnan potansiyelini etkilemektedir. İki faz arasındaki konsantrasyon farkı ne kadar yüksek ise Donnan potansiyeli o kadar yüksektir. Yani dış ortamdaki aynı yükteki iyonların konsantrasyonun azalması ya da iyon değiştiricideki konsantrasyonun artması Donnan potansiyelinin artışına neden olur. Yüksek iyon değişim kapasitesi iyon değiştirici ile bağlanan yük arasındaki afiniteyi artırmakta olup yüksek kapasiteli iyon değiştiricilere daha fazla oranda etken madde yüklenebilmektedir (Jaskari ve ark., 2001; Hänninen, 2008).

Gut ve arkadaşları metilen mavisinin potasyum sodyum ve hidrojen formunda ve farklı partikül büyüklüğüne sahip olan zayıf ve kuvvetli katyonik iyon değiştirici reçinelere bağlanmasını incelemiş ve partikül büyüklüğünün etken madde yüklenmesine belirgin bir etkisini gözlemezken metilen mavisinin hidrojene kıyasla potasyum ile daha kolay yer değiştirdiğini gözlemlenmişlerdir (Gut ve ark., 2008).

2) Etken Maddeye Bağlı Faktörler

Etken maddenin iyon değiştiricilerden yüklenme ve salınmasında maddenin değerliği önem taşır. Monovalent ve divalent salisilat türevlerinin anyon değiştirici fiberlere yükleme ve salımı incelendiğinde monovalent salisilatın daha yüksek oranda yüklendiği ve salındığı görülmüştür. Divalent salisilat ise iyon değiştiricide 2

noktaya bağlandığı için hem yüklenme ve hem de salım oranı daha düşük bulunmuştur (Hänninen ve ark., 2006).

Etken maddenin lipofilitesi arttıkça iyon değiştiricinin ana yapısının lipofilik yapısından dolayı maddenin afinitesi artmaktadır ancak bu durum maddenin salımını azaltmaktadır (Hänninen ve ark., 2003).

Etken maddenin molekül ağırlığı arttıkça yüklenme hızı azaltmaktadır. Etkin madde ne kadar hızlı yüklenirse salım hızının o kadar arttığı bildirilmiştir (Yuan ve ark., 2014).

İyon değiştiricilere etken madde yüklenmesinde sterik engelleme önemli bir etkiye sahiptir. Molekülün bir kısmı kolayca iyon değiştiriciye bağlanırken diğer kısmının bağlanabilmesi için daha çok zaman gerekmektedir (Yuan ve ark., 2014).

Her iyonun spesifik afinitesi olsa da divalent iyonlarının iyon değiştiriciye afinitesi monovalent iyonlara oranla 2 kattır ve bu durum iyon değişiminin sitokiyometrik olduğunu göstermektedir (Yuan ve ark., 2014). Divalent iyonlar iyon değiştiricide iki farklı noktaya bağlandıkları için çapraz noktalar oluşturabilirler; bu durum arada kalan ve ulaşılamayan bağlanma noktaları kalmasına ve dolayısıyla daha düşük oranda madde bağlanma ve salımına neden olmaktadır (Hänninen ve ark., 2003).

Sadece pozitif veya negatif yük veren etken maddelere oranla zwitterionik olan maddelerin yüklenmesi daha yavaş ve zordur (Kankkunen ve ark., 2002 ; Hänninen ve ark., 2003). Zwitterionik iyonik levodopa tuz formuna dönüştürülüp iyon değiştirici fibere yüklenmiştir ancak ünivalan maddelere oran iyon değişim reaksiyon kinetiklerinin kontrol edilebilmesi daha zordur. Reçinenin ıslatılması ve şişirilmesi etken madde yüklenmesine olumlu katkı sağlar. ıslatılmayan matrikste fonksiyonel gruplar ana iskelete doğru kıvrılmış ve latent durumda olurlar. Bu durum madde yüklenme etkinliğini azaltır (Rashmi ve ark., 2010).

Etken maddenin çözünür tuzlarının reçineye yüklenmesinde reçinenin tuz formlarını kullanmak daha etkin sonuç vermektedir (Guo ve ark., 2009).

Etken maddeler iyon değiştiricilere elektrostatik etkileşim (iyonik bağlanma) ya da daha zayıf bir şekilde yzeye adsorbe olarak daha zayıf bir şekilde fiziksel olarak hidrofobik etkileşimler ile bağlanabilirler. Bağlanmada elektrostatik etkileşimler ile hidrofobik etkileşimlerden etkindir, bu ise daha homojen ve hassas bağlanmayı ve dolasıyla daha kontrollü bir salım sağlar (Hänninen ve ark., 2003).

3) Dış ortama Bağlı Faktörler

İyon değiştiricilerden etken madde salımı temelde iyonik çevre ile ilgili olduğu için enzim miktarı gibi dış faktörlerden daha az etkilenir (Hänninen ve ark., 2003).

Dış ortamda bulunan aynı değerliğe sahip karşıt iyon konsantrasyonu arttıka maddenin iyon değiştiricilerden salımı artmaktadır (Hänninen ve ark., 2006; Yuan ve ark., 2014).

Sıcaklığın artırılması etken madde ve reçine arasında kompleks oluşumu esnasında hem maddenin hem de reçinenin iyonizasyonunu artırır. Yüksek sıcaklık değişim tabakasının kalınlığını azaltarak iyonların difüzyon hızını artırır (Rashmi ve ark., 2010).

Donnan potansiyeli iki faz arasında denge oluşuncaya kadar iyonların karşılıklı yer değiştirmesini sağlar. Dış ortamın konsantrasyonu yüksek olduğunda donnan potansiyeli düşer ve salım artar (Jaskari ve ark., 2001; Hänninen ve ark., 2003). İyon değiştiricilerden etken madde salımı dış ortamda bulunan aynı yüklü iyonların tipi ve konsantrasyonu ile yakından ilgilidir. Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ ve H^+ iyonlarının varlığında maddenin salım oranını artırma sıraları $Ca^{2+} > Mg^{2+} > K^+ > Na^+ > H^+$ şekindedir (Hänninen ve ark., 2003).

1.2.3.5. İyon Değişiricilerin Farmasötik Uygulamaları

Tat Maskeleye Amacıyla Kullanımı

İyon değiştiricilerin ilaç endüstrisinde en temel kullanım amaçlarından biri tat maskeleyedir. İyon değiştiriciler suda çözünmezler ve yüzden tatsızdırlar. Bu özellikleri onları tat maskeleye için mükemmel bir aday yapmaktadır (Hughes L., 2004). Yaygın olarak amin fonksiyonel grubu içeren ve dolayısıyla katyonik yapılı olan etken maddeler acı tada sahiptirler ve bu maddeler katyonik reçineler ile kompleks oluşturabilirler ve bu kompleks bukkal pH'da stabil haldedir. Gastrik bölgeye ulaştığı anda ise dissosiyeye olmaya ve etken maddeyi salmaya başlar ve emilim için uygun hale gelir (Elder, 2005).

Bunun nedeni ise;

- a) pH'nın düşmesi
- b) Gastrointestinal kanalda iyon miktarının artması
- c) Bulunduğu ortam hacminin artması
- d) Mide ve bağırsak bölgesinde kalım süresinin artmasıdır (Hänninen, 2008).

İyon değiştirici reçine kullanılarak tadı maskelenen bazı etken maddeler Çizelge 1.1. ile verilmiştir (Singh ve ark., 2007; Elder, 2005).

Çizelge 1.1. Tat maskeleye kullanılan bazı reçineler ve kullanıldıkları etkin madde örnekleri

Acı Tada Sahip Etken Madde	Kullanılan Reçine
Difenhidramin Hidroklorid	İndion 234-Tulson 343
Feksofenadin Hidroklorid	İndion 204-234-264
Rizatriptan Benzoat	İndion 204-214
Siprofloksasin	İndion 234
Levamisol Hidroklorid	Amberlit IRP 64-69
Klorokinon Fosfat	Poliakrilik Asit
Ranitidin	Amberlit IRP 64-69
Bulflomedil	Amberlit IRP 64-69

Ayrıca reçinler aynı amaçla süspansiyon formülasyonlarında tat maskeleme için de kullanılabilir ve tat maskelemenin yanı sıra süspansiyonun stabilitesini de artırırlar (Hughes, 2004).

Stabiliteyi Arttırma Amacıyla Kullanımı

Genel olarak etken madde rezinatları orijinal etken maddeden daha stabildirler. Örneğin B₁₂ vitaminin raf ömrü birkaç ay iken B₁₂ resinatının raf ömrü 2 yıldan daha uzundur. Nikotin hava ve ışığa maruz kaldığında renginde değişiklikler olur. Bu amaçla nikotin sakız ve pastillerinde iyon değiştirici reçinelerden faydalanılmaktadır (Hughes, 2004). Apirinin suda çözünen türevlerinin stabilizasyonu ile ilgili Alman patenti mevcuttur (Elder, 2005). Levodopa suda ve yüksek pH değerlerinde kolaylıkla okside olabilirken iyon değiştirici fibere yüklendiğinde stabilitesinin arttığı gözlemlenmiştir (Kankkunen ve ark., 2002b).

Resin kompleksleri higroskopik etken maddelerin ortamdaki havaya maruz kalsa dahi üretim ve depolama esnasında aşırı nem çekmelerini azaltmaktadır ve bu durum maddenin akış özelliklerini düzeltmekle birlikte standart ekipmanlar ile tablet kapsül gibi tipik doz formülasyonlarının hazırlanmasına olanak sağlamaktadır (Hughes, 2004; Elder, 2005).

Etken Madde Olarak Kullanımı

Zayıf asidik reçineler sodyum miktarını azaltmak için kullanılırlar. Kuvvetli asidik reçinenin sodyum formu hiperkalemi tedavisinde fazla potasyumu absorbe etmek için kullanılır. Kuvvetli bazik reçinelerden kolestipol ve kolestiramin klorid tuzu formunda fazla serum kolesterol düzeyini azaltmak için kullanılmakta olup USP te monografları mevcuttur (Elder, 2005).

Kontrollü Salım Sağlamak Amacıyla Kullanımı

İyon değiştirici reçineler ile oral, nazal, oküler gibi çeşitli kontrollü salım sistemleri oluşturulmuştur ancak en çok kullanıldığı uygulama yolu oraldır (Hänninen, 2008). İyon değiştiricilerin taşıyıcı sistem olarak kullanılması ile hasta uyuncu arttırılır, doz ve dozlama aralığı azaltılır, toksisite azaltılır ve etkin maddelerin gastrointestinal sistemde stabilitesi arttırılır (Elder, 2005).

Rezinatların mikroenkapsülasyonu ya da kaplaması ile kontrollü salım sistemleri elde edilmiş pek çok çalışma mevcuttur. İyon değiştirici reçine ile pennkinetik sistem oluşturulmuş ayrıca hollow fiberler reçineler ile birleştirilmiştir (Anand ve ark. 2001).

Nikotinin iyon değiştirici reçinelere bağlanması ile hem pulsatil hem de kontrollü salım yaptığı görülmüştür (Cheng ve ark. 2001).

Motycka ve arkadaşları (1985) teofilini anyonik reçineye bağlayarak kontrollü salım elde etmişlerdir.

Diğer Kullanım Alanları

İyon değiştirici reçineler yüksek şişme kapasiteleri nedeniyle tabletlerde dağıtıcı ajan olarak kullanılabilirler (Elder, 2005). Dissolüsyon hızı zayıf olan maddelerin iyon değiştirici reçinelerin süper dağıtıcı olarak kullanılması ile çözünme hızı arttırılabilmektedir; örneğin, indometazinin tablet formunda iyon değiştirici reçineler varlığında salımının arttığı bildirilmiştir (Hänninen, 2008).

Çizelge 1.2.'de çeşitli iyon değiştirici reçine örnekleri ve uygulama alanları örneklenmiştir.

Çizelge 1.2. İyon değiştirici reçinelerin medikal uygulamaları (Elder D.P., 2005)

Uygulama	Rezin Tipi
Hipertansiyon ve Kardiak ödemde Sodyum Azaltıcı	Amberlite IRP-64 ve IRP 88 Zayıf Asidik Reçine
Renal Problemlerde Potasyum Tutucu	Amberlite IRP-64 Zayıf Asidik Reçine
Gastrik pH İndikatör	Amberlite IRP-64 Zayıf Asidik Reçine Azur mavisi indikatörü
Eksipiyant	Amberli IRP88 Potasyum Tuzu
Vajinal pH Kontrol	Amberlite IRP-64 Zayıf Asidik Reçine
Stabilitazör	Amberlite IRP-64 B12 vitamini stabilitazörü
Kontrollü Salım	Amberlite IRP-120 Kuvvetli Asidik Reçine
Safra Asidi Tedavisi	Amberlite XE-268, Kolestiramin Kuaterner amonyum Anyonik Reçine

Ayrıca yine iyon değiştiriciler bazı farmasötiklerin üretilmesinde ve etken maddelerin saflaştırılması ve izole edilmesinde de kullanılmaktadır (Elder, 2005).

1.2.3.6. İyon değiştirici Reçine İçeren Ticari İlaç Örnekleri

İyon değiştirici reçinenin kendisinin etkin madde olarak kullanıldığı ticari preparatları kolesterol azaltıcı ajan olarak kullanılan *Questran* adlı ürün bazik yapılı anyonik iyon değiştirici tuzudur. Yine aynı amaçla kullanılan kolestipol HCl içeriğine sahip *Lestid* isimli ürün mevcuttur (Hänninen, 2008).

Sigara bırakma tedavisinde kullanılan *Nicorette* adlı sakızda iyon değiştirici reğin kullanılmakta olup bu sayede hem nikotinin stabilitesi artırılmış olup hem de iyi bir salım profiline ulaşılmıştır.

Dekstrometforhan içeren *Delsym* adlı ürün yine iyon değiştirici reçine içermektedir. *Betoptic S* adlı % 0,25 betaxolol HCl içeren oftalmik göz damlasında reçineler kullanılmıştır (Adelli ve ark., 2017).

Liquifer adlı demir replasman tedavisinde kullanılan preparat kuvvetli katyonik reçine içermektedir. Penntuss adlı klorfeniramin ve kodein içeren süspansiyonda her iki etken madde kuvvetli reçineye bağlanmıştır (Guo ve ark., 2009).

ION-B-12 adlı ürün B12 vitamini ve reçine kompleksi içermektedir.

1.3. AIDS

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome; Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu), bağışıklık sisteminin etkisiz hale getiren bir infeksiyon hastalığıdır ve bu hastalığın en etkeni “İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü” (Human Immunodeficiency Virus; HIV) olarak bilinir. HIV virüsü insan vücudunun bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmektedir. HIV virüsü nedeniyle vücudun hastalıklara karşı olan direnci azalır ve hastalıklar ile karşı savunmasız kalan vücut en basit infeksiyonlar ile dahi başa çıkamaz hale gelir (Sulukan ve Küçüköğlü, 2009). Birleşmiş Milletlerin Temmuz 2015 yılı verilerine göre dünyada toplamda 36,9 milyon HIV(+)/AIDS hastasının 34,3 milyonu erişkin, 17,4 milyonu kadın ve 2,6 milyonu 15 yaşın altındaki çocuklardır (Ceylan ve Koç, 2017).

HIV, Retrovirüsler ailesinin Lentivirüs alt ailesine ait bir virüstür ve genetik materyal olarak RNA içerir. Genetik bilgilerini revers transkriptaz enzimi vasıtasıyla dönüştürme yeteneğini vardır (Sulukan ve Küçüköğlü, 2009). Hastalığın bulaşma yolları seksüel, parenteral, kaza ile dikey ya da yasa dışı ilaç kullanımı ile bulaşabilir (Sulukan ve Küçüköğlü, 2009).

AIDS hastalığının tedavisi için antiretroviral ilaçlar kullanılmakta olup bu maddelerin amacı viral replikasyonu baskılamaktır.

Hastalığın tedavisinde HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy; Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi) yaklaşımı kullanılmaktadır. 1990’ların ortalarından beri HAART tedavisi hasta ölümlerinin azalmasına ve bireyler arası bulaşma oranını azaltmaya önemli katkıda bulunmuştur (Sosnik ve ark., 2015).

HAART, viral yükte belirgin azalma sağlarken ve CD4 lenfosit sayısında ise artışa neden olur (Sulukan ve Küçüköğlü, 2009).

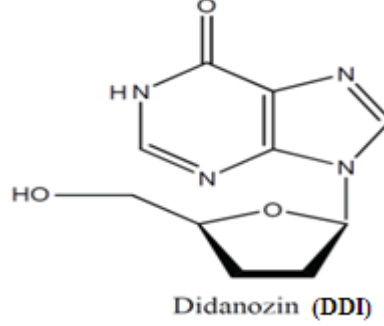
1.3.1. AIDS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

HAART tedavisinde kullanılan ilaçlar 7 sınıfa ayrılmaktadır (Sulukan ve Küçüköğlü, 2009):

1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
Zidovudin, Didanozin, Zalsitabin, Stavudin, Lamivudin, abakavir ve Emtrisitabin bu grupta yer alır.
2. Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
Tenofovir örnek verilebilir.
3. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri
Emivirin, Tivirapin, Nevirapin, Delavirdin, Efavirenz bu grupta yer alır.
4. Proteaz İnhibitörleri
Sakuinavir, Ritonavir, İndinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Tazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir ve Darunavir bu gruptadır.
5. Füzyon İnhibitörleri
Enfuvirtit örnek verilebilir.
6. Ko-reseptör İnhibitörleri
AMD3100 örnek verilebilir.
7. İntegraz İnhibitörleri
Elvitegravir örnek verilebilir.

1.3.1.1. DİDANOZİN (2'3'-Dideoksiinozin)

1.3.1.1.1. Formülü



Şekil 1.8. Didanozin kapalı formülü

1.3.1.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Didanozin (DDI) beyaz, non-higroskopik, kristalize tozudur. Su ve dimetilsülfoksit ile çözünür, etanol ve metanolde kısmen çözünür, asetonda çözünmez. Erime derecesi 160-163 °C'dir. Molekül ağırlığı 236.227 g/mol'dür. Disosiasyon sabiti 9,13tür. Nötral ve alkali pH'larda stabil iken pH 3'ün altında yaklaşık 2 dakikadan daha kısa sürede hipoksantine döndüğü bildirilmiştir (IARC Monograf , vol76).

1.3.1.1.3. Analiz Yöntemleri

Didanozinin literatürde hem UV spektrofotometrik, hem de HPLC analiz yöntemleri bildirilmiştir. Ramesh ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada didanozin miktar tayini için UV spektrofotometrik metot kullanmışlardır. Didanozin ile yapılan çalışmalarda miktar tayin yöntemi olarak HPLC metodunun kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (Lal ve ark., 2017; Lafuente ve ark., 2002).

1.3.1.1.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

HIV virüsünün tedavisi için FDA tarafından onaylanan ikinci antiretroviral ajan olup AIDS tedavisinde birinci sırada kullanılan etkin madde olan zidovudine cevap vermeyen ya da tolere edemeyen hastalarda tercih edilmektedir (Betageri ve ark., 2001; Lafuente ve ark., 2002; De Clercq, 2010).

DDI dideoksinükleozid analogu bir maddedir ve hücre içinde aktif metaboliti olan dideoksiadenozin trifosfate (ddATP) fosforile olarak etki gösterir. Teröpatik konsantrasyonlarda ddATP HIV reverse transcriptaz enzimini inhibe eder ve virüsün replikasyonunu durdurur (Perry ve ark., 1996).

DDI birinci kuşak tedavi seçeneğinde olup yakın zamanda yapılan çalışmalarda orta evredeki hastalarda mono terapide zidovudinden daha üstün olduğu gözlemlenmiştir (Perry ve ark., 1996).

DDI için progenitör hücrelerde kemik iliği toksisitesinin zidovudine kıyasla nispeten az olduğu bildirilmiştir. Ancak DDI'nin gastrointestinal yolda asit hidrolizi nedeniyle hızlı bozunması, plazma yarı ömrünün kısa olması (ortalama 90 dakika) ve tekrarlanan dozlara ihtiyaç duyulması, düşük ve değişken biyoyararlanımı (yaklaşık % 30-54, ortalama % 42) bu etkin maddenin daha çok ikinci basamak ilaç tedavisinde kullanılmasına neden olmuştur (Sulukan ve Küçükoğlu, 2009).

DDI aktif hücre içi metaboliti olan 2', 3'- dideoksiadenozin-5- trifosfat yarılanma ömrünün 12 saat olması nedeniyle bu ilacın daha az sıklıkla/daha düşük dozlarda uygulandığında terapötik etkinliğinin artacağı düşünülmektedir (Betageri ve ark., 2001). Yüksek dozda DDI verilen hastalarda oral biyoyararlanımın azaldığı rapor edilmiştir ve bu nedenle daha küçük dozlar halinde verildiğinde etkin maddenin daha iyi absorbe olacağı düşünülmektedir (Betageri ve ark., 2001). Uzun bir hücre içi yarı ömrünün uzun olması ve toksisitenin doza bağımlı olarak azaltılabilmesi gibi özellikleri didanozini oral kontrollü salım için ideal bir aday yapmakta ve alternatif uygulama şekilleri aranmasına neden olmaktadır (Betageri ve ark. 2001; Jones ve ark., 2014).

1.3.1.1.5. Didanozinin Ticari Müstahzarları ve Didanozin ile Yapılan Çalışmalar

Didanozinin ticari müstahzarı olarak; Bristol Myers Squibb'e ait VİDEX ticari ismi ile hem yetişkinler hem de çocuklar için farklı oranda didanozin içeren tablet kapsül tamponlanmış toz ve pediatrik toz formları mevcuttur. Yine Hindistan kaynaklı Cipla firmasının ise DİNEX isimli didanozin içeren ticari ürünleri mevcuttur (Tenni ve ark., 2008).

DDI ile günümüze kadar yapılan çalışmalar arasında metakrilik asit ve etil selüloz polimerleri ile sürekli etkili matris tablet formunun oluşturulması (Lafuente ve ark, 2002a), Eudragit RS-PM ve Ethocel 100 ile elde edilen didanozin inert matris sistemleri (Sanchez-Lafuente ve ark., 2002b), kitozana yüklenmiş partiküllerinin intranasal yoldan beyne hedeflenmesi (Al-Ghananeem ve ark., 2010), kolesteril açıl didanozin ile self-assembled nanopartikül oluşturulması (Jin ve ark., 2009), Mannosillenmiş jelatin nanopartikülleri ile bölgeye özgü salım (site specific delivery) (Jain ve ark., 2008) sayılabilir.

Jones ve ark. (2014), tek tabakalı polimerik film içerisine didanozin-SLN yükleyerek bukkal yoldan verilmesini çalışmışlardır (Jones ve ark., 2014). Severino ve ark. ise (2012), kitozan mikroküre içeren gastro-resistan didanozin pelletler üretmeyi denemişlerdir (Severino ve ark., 2014). Seremeta ve ark. (2014), yaklaşımı ise püskürterek kurutma metodu ile didanozin-polimerik mikropartiküllerini poli(E-kaprolakton) ile hazırlamaktır (Seremeta ve ark., 2014).

Çalışmamızda DDI tuz formu halinde zayıf anyonik reçinelere yüklenerek ağızda hızlı dağılan film formülasyonu içerisinde verilmesi planlanmıştır. Bu dozaj formunun hem DDI asit ortamda stabilitesini arttıracığı, hem de pediatrik ya da yatan hastalarda kolay dozlama sağlayacağı öngörülmektedir.

1.4. Oral Strip (Oral Film)

Oral filmler etken madde içeren, dilin üzerine uygulandığında çok kısa sürede dağılan katı dozaj şekilleridir. FDA'ye göre tanımı ise; oral kaviteye uygulanan, USP de belirtilen dağılma testi yöntemi ya da başka bir metoda göre in vitro dağılma süresi 30 saniye ya da daha az olan yani hızlı bir şekilde dağılan katı oral preparatlardır (Dixit ve Puthli, 2009).

Oral filmlerin avantajları arasında,

- Oral kavitede büyük uygulama alanına sahip oldukları için hızlı bir şekilde dağılmaları,
- Esnek oldukları için kırılma olmamaları,
- Damla veya şuruplara nazaran daha doğru ve kesin doz uygulama imkanı sağlamaları,
- Yutma kolaylığı sağlamaları ve suya ihtiyaç olmaması,
- Oral ya da bukkal mukoza yüksek oranda damarlı yapıya sahip olduğu için etken maddelerin ilk geçiş etkisine uğramadan bukkal uygulanmasına olanak sağlamaları ve bu sayede oral biyoyararlanımı arttırmaları,
- İlk geçiş etkisi elimine edildiği için uygulanan doz miktarı ve dolayısıyla yan etkilerin azalması sayılabilir (Mahboob ve ark., 2016; Dixit ve Puthli, 2009; Bala ve ark., 2013).

Hastanın su içerek ilaç kullanamayacağı geriatric, pediarik, onkolojik hastalarda veya mental rahatsızlıklar gibi durumlarda bu dozaj şekli tercih edilebilir. Uygulama kolaylığı sayesinde oral filmlerin hasta uyuncu yüksektir. Saklama ve taşıma kolaylığı vardır.

Oral filmlerin dezavantajları ise,

- Yüksek uygulanması gereken dozda maddeler için uygun değildir
- Ambalajlanması zordur özel paketleme ekipmalarına ihtiyaç vardır.
- Doz tekdüzeliğini oluşturmak zordur (Bala ve ark., 2013).

Oral filmler ince ve düzgün olmalı, oral mukozaya kolaylıkla yapışabilmeli, suya ihtiyaç duymadan hızlı şekilde dağılabilmeli, farklı ebat ve şekillerde hazırlanabilmeli, hızlı salım yapabilmelidir (Bala ve ark., 2013).

1.4.1. Oral Film Hazırlanmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler

a) Etken Madde

Ağırlıkça %5-30 oranında etken madde kullanılabilir. Etken maddeler öğütülebilir mikronize edilebilir nanokristal halinde kullanılabilir ya da partiküler halde kullanılabilirler (Mahboob ve ark., 2016).

b) Polimer

Film oluşturu polimer formülasyonun en önemli ve majör komponentidir. Kuru film ağırlığının en az % 45'i oranında kullanılmalıdır. Filmin sağlamlığı kullanılan polimerin tipi ve formülasyondaki kullanılan oranına bağlıdır (Dixit ve Puthli., 2009).

Oral filmlerde yaygın olarak kullanılan polimerler (Burges ve ark., 2015):

- a) Selüloz türevleri (HPMC, HPC, CMC)
- b) Nişasta Türevleri (Doğal Nişasta, Maltodekstrinler, Prejelatinize Nişasta, Pullulan, Hidrolize Sübstitüye Nişasta)
- c) Pektin
- d) PVA
- e) PVP
- f) PEO

Kullanılan polimerlerde olması gereken özellikler (Bala ve ark., 2019)

- Non-toksik ve non-irritan olmalı
- Tatsız olmalı
- Ucuz olmalı
- Islanma ve dağılma özellikleri iyi olmalı
- Uygun mekanik özelliklere sahip olmalı

- Hazır olarak bulunmalı
- Yeterli raf ömrüne sahip olmalı
- İmpuritesi olmamalı
- Filmin dağılma süresini uzatmamalı
- Oral mukozada sekonder infeksiyonlara sebep olmamalı

c) *Plastizer*

Stribin esnekliğini artırıp kırılma süresini azalttığı için film formülasyonlarının en önemli parçalarından biri plastizerdir. Polimerin camsı geçiş sıcaklığını azaltarak önemli ölçüde filmin özelliklerini iyileştirirler. Gliserin, propilen glikol, düşük molekül ağırlıklı polietilen glikoller, ftalat türevleri, sitrat türevleri ve hint yağı kullanılabilir. Plastizer seçimi kullanılan polimer ve solvanla geçimli olması ile yakından ilgilidir. Uygun olmayan plastizer seçimi filmlerde kırılma çatlama ve soyulmaya neden olmaktadır. Kuru polimer ağırlığının %0-20 arasında kullanılmaktadır (Dixit ve Puthli, 2009).

d) *Tatlandırıcı*

Oral kavitede çözünen ya da dağılan farmasötik ürünler için tat çok önemlidir. Oral filmlerde doğal ya da suni tatlandırıcılar kullanılmaktadır. Doğal tatlandırıcılar olarak fruktoz, glikoz, sukroz, dekstroz ve maltoz kullanılmaktadır. Formülasyonlarda sorbitol, mannitol, izomalt gibi polihidrik alkoller de kullanılır ve bunlar ağızda ferahlık ve hoş bir tat hissi bırakırlar. Suni tatlandırıcı olarak ise sakkarin, siklamat, aspartam, alitam ve neotam gibi maddeler kullanılmaktadır (Dixit ve Puthli, 2009).

e) *Tükrük Uyarıcı Ajan*

Tükrük salgısını artırarak bu sayede filmin daha hızlı dağılmasını sağlamak amacıyla tükrük uyarıcı ajanlar eklenebilir. Sitrik asit, malik asit, laktik asit gibi asitler kullanılabilir. Bu asitlerin en çok sitrik asit tercih edilmektedir. Bu ajanlar tek başına ya da kombine olarak kuru strip ağırlığının %2-6'sı oranında kullanılırlar. Ayrıca sentetik ya da doğal şekerlerde tükrük uyarıcı olarak kullanılabilirler (Dixit ve Puthli, 2009; Mahboob ve ark., 2016).

f) Aroma Verici Ajanlar

Aroma verici ajanlar sentetik uçucu yağlardan veya oleo rezinlerden tercih edilebilir. Nane yağı tarçın yağı muskat yağı gibi aromatik yağlar kullanılabileceği gibi vanilya, kahve, kakao ve çikolata da kullanılabilir. Elma vişne ahududu gibi tatlar da formülasyona eklenebilirler. Ağırlıkça % 10 oranında kullanılırlar. Ayrıca monometil süksinat gibi serinletici ajanlar da hem ağızda bırakılan etkiyi hem de aromanın etkinliğini artırmak için kullanılabilirler (Dixit ve Puthli, 2009).

g) Renklendirici

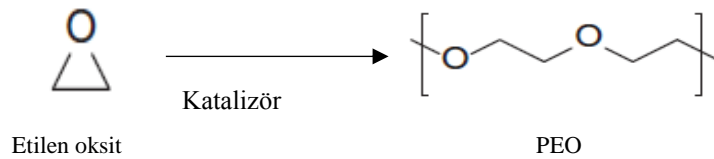
Ağırlıkça %1 oranını geçmemek şartıyla titanyum dioksit gibi renklendiriciler kullanılabilirler (Dixit ve Puthli, 2009; Mahboob ve ark., 2016).

h) Stabilizatör ve Kalınlaştırıcı Ajanlar

Hazırlanan formülasyonun dökümünden önce viskoziteyi ve dağılım homojenliğini sağlamak için kullanılırlar. Ksantan, karregen, keçiyoynuzu zamkı veya selüloz türevi gibi doğal zamklar kullanılabilirler. Ayrıca sürfaktanlar ve emülsifiye edici ajanlarda strip özelliklerini iyileştirmek için eklenebilirler. Kullanım miktarları maksimum ağırlıkça % 5 oranındadır (Dixit ve Puthli., 2009).

1.4.1.1. Polietilenoksit

Polietilen oksit (PEO) etilen oksitin metalik katalizör sistemlerin varlığında katalitik polimerizasyonu ile oluşan bir polimerdir (Şekil 1.9.). (-O-CH₂-CH₂-)_n OH kimyasal yapısıdadır ve n oksietilen grupların ortalama sayısını göstermektedir (Ma ve ark., 2013). Molekül ağırlıkları 200 ile 7X10⁻¹ arasında değişen tipleri vardır (Dhawan ve ark., 2005a).



Şekil 1.9. Polietilen oksit sentezi (Ma ve ark., 2013)

Polietilenoksit hidrofiliktir ve etilenoksitin non-iyonik homopolimeridir. Beyaz renkli ve kristal yapıda olup serbest akış göstermektedir. Ortalama partikül büyüklüğü 150 mm'dir (Shah ve ark., 2014).

PEO hem sıcak hem de soğuk suda tamamen çözünebilmektedir; fakat çözeltinin sıcaklığı suyun kaynama noktasına yaklaştıkça polimerler çökebilirler. Buna bulanma noktası denir. Bulanma noktası PEO'in molekül ağırlığı ve konsantrasyonundan, pH'dan ve tuzların konsantrasyonundan etkilenir. Polietilen oksitin çözünme oranı çok azdır. Kuru toz kolaylıkla suda ıslanabilir fakat suda düzgün bir şekilde disperse edilmez ise jel oluşturma ve aglomere olma eğilimindedirler (Ma ve ark., 2013).

Çizelge 1.3. Polietilen oksite ait fizikokimyasal özellikler (Shah ve ark., 2014).

Görünüş	Kırık beyaz
Kristal Erime Noktası	62-67 °C
Koku	Hafif amonyağa benzer
Uçucu İçerik	<1.0 % ağırlıkça
Alkali Toprak Metalleri	% 1
Toz Bulk Dansite	19-37 lb/ft ³
Nem İçeriği	<1%
Füzyon Isısı	33 cal/gm
Solüsyon pH	8-10
Partikül Büyüklüğü	
10 Mesh	100
20 Mesh	96

Fizikokimyasal Özellikleri (Shah ve ark., 2014)

- 1) Yüksek bağlanma etkinliğine sahiptirler.
- 2) Çapraz bağ oluşturabilirler.
- 3) Lubrikant özelliğine sahiptirler.

- 4) Termoplastik özellikleri iyidir.
- 5) Islak halde adheziv özellik gösterirler.
- 6) Sürüklenmeyi azaltır.
- 7) Konsantrasyonları arttıkça hızlı bir şekilde viskoziteyi artırabilirler.
- 8) Camsı geçiş sıcaklıkları -50 ile -57 °C arasındadır.

Çizelge 1.4. Farklı Özelliklere Sahip Polietilen Oksit Tipleri (Ma ve ark., 2013)

Polyox Tipi	Molekül Ağırlığı	Viskozite Aralığı (25 °C, cP)		
		% 5 Çözelti	% 2 Çözelti	% 1 Çözelti
WSR N-10	100.000	30-50		
WSR N-80	200.000	55-90		
WSR N-750	300.000	600-1200		
WSR N-205	600.000	4500-8800		
WSR N-1105	900.000	8800-17600		
WSR N-12K	1.000.000		400-800	
WSR N-60K	2.000.000		2000-4000	
WSR 301	4.000.000			1650-5500
WSR KOAGÜLANT	5.000.000			5500-7500
WSR-303	7.000.000			7500-10000

Polietilen Oksitin Avantajları (Shah ve ark., 2014):

- ✓ Geniş molekül ağırlığı aralığı sayesinde formülasyonda esneklik sağlar.
- ✓ Direk kompresyon ve granülasyonda çok yönlü uygulama sağlar.
- ✓ Hızlı ıslanırlar ve jel oluşturabilirler.
- ✓ HPC filmlere kıyasla daha yüksek biyoadhezyon gösterirler.
- ✓ Direk tablet basımında HPMCy'e alternatif olarak kullanılabilirler.
- ✓ Şişme özellikleri pH'dan bağımsızdır.
- ✓ USP gereklilikleri ile uyumludur.
- ✓ Non-toksiktirler ve degrade olabilirler.

Polietilen Oksitin Dezavantajları (Shah ve ark., 2014):

- Sonuç ürüne lubrikasyon ve suda çözünme özelliği verebilirler. Fakat nispeten küçük ve sabit oranda stres uygulandığında çatlama ve gerilim hatası oluşabilir.
- Düşük molekül ağırlıklı PEO'larda düşük molekül ağırlığı ile su emme kapasitesi arttığı için kristalizasyon gözlemlenebilir.
- Düşük molekül ağırlıklı PEO'larda yüksek su emme kapasitesi sebebiyle SEM görüntülerinde camsı lastiksi geçiş gözlemlenebilir.
- Bu yapısal değişiklikler fiziksel yaşlanma ile olur ve sadece saf maddeyi değil aynı şekilde dozaj formunu da etkiler.
- Uzun vadede stabilite problemlerine neden olabilecek mekanik ve salım özellikleri değişebilir. Bu sorunu engellemek için olası yapısal değişikliklerin izlenmesi önerilir.

Polietilen oksit türevlerinin farmasötik teknolojide;

- 1) Mukoadhesif sistem
- 2) Oküler İlaç Taşıyıcı Sistem
- 3) Mikropartiküler Sistem
- 4) Enjektabl dozaj şekilleri
- 5) Osmotik Kontrollü İlaç Taşıyıcı Sistem
- 6) Suda Çözünen Film
- 7) Pegilasyon
- 8) Pulsatile İlaç Taşıyıcı Sistem
- 9) Kontrollü Salım Sağlayan Matriks Sistem
- 10) Direk Basımda Bağlayıcı Ajan gibi birçok farklı kullanımı vardır (Dhawan ve ark., 2005b; Shah ve ark., 2014).

1.4.2. ORAL FİLM HAZIRLAMA METOTLARI

a) *Çözücü Buharlaştırma (Solvent Casting)*

Oral filmler genel olarak bu metotla hazırlanır. Etken madde polimer ve formülasyon bileşenlerinin içinde çözündüğü su ya da alkol gibi uçucu bir ortamda süspansiyon edilir veya çözülür. Hazırlanan karışım yayılır ve kurutulur. Daha sonra kuruyan film küçük parçalara bölünür ve tek tek paketlenir. Bu yöntem özellikle ısıya duyarlı etken maddeler için uygundur. Hazırlanan filmler daha esnektir ve daha iyi fiziksel özelliklere sahiptir. Sıcakta eriterek ekstrüzyona göre bu metotla hazırlanan filmlerin kalınlık daha homojen olup berrak görüntüye sahiptirler. Ancak ölçek büyütmede sorun yaşanabilir (Amin ve ark., 2015).

b) *Yarı-katı Buharlaştırma (Semi-Solid Casting)*

Bu yöntemde öncelikle suda polimer çözülür. Hazırlanan çözelti amonyum ya da sodyum hidroksit içinde hazırlanmış asidik çözünmeyen polimer içine eklenir. Kütle ağırlığına göre plastizer eklenir. Hazırlanan jel ısı kontrollü ekstrüder kazanına dökülüp kurutulur. Film oluşturucu polimer ile asidik çözünmeyen polimer oranı 1:4 olmalıdır. Hazırlanan filmlerin kalınlığı yaklaşık olarak 0.015-0.05 inçtir (Amin ve ark. 2015).

c) *Sıcakta Eriterek Ekstrüzyon (Hot- Melt Extrusion)*

Kuru maddeler eriyip karışana kadar ekstrüder vidasının hareketiyle ısıtılır ve homojenize edilir. Erimiş malzeme ekstrüdatın istenen film şeklinde bastırıldığı düz bir ekstrüzyon kalıbının içinden geçirilir. Bu yöntem ısıya duyarlı maddeler için uygun değildir (Amin ve ark., 2015).

Avantajları

- ✓ Çözücü ya da suya ihtiyaç yoktur.
- ✓ İşlem basamağı azdır.
- ✓ Etken maddenin basım özellikleri önemli değildir.
- ✓ Suda çözünürlüğü düşük etken maddelerin iyi disperse olmalarını sağlar.
- ✓ Ürün kaybı minimumdur.

- ✓ Operasyon parametreleri kontrol edilebilir.
- ✓ Scale-up (ölçek büyütme) yapılabilir.
- ✓ Yoğun karışma sağladığı için daha tekdüze dispersiyon sağlar (Amin ve ark., 2015).

d) Katı-Dispersiyon Metodu

Bu yöntemde etken madde uygun bir çözücü içinde çözülür ve elde edilen çözelti sıcaklığı 70 °C altında olan eriyik polimer çözeltisi içine eklenir (Varun ve ark., 2011).

e) Silindir Metodu

Bu yöntemde etken madde ve polimer çözeltisi direk karıştırılıp bir silindir içine yerleştirilir. Film silindirlerde kurutulur ve direkt parçalara ayrılır (Varun ve ark., 2011).

1.4.3. Oral Filmler Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Çalışmaları

a) Kalınlık

Filmlerin kalınlığı mikrometre ile ölçülür. Ölçüm genellikle 4 kenar 1 orta nokta olmak üzere 5 noktadan alınır. Kalınlık 5-200 µm arasında olmalıdır. Doğru doz dağılımı için kalınlık sapması önemlidir (Bala ve ark., 2013).

b) Gerilme Direnci (Tensile stress)

Filmin kırıldığı anda uygulanan maksimum streştir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır (Dixit ve ark., 2009)

Gerilme Direnci = (Kırılma Anındaki Kuvvet x 100) / (Film Kalınlığı x Film Genişliği)

c) Gerilme Yüzdesi

Filme bir kuvvet uygulandığında film esner ve bu gerilme olarak adlandırılır. Gerilme filmin orjinal boyutlarındaki deformasyon halidir (Dixit ve Puthli, 2009; Bala ve ark., 2013).

Aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\% \text{ Gerilme} = (\text{Filmin boyundaki uzama} \times 100) / \text{Filmin başlangıç boyu}$$

d) Yırtılma Direnci

Filmin yırtılmaya karşı nihai direncinin kompleks bir fonksiyonudur. Temel olarak yırtılmayı başlatıcı gücü ölçmek için çok düşük bir yüklenme hızı uygulanır ve uygulanacak maksimum stres Newton değerinde ölçülür (Dixit ve Puthli, 2009; Bala ve ark., 2013).

e) Elastik modül (Young Modulus)

Filmin sertliği hakkında bilgi verir. Elastik deformasyon bölgesinde uygulanan kuvvetin gerilme üzerine oranı ile gösterilir. Sert ve kırılğan stripler yüksek gerilme direnci ve düşük young modül değerine sahiptir (Dixit ve Puthli, 2009; Bala ve ark., 2013).

$$\text{Young Modül} = (\text{Eğim} \times 100) / (\text{Kalınlık} \times \text{Çapraz Kafa Hızı})$$

g) Yapışma Testi

Yapışma şeridin şeritle temas ettirilmiş bir aksesuara adhere olacağı mukavemettir. Bunun özel aletleri vardır (Dixit ve Puthli, 2009; Bala ve ark., 2013).

h) Katlanma Direnci (Folding endurance)

Filmin kırılana kadar aynı noktalardan defalarca katlanması ile bulunur. Filmin kırılma anına kadar olan katlanma sayısı ile hesaplanır (Dixit ve ark., 2009; Bala ve ark.; 2013).

i) Dağılma Zamanı

Dağılma süresi 30 saniye ya da altında olmalıdır. Belirlenmiş resmi bir metot olmayıp farmakopelerde geçen aletler kullanılabilir. İdeal süre 5 ile 30 saniye arasındadır (Dixit ve ark., 2009; Bala ve ark., 2013).

j) Çözünme Hızı

Farmakopelerde belirtildiği gibi standart sepet veya palet metodu kullanılabilir. Ancak palet yöntemi kullanıldığında filmin dissolüsyon ortamının yukarısına doğru yüzme riski vardır (Dixit ve ark., 2009; Bala ve ark., 2013).

k) Etkin Madde İçeriği ve İçerik Tekdüzeligi

Etkin madde için farmakopelerde belirtilen standart analiz yöntemleri kullanılabilir. İçerik tekdüzeligi her bir strip için uygulanır ve içerik %85-115 arasında olmalıdır (Dixit ve Puthli,, 2009; Bala ve ark., 2013).

l) Organoleptik Özellikler

Ürünün fizikokimyasal değerlendirilmesi için özel kontrollü insan tadı test panelleri kullanılabilir. İn-vitro olarak ise tat sensörleri ve elektronik dil kullanılabilir (Dixit ve Puthli, 2009; Bala ve ark., 2013).

Bu çalışmanın amacı katyonik özellikli bir etkin madde olan didanozin ile zayıf asit özellikli iyon değiştirici reçine Amberlit CG-50 arasında bir iyon-etkin madde kompleksi hazırlamak ve bu kompleksten etkin maddenin mide ortamı yerine yüksek pH değerlerinde salım yapmasını sağlamaktır. Bu şekilde asit degradasyonuna karşı korunmuş olan etkin maddenin oral strip dozaj formu halinde sunulması planlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Didanozin (Cipla; Hindistan)

Amberlit CG-50 Tip 1 (Acros; ABD)

HEPES Tuzu (Fluka)

Potasyum dihidrojen Fosfat (Merck)

Dipotasyum Hidrojen Fosfat (Merck)

Sodyum Klorür (Merck)

Polyox WSR 301 (Dow Corning; ABD)

Polietilen oksit 400.000 (Sigma)

Triasetin (Sigma)

Gliserin (Sigma)

Trietilsitrat (Sigma)

Propilen Glikol (Sigma)

Sodyum Hidroksit (Merck)

Potasyum Hidroksit (Merck)

Hidroklorik asit (Merck)

Mannitol

Sitrik asit

Metilen mavisi

2.1.2. Deneylerde Kullanılan Araçlar

UV Spektrofotometre	Shimadzu UV-1601, Japonya
Spektrofotometre küveti	Hellma
HPLC	Agilent 1100
HPLC kolonu	ACE C18
pH Metre	Mettler Toledo S-20K, İsviçre
Manyetik Karıştırıcı	Osaka, Japonya
Hassas Terazi	Sartorius BL 210S, Almanya
Santrifüj	Hettich, Mikro 12-24
Mikropipet	Eppendorf
Diferansiyel Tarama Kalorimetresi	Shimadzu DSC-60, Japonya
Diyaliz Membran	Sigma-Aldrich, Almanya
Mikrometre	NSK, Japonya
Tekstür Analiz Cihazı	TA.XT, Stable, İngiltere
Viskozimetre	Brookfield DV II, İngiltere
Reometre	Anton Paar MCR 301, GmbH, Avusturya
Yüzey gerilimölçer	Attension Theba Lite-Brolin Scientific, Finlandiya
Zetametre	Zetasizer Nano, Malvern
Partikül boyut ölçümü	Mastersizer 3000, Malvern
FTIR	Cary 630, Agilent Technologies
Yüksek hızlı karıştırıcı	Stirpak
XRD	Rigaku D-max/2200
SEM	Qanto 200 F, FEI
Polistiren petri	Kartal Kimya, Türkiye
Etüv	Heraeus, Almanya
Vakumlu etüv	JeioKO TechOV 12, Kore
Nemölçer	Ohaus, MB 45, İsviçre
Dağılma Test Cihazı	Manesty
İstatistik Yazılım	Instat 3.0, GraphPad; Excel 10, Microsoft Office

2.1.3. DeneYlerde Kullanılan Tampon Çözeltiler

Yapılan deneylerde kullanılan tampon çözeltiler ve içerikleri şu şekildedir:

A) pH 7,4 0,1 N HEPES Tamponu

Tampon İçeriği:

HEPES 23,85 g

1 N NaOH

Deiyonize su y.m 1L

B) pH 1,2 HCl Tamponu

Tampon İçeriği:

0,2 N HCl Çözeltisi 425 mL

0,2 N KCl 250 Çözeltisi mL

Deiyonize su y.m 1L

C) pH 6,8 PBS Tamponu (EP 7.0, s.491)

Tampon İçeriği

Potasyum Dihidrojen Fosfat 1g

Dipotasyum Hidrojen Fosfat 2g

Sodyum Klorür 8,5 g

Deiyonize su y.m 1L

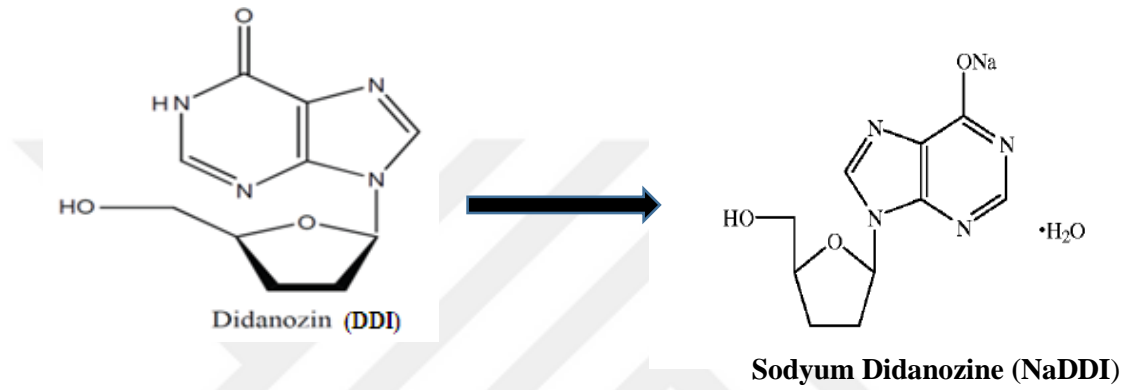
2.2. Yöntemler

2.2.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.2.1.1. Etkin Maddenin Tuz Formunun Oluşturulması

Didanozin zwitter iyonik özelliklerinden kurtarılmak amacıyla NaOH ile muamele edilerek Didanozin Sodyum formuna dönüştürülmüştür. Bu amaçla 1 gram Didanozin ekivalan miktar sodyum içeren 1N 4,51 mL NaOH ile 500 rpm hızla manyetik karıştırıcıda 1,5 saat süre ile karıştırılmış ve bu süre sonunda 0.45 µm

filtreden süzölmüştür. Hazırlanan çözelti 1000 rpm hızla karışmakta olan 50 mL izopropil alkol içine eklenerek ağzı kapalı bir şekilde 2 saat karıştırılmıştır. Çeker ocak altında çözücü uçurulduktan sonra çöken kristaller 3 kez 20 mL aseton ile yıkanmış ve çeker ocak altında 24 saat kurumaya bırakıldıktan sonra elde edilen verim hesaplanmıştır (Bordagus ve ark., 2001). Elde edilen kristallerin doğrulaması XRD ve DSC termogramlarına bakılarak ve UV ve HPLC pikleri incelenerek yapılmıştır. Oluşturulan didanozin sodyum tuzu (NaDDI) çalışmalarda kullanılmıştır.



Şekil 2.1. Didanozin sodyum tuzu oluşumu

2.2.1.2. Etkin Maddenin XRD Spektrumunun Belirlenmesi

Toz haldeki didanozin ve didanozin sodyum tuzunun kristal yapısını incelemek için X-ışını kırınımı (XRD) yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla toz haldeki madde XRD deseni C hedefli X-ışını tüpü yardımıyla Rigaku D-max/2200 marka toz difraktometre cihazı kullanılarak, 40 kV, 30 mA'de, 0,02 step aralığında, 2°-50° aralık ve 20 difraksiyon açısı ile ölçüm yapılarak analiz edilmiştir.

2.2.1.3. Etkin Maddenin DSC Spektrumunun Belirlenmesi

Saf haldeki didanozin ve didanozin sodyum tuzunun termal davranışını incelemek için Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) analizleri yapılmıştır. Bu amaçla 2 mg kadar etkin madde kapaklı alüminyum pan içine tartılmış ve 20-350°C

aralığında ve 50 mL/dakika azot gazı akımı altında 10°C/dakika hızla ısıtılarak DSC termogramı elde edilmiştir.

2.2.1.4. Etkin Maddenin FTIR Spektrumunun Belirlenmesi

Toz haldeki didanozin ve didanozin sodyum tuzunun Fourier Transform infrared spektrumlarını (FTIR) incelemek için Cary 630 marka FTIR kullanılmıştır.

2.2.1.5. Etkin Maddenin SEM Görüntülerinin Belirlenmesi

Toz haldeki didanozin ve didanozin sodyum tuzunun taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri Quanta 200 F, Fei marka SEM ile 10 nm altın-palladyum kaplama sonrası incelenmiştir.

2.2.1.6. Etkin Maddenin UV Spektrumlarının Belirlenmesi

1. Etkin Maddenin pH 7,4 0,1 N Heps Tamponu ile UV Spektrumlarının Belirlenmesi

Etkin maddenin Bölüm 2.1.3. de formülü verilmiş olan ve E.P. 7.0'a göre hazırlanan pH 7,4 Heps tamponu içerisinde, 0,1 mg/mL stoktan hazırlanan 10 µg/mL konsantrasyon aralığındaki çözeltilerinin 200-400 arasında UV spektrumları alınarak 250 nm olan λ_{max} olarak belirlenmiştir.

2. Etkin Maddenin pH 1,2 HCl Tamponu ile UV Spektrumlarının Belirlenmesi

Etkin maddenin Bölüm 2.1.3. de formülü verilmiş olan ve E.P. 7.0'a göre hazırlanan pH 1,2 HCl tamponu içerisinde, 0,1 mg/mL stoktan hazırlanan 10 µg/mL konsantrasyon aralığındaki çözeltilerinin 200-400 arasında UV spektrumları alınarak 250 nm olan λ_{max} olarak belirlenmiştir.

3. Etkin Maddenin pH 6,8 PBS Tamponu ile UV Spektrumlarının Belirlenmesi

Etkin maddenin Bölüm 2.1.3. de formülü verilmiş olan ve E.P. 7.0 a göre hazırlanan pH 6,8 PBS tamponu içerisinde, 0,1 mg/mL stoktan hazırlanan 10 µg/mL konsantrasyon aralığındaki çözeltilerinin 200-350 nm arasında UV spektrumları alınmış ve 250 nm λ_{\max} olarak belirlenmiştir.

2.2.1.6.1. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması

1.Etkin Maddenin pH 7,4 0,1N Hepes Tamponu ile UV Spektrofotometrik Kalibrasyonu

Etkin maddenin pH 7,4 Hepes tamponu içerisinde 0,1mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisi hazırlanmış ve bu çözeltiden uygun seyreltmeler ile farklı konsantrasyonlarda (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 µg/ mL) NaDDI çözeltileri elde edilmiştir. Bu çözeltilerin absorbans değerleri spektrofotometrik olarak 250 nm'de okunmuştur. Konsantrasyon ve absorbans değerleri excel programı ile değerlendirilip standart doğru denklemleri hesaplanarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Hazırlanmış olan bu denklemden yararlanılarak etkin madde yükleme ve miktar tayinlerinde UV spektrofotometrik analizler yapılmıştır.

2. Etkin Maddenin pH 1,2 HCl Tamponu ile UV Spektrofotometrik Kalibrasyonu

Hazırlanmış olan pH 1,2 HCl tamponu ile 0,1mg/mL konsantrasyonunda NaDDI stok çözeltisi hazırlanmış ve bu stok çözeltiden belirli konsantrasyona sahip seyreltmeler (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 µg/mL) yapılmıştır. Bu seyreltmelerin absorbans değerleri UV spektrofotometrik olarak 250 nm'de okunmuştur. Elde edilen absorbans değerleri ile konsantrasyonların standart doğru denklemleri ve kalibrasyon grafiği Excel programı ile hazırlanmıştır. Elde edilen denklem

didanozinin sodyum tuzunun pH 1,2 HCl tamponu içindeki miktar tayini ve salım çalışmalarında kullanılmıştır.

3. Etkin Maddenin pH 6,8 PBS Tamponu ile UV Spektrofotometrik Kalibrasyonu

NaDDI pH 6,8 PBS tamponu içerisinde 0,1mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden belirli konsantrasyona sahip seyreltmeler (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 µg/mL) yapılmış ve bu seyreltmelerin absorbans değerleri UV spektrofotometrik olarak 250 nm'de okunmuştur. Elde edilen absorbans değerleri ile konsantrasyonların standart doğru denklemleri ve kalibrasyon grafiği Excel programı ile hazırlanmıştır. Elde edilen denklem didanozin sodyum tuzunun pH 6,8 PBS tamponu içindeki miktar tayini ve salım çalışmalarında kullanılmıştır.

2.2.1.6.2. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Kalibrasyonun Analitik Validasyonu

Bir etkin maddenin analitik yöntemler ile analizlerinde ICH yönetmelikleri ve USP'de anlatıldığı doğrultuda doğrusal ve aralığı, doğruluk, kesinlik, teşhis ve tayin sınırları, seçicilik ve tutarlık validasyon parametrelerinin incelenmesi gerekmektedir.

a) Doğrusallık ve Aralığı

Doğrusallık numune içinde bulunan etkin madde miktarının elde edilmiş olan absorbans değerleri ile doğrusal bir ilişkiye sahip olup olmadığını ve bu doğrusal ilişkinin hangi değerlere ulaşıldığında bozulduğunu göstermektedir. Aralık; varolan doğrusal ilişkinin hangi konsantrasyon değerleri arasında devam ettiğini ve hangi değer aralıklarından sonra bozulduğunun kanıtlanmasıdır (ICH Q2 (R1)).

Bu amaçla didanozinin pH 7,4 0,1 N HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tamponları içerisinde 0,1mg/mL konsantrasyonundaki stok çözeltilerinden hazırlanan 1-22 µg/mL konsantrasyon aralığındaki seyreltmelerin absorbans değerleri UV spektrofotometrik olarak okunmuş ve okunan absorbans değerlerine karşı konsantrasyon grafikleri GraphPad InStat 3.0 programında çizilerek doğrusallığın saptığı noktalar belirlenmiştir.

b) Doğruluk

Doğruluk deney yoluyla elde edilen değerlerin gerçek/teorik değerlere olan yakınlığının saptanmasıdır (ICH Q2(R1), USP 24). Yöntemin doğruluğunun ispatlanması amacı ile % geri elde değerlerinin ortalaması ve bu dağılımın standart ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmaktadır.

Etken maddenin 0,1mg/mL konsantrasyonuna sahip stok çözeltisinden 3 farklı konsantrasyonda (2 µg/mL, 10µg/mL, 18µg/mL) çözeltiler hazırlanmış ve absorbans değerleri okunmuştur. Okunan absorbans değerleri kalibrasyon denkleminde yerine konulmuş ve belirlenen konsantrasyonlardan elde edilen % geri elde değerleri

$\% \text{ Geri Elde} = (C_{\text{pratik}}) / (C_{\text{teorik}}) * 100$ denklemi ile hesaplanmıştır.

Denklemden,

$C_{\text{teorik}} : 2 \mu\text{g/ mL}, 10 \mu\text{g/ mL}, 18 \mu\text{g/ mL}$

$C_{\text{pratik}} : \text{Didanozinin maksimum absorbans verdiği dalga boyundaki değerdir.}$

% geri elde değerlerinin ortalaması ile bu dağılımın standart ve bağıl standart sapma hesaplamaları Microsoft Excel programı ile hesaplanmıştır.

c) Kesinlik

Aynı konsantrasyona sahip örneğin fazla sayıdaki analizi sayesinde seri haldeki ölçümlerinden elde edilmiş olan sonuçları arasındaki yakınlık derecesi kesinlik

olarak tanımlanmaktadır ve tekrarlanabilirlik, ara kesinlik ve tekrar elde edilebilirlik olarak üç farklı bölümde değerlendirilir. Miktar tayininde kullanılmış olan analitik yöntemin kesinliği genel olarak, elde edilen bir seri ölçüm sonuçlarının standart sapması veya varyasyon katsayısı ile ifade edilir (ICH Q2(R1)).

d) Tekrarlanabilirlik

Didanozin sodyumun miktar tayinin yapıldığı çalışma ortamlarında 10 µg/mL konsantrasyona sahip 6 serinin absorbans değerleri ölçülerek elde edilen sonuçlara ait ortalama standart sapma ve varyasyon katsayısı değerleri hesaplanmıştır.

e) Teşhis ve Tayin Sınırları

Bir analitik yöntemin teşhis sınırı (Limit of Detection=LOD) analizi yapılan maddenin teşhis edilebildiği halde nicel olarak belirlenemediği en düşük değerdir. Tayin sınırı (Limit of Quantification= LOQ) numune içinde analizi yapılan maddenin uygun doğruluk ve keskinlik ile nicel olarak tayin edilebilen en küçük miktardır.

$$\text{LOD} = 3,3\sigma / S$$

$$\text{LOQ} = 10\sigma / S$$

σ : Kalibrasyon Doğrularının Kesişim Değerlerinin Standart Sapması

S: Kalibrasyon Doğrusunun Eğimi

2.2.1.7. Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak UV Spektrumlarının Doğrulanması ve Salım ortamındaki Stabilesinin İncelenmesi

Analizlerde kullanılan NaDDI tuz formunun, DDI ile aynı spektrumu verdiği ve analizler sırasında hipoksantine dönüşmediğini göstermek üzere etkin maddenin

ve tuz formunun HPLC yöntemi ile analizi yapılarak spektrumları karşılaştırılmıştır. Kullanılan HPLC analiz yöntemine ait analiz şartları Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Yöntemde kullanılan iç standart hipoksantin, etkin maddenin tarafımızdan pH 1,2 HCl ortamında 24 saat bırakılarak tamamen hipoksantine dönüşmesi ile elde edilmiş ve tuz formuna dönüştürülen didanosinin doğrulanması amacıyla kullanılmıştır.

Çizelge 2.1. HPLC analiz şartları

Cihaz	Agilent 1100
Kolon	C18, 150 x 4,6 mm 5µm
Mobil faz	Asetonitril: pH 7,4 PBS tampon (5:95)
Akış hızı	1 mL/dk
İnjesiyon hacmi	50µL
Dedektör	DAD, 254 nm
Tampon hazırlanışı	KH ₂ PO ₄3,63 g K ₂ HPO ₄14,5 g Suym 1000 ml (0,067 M; pH 7,4) 340 ml su ilave edilerek 0,05 M ayarlanır. 0,45 µm filtreden süzülür ve 10 dk degaze edilir
Yıkama metodu	Metanol-Su (1:1) 0,2 mL/dk hızda kullanılır.
Alıkonma zamanları	Hipoksantin 2 dk, Didanosin 5-7 dk

2.2.2. Reçine Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.2.2.1. Reçinelerin Partikül Boyut ve Dağılımlarının İncelenmesi

Reçinelerin partikül boyutu ve boyut dağılımını gösteren polidisperseite indeksi kuru haldeki reçine, aktive edilerek işlem gördükten sonra kurutulmuş reçine ve

salım ortamında şişmiş haldeki reçine üzerinde Malvern Mastersizer cihazı kullanılarak, lazer difraksiyon yöntemi ile incelenmiştir.

2.2.2.2. Reçinelerin SEM Görüntülerinin İncelenmesi

Reçinelerin SEM görüntüleri Quanto 200F (Fei) marka taramalı elektron mikroskobu ile örnekler 10 nm altın-palladyum kaplanarak incelenmiştir.

2.2.2.3. Reçinelere Etkin Madde Yüklemesine Yönelik Çalışmalar

2.2.2.3.1. Reçinelerin aktivasyonu

İyon değiştirici reçineler yükleme çalışmaları öncesinde saflaştırılmak ve formu değiştirilmek üzere işlemlerden geçirilmiştir. Bu amaçla 1 gram reçine etanol ile 1 saat boyunca beherde karıştırılır ve yıkanarak süzildükten sonra çeker ocak altında kalan alkol uçurulmuş ve 3 kez deiyonize su ile yıkanarak tekrar süzülmüştür. Süzme işlemi Whatman kağıdı kullanılarak vakumlu filtreden gerçekleştirilmiştir.

Saflaştırılan reçineler daha sonra 1 saat süre ile 0,1 N HCl içerisinde 500 rpm hızla magnetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Deiyonize su ile pH'sı suyun başlangıçtaki pH değerine ulaşana kadar yıkanmış ve tekrar 0,1 N KOH ile 1 saat 500 rpm hızla manyetik karıştırıcıda karıştırılarak süzülmüştür. Reçineler ortam pH'sı suyun başlangıçtaki pH değerine ulaşana kadar deiyonize su ile defalarca yıkanmış ve 50 °C'de vakumlu etüvde 1 gece kurutulmuştur. (Sivaneswari ve ark., 2015; Cuna ve ark., 2000).

2.2.2.3.2. Reçine-Etkin Madde Komplekslerinin (Rezinat) Hazırlanması

Bölüm 2.2.2.3.1. de anlatıldığı şekilde saflaştırılmış ve tuz formu oluşturulmuş olan iyon değiştirici reçinelere etken madde yükleme çalışmaları pH 7,4 0,1 N HEPES ortamında beç yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Beç yönteminde etkin madde çözeltisi içerisine ilave edilen reçineler magnetik karıştırıcıda karıştırılırken belirli zaman aralıklarında numune alınarak ortamdan eksilen etkin madde miktarı ve ortam pH değeri incelenir. Ortam pH değerinin değişmediği ve dış ortamdaki etkin madde miktarında azalma görülmediği ana kadar işleme devam edilir. Daha sonra madde yüklü reçineler ortamdan süzerek uzaklaştırılıp kurutulur.

NaDDI en stabil olduğu pH 7,4 değeri olması nedeni ile yükleme boyunca pH'nın bu değer civarında olup olmadığı kontrol edilmiştir.

2.2.2.4. Rezinatlar Üzerinde Yapılan Kalite Kontrol Testleri

2.2.2.4.1. Ortam pH sınır kontrolü

Etken maddenin reçinelere yüklenmesi esnasında, karışmakta olan sıvının pH aralığının sabit olduğu 5, 15, 30, 60, 90 ve 120 dakikalar sonunda pH ölçümü yapılarak kontrol edilmiştir.

2.2.2.4.2. Zeta Potansiyel Değerlerinin Ölçülmesi

Reçine üzerine etkin maddenin bağlandığını kanıtlamak amacı ile zeta potansiyeli değişiminden yararlanılmıştır. Bu amaçla ışık kırınımı tekniği ile ölçüm yapan Zetasizer cihazı kullanılarak etkin madde, reçine ve rezinat için zeta değerleri ölçülmüştür. İyon değiştiriciye etkin madde yüklenmesi işlemi tamamlanıp süzünen rezinatlar ultrasaf su ile seyreltikten sonra cihaza özel küveti içinde yerleştirilerek 6 kere zeta değeri ölçümü yapılmıştır.

2.2.2.4.3. FTIR Spektrumlarının Belirlenmesi

Reçine üzerine etkin maddenin bağlandığını kanıtlamak amacı ile etkin madde ve reçineye ait FTIR spektrumlarındaki bağ değişimleri Cary 630 marka FTIR ile incelenmiştir.

2.2.2.4.4. SEM Görüntülerinin Belirlenmesi

Reçine-etkin madde kompleksine ait SEM görüntüleri Quanto 200F, Fei marka taramalı elektron mikroskobu ile numuneler 10 nm altın-palladyum kaplanarak incelenmiştir.

2.2.2.4.5. Rezinalara Etkin Madde Yükleme Kapasitesinin İncelenmesi

Rezinalara yüklenen etkin madde miktar tayini, yükleme sırasında ortam pH'sının sabit olduğu sürenin sonunda ortamda kalan yüklenmemiş etkin madde miktarı üzerinden UV spektrofotometrik yöntem ile tespit edilmiştir.

Bu amaçla pH 7,4 0,1 N HEPES tamponu ortam olarak kullanılarak spektrofotometrik olarak okunan absorbanlardan hareketle dış ortamda kalan NaDDI miktarı tespit edilmiş ve aşağıdaki denklemlerden yararlanılarak etkin madde için yükleme ve yararlanım yüzde değerleri hesaplanmıştır (Shang ve ark., 2018).

$$\% \text{ Yükleme} = \frac{\text{Reçineye Bağlanan Etkin Madde Miktarı}}{\text{Reçine Miktarı}} \times 100$$

$$\% \text{ Yararlanım} = \frac{\text{İyon değiştiriciye Yüklenen Miktar}}{\text{Başlangıçta Ortama Eklenen Miktar}} \times 100$$

Yükleme sırasında optimum yükleme şartlarının belirlenmesinde 10 mg, 1:1 reçine:etkin madde oranları kullanılarak karıştırma hızı ve karıştırma süresi

değiştirilmiş ve en uygun hız ve süre tespit edilmiştir. Yükleme oranlarının belirlenmesinde ise 1:1, 1:2, 1:2,5 ve 1:3 ve 2:1 Amberlit:NaDDI oranları kullanılarak optimum hız ve sürede yükleme işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.2.3. Oral Strip Formülasyonları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.2.3.1. Filmlerin Hazırlanması

Polietilen oksitin farklı türevleri olan, Polyox WSR 301 (WSR) ve Polietilen oksit 400.000 (PEO) polimerleri kullanılarak farklı konsantrasyonlarda tek ve kombine polimer çözeltileri, plastizer içeren ve içermeyen şekilde hazırlanmıştır. Hazırlama sırasında yüksek hızda karıştırılmakta olan (800 rpm, Stirpak) su içerisine polimer yavaş bir şekilde eklenerek 5 dakika karıştırılmıştır. Daha sonra hız 150 rpm değerine düşürülüp 30 dakika boyunca karıştırılmaya devam edilmiştir.

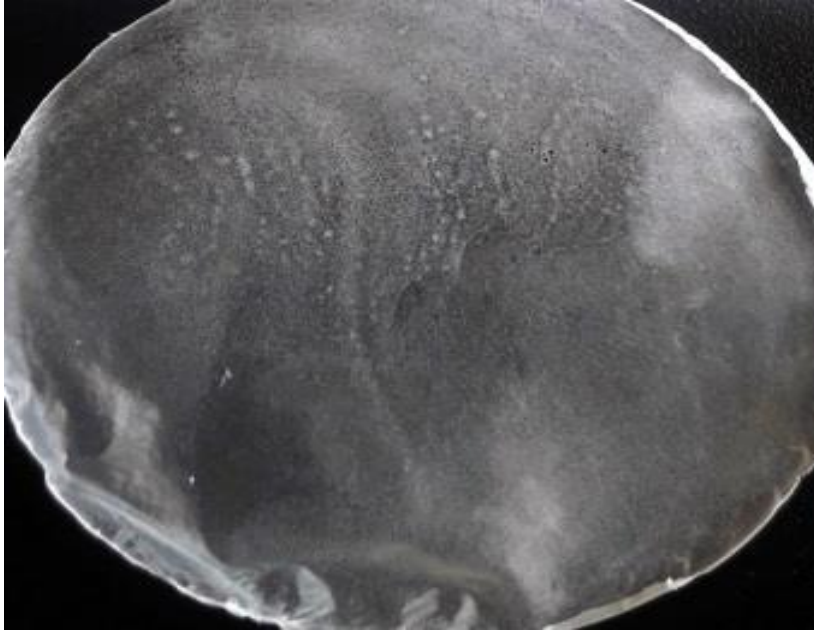
Plastizer kullanılan örneklerde triasetin (TA), trietil sitrat (TEC), propilen glikol (PG) veya gliserin (GL) kuru polimer ağırlığının % 20 si kadar oranda suya baştan ilave edilmiştir. Polimerlerin karışım halinde hazırlandığı örneklerde ise önce düşük molekül ağırlığına sahip polimer eklenip 800 rpm'de 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine molekül ağırlığı yüksek olan polimerler yavaş bir şekilde eklenip 800 rpmde 5 dakika karıştırılmıştır. Elde edilen polimer çözeltileri hava kabarcıklarından kurtarılacak amacı ile 1 saat boyunca degaze edilmiş ve 1 gece buzdolabında 4 °C'de dinlendirilmiştir. Viskozite değeri açısından istenilen özelliklere sahip polimer çözeltisi ile reolojik ölçümler sonucu seçilerek filmler oluşturulmuştur.

Filmler çözücü buharlaştırma (solvent casting) metodu ile hazırlanmıştır. Yukarıda anlatılan şekilde hazırlanan polimer çözeltilerinden 5 mL alınarak 5 cm çaplı, polistiren yapılı petri kaplarına dökülmüş ve etüvde 37 °C'de kurutulmuştur. Filmlerin hazırlanmasında kullanılan formülasyon içerik ve oranları Çizelge 2.2.'de yer almaktadır. Elde edilen filmlerin genel görünüşü Şekil 2.2. ile verilmiştir.

Çizelge 2.2. Film içerikleri ve kullanım yüzdeleri

	WSR	PEO	TEC	TA	GL	PG	Resin
F1	1,0	1,0	-	-	-	-	-
F2	1,0	1,0	20	-	-	-	-
F3	1,0	1,0	-	20	-	-	-
F4	1,0	1,0	-	-	20	-	-
F5	1,0	1,0	-	-	-	20	-
F6	1,0	1,0	-	-	-	-	*
F7	1,5	0,5	-	-	-	-	-
F8	1,5	0,5	20	-	-	-	-
F9	1,5	0,5	-	20	-	-	-
F10	1,5	0,5	-	-	20	-	-
F11	1,5	0,5	-	-	-	20	-
F12	1,5	0,5	-	-	-	-	*

*2mg /mL miktarda yükleme yapılmıştır.



Şekil 2.2. Reçine içermeyen filmlerin genel görünüşü

2.2.3.2. Oral Filmler Üzerinde Yapılan Kontroller

2.2.3.2.1. Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Hazırlanmış olan polimer çözeltilerinin akış tipi ve viskozite değerleri Brookfield DVII prime rotasyon viskozimetresi ile incelenmiştir (Şekil 2.3.). Deneylerde, 25 mL hacimli beher, oda sıcaklığı ve T94 kodlu döner disk kullanılmıştır.



Şekil 2.3. Brookfield DVII prime rotasyon viskozimetresi

2.2.3.2.2. Filmlerin Kalınlık ve Ağırlık Sapmalarının İncelenmesi

Her bir film formülasyonu polistiren petrilere 3 farklı seri halinde dökülüp kurutulduktan sonra, her bir petri içerisindeki filmlerden 4 kenar ve 1 orta nokta olmak üzere 5 farklı bölgeden mikrometre ile kalınlık değerleri ölçülmüş ve kalınlıklara standart sapma değerleri incelenmiştir. Filmlerden kesilen 1,5 cm çaplı diskler terazide tartılarak ağırlıklar ve standart sapma değerleri incelenmiştir.

2.2.3.2.3. Filmlerin Dağılma Sürelerinin İncelenmesi

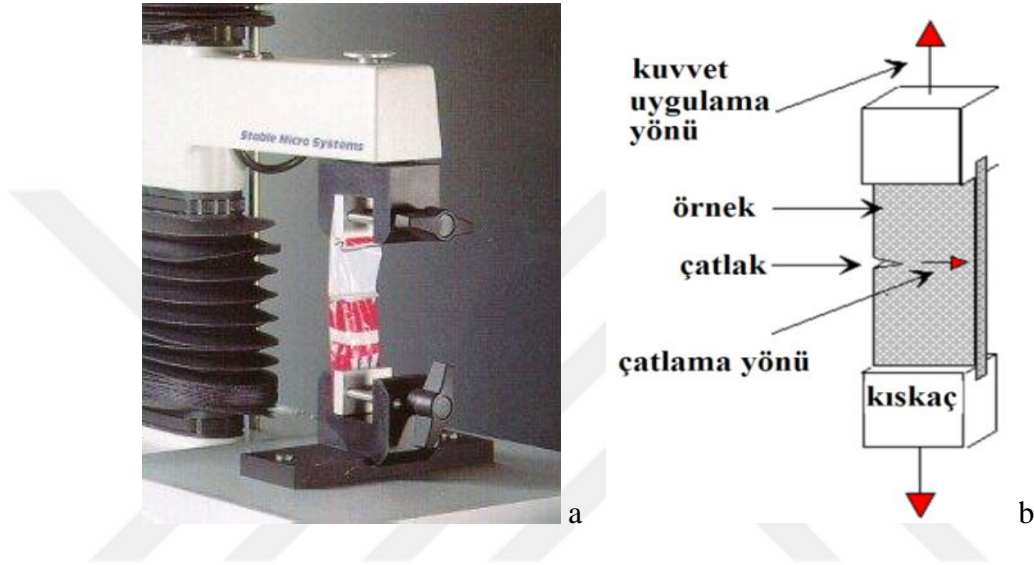
Elde edilen filmlerden kesilen 1,5 cm çapında daireler USP 24 tabletler için dağılma testi monografında yer alan bilgiler doğrultusunda, Manesty tablet dağılma cihazı modifiye edilerek kullanılmıştır (Şekil 2.4.). Yöntemde 37 °C sıcaklığa ayarlanmış 800 ml 6,8 PBS tamponu tablet dağılma cihazına ilave edildikten sonra cihazın tablet yerleştirilen 6'lı hücreleri içerisine ucunda kısaç bulunan bir tel yardımı ile filmler sarkıtılarak, sabit hızda olacak şekilde yerleştirilmiştir. Cihaz 30devir/dk hızda inip çıkacak şekilde çalıştırıldığı anda kronometreye basılarak filmin dağılmaya başladığı süre tespit edilmiştir. Bu işlem tüm film tipleri için 3 seri tekrarlanmıştır.



Şekil 2.4. Manesty tablet dağılma cihazı

2.2.3.2.4. Filmlerin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi

Hazırlanmış olan filmlerden kesilen 2 cm boyunda ve 1 cm eninde kesitler Tekstür Analiz Cihazı (TA.XT, Stable) ve cihazın “Tensile Grip” aparatı kullanılarak gerilme modunda (tensile mode) mekanik olarak incelenmiştir (Şekil 2.5. a ve Şekil 2.5.b).



Şekil 2.5. a. TA.XT Texture Analyser cihazı ve b. Gerilme testlerinin şematik gösterimi

Mekanik özellikler olarak gerilme direnci (tensile strength), elastik modül (young modulus) ve uzama yüzdesi (percentage elongation) değerleri değerlendirilerek filmlerin mekanik direnci ve elastikiyeti hakkında bilgi edinilmiştir.

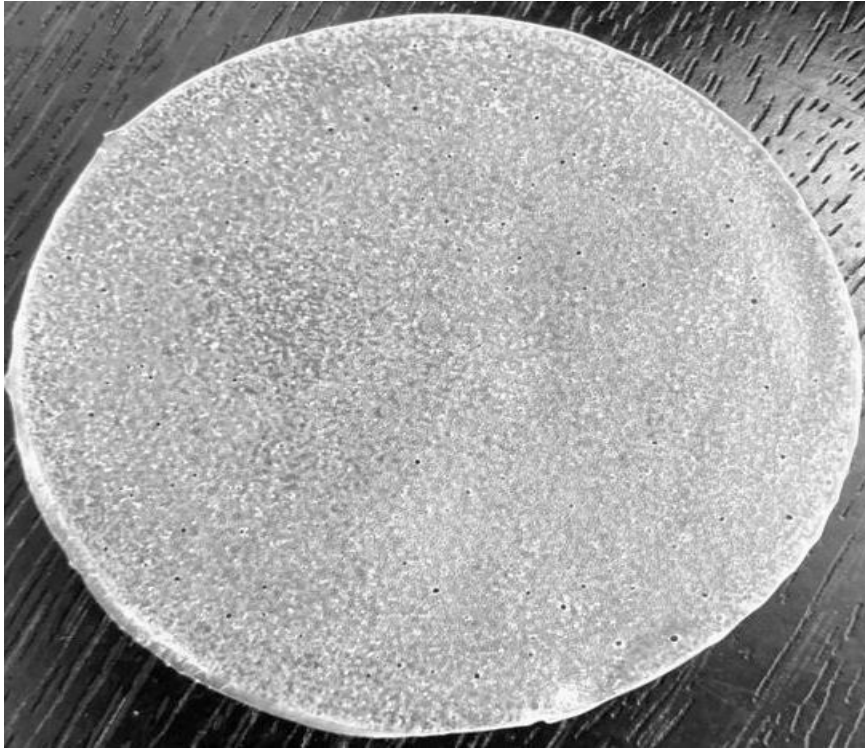
2.2.3.3. Oral Filmlere Rezinat Eklenmesi

İçerisine tat düzeltici olarak mannitol ve pH ayarlayıcı olarak sitrik asit ilave edilen F2 kodlu çözelti rezinat içeren final ürünün hazırlanmasında kullanılmıştır. Yukarıda anlatılan çözelti önceden hazırlanmış ve bu çözeltinin 5 mL'si içerisinde rezinatlar 500 rpm hızda 5 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu karışım 5 cm çaplı, polistiren yapılı petri kaplarına dökülüp etüvde 37 °C'de kurularak AMB-1 kodlu rezinat içeren film elde edilmiştir. Filmlerin hazırlanmasında

kullanılan formülasyon içerik ve miktarları Çizelge 2.3.'de ve elde edilen filmlerin genel görünüşü Şekil 2.6. da yer almaktadır.

Çizelge 2.3. AMB-1 kodlu filmin hazırlanmasında kullanılan karışım içerik ve miktarları

İçerik	Miktar
Polyox WSR 301	0,05 g
PEO 400000	0,05 g
TEC	18 μ L
Mannitol	0,025 g
Sitrik asit	0,025 g
Amberlit rezinatı	10 mg
Su ym.	5 mL



Şekil 2.6. Rezinat içeren AMB-1 kodlu filmin genel görüntüsü

2.2.3.4. Rezinat İçeren Oral Film Üzerinde Yapılan Kontroller

2.2.3.4.1. Final Filmin Hazırlanmasında Kullanılan özeltinin Reolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

AMB-1 kodlu filmin reolojik özelliklerinin belirlenmesinde, reçine içeren ve içermeyen 0,6 mL polimer çözeltileri üzerinde Anton Paar MCR 301 reometresi, 25 mm paralel plaka, 1 mm plakalar arası boşluk ve % 0,1-% 100 lineer amplitüt aralığı kullanılarak osilasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. G' (Elastik modül; Storage modulus) ve G'' (Viskoz modül; Loss modulus) değerleri çözeltilerin viskoelastik özelliğini incelemek üzere değerlendirilmiştir. Aynı cihaz ve donanım kullanılarak 1-500 sn^{-1} kayma hızı aralığında kayma gerilimi incelenerek çözeltilerin akış tipi de belirlenmiştir.

2.2.3.4.2. XRD Spektrumunun Belirlenmesi

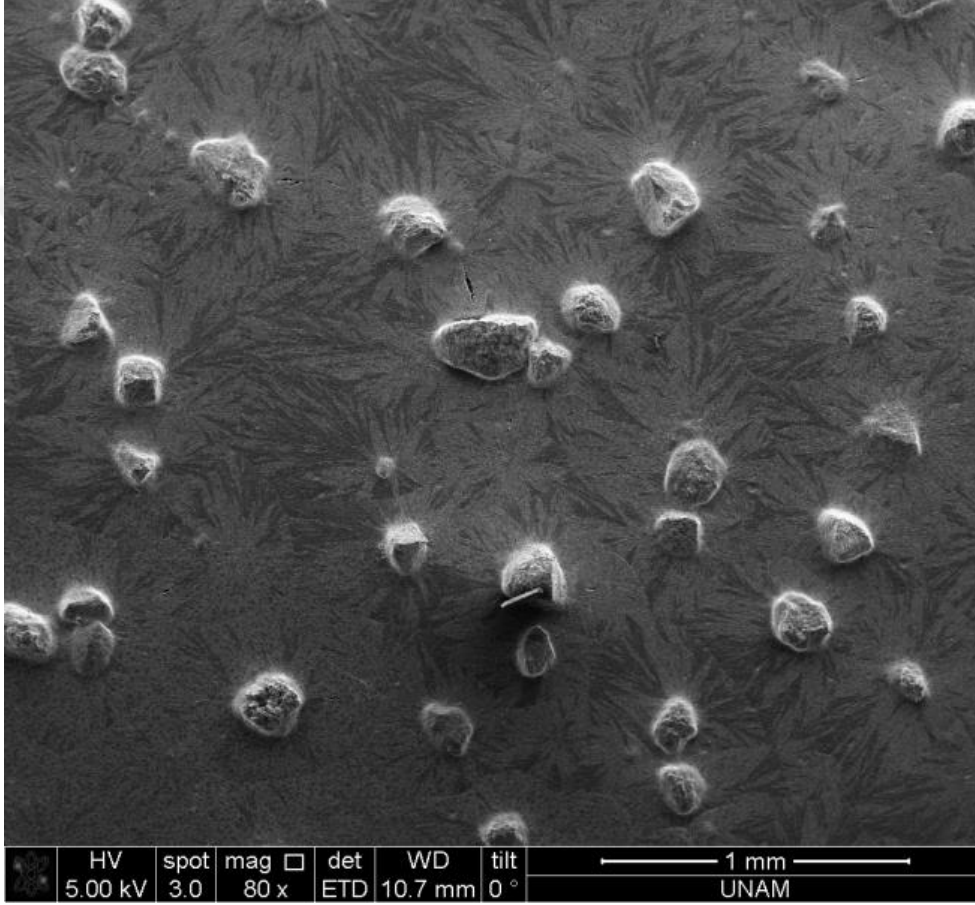
Film numunelerin kristal yapısını incelemek için X-ışını kırınımı (XRD) yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla rezinat içeren/içermeyen film özel bir film tutucuya yerleştirilerek XRD deseni Rigaku D-max/2200 marka difraktometre cihazı kullanılarak, 40 kV, 30 mA'de, 0,02 basamak aralığı kullanılarak, 2°-50° aralığında ve 20 difraksiyon açısı ile ölçüm yapılarak analiz edilmiştir.

2.2.3.4.3. DTA Spektrumunun Belirlenmesi

Rezinat içeren film numunesinin termal davranışını incelemek için Diferansiyel Termal Analiz (DTA) metodu kullanılmıştır. Bu analizlerde referans olarak alümina içeren kapaksız alüminyum pan içeriğine karşı örnek sisteme yerleştirilir ve cihazın kendi terazisi yardımıyla ağırlığı kaydedilir. Numuneler 20-400°C aralığında ve 50 mL/dakika azot gazı akımı altında 10°C/dakika hızla ısıtılarak elde edilen kütle kaybından TGA (Termal Gravimetrik Analiz) ve DTA sinyalleri elde edilmiştir.

2.2.3.4.4. SEM Görüntülerinin Belirlenmesi

Reçine-etkin madde kompleksi içeren filme ait SEM görüntüleri Quanto 200F, Fei marka taramalı elektron mikroskobu ile numuneler 10 nm altın-palladyum kaplanarak incelenmiştir.



Şekil 2.7. Rezinat içeren AMB-1 kodlu filmin SEM görüntüsü

2.2.3.4.5. Temas Açılarının İncelenmesi

Plastizer olarak TEC ve gliserin kullanılan reçinesiz filmler (F2, F4) ve TEC varlığında Amberlite reçine içeren final filmin temas açısı sesil damla yöntemi (Attension Theba Lite-Brolin Scientific, FINLANDIYA) kullanılarak incelenmiştir. Yöntemde özel bir substrata yerleştirilen filmler üzerine su damlatılmış ve su ile film arasında temas olduğu anda görüntü kaydedilerek temas açısı değerleri okunmuştur. Her bir film için 3 farklı bölgeden temas açısı değeri ölçülmüştür ve her bir ölçüm cihaz tarafından 15 kere okunmuştur.

2.2.3.4.6. Nem İçeriklerinin İncelenmesi

Amberlit içeren filmin (AMB-1 kodlu) 1 gramı Ohaus nem ölçer içerisine yerleştirilerek sabit hızda 105°C ye kadar ısıtılmış ve su kaybının sabit olduğu andaki % nem miktarı tespit edilmiştir.

2.2.3.4.7. Dağılma Sürelerinin İncelenmesi

Rezinat içeren filmin (AMB-1) dağılma süreleri Bölüm 2.2.3.2.3. de anlatıldığı şekilde Manesty cihazı modifiye edilerek incelenmiştir. Çalışmada final ürün olarak seçilen AMB-1 kodlu film bu filmin hazırlanmasında kullanılan reçinesiz polimer karışımı (Fboş) karşılaştırılmıştır. Ayrıca 50 mg rezinat eklenmiş F1 kodlu (F1-AMB50) film ve final ürünün hazırlanmasında kullanılan polimer karışımına 10 mg rezinat ilave edilmiş film (Fboş-AMB10) ile AMB-1 kodlu filme ait sonuçlar kıyaslanmıştır.

2.2.3.4.8. Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi

Rezinat içeren filmin mekanik özellikleri daha önce Bölüm 2.2.3.2.4. de anlatıldığı şekilde, TA.XT tekstür cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanmış olan filmlerden kesilen 2 cm boyunda ve 1 cm eninde kesitler Tekstür Analiz Cihazı (TA.XT, Stable) ve cihazın “Tensile Grip” aparatı kullanılarak gerilme modunda (tensile mode) mekanik olarak incelenmiştir.

2.2.3.4.9. Oral Filmlerden Etkin Madde Salım Profillerinin İncelenmesi

Ağızda hızlı dağılan film şeklinde hazırlanan bitmiş ürün üzerinde iki aşamalı salım çalışması gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada, rezinat içeren filmin, ağızda dağılarak tükürük ile yutulması için gereken süre boyunca ağız içi pH ortamında (pH 6,8) rezinattan etkin maddenin çıkmadığı statik yöntem ile rezinat içeren film üzerinde gösterilmiştir. Farmakopelerde dağılma için gereken süre en fazla 3 dakika olarak bildirilmektedir (EP 7.0). 1.75 mm² çapında 4 mg etken madde içeren film parçalarının ağırlıkları hesaplanarak polistiren petrilere konulmuş ve üzerine 3mL pH 6,8 PBS tamponu ilave edilerek 37°C de inkübatörde 5 dakika boyunca çalkalanarak dağılması sağlanmıştır. Süre sonunda ortamdan alınan örnek UV spektrofotometrik olarak 250 nm dalga boyunda incelenmiş ve bu süre içerisinde etkin maddeden ne kadarının salınacağı gösterilmiştir.

Rezinat içerisinde etkin madde salımı için ise diyaliz yöntemi kullanılmıştır. Yöntemde kullanılan diyaliz torbalar 1 saat saf su ve 1 gece boyu çalışma yapılacak olan pH ortamında bekletilmiştir. Çalışma ortamı olarak 100 ml pH 1,2 HCL tamponu ve pH 6,8 PBS tamponu kullanılmıştır. 10 mg etkin maddeye karşılık gelen reçine miktarı yüklenmiş olan diyaliz torbanın içerisine 1 mL pH 1,2 HCL ortamı ilave edilmiştir. Diyaliz torbalar 100 mL hacim içeren salım ortamına konularak 37°C, 100 rpm de salınımlı inkübatörde çalkalanarak 2 saat bekletilmiştir. Bu süre boyunca sırasıyla 5, 15, 30, 60, 90, 120. dakikalarda salım ortamından 1 mL örnek çekilerek çalışma ortamına 1 mL taze tampon eklenmiştir. İki saatin sonunda diyaliz

torba içerisindeki ortam dekante edilerek 1 mL pH 6, 8 PBS tampon ilave edilmiş ve diyaliz torba 100 mL pH 6,8 PBS tampon ortamına yerleştirilerek 6 saat süreyle 37°C, 100 rpm de salınımlı inkübatörde çalkalanarak bekletilmiştir. Bu süre boyunca 15, 30, 60, 90, 120, 240, 300, 360. dakikalarda salım ortamından 1 mL örnek çekilerek çalışma ortamına 1 mL taze tampon eklenmiştir. Numuneler UV spektrometrede 250 nm de okunarak salınan madde miktarları tayin edilmiştir.

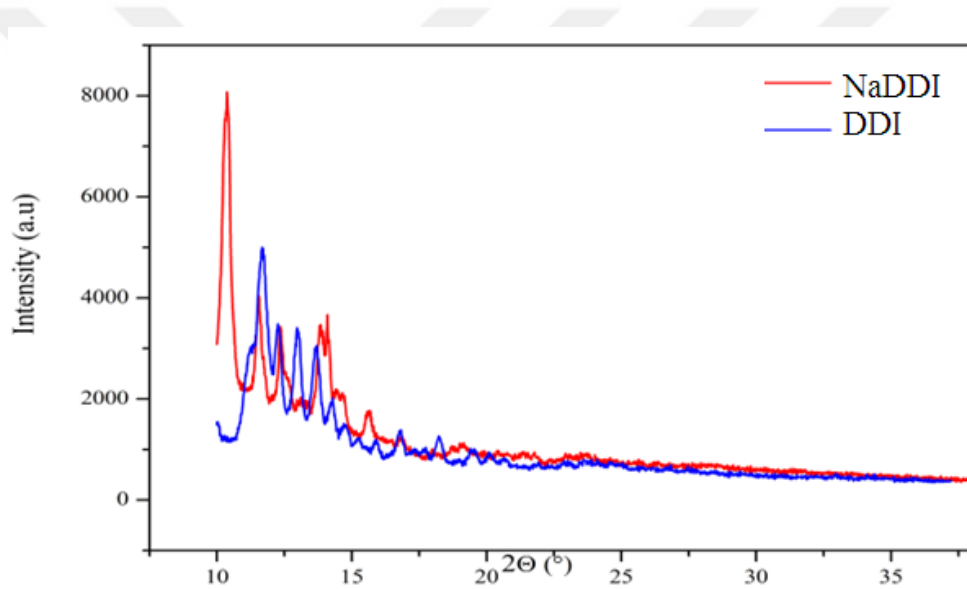


3. BULGULAR

3.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

3.1.1. Etkin Maddenin XRD Spektrumu

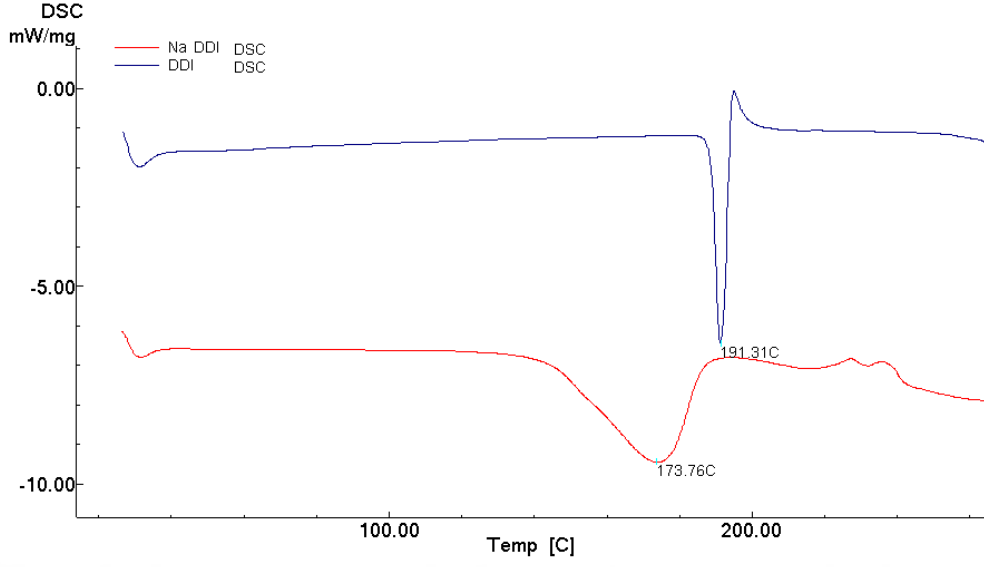
Didanozin bölüm 2.2.1.1.'de anlatılan yöntem ile tuz formuna dönüştürülmüş olup Bölüm 2.2.1.2'de anlatıldığı şekilde XRD spektrumları elde edilmiştir. Her iki madde ait olan XRD spektrumları Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Etkin madde didanozin (DDI) ve didanozin sodyum tuzu (NaDDI) XRD spektrumlarının karşılaştırılması

3.1.2. Etkin Maddenin DSC Spektrumu

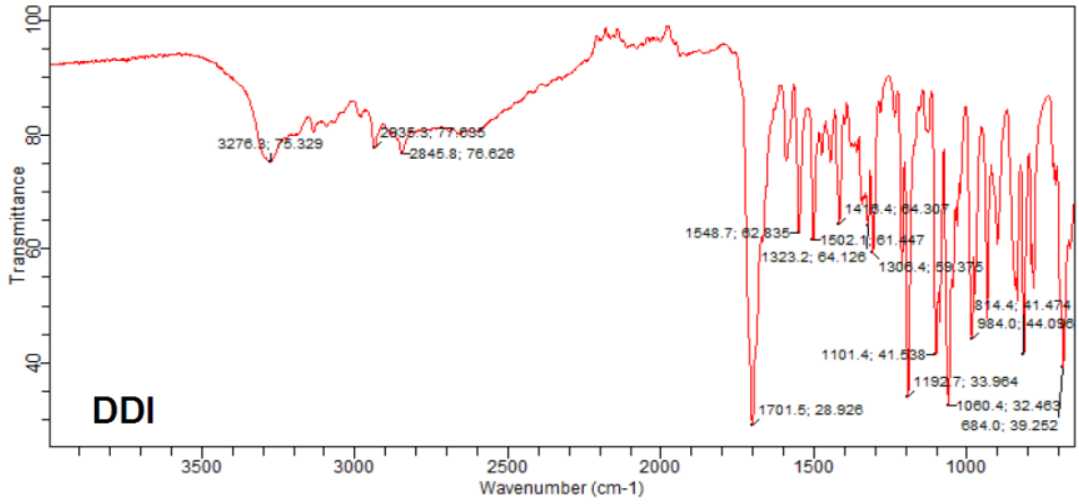
Etkin madde ve etkin maddenin tuz formuna ait olan DSC verileri Bölüm 2.2.1.3'te anlatılan yöntem ile belirlenmiş ve Şekil 3.2'te DSC termogramları verilmiştir.



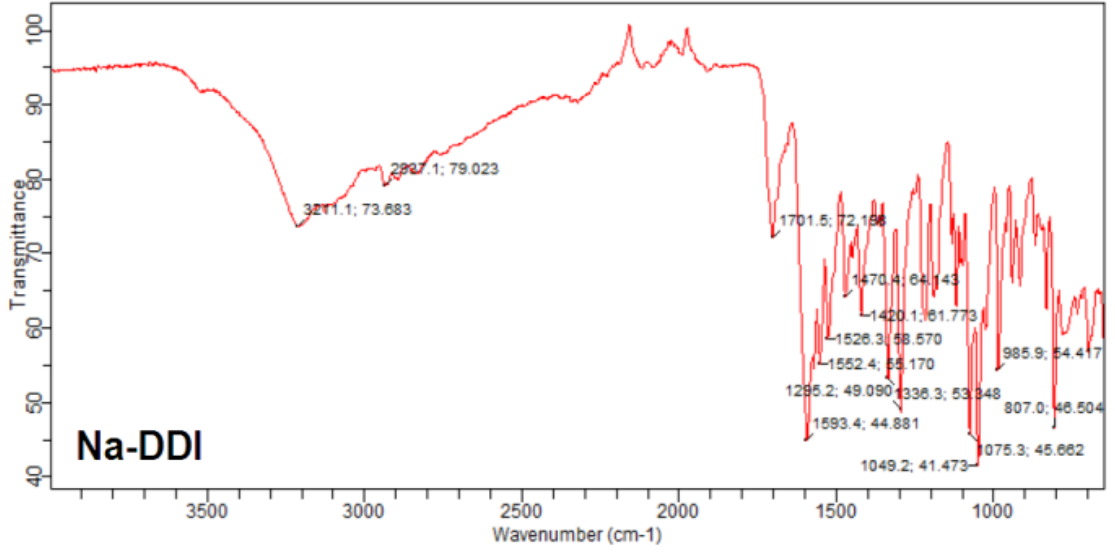
Şekil 3.2. Etkin madde didanozin (DDI) ve didanozin sodyum tuzu (Na-DDI) (b) termogramlarının karşılaştırılması

3.1.3. Etkin Maddenin FTIR Spektrumu

Didanozin ve oluşturulmuş tuz formuna ait FTIR verileri sırasıyla Şekil 3.3. ve Şekil 3.4.'te verilmiş olup, bu veriler Bölüm 2.2.1.4'de anlatıldığı şekilde elde edilmiştir.



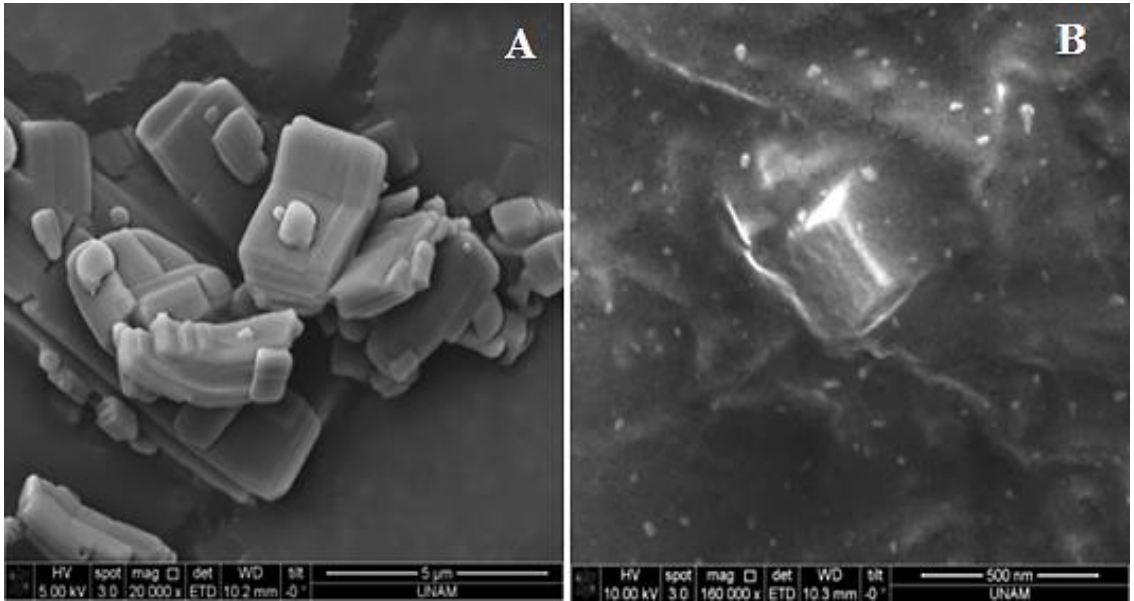
Şekil 3.3. Etkin madde didanozin (DDI) FTIR spektrumu



Şekil 3.4. Didanozin sodyum tuzu (Na-DDI) FTIR spektrumu

3.1.4. Etkin Maddenin SEM Görüntüleri

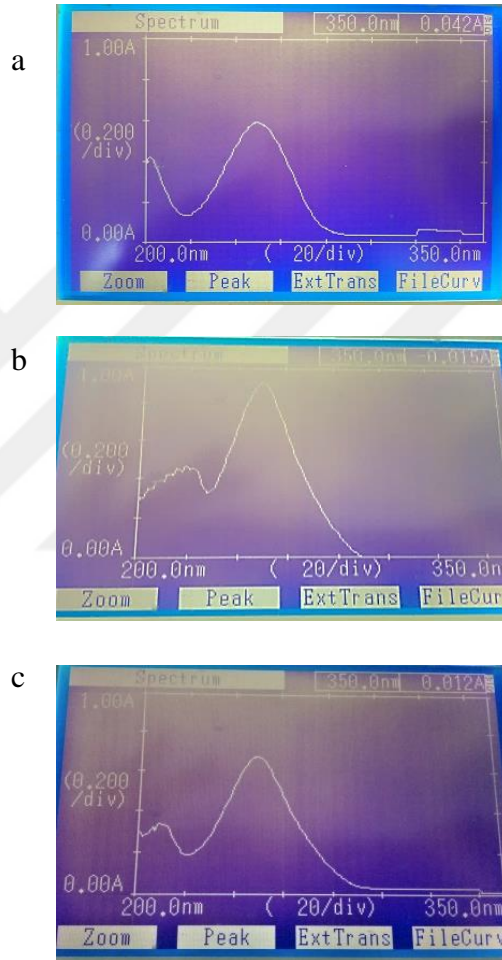
Bölüm 2.2.1.5’te anlatılan yöntem ile elde edilen didanozin sodyumun SEM görüntüleri Şekil 3.5. ile verilmiştir.



Şekil 3.5. Didanozin sodyum tuzu (Na-DDI) SEM görüntüleri; a. 20000 büyütme, b. 160000 büyütme

3.1.5. Etkin Maddenin UV Spektrumları

Bölüm 2.2.1.6 da anlatıldığı şekilde hazırlanan dilüsyonlar okunarak elde edilen, didanozin sodyum tuzuna ait farklı pH tampon ortamlarındaki NaDDI UV absorbans pikleri Şekil 3.6 da verilmiştir.



Şekil 3.6. Didanozin sodyum tuzu UV spektrumları, a. pH 1,2; b. pH 7,4 0,1 N HEPES ve c. PBS 6,8 PBS UV spektrumu

3.1.5.1. Etkin maddenin UV Spektrofotometrik Kalibrasyonu

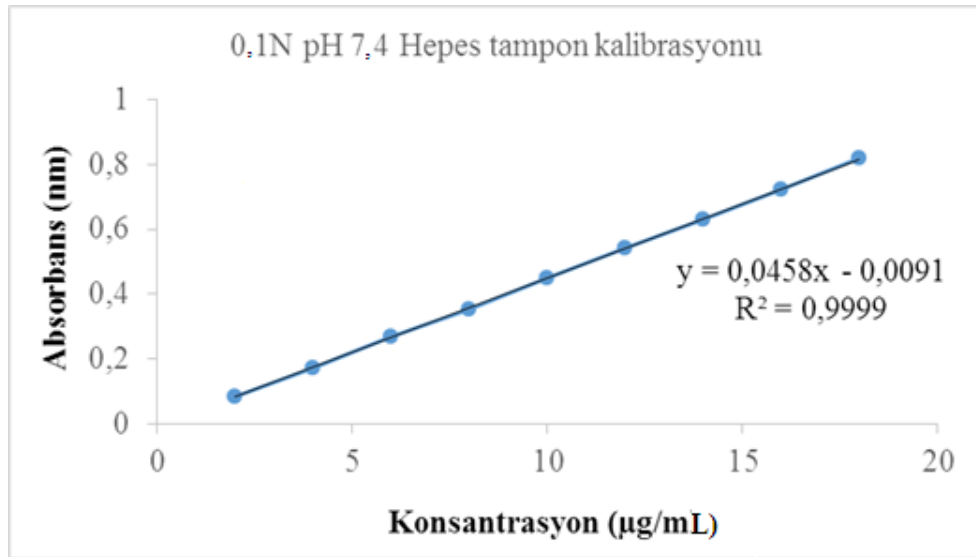
Bölüm 2.2.1.6.1.'de anlatıldığı şekilde, Didanozinin Sodyum tuzunun çalışma yapılan ortamlardaki miktar tayin yöntemi ile ilgili kalibrasyon doğruları elde

edilmiş ve elde edilen denklemler ve ilgili parametreler sırasıyla, Çizelge 3.1., Şekil 3.7, Şekil 3.8. ve Şekil 3.9. ile verilmiştir.

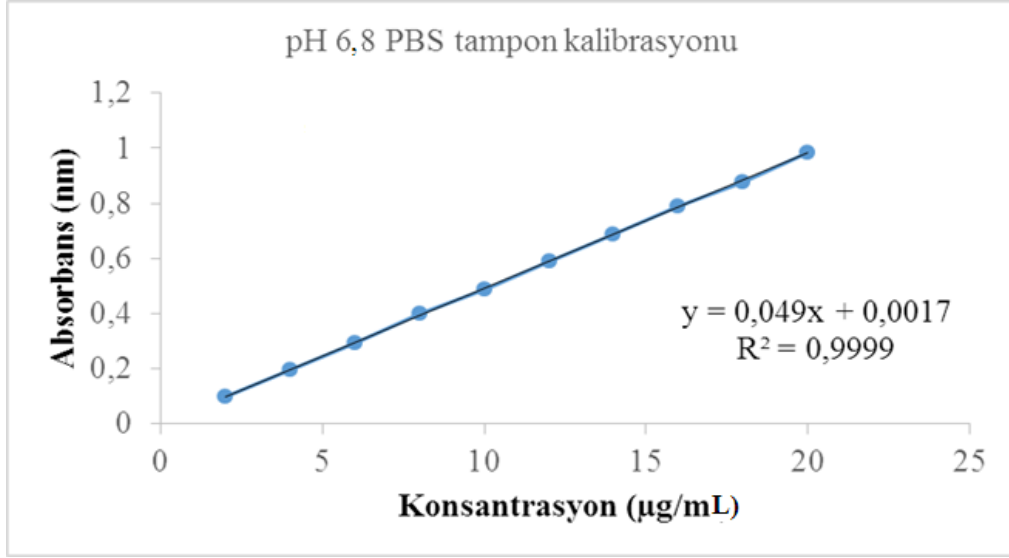
Çizelge 3.1. NaDDI için UV spektrofotometre kullanılarak, pH 7,4 HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında elde edilen kalibrasyon 0,1 N doğrularına ait parametreler

	HEPES	HCl	PBS
Eğim (m)	0,04583	0,04102	0,04898
SH	0,00016	0,00023	0,00018
GA (% 95)	(0,04544) – (0,04623)	(0,04046) – (0,04157)	(0,04856) – (0,04939)
Kesişim (n)	-0,0091	-0,06650	-0,001667
SH	0,00188	0,002633	0,002242
GA (% 95)	(-0,001356) – (0,004664)	(-0,07273) – (0,06027)	(-0,03504) – (0,06838)
r^2	0,9998	0,9998	0,9999
Sy.x	0,002588	0,003624	0,003283

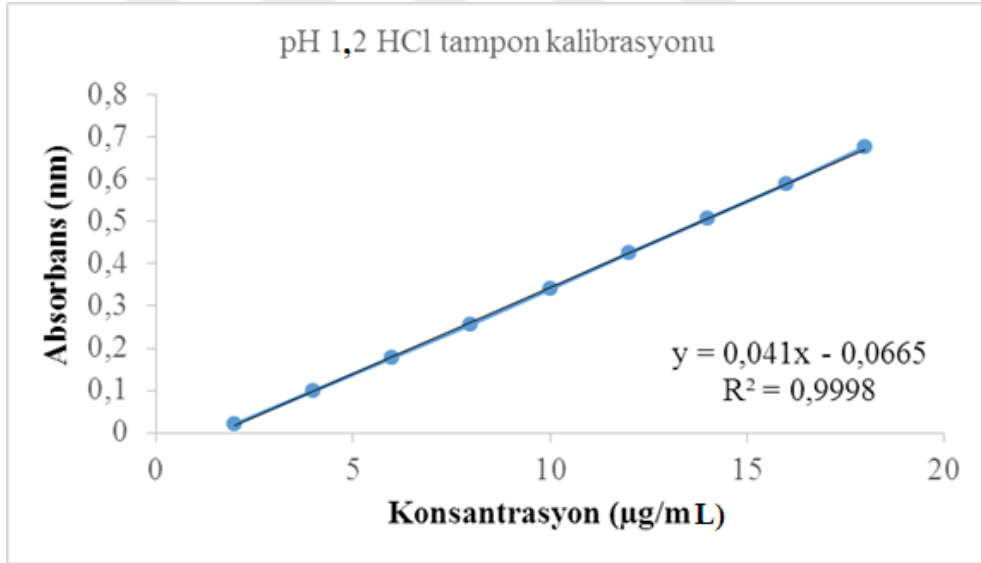
SH: standart hata, r^2 : Regresyon katsayısı, GA: Güven aralığı, Sy.x : Regresyon doğrusundan olan sapmaların standart sapması



Şekil 3.7. pH 7,4 0,1 N HEPES Tampon Kalibrasyon Doğru ve Denklemi



Şekil 3.8. pH 6,8 PBS Tampon Kalibrasyon Doğru ve Denklemi



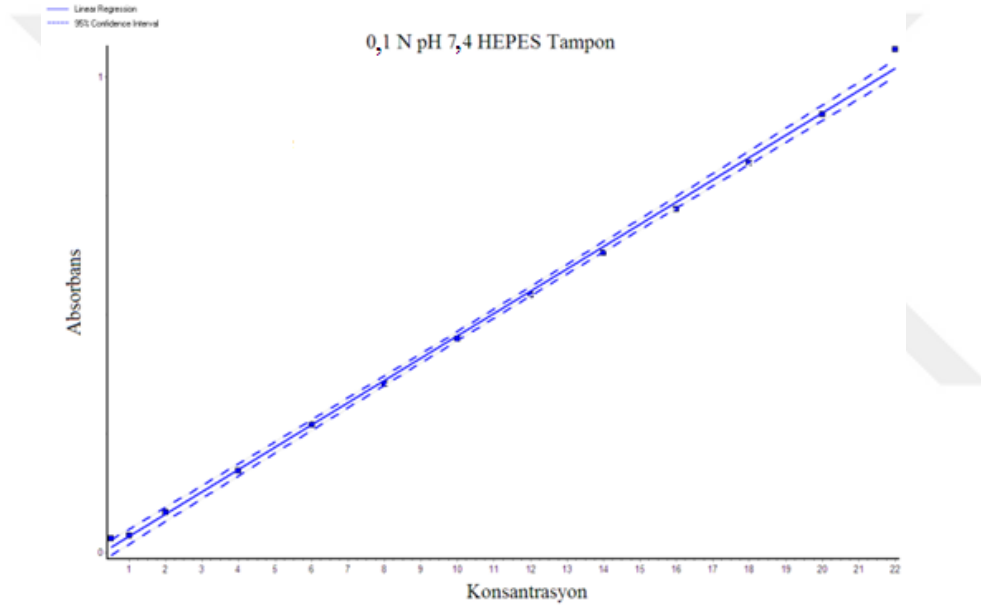
Şekil 3.9. pH 1,2 HCl Tampon Kalibrasyon Doğru ve Denklemi

Elde edilen standart hata değerlerinin düşük olması ancak r^2 değerlerinin yüksek olması spektrometrede okunmuş olan absorbans değerlerinin ve bu değerlere karşı gelen konsantrasyon değerleri sonuçlarının güvenilir olduğunu göstermektedir.

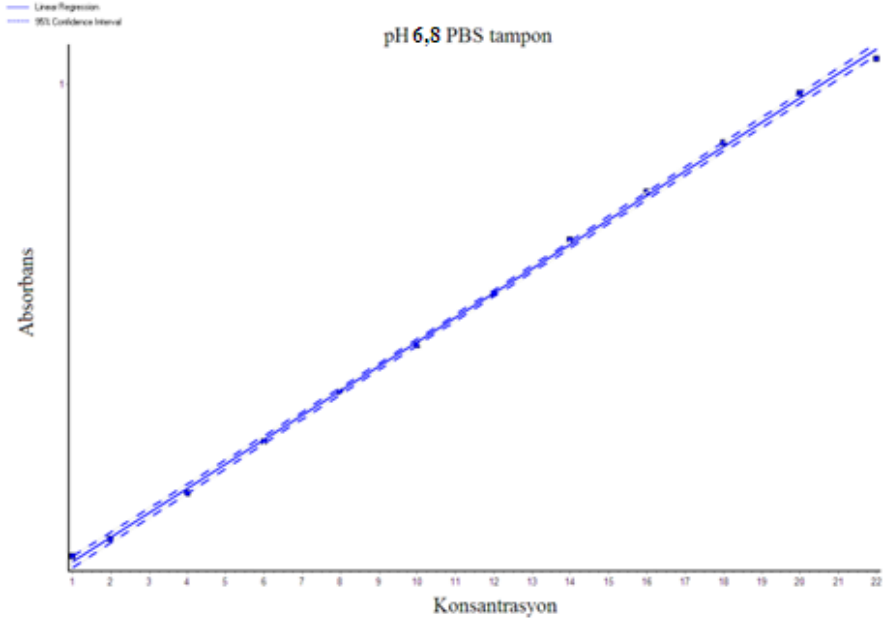
3.1.5.2. Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Kalibrasyonunun Validasyonu

a) Doğrusallık ve Aralığı

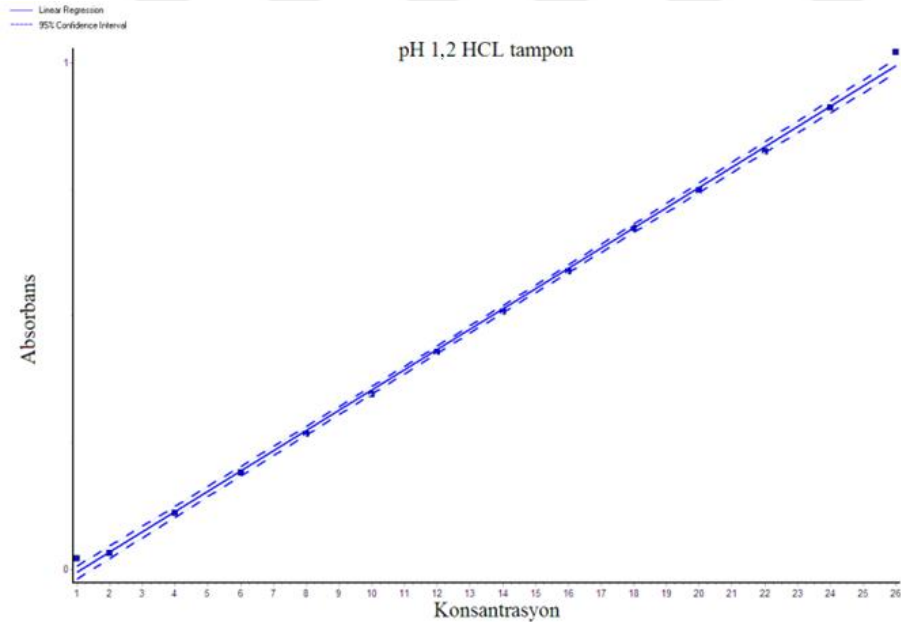
Didanozinin Sodyum tuzunun çalışma yapılan ortamlardaki miktar tayin metotlarına ait doğrusallık ve aralığı Bölüm 2.2.1.6.2 de anlatıldığı şekilde tespit edilmiştir ve bu ortamlara ait olan doğrular ile doğrular ile ilgili parametreler Şekil 3.10, Şekil 3.11, Şekil 3.12 ve Çizelge 3.2. ile verilmiştir.



Şekil 3.10. pH 7,4 0,1 N HEPES Tampon Kalibrasyonuna Ait Doğrusallık ve Aralığı



Şekil 3.11. pH 6,8 PBS Tampon Kalibrasyonuna Ait Doğrusallık ve Aralığı



Şekil 3.12 pH 1,2 HCL Tampon Kalibrasyonuna Ait Doğrusallık ve Aralığı

Çizelge 3.2. NaDDI için UV spektrofotometre kullanılarak, pH 7,4 0,1 N HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında elde edilen kalibrasyonların doğrusallık ve aralık değerlerine ait parametreler

	HEPES	HCl	PBS
Eğim (m)	0,04687	0,03996	0,04813
SH	0,00061	0,00041	0,00041
GA (% 95)	(0,04553) – (0,04821)	(0,03906) – (0,04086)	(0,04721– (0,04905)
Kesişim (n)	-0,01308	-0,04574	0,01062
SH	0,007598	0,006315	0,005375
GA (% 95)	(-0,002981) – (0,003638)	(-0,05951) – (0,03198)	(-0,00136) – (0,02259)
r ²	0,9981	0,9987	0,9993
Sy.x	0,01557	0,01228	0,009712

SH: standart hata, r²: Regresyon katsayısı, GA: Güven aralığı, Sy.x: Regresyon doğrusundan olan sapmaların standart sapması

b) Doğruluk

Çalışma yapılan ortamlarda yapılan miktar tayin çalışmalarının doğruluk parametresine ait veriler Bölüm 2.2.1.6.2 de anlatıldığı şekilde yapılmış olup elde edilen veriler Çizelge 3.3., 3.4. ve 3.5. ile verilmiştir. Varyasyon katsayısı değerlerinin %5'nin altında olduğu hesaplanmış ve elde edilen bu değer yapılmış olan miktar tayini yöntemlerinin doğruluğu ispatlanmıştır

Çizelge 3.3. pH 7,4 0,1 N HEPES Tampon kalibrasyonuna ait geri eldeler

C_{teorik}	% Geri Elde Değerleri			X_{ort}	SS	BS
2 µg/ml	108,19	103,82	110,37	107,46	3,335	3,104
10µg/ml	100,89	99,803	101,33	100,67	0,787	0,782
18µg/ml	99,963	100,69	100,33	100,33	0,364	0,363

Çizelge 3.4. pH 6,8 PBS Tampon kalibrasyonuna ait geri eldeler

C_{teorik}	% Geri Elde Değerleri			Xort	SS	BS
2 µg/ml	93,163	92,143	90,102	91,80	1,559	1,698
10µg/ml	98,224	98,837	97,408	98,16	0,717	0,730
18µg/ml	99,694	99,354	99,921	99,66	0,285	0,286

Çizelge 3.5. pH 1,2 HCL Tampon kalibrasyonuna ait geri eldeler

C_{teorik}	% Geri Elde Değerleri			Xort	SS	BS
2 µg/ml	111,58	120,12	116,46	116,06	4,283	3,690
10µg/ml	100,36	101,83	101,34	101,18	0,745	0,737
18µg/ml	100,47	101,29	101,02	100,93	0,414	0,410

c) Kesinlik

Arka arkaya 6 balon jodeden paralel ölçüm sonucunda tekrarlanabilirlik ile ilgili parametreler Bölüm 2.2.1.6.2.'de anlatıldığı şekilde elde edilmiş ve elde edilen veriler Çizelge 3.6. ile verilmiştir.

Çizelge 3.6. pH 7, 4 0,1 N HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasına ait sonuçlar

C_{Teorik} (µg/mL)	pH 7,4 HEPES		pH 6,8 PBS		pH 1,2 HCl	
	Abs	C_{Pratik}	Abs	C_{Pratik}	Abs	C_{Pratik}
10	0,457	10,177	0,452	9,189	0,353	10,232
10	0,449	10,002	0,455	9,251	0,358	10,354
10	0,452	10,068	0,459	9,333	0,347	10,085
10	0,450	10,024	0,454	9,231	0,351	10,183
10	0,454	10,111	0,455	9,251	0,354	10,256
10	0,449	10,002	0,457	9,292	0,349	10,134
Xort		10,064		9,258		10,207
SS:		0,069		0,049		0,0905
BS (%):		0,691		0,533		0,931

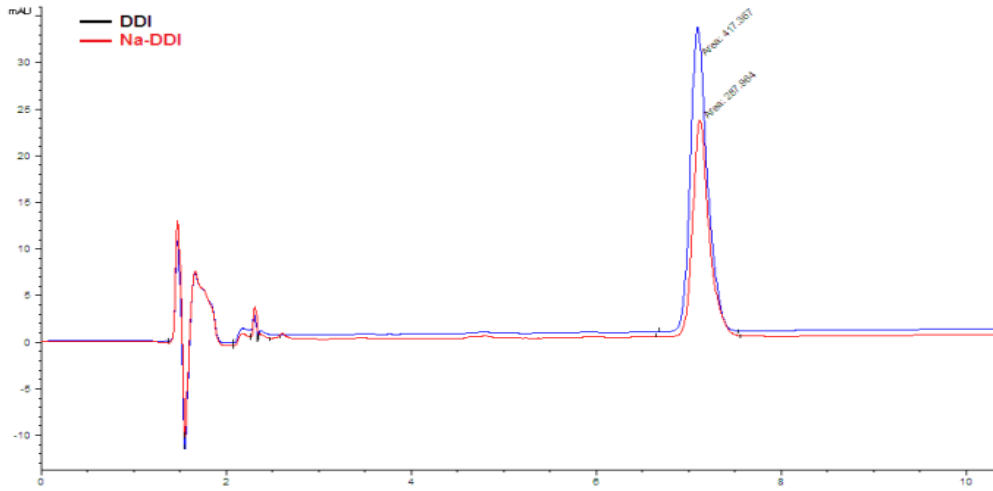
d) Teşhis ve Tayin Sınırları

Bölüm 2.2.1.6.2’de anlatıldığı üzere teşhis ve tayin sınırları düşük konsantrasyona sahip bir seri örneğin analizi ile hesaplanmıştır. Çalışma yapılan pH 7,4 0,1 N HEPES tamponu, pH 6,8 PBS tamponu ve pH 1,2 HCl tamponu içinde üç paralel kalibrasyonun en düşük değerindeki absorbanlardan standart sapma ve bu değerlerin ortalaması ile oluşturulan kalibrasyon doğrusunun eğimine bölünmüştür. Bu değer 3,3 ile çarpılarak teşhis sınırı (LOD), 10 ile çarpılarak ise tayin sınırı (LOQ) hesaplanmıştır.

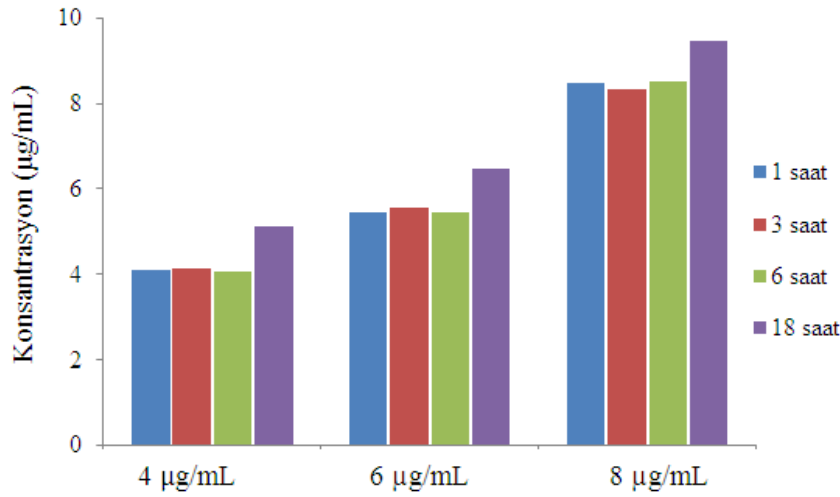
pH 7,4 0,1 N HEPES için LOD VE LOQ değerleri sırasıyla 0,253 µg ve 0,768 µg olarak hesaplanmıştır. pH 6,8 PBS ortamı için LOD ve LOQ değerleri 0,140 µg ve 0,425 µg’dır. pH 1,2 HCl tamponu için LOD ve LOD değerleri 0,155 µg ve 0,471 µg’dır.

3.1.6. Etkin Maddenin HPLC Spektrumu ve HPLC Analiz Yöntemi Kullanılarak Salım Ortamında Stabilitesinin İncelenmesi

Bölüm 2.2.1.7’de anlatıldığı şekilde yapılan DDI ve NaDDI HPLC analizine ait spektrumlar Şekil 3.13 ile ve pH 6,8 PBS salım ortamı içerisinde hazırlanan 4, 6 ve 8µg/mL konsantrasyonlara ait stabilite sonuçları Şekil 3.14. ile verilmiştir.



Şekil 3.13. Etkin madde didanozin (DDI) ve didanozin sodyum tuzu (Na-DDI_Na) HPLC spektrumlarının karşılaştırılması



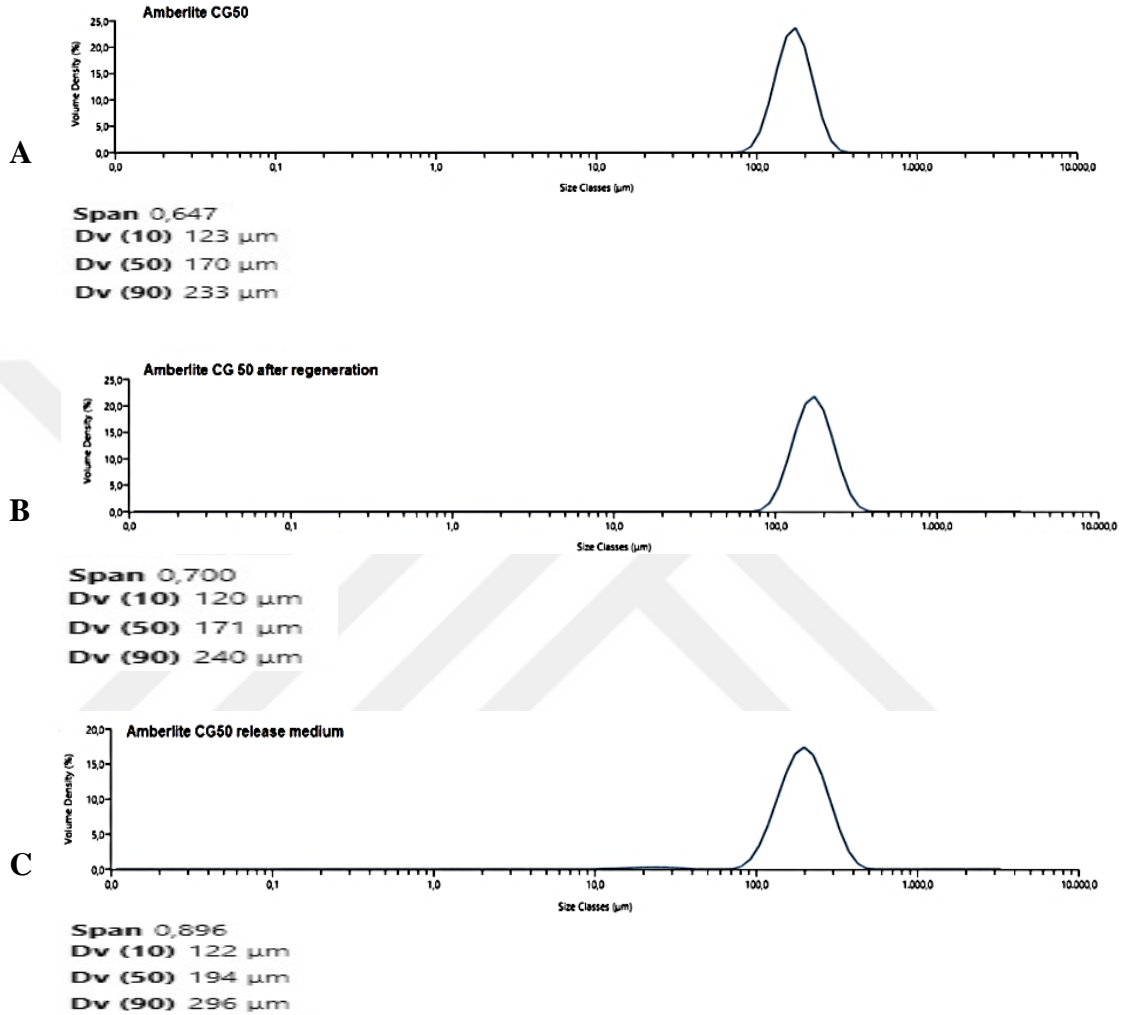
Şekil 3.14. pH 6,8 PBS salım ortamında etkin maddenin stabilitesi

3.2. Reçine Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

3.2.1. Reçinelerin Partikül Boyut ve Dağılımlarına Ait Bulgular

Çalışma yapılan reçinenin, rejenere edilmeden önce, rejenere edildikten sonra ve salım ortamından alındığında ortalama boyutları ve boyut dağılımının incelenmesi

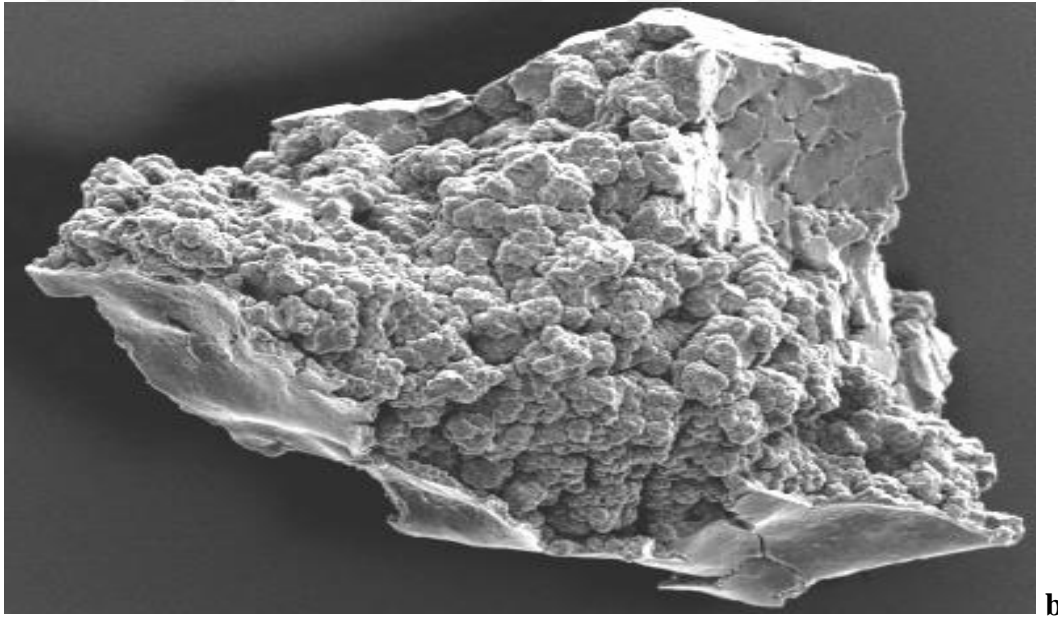
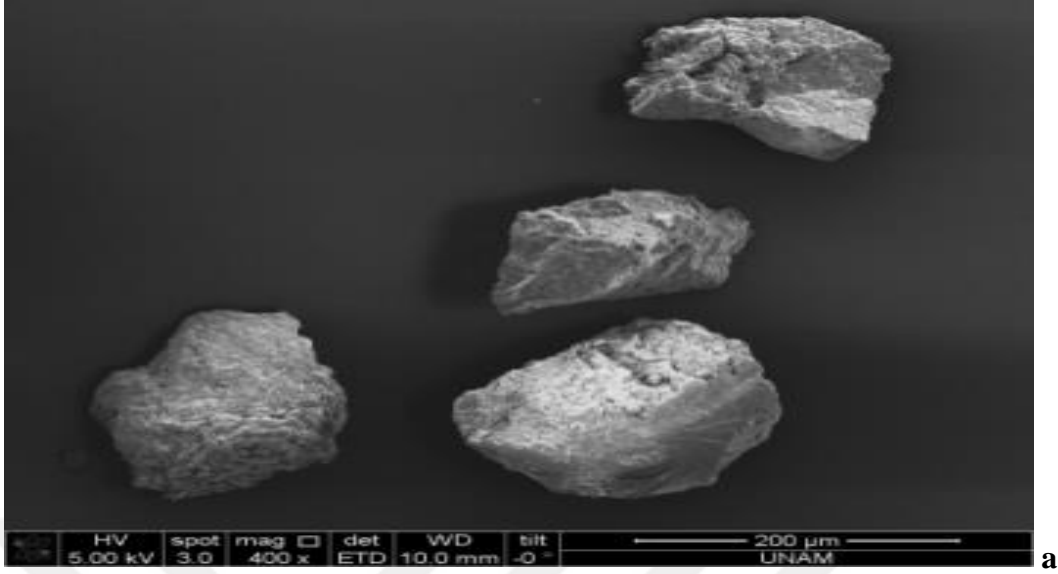
Bölüm 2.2.2.1’de anlatıldığı gibi lazer difraksiyon metodu ile yapılmış olup elde edilen veriler Şekil 3.15’te gösterilmiştir.



Şekil 3.15. Reçine partikül boyut ve dağılımına ait sonuçlar; A. Kuru haldeki Amberlit reçine, B. Rejenerasyon sonrası kuru haldeki Amberlit reçine, C. Amberlit reçine salım ortamında şişmeye uğradıktan sonra

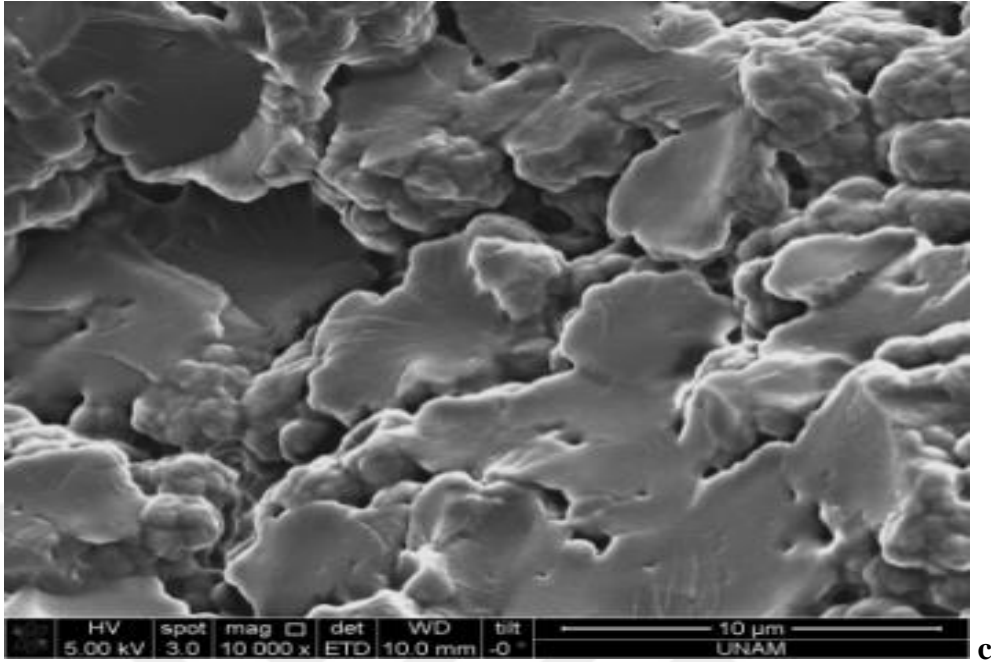
3.2.2. Reçinelerin SEM Görüntülerine Ait Bulgular

Deneylerde kullanılan rejeneredilmiş Amberlit CG 50 adlı reçineye ait olan SEM görüntülerinin elde edilmesi Bölüm 2.2.2.2’de anlatılmış olup, sonuçlar Şekil 3.16’de verilmiştir.



Şekil 3.16. Amberlit CG50 için SEM görüntüleri; a. 400 büyütme, b. 1300 büyütme, c. 10000 büyütme

Şekil 3.16. (devam)



Şekil 3.16. Amberlit CG50 için SEM görüntüleri; a. 400 büyütme, b. 1300 büyütme, c. 10000 büyütme

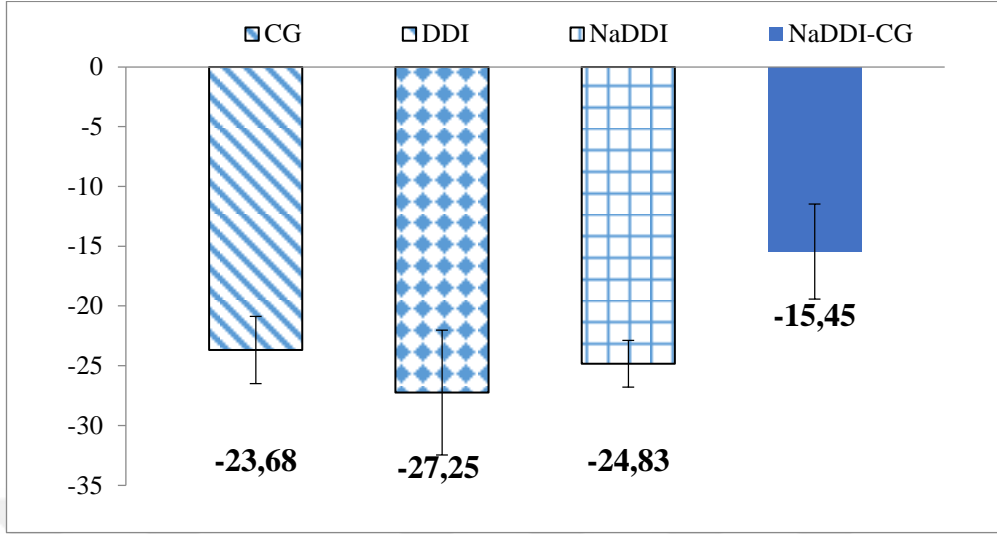
3.2.3. Reçinelere Etkin Madde Yüklemesine Yönelik Çalışmalar

3.2.3.1. Ortam pH sına Ait Bulgular

Yapılan yükleme çalışmalarında numune çekme aralıklarında Bölüm 2.2.2.4.1.'de anlatıldığı şekilde her bir numune aralığında pH değeri incelenmiş ve çalışma ortamı pH 7.4 değeri sabit tutularak HEPES tampon ortamında pH 7.4-7.45 aralığında tutulmuştur.

3.2.3.2. Zeta Potansiyel Değerlerine Ait Bulgular

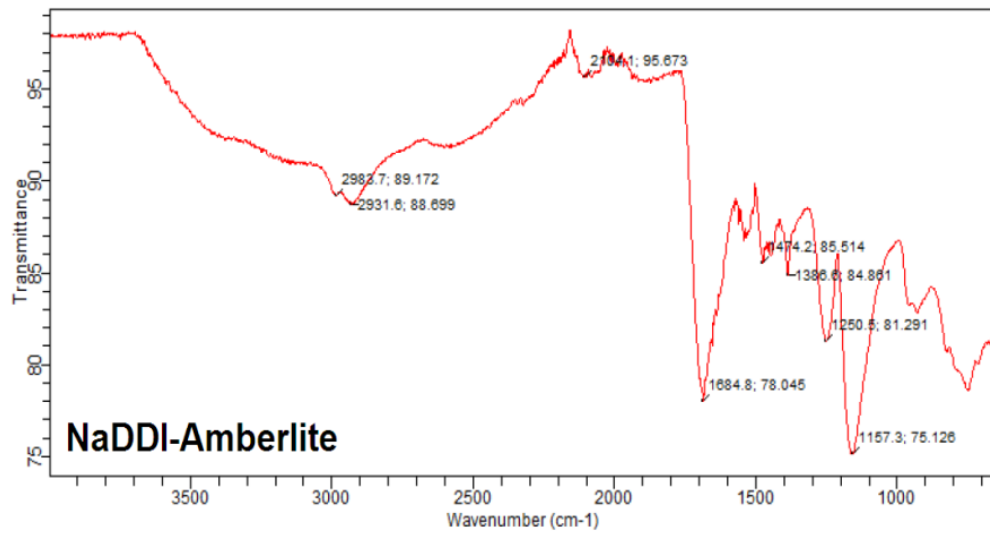
Didanozin, didanozin sodyum, reçine ve rezinata ait zeta potansiyel değerleri Bölüm 2.2.2.4.2 de anlatılan yöntem ile elde edilmiştir. Elde edilen değerlere ait olan veriler Şekil 3.17'de gösterilmiştir.



Şekil 3.17. Zeta potansiyel değişimleri; CG: Amberlit reçine, DDI: Didanozin, NaDDI: Didanozin sodyum tuzu, NaDDI-CG: didanozin sodyum tuzu reçine kompleksi

3.2.3.3. Rezinatların FTIR Spektrumlarına Ait Bulgular

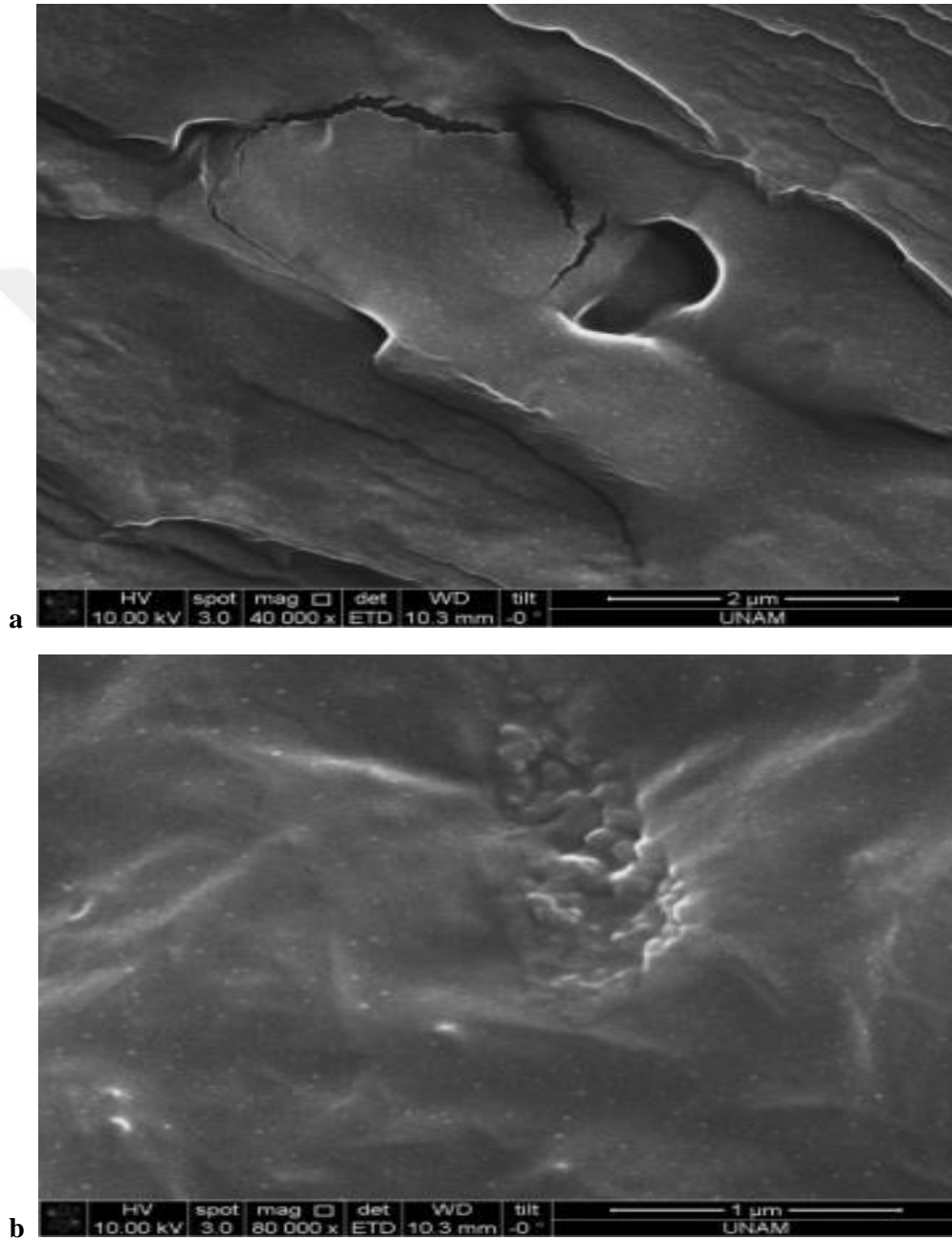
Bölüm 2.2.2.4.3 de anlatıldığı şekilde rezinatların FTIR spektrumları alınmıştır ve bu veri şekil 3.18. ile gösterilmektedir.



Şekil 3.18. Didanozin sodyum tuzu reçine kompleksi için FTIR spektrumu

3.2.3.4. Rezinaların SEM Görüntülerine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.2.4.4.'te anlatıldığı şekilde elde edilen, etken madde reçine kompleksine ait SEM görüntüleri Şekil 3.19. ile verilmiştir.



Şekil 3.19. NaDDI-Amberlit CG50 kompleksi için SEM görüntüleri; a. 40000 büyütme, b. 80000 büyütme

3.2.3.5. Rezinalarda Etkin Madde Yükleme Kapasitesine Ait Bulgular

Etken madde rezinaları Bölüm 2.2.2.3.2.'de anlatıldığı yöntem hazırlanmış ve Bölüm 2.2.2.4.5. de anlatıldığı şekilde yükleme üzerine karıştırma hız ve süresinin etkisi ile karıştırma oranlarının etkisi incelenmiştir. Yükleme kapasitesi üzerine karıştırma hız ve süresinin etkisi ile ilgili veriler Çizelge 3.7. de verilmiştir. Çizelge 3.8. de ise farklı oranların etken maddenin reçineye yüklenmesinin nasıl etkilediği gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. NaDDI:Amberlit (1:1;10 mg) kullanılarak yapılan yükleme çalışmalarında yükleme üzerine hız ve sürenin etkisi

Hız (RPM)	Süre		
	30 dk	60 dk	12 saat
0	0	0	5,09 ± 0,45
250	9,65 ± 0,57	9,16 ± 0,36	-
500	19,8 ± 0,30	20,34 ± 0,58	-
1000	12,63±0,84	13,58 ± 0,61	-

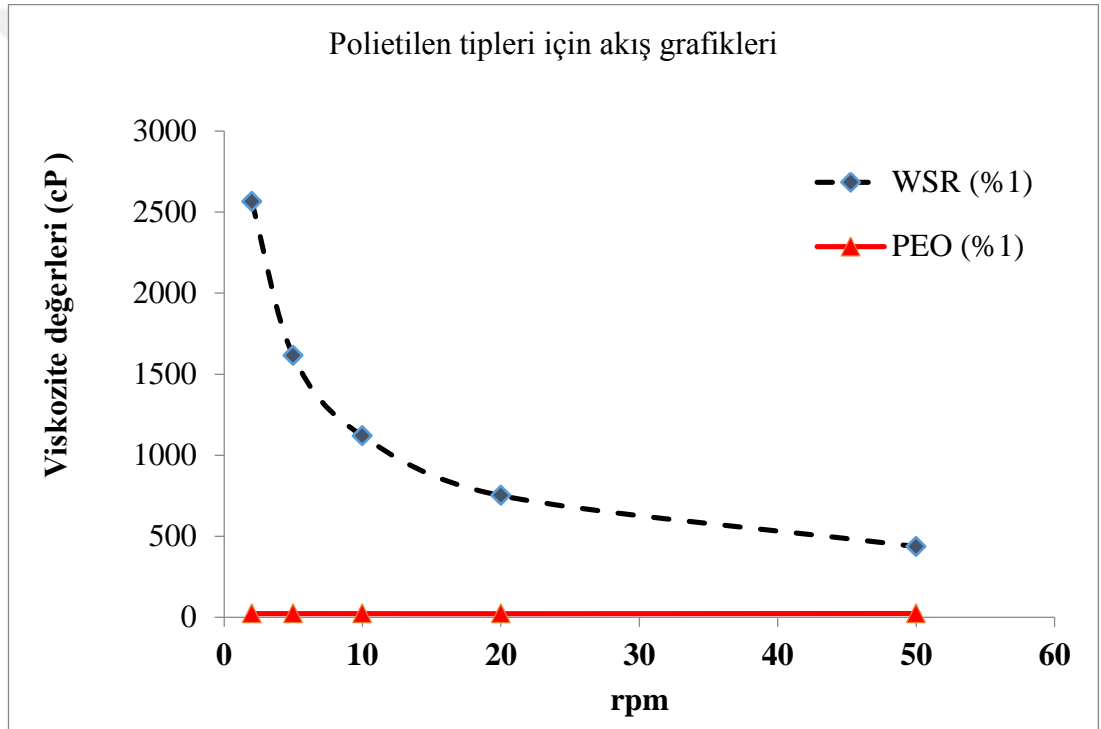
Çizelge 3.8. Yükleme kapasitesi üzerine reçine ve etkin madde oranının etkisi

Reçine (mg)	NaDDI (mg)	Oran	Yükleme Miktarı (mg)	Dış Ortamdaki Miktar (mg)	Bağlanma (%)	Yararlanım (%)
10	10	1:1	2,05±0,11	7,95 ± 0,11	20,05	20,05
10	20	1:2	4,5±0,25	15,5 ± 0,25	45,00	22,50
10	25	1:2,5	8,02±0,1	16,98 ± 0,1	80,20	32,08
10	30	1:3	8,01±0,13	21,9 ± 0,13	80,10	26,70
10	5	2:1	1,66± 0,007	3,34 ± 0,007	16,60	33,20

3.3. Oral Strip Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

3.3.1. Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular

Hazırlanan polimer çözeltilerinin sahip olduğu akış tipi ve viskozite değerleri ile ilgili bulgular Bölüm 2.2.3.2.1.'de anlatıldığı şekilde elde edilmiş olup polimerlere ait reogram Şekil 3.20. ile ve T94 kodlu döner disk, 10 rpm dönü hızı kullanılarak elde edilen viskozite değerlerinin karşılaştırılması ise Çizelge 3.9. ile gösterilmiştir.



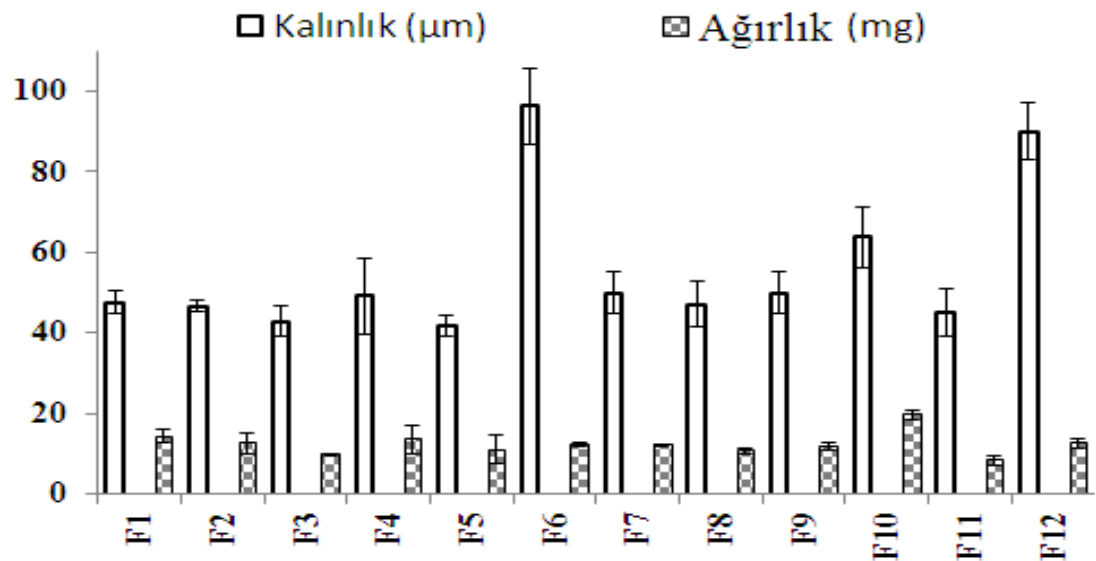
Şekil 3.20. Polyox WSR 301 ve PEO çözeltilerine ait reogram

Çizelge 3.9. Farklı konsantrasyonlara sahip polimer çözeltilerinin viskozite değerleri

Polimer tipi/oranı (%)	Viskozite (cP)
WSR (%1)	1119
WSR (%2)	13400
WSR (%3)	33000
WSR (%5)	160000
PEO (%1)	23,4
PEO (%5)	87
WSR:PEO (%1:%1)	2687
WSR:PEO (%1,5:%0,5)	6200
WSR:PEO (%0,5:%1,5)	2217

3.3.2. Filmlerin Kalınlık ve Ağırlık Sapmasına Ait Bulgular

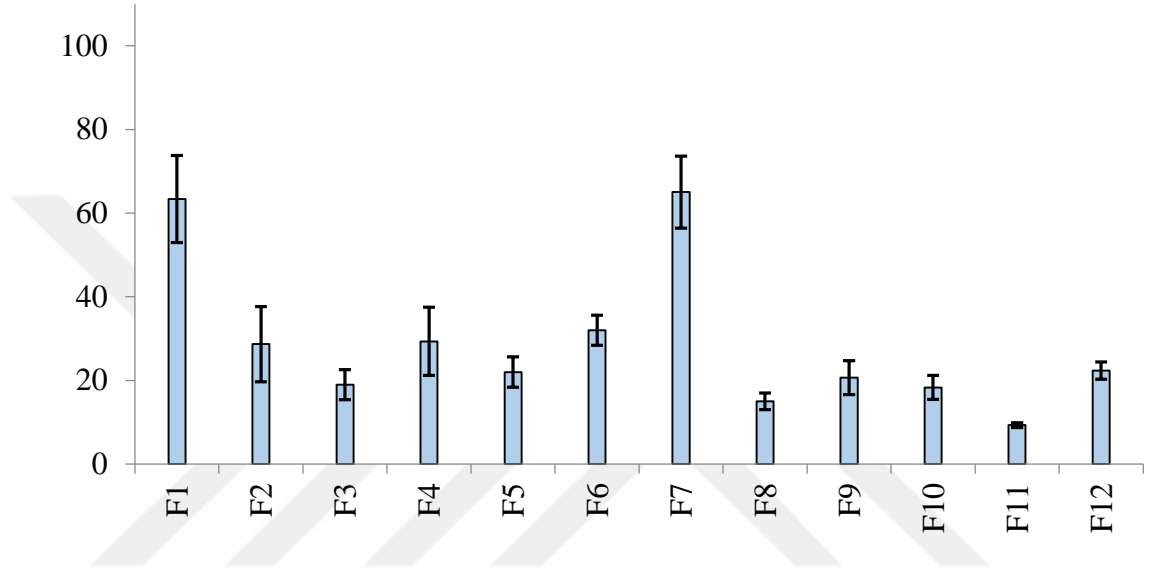
Bölüm 2.2.3.2.2’de anlatıldığı şekilde kalınlıkları ve ağırlıkları ölçülen filmlere ait ağırlık ve kalınlık değerleri ile değerlere ait standart sapmalar Şekil 3.21. ile verilmiştir.



Şekil 3.21. Filmlerin kalınlık ve ağırlık değerleri

3.3.3. Filmlerin Dağılma Sürelerine Ait Bulgular

Filmlere ait dağılma süreleri Manesty Tablet Dağılma cihazı ile Bölüm 2.2.3.2.3. te anlatıldığı şekilde incelenmiş olup elde edilen bulgular Şekil 3.22 de verilmiştir.



Şekil 3.22. Filmlerin dağılma süreleri

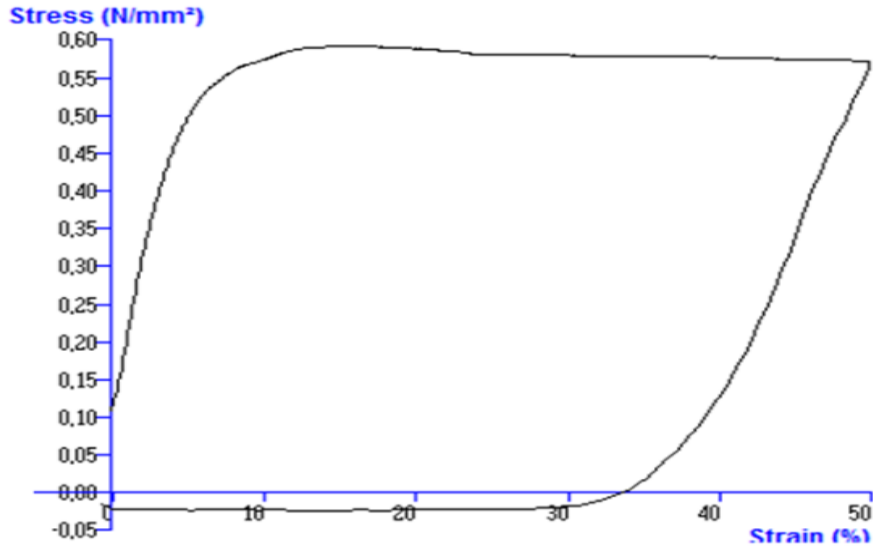
3.3.4. Filmlerin Mekanik Özelliklerine Ait Bulgular

Filmlerin mekanik özellikleri (gerilme dayanımı, elastik modül, uzama yüzdesi) TA.XT tekstür analiz cihazı kullanılarak Bölüm 2.2.3.2.4. de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Filmlerin mekanik özelliklerine ait parametreler Çizelge 3.11. ile gösterilmiştir. F2 kodlu formüle ait mekanik özellikleri gösteren grafik ise Şekil 3.23. ile verilmiştir

Çizelge 3.10. Filmlerin mekanik özellikleri

	TS* (mPa)	YM** (mPa)	E*** (%)
F1	7,940±1,92	0,984±0,151	23,88±4,24
F2	0,658±0,09	0,093±0,018	15,14±0,49
F3	0,527±0,02	0,069±0,010	9,79±2,65
F4	0,530±0,09	0,042±0,001	47,95±3,35
F5	1,200±0,19	0,134±0,030	6,40±19,23
F6	1,529±0,37	0,213±0,104	30,09±16,11
F7	4,359±0,97	0,490±0,119	18,44±0,77
F8	0,579±0,07	0,073±0,011	15,04±8,13
F9	0,465±0,07	0,066±0,013	13,84±3,041
F10	0,219±0,07	0,019±0,005	49,29±1,22
F11	1,951±0,78	0,248±0,146	16,32±5,20
F12	1,485±0,63	0,168±0,109	36,23±19,30

* TS:Tensile strength (gerilme direnci),
**YM: Young modulus (elastic modül),
***E%: Elongation percentage (uzama yüzdesi)

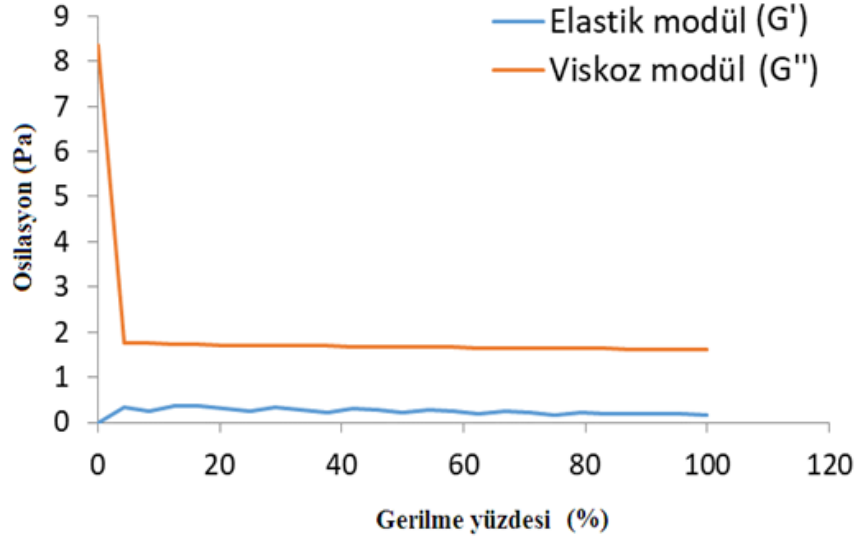


Şekil 3.23. F2 kodlu filmde elde edilen gerilme dayanımı (tensile stress) grafiği

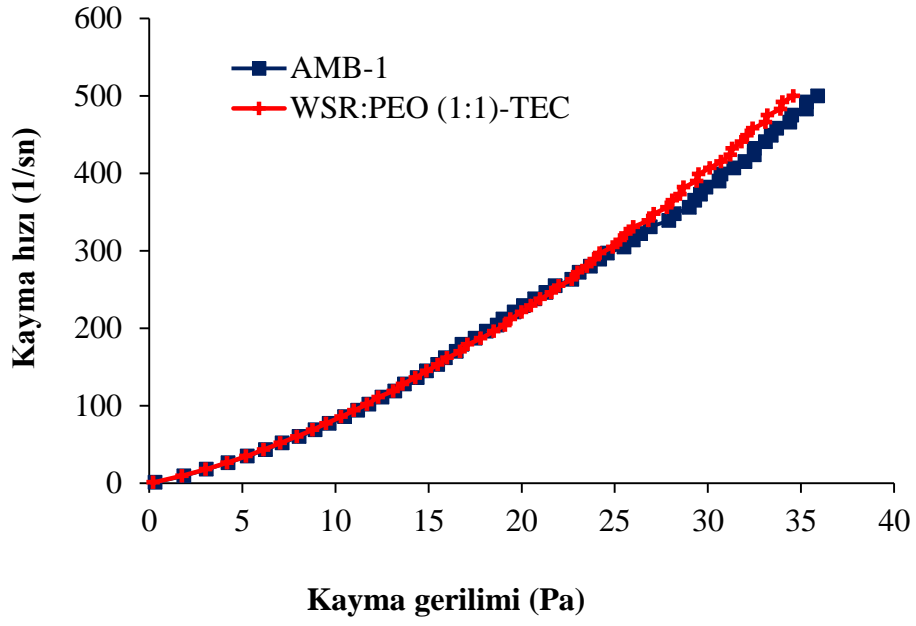
3.3.5. Rezinat İçeren Oral Filmlere Ait Bulgular

3.3.5.1. Final Ürünün Hazırlanmasında Kullanılan Polimer Çözeltisinin Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular

Rezinat eklenen final filmin hazırlanmasında kullanılan polimer çözeltisinin reolojik özellikleri Bölüm 2.2.3.4.1. de anlatıldığı şekilde incelenmiş ve sonuçlar Şekil 3.24 ve Şekil 3.25. ile verilmiştir.



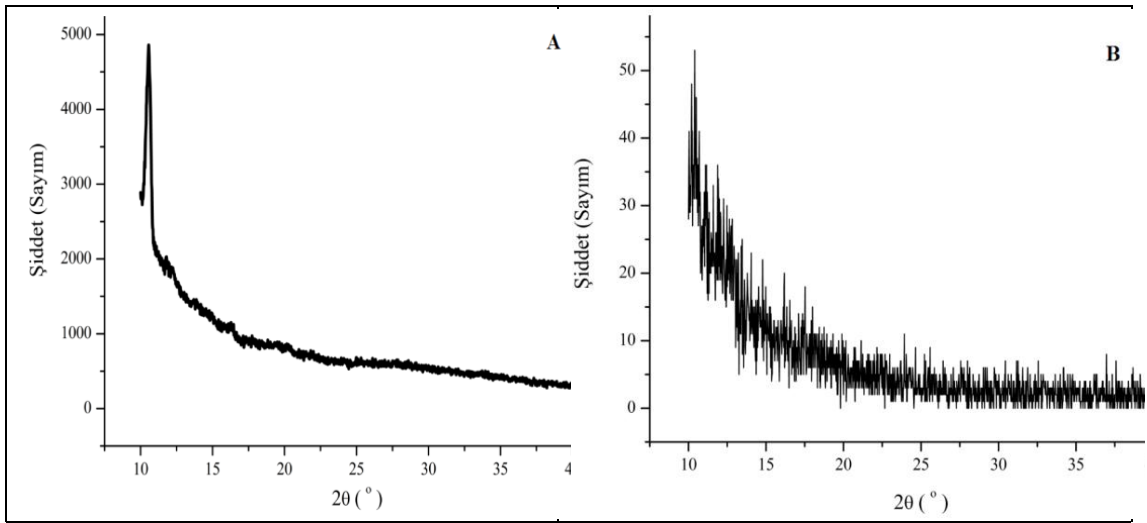
Şekil 3.24. Final filmin hazırlanmasında kullanılan çözeltiye ait osilasyon grafikleri



Şekil 3.25. Final filmin hazırlanmasında kullanılan çözeltiye ait reogramlar

3.3.5.2. Final Ürünün XRD Spektumuna Ait Bulgular

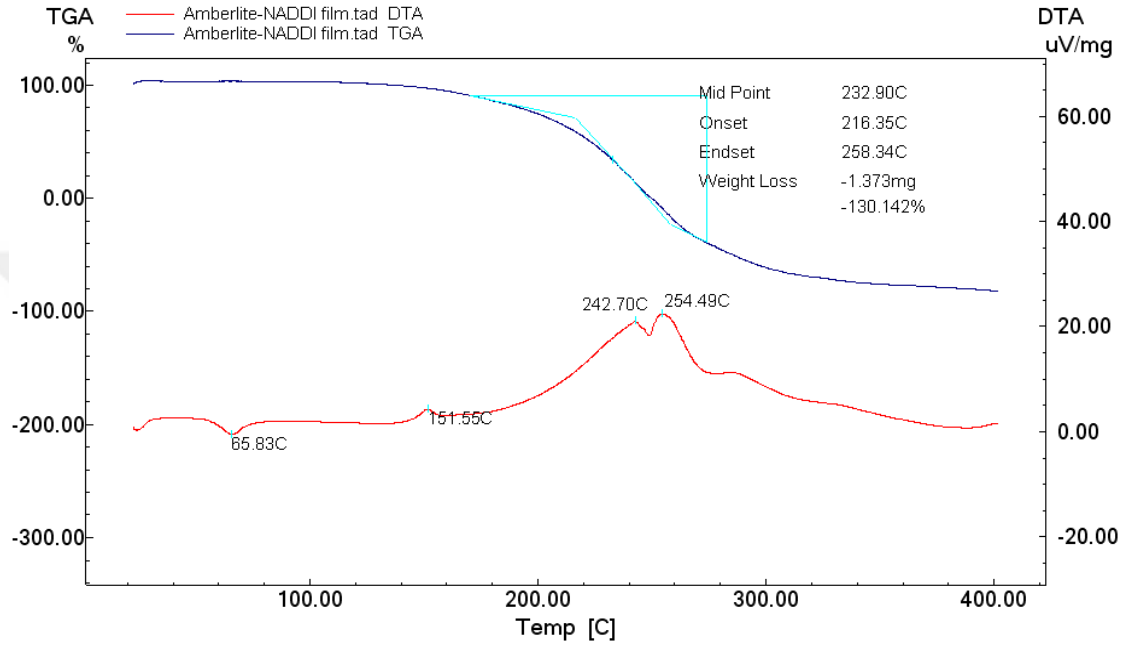
Rezinat içeren ve içermeyen final filmlerin XRD spektrumları Bölüm 2.2.3.4.2.'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır ve sonuçlar Şekil 3.26. ile verilmiştir.



Şekil 3.26. A.Rezinat içermeyen, B. Resinat içeren final filme ait XRD grafikleri

3.3.5.3. Final Ürünün DTA Spektrumuna Ait Bulgular

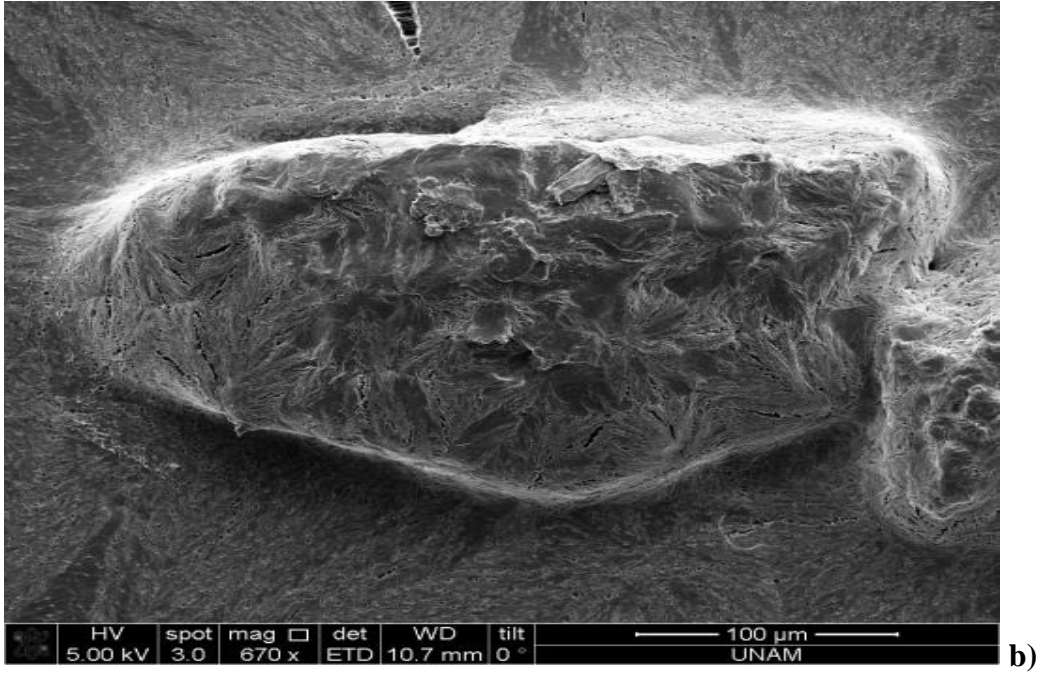
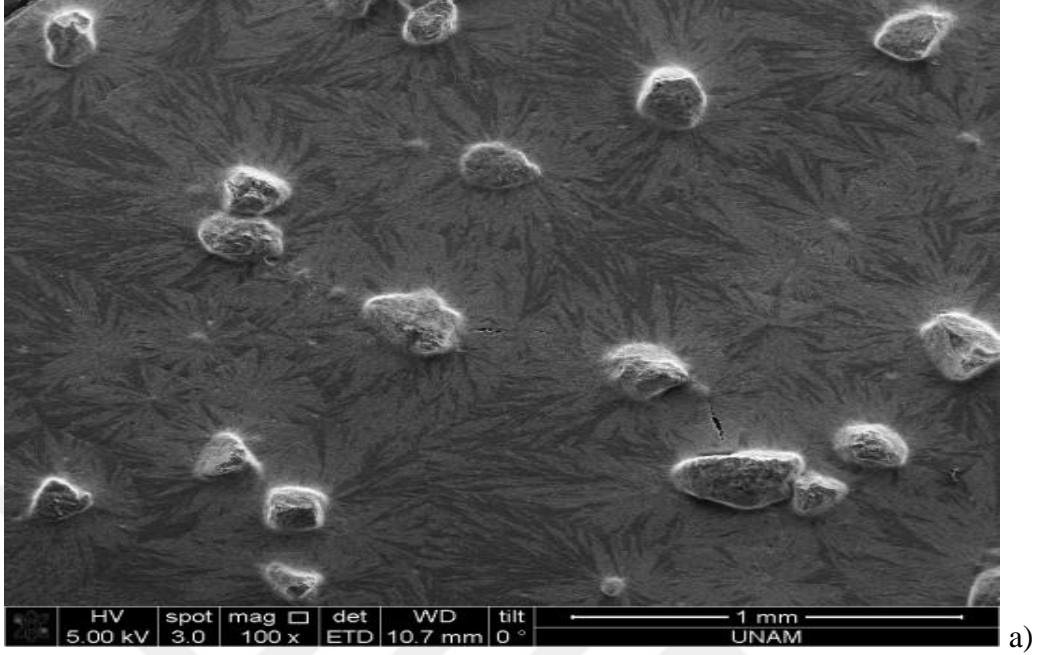
Rezinat içeren filmin DTA spektrumu Bölüm 2.2.3.4.3.'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır ve sonuçlar Şekil 3.27. ile verilmiştir.



Şekil 3.27. Rezinat içeren filme ait DTA grafiği

3.3.5.4. Final Ürünün SEM Görüntülerine Ait Bulgular

Rezinat içeren filmin SEM görüntüleri Bölüm 2.2.3.4.4. de anlatıldığı şekilde yapılmıştır ve sonuçlar Şekil 3.28. ile verilmiştir.



Şekil 3.28. Rezinat içeren filmin SEM görüntüleri; a) filmin genel görüntüsü (x80 büyütme), b) film içindeki rezinata ait görüntü (x670 büyütme)

3.3.5.5. Final Ürünün Temas Açıklarına Ait Bulgular

Plastizer olarak TEC (F2) ve gliserin (F4) içeren ve TEC varlığında Amberlit ilave edilerek kurutulmuş filmlerin, Bölüm 2.2.3.4.5.'de anlatıldığı şekilde ölçülen değerleri Çizelge 3.10 ile verilmiştir.

Çizelge 3.11. Filmlere ait temas açısı değerleri

Kod	Seri 1	Seri 2	Seri 3
F2 (TEC)	58,20±1,45	53,87±1,55	52,57±2,90
F4 (GL)	35,17±5,53	38,34±2,71	25,45±5,28
F2-Amberlit	29,83±4,81	38,86±1,36	40,81±4,19

3.3.5.6. Final Ürünün Nem İçeriklerine Ait Bulgular

AMB-1 final filmin Bölüm 2.2.3.4.6'da anlatıldığı şekilde ölçülen yüzde nem değeri % 0,57 olarak bulunmuştur.

3.3.5.7. Final Ürünün Dağılma Sürelerine Ait Bulgular

Rezinat içeren filmin (AMB-1) dağılma süreleri Bölüm 2.2.3.2.3. de anlatıldığı şekilde Manesty cihazı modifiye edilerek incelenmiştir. Çalışmada final ürün olarak seçilen AMB-1 kodlu film, bu filmin hazırlanmasında kullanılan reçinesiz polimer karışımı (Fboş) karşılaştırılmıştır. Ayrıca 50 mg rezinat eklenmiş F1 kodlu (F1-AMB50) film ve final ürünün hazırlanmasında kullanılan polimer karışımına 10 mg rezinat ilave edilmiş film (Fboş-AMB10) ile AMB-1 kodlu filme ait sonuçlar kıyaslanmıştır (Çizelge 3.12.).

Çizelge 3.12. AMB-1 kodlu filme ait dağılma süreleri ve sırasıyla rezinat (Fboş), plastizer (F1-AMB50) içermeyen ve rezinat miktarı azaltılmış (Fboş-AMB10) filmler ile kıyaslanması

	AMB-1	Fboş	F1-AMB50	Fboş-AMB10
Dağılma (sn)	14,83 ± 3,75	19,83 ± 2,75	14,00 ± 2,00	8,07 ± 1,006
Ağırlık (mg)	0,019 ± 0,002	0,014 ± 0,003	0,016 ± 0,001	0,013 ± 0,002

3.3.5.8. Final Ürünün Mekanik Özelliklerine Ait Bulgular

Rezinat içeren filmin (AMB-1) mekanik özellikleri Bölüm 2.2.3.2.4. de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Çalışmada final ürün olarak seçilen AMB-1 kodlu film, bu filmin hazırlanmasında kullanılan reçinesiz polimer karışımı (Fboş) karşılaştırılmıştır. Ayrıca 50 mg rezinat eklenmiş F1 kodlu (F1-AMB50) film ve final ürünün hazırlanmasında kullanılan polimer karışımına 10 mg rezinat ilave edilmiş film (Fboş-AMB10) ile AMB-1 kodlu filme ait sonuçlar kıyaslanmıştır (Çizelge 3.13.).

Çizelge 3.13. AMB-1 kodlu filme ait mekanik özellikler ve sırasıyla rezinat (Fboş), plastizer (F1-AMB50) içermeyen ve rezinat miktarı azaltılmış (Fboş-AMB10) filmler ile kıyaslanması

	AMB-1	Fboş	F1-AMB50	Fboş-AMB10
TS* (mPa)	1,751 ± 0,064	3,360 ± 0,128	1,597 ± 0,312	1,651 ± 0,102
YM** (mPa)	0,212 ± 0,012	0,432 ± 0,182	0,179 ± 0,053	0,190 ± 0,007
E*** (%)	49,52 ± 0,490	14,65 ± 1,413	49,58 ± 0,614	10,22 ± 0,862

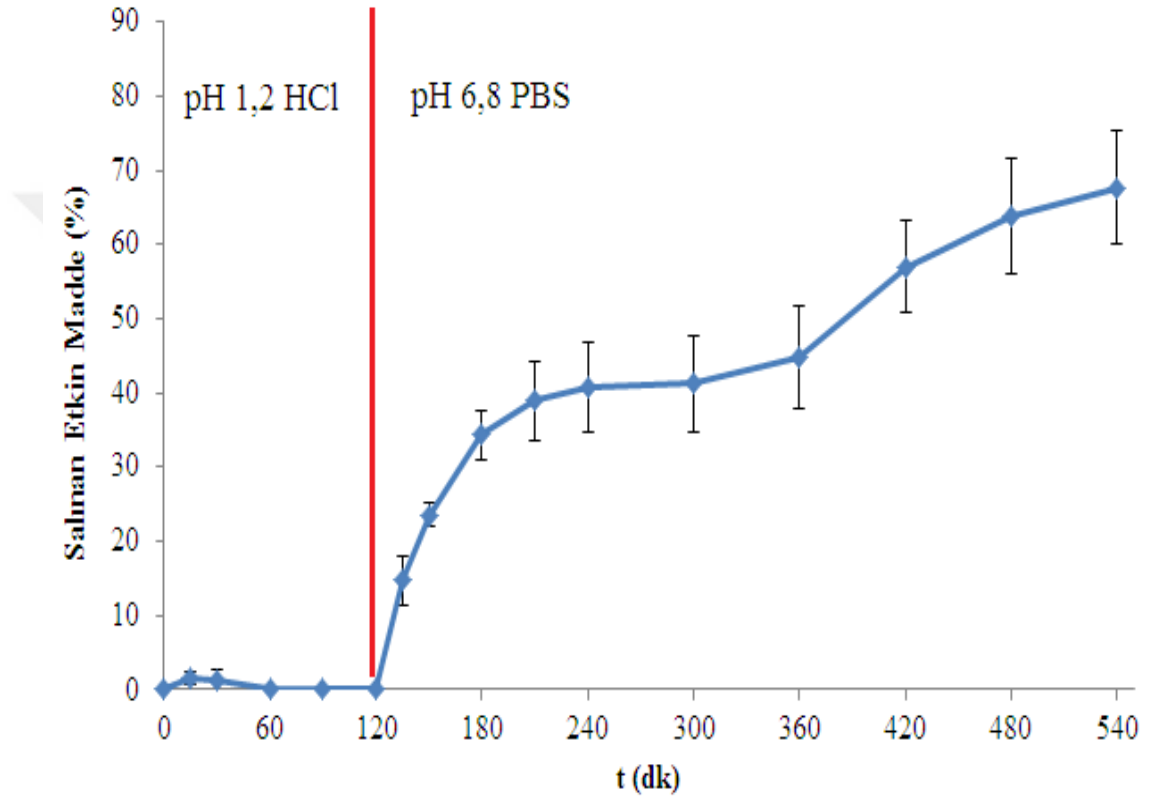
* TS:Tensile strength (gerilme direnci),

**YM: Young modulus (elastic modül),

***E%: Elongation percentage (uzama yüzdesi)

3.3.5.9. Bitmiş Üründen Etkin Madde Salımına Ait Bulgular

Bitmiş üründen etken madde salımı ile bulgular Bölüm 2.2.3.4.9.'da anlatılan diyaliz torba metodu kullanılarak çalışılmış olup ilgili veriler Şekil 3.29. ile gösterilmiştir.



Şekil 3.29. Bitmiş üründen NaDDI salım profili

Çizelge 3.14. Bitmiş üründen pH 6,8 ortamında etkin madde çıkışına ait kinetik veriler

Kinetik	Parametre	
0 Derece	r²	0,8804
	k₀	0,1609
	Sy.x	7,48
	F	66,26
	RMS	56,61
1. Derece	r²	0,9566
	k₁	0,002842
	Sy.x	0,07611
	F	198,48
	RMS	0,005792
Higuchi	r²	0,9716
	k	3,319
	Sy.x	2,994
	F	273,74
	RMS	8,967
Peppas	r²	0,8997
	n	0,1893
	Sy.x	0,03091
	F	53,807
	RMS	0,000955

r² : Regresyon katsayısı

k: eğim; salım hız sabiti

Sy.x: Regresyon doğrusundan sapmaların standart sapması

F: Anova sabiti

RMS: Doğrusallıktan sapmaların kareler toplamı

4. TARTIŞMA

4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Etkin Maddenin Tuz formuna Çevrilmesi ve Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Etkin madde ile yapılan ön deneylerde saf su içinde ve farklı tampon ortamlarında reçine üzerine yükleme ön çalışmaları didanozinin keto-enol kararsızlığı göstermesi nedeni ile başarısız olmuştur.

Zwitteriyonik özellikte bir madde olan didanozinin tuz formuna (NaDDI) dönüştürülmesi ile iyon değiştirici ile iyonik değişimini kolaylaştırarak bağlanabilirliğini arttıracığına karar verilmiştir. Etkin madde tuz foruma çevrilerek iyon değiştiricilere bağlanabilmektedir (Kankkunen ve ark., 2002).

Bu nedenle çalışmalarda kullanılan etkin madde Bölüm 2.2.1.1.'de anlatılan yöntemle tuz formuna çevrilmiştir. Tuz formuna çevrilmesi ile verim yüzdesinin ilgili literatür ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Bogardus ve ark.,2001). Daha sonra NaDDI için XRD, DSC, FTIR ve SEM analizleri ile karakterizasyon çalışmaları yapılarak tuzu halindeki etkin maddenin didanozin ile aynı kristal yapıya sahip olduğu (Şekil 3.1.), aynı sıcaklıkta termal pik verdiği (Şekil 3.2.), FTIR ile spesifik bağlarının bulunduğu (Şekil 3.3. ve Şekil 3.4.) ve taramalı elektron mikroskopunda kristal şeklinin değişmediği (Şekil 3.5.) gösterilmiştir. Bu veriler doğrultusunda etkin maddenin tuz formu oluşturulurken etkin maddenin herhangi bir bozulmaya uğramadığı gösterilmiştir. NaDDI için UV ve HPLC spektrumları da alınarak DDI ile aynı şekilde UV spektrofotometrik analiz yapılabileceği gösterilmiş ve spektrumları ayrıca HPLC ile de doğrulanmıştır (Şekil 3.6. ve Şekil 3.13).

Etkin Maddenin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Didanozin sodyum tuzunun maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyundaki spektrumunun, hem yüklemelerde kullanılan HEPES tampon ile hem de salım çalışmalarında kullanılan HCl ve PBS tamponları ile hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri için değişmediği gözlenmiştir (Şekil 3.6.). Elde

edilen UV spektrumlarında didanozin ve didanozin sodyum tuzunun pik verdiği noktaları değişmemiş, didanozin sodyumda yine 250 nm de maksimum absorbans gözlemlenmiştir.

Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Elde Edilen Kalibrasyon Doğrularının Değerlendirilmesi

NaDDI için pH 7,4 HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarından elde edilen veriler ile hazırlanan kalibrasyon doğrularına ait r^2 değerleri yüksek (sırasıyla 0,9998; 0,9998 ve 0,9999) ve elde edilen kalibrasyon doğrularının $Sy.x$ değerleri ise düşük (sırasıyla 0,002588, 0,003624 ve 0,003283) bulunmuştur (Çizelge 3.1., Şekil 3.7., Şekil 3.8 ve Şekil 3.9.). Bu nedenle her üç ortam için de 2-18 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon değerleri aralığında yapılan okumaların güvenilir sonuçlar vereceği tespit edilmiştir.

Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Analitik Validasyonunun Değerlendirilmesi

Doğrusallık ve Aralığı

NaDDI için pH 7,4 HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında 2-20 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon değerleri aralığında yapılan doğrusallık ve aralığı çalışmasında her üç tampon için de yüksek r^2 değerleri (sırasıyla 0,9981; 0,9987; 0,9993) ve düşük $Sy.x$ değerleri (sırasıyla 0,01557; 0,01228 ve 0,009712) elde edilmiştir (Çizelge 3.2., Şekil 3.10., Şekil 3.11 ve Şekil 3.12.).

Doğruluk

NaDDI için pH 7,4 HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında sırasıyla 2; 10 ve 18 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon değerleri ile üç paralel yapılan doğrusallık

çalışmasında her üç tampon için de yüksek geri elde değerleri ve düşük bağıl standart sapma değerleri bulunmuştur (Çizelge 3.3., Çizelge 3.4. ve Çizelge 3.5.). Doğruluk testine ait veriler sonucunda bulunan % bağıl standart sapma değerlerinin EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) tarafından belirlenen % 2'den küçük olma şartına en düşük konsantrasyonlar hariç uygun olmaları ve 2 µg/mL konsantrasyonda bu değerlerin %'5den küçük olması nedeniyle doğruluk tespit edilmiştir.

Keskinlik

NaDDI için sırasıyla pH 7,4 HEPES, pH 1,2 HCl ve pH 6,8 PBS tampon ortamlarında 10 µg/mL konsantrasyon değeri ile arka arkaya altı paralel hazırlanarak yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasının sonucunda her üç tampon ortamında da bağıl standart sapmalar %2'den düşük bulunmuştur (Çizelge 3.6.).

Teşhis ve Tayin Sınırları

Çalışma yapılan tüm pH ortamlarında teşhis (LOD) ve tayin (LOQ) değerleri düşük bulunmuştur.

Etkin Maddenin UV Spektrofotometrik Analiz Sonuçlarının HPLC Yöntemi Kullanılarak Doğrulanması

Analizlerde kullanılan NaDDI tuz formunun, DDI ile aynı spektrumu verdiği ve analizler sırasında hipoksantine dönüşmediğini göstermek üzere etkin maddenin ve tuz formunun HPLC yöntemi ile spektrumları karşılaştırılarak etkin maddenin tuz formunda iken aynı spektrumu verdiği ve hipoksantine dönüşmediği Şekil 3.13. ile gösterilmiştir. Yöntemde deneysel olarak asit ortamda etkin maddenin bozunması sağlanarak elde edilen hipoksantin ortama enjekte edilmiş ve etkin maddeden farklı zamanda pik verdiği için NaDDI formuna dönüştürülen didanozinin doğrulanması amacıyla kullanılmıştır. Bu doğrulama sonucunda analiz aralığımız UV

spektrofotometrik olarak uygun olduğundan çalışma sonuçlarının analizine UV spektrofotometre ile devam edilebileceğine karar verilmiştir.

Etkin Maddenin HPLC Yöntemi Kullanılarak Ortam Stabilitesinin İncelenmesi

Kalibrasyon aralığında yer alan 4, 6, ve 8 µg/mL konsantrasyonlara ait örnekler salım ortamı olarak kullanılan pH 6,8 PBS tamponunda hazırlanarak HPLC analizi gerçekleştirilmiştir. Her üç konsantrasyon, Bölüm 2.2.1.7. de anlatılan HPLC analiz metodu ile 1, 3, 6 ve 18. saatlerde pikleri okunarak ansliz edilmiştir. Sonuç olarak örneklerin 18 saatte kısmen bozulmaya başladığı, ancak salım deneylerinde kullanılan 6 saatlik süre boyunca stabil kaldığı görülmüştür.

Etkin Madde Özelliklerinin FTIR Spektrumu, XRD Spektrumu, DSC Termogramı ve SEM Görüntüleri Yardımıyla Değerlendirilmesi

DDI ve NaDDI için çekilen XRD grafiklerinde (Şekil 3.1.) etken maddenin tuz formuna geçirilmesinin maddenin kristal yapısında herhangi bir değişime sebep olmadığı görülmüştür.

Didanozine ait olan DSC termogramı literatürler ile uyumlu bulunmuştur (Lafuente ve ark., 2002). Didanozin ve didanozin sodyuma ait DSC verileri incelediğinde maddenin tuz formunun oluşturulmasının maddenin termal davranışında belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür (Şekil 3.2.).

Didanozin içerdiği hipoksantin yapısı sebebiyle hipoksantinde gözlemlenen keto-enol dönüşümüne sahiptir (Emel'yanenko ve ark., 2017). Didanozin ve didanozin sodyuma ait FTIR spektrumlarına bakıldığında keto-enol dönüşümü sebebiyle -COOH bağlarına denk gelen 1388 cm^{-1} , 1388 cm^{-1} ve 1448 cm^{-1} dalga boylarında değişiklik gözlenmiştir. Bu durum etken maddenin tuz formuna geçirildiğinin kanıtıdır (Şekil 3.3. ve Şekil 3.4.). Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler didanozine ait literatür FTIR verileri ile de uyumludur (Seremeta ve ark., 2015; Pattnaik ve ark., 2012).

DDI ve NaDDI ait SEM görüntüleri (Şekil 3.5.) didanozine ait literatür görüntüleri ile karşılaştırıldığında kristal yapısının aynı olduğu ve görüntüleri büyütmelerinde sodyum tuzunun etken madde üzerinde yer aldığı görülmektedir (Lafuente ve ark., 2002)

4.2.Reçine ve Rezinat Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmalarda reçinelere etkin madde yükleme metodu olarak beç metodu tercih edilmiştir. Bu metod öncesinde reçinelerin saflaştırılıp aktive edilmesi önerilmektedir. Bu sayede uzun süredir iyonlar arasında oynatılmamış olan iyonik bağların kopması kolaylaşmakta ve maddenin yüklenebilmesini sağlamaktadır. Yapılan ön denemelerde iyon değiştirici aktive edilmeden yüklenmeye çalışılmış ancak yükleme yapılamamıştır. Literatürlerde etken madde yükleme öncesi reçineler ön aktivasyon işlemlerinden geçirildiği belirtilmiştir (Sivaneswari ve ark., 2016; Rajesh ve ark., 2015; Cheng ve ark., 2002).

Yükleme çalışmaları için kullanılan reçine Amberlit-CG-Tip 1 olup zayıf asidik özelliktedir. İyonize olabildiği pH aralığı 5-14 aralığıdır .

Yükleme için kullanılan beç yöntemi etkin madde içeren sıvı ortamda reçinelerin karıştırılmasını ve süzülerek kurutulmasını içermektedir.

Aktivasyon ve yükleme işlemlerinin reçinelerin partikül boyutu üzerinde değişikliğe neden olup olmayacağını anlamak üzere reçine, aktive edilmiş reçine ve sıvı ortamdan alınan reçinelerin partikül boyut ve dağılımı lazer difraksiyon metodu kullanılarak (Şekil 3.15) incelenmiştir. Reçine yapısı ise SEM analizi (Şekil 3.16) ile incelenmiş ve reçine aktivasyonunun, yükleme işleminin reçine yapısı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Reçinelere Etkin madde Yükleme Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Reçineye NaDDI yükleme amacıyla yapılan çalışmalarda ilk olarak farklı normalitelerde (0,1N, 0,01N ve 0,001N) pH 7,4 HEPES tamponu ile denemeler yapılmıştır. Bu ön denemelerde 0,1 N'in altındaki normaliteler kullanıldığı zaman tamponun pH değişimine karşı çok etkili olmadığı görülmüş ve çalışma yapılan etken maddenin de ani pH değişimlerine karşı hassas olması sebebiyle yükleme ortamı olarak 0,1N pH 7,4 HEPES tamponu seçilmiştir.

HEPES tamponu içerisinde NaDII ve Amberlit CG50 1:1 oranda olacak şekilde 10 mg miktarlarda tartılarak değişik karıştırma hız ve süreleri uygulanmıştır (Çizelge 3.7.). Oran sabit tutulup süre değiştirildiğinde, hız arttıkça yüklemenin arttığı görülmüştür. Ancak hız 1000 rpm e çıkarıldığında yükleme oranının düştüğü gözlemlenmiştir. Bu durumun artan hız nedeniyle reçine ve etken madde arasındaki reaksiyon için gerekli olan temasın gerçekleşmemesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Yapılan deneylerde bu sebeple optimum yükleme hızı 500 rpm olarak belirlenmiştir. Genel olarak tüm reaksiyonlarda zaman ilerledikçe yükleme oranı artmış ancak maksimum yüklemenin genel olarak 45 ile 90 arasında olduğu gözlemlenmiştir. Sürenin daha uzun tutulmasıyla etken maddenin reçine tarafından yüklenip geri bırakıldığı, dengeye gelmediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle yapılan yükleme denemelerinde maksimum yüklemenin gözlemlendiği anda reaksiyon bitirilmiş ve dış ortamda kalan madde ortamdaki ayrılmıştır.

Çalışmanın devamında farklı reçine ve etken madde oranları kullanılarak da yükleme denemeleri yapılmıştır (Çizelge 3.8.). Reçinenin daha az oranda ve etken maddenin dış ortamda daha fazla konsantr olduğu durumda etken maddenin daha yüksek oranda bağlandığı görülmüştür. Bu durum hem reçinenin yüksek iyon değişim kapasitesi, hem de etken maddenin yüksek hidrofilik yapısı nedeniyle reçineye afinitesinin düşük olmasıyla ilgilidir. İyon değiştiricilere bağlanmada etken maddenin lipofilik özelliği yapıya afinitesi artmakta ve dolayısıyla bağlanma oranı artmaktadır.

Didanozin pKa değeri 9,12 iken ana metaboliti hipoksantin pKa değeri 8,91'dir. Didanozinin çözünürlüğü pH arttıkça artmaktadır; ancak bu durum

hipoksantin içinde geçerlidir. Hipoksantin en az çözüldüğü pH değeri 7,4'tür. Bu sebeple hem ortamda hipoksantin oluşma ihtimalini en aza indirmek; hem de didanozinin iyi çözüldüğü için yükleme çalışmalarında çalışma ortamının pH'sı 7,4 olarak tercih edilmiştir (Anderson ve ark. 1988). Bu nedenle yükleme çalışmaları sırasında her bir numune aralığında ortamın pH değeri Bölüm 2.2.2.4.1. de anlatıldığı şekilde incelenmiş ve pH değerlerinin çalışma boyunca 7,45-7,55 arasında değiştiği görülmüştür. Genel olarak yüklemelerin 30. dakikasında pH değerinde bir azalma olduğu görülmüştür. Bu durum iyon değiştiriciden ayrılan hidrojen iyonlarının dış ortama çıkması ile ilgilidir ve ortamda hidrojen iyonun artmasının pH değerinde düşüşe neden olduğu düşünülmektedir; bu durum bağlanmanın iyon değişimi ile olduğunu göstermektedir.

Yükleme çalışmaları sırasında etkin madde, reçine ve rezinat üzerinde Bölüm 2.2.2.4.2. de anlatıldığı şekilde zeta potansiyel değeri ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmanın esası, yükleme ile kapanan fonksiyonel bölgeler nedeni ile zeta potansiyeli üzerinde oluşacak değişimi izlenmesidir. Şekil 3.17'da görüldüğü üzere Tek başına reçinenin (CG), etkin madde (DDI) ve etkin madde tuz formunun (NaDDI) zeta değerleri birbirine yakın ve komplekse (NaDDI-CG) ait zeta değerlerinden yüksektir (sırasıyla -23,68; -27,25; -24,23 ve 15,45). Bu durum reçinenin -COOH fonksiyonel grubundaki hidrojen iyonunun ayrılarak etken madde ile birleşmesinin sonucudur. Yükleme oldukça zeta potansiyelinin değeri düşmektedir. Bu durum literatürler ile uyumludur (Pattnaik ve ark., 2012).

Reçine ve Rezinat Özelliklerinin FTIR Spektrumları, XRD Spektrumları, DSC Termogramları ve SEM Görüntüleri Yardımıyla Değerlendirilmesi

Amberlit didanozin kompleksinin FTIR görüntüleri incelendiğinde etken madde bağlanma noktaları hariç genel yapı itibari ile literatürler ile uyumludur (Hayashita ve ark., 1990). NH, CH, C=N ve C-N bağlarından 1424 cm^{-1} ve 1172 cm^{-1} karakteristik bağlar gözlemlenmiştir (Şekil 3.18).

4.3. Oral Filmlerin Üzerinde Yapılan Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.3.1. Rezinat İçermeyen Filmler Üzerinde Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi

Filmlerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimer Çözeltilerinin Reolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Polietilen oksit suda kolay çözülen, düşük konsantrasyonlardaki çözeltileri kayma ile incelen akış özelliğinde bir polimerdir. Bu polimerin reolojik özellikleri molekül ağırlığından etkilenmektedir. Çalışmamızda, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen oksit türevleri tek başına kullanıldığında karıştırma, kaptan aktarma, homojen yayabilme açısından uygun viskozite değerlerinin elde edilmediği görülmüştür. Polyox WSR 301 en yüksek %3 konsantrasyonda hazırlanabilmiştir, ancak bu konsantrasyondaki çözeltinin de yüksek viskozite değeri nedeni ile düzgün bir şekilde kaptan aktarılamadığı görülmüştür. PEO polimer ise tek başına çok düşük viskozite değerlerine sahip, Newtonian akış tipi gösteren çözeltiler oluşturmuştur (Şekil 3.20; Çizelge 3.9.). Bu nedenle bu iki polimer optimum % 2 konsantrasyonda olacak şekilde WSR:PEO (1:1) ve (1,5-0,5) oranlarda hazırlanarak karışım halinde çalışılmasına karar verilmiştir.

Oral Filmlerin Hazırlanmasında Kullanılan Üretim Yönteminin Değerlendirilmesi

Oral filmler kullanım ve yutma kolaylığı kesin doz uygulama imkanı sağlamaları ve suya ihtiyaç olmaması gibi avantajları sayesinde klasik katı dozaj formlarına alternatif olabilecek potansiyelindedir.

Film hazırlama yöntemi olarak çözücü buharlaştırma seçilmesinin nedeni hazırlanan filmlerin daha esnek daha iyi fiziksel özellikler sağlaması ve oluşturulan filmlerin kalınlıkları daha homojen olup ve görüntüleri berraktır (Amin ve ark. 2015).

Polietilen oksit ile çok düşük oranlar kullanılarak istenilen kıvamda polimer çözeltisi elde edilebilmektedir. Ayrıca suda çözünürlüğü çok iyi olduğu için polimer çözeltisi çok kısa sürede elde edilebilmektedir

Düşük ve yüksek molekül ağırlığına sahip polietilen oksitler ile farklı konsantrasyonda polimer çözeltileri oluşturulmuştur. Yüksek molekül ağırlıklı polimer ile konsantrasyonun %5'lere çıkarıldığında tamamen jelleştiği ancak düşük molekül ağırlıklının ise % 5 konsantrasyonlara çıkıldığında dahi istenen viskozlukta olmadığı tespit edilmiştir. Bu sebeple karışım halinde kullanılmalara karar verilmiştir. Kullanılan plastizerler farklı yoğunluklara sahip olduğu için su içinde homojen dağıtımı daha zor olmaktadır. Yoğunluğu en fazla olan plastizer gliserin ile oluşturulan filmlerin kurutulma sonrası trietil sitrat ile hazırlananlar kadar homojen görüntüye sahip olmadığı gözlemlenmiştir. Farklı plastizer tipleri kullanıldığında sahip oldukları yoğunluk değerleri ile doğru orantılı kalınlıkları arttırmışlardır. En kalın filmler en yoğun plastizer olan gliserin ile elde edilirken en ince kalınlığa sahip filmler en az yoğun olan propilen glikol ile elde edilmiştir. Kalınlıktaki artış dağılma sürelerini de etkilemiş olup en kalın filmler yine en geç dağılan filmler olmuştur.

Filmlerde Kalınlık ve Ağırlık Sapmalarının Değerlendirilmesi

Elde edilen filmler genel olarak ortalama 50µm kalınlıktadır (43-63 µm). Filmlere reçine eklenmesi kalınlığı 100 µm'ye kadar arttırabilmektedir. Oluşturulan filmlerde en düşük kalınlık sapması F2 formülasyonu ile elde edilmiştir (Şekil 3.21).

Çözücü buharlaştırma yönteminde çözücü uçurulduktan sonra kenar ve orta bölgelerde kalınlıklarda meydana gelen sapmaların nedeni kenar kısımların orta noktaya oranla az bir farkla daha kalın olmasıdır; bu literatürlerde “coffee ring effect” olarak ifade edilmektedir (Foo ve ark.,2018). Ayrıca hazırlanan filmler el ile petri kaplarına dökülüp daha sonra etüve yerleştirildiği için de çeşitli bölgelerinden alınan örneklerin kalınlıklar ve ağırlıklarında standart sapmalar yüksek olabilmektedir. Ancak genel olarak 1:1 polimer oranı kullanılarak hazırlanan filmler (F1-F5) 1,5:0,5 polimer oranıyla hazırlanlardan (F6-F12) daha düşük viskoziteli çözeltilerden uçurularak hazırlanlarından daha homojen bulunmuştur.

Filmlerin Dağılma Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Farklı plastizer tipi kullanılarak oluşturulan tüm filmlerin dağılma süreleri farmakope standartları ile uyumlu olup hepsi 3 dakikanın altında dağılmıştır. Polietilen oksit hem yüksek hem de düşük molekül ağırlığına sahip tiplerinin farklı konsantrasyonda bir arada kullanıldıklarında daha iyi akış ve viskozite özellikleri göstermeleri sebebiyle filmlerde ikisinin karışımı ile hazırlanmıştır.

Polimerin içinde plastizer olmadan reçine disperse edilmesi ile plastizersiz filmlere kıyasla dağılma süresinin azaldığı tespit edilmiştir (F1 63,35 sn iken F6 32 sn; F7 65 sn iken F12 22 sn sürede dağılmıştır). Bu durum reçinelerin tabletlerde gösterdiği süper dağıtıcı ajan etkisinin filmlerde de geçerli olduğunu düşündürmektedir (Guo ve ark.,2009).

Kullanılan plastizerler de filmlerin dağılma hızlarına etki etmiştir. Plastizersiz filmler 1 dakika içerisinde dağılırken, plastizer içeren örneklerde bu süre 9 sn ile 30 sn arasında değişmektedir (Şekil 3.22). Hazırlanan filmlerden beklentimiz kolay uygulama ve düzgün bir dozlaşma sağlayarak ağızda hızla dağılması ve bukkal mukozanın pH 6,8 ortamında içeriğindeki rezinattan etkin maddenin açığa çıkmasına fırsat vermeden yutulması plastizer içeren tüm filmlerin dağılma süreleri çalışma amacına uygun bulunmuştur.

Filmlerin Mekanik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hazırlanan filmlerin mekanik özellikleri TA.XT tekstür analiz cihazının gerilme modu kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen örnek grafik, çalışma sonunda seçilen F2 kodlu film üzerinde Şekil 3.23. ile gösterilmiştir.

Çizelge 3.10.'daki gerilme direnci, elastik modül ve uzama yüzdeleri incelendiğinde genel olarak tüm filmlerin esnek oldukları görülmektedir. Bunun nedeni polimerin kendisinin 0°C'nin altında bir camsı geçiş sıcaklığına sahip olmasıdır (Dhawan ve ark., 2005b). Ancak çizelgedeki F1 ve F6 kodlu, plastizer

içermeyen filmlerin mekanik özellikleri incelendiğinde gerilme direnci değerlerinin plastizer eklenmiş hallerine kıyasla yüksek olduğu (sırasıyla; 7,94mPa ve 3,36mPa) görülmektedir. Tüm plastizer tipleri varlığında bu değerler azalmıştır. Ancak F3 ve F9 kodlu, triasetin kullanılan filmlerde başlangıçta sırasıyla % 23,88 ve % 18,44 olan uzama yüzdeleri çok fazla düşmüştür. Gerilme direnci ve elastik modül değerlerinin düşük, ancak uzama yüzde değerinin yüksek olması sağlam ve esnek film elde etmek açısından istenen bir durumdur (Karki ve ark., 2016) .

Yine plastizer kullanılmadan reçine eklenerek hazırlanan filmlerde uzama yüzdeleri plastizersiz filmlere oranla yüksek bulunmuştur (F6 için %30,09 ve F12 için %36,23). Bu iki filmdeki gerilme direnci ve elastik modül değerlerinin de plastizer eklenen filmlere kıyasla yüksek olması bir avantaj olarak düşünülmektedir.

Gerilme direnci ve elastik modül değerleri en düşük, uzama yüzdesi en yüksek olan filmler F4 ve F10 kodlu gliserinle hazırlanan filmlerdir. Yine F2 ve F8 kodlu trietil sitrat ile hazırlanan filmler de yüzde uzama değerleri daha düşük olmasına rağmen uygun bulunmuştur. Bu filmlerin içerisine eklenecek olan reçine varlığında uzama yüzdelerinin, elastik modül ve gerilme direnci değerlerinin artacağı düşünülmektedir. Bu nedenle kalınlık sapması açısından en uygun bulunan F2 formülü ile çalışmaya devam edilmesi uygun bulunmuştur.

Triasetinle hazırlanan formüller bekletme sırasında agregasyona uğradığı ve propilen glikol içeren filmlerin gerilme direnci değerleri yüksek bulunduğu için elenmiştir.

4.3.2. Rezinat İçeren Oral Film Formülasyonu Üzerinde Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi

Final Filmin Hazırlanmasında Kullanılan Çözeltinin Reolojik Özellikleri

Final filmin hazırlanmasında önceki çalışmalardan hareketle F2 kodlu formülasyon seçilmiştir. Bu filmin seçilmesindeki temel kriterler hızlı dağılması, mekanik olarak yeterli esnekli sağlaması, homojen hazırlanabilmesidir.

F2 kodlu filmin hazırlanmasında kullanılan formülasyonun tat ve pH'sı mannitol ve sitrik asit yardımı ile düzeltildikten sonra filmi oluturacak çözeltinin 5mL'sine 10mg/mL oranında NaDDI-reçine kompleksi (rezinat) ilave edilmiştir (Çizelge 2.3.).

Bu formülasyonun rezinat ilave edilmeden ve edildikten sonra elde edilen osilasyon grafiklerinde $G'' > G'$ olduğu görülmüştür. Viskoz modül (Loss modulus) değerinin elastik modül (storage modulus) değerinden büyük olması formülasyonların jel-tipi değil viskoz sıvı özelliğinde olduğunu göstermektedir (Şekil 3.24).

Aynı formüllere uygulanan kayma hızına karşı kayma gerilimi reogramlarında ise formülasyonların akış tipinin pseudoplastik olduğu görülmektedir (Şekil 3.25). Homojen bir film eldesi için literatürlerde önerilen çok yüksek olmayan viskozite aralıklarının kullanılması ve kayma incelen polimerlerden yararlanılmasıdır. Viskozite ortamda asılı partiküllerin hızlı çökmemesi için yeterince yüksek, ama homojen bir ürün üretebilecek şekilde kolay karışmaya, kolay yayılmaya uygun değerde olmalıdır (Hariharan ve Bogue, 2009). Bu nedenle, homojen karıştırma, kaptan aktarma ve filmin kurutulacağı yüzeye kolay yayılma özelliklerini sağlaması nedeni ile polimer çözeltisinin reolojik özellikleri uygun bulunmuştur.

Final Filmin XRD, DTA ve SEM analiz sonuçları

Reçine içeren ve içermeyen final film formülasyonlarının XRD spektrumları incelendiğinde filmlerin amorf yapıda oldukları görülmüştür (Şekil 3. 26). Rezinat içeren filmin DTS termogramlarında kullanılan polimerin ve reçinenin erime dereceleri tespit edilmiş ancak NaDDI a ait pik gözlenmemiştir. Filmlerin SEM analizleri de kristal içermeyen amorf yapıda olduklarını desteklemektedir (Şekil 3.28).

Final Filmin Temas Açısının Değerlendirilmesi

Filmlerin temas açısı ıslanabilirlik ve yayılabilirliğinin ölçüsü olup açı 90° değerinden ne kadar küçük ise ıslanabilirlik o kadar artmaktadır. Temas açısının küçük olması ince filmlerde ıslanarak substrata (polistiren petri) kolay yayılabildiğini göstermektedir. Filmler ile yaptığımız çalışmalarda tüm temas açıları 90 ° altında bulunmuştur (Çizelge 3.11). Filmlerimizin temas açılarının düşük olması, ağırlık ve kalınlık sapmalarının yüksek olmaması ile beraber değerlendirildiğinde, genel olarak hazırlanan filmlerin kolay yayıldığı ve homojen olduğu sonucuna varılmıştır. İyon değiştirici reçine eklenmiş filmin diğerlerinden daha düşük temas açısı göstermesi ise reçinenin sahip olduğu kendi nemi ilgili olabilir. Filmlerde bir miktar nem bulunması plastizer etkinliği açısından istenmektedir.

Final Filmin Nem İçeriği

AMB-1 kodlu filmin nem içeriği %1 altında bulunmuştur. Ağızda hızlı dağılan filmlerde genelde nem içerikleri % 5-10 gibi yüksek oranda olduğunda yapışkanlığı arttırmaktadır. Fazla nem ayrıca bekletme sırasında filmlerde kristallenme ve üreme nedenidir. Ancak film içerisinde düşük oranda bir nemin bulunması da plastizer etkinliği açısından istenmektedir (Foo ve ark., 2018).

Final Filmin Dağılma Süresinin Değerlendirilmesi

Final ürün olarak hazırlanan AMB-1 kodlu film 15 saniye içerisinde dağılmıştır. Bu filmin dağılma süresi filmin hazırlanmasında kullanılan polimer karışımına reçine eklenmeden (Fboş), daha düşük oranda reçine eklenerek (Fboş-AMB10) ve plastizersiz hazırlanan F1 kodlu filme 50 mg reçine eklenerek kıyaslanmıştır.

Reçine eklenmeyen ancak içeriğinde mannitol ve sitrik asit bulunan film 20 saniye dağılırken, reçinenin 10 mg oranında eklendiği film 8 saniyede dağılmıştır.

Plastizer içermeyen ve reçine varlığında hazırlanan film ise 14 saniyede dağılmıştır (Çizelge 3.12.). Bu süreler Şekil 3.22. de verilen F1 kodlu filmin dağılma süresi olan 65 saniye ile kıyaslandığında, hem mannitol ve sitrik asitin hem de reçine varlığının filmlerin dağılma hızı üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir.

Final Filmin Mekanik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Final ürün olarak hazırlanan AMB-1 kodlu filme ait gerilme direnci ve elastik modül değerleri reçinesiz hazırlanan film ile kıyaslandığında, sırasıyla AMB-1 için 1,751mPA ve 0,212 mPA değerler elde edilirken, reçinesiz film (Fboş) için bu değerler 3,36mPa ve 0,432mP olarak bulunmuştur. AMB-1 kodlu final üründe uzama yüzdesinin ise yüksek oluşu (%49,5) sağlam ve esnek bir film elde ettiğimizi göstermektedir (Çizelge 3.13.).

AMB-1 kodlu film ile içerisine 50 mg reçine dağıtılmış F1 kodlu film kıyaslandığında, her iki filme ait mekanik özelliklerin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Bu durum reçinenin mekanik özellikler üzerine olumlu etki gösterdiğini düşündürmektedir.

AMB-1 kodlu filmdeki reçine oranının 50 mg'dan 10 mg'a düşürülmesiyle yüzde uzama değerlerinin % 49 dan % 10 a düştüğü görülmüştür.

Gerilme direnci ve elastik modül değerlerinin düşük, ancak uzama yüzde değerinin yüksek olması sağlam ve esnek film elde etmek açısından istenen bir durum olması nedeniyle AMB-1 kodlu final filmin mekanik açıdan uygun özelliklere sahip olduğuna karar verilmiştir (Karki ve ark., 2016)

Filmden Etkin Madde Salım Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Ağızda hızlı dağılan film şeklinde hazırlanan bitmiş ürün üzerinde iki aşamalı salım çalışması gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada, rezinat içeren filmin, ağızda dağılarak tükürük ile yutulması için gereken süre boyunca ağız içi pH ortamında (pH 6,8) rezinattan etkin maddenin çıkmadığı gösterilmiştir. Bu amaçla eşit boyutta ve aynı miktar rezinat içeren film parçaları farmakopelerde ODF için belirtilen 3 dakika limitini aşacak şekilde 5 dakika boyunca inkübatörde çalkalanmış ve örnek alınarak UV spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Sonuç olarak filmlerden bu süre boyunca spektrofotometrik olarak etkin madde tayin edilmemiştir.

Filmlerin taşıyıcı kısmı olan polietilen oksit polimeri ağızda 30 saniye ve altında sürelerde dağılarak tükürük ile yutulmaktadır (Çizelge 3.12). Bu nedenle ve ağız içerisinde etkin madde salımı da gözlenmediğinden, çalışmaya rezinatlar üzerinde ve diyaliz torba içerisinde artan pH ortamları kullanılarak devam edilmiştir. Şekil 3.29. da görüleceği üzere ilk 2 saat boyunca pH 1,2 HCl ortamında hiç etkin madde çıkışı gözlenmemiştir. Çok düşük bir ilk çıkış etkisi (%1,5) ilk 30 dakikada gözlenmiştir. Ancak bu miktar etkin maddenin açığa çıkması nedeni ile değil, reçinenin üzerinde yükleme sonrası yüklemede kullanılan ekse doz etkin maddeden artan miktar olarak yorumlanmıştır. Bu pH değerinde reçine yüklü ve non-iyonik özellikte olduğundan üzerinde taşıdığı etkin maddeyi bırakmaması beklenmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar da bu yöndedir.

Diyaliz torba ile pH 6,8 PBS ortamında yapılan çalışma için, diyaliz torba içerisindeki rezinatların dibe çökmesi beklenip üst fazdan ortam uzaklaştırılmış ve pH 6,8 PBS tampon ilavesi yapılmıştır. Bu pH ortamında beklendiği üzere, etkin madde iyonik hale geçen reçineden donan prensibi uyarınca iyon alışverişi sırasında salınarak dış ortama çıkmıştır. Salım süresi 6 saat olarak belirlenmiş ve bu süre sonunda pH 6,8 PBS ortamında etkin maddenin %70'in üzerinde salındığı gösterilmiştir.

NaDDI salım profili kinetik açıdan incelendiğinde (Çizelge 3.14.) salımın Higuchi kinetiğine uyumunun en yüksek olduğu görülmüştür (r^2 değeri 0,9716, kinetik uyumu gösteren F değeri ise 273,74 bulunmuştur). Yine Korsmayer-Peppas salım kinetikleri uygulandığında, bu kinetiğe yüksek uyum bulunmama ile beraber n değerinin 0,5 den küçük olması salımın Fickian difüzyon ile gerçekleştiğini göstermektedir (Ritge ve Peppas, 1987).

Salım kinetikleri salımın başladığı pH 6,8 ortamına uygulanmıştır; bunun nedeni salımın pH değerine bağlı olarak kontrol edilmiş ve sadece reçinenin iyonizasyonuna bağlı olarak yüksek pH ortamında başlamış olmasıdır. Genel olarak reçinelerin polimerik matris sistemler olması nedeni ile salım profillerinin Higuchi eşitliğine uyduğu bildirilmiştir (Jeong ve Park, 2008). Salımın başladığı 6,8 pH ortamında bizim salım kinetiklerimize uyum da bu doğrultuda bulunmuştur.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak didanozinin, rezinatı halinde hazırlandığı zaman oral uygulamada gastrointestinal yolakta stabilitesi artırılabilir. Yine oral film halinde hazırlama yoluyla didanozinin yatan hasta veya yeni doğanda uygulama kolaylığı sağlanabileceği düşünülmektedir.

İyon değiştirici reçineler oral filmler içinde kolay dağıtabilmekte, filmlerin mekanik ve dağılma özelliklerine olumlu katkılar sağlamakta, ayrıca ıslanabilirlik özelliklerini olumsuz etkilememektedir. Tüm bunlar nedeniyle iyon değiştirici reçine kompleksi içeren film dozaj şekillerinin avantajlı olduğu düşünülmektedir.

Polietilen oksit türevleri oral film hazırlamada başarılı bulunmuştur, bu polimerler ile çok düşük konsantrasyonlarda çalışılarak mekanik ve dağılma açısından iyi özelliğe sahip filmler elde edilebilmektedir. Ayrıca yine farklı molekül ağırlığına sahip polietilen oksit türevleri rahatlıkla karışabilmekte ve istenen viskozlukta çözeltiler elde edilebilmektedir.

Sonuç olarak çalışma kapsamında denenen dozaj şekli özellikle yatan hasta, pediatrik hasta gibi durumlar için uygun ve kolay hazırlanabilir bulunmuştur.

Bu tür iyonik malzemeler, stabilite sorunları olan ya da salımın belirli bir bölgeye hedeflenmesi gibi amaçlar için değişik etkin maddelere uygulanabilir veya farklı polimerler ile kombine edilebilir; özellikle bukkal veriliş amacıyla daha adeziv polimerler ile çalışılabilir. İyon değiştirici reçinelere etken madde yüklenmesinde ortam ısı ve ekipman ile çalışılan su kalitesinin standardize edilmesi halinde daha yüksek verim ile yüklemeler yapılabilir. Didanozin sodyum yüklü reçinelerin kaplanması daha da iyi bir kontrollü salım yapılabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

İyon Değiştirici Kompleks İçeren Oral Strip Dozaj Formları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Bu çalışmada etkin maddenin iyon değiştirici reçine ile kompleksi oluşturulduktan sonra oral strip dozaj formunun hazırlanması ve bu dozaj formu için gerekli in vitro kontrollerinin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmada, oral yoldan uygulandığında midede pH'ya bağlı olarak bozulan ve bu nedenle oral biyoyararlanımı düşük olan didanozin etkin madde olarak kullanılmıştır. Didanozin AIDS tedavisinde kullanılan antiretroviral bir etkin maddedir. Oral toksisitesinin düşüklüğüne rağmen asit ortamda bozularak hipoksantine dönüşmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, Didanozinin oral yoldan uygulanması sırasında mide ortamının önden alkali hale getirilmesi veya enterik kaplama yapılması önerilmektedir. Bu da kullanımında hasta uyuncunu zorlaştırmaktadır.

Çalışmada didanozinin iyonik özelliğinden yararlanılarak etkin madde-iyon değiştirici kompleksi (rezinatı) hazırlanmış ve bu rezinatlar taşıyıcı sistem olarak kullanılan oral strip (oral film) içerisine dağıtılmıştır. İyon değiştirici materyal olarak Amberlit CG 50 zayıf asidik reçine kullanılmıştır. Yükleme için beç yöntemi kullanılmış ve optimum karıştırma hızı, süresi, madde oranları ile elde edilen rezinat daha sonra polietilenoksit türevleri ile hazırlanan oral filmlere dağıtılmıştır. Filmler çözücü buharlaştırma yöntemi ile elde edilmiş ve kalınlık, ağırlık, kıvrıma dayanım, dağılma zamanı, mekanik özellikleri, filmlerde doz homojenliği ve filmlerden salım profilleri incelenmiştir.

Sonuç olarak, rezinat halinde hazırlanmasının didanozinin oral yoldan stabilitesini artırılabilceği ve oral strip dozaj formunun da uygulama kolaylığı sağlanabileceği görülmüştür. Çalışmanın sonunda istenen amaca uygun ve hedeflenen in vitro özellikleri gösterdiği düşünülen formüllerin daha ileri çalışmalar için konu olması mümkündür.

Anahtar Sözcükler: Amberlit CG 50 reçine, Didanozin, İyon değişimi, Oral strip

SUMMARY

Studies on Oral Strip Dosage Forms Containing Ion Exchange Complexes

In this study, it is aimed to prepare the oral strip dosage form of didanosine after complexing the active substance with ion exchange resin and to perform the necessary in vitro controls. In the study, didanosine was used as an active substance which, when administered orally, deteriorated in the stomach due to pH and therefore had low oral bioavailability. Didanosine is an antiretroviral drug used to treat AIDS. Despite its low oral toxicity, its degradation in the acid medium and its conversion to hypoxanthine restricts its use. Therefore, anterior alkalization of the gastric environment or enteric coating is recommended during oral administration of didanosine. This complicates patient compliance in use.

In this study, drug-ion exchanger complex (resinate) was prepared by using the ionic property of didanosine and these resinate were distributed into oral strip which is used as carrier system. Amberlite CG 50, weak acidic resin, was used as ion exchange material. Batch method was used for drug loading and the resinate obtained as optimum was chosen due to the mixing speed, mixing time, drug-resin ratios were then distributed to oral films prepared with polyethylene oxide derivatives. The films were obtained by solvent evaporation method and thickness, weight, folding endurance, disintegration time, mechanical properties, dose homogeneity of films and release profiles from films were examined.

As a result, it has been found that didozine prepared in the form of resinate may improve its oral stability and the use of oral strip as carrier system could increase the ease of administration. At the end of the study, it is possible that the formulas which are thought to show the desired in vitro properties suitable for the intended purpose can be the subject of further studies.

Keywords: Amberlite CG resin, Didanosine, Ion exchange mechanism, Oral strip

KAYNAKLAR

- ADELLİ, G. R., BALGURİ, S. P., BHAGAV, P., RAMAN, V., MAJUMDAR, S. (2017). Diclofenac sodium ion exchange resin complex loaded melt cast films for sustained release ocular delivery. *Drug Delivery*, **24**(1), 370-379.
- AL-GHANANEEM, A. M., SAEED, H., FLORENCE, R., YOKEL, R. A., MALKAWİ, A. H. (2010). Intranasal drug delivery of didanosine-loaded chitosan nanoparticles for brain targeting; an attractive route against infections caused by AIDS viruses. *Journal of Drug Targeting*, **18**(5), 381-388.
- AMİN, P. M., GANGURDE, A. B., & ALAI, P. V. (2015). Oral film technology: challenges and future scope for pharmaceutical industry. *Int J Pharm Pharm Res*, **3**(3), 184-203.
- ANAND, V., KANDARAPU, R., & GARG, S. (2001). Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward. *Drug Discovery Today*, **6**(17), 905-914.
- ANDERSON, B. D., WYGANT, M. B., TIAN-XIANG, X., WAUGH, W. A., STELLA, V. J. (1988). Preformulation solubility and kinetic studies of 2', 3'-dideoxypurine nucleosides: potential anti-AIDS agents. *International journal of pharmaceuticals*, **45**(1-2), 27-37.
- AYDIN, E., KOÇ, A. (2017). HIV (+)/AIDS hastalarında antiretroviral tedaviye uyumun önemi (Literatür Çalışması). *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, **14**(2).
- BALA, R., PAWAR, P., KHANNA, S., ARORA, S. (2013). Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **3**(2), 67.
- BOGARDUS, J. B., KAPLAN, M. A., PERRONE, R. K. (2001). *U.S. Patent No. 6,207,650*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- BORODKİN, S., SUNDBERG, D. P. (1971). *U.S. Patent No. 3,594,470*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- CHEN, L., YANG, G., ZHANG, J. (1996). A study on the exchange kinetics of ion-exchange fiber. *Reactive and Functional Polymers*, **29**(3), 139-144.
- CHEN, L., YANG, G., ZHANG, J. (1996). A study on the exchange kinetics of ion-exchange fiber. *Reactive and Functional Polymers*, **29**(3), 139-144.
- CHENG, Y. H., WATTS, P., HİNCHCLİFFE, M., HOTCHKİSS, R., NANKERVİS, R., FARAJ, N. F., ILLIUM, L. (2002). Development of a novel nasal nicotine formulation comprising an optimal pulsatile and sustained plasma nicotine profile for smoking cessation. *Journal of Controlled Release*, **79** (1-3), 243-254.
- DE CLERCQ, E. (2010). Antiretroviral drugs. *Current Opinion in Pharmacology*, **10**(5), 507-515.
- DHAWAN, S., DHAWAN, K., VARMA, M., SİNHA, V. R. (2005a). Applications of poly (ethylene oxide) in drug delivery systems. *Pharm Technol*, **29**, 82-96.
- DHAWAN, S., VARMA, M., SİNHA, V. R. (2005b). High Molecular Weight Poly (ethylene oxide)-Based Drug Delivery Systems. *Pharm Technol*, **29**(5), 72-80.

- DIXIT, R. P., PUTHLI, S. P. (2009). Oral strip technology: overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, **139**(2), 94-107.
- ELDER, D.P., 2005. Pharmaceutical applications of ion-exchange resins. *J. Chem. Ed.* **82**:575-587.
- EMEL'YANENKO, V. N., ZAITSAU, D. H., VEREVKIN, S. P. (2017). Thermochemical Properties of Xanthine and Hypoxanthine Revisited. *Journal of Chemical & Engineering Data*, **62**(9), 2606-2609.
- European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. (2010). *European Pharmacopoeia* (Vol. 1). Council of Europe.
- FOO, W. C., KHONG, Y. M., GOKHALE, R., CHAN, S. Y. (2018). A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *International Journal of Pharmaceutics*, **539**(1-2), 165-174.
- GAO, Y., LIU, H., YUAN, J., YANG, Y., CHE, X., HOU, Y., LI, S. (2014). Loading and release of amine drugs by ion-exchange fibers: role of amine type. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **103**(4), 1095-1103.
- Guideline, I. C. H. (2005). Q2 (R1). *Validation of analytical procedures: text and methodology*, 2-15.
- GUO, X., CHANG, R. K., HUSSAIN, M. A. (2009). Ion-exchange resins as drug delivery carriers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **98**(11), 3886-3902.
- GUT, F., SCHIEK, W., HAEFELI, W. E., WALTER-SACK, I., BURHENNE, J. (2008). Cation exchange resins as pharmaceutical carriers for methylene blue: binding and release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **69**(2), 582-587.
- HÄNNINEN, K. (2008). Characterization of ion-exchange fibers for controlled drug delivery.
- HÄNNINEN, K., KAUKONEN, A. M., KANKKUNEN, T., HIRVONEN, J. (2003). Rate and extent of ion-exchange process: the effect of physico-chemical characteristics of salicylate anions. *Journal of Controlled Release*, **91**(3), 449-463.
- HÄNNINEN, K., KAUKONEN, MURTAJIL., HIRVONEN J. (2007). Mechanistic evaluation of factors affecting compound loading into ion-exchange fibers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **31**(5), 306-317.
- HARIHARAN M, BOGUE B. A. (2009). Orally Dissolving Film Strips (ODFS): The Final Evaluation of Orally Dissolving Dosage Forms. *Drug Delivery Technology* **9** (2): 24-26.
- HARLAND, C. E. (2007). *Ion exchange: theory and practice*. Royal Society of Chemistry.
- HATANAKA, M., HOSHÍ, M. (2014). Ion-exchange kinetics based on film theory. *Journal of Applied Polymer Science*, **131**(3).
- HAYASHITA, T., GOO, M. J., LEE, J. C., KIM, J. S., KRZYKAWSKI, J., BARTSCH, R. A. (1990). Selective sorption of alkali-metal cations by carboxylic acid resins containing acyclic or cyclic polyether units. *Analytical Chemistry*, **62**(21), 2283-2287.
- HUGHES, L. (2005). New uses of ion exchange resins in pharmaceutical formulation. *Pharm. Tech*, **17**, 38.

- HUGHES, L., 2004. Ion exchange resins. Unique solutions to formulation problems. *Pharm. Tech. Supplement: Excipients and solid dosage forms*, **28**, 20-25
- IARC MONOGRAPHS VOLUME 76 s.153-154
- INAMUDDĪN, M. L. (2012). *Ion-exchange technology*. Springer,.
- ION EXCHANGE SELECTIVITY Dow Chemical Company Form No. 177-01755 Augustos 2016
- JAIN, S. K., GUPTA, Y., JAIN, A., SAXENA, A. R., KHARE, P., JAIN, A. (2008). Mannosylated gelatin nanoparticles bearing an anti-HIV drug didanosine for site-specific delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **4**(1), 41-48.
- JASKARI, T., VUORIO, M., KONTTURI, K., MANZANARES, J. A., HIRVONEN, J. (2001). Ion-exchange fibers and drugs: an equilibrium study. *Journal of Controlled Release*, **70**(1-2), 219-229.
- JEONG, S. H., PARK, K. (2008). Drug loading and release properties of ion-exchange resin complexes as a drug delivery matrix. *International Journal of Pharmaceutics*, **361**(1-2), 26-32.
- JIN, Y., AI, P., XIN, R., TIAN, Y., DONG, J., CHEN, D., WANG, W. (2009). Self-assembled drug delivery systems: Part 3. In vitro/in vivo studies of the self-assembled nanoparticulates of cholesteryl acyl didanosine. *International Journal of Pharmaceutics*, **368**(1-2), 207-214.
- JONES, E., OJEWOLE, E., KALHAPURE, R., GOVENDER, T. (2014). In vitro comparative evaluation of monolayered multipolymeric films embedded with didanosine-loaded solid lipid nanoparticles: a potential buccal drug delivery system for ARV therapy. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **40**(5), 669-679.
- KANKKUNEN, T., HUUPPONEN, I., LAHTINEN, K., SUNDELL, M., EKMAN, K., KONTTURI, K., HIRVONEN, J., 2002. Improved stability and release control of levodopa and metaraminol usnig ion-exchange fibers and transdermal iontophoresis. *Eur. J. Pharm. Sci.* **16**: 273-280.
- KARKI, S., KIM, H., NA, S. J., SHIN, D., JO, K., LEE, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **11**(5), 559-574.
- KIM, J. I., CHO, S. M., CUI, J. H., CAO, Q. R., OH, E., LEE, B. J. (2013). In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex. *International Journal of Pharmaceutics*, **455**(1-2), 31-39.
- LAL, M., LAI, M., ESTRADA, M., ZHU, C. (2017). Developing a flexible pediatric dosage form for antiretroviral therapy: a fast-dissolving tablet. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **106**(8), 2173-2177.
- LUCA, C. (2000). Organic Ion Exchangers. *Encyclopedia of Separation Science*, 1617.
- MA, L., DENG, L., CHEN, J. (2014). Applications of poly (ethylene oxide) in controlled release tablet systems: a review. *Drug development and Industrial Pharmacy*, **40**(7), 845-851.

- MAHBOOB, M. B. H., RIAZ, T., JAMSHAID, M., BASHIR, I., ZULFIQAR, S. (2016). Oral films: A comprehensive review. *International Current Pharmaceutical Journal*, **5**(12), 111-117.
- MOTYCKA, S., NEWTH, C. J. L., NAIRN, J. G. (1985). Preparation and evaluation of microencapsulated and coated ion-exchange resin beads containing theophylline. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **74**(6), 643-646..
- PATTNAIK, G., SINHA, B., MUKHERJEE, B., GHOSH, S., BASAK, S., MONDAL, S., BERA, T. (2012). Submicron-size biodegradable polymer-based didanosine particles for treating HIV at early stage: an in vitro study. *Journal of Microencapsulation*, **29**(7), 666-676.
- PERRY, C. M., NOBLE, S. (1999). Didanosine An Update On Its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties And Therapeutic Efficacy In The Management Of HIV Disease. *Drugs*, **58**(6), 1099-1135.
- RAJESH, A. M., BHATT, S. A., BRAHMBHATT, H., ANAND, P. S., POPAT, K. M. (2015). Taste masking of ciprofloxacin by ion-exchange resin and sustain release at gastric-intestinal through interpenetrating polymer network. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10**(4), 331-340.
- RAMESH, C., RAMU, B., RAJKAMAL, B. (2016). Formulation of Colon Specific Didanosine Enteric Coated Matrix Tablets Using Sensitive Polymer. *The Pharmaceutical and Chemical Journal*, **3**(2), 1-14
- RAMIREZ, P., ALCARAZ, A., MAFÉ, S., PELLICER, J. (2002). Donnan equilibrium of ionic drugs in pH-dependent fixed charge membranes: theoretical modeling. *Journal of Colloid and Interface Science*, **253**(1), 171-179.
- RAMKUMAR, J., MUKHERJEE, T. (2012). Principles of ion exchange equilibria. In *Ion Exchange Technology I* (pp. 41-49). Springer, Dordrecht.
- RASHMI D., RAJESH S., (2010). Formulation and in vitro evaluation of taste masked orodispersible tablet of metoclopramide hydrochloride using indion 204. *Int. J. Chem Tech Research*, **2**(1).
- RATHI, V., SENTHIL, V., KAMMILI, L., HANS, R. (2011). A brief review on oral film technology. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, **2**(4).
- RIDGE P.L., PEPPAS N.A. (1987). A simple equation for description of solute release II: Fickian and anomalous release from swellable devices. *J Controlled Release*, **5**: 34-42.
- SANCHEZ-LAFUENTE, C., FAUCCI, M. T., FERNÁNDEZ-ARÉVALO, M., ÁLVAREZ-FUENTES, J., RABASCO, A. M., MURA, P. (2002a). Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, **234**(1-2), 213-221.
- SÁNCHEZ-LAFUENTE, C., FURLANETTO, S., FERNÁNDEZ-ARÉVALO, M., ALVAREZ-FUENTES, J., RABASCO, A. M., FAUCCI, M. T., MURA, P. (2002b). Didanosine extended-release matrix tablets: optimization of formulation variables using statistical experimental design. *International Journal of Pharmaceutics*, **237**(1-2), 107-118.
- SEREMETA, K. P., TUR, M. I. R., PÉREZ, S. M., HÖCHT, C., TAIRA, C., HERNÁNDEZ, O. D. L., SOSNÍK, A. (2014). Spray-dried didanosine-loaded

- polymeric particles for enhanced oral bioavailability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **123**, 515-523.
- SEVERINO, P., DA SILVA, C. F., DALLA COSTA, T. C. T., SILVA, H., CHAUD, M. V., SANTANA, M. H. A., SOUTO, E. B. (2014). In vivo absorption of didanosine formulated in pellets composed of chitosan microspheres. *In Vivo*, **28**(6), 1045-1050.
- SHAH, K. R., CHAUDHARY, S. A., MEHTA, T. A. (2014). Polyox (polyethylene oxide) multifunctional polymer in novel drug delivery system. *Int J Pharm Sci Drug Res*, **6**(2), 95-101.
- SHANG, R., LIU, C., QUAN, P., ZHAO, H., FANG, L. (2018). Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction. *International Journal of Pharmaceutics*, **545**(1-2), 163-169.
- SINGH, I., REHNI, A. K., KALRA, R., JOSHI, G., KUMAR, M., & ABOUL-ENEIN, H. Y. (2007). Ion exchange resins: drug delivery and therapeutic applications. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, **32**(2), 91.
- SIVANESWARI, S., KARTHIKEYAN, E., VEENA, D., CHANDANA, P. J., SUBHASHREE, P., RAMYA, L. CK, A. K. (2016). Physicochemical characterization of taste masking levetiracetam ion exchange resinates in the solid state and formulation of stable liquid suspension for pediatric use. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, **5**(2), 126-133.
- SRIWONGJANYA, M., BODMEIER, R. (1998). Effect of ion exchange resins on the drug release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **46**(3), 321-327.
- SULUKAN, E. E., KÜCÜKOĞLU, K. Aids and drugs in aids treatment. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **38**(1), 47-78.
- TENNI, B., REID-SMITH, S., BHARDWAJ, K. (2008). Our Health, Our Right-The roles and experiences of PLHIV networks in securing access to generic ARV medicines in Asia.
- VUORIO, M., MANZANARES, J. A., MURTO MÄKI, L., HIRVONEN, J., KANKKUNEN, T., KONTTURI, K. (2003). Ion-exchange fibers and drugs: a transient study. *Journal of Controlled Release*, **91**(3), 439-448.
- WHEATON, R. M., LEFEVRE, L. J. (2000). Fundamentals of Ion Exchange. *DOW Chemical Company*.
- XIN, C., LI-HONG, W., YUE, Y., YA-NAN, G., QI-FANG, W., YANG, Y., SAN-MING, L. (2012). A novel method to enhance the efficiency of drug transdermal iontophoresis delivery by using complexes of drug and ion-exchange fibers. *International Journal of Pharmaceutics*, **428**(1-2), 68-75.
- YUAN, J., GAO, Y., WANG, X., LIU, H., CHE, X., XU, L., LI, S. (2014). The load and release characteristics on a strong cationic ion-exchange fiber: kinetics, thermodynamics, and influences. *Drug Design, Development and Therapy*, **8**, 945.
- ZAGORODNI, A. A. (2006). *Ion exchange materials: properties and applications*. Elsevier.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı	Rabia
Soyadı	Akman
Doğum yeri ve tarihi	1982-Uşak
Uyruğu	T.C.
Medeni Durumu	Evli
İletişim Adresi ve Telefonu	Söğütözü mh. Alparslan Türkeş cd. No:81 C blok D:9 Çankaya / Ankara 0-507-8845576

II- Eğitimi

Ege Univeritesi Eczacılık Fakültesi 2004
Uşak Orhan Dengiz Anadolu Lisesi 2000
Uşak Cumhuriyet İlkokulu 1993

III- Ünvanları

Eczacı

IV- Mesleki Deneyim

Serbest Eczacılık

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-

VI- Bilimsel İlgi Alanları

-

VII- Bilimsel Etkinlikler

- İnal Ö, Akman R. Preparation And Characterization Of Ion Exchange Resin Complex Of Didanosine, 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS 12), Ankara-TURKEY, 26-29.06.2018 (sözlü bildiri)

-