



**DESKETOPROFEN TROMETAMOL YÜKLÜ
ORAL STRİP FORMÜLASYONLARININ
GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

Yüksek Lisans Tezi

Başak ÇOT

Eskişehir 2025

**DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL YÜKLÜ ORAL STRİP
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ
VE KARAKTERİZASYONU**

Başak ÇOT

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Mayıs 2025
Eskişehir

*Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Koordinatörlüğü tarafından TYL-2024-2658 proje numarası ile desteklenmiştir.*

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Başak Çot'un "Deksketoprofen Trometamol Yüklü Oral Strip Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu" başlıklı tezi 27/05/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Evrim AKYIL	
Üye	: Doç. Dr. Necibe Başaran MUTLU AĞARDAN	
Üye	: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN	

Prof.Dr. Nafiz Öncü CAN
Anadolu Üniversitesi
Enstitü Müdürü

ÖZET

DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL YÜKLÜ ORAL STRİP FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Başak ÇOT

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mayıs 2025

Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Deksketoprofen Trometamol, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar grubunda bulunan analjezik etkili bir ilaçtır. Kas-iskelet sistemi ağrılarında, dismenore ve diş ağrısı gibi hafif- orta şiddetli ağrı durumlarını tedavi etmek için kullanılır. Tablet ve kapsülleri kullanırken boğulma korkusu yaşayan geriyatrik, pediatrik ve disfajili hastalar için oral strip formülasyonları alternatif bir seçenektir. Bu tez çalışmasında, HPMC ve Xanthan Gum polimerleri kullanılarak solvent dökme yöntemiyle oral strip formülasyonu oluşturulmuş ve karakterizasyonları yapılmıştır. Elde edilen oral strip; içerik tekdüzeliği, parçalanma süresi, yüzey pH'sı, yüzey morfolojisi, katlanma dayanıklılığı, ağırlık değişimi, kalınlık, şeffaflık, gerilme direnci, etkin madde miktar tayini, nem içeriği, etkin madde- yardımcı madde uyumluluğu açısından değerlendirilmiştir. Tez çalışmasında, parçalanma süresinin az olması ile hızlı etkinin sağlandığı tespit edilmiş, DSC ve FT-IR çalışmaları sonucunda formülasyon içi etkileşim bulunmadığı ve başarılı formülasyon üretildiği gözlemlenmiştir. Yüksek katlanma dayanıklılığı verileri ile de iyi mekanik özellik gösterdiği gözlemlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Deksketoprofen trometamol, Oral strip, Oral hızlı çözünen film, karakterizasyon

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL LOADED ORAL STRIP FORMULATIONS

Başak ÇOT

Department of Pharmaceutical Technology

Anadolu University, Graduate School of Education, May 2025

Supervisor: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Dexketoprofen Trometamol is an analgesic drug in the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is used to treat mild to moderate pain conditions such as dysmenorrhea and toothache in musculoskeletal pain. Oral strip formulations are an alternative option for geriatric, pediatric and dysphagic patients who have a fear of choking while using tablets and capsules. In this thesis study, oral strip formulation was created and characterized by solvent casting method using HPMC and Xanthan Gum polymers. The obtained oral strip was evaluated in terms of content uniformity, disintegration time, surface pH, surface morphology, folding resistance, weight change, thickness, transparency, tensile strength, active substance amount determination, moisture content, active substance-exciipient compatibility. In the thesis study, it was determined that rapid effect was achieved with short disintegration time, and as a result of DSC and FT-IR studies, it was observed that there was no interaction within the formulation and successful formulation was produced. It was also observed that it showed good mechanical properties with high folding resistance data.

Keywords: Dexketoprofen trometamol, Oral strip, Oral fast dissolving film, characterization

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında maddi veya manevi her türlü desteğini, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösteren, hafta içi hafta sonu ya da bayram tatili demeden yardımlarını hiçbir zaman ve konuda esirgemeyen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Evrim AKYIL’a,

Çalışmalarım sırasında bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Sinan ÖZER, Araş. Gör. Kaan YALÇINKAYA ve Araş. Gör. Kadir AYKAÇ’a

Desteklerinden dolayı Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü’ne,

Her zaman her koşulda yanımda olan değerli arkadaşlarım Dr.Ecz. Mehtap KILIÇ ve Dr. Elif AKBAŞ’a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi ve manevi her daim yanımda olan, tüm çabalarımı takdirle karşılayan, cesaretlendiren ve sevgilerini her zaman hissettiren sevgili annem Şaygöl ÇOT, babam Ali ÇOT, ablam Nisan ÇOT’a

Sonsuz teşekkür ederim

Başak ÇOT

27/05/2025

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, yürütülmesinde, verilerin analizinde Etik Kurul İzni'ne gerek yoktur.

Başak ÇOT



27/05/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tez çalışmasının hazırlanması, yürütülmesi, verilerin analizi vb. aşamalarının herhangi birinde üretken yapay zekâ programlarından yararlanmadığımı beyan ederim.

Başak ÇOT



27/05/2025

DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE

I declare that I have not used generative artificial intelligence programs at any stage of the preparation, execution, data analysis, etc. of this study.

Başak ÇOT



İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ.....	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	vii
DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. ALAN YAZIN.....	2
2.1 Oral Strip Formülasyonları.....	2
2.1.1 Oral strip formülasyonlarının avantajları.....	4
2.1.2 Oral strip formülasyonlarının dezavantajları.....	4
2.1.3 Oral strip formülasyon bileşenleri.....	5
2.1.3.1 Polimerler.....	5
2.1.3.2 Plastikleştirici (Yumuşatıcılar).....	6
2.1.3.3 Etkin madde.....	6
2.1.3.4 Tatlandırıcı.....	7
2.1.3.5 Aroma maddesi.....	7
2.1.3.6 Tükürük uyarıcılar.....	8
2.1.3.7 Yüzey etkin madde.....	8
2.1.3.8 Renklendirici.....	8
2.1.3.9 Stabilizatör ve kıvam artırıcı.....	8
2.1.4 Oral striplerin hazırlanmasında kullanılan yöntemler.....	9
2.1.4.1 Solvent dökme yöntemi.....	9
2.1.4.2 Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi.....	10
2.1.4.3 Yarı katı dökme yöntemi.....	10
2.1.4.4 Yuvarlama yöntemi.....	11

2.1.4.5	Katı dispersiyon yöntemi.....	12
2.1.5	Oral striplerin karakterizasyon çalışmaları.....	12
2.1.5.1	Ağırlık tekdüzeliği.....	12
2.1.5.2	Kalınlık.....	12
2.1.5.3	Şeffaflık.....	13
2.1.5.4	pH.....	14
2.1.5.5	Nem içeriği.....	14
2.1.5.6	Parçalanma süresi.....	15
2.1.5.7	Gerilme direnci.....	15
2.1.5.8	Katlanma dayanıklılığı.....	15
2.1.5.9	İçerik tekdüzeliği.....	16
2.1.5.10	Çözünme hızı (dissolüsyon) testi.....	16
2.1.5.11	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (FT-IR).....	16
2.1.5.12	Yüzey ve yapısal morfoloji.....	16
2.1.5.13	Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC).....	17
2.1.6	Piyasada bulunan oral stripler.....	17
2.2	Ağrı.....	18
2.2.1	Ağrı tedavisi.....	18
2.3	Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ).....	19
2.3.1	NSAİİ'lerin sınıflandırılması.....	20
2.4	Deksketoprofen.....	21
2.5	Deksketoprofen Trometamol.....	21
2.5.1	Fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	21
2.5.2	Deksketoprofen Trometamol ile ilgili genel bilgiler.....	22
2.5.3	Endikasyonlar.....	22
2.5.4	Deksketoprofen Trometamol içeren ticari preparatlara örnekler.....	22
2.6	Oral Mukoza.....	23
2.6.1	Oral mukozanın yapısı.....	24
2.6.2	Oral mukoza ile ilaç uygulama.....	24
2.6.3	Bukkal yol ile ilaç taşıma mekanizması.....	25
3.	GEREÇLER.....	26
3.1	Kullanılan Maddeler.....	26
3.2	Kullanılan Cihazlar.....	27
4.	YÖNTEMLER.....	28

4.1 Analitik Validasyon Çalışmaları.....	28
4.1.1 Doğrusallık.....	28
4.1.2 Doğruluk.....	29
4.1.3 Kesinlik.....	29
4.1.4 Duyarlılık.....	29
4.2 Oral Strip Formülasyon Çalışmaları.....	30
4.3 Oral Strip Karakterizasyon Çalışmaları.....	33
4.3.1 Parçalanma süresi.....	33
4.3.2 Katlanma dayanıklılığı.....	33
4.3.3 Yüzey pH testi.....	34
4.3.4 Ağırlık değişimi.....	34
4.3.5 Kalınlık.....	34
4.3.6 Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	34
4.3.7 İçerik tekdüzeliği.....	35
4.3.8 Şeffaflık.....	35
4.3.9 Nem içeriği.....	35
4.3.10 Gerilme direnci (çekme mukavemeti).....	36
4.3.11 Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC).....	36
4.3.12 Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR).....	37
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37
5.1 Analitik validasyon çalışmaları.....	37
5.1.1 Doğrusallık.....	38
5.1.2 Doğruluk.....	39
5.1.3 Kesinlik.....	40
5.1.4 Duyarlılık.....	41
5.2 Oral Strip Formülasyonunun Hazırlanması ve Optimum Formülasyonun Seçilmesi	41
5.3 Deksketoprofen Trometamol Yüklü Oral Striplerin Karakterizasyonu.....	43
5.3.1 Parçalanma süresi.....	43
5.3.2 Yüzey pH testi.....	44
5.3.3 Kalınlık.....	44
5.3.4 Katlanma dayanıklılığı testi.....	45
5.3.5 Ağırlık değişimi.....	46
5.3.6 Nem içeriği.....	47

5.3.7 Gerilme direnci.....	48
5.3.8 İçerik tekdüzeliği.....	49
5.3.9 Şeffaflık.....	49
5.3.10 Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	50
5.3.11 Differansiyel tarama kalorimetrisi (DSC).....	52
5.3.12 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR).....	54
6. SONUÇ.....	56
KAYNAKÇA.....	58



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 Oral Strip İle Ağızda Dağılan Tablet Karşılaştırılması.....	2
Tablo 2.2 Oral Striplerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerlere Örnekler	5
Tablo 2.3 Tatlandırıcılara Örnekler.....	7
Tablo 2.4 Piyasada Bulunan Bazı Oral Stripler	17
Tablo 2.5 Yarılanma Ömürlerine Göre NSAİİ'lerin Sınıflandırılması	20
Tablo 2.6 COX Seçiciliğine Göre NSAİİ'lerin Sınıflandırılması	20
Tablo 2.7 Kimyasal Yapılarına Göre NSAİİ'lerin Sınıflandırılması.....	20
Tablo 2.8 Deksketoprofen Trometamol İle İlgili Genel Bilgiler.....	22
Tablo 2.9 Deksketoprofen Trometamol İçeren Bazı Ticari Preperatlar.....	22
Tablo 2.10 Formülasyon Tablosu.....	31
Tablo 2.11 Doğrusallık Tablosu.....	38
Tablo 2.12 Doğruluk Değerleri.....	39
Tablo 2.13 4 mg/mL İçin Kesinlik Verileri.....	40
Tablo 2.14 16 mg/mL İçin Kesinlik Verileri.....	40
Tablo 2.15 28 mg/mL İçin Kesinlik Verileri.....	41
Tablo 2.16 F7 Formülasyonu.....	42
Tablo 2.17 Parçalanma Süreleri.....	43
Tablo 2.18 Yüzey pH Testi.....	44
Tablo 2.19 Kalınlık Ölçümleri.....	45
Tablo 2.20 Katlanma Dayanıklılığı Testi.....	45
Tablo 2.21 Ağırlık Değişimi Değerleri.....	46
Tablo 2.22 % Nem Kaybı Değerleri.....	47
Tablo 2.23 % Nem Alımı Değerleri.....	47
Tablo 2.24 Gerilme Direnci Değerleri.....	48
Tablo 2.25 İçerik Tekdüzeliği Değerleri.....	49
Tablo 2.26 Şeffaflık Değerleri.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Oral Strip Formülasyonu	3
Şekil 2.2 Solvent Dökme Yöntemi.....	9
Şekil 2.3 Sıcak Eriyik Ekstrüzyon.....	10
Şekil 2.4 Yarı Katı Dökme Yöntemi.....	11
Şekil 2.5 Yuvarlama Yöntemi.....	11
Şekil 2.6 Sürmeli Kumpas.....	13
Şekil 2.7 pH Metre.....	14
Şekil 2.8 Prostoglandin Sentez Yolağı.....	19
Şekil 2.9 Deksketoprofen Trometamol Kimyasal Formülü.....	21
Şekil 2.10 Oral Mukozanın Anatomik Yapısı	23
Şekil 2.11 Bukkal Mukoza Epitelinin Kesiti	25
Şekil 2.12 Bukkal Yol İle İlaç Taşınması.....	25
Şekil 2.13 Deksketoprofen Trometamol'ün Maksimum Işığı Absorbe Ettiği Dalga Boy.....	38
Şekil 2.14 Doğrusallık Grafiği.....	38
Şekil 2.15 Seçilen Oral Strip Formülasyonu.....	42
Şekil 2.16 Etkin Maddeli Striplerin Farklı Büyütme Oranlarında SEM Görüntüleri.	50
Şekil 2.17 Plasebo Striplerin Farklı Büyütme Oranlarında SEM Görüntüleri	51
Şekil 2.18 DSC Kromatogramları.....	53
Şekil 2.19 FT-IR Spektrumları.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	:Yüzde
°	:Derece
µg	:Mikrogram
µm	:Mikrometre
a/a	:Ağırlık/ağırlık
a/h	:Ağırlık/hacim
BSS	:Bağıl standart sapma
C	:Selsius
cm	:Santimetre
cm ²	:Santimetre kare
CMC	:Karboksi metil selüloz
Da	:Dalton
Dk	:Dakika
DSC	:Diferansiyel taramalı kalorimetre
FDA	:Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FT-IR	:Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HPMC	:Hidroksipropil metil selüloz
ICH	:Uluslararası Harmonizasyon Konsülü
LOD	:Saptama sınırı
log	:Logaritma
LOQ	:Tayin sınırı
mg	:Miligram
mL	:Mililitre
mm	:Milimetre
mm ²	:Milimetre kare
N	:Newton
nm	:Nanometre
PEG400	:Polietilenglikol 400
PVA	:Polivinil alkol
PVP	:Polivinil pirolidon
R ²	:Determinasyon katsayısı

rpm	:Dakikadaki devir sayısı
SEM	:Taramalı Elektron Mikroskobu
SH	:Standart hata
sn	:Saniye
	spektroskopisi
SS	:Standart sapma
UV-Vis Spektroskopisi	:Ultraviyole ve Görünür ışık absorpsiyon



1. GİRİŞ

Oral ilaç uygulama yolu, kullanımının rahat olması, hasta uyumunun yüksek olması, maliyetinin uygun olması nedenleriyle ilaç uygulama yollarının en çok tercih edilen uygulama yoludur. Ancak oral ilaç uygulama yolu, boğulma korkusu olan geriatrik ve pediatrik hastalar için yutma zorluğu oluşturması sebebiyle sorunlu bir yoldur (Bala vd.,2013). Bu sebeple birçok ilaç firması araştırma faaliyetlerini mevcut olan ilaçlar ile yeni dozaj formlarını yeniden formüle ederek üretmeyi amaçlamışlardır (Jaiswal, 2014).

Oral stripler, 1970'lerde ortaya çıkmış olup ilacın su kullanılmadan tükürükte hızla parçalanması ve çözünmesi sebebiyle geleneksel dozaj formlarına göre önemli bir avantaj sağlamıştır. Tablet ve kapsüller yaygın olarak kullanılan oral katı dozaj formlarıdır. Özellikle pediatrik ve geriatrik hastalar, tabletleri ve sert jelatin kapsülleri yutmakta zorluk çekerler. Bu sebeple ilaçlarını reçete edildiği şekilde alamazlar. Ani alerjik atak ya da öksürük atağı, boğulma korkusu ve su bulunamaması gibi koşullarda tablet ya da kapsüllerin yutulması zorlaşmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek amacıyla da hızlı çözünen ilaç dağıtım sistemleri geliştirilmiştir. Ağızda dağılan tabletler bu gruba örnek verilebilse de bunların dezavantajlarını ortadan kaldırmak için oral strip kullanılabilir (Prabhu vd.,2014).

Oral stripler; şekil, boyut ve kalınlık açısından posta pulunun ultra ince şeridine çok benzer bir yapıdadır. Oral stripler, hastanın diline ya da herhangi bir oral mukoza dokusuna yerleştirildikten sonra tükürük ile temas halinde hızla ıslanır ve nemlenir. Böylece uygulama bölgesine yapışan oral strip, hızla parçalanır ve çözülerek ilacı oral mukozadan emilim için serbest bırakır. Oral stripler, yüksek ilk geçiş metabolizmasına maruz kalan ilaçlar için uygun olup dozaj sıklığını azaltılması ile biyoyararlanımın iyileştirmesi için kullanılabilir. Böylece ilacın yan etkileri de en aza indirilmiş olur.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı "gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili ya da ilişkili olana benzeyen hoş olmayan duyu ve duygusal deneyim" olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla akut doku hasarı ve inflamasyona yanıtta koruyucu bir rol oynayan önemli bir uyarı sinyalidir. Akut ağrı hafiflemediğinde ve kronik ağrıya dönüştüğünde, ağrı kontrolü çok daha zor hale gelebilir (Yu vd., 2022).

Deksketoprofen trometamol, kas-iskelet sistemi ağrısı (osteoartrit, bel ağrısı), diş ağrısı ve dismenore gibi hafif ve orta şiddette ağrı durumlarını tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Antiinflamatuvar ve analjezik etki gösterir.

Bu tez kapsamında deksketoprofen trometamol yüklü oral strip formülasyonlarının geliştirilmesi ve karakterize edilmesi planlanmaktadır. Geliştirilen oral strip formülasyonu ile

geriatrik ve boğulma korkusu yaşayan hastaların ağrısının tedavi edilmesinde, iyileştirilmiş çözünürlük/stabilite ile piyasada mevcut bulunan alternatiflerine göre biyoyararlanımının artırılması, hızlı tedavinin sağlanması ve artmış hasta uyuncunun sağlanması amaçlanmaktadır.

2. ALAN YAZIN

2.1 Oral Strip Formülasyonları

Birçok uygulama yolu arasından oral yol, maliyet etkinliği ve uygulama kolaylığı sebebiyle en popüler uygulama yöntemlerinden biridir (Dharmadhikari vd.,2024). Genel olarak, bir katı dozaj formülasyonları dozlama doğruluğu sağladığı ve kolay taşınabilir olduğu için hasta uyuncunun yüksek olduğu kabul edilmesine rağmen zorlukları da mevcuttur.

Geriatrik ve pediatrik hastalar katı dozaj formülasyonlarını çiğnemekte ya da yutmakta zorluk çekerler. Bu sebeple, birçok çocuk ve yaşlı hasta boğulma korkusu nedeniyle bu katı dozaj formülasyonlarını almaya isteksizdir. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla ağızda dağılan tabletler ortaya çıkmıştır. Ancak, bazı hasta popülasyonları için katı dozaj formülasyonlarını (tablet, kapsül) yutma korkusu ve boğulma riski, kısa çözünme/parçalanma sürelerine rağmen devam etmektedir. Bu sebeple oral stripler, tercih edilebilir bir alternatif olurlar (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

Oral stripler ile ağızda dağılan tabletler arasındaki farklar Tablo 2.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.1

Oral Strip ile Ağızda Dağılan Tablet Karşılaştırılması

Oral Strip	Ağızda Dağılan Tabletler
Film şeklindedir	Tablet şeklindedir
Hasta uyuncu daha yüksektir	Hasta uyuncu striplere göre düşüktür
Boğulma riski yoktur	Boğulma korkusu oluşabilir
Esnektir	Kırılgandır, taşıma esnasında kırılabilir
Düşük doz etkin madde dahil edilebilir	Yüksek doz etkin madde dahil edilebilir

Kaynak : Bhikshapathi vd., 2014

Oral yoldan alınan birçok ilacın biyoyararlanımı; enzimler, ilk geçiş metabolizması ve midenin pH'sı nedeniyle yetersizdir. Biyoyararlanımın olumsuz etkilerini ekarte etmek için ilaçlar parenteral olarak uygulanmış ve düşük hasta uyuncu göstermiştir. Bu tarz durumlar, ilaç endüstrisinde oral sribin gelişmesinin önünü açmıştır (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

Oral strip formülasyonları, oral katı dozaj formlarını yutarken zorluk yaşayan pediatrik ve geriatric hastalar için tablet, kapsül ve şuruplara alternatif olarak 1970'lerde ortaya çıkmıştır (Bhura vd., 2012)

Oral strip; dilin üzerinde hızlıca çözünebilen hidrofilik polimerlerden hazırlanan posta pulu boyutundaki ince striplerdir. Bu taşıyıcı sistem, tükürük yardımıyla ıslandıktan saniyeler içerisinde parçalanır ve ilaç içeriğini salar. Oral stribin bukkal filmler ile karıştırılmaması gerekir. Bukkal filmler, uzatılmış bir süre boyunca bukkal mukozadan sistemik absorpsiyon için tasarlanmış filmler olarak Türk Farmakopesi'nde geçmektedir. Bukkal filmler sıklıkla tükürük tarafından ıslanıp hidrojel oluşturarak bukkal mukozaya tutunan veya çözünen hidrofilik polimer içerirler. Bukkal ilaç emilimi de bukkal mukoza içinden, ilaçların lokal veya sistemik olarak emilimini ifade eder. Bukkal filmler oral mukozaya ilaç iletilmesi amacıyla geliştirilen ve oral mukozada kalma süreleri uzun olan preparatlardır. Bukkal emilim yoluyla absorbe edilebilen ilaçlar, bozunmalarına neden olan gastrointestinal sistem ile karşılaşmaz. Böylece, uygulanan ilaçların etkilerinin hızlı başlamasını sağlar ve etkinliklerini artırır (Özcan Bülbül vd., 2019).

Son yıllarda hızlı çözünen oral strip formülasyonları; şekerleme, vitaminler, ağız ve kişisel bakım ürünleri olarak piyasada yer almaktadır (Bala vd., 2013).

Şekil 2.1

Oral Strip Formülasyonu



Kaynak : Mostafa ,2018

2.1.1 Oral strip formülasyonlarının avantajları

- Geriatrik, pediatrik, psikiyatrik ve iş birliğine açık olmayan hastaların kullanımı açısından uygundur.
- Etkinin hızlı başlaması sağlandığı için ağrı, astım, bronşit, bulantı, alerjik ataklar ya da öksürük gibi durumlarda kullanılabilir.
- Tat maskeleyici ajanların kullanımı sebebiyle uygulanmalarından sonra ağız içerisinde hoş bir tat bırakabilirler.
- Sıvı formülasyonlarla karşılaştırıldığında uygun dozajlama sağlayabilirler.
- Suya ihtiyaç duyulmadan kullanılabilirler.
- Boğulma riski taşımazlar.
- Diğer taşıyıcı ilaç sistemlerine göre hasta uyuncu iyileştirilmiştir.
- Karaciğerdeki ilk geçiş etkisinin azalmış olmasından dolayı oral biyoyararlanımın artmıştır.
- Diğer taşıyıcı ilaç sistemlere göre kullanımları, taşınmaları ve depolanmaları daha kolaydır.
- Oral striplerin içerisine konulabilecek etkin maddenin dozunun diğer formülasyonlara göre azaltılmış olması ilaca bağlı yan etkilerin de azalmasına neden olur.
- Hazırlanma yöntemleri basit olabileceği için pahalı bir sistem değildir.

2.1.2 Oral strip formülasyonlarının dezavantajları

- Stribe yüklenebilecek ilaç dozu 1-30 mg arasında olabileceği için yüksek ilaç dozları stribe dahil edilemez.
- Doz tekdüzeliği zor sağlanabilir.
- Oral stribin kalınlığı önemlidir.
- Oral stribin paketlenmesi için özel ekipmanlar gereklidir.
- Oral pH'da stabil olmayan ilaçlar oral stribe yüklenemediği için tüm etkin maddeler için uygun olan bir formülasyon seçeneği değildir (Özcan Bülbül vd., 2019).
- Acı tada sahip olan ilaçların tadının maskelenmesine ihtiyaç vardır.
- Yüksek nemli ortamlarda stabilitesi bozulabileceği için saklama koşulları önemlidir.

2.1.3 Oral strip formülasyon bileşenleri

Oral strip formülasyonu için kullanılan maddeler; polimer, yüzey etkin madde, plastikleştirici, etkin madde, renklendirici, tatlandırıcı, aroma maddesi, tükürük uyarıcı, stabilizatör ve kıvam artırıcılarıdır.

2.1.3.1 Polimerler

Oral strip oluşmasında en temel ve ana bileşen polimerdir. Polimerler, istenen film özelliğini sağlamak için tek başlarına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Oral striplerdeki polimer karışımları sribin esnekliğini, hidrofilisitesini, çözünürlüğünü, ağızda bırakılan hissiyatı iyileştirebilir (Dixit ve Puthli, 2009).

Polimer türü ve polimerin formülasyondaki miktarına göre sribin mekanik direnci ve elastikiyeti kontrol edilebilir (Mandeep vd., 2013).

Oral strip için molekül ağırlığı düşük (1.000-9.000 Da) hidrofilik özellikteki polimerler kullanılır ve kullanılan polimerlerin oranı, total formülasyonun en az %45 (a/a)'i kadardır (Özcan Bülbül vd., 2019).

Kullanılan polimer toksik olmamalı, iritan olmamalı ve saf olmalıdır. Polimer temini kolay olmalı ve çok pahalı olmamalıdır (Bhura vd., 2012).

Strip formülasyonu için seçilen polimerlerin fizikokimyasal özellikleri, sribin parçalanma süresini belirlemede önemli bir rol oynar (Bhikshapathi vd., 2014).

Tablo 2.2'de oral striplerin hazırlanmasında için kullanılan doğal ve sentetik polimerlere örnekler görülmektedir.

Tablo 2.2

Oral Striplerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerlere Örnekler

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Pullulan	Hidroksietil selüloz (HEC)
Pektin	Karboksi metil selüloz (CMC)
Sodyum aljinat	Hidroksipropil metil selüloz (HPMC)
Nişasta	Hidroksipropil selüloz (HPC)
Xanthan	Polivinil alkol (PVA)
Kitosan	Polivinil prolidon (PVP)
Jelatin	Polietilen oksit (PEO)

Kaynak : Karthik DR., 2021

2.1.3.2 Plastikleştirici (Yumuşatıcılar)

Plastikleştirici, oral strip formülasyonunun önemli bir yardımcı maddesidir. Oral striplerin esnekliğini ve mekanik özelliğini iyileştirir, stribin kırılmasını azaltır. Plastikleştirici, polimerin camsı geçiş sıcaklığını azaltarak strip özelliklerini önemli ölçüde iyileştirir. Plastikleştirici seçimi yapılırken polimer ve diğer yardımcı bileşenler ile uyumlu olarak seçilmelidir. Uygun olarak seçilmeyen plastikleştirici stribin bölünmesine, çatlamasına ve soyulmasına neden olabilir (Karthik D.R., 2021).

Gliserol, düşük molekül ağırlıklı polietilen glikol, triasetin, propilen glikol, ftalat türevleri, tributil, trietil ve sitrat türevleri sıklıkla kullanılan plastikleştiricilerdir (Dixit ve Puthli, 2009). Sıklıkla strip formülasyonlarındaki oranı %0-20 (a/a)'dır (Özcan Bülbül vd., 2019).

2.1.3.3. Etkin madde

Stribe yüklenecek etkin madde seçilirken; tadının hoş olmasına ve molekül ağırlığının küçük, orta ağırlıkta olmasına dikkat edilir. Oral mukozada çözünüp etki göstermesi beklendiği için etkin maddenin suda- tükürükte iyi bir stabiliteye ve çözünürlüğe sahip olması gerekir. Oral kavitenin pH'ına uygun pH'a sahip olması gerekir. Ayrıca oral mukoza dokusuna nüfus edebilme özelliğine sahip olması gerekir (Bala vd., 2013).

Yüksek dozda etkin maddenin oral strip içerisine dahil edilmesi zor olduğu için düşük dozda etkin maddelerin kullanımı gerekir (Karthik D.R., 2021). Hidrofilik etkin madde strip içerisinde çözünürken, hidrofobik etkin madde süspansiyon şeklinde dağılır (Özcan Bülbül vd., 2019). Hidrofobik etkin maddelerin hidrofilik polimerde dağılımı büyük ölçekli üretim açısından önemlidir (Deshmukh vd., 2019).

Tadı acı olan etkin maddeyi oral strip formülasyonuna dahil etmek için etkin maddenin tadının maskelenmesi gerekir. Formülasyonun lezzetini iyileştirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Örnek olarak; tadı acı olan etkin maddenin hoş tada sahip yardımcı maddelerle karıştırılması, acı tadı maskelemek için bariyer teknolojisi olarak kompleksleştirme yapılması, polimerik kaplama, mikrokapsülasyon yöntemleri bulunur. Ancak, ilacın kapsüllendiği durumda kapsüllemeye kullanılan malzemeye ve üretim tekniğine bağlı olarak ilaç salım hızı değişebilir (Deshmukh vd., 2019). İstenen salım profiline göre etkin madde mikronize edilebilir ya da öğütülerek strip içerisine yüklenebilir (Karthik D.R., 2021).

Etkin madde sıklıkla %5- 30 (a/a) oranında oral strip içine dahil edilebilir (Dixit ve Puthli, 2009).

2.1.3.4 Tatlandırıcı

Oral strip formülasyonlarında hasta uyuncunu artırmak amacıyla acı tadın maskelenmesi gerekir. Bu sebeple hem doğal hem de yapay tatlandırıcılar kullanılabilir.

Diyabet hastalarında doğal şeker kullanımının sınırlandırılması gerekmektedir (Özcan Bülbül vd., 2019). Tatlandırıcılar formülasyonda %3-6 (a/a) konsantrasyonunda kullanılabilir (Mandeep vd., 2013).

Tablo 2.3 'de doğal ve yapay tatlandırıcılara örnekler verilmiştir.

Tablo 2.3

Tatlandırıcılara Örnekler

Doğal Tatlandırıcılar	Yapay Tatlandırıcılar
Glikoz	Aspartam
Riboz	Sakkarin
Maltoz	Asesülfam-K
Ksiloz	Sükralo
Dekstro	
Sükro	
Frukto	

2.1.3.5 Aroma maddesi

Aroma maddesi, strip formülasyonuna aroma katmak için eklenen bileşenlerdir. Aroma seçimi aslında formülasyona hangi etkin maddenin dahil edileceğine bağlıdır. Bir hasta tarafından oral stripin kabul edilmesi ürün tüketildikten sonraki ilk birkaç saniyede gerçekleşir. Aroma maddesi formülasyonda %10 (a/a) oranında kullanılır. Aroma algısı farklı yaş gruplarına göre ve bireysel tercihe göre değişebilir. Aroma maddesi etkin madde ve diğer bileşenlerle uyumlu olmalıdır (Karthik D.R., 2021).

Hindistan cevizi yağı, nane yağı, tarçın yağı, vanilya, kakao, kahve, elma, ahududu ve kiraz aromaları kullanılabilir. Ayrıca, monometil süksinat gibi serinletici etkili maddeler, aroma maddesinin gücünü artırmak ve ağızda içerisinde kalan hissiyatı iyileştirmek amacıyla formülasyona eklenebilir (Özcan Bülbül vd., 2019).

2.1.3.6. Tükürük uyarıcılar

Tükürük uyarıcı maddelerin kullanılmasının amacı, tükürük üretimini artırıp strip formülasyonlarının daha hızlı çözünmesine yardımcı olmaktır. Sıklıkla gıda hazırlamada kullanılan asitler tükürük uyarıcı olarak kullanılır. Laktik asit, askorbik asit, sitrik asit, tartarik asit ve malik asit tükürük uyarıcılara örnek olarak verilebilir (Mandeep vd., 2013).

Bu ajanlar formülasyon içerisinde tek başlarına veya kombinasyon şeklinde %2-6 (a/a) oranında kullanılır (Prabhu vd., 2014).

2.1.3.7. Yüzey etkin madde

Yüzey etkin madde; sribin çözünürlüğünü ve ıslanabilirliğini artırır. Böylece sribin hızlı bir şekilde dağılmasını ve etkin maddenin hızla salınmasını sağlar. Poloksamer 407, Polisorbat 80, sodyum lauril sülfat en çok tercih edilen yüzey etkin maddelerdendir.

2.1.3.8. Renklendirici

Striplerin görünümünü iyileştirmek amacıyla renklendirici kullanılır. FD & C onaylı doğal renklendiriciler, titanyum dioksit ve silikon dioksit gibi pigmentler, doğal meyve suyu konsantreleri sıklıkla kullanılan renklendiricilerdir. Formülasyondaki oranlarının %1'i aşmaması istenir (Özcan Bülbül vd., 2019).

2.1.3.9. Stabilizatör ve kıvam artırıcı

Stabilizatör ve kıvam artırıcı ajanlar, oral strip hazırlama çözeltisinin ya da süspansiyonunun viskozitesini ve kıvamını iyileştirmek amacıyla kullanılır. Ksantan zmkı, karragenan, keçiboynuzu zmkı ve selüloz türevleri gibi doğal zmkılar, koyulaştırıcı maddeler stabilizatörler olarak %0-5 (a/a) oranında kullanılabilir (Mandeep vd., 2013).

2.1.4. Oral striplerin hazırlanmasında kullanılan yöntemler

2.1.4.1. Solvent dökme yöntemi

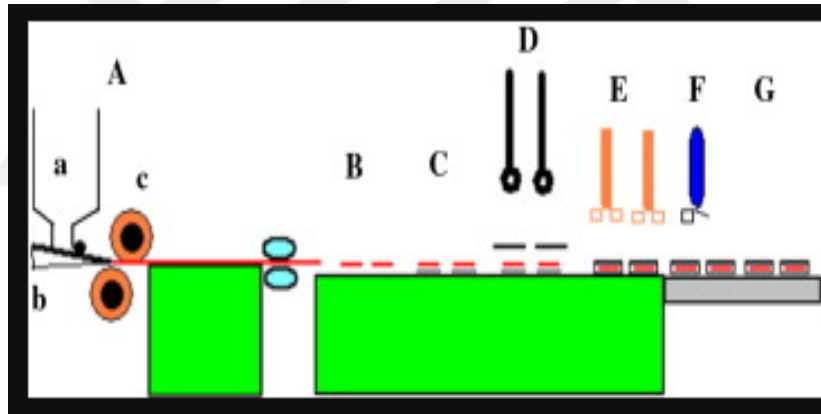
Solvent dökme yöntemi; basit hazırlanma, düşük işleme maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle oral striplerin hazırlanması için kullanılan geleneksel yöntemlerden en sık tercih edilenidir (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

Solvent dökme yönteminde, suda çözünen polimerler su içinde çözülür. Etkin madde ve yardımcı maddeler de uygun bir çözücü içerisinde çözülür. Daha sonra bu iki çözelti birbiriyle karıştırılır, çalkalanır. Karışımında bulunan hava kabarcıklarının giderilmesi sağlanır. Karışım petri kaplarına dökülür, kurutulur ve istenen boyutlarda kesilir (Banerjee vd., 2015).

Solvent dökme yöntemi Şekil 2.2’ de gösterilmiştir.

Şekil 2.2

Solvent Dökme Yöntemi



Kaynak: Dixit ve Puthli, 2009

A – Etkin maddeli filmin oluşumunun gerçekleştiği aşamadır. Silindirler (c) , istenen film kalınlığını elde etmek için ayarlanabilir. Film oluşturulduktan sonra kurutulur. a – Film oluşturma malzemeleri için rezervuar, b – hava giderici ve film aplikatörü, B – Kurutulmuş etkin maddeli film istenen boyutta, küçük filmler halinde kesilir. C –Filmler alt paketleme bandına yerleştirilir. D – Lazer yazıcı üst paketleme bandına baskı yapar. E – Sızdırmazlık başlığı filmleri tek dozluk poşetlere kapatır. F – Poşete yırtma çentiği/kesme/kesme girişi. G – Kalite kontrol konveyörü son paketleme aşaması

2.1.4.2. Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi

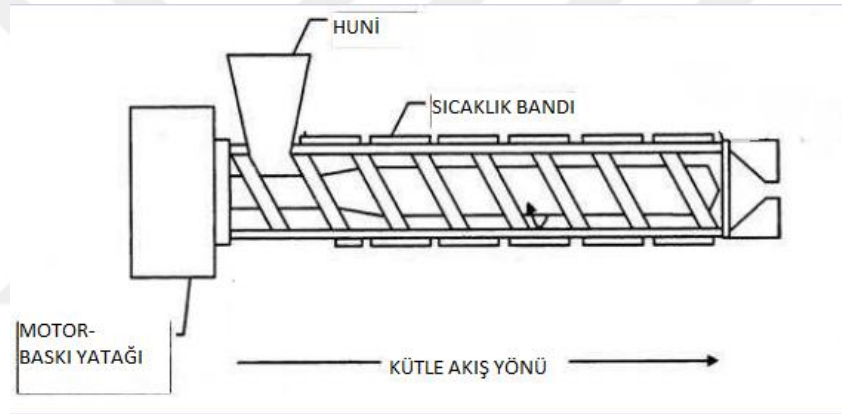
Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi de solvent dökme yöntemi gibi geleneksel yöntemlerden biridir.

Sürekli salım yapan tabletler, granüller, transmukozal ve transdermal ilaç sistemlerini formüle edebilmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

Sıcak eriyik ekstrüzyon yönteminde, etkin madde ilk olarak katı formdaki taşıyıcılarla karıştırılır. Daha sonra ısıtıcılar yardımıyla karışımı eritilir. Erimiş malzeme küçük açıklıktan geçer ve sonra karışım soğutulur. İstenen boyutlarda strip kesilir (Banerjee vd., 2015)

Şekil 2.3

Sıcak Eriyik Ekstrüzyon



Kaynak : Bhura vd., 2012

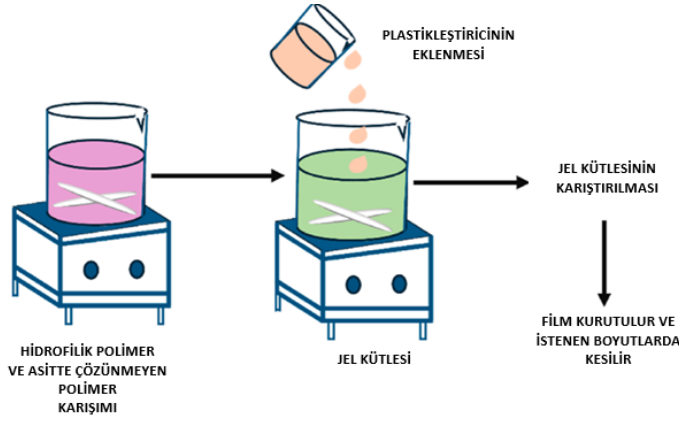
Bu işlemde ısıtma işlemi sırasında uygulanan yüksek sıcaklığın etkin maddeleri bozabileceği göz önüne alınmalıdır. Bu yöntemin en önemli avantajı; çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar için iyi bir alternatif olması, çözücü kullanılmaması, içerik tekdüzeliğinin sağlanabilmesi ve operasyon basamağının az olmasıdır (Özcan Bülbül vd., 2019).

2.1.4.3. Yarı katı dökme yöntemi

Yarı katı döküm yönteminde ilk olarak suda çözünen polimerin çözeltisi hazırlanır. Elde edilen polimer çözeltisi, selüloz asetat ftalat ve selüloz asetat bütirat gibi asitte çözünmeyen polimer çözeltisine eklenir (Banerjee vd., 2015). Plastikleştiricinin eklenmesi ile de jel kütlesi elde edilir. Yarı katı dökme yönteminde bu jel kütlesi, ısı kontrollü tamburlara dökülür, kurutulur, stripler elde edilir (Bhura vd., 2012).

Şekil 2.4

Yarı Katı Dökme Yöntemi



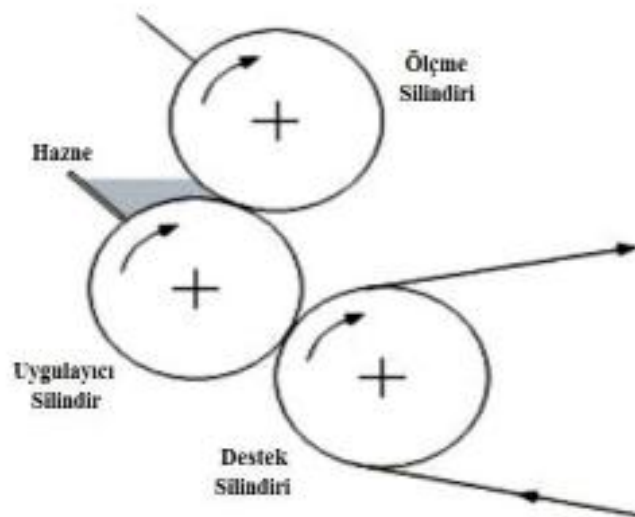
Kaynak : Dharmadhikari vd., 2024

2.1.4.4. Yuvarlama yöntemi

Yuvarlama yönteminde; etkin madde ve polimer çözeltisi, genellikle su ya da su/ alkol karışımı olan çözücü kullanılarak hazırlanır. Homojen bir matriks oluşumu için karışıma devam edilir ve sonra karışım ölçüm silindirinden geçirilir. Bu silindir strinin kalınlığını belirler. Karışım kurutulur ve istenen boyutlarda kesilir (Keshari vd., 2014).

Şekil 2.5

Yuvarlama Yöntemi



Kaynak : Radhakisan vd., 2012

2.1.4.5. Katı dispersiyon yöntemi

Katı dispersiyon, hidrofilik amorf polimerlerin varlığında etkin maddenin katı halde dağılmasına denir. Etkin madde uygun bir sıvı çözücünde çözülür. Daha sonra bu çözelti PEG400 içine dahil edilir. PEG400 içinde çözünmemiş olan etkin madde son olarak katı dispersiyon kalıplar yardımıyla strip oluşturulur (Karthik D.R., 2021).

2.1.5. Oral striplerin karakterizasyon çalışmaları

Oral stripin karakterizasyon çalışmaları yapılırken çeşitli analizler ve ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır.

Organoleptik ve morfolojik kontrol, nem alımı ve kaybı, katlanma dayanıklılığı, pH tayini, ağırlık değişimi, kalınlık, içerik tekdüzeliği, parçalanma süresi, şeffaflık, fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizleri ve ölçümleri yapılmaktadır (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

2.1.5.1. Ağırlık tekdüzeliği

Rastgele seçilmiş olan stripler, bir analitik terazi yardımıyla tek tek tartılır. Tartımdan sonra ortalama ağırlık hesaplanır. Ağırlıkta meydana gelen büyük değişiklikler yöntemin etkili olmadığını ve içerik tekdüzeliği sorununun olabileceğini gösterir (Özcan Bülbül vd., 2019).

2.1.5.2. Kalınlık

Oral striplerin kalınlığı; tahrişe neden olmadan mukozaya yapışacak kadar ince, strip elle tutulabilecek kadar da kalın olmalıdır (Dharmadhikari vd., 2024).

Kalınlık ölçümü, iyi kalibre edilmiş dijital mikrometre, sürmeli kumpas veya taramalı elektron mikroskobu görüntüleri ile yapılır. Stribin kalınlığının homojen olması etkin maddenin strip içerisinde homojen olarak dağılmasının sağlanması ile doğrudan ilişkilidir. Kullanılan polimer yapısı ve plastikleştiriciler kalınlık üzerinde etkilidir. Bukkal striplerin ideal kalınlığı 50-1.000 µm arasında değişir ve ölçüm stribin 5 farklı noktasından (dört köşe ve orta) yapılır (Özcan Bülbül vd., 2019).

Şekil 2.5 *Sürmeli Kumpas*



2.1.5.3. Şeffaflık

Belirli bir dalga boyundaki ışık demeti bir nesneye çarptığında; ışık yansiyabilir, iletilebilir ya da emilebilir. Yansıma, kırılma ya da kırınımdan oluşabilen ışık saçılması, kırılma indisinin değiştiği yerlerde örneğin sribin damlacık ara fazında meydana gelir. Striplerin görünümü, elektromanyetik spektrumun görünür bölgesindeki ışık dalgalarını dağıtma ve absorbe etme yeteneğine bağlıdır. Saçılma ve absorbe etme, bir kompozit sribin “saydamlığını” veya “opaklığını” belirler. Bir strip üzerine çarpan ışık minimum yansıma ve emilimle geçtiğinde şeffaf olarak adlandırılır. Strip içinde karışmayan bileşenler, dağılmış fazın parçacık boyutu, dağılımının heterojenliği ve fazların kırılma indisleri arasındaki farklar, ışık saçılmasının derecesini ve dolayısıyla sribin şeffaflığını etkiler (Rubilar vd., 2015).

Oral striplerin şeffaflığı bir UV-Vis spektrofotometre yardımıyla ölçülebilir. Oral strip örnekleri dikdörtgen şeklinde kesilir ve UV-Vis spektrofotometre küvetinin içerisine yerleştirilir. Sribin şeffaflığı 600 nm dalga boyunda ölçülür. Sonuçlar aşağıdaki denklem (2.1) yardımıyla hesaplanır (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

$$\text{Şeffaflık} = \log T_{600} / b \quad (2.1)$$

Denklem (2.1)’de; $\log T_{600}$, 600 nm’deki ışığın geçirgenliğini; b ise sribin kalınlığını (mm) temsil etmektedir.

2.1.5.4 pH

pH testi sribin pH'ını belirlemek için yapılan bir testtir.

Oral stripler bukkal boşluğa uygulandığında yan etkilere neden olmaması için pH ayarlanmalıdır. Oral striplerin pH'ı nötr pH'a yakın olmalıdır (Mostafa, 2018).

Şekil 2.7

pH Metre



2.1.5.5. Nem içeriği

Nem içeriği; Karl Fisher titrasyonu, Infrared nem analiz cihazı ve tartım yöntemi kullanılarak belirlenebilir. Stribin yapışkanlık özelliği nem içeriği ile ilişkilidir ve mekanik özellikleri etkiler. Oral stripler yapışkanlık hissi kayboluncaya kadar kurutulur ve hava geçirmeyen koşullarda saklanır (Özcan Bülbül vd., 2019).

Nem kaybı, striplerin fiziksel kararlılığını ve bütünlüğünü kontrol etmek için gerçekleştirilir (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

% Nem kaybı, denklem (2.2) ile hesaplanır.

$$\% \text{ Nem kaybı} = (M_1 - M_2) / M_1 \times 100 \quad (2.2)$$

Denklem (2.2)'de M_1 , striplerin ilk tartımı ile bulunan ağırlığı; M_2 ise 72 saat sonra ölçülen ağırlığı temsil etmektedir.

Nem alım testi ise sribin higroskopik özelliklerini değerlendirmek amacıyla yapılan testtir.

% Nem alımı, denklem (2.3) ile hesaplanır

$$\% \text{ Nem alımı} = (M_2 - M_1) \times 100 / M_1 \quad (2.3)$$

Denklem (2.3)'de; M_1 , striplerin ilk tartımı ile bulunan ağırlığı; M_2 ise 72 saat sonra ölçülen ağırlığı temsil etmektedir

2.1.5.6. Parçalanma süresi

Parçalanma süresi, bir sribin tükürük ya da suyla temas ettiğinde dağıldığı, parçalanmaya başladığı süredir. Sribin ağırlığı ve kalınlığı, fiziksel özelliklerin belirlenmesinde önemlidir. Oral stripler için parçalanma süresi testi, bir petri kabındaki sıvı ve bir kronometre yardımıyla belirlenebilir. Bu sırada, petri kabı dilin ağız hareketini taklit etmek için sürekli olarak çalkalanabilir. Bu yöntem basittir ve uygulama kolaylığı sunar (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

Oral striplerin parçalanma süresi için hala resmi bir kılavuz mevcut olmasa da genellikle parçalanma süresi 5-30 saniye olarak kabul edilmektedir (Bilal vd., 2016).

2.1.5.7. Gerilme direnci

Kopma gerçekleşene kadar scribe uygulanan maksimum kuvvete gerilme direnci denir.

Oral strip, gerilme direnci test cihazının iki kısıpı arasında belirli mesafe kalacak şekilde tutturulup sabitlenir. Sonra üst kıskaç belirli bir hız ile hareket ettirilir. Oral sribin kopma ve yırtılma anındaki kuvvet kaydedilerek denklemler yardımıyla gerilme direnci ve uzama yüzdesi hesaplanabilir. Sert ve kırılğan olan stripler yüksek gerilme direnci gösterirler (Özcan Bülbül vd., 2019).

Gerilme direnci aşağıdaki denklem (2.4) yardımıyla hesaplanabilir.

$$\text{Gerilme direnci (N/mm}^2\text{)} = (\text{Kopma kuvveti} \times 100) / \text{Strip başlangıç kesit alanı (mm}^2\text{)} \quad (2.4)$$

2.1.5.8. Katlanma dayanıklılığı

Katlanma dayanıklılığı, strip kırılıncaya kadar sribin aynı yerden tekrar tekrar katlanması ile bulunur. Sribin kırılmadan katlanma sayısı, katlanma dayanıklılığını gösterir (Ghodake ve Karande, 2013)

2.1.5.9. İçerik tekdüzeliği

Strip içerisindeki etkin madde miktarını ölçmek ya da strip içindeki etkin madde tekdüzeliğini değerlendirmek için yapılır. Bu test, herhangi bir standart farmakopede belirli etkin madde için açıklanan herhangi bir standart analiz yöntemi ile ölçülebilir. İçerik tekdüzeliğinin sınırı %85-115'tir (Mostafa, 2018).

% İlaç içeriği denklem (2.5) yardımıyla hesaplanır.

$$\% \text{ İlaç içeriği} = (\text{Bulunan ilaç içeriği (mg)}) \times 100 / (2 \times 2 \text{ cm film içinde iddia edilen ilaç miktarı (mg)}) \quad (2.5)$$

2.1.5.10. Çözünme hızı (dissolüsyon) testi

Oral strip formülasyonlarından ilaç salımını belirlemek için henüz belirli bir yöntem mevcut değildir. Çözünme hızı testi için standart, modifiye aparatlar veya Franz difüzyon hücresi kullanılabilir.

Oral striplerin çözünme hızını testinde tükürüğü taklit eden bir dissolüsyon ortamı kullanmak gerekir. Ancak Amerikan ve Avrupa Farmakopesi'nde yapay tükürük ortamı hazırlamak için kesin bir formül yer almamaktadır (Özcan Bülbül vd., 2019).

Literatürlerde dissolüsyon ortamı olarak pH 7 fosfat tamponu, yapay tükürük ortamı ve su kullanılabilir.

2.1.5.12. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (FT-IR)

FT-IR spektrofotometresi kullanılarak formülasyonlara giren tüm bileşenlerin kızılötesi spektrumları ölçülür. Formülasyon bileşenleri ile saf etkin madde arasındaki istenmeyen etkileşimler var ise tespit edilmesi sağlanır (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

2.1.5.13. Yüzey ve yapısal morfoloji

Oral stribin yüzey ve yapısal morfolojisini incelemek amacıyla belirli bir büyütmede Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılır (Bilal vd., 2016). SEM aracılığıyla oral stripteki yüzey pürüzlülüğü, gözeneklerin varlığı ve parçacık dağılımı belirlenebilir (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

2.1.5.14. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)

DSC analizi, etkin maddenin diğer yardımcı maddelerle uyumluluğunu analiz etmek için yapılır. Referans ve numune aynı sıcaklığa getirilir. Numunedeki etkileşimler ısı değişimine bağlı olarak incelenir. Bu amaçla belirli miktarda oral strip numunesi kesilir, alümina küvete yerleştirilir ve analiz edilir (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

2.1.6 Piyasada bulunan oral stripler

Oral stripler, ilaç pazarında yenilikçi ve kullanışlı bir dozaj formu olarak ortaya çıkmıştır. Hızlı ilaç dağıtımı ve iyileştirilmiş hasta uyumu sayesinde birçok ilaç şirketi, çeşitli terapötik uygulamalarda kullanmak için oral stripleri başarıyla ticarileştirmiştir. Ondansetron içeren Zuplenz, 2010 yılında FDA tarafından onaylanan ilk oral strip reçetesi iken FDA tarafından onaylanan ikinci reçete Suboxone'dur. Bundan sonra, Pfizer- Listerine oral striplerini bir nefes tazeleyici, ferahlatıcı olarak piyasaya sürmüş ve hızla tüm dünya çapında tanınmıştır. Şu anda piyasada birçok oral strip bulunmaktadır ve doktorlar tarafından önerilmektedir (Dharmadhikari vd., 2024). Piyasada bulunan bazı oral stripler Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4

Piyasada Bulunan Bazı Oral Stripler

İsim	Etkin Madde	Kullanım amacı	Üretici Firma
Benadryl	Difenhidramin HCL	Alerji	McNeill-PPC
Chloraseptic	Benzokain	Boğaz ağrısı	Prestige
Listerine	Nane	Ağız ülseri	Pfizer
Triaminic	Dekstrometorfan bromür	Soğuk algınlığı, Grip	Novartis
Gaz-X	Simetikon	Gaz giderici	Novartis
Sudafed	Fenilefrin HCL	Burun tıkanıklığı	Pfizer
Zuplenz	Ondansetron	Antiemetik	Midatech Pharma
Risperdal M-Tab	Risperidon	Antipsikotik	Janssen İlaçları
Zyprexa Zydis	Olanzapin	Antipsikotik	Eli Lilly
Zolmitriptan RM	Zolmitriptan	Migren tedavisi	Glenmark İlaçları
Suboxone	Buprenorfin	Opioid bağımlılığı tedavisi	Bireysel

Kaynak : Dharmadhikari vd., 2024

2.2. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği ağrıyı, vücudun herhangi bir bölgesinde başlayan, organik bir nedenle veya başka bir sebeple ortaya çıkan hoş olmayan duygu olarak tanımlamışlardır.

Ağrı, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Avrupa'daki yetişkin nüfusun yaklaşık %27'si ve ABD'de 100 milyondan fazla yetişkin kronik ağrıyla mücadele etmektedir. Ayrıca, tedavi edilmeyen kronik bir ağrı, bireyin yaşam kalitesini, günlük işleyişini, uyku kalitesini, kişiler arası ilişkilerini ve iş üretkenliğini olumsuz yönde etkileyebilir (Brune ve Patrignani, 2015).

Akut ağrı, uyarıcı bir belirti olarak sıklıkla bir sebebe bağlı olup üç aydan kısa sürer. Ağrıya sebep olan lezyonun iyileşmesi ile genellikle akut ağrı ortadan kalkar. Kronik ağrı ise 3-6 aydan daha uzun sürer ve önemli bir kısmında gözlemlenebilen bir lezyon yoktur. Kronik ağrılar herhangi bir müdahale yapılmadığında devam eder. Akut ağrı her yaş grubunda benzer olarak görülmesine rağmen, kronik ağrı yaş ile birlikte artabilir. Özellikle 65-70 yaş ağrının en şiddetli yaşandığı dönem iken 70-75 yaşlarında ağrı düz bir seyir gösterir (Bölüktaş, 2019).

2.2.1. Ağrı tedavisi

Uzun süre tedavi alması gereken hastalarda ilk olarak oral yol seçilerek tedaviye başlanılır. Hastalara yan etki oluşturmeyen doğru dozda ve doğru ilaç kullanılmalıdır. Analjeziklerin yarılanma sürelerine uygun olarak, belirli ve düzenli aralıklarla ağrı başlamadan önce analjezik ilaç verilebilir.

Analjezik tedavisi aşamalı bir süreçtir ve tedavinin birinci basamağında non-opioid analjezikler tercih edilmektedir. Antidepresan, nöroleptikler, kortikosteroid, antikonvülzan ve oral lokal anestetikler gibi ilaçlar bu basamakta adjuvan olarak tedaviye eklenebilmektedir. Analjezik tedavisinin ikinci basamağında zayıf etkili opioidler kullanılmakta; bu tedavinin yetersiz geldiğini durumda ise kuvvetli opioidler kullanılmaktadır. Non-opioidler periferik etkili, opioidler ise santral etkili analjeziklerdir. Non-opioid analjezik ilaçların kullanımı için renal ve hepatik fonksiyonların normal düzeyde olması gerekir. Osteoartrit ağrısında, hafif ve orta şiddetli ağrılarda ve malign metastazların neden olduğu kemik ağrılarında kullanılmaktadır. Asetaminofen, aspirin, non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), metamizol en sık kullanılanlarıdır (Bölüktaş, 2019).

2.3. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

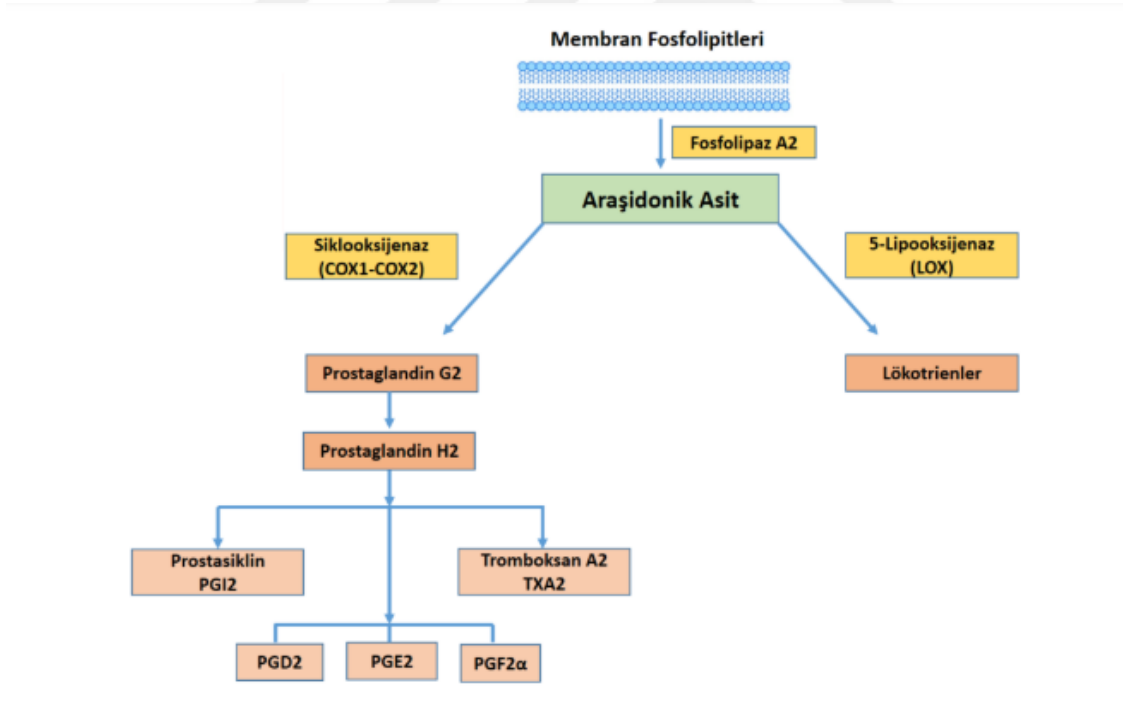
NSAİİ'ler; insanlarda veya hayvanlarda ağrıyı, iltihabı ve ateşi azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur (Al-Hammashi vd., 2025).

Dünya Sağlık Örgütü, hafif, orta ve şiddetli ağrının tedavisinde; NSAİİ'lerin kullanılmasını önermektedir (WHO, 2009). Dünya da yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında yer alan NSAİİ, güçlü etkinlik ve uzun klinik kullanımları sebebiyle sıklıkla tercih edilir (Brune ve Patrignani, 2015).

İnflamasyon sürecinde; siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz olmak üzere iki enzim yolağı aktive olur. COX enzimi sayesinde prostoglandin sentezine giden yol kontrol edilir (Özbudak vd., 2016). NSAİİ'ler; araşidonik asidi prostaglandinlere, prostasiklinlere ve tromboksanlara dönüştürmek için gerekli enzim olan COX'u inhibe ederek etki gösterirler (Al-Hammashi vd., 2025).

Şekil 2.8

Prostaglandin Sentez Yolağı



2.3.1 NSAİİ 'lerin sınıflandırılması

NSAİİ'ler; kimyasal yapılarına, yarılanma ömürlerine ve COX seçiciliğine göre 3 grupta incelenir.

Tablo 2.5

Yarılanma Ömürlerine Göre NSAİİ'lerin Sınıflandırılması

Uzun Yarı Ömürlüler	Nabumeton, Naproksen, Tenidap, Piroksikam, Oksaprozin, Diflunusal Tenoksikam, Sulindak Fenilbutazon, Azapropazon
Kısa Yarı Ömürlüler	Aspirin, Ketoprofen, İbuprofen, Flurbiprofen, Diklofenak, İndometazin, Tolmetin, Mefenamik Asit, Etodolak, Flufenamik Asit, Meklofenomat, Fenoprofen, Asetaminofen

Kaynak : Kayaalp, 2002

Tablo 2.6

COX Seçiciliğine Göre NSAİİ'lerin Sınıflandırılması

Spesifik Cox-2 İnhibitörleri	Etorikoksib, Rofekoksib, Selekoksisib, Valdekoksib
Selektif Cox-2 İnhibitörler	Meloksikam, Etodolak, Nimesulid
Selektif Cox-1 İnhibitörleri	Sulindak, Piroksikam, Asetilsalisilik Asit, Tolmetin, İndometazin,
Cox-1 ve Cox-2'yi Aynı Derecede İnhibe Edenler	Naproksen, Diklofenak, İbuprofen, Flurbiprofen, Nabumeton

Kaynak: Kayaalp,2002

Tablo 2.7

Kimyasal Yapılarına Göre NSAİİ'lerin Sınıflandırılması

Asetik Asitler	Diklofenak, Tolmetin, Asetmetazin, Fenklofenak, İndometazin, Alklofenak, Etodolak, Sulindak (Prodrug), Nabumeton (Prodrug)
Heteroaril Asetik Asit Türevler	Ketorolak Trometamol
Fenamik Asit Türevleri	Niflumik Asit, Meklofenamik Asit, Etofenamat, Mefenamik Asit, Flufenamik Asit,
Nonasidik Türevler	Prokuazon, Tinoridin, Fluprokuazon, Nabumeton,
Salisilatlar	Aspirin, Mg Trisalisilat, Benarilat, Sulfasalasin, Olsalazin Salisilat, Diflunusal
Para-Aminofenol Türevleri	Asetaminofen
Propionik Asitler	Ketoprofen, Flurbiprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Naproksen, Oksaprozin, Tiaprofenik Asit, İbuprofen
Enolik Asitler	Oksikam, Tenoksikam, Sudoksikam, Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azapropazon, Piroksikam, Metamizol Propifenazon, Lornoksikam

Kaynak: Kayaalp,2002

2.4. Deksketoprofen

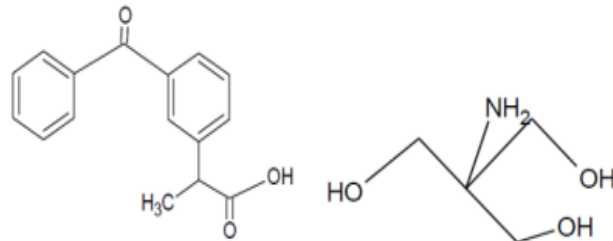
Deksketoprofen, arilpropionat ailesinin kiral bir non-steroidal antiinflamatuvar ilaç olan ketoprofenin (S)-(+)-enantiyomeridir. Prostaglandin sentezinin en güçlü inhibitörlerinden biri rasemik ketoprofendir. Bu inhibitör etki esas olarak (S)-(+)-ketoprofenden kaynaklanmaktadır. Aslında (R)-(-)-ketoprofen böyle bir aktivite göstermez. Rasematın analjezik özelliklerini sadece (S)-(+)-ketoprofen enantiyomeri gösterir. Sadece analjezik özelliklere sahip enantiyomeri seçmek hem (S)-(+)- hem de (R)-(-)-ketoprofen nedeniyle oluşan yan etki olayların oluşumunu azaltır. Bu yüzden sadece (S)-(+)-enantiyomerinin kullanımı tercih edilir (Walczak, 2011).

2.5. Deksketoprofen Trometamol

2.5.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Şekil 2.9

Deksketoprofen Trometamol Kimyasal Formülü



Kaynak: Trivedi ve Goyal, 2020

Deksketoprofen trometamol'un IUPAC adı 2- amino-2-(hidroksimetil) propan-1,3-diol;(2 S)-2-(3-benzoilfenil) propanoik asittir.

İlacın çözünürlüğünü artırmak için kullanılan deksetoprofenin trometamin tuzu (deksetoprofen trometamol), deksetoprofenin emilimini artırır ve terapötik etkinin hızlı başlamasını sağlar (Walczak, 2011).

2.5.2. Deksketoprofen Trometamol ile ilgili genel bilgiler

Tablo 2.8

Deksketoprofen Trometamol İle İlgili Genel Bilgiler

Görünüm	Katı, beyaz, kokusuz
Erime noktası	107 °C
Çözünürlük	Dimetil sülfoksit Etanol Su Metanol

2.5.3 Endikasyonlar

Deksketoprofen trometamol; dismenore, kas-iskelet sistemi ağrısı (osteoartrit, bel ağrısı) ve diş ağrısı gibi hafif ila orta şiddetteki ağrı durumlarını tedavi etmek için kullanılır. Analjezik ve antiinflatuar etki gösterir. Parenteral formülasyon; renal kolik, postoperatif ağrı ve bel ağrısı gibi oral uygulamanın uygun olmadığı durumlarda ve orta ila şiddetli yoğunluktaki akut ağrının semptomatik tedavisinde kullanılır (Walczak, 2011).

2.5.4 Deksketoprofen trometamol içeren ticari preperatlara örnekler

Tablo 2.9

Deksketoprofen Trometamol İçeren Bazı Ticari Preperatlar

Arveles enjeksiyonluk çözelti 50 mg/2 ml 6x2 ml ampul
Arveles film tablet 25 mg 20 tablet
Aseket film tablet 25 mg/500 mg 20 tablet
Aseket-s film kaplı tablet 50 mg 20 tablet
Deksit tablet 25 mg/8 mg 14 tablet
Dex-forte film tablet 50 mg 20 tablet
Dexday efervesan tablet 50 mg 20 tablet
Dexiren film tablet 25 mg 20 tablet
Dexofen film tablet 25 mg 20 tablet
Dexpadu film kaplı tablet 25 mg/500 mg 20 tablet
Dexpass efervesan tablet 25 mg/300 mg 20 tablet
Dexplus efervesan tablet 25 mg/8 mg 14 tablet
Elektra film kaplı tablet 25 mg 20 tablet
Elektra jel %1.25 60g tüp
Ketavel film tablet 25 mg 20 tablet
Leodex enjeksiyonluk çözelti içeren ampul 50 mg/2 ml 6x2 ml ampul

Kaynak : tebrp

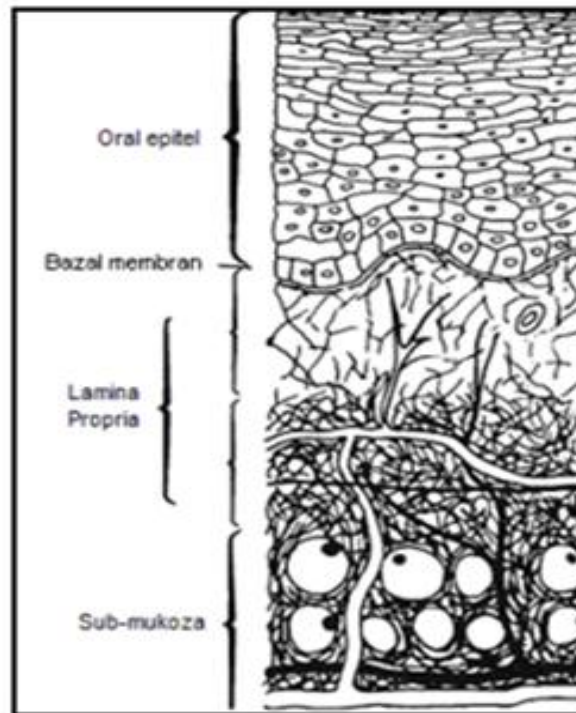
2.6 Oral Mukoza

Oral mukoza; yumuşak ve sert damağı, yanak içini, dudakları, ağız tabanını kapsayan ağız bölgesi olarak tanımlanır ve sindirim sisteminin başlangıcıdır. Temel fonksiyonu konuşmak ve çiğneme ortamı hazırlamaktır. Literatürlerde oral mukoza yoluyla ilk ilaç uygulaması 1935’li yıllarda sistemik etki elde edebilmek için nitrogliserinin bukkal yol ile verilmesi olarak geçmektedir (Amasya, 2008).

Oral mukoza; damak mukozası, sublingual mukoza, bukkal mukoza, diş eti ve dudak mukozasını içeren bağ dokusu ile desteklenen çok katmanlı squamöz epitel bir dokudan meydana gelir. Yüzey alanı yaklaşık olarak $100-170\text{ cm}^2$ arasındadır. Ayrıca epitel dokunun yüzeyi mukusla kaplıdır (Amasya, 2008). Oral mukoza, maddelere karşı geçirgenlik bakımından bağırsak mukozası ile epidermis arasında bir kapasiteye sahiptir (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021). Şekil 2.10’da oral mukozanın anatomik yapısı görülmektedir.

Şekil 2.10

Oral Mukozanın Anatomik Yapısı



Kaynak: Miller vd.,2005

2.6.1 Oral mukozanın yapısı

Epitel doku: Vücut dokularının hepsinin yüzeyi fibröz bağ dokuyla desteklenen epitel doku ile kaplıdır.

Bazal Membran: Epitel dokuyla bağ dokunun arasında bulunan ve bu iki dokuyu bir arada tutan membrandır. Makromoleküllerden bazılarının oral mukozadan geçişine engel olarak epitel dokunun bariyer fonksiyonunda destek olur.

Bağ doku (Lamina Propria): Kolajen ağı, kan damarı ve düz kastan meydana gelir. Deformasyona dayanıklılık, mekanik stabilite ve doku büyümesinde rol alır.

Submukoza: Tükürük bezleri buradaki yoğun bağ dokuda bulunur.

Mukus: Suda çözünmeyen glikoproteinler, enzimler, su, nükleik asit ve elektrolit içeren jel kıvamındaki yapıdır. Etrafını sardığı dokuları korumakla görevlidir.

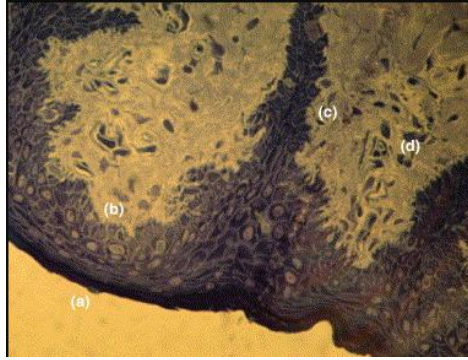
2.6.2. Oral mukoza ile ilaç uygulama

Oral mukozaya ilaç uygulaması yapılırken en çok tercih edilen yollar; bukkal mukoza ve sublingual mukoza yoluyla ilaç uygulamasıdır.

Sublingual mukoza, dilaltı bölgesini oluşturur. Bukkal mukoza, 40–50 kat hücreden oluşurken sublingual mukozada daha az hücre vardır. Sublingual mukoza ince ve geçirgenliği fazla olduğu için etkinin çabuk başlaması istendiği durumlarda ve yüksek permeabiliteye sahip etkin maddelerle akut hastalık durumlarında tercih edilir. Kan akışı fazla olduğu için sistemik dolaşım ile etki hızlı bir şekilde sağlanır. Bu sebeple sürekli salım için uygun değildir. Bukkal mukoza ile ilaç uygulanırken ise etkin maddenin yanak içi epitelinden absorpsiyonu sağlanır. Sublingual mukozaya göre daha kalın bir hücre tabakası vardır ve düşük permeabiliteye sahip olduğundan kontrollü salım sistemlerinin kullanımında tercih edilir. Böylece lokal veya sistemik bir etki elde edilebilir (Rossi vd., 2005).

Şekil 2.11

Bukkal Mukoza Epitelinin Kesiti : (A) Yüzeysel Tabaka; (B) Bazal Tabaka; (C) Bazal Membran ve (D) Lamina Propria (Bağ Dokusunun Altında)



Kaynak: Rossi vd., 2005

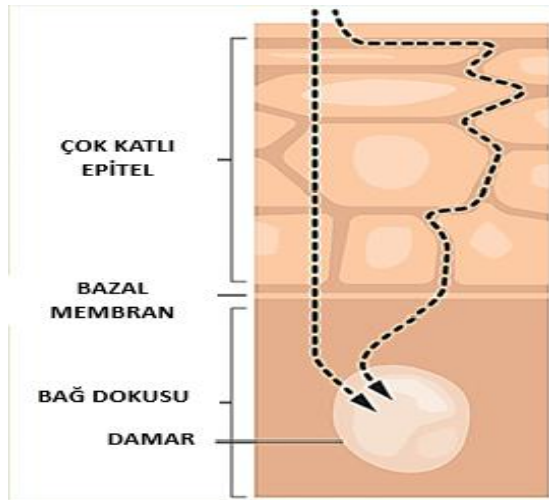
2.6.3. Bukkal yol ile ilaç taşıma mekanizması

İlaçların bukkal mukozadan taşınma mekanizmasının transselüler (hücre içi) ve paraselüler (hücreler arası) yol olmak üzere iki yolu vardır (Sevinç Özakar ve Özakar, 2021).

Transselüler yol, polar ve lipid alanlı hücresel zarların geçişini içerirken, paraselüler yol esasen ekstraselüler lipid alanı boyunca pasif difüzyonu içerir. Genellikle, ekstraselüler boşluğun lipid matrisi - özellikle bileşikler hidrofilik olduğunda ve peptitler gibi yüksek moleküler ağırlığa sahip olduğunda- paraselüler yolun bariyer fonksiyonunda önemli bir rol oynar. İlaçlar sistemik dolaşıma ulaşmak için mukozal yüzeyde ve mukozada bulunan enzimler tarafından temsil edilen enzimatik bir bariyeri aşmaları gerekir (Rossi vd., 2005).

Şekil 2.12

Bukkal Yol İle İlaç Taşınması



Kaynak: Sowjanya ve Rao, 2023

3. GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

MADDELER

FİRMA

Asetik asit (%1)	Merck,Darmstadt, Almanya
Deksketoprofen trometamol	Abdi İbrahim, Türkiye
D-Sükroz	Sigma, USA
Etanol	Sigma-Aldrich, Almanya
Eudrogit RS-100	Sigma,USA
Gliserol	Sigma-Aldrich, Almanya
HPMC (Low)	Sigma,USA
Karbapol	Sigma-Aldrich, Almanya
Karboksi metil selüloz	Merck,Darmstadt, Almanya
Kitosan	Sigma-Aldrich, Almanya
Kollicoat	BASF Pharma
Polietilen Glikol 400	Sigma,USA
Polisorbat 80	Sigma, USA
Polivinil Alkol	Sigma, USA
Pullulan	Sigma-Aldrich, Almanya
PVP	Sigma-Aldrich, Almanya
Sitrik asit	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum lauril sülfat	Sigma, USA
Sorbitol	Sigma, USA
Tween 80	Sigma-Aldrich,Almanya
Xantham Gum	Sigma-Aldrich, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

CİHAZLAR

Buzdolabı
Çeker ocak
Desikatör
Differensiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)
Distile su cihazı
Eppendorf tüpü
Etüv
Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
Spektroskopisi (FT-IR)
Hassas terazi
Magnetik karıştırıcı
Mikropipet set
Petri kapları
pH metre
Taramalı elektron mikroskobu (SEM)
Text Plus C Texture Analyser
Ultrasonik banyo
Vortex

FİRMALAR

Arçelik 5274 NMS No Frost, Türkiye
Hedlab, Türkiye
İsolab, Türkiye
Shimadzu DSC-60, Japonya
Millipore, Fransa
Eppendorf, Almanya
Nüve, FN 500, Türkiye
Schimadzu, Japonya
Mettler Toledo, Çin
Daihan SMH5-3, Kore
Eppendorf, Almanya
İsolab, Türkiye
Mettler Toledo, USA
Hitachi TM 3030 Plus Masaüstü Tip,
Japonya
Stable Micro Systems, İngiltere
Wisd Laboratory Instruments, Güney Kore
Jeitech VM-96B, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1 Analitik Validasyon Çalışmaları

Bir sürecin, yöntemin veya sistemin istenilen sonuçları tutarlı ve tekrarlanabilir şekilde verdiğini kanıtlama işlemine validasyon denir. Analitik validasyon ise, bir analiz yönteminin belirlenmiş olan parametrelere (doğruluk, kesinlik, doğrusallık vb.) göre güvenilir ve geçerli olduğunun kanıtlanmasıdır.

Analitik yöntemler; ilaç analizlerinde, biyoeşdeğerlik, biyoyararlanım çalışmalarında, biyolojik numunelerin analizlerinde, farmakokinetik bilgilerin değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında, ilaç etken maddelerinin metabolitlerinin ve ilaç etken maddelerinin nitel ve nicel analizlerinde kullanılan yöntemlerdir. Analizlerin yapılabilmesi için iyi karakterize edilen, güvenilir sonuçların elde edilebileceği geçerli analitik yöntemlerin kullanılıp geliştirilmesi gerekmektedir. Yeni olarak geliştirilen yöntemin validasyon sonuçları birbirinden bağımsızdır. Analitik yöntem validasyonu, analitik işlemlerin istenilen kullanım için uygunluğunu gösteren parametredir (Sharma vd., 2018).

4.1.1. Doğrusallık

Analitik bir yöntemin doğrusallığı, tüm çalışma boyunca kullanılan doğru denkleminin belirlenmesi amacıyla numunedeki konsantrasyonla doğru orantılı olan test sonuçlarının elde edilebilmesidir (Şenyuva ve Gilbert, 2006).

Doğrusallık için kullanılan en yaygın yöntem en küçük kareler regresyon analizidir.

Çalışmamızda kalibrasyon eğrisini oluşturmak için 4 ile 28 µg/mL aralığında 7 farklı deksketoprofen trometamol konsantrasyonu kullanılmıştır. Deksketoprofen trometamol için kalibrasyon eğrileri, en küçük kareler regresyon analizi ile absorpsiyona karşı konsantrasyon grafiğinin çizilmesiyle oluşturulmuştur. 3 tekrarlı şekilde yapılan çalışmada, konsantrasyon numunelerini analiz etmek ve absorpsiyonları bulmak amacıyla UV-Vis Spektrofotometresi kullanılmıştır.

4.1.2. Doğruluk

Bir analitik yöntemin doğruluğu, gerçek değer ile gözlenen değer arasındaki yakınlıktır (Sharma vd., 2018).

Doğruluk, belirli konsantrasyonların doğrusal denkleminin kullanılıp analiz edilmesinden elde edilen analit miktarlarının hesaplanması ve bunun gerçek miktarlarla karşılaştırılmasıyla gerçekleştirilir (ICH, 2005). ICH yönergelerine göre, minimum üç konsantrasyonda üç numunenin test edilmelidir. 3 kez tekrarlanacak şekilde; 4 µg/mL, 16 µg/mL ve 28 µg/mL konsantrasyonlarda çalışmamız yapılmıştır. Geri kazanım ortalaması (% geri kazanım ortalaması), bağlı standart sapma (BSS) ve standart sapma (SS) hesaplanmıştır.

4.1.3. Kesinlik

Kesinlik, belirli koşullarda aynı örneğin birden fazla örneklendirilmesinden elde edilen ölçümler arasındaki uyumun yakınlığıdır. Kesinlik; ara hassasiyet, tekrarlanabilirlik ve tekrar elde edilebilirlik olmak üzere üç farklı düzeyde belirlenir (ICH, 2005b).

Çalışmamızda 4 µg/mL, 16 µg/mL ve 28 µg/mL konsantrasyonlarda olmak üzere 3 farklı konsantrasyonda deksketoprofen trometamol içeren numune hazırlanmış ve analiz edilmiştir.

4.1.4. Duyarlılık

Analitik bir yöntemin duyarlılığı, LOD ve LOQ değerleriyle ölçülür.

Duyarlılık, numunede bulunabilmesine rağmen kesin miktarı bulunamayan saptama sınırı (LOD) ve numunedeki etkin madde miktarının kesin olarak bulunabilmesi olan miktar tayini sınırı (LOQ) parametrelerinin belirlenmesiyle bulunmaktadır. LOD ve LOQ değerleri denklem (2.6) ve denklem (2.7)'ye göre hesaplanabilmektedir (ICH, 2005b).

$$LOD = (3.3 \times SS) / m \quad (2.6)$$

Denklem (2.6)'da; SS, ordinat eksenindeki kesim değerlerinin standart sapmasını; m ise korelasyon denkleminin eğimini temsil etmektedir.

$$LOQ = (10 \times SS) / m \quad (2.7)$$

Denklem (2.7)'de; SS, ordinat eksenini kesim değerlerinin standart sapmasını; m ise korelasyon denkleminin eğimini temsil etmektedir.

4.2. Oral Strip Formülasyon Çalışmaları

Çalışmamızda oral striplerin hazırlanma yöntemi olarak solvent dökme yöntemi kullanılmıştır. Farklı oranlarda farklı polimerler ve plastikleştiriciler ile en iyi strip oluşturma özelliklerine ve yüksek şeffaflığa sahip formülü seçmek amacıyla formülasyon denemeleri yapılmıştır. İncelenen formülasyonlar Tablo 2.10'da verilmiştir.

Polimerler, alkollü/alkolsüz distile su içinde, magnetik karıştırıcı yardımıyla 600 rpm'de 2 saat karıştırılmıştır. Bu arada başka bir beherde kalan ekspiyanlar çözölmüş ve 300 rpm'de 1 saat karıştırılmıştır. Ayrı ayrı karıştırma işleminin tamamlanmasından sonra her iki çözelti 400 rpm'de 1 saat boyunca beraber karıştırılmıştır. Elde edilen homojen çözeltinin içine sıkışan hava kabarcıkların çıkarılması için beherler kenara bırakılarak dinlendirilmiştir. Sonra karışımların her birinden 5000 µL pipetlenerek tek bölmeli çapı 5,7 cm olan petri kabına dökölmüştür. 50°C ± 1°C'de 24 saat etüvde kurumaya bırakılmıştır. Kurutulan stripler petri kabından dikkatlice çıkarılıp 4 cm²'lik (2 cm×2 cm) şeritler halinde kesilmiştir.

Tüm formüllere etkin madde eklenerek tekrar hazırlanmıştır. Nihai olarak, 2x2 cm'lik striplerde 5 mg deksketoprofen trometamol olması hedeflenmiştir. Alüminyum folyoya sarılan stripler bir sonraki kullanım için susuz kalsiyum klorür içeren desikatör içerisinde ve oda sıcaklığında bırakılmıştır.

Petri kabı için etkin madde miktarı hesaplaması;

- Petri kabı çap: 5,7 cm yarıçap (r) : 2,85 cm Strip başına gerekli ilaç dozu = 5 mg
- Her petri kutusundan 4 cm² (2×2 cm) boyutunda 4 strip elde edildi.
- Petri kabının alanı = (π × r²) = 25,5 cm²
- Gerekli 4 sribin alanı = 4 cm² × 4 = 16 cm²
- Gerekli alan için ilaç miktarı = 20 mg
- Gereksiz alan = Petri kabının toplam alanı- Gerekli alan= 25,5-16 =9,5 cm²

- İhtiyaç duyulmayan alandaki ilaç miktarı = 11,875 mg (4 cm^2 ise 5 mg ilaç içerir; $9,5 \text{ cm}^2$ ise 11,875 mg ilaç içerir).
- Toplam ilaç miktarı = (Gerekli bölgedeki ilaç miktarı) + (Gerekli olmayan alandaki ilaç miktarı) = 11,875 + 20 = 31,875 mg
- Beherde tutulmuş olan viskoz çözeltinin yaklaşık kaybı için ve petri kabının yan yüzeyindeki kurutulmuş sribin parçaları için 17 mg ilaç ilave olarak eklendi.
- Gerekli etken madde miktarı: 48,875 $\approx$ 49 mg

Tablo 2.10

Formülasyon Tablosu

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
HPMC (Low)		50 mg	22 mg		800 mg	500 mg	500 mg				1 g
Pullulan	150 mg	50 mg						16,5 mg			
Kollicoat			20 mg								1 g
Karbapol					100 mg						
Kitosan				%0,15 a/h							
Xanthan Gum						50 mg	30 mg				
Eudrogit S-100									3 g		
PVA										270 mg	
PVP										30 mg	
Gliserol				%0,1 h/h	270 mg	100 mg	100 mg	5,1 mg	1,5 g	0,15 ml	1 g
PEG 400	48 mg	40 mg								0,35 ml	

Tablo 2.10 (Devam)
Formülasyon Tablosu

Citrik asit	7,5 mg	2,5 mg	10 mg				10 mg	4,5 mg	0,15 g	100 mg	0,1 g
Tween 80	0,03 ml					0,018 mg				0,15 g	0,1 g
Sorbitol	15 mg									0,75 g	0,5 g
CMC	10 mg										
Polisorbat 80	2,5 mg										
Sodyum lauril sülfat					1 mg	1 mg					
D-Sükroz	1,5 mg						40 mg	20 mg	0,9 mg		
Asetik asit (%1)			30 ml								
Deksketoprofen trometamol	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg	49 mg
Su	10 ml	70 ml	20 ml	9 ml		20 ml	20 ml	10 ml	24 ml	30 ml	16 ml
Etanol				21 ml		10 ml	10 ml	10 ml			

4.3 Oral Strip Karakterizasyon Çalışmaları

Karakterizasyon çalışmaları; fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerin değerlendirilmesi için yapılır. Amaç; sribin kalitesini, tutarlılığını ve tedavi başarısını güvence altına almaktır.

4.3.1 Parçalanma süresi

Tatwashil Kshirsagar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parçalanma süresi için oral stripler her 10 saniyede bir döndürülecek şekilde 25 ml damıtılmış suyla dolu bir cam behere konulmuştur. Sribin parçalanmaya başladığı zaman, in-vitro parçalanma süresi olarak kaydedilmiştir (Jaiswal vd., 2021).

Çalışmamızda 4 cm²'lik strip, içinde 10 mL distile su bulunan petri kabına konulmuştur ve 10 saniyede bir petri kabı döndürerek çalkalanmıştır. Sribin parçalanması için gereken süre parçalanma süresi olarak kabul edilmiştir. Seçilen formülasyondan dört strip, parçalanma testine tabi tutulmuştur. Ortalama ve SS hesaplanmıştır.

4.3.2. Katlanma dayanıklılığı

Sribin katlanma dayanıklılığı, depolama ve taşıma sırasındaki elastikiyetinin incelenmesi nedeniyle önemlidir. Katlanma dayanıklılığı bir sribin kırılıncaya kadar aynı yerden tekrar tekrar katlayarak belirlenmesiyle bulunur. Bir strip (2 x 2 cm) eşit şekilde kesilip kırılıncaya kadar aynı yerden tekrar tekrar katlanır. Sribin kırılmadan aynı yerden katlanabilme sayısı, katlanma dayanıklılık değerini verir (Jaiswal vd., 2021).

Çalışmamızda oral striplerin mekanik özelliklerini incelemek için manuel olarak katlanma dayanıklılığı testi yapılmıştır. Strip kırılmaya başlayana kadar aynı yerden katlanmıştır. Seçilen formülasyondan 5 strip katlanma dayanıklılığı testine tabi tutulmuştur. Ortalama ve SS hesaplanmıştır.

4.3.3. Yüzey pH testi

Oral stripler bukkal boşluğa uygulandığından yan etkilere neden olabileceği için pH ayarlaması yapılmalıdır. Oral striplerin pH'sının nötr pH'a yakın olması istenir (Mostafa, 2018).

Çalışmamızda oral strip formülasyonu, 1 mL distile su içeren petri kabında 1 dakika bekletilerek ısıtılmıştır. Sonra pH metrenin elektrodu oral sribin yüzeyine yaklaştırılmış ve dengeleme sonrasında değerin ölçümü gerçekleştirilmiştir. Seçilen formülasyondan 6 strip, yüzey pH testine tabi tutulmuştur. Ortalama ve SS hesaplanmıştır.

4.3.4. Ağırlık değişimi

Tatwashil Kshirsagar ve arkadaşlarının yaptığı oral strip formülasyonları analitik terazide tartılmış ve her strip için ortalama ağırlık belirlenmiştir. Striplerin neredeyse sabit ağırlığa sahip olması istenir (Jaiswal vd., 2021).

Çalışmamızda ağırlık değişimi için boyutları 2 cm x 2 cm olan stripler kesilmiştir. Ağırlıklar hassas terazi kullanılarak ölçülmüştür. Seçilen formülasyondan 10 adet farklı sribin ağırlığı ölçülmüş, ortalaması ve SS hesaplanmıştır.

4.3.5. Kalınlık

Kalınlık testi elektronik bir mikrometre kullanılarak ölçülebilir. Strip örneğinin kalınlığı beş farklı noktadan (orta ve dört köşe) ölçülüp ortalama kalınlık hesaplanır. Hava kabarcığı ya da yırtıkları bulunan stripler test dışında tutulur (Ketul vd., 2013).

Çalışmamızda seçilen strip formülasyonundan 3 farklı strip rastgele seçilmiş ve kalınlıkları dijital sürmeli kumpas yardımıyla ölçülmüştür. Kalınlık, sribin 4 köşe ve 1 merkezinden olmak üzere 5 farklı noktasında ölçülmüştür. Kalınlıktaki değişimi değerlendirmek amacıyla ortalama kalınlık ve SS hesaplanmıştır.

4.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

SEM testi sribin yüzey morfolojisini değerlendirmek, sribin düzgün ve pürüzsüz olduğunu göstermek için kullanılır.

SEM yardımıyla sribin morfolojik görüntüleri her strip için x 100, x 500, x 1 k, x 1,5 k ve x 5,0 k büyütme ile incelenmiştir.

4.3.7. İçerik tekdüzeliği

Striplerin içerik tekdüzeliği, “Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi”, “UV-Vis Spektrofotometresi” ya da “Sıvı kromatografisi-Kütle spektrometresi” gibi miktar tayin cihazları yardımıyla ölçülür. Ayrıca bağıl standart sapma değeri hesaplanır. İçerik miktarları Amerikan Farmakopesi’ne göre %85-115 arasında olmalıyken bağıl standart sapma %6’dan küçük olmalıdır (Özcan Bülbül vd., 2019)

UV-Vis spektrofotometre analizi için oral stripler 1 ml distile suda çözölmüştür. İçerik tekdüzeliği testi 5 farklı oral strip üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her stripteki ilaç içeriği doğrusallık denklemi yardımıyla hesaplanmıştır.

% İlaç içeriği, denklem (2.5) kullanılarak hesaplanmıştır. İlaç içeriğini ve tekdüzeliğini değerlendirmek amacıyla ortalama, SS ve BSS hesaplanmıştır.

4.3.8. Şeffaflık

Oral striplerin şeffaflığı UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak ölçölmüştür. Strip örnekleri dikdörtgen şeklinde kesilmiş ve spektrofotometre hücresinin iç tarafına yerleştirilmiştir. 600 nm’de striplerin geçirgenliği belirlenmiş ve striplerin şeffaflığı denklem (2.1) kullanılarak hesaplanmıştır.

4.3.9. Nem içeriği

Çalışmamızda, oral striplerin ilk ağırlıkları kaydedilerek nem kaybı testi yapılmış ve daha sonra oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı olarak desikatör içerisinde 3 gün bekletilmiştir. 3 gün sonra ağırlıkları son ağırlık olarak kaydedilmiştir.

% Nem kaybı testi, denklem (2.2) ile; % Nem alımı testi, denklem (2.3) yardımıyla hesaplanmıştır. Test her formölasyon için 3 kez tekrarlanıp ortalama ve SS hesaplanmıştır.

4.3.10. Gerilme direnci

Numuneyi yırtmak için gereken maksimum gerilim ya da kuvvet Newton (N) cinsinden gerilme direnci değeri olarak kaydedilir (Ketul vd., 2013).

Gerilme direnci Text Plus C Texture Analyser cihazı ve denklem (2.4) kullanarak ölçülmüştür. Dikdörtgen olarak kesilen herhangi bir hava kabarcığı ya da fiziksel sorunu olmayan 5 farklı strip, 2,7 cm mesafede konumlandırılarak iki kelepçe arasında tutturulmuş ve stribin kopma/kırılma anındaki değerleri ölçülmüştür.

4.3.11. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

Erime, camsı geçiş sıcaklığı, kristalizasyon, faz değişimi, entalpi tayini ve bozunma/ayırışma gibi özellikler diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) cihazı ile belirlenebilir. DSC analizinde numune soğutulurken, ısıtılırken veya sabit bir sıcaklıkta tutulurken soğurulan ve salıverilen enerji miktarları ölçülür. Cihaz içerisinde numune ve referans kısımları bulunur. DSC analizinde, referans ile numuneden gelen veya uzaklaşan ısı farkı sıcaklığa veya zamana bağlı olarak gösterilir. DSC analizi yapılırken numune ile referans sıcaklığı aynı seviyede tutulur. Eğer numune ile referans arasında sıcaklık farkı bulunursa, sıcaklığı aynı tutmak için numuneye verilen enerji (güç) miktarı değiştirilir. Numunedeki faz değişimi sırasında oluşan ısı transferi miktarları ölçülür (Öztürk, 2017).

DSC testi etkin madde ile polimer arasındaki uyumluluğu öğrenmek ve strip oluşumundan sonra bileşenler arasındaki olası fiziksel ya da kimyasal etkileşimleri görmek için yapılmıştır. Analiz, saf deksketoprofen trometamol, fiziksel karışım ve oral stribin küçük bir kısmı kullanılarak yapılmıştır. Yaklaşık 4 mg içeren numuneler basınçla kapatılan alüminyum hücreye yerleştirilmiştir. Termal analiz, 25 ile 300°C sıcaklık aralığında ve 20°C /dk sıcaklık artışı ile analiz gerçekleştirilmiştir. Referans olarak da boş alüminyum numune hücresi kullanılmıştır.

4.3.12. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR analizi, etkin madde ile diğer bileşenler arasında oluşabilecek olası etkileşimler anlamak için yapılan termal bir tekniktir. Emilim bantlarındaki bir değişiklik ya da yeni bantların oluşması, ilaç ile diğer bileşenler arasında etkileşim meydana geldiğini göstermektedir.

Saf deksketoprofen trometamol, fiziksel karışım ve ilaç yüklü bir numunenin FT-IR analizleri, etkin maddenin kimyasal olarak hiçbir basamakta etkileşime sahip olmadığını belirlenmesi için yapılmıştır.

Çalışmamız, $4000-500\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığındaki numunelerin taranması ile gerçekleştirilmiş ve FT-IR spektrumları ölçülmüştür.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

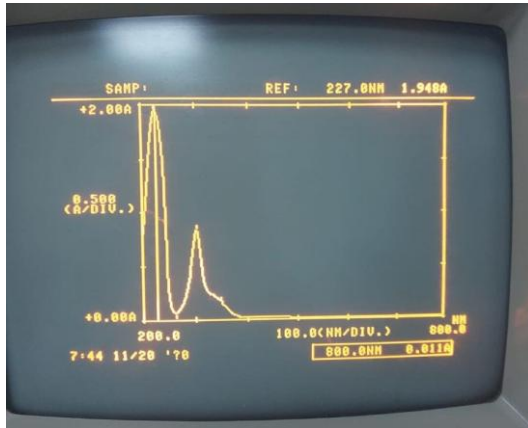
5.1. Analitik validasyon çalışmaları

Çalışmamız yapılırken güvenilir, basit ve hızlı sonuçlar verdiği bilinen UV-Vis Spektrofotometresi kullanılmıştır. Yöntemlerin doğruluğu ICH tavsiye ve yönergelerine göre kontrol edilip değerlendirilmiştir.

Spektrofotometrik olarak ölçümü yapılması istenen etkin maddeye yani deksketoprofen trometamole ait maksimum ışık absorbladığı dalga boyu seçilir ve cihaz bu dalga boyuna ayarlanır. Deksketoprofen trometamol için maksimum absorbands 227 nm 'de gözlemlenmiştir ve Şekil 2.13'de gösterilmiştir.

Şekil 2.13

Deksketoprofen Trometamol'ün Maksimum Işığı Absorbe Ettiği Dalga Boyu



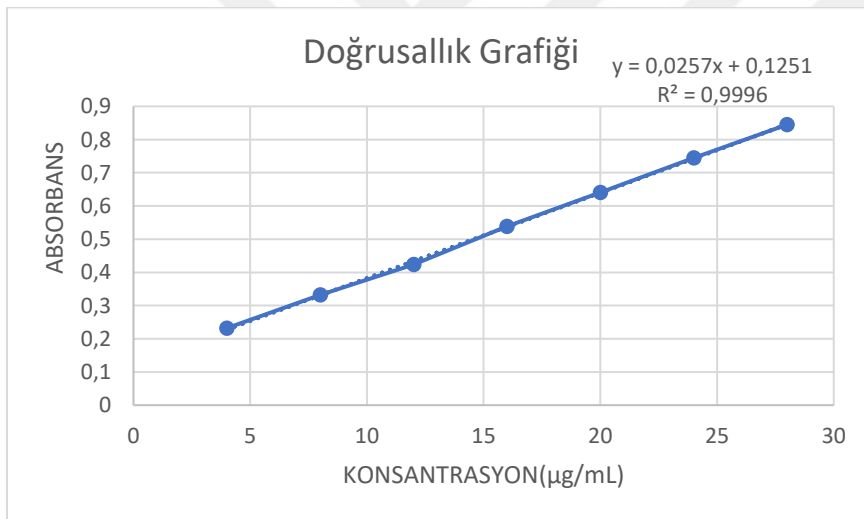
5.1.1. Doğrusallık

Farklı konsantrasyonlarda deksketoprofen trometamol çözeltileri hazırlanmıştır. UV-Vis Spektrofotometresi ile çözeltiler analiz edilmiştir. ICH en az 5 farklı konsantrasyonların kullanılmasını önerdiği için 4,8,12,16,20 24 ve 28 µg/mL'lik 7 farklı konsantrasyon kullanılmış ve UV-Vis spektrofotometresi ile analiz edilmiştir. Absorbansa karşı konsantrasyon grafiği oluşturulup doğrusallık grafiği elde edilmiştir. En küçük kareler regresyon denklemi kullanılarak doğrusallık verileri incelenmiştir.

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan deksketoprofen trometamol çözeltilerinin UV-Vis ile ölçülen absorbans değerleri ve doğrusallık grafiği aşağıda gösterilmiştir. Doğrusallık denklemi konsantrasyona karşı ortalama absorbansa göre oluşturulmuştur.

Şekil 2.14

Doğrusallık Grafiği



Tablo 2.11

Doğrusallık Tablosu

Deksketoprofen Trometamol Konsantrasyonu (µg/mL)	1.Seri Absorbans	2.Seri Absorbans	3.Seri Absorbans	Ortalama Absorbans
4	0,233	0,232	0,232	0,232
8	0,333	0,332	0,333	0,332
12	0,424	0,423	0,425	0,424
16	0,541	0,535	0,538	0,538
20	0,641	0,642	0,641	0,641
24	0,745	0,745	0,745	0,745
28	0,846	0,846	0,845	0,845

Çalışmamızda elde edilen verilere göre yöntemin 4-28 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu gözlemlenmiştir. Doğrusallık grafiğın regresyon katsayısı $R^2=0,999$ doğrusallığın oldukça yüksek olduğunu kanıtlamıştır (Ayash vd., 2018).

5.1.2. Doğruluk

Çalışmamızda UV-Vis spektrofotometresinde analiz edilmek üzere 3 farklı konsantrasyonda (4 µg/mL -16 µg/mL -28 µg/mL) deksketoprofen trometamol çözeltileri hazırlanmıştır. Ölçülen absorpsanlar doğrusallık denkleminde yerine konularak gerçek konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Deneyisel olarak bulunan konsantrasyonlar ile gerçek konsantrasyonların % geri elde edilebilirlik açısından karşılaştırılıp yöntemin doğruluğu hesaplanır. Bir yöntemin doğruluğu için geri kazanım verileri %97-103 aralığında olması gerekir (Aquino vd., 2011).

4 µg/mL -16 µg/mL -28 µg/mL konsantrasyonlarındaki ortalama geri elde edilebilirlik değerleri sırasıyla %102.69, %101.06 ve %101.15 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, %97-103 aralığında olduğu için yöntemin yüksek doğruluğa sahip olduğu söylenebilir. Yüksek geri elde edilebilirlik değerleri ve gözlemlenen düşük standart sapma, yöntemin güvenilir olduğunu göstermektedir. Gözlemlenen sonuçlar bize bu yöntemin daha geniş konsantrasyon aralığında da uygulanabilir olduğunu belirtmektedir.

Tablo 2.12

Doğruluk Değerleri

Konsantrasyon (µg/mL)	Absorpsan	Konsantrasyon (µg/mL)	Geri elde edilebilirlik (%)	Geri elde edilebilirlik (%) ortalama	Geri elde edilebilirlik SS	BSS
4	0.236	4.315	107.88	102.69	4.60	4.48
	0.227	3.965	99.12			
	0.229	4.043	101.07			
16	0.550	16.533	103.33	101.06	2.19	2.17
	0.540	16.144	100.90			
	0.532	15.833	98.95			
28	0.845	28.012	100.04	101.15	0.96	0.95
	0.857	28.479	101.71			
	0.857	28.479	101.71			

5.1.3. Kesinlik

Günler arası ve gün içi hassasiyet; 4 µg/mL, 16 µg/mL ve 28 µg/mL konsantrasyonlarda deksketoprofen trometamol çözeltisi kullanılarak analiz edilmiştir. 3 farklı konsantrasyondaki numuneler 3 seri numune hazırlanarak analiz edilmiştir. Aynı işlemler arka arkaya 3 gün tekrarlanmıştır. Sonuçlar; Tablo 2.13, Tablo 2.14, Tablo 2.15’de gösterilmiştir.

Elde edilen tekrarlanabilirlik sonuçlarına bakıldığında hem düşük SS hem de %2’den az BSS değerleri elde edilmiştir. Bu sonuçlar, yöntemin kısa ve uzun sürede yüksek kesinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Doğruluk çalışmasında elde edilen % geri elde edilebilirlik deneyinin olduğu gibi günler arası ve gün içi hassasiyet çalışmaları da yöntemin güvenilirliğini gösterebilmektedir.

Tablo 2.13

4 mg/mL İçin Kesinlik Verileri

	1.gün	2. gün	3.gün
Numune absorbanı	0.231	0.233	0.231
	0.229	0.234	0.228
	0.228	0.235	0.229
Konsantrasyon (µg/mL)	4.121	4.198	4.121
	4.043	4.237	4.004
	4.004	4.276	4.043
Ortalama konsantrasyon (µg/mL)	4.056	4.237	4.056
SS	0.06	0.04	0.06
BSS	1.47	0.92	1.47

Tablo 2.14

16 µg/mL İçin Kesinlik Verileri

	1.gün	2. gün	3.gün
Numune absorbanları	0.543	0.541	0.536
	0.542	0.533	0.536
	0.538	0.537	0.536
Konsantrasyon (µg/mL)	16.261	16.183	15.988
	16.222	15.872	15.988
	16.066	16.027	15.988
Ortalama konsantrasyon (µg/mL)	16.183	16.027	15.988
SS	0.10	0.16	0.00
BSS	0.64	0.97	0.00

Tablo 2.15*28 µg/mL İçin Kesinlik Verileri*

	1.gün	2. gün	3.gün
Numune absorbensları	0.842	0.847	0.849
	0.846	0.848	0.850
	0.852	0.844	0.847
Konsantrasyon (µg/mL)	27.895	28.089	28.167
	28.051	28.128	28.206
	28.284	27.973	28.089
Ortalama konsantrasyon (µg/mL)	28.077	28.064	28.154
SS	0.20	0.08	0.06
BSS	0.70	0.29	0.21

5.1.4. Duyarlılık

Bir analiz yönteminin duyarlılığını ve güvenilirliğini ölçmek için LOD ve LOQ değerleri kullanılabilir. Yöntemin duyarlılığını belirlemek için denklem (2.6) ve denklem (2.7) kullanılır. Çalışmamızda, LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0.885 µg/mL ve 2.681 µg/mL olarak bulunmuş olup elde edilen veriler yöntemin duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Yalçinkaya,2024.).

5.2. Oral Strip Formülasyonunun Hazırlanması ve Optimum Formülasyonun Seçilmesi

Oral stripler için kuruluk testi veya yapışkanlık testi formülasyon seçiminde yardımcı olabilir. Yapışkanlık testinin amacı sribin dayanıklılığını ve yapışkanlığını değerlendirmektir. Yapışma; sribin yüzeyi ile temas edecek şekilde bastırılan bir kâğıt parçasına yapıştığı kalıcılık olarak tanımlanabilir (Mostafa, 2018).

Çalışmamızda çeşitli oral strip formülasyonları denenip en iyi mekanik özelliklere sahip pürüzsüz ve şeffaf hızlı çözünen strip formülasyonun seçilmesi amaçlanmıştır. Oluşturulan formülasyonlardan ilk önce görsel bir inceleme yapılmış olup berrak, şeffaf bir formülasyon seçilmeye dikkat edilmiştir. İyi bir formülasyon pürüzsüz, şeffaf yapıda ve yapışkan olmamalıdır.

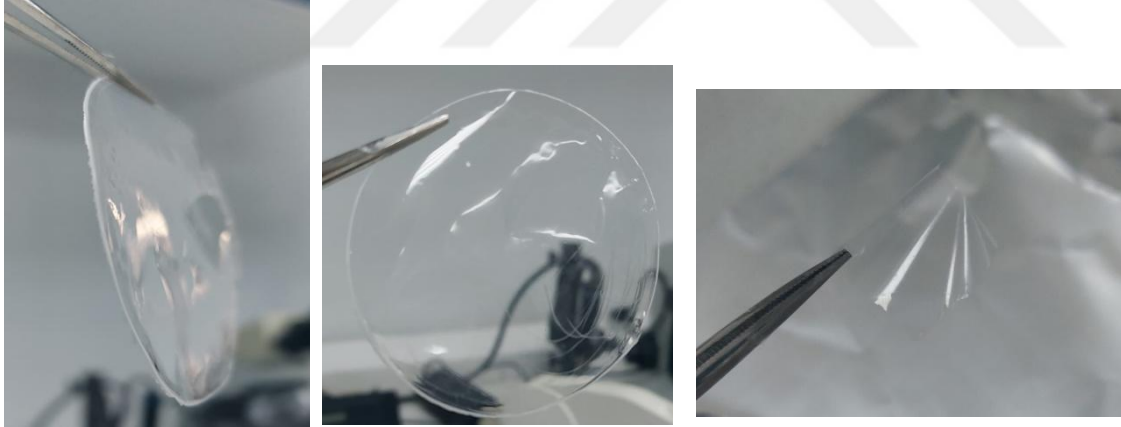
- Formülasyon 1 (F1) bulanık ve katmanlı yapı oluşmuş olup strip oluşumu gözlenmediği için çalışmadan elenmiştir.
- Formülasyon 2 (F2) berrak ve şeffaf strip oluşmasına rağmen yapışkanlığı çok yüksek olduğu için çalışmadan elenmiştir.

- Formülasyon 3 (F3) strip oluşumu gözlenmesine rağmen bulanık bir strip elde edilmiştir.
- Formülasyon 4 (F4) beyaz bulanık çözelti oluşumu gözlemlenmiştir. Oral strip bulanık ve yapışkan olduğu için çalışmadan elenmiştir.
- Formülasyon 5 (F5) oral strip oluşmasına rağmen strip petri kabından zor ayrıldığı için ve bulanık olduğu çalışmadan elenmiştir.
- Formülasyon 6 (F6) ve Formülasyon 7 (F7) stripleri berrak, şeffaf yapıda yapışkan olmayan stripler oluşmuştur. F7, F6'ya göre daha şeffaf olduğu için çalışmalar F7 üzerinden devam edilmiştir.
- Formülasyon 8 (F8), Formülasyon 9 (F9), Formülasyon 10 (F10), Formülasyon 11 (F11) strip oluşumu gözlemlenmediği için çalışmadan elenmiştir.

Nihai strip Formülasyon 7 (F7) şeffaf, pürüzsüz yapıda ve yapışkan değildi. Bu deneysel sonuçlara göre çalışmanın polimeri olarak HPMC ve Xantam Gum seçilmiş olup Tablo 2.16'da formülasyon verilmiştir.

Şekil 2.15

Seçilen Oral Strip Formülasyonu



Tablo 2.16

F7 Formülasyonu

HPMC(Low)	500 mg
Xantham Gum	30 mg
Gliserol	100 mg
Citrik asit	10 mg
Sodyum lauril sülfat	1 mg
D-sükroz	20 mg
Deksketoprofen trometamol	49 mg
Su	20 mL
Etanol	10 mL

Solvent dökme yöntemi; basit, kolay ve özel ekipman gerektirmediği için oral striplerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Stripleri oluşturmak için farklı polimerlerin karışımları (HPMC (low), pullulan, kollicoat, karbapol, kitosan, Xantham gum, Eudragit S-100, PVA, PVP) kullanılmıştır. HPMC (low) ve Xantham gum ile hazırlanmış olan formülasyonlar daha yüksek şeffaflık göstermiş olduğu için hazırlanan oral striplerden F7 daha ileri çalışmalar için seçilmiştir. Deksketoprofen trometamol yüklü oral strip dozunun 5 mg'da sabit tutulması için petri kabının yüzey alanı dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Evrin Yenilmez ve arkadaşlarının yaptığı 2023 yılındaki çalışmaya göre, oral stripler plastikleştirici ve farklı polimerlerle solvent dökme yöntemiyle geliştirilmiştir. Düşük polimer ve plastikleştirici konsantrasyonu optimum performans göstermiştir. Etkin maddenin acı tadı, yardımcı maddeler ile maskelenebilir. Oral sribin çözünmesi sıklıkla sorbitol, mentol vb. gibi tükürük uyarıcılar ile hızlandırılabilir. Gliserol ve PEG 400 gibi plastikleştirici maddelerle daha iyi oral strip formülasyonları oluşturulabilir (Yenilmez vd., 2023).

5.3. Deksketoprofen Trometamol Yüklü Oral Striplerin Karakterizasyonu

5.3.1.Parçalanma Süresi

Ağızda dağılabilen tabletler için dağılma süresi sınırı 30 saniye veya daha azdır. Bu bilgi oral stripler için de kabul edilebilir (Yenilmez vd., 2023).

Tablo 2.17'de F7 formülasyonu için parçalanma süreleri verilmiştir.

Tablo 2.17

Parçalanma Süreleri

	F7 (sn)
1.strip	10
2.strip	9.41
3.strip	10.58
4. strip	10.7
Ortalama	10.17
SS	0.59

Anoop Kumar ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada oral striplerin 14 saniyeden daha az bir sürede parçalandığı gözlemlenmiştir (Kumar vd., 2013).

Poonam A Padamwar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise in vitro parçalanma süreleri 16 ile 20 saniye arasında ölçülmüştür (Padamwar ve Phasate, 2015).

Nawal Ayash Rajab ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmaya göre Lacidipin sribin vitro parçalanma süresi 25 ila 48 saniye arasında değişmiştir (Ketul vd., 2013). Çalışmamızda ise F7 formülasyonu ortalama 10.17 saniye ile literatürler ile uyumlu parçalanma süresi göstermiştir.

5.3.2. Yüzey pH Testi

Oral striplerin pH'sı tükürük pH'sına mümkün olduğunca yakın olması gerekir. Çünkü daha asidik veya daha alkali bir pH, ağız mukozasını tahriş edebilir veya polimerin hidrasyon derecesini etkileyebilir. Bu sebeplerle de oral striplerin yüzey pH'ı ilaç geçirgenliğini belirler (Yenilmez vd., 2023).

Tablo 2.18'da F7 formülasyonu için yüzey pH değerleri verilmiştir.

Tablo 2.18

Yüzey pH testi

	F7
1.strip	6,53
2. strip	6,57
3. strip	6,56
4. strip	6,62
5. strip	6,61
6. strip	6,59
Ortalama pH	6,58
SS	0,03

Poonam Padamwar ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre oral striplerin pH'sı 6 ila 6.8 arasında bulunmuş olup, formülasyonun pH'ının tükürüğün pH'ına yakın olduğunu gösterir (Padamwar ve Phasate, 2015).

Evrin Yenilmez ve arkadaşlarının yaptığı 2023 yılındaki çalışmada oral stiplerin yüzey pH'ları 6.35- 6.67 arasında bulunmuştur. Literatürlere göre çalışmamızdaki stiplerin yüzey pH'larının oral mukozaya uyumlu olduğu söylenebilir (Yenilmez vd., 2023)

5.3.3 Kalınlık

Oral sribin kalınlığındaki tekdüzelik, doz doğruluğuyla doğrudan ilişkilidir. Ayrıca oral striplerin bazıları çok ince ve kırılabilir olduğu için kolayca kırılır. Bu durumda üretim, depolama ve taşıma aşamalarında sorunlar oluşabilir (Yenilmez vd., 2023).

Çalışmamızda striplerin kalınlık ölçümleri Tablo 2.19'de gösterilmiştir.

Tablo 2.19*Kalınlık Ölçümleri*

	1.kenar (mm)	2.kenar (mm)	3.kenar (mm)	4.kenar (mm)	Orta kısım (mm)	Ortalama (mm)	SS
1. strip	0.11	0.10	0.09	0.10	0.11	0.10	0.008
2. strip	0.11	0.10	0.10	0.11	0.10	0.10	0.005
3. strip	0.11	0.10	0.10	0.09	0.10	0.10	0.007

Anoop Kumar ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada oral striplerin kalınlıklarını 100-135 μ m arasında ölçmüşlerdir (Kumar vd., 2013).

Poonam Padamwar ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre ise strip kalınlıkları 0.09 ile 0.12 mm arasındadır ve kalınlıkta tekdüzelik vardır (Padamwar ve Phasate, 2015).

D.V.R.N. Bhikshapathi ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2014 yılındaki çalışmaya göre ideal formülasyon 0.10 mm kalınlığında bulunmuştur (Bhikshapathi vd., 2014).

Çalışmamızda ortalama kalınlık 0.10 mm olduğu için literatür ile uyumlu sonuçlar bulunmuş olup striplerimizin tekdüze yapıda bulunduğu söylenebilir.

5.3.4. Katlanma dayanıklılığı testi

Oral striplerin mekanik mukavemeti ve dayanıklılığı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Mekanik mukavemet plastikleştirici konsantrasyonu ile ilgili olduğu için, plastikleştirici konsantrasyonunun katlanma dayanıklılık değerini dolaylı olarak etkileyebilir (Yenilmez vd., 2023).

F7 formülasyonu için katlanma dayanıklılığı değerleri Tablo 2.20’de verilmiştir.

Tablo 2.20*Katlanma Dayanıklılığı Testi*

	F7
1. strip	278
2. strip	286
3. strip	280
4. strip	279
5. strip	282
Ortalama	281
SS	3.16

J. Naga Sowjanya ve arkadaşlarının yaptığı 2023 yılındaki çalışmada; farklı polimer ve plastikleştirici oranlarına göre katlanma dayanıklılığı değişiklik göstermiş olup 165 ila 240 arasında bulunmuştur (Sowjanya ve Rao, 2023).

Evrin Yenilmez ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada; 128'den fazla görülen katlanma dayanıklılığı değeri striplerin iyi bir esneklikte olduğunu göstermiştir (Yenilmez vd., 2023).

Neha Vishal Gandhi ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre katlanma dayanıklılığı 280 ± 5 bulunmuş olup striplerin esnek olduğu bulunmuştur (Gandhi vd., 2021). Çalışmamızda oral stipler ortalama 281 kez katlanma dayanıklılığı göstermiş ve bu da literatürlere göre stiplerimizin yeterince esnek olduğunu kanıtlamıştır.

5.3.5. Ağırlık değişimi

F7 formülasyonu için ağırlık değişimi değerleri Tablo 2.21'de verilmiştir.

Tablo 2.21

Ağırlık Değişimi Değerleri

F7	Ağırlık Değişimi (mg)
1. strip	22.2
2. strip	22.4
3. strip	22.1
4. strip	22.0
5. strip	22.2
6. strip	22.9
7. strip	22.1
8. strip	22.2
9. strip	22.0
10. strip	22.1
Ortalama	22.22
SS	0.265

Jagadevappa S Patil ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu çalışmada dijital terazi kullanılarak striplerin ağırlıkları ölçülmüş, ortalaması alınmış ve standart sapması hesaplanmıştır. Hesaplanan standart sapma değerleri çok düşük olmasıyla hazırlanan striplerin ağırlık olarak tekdüze olduğu kanısına varılmıştır (Patil vd., 2016).

Jagadevappa S Patil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan yola çıkarak hazırlanan striplerin ağırlıkları ölçülmüş ve standart sapması alınmıştır. Çalışmamızdaki standart sapma çok düşük olduğu için ağırlık olarak striplerin tekdüze olduğu söylenebilir.

5.3.6. Nem içeriği

F7 sribinin başlangıç ağırlıkları ve 3 gün sonraki ölçülen son ağırlıkları, denklem (2.2) ve denklem (2.3) kullanılarak % nem kaybı ve % nem alımı değerleri bulunmuş, değerlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır.

Tablo 2.22’de % nem kaybı değerleri, Tablo 2.23’de % nem alımı değerleri gösterilmiştir.

Nem kaybı, striplerin fiziksel kararlılığını ve bütünlüğünü kontrol etmek için önemlidir.

Tablo 2.22

% Nem Kaybı Değerleri

F7	1.gün (mg)	3.gün (mg)	%Nem kaybı
1. strip	22.8	22.6	0.8771
2. strip	22.3	22.0	1.3452
3. strip	22.3	22.2	0.4484
4. strip	22.5	22.3	0.8888
5. strip	22.8	22.4	1.7543
6. strip	22.7	22.4	1.3215
Ortalama			1.1059
SS			0.4595

Nem alım testi, striplerin higroskopik özelliklerini ölçmek için önemlidir. Çalışmamızda striplerin ağırlıkları kaydedilmiş ve nem alımı testi yapılmıştır. Oda sıcaklığında %75 bağıl nemde alüminyum folyoya sarılı şekilde oral stripler 3 gün bekletilmiştir. 3 gün sonra ağırlıkları tekrar ölçülmüş ve nem alımı yüzdesi denklem (2.3) yardımıyla yüzde ağırlık artışı olarak hesaplanmıştır (Shah vd., 2022).

Tablo 2.23

% Nem Alımı Değerleri

F7	3.Gün (mg)	1.gün (mg)	% Nem alımı
1. strip	22.8	22.5	1.3333
2. strip	22.7	22.4	1.3392
3. strip	23.2	22.8	1.7543
4. strip	23.3	22.9	1.7467
5. strip	22.5	22.0	2.2727
6. strip	23.1	22.6	2.2123
Ortalama			1.7764
SS			0.4062

Kambham Venkateswarlu’nun 2016 da yaptığı çalışmada formülasyonların nem alımı, yüksek nemli ortamlarda, striplerin çok az nem aldığını (%1-2) göstermektedir (Venkateswarlu, 2016).

Shripathy Dharmasthala ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmaya göre strip formülasyonlarının % nem içeriği 1.26 ± 0.43 ile 2.49 ± 0.35 arasında değişmiştir (Dharmasthala vd., 2019).

Çalışmamızda % nem alımı %1-2 olduğu için striplerimizin nemli koşullarda stabilitesini devam ettireceğini göstermektedir. Ek olarak formülasyonların yüksek nemli koşullarla uyumluluğunun ve stabilitesinin de iyi olduğunu görülmektedir.

5.3.7. Gerilme direnci

İdeal bir oral strip formülasyonu kırılmaya dayanacak kadar esnek ve elastik olmalıdır. Yüzde uzama, oral strip formülasyonunda kullanılan plastikleştirici miktarıyla kantitatif olarak ilişkilidir. Formülasyon içerisinde plastikleştirici miktarının artması genellikle oral sribin daha fazla gerilmesine neden olur (Yenilmez vd., 2023).

Gerilme direnci, denklem (2.4) ile hesaplanmış ve Tablo 2.24’de F7 formülasyonu için gerilme direnci değerleri verilmiştir.

Tablo 2.24

Gerilme Direnci Değerleri

F7	Kuvvet (N)	Kesit alanı (mm^2)	Gerilme Direnci (N/mm^2)
1. strip	16.0569	6	2.6761
2. strip	14.9743	6	2.4957
3 strip	15.0881	6	2.5146
4. strip	14.7508	6	2.4584
5. strip	14.9402	6	2.4900

Gerilme direnci sribin mukavemeti ve elastikiyeti hakkında bilgi verir.

Jagadevappa S Patil ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu çalışmada gerilme direnci 2.17 ± 0.02 ile $3.54 \pm 0.01 N/mm^2$ aralığında bulunmuştur (Patil vd., 2016)

Çalışmamızda ise gerilme direncinin $2.4-2.6 N/mm^2$ arasında olduğu görülmektedir. Gerilme direncini gliserol gibi plastikleştiriciler önemli ölçüde değiştirebilir. Plastikleştiriciler, polimer zincirleri arasındaki serbest hacmi artmasını ve bu zincirlerin daha serbest hareket etmesine neden olur. Böylece polimer zincirlerindeki moleküler arası etkileşim ve mekanik direnç azalarak esneklik artışına neden olabilir.

5.3.8. İçerik tekdüzeliği

UV-Vis Spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirilen ölçümler için % ilaç içeriği, denklem (2.5) kullanılarak hesaplanmış ve Tablo 2.25’de F7 formülasyonu için içerik tekdüzeliği değerleri verilmiştir.

Tablo 2.25

İçerik Tekdüzeliği Değerleri

F7	İddia edilen ilaç miktarı (mg)	Deneysel olarak bulunan ilaç miktarı (mg)	% Etkin madde miktarı
1. strip	5	5.2413	104.8260
2. strip	5	4.7816	95.6320
3. strip	5	4.8965	97.9300
4. strip	5	5.0114	100.2280
5. strip	5	4.6666	93.3320
Ortalama	5	4.9194	98.3896
SS		0.2210	4.4215
BSS		4.4924	4.4939

Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi 27'ye göre, iddia edilen ilaç içeriğinin %85-115 aralığında olduğunda içerik tekdüzeliğinin sağlandığı belirtilmektedir (Bilal vd., 2016).

Poonam Padamwar ve arkadaşlarının 2015 yılındaki çalışmada oral striplerin içerikleri %99.27 olarak bulunmuştur (Padamwar and Phasate,2015)

Çalışmamızda ilaç içeriği ortalama %98 olarak bulunmuş olup oral striplerimizde içerik tekdüzeliğinin sağlanmış olduğu söylenebilir.

5.3.9. Şeffaflık

Filmlerin ışık geçirme özellikleri UV-Vis Spektrofotometre’si kullanılarak 200-900 nm aralığındaki dalga boylarındaki ışığa maruz bırakarak ölçülebilir. Oral strip formülasyonu dikdörtgen bir şekilde kesilir ve spektrofotometre hücresinde ışının geldiği en yakın yerde olan plastik bir küvetin iç tarafına yerleştirilmiştir. Oral striplerin şeffaflığı, denklem (2.1) kullanılarak hesaplanmıştır (Rubilar vd., 2015).

Tablo 2.26’de F7 formülasyonunun şeffaflık değerleri verilmiştir.

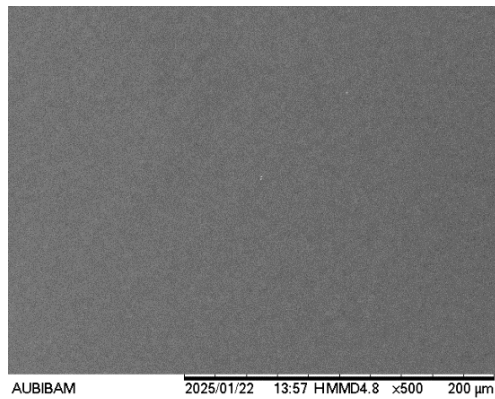
Tablo 2.26*Şeffaflık Değerleri*

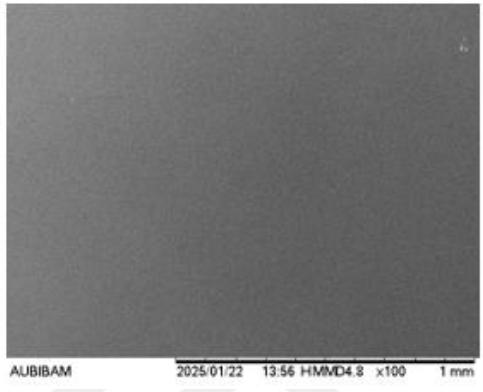
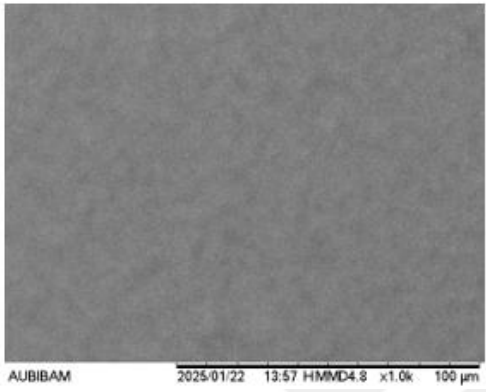
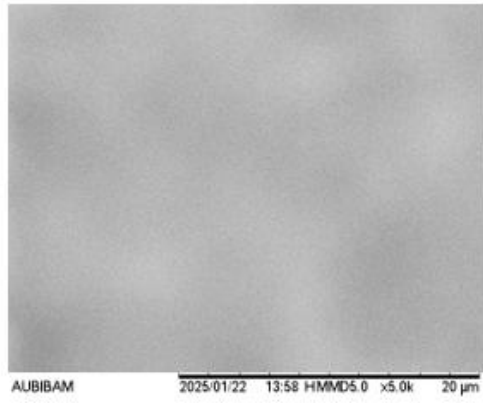
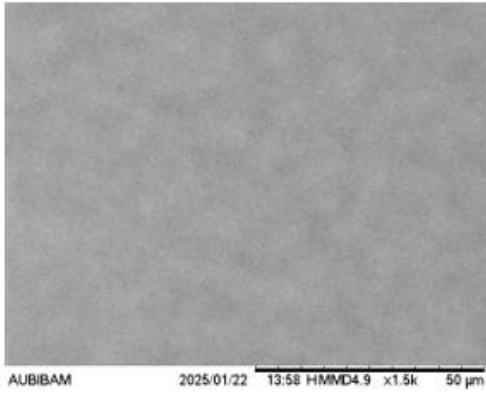
F7	Absorbans	Kalınlık (mm)	Şeffaflık	%Şeffaflık
1. strip	0.803	0.11	-0.866	86.6
2. strip	0.812	0.10	-0.904	90.4
3. strip	0.807	0.11	-0.846	84.6
4. strip	0.810	0.10	-0.915	91.5
Ortalama				88.3
SS				3.22

Riffat Latif ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2019 yılındaki çalışmada oral stripler için gözlemlenen ortalama geçirgenlik sırasıyla %82.2 ila %100.6 arasında bulunmuştur (Latif ve Ashfaq, 2019). Emrah Özakar ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2023 yılındaki çalışmada strip formülasyonlarının şeffaflıklarını %49 ila %206 arasında bulmuşlardır (Özakar vd., 2023). Çalışmamızda ortalama % şeffaflık değeri ortalama %88.3 olarak bulunmuş olup literatür şeffaflık çalışmalarıyla uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.

5.3.10. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

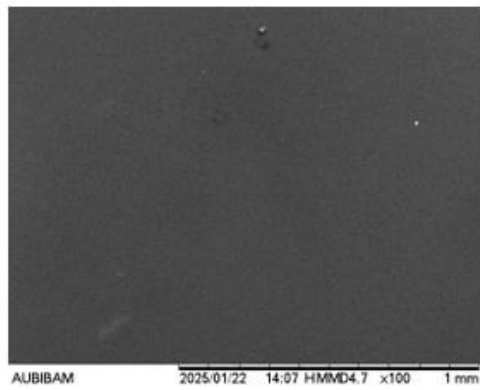
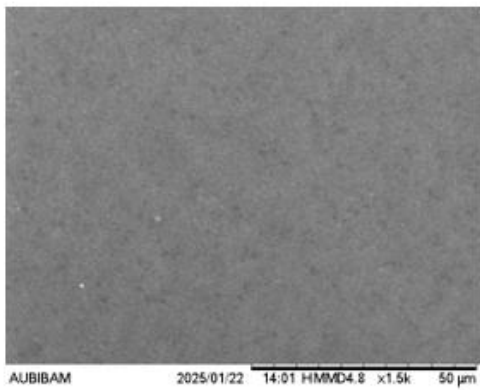
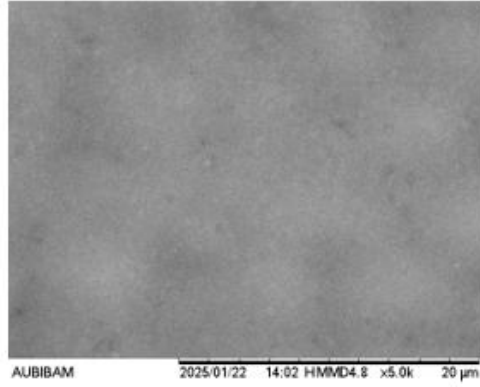
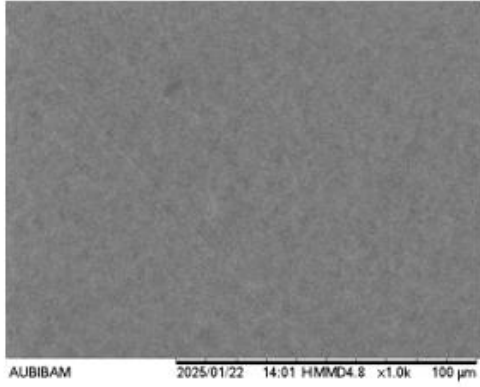
Şekil 2.16’da F7 formülasyonu için etkin maddeli striplerin ve Şekil 2.17’de plasebo striplerin farklı büyütme oranlarında (x 5.0 k, x 1.5k, x 1.0 k, x 500, x 100) SEM görüntüleri verilmiştir. Büyütme oranları şekillerin altında yazmaktadır.

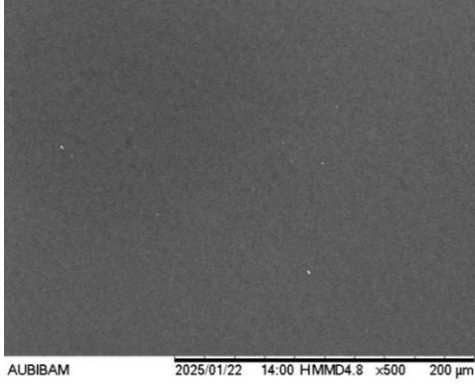
Şekil 2.16*Etkin Maddeli Striplerin Farklı Büyütme Oranlarında SEM Görüntüleri*



Şekil 2.17

Plasebo Striplerin Farklı Büyütme Oranlarında SEM Görüntüleri





Oral striplerin SEM incelemeleri, seçilmiş olan polimerlerin (Xanthan Gum ve HPMC) ince, şeffaf, düzgün ve esnek görünen bir strip oluşturup oluşturamayacağını görmek için gerçekleştirilmiştir.

Kiramat Ali Shah ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2022 yılındaki çalışmada rizatriptan yüklü oral striplerin yeterli karıştığı ve strip boyunca yeterli ve tutarlı bir dağılım gösterdiği görülmektedir (Shah vd., 2022).

Rajni Bala ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2014 yılındaki çalışmada SEM kullanılarak klobazamın optimize edilmiş oral strip formülasyonu incelenmiştir. Striplerin yüzey morfolojisi, etkin maddenin parçacıklarının düzgün dağılımının bir göstergesi olan bazı küçük gözeneklere sahiptir ve pürüzsüz bir yüzeyi olduğu görülmektedir (Bala vd., 2013).

SEM görüntüleri incelendiğinde; çalışmamızda, striplerin yüzeylerinin pürüzsüz olduğu ve homojen bir karışım sağlandığı gözlemlenmiştir.

5.3.11. Differansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

DSC; numune ile referansa ait ısı akışı arasındaki farkın, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak incelenmesini sağlayan termal bir yöntemdir.

Aditya Ding ve Mangal Nagarsenker'in 2008'de yapmış olduğu çalışmada Triklosan etkin maddesini içeren striplerin Triklosan için herhangi bir erime endotermi göstermediği görülmektedir. Bu durumda, Triklosan'ın kompleksleşme sürecine ya da bilinen kristalizasyon inhibitörleri olan HPMC ve poloksamer 407 gibi strip bileşenlerine atfedilebilen amorf formuna dönüşümünden kaynaklandığı gözlemlenmektedir (Ding ve Nagarsenker, 2008).

Anoop Kumar ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada DSC termogramı, ilacın erime noktasına karşılık gelen 200 °C'de endotermik bir erime dışında ekstra bir termal olayın olmadığı gözlemlenmiştir. Strip üzerinde yapılan termal karakterizasyon çalışmalarına

dayanarak, strip içindeki ilaç ile diğer bileşenler arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir (Kumar vd., 2013).

Arwa Ibrahim Al-Mogherah ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada venlafaksin hidroklorür yüklü oral strip formülasyonunda, etkin maddenin strip oluşturan yardımcı maddelerde homojen dağılmasından kaynaklanan venlafaksin hidroklorürün karakteristik endotermik pikinin kaybolduğunu gözlemlenmiştir. Rajni Bala ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada klobazamın endotermik tepe noktasının etkin madde yüklü PVA oral sribinde gözlenmediği görülmüştür. Bu durum, klobazamın polimerik matris içinde eşit olarak dağıldığını ve amorf bir halde bulunduğunu göstermiştir (Al-Mogherah vd., 2020).

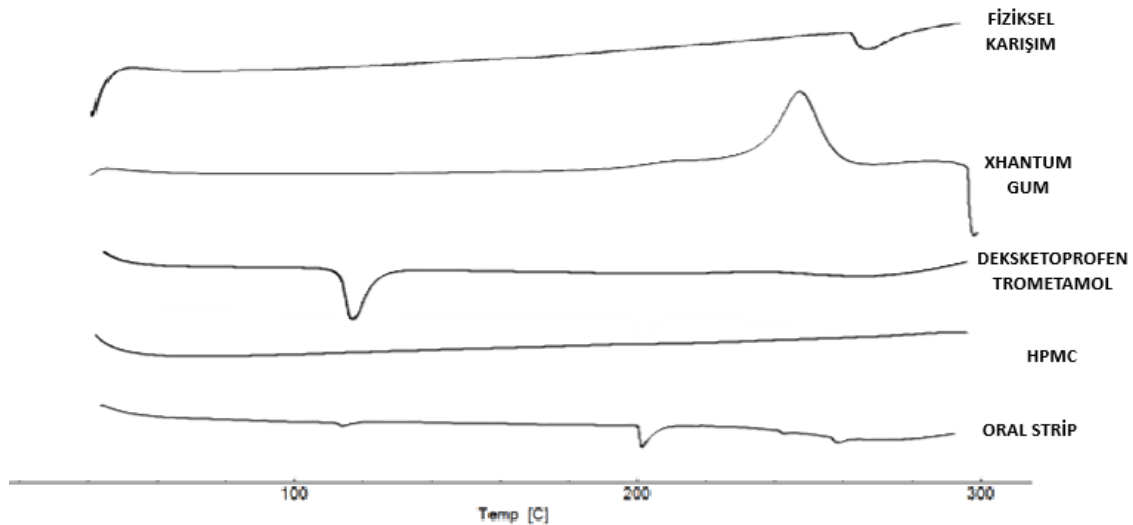
Çalışmamızda ise literatürlerde olduğu gibi DSC kromatogramdan Deksketoprofen trometamol içeren oral striplerin Deksketoprofen trometamolün erime noktasını gösterdiği noktada herhangi bir erime endotermi göstermediği görülmektedir. Bu durum polimerik matriste homojen bir dağılımı veya amorf yapıya dönüşümün varlığını gösterebilmektedir.

Deksketoprofen trometamol termogramı, ≈ 107 °C'deki erime noktasına karşılık gelen bir endotermik pik gözlemlenmiştir. Fiziksel karışım numunesi (Deksketoprofen trometamol, HPMC, Xanthum gum, sodyum lauril sülfat, sitrik asit, D-sükroz) analiz edildiğinde oral sribinkine benzer endotermik pik elde edilmiş; ancak yaklaşık 200 °C üzerinde gözlemlenen pikin anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak DSC kromatogramlarından deksetoprofen trometamol ile kullanılan polimerler arasında fiziksel ya da kimyasal etkileşimin meydana gelmediği ve bu polimerler birbirleriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

Şekil 2.18

DSC Kromatogramları



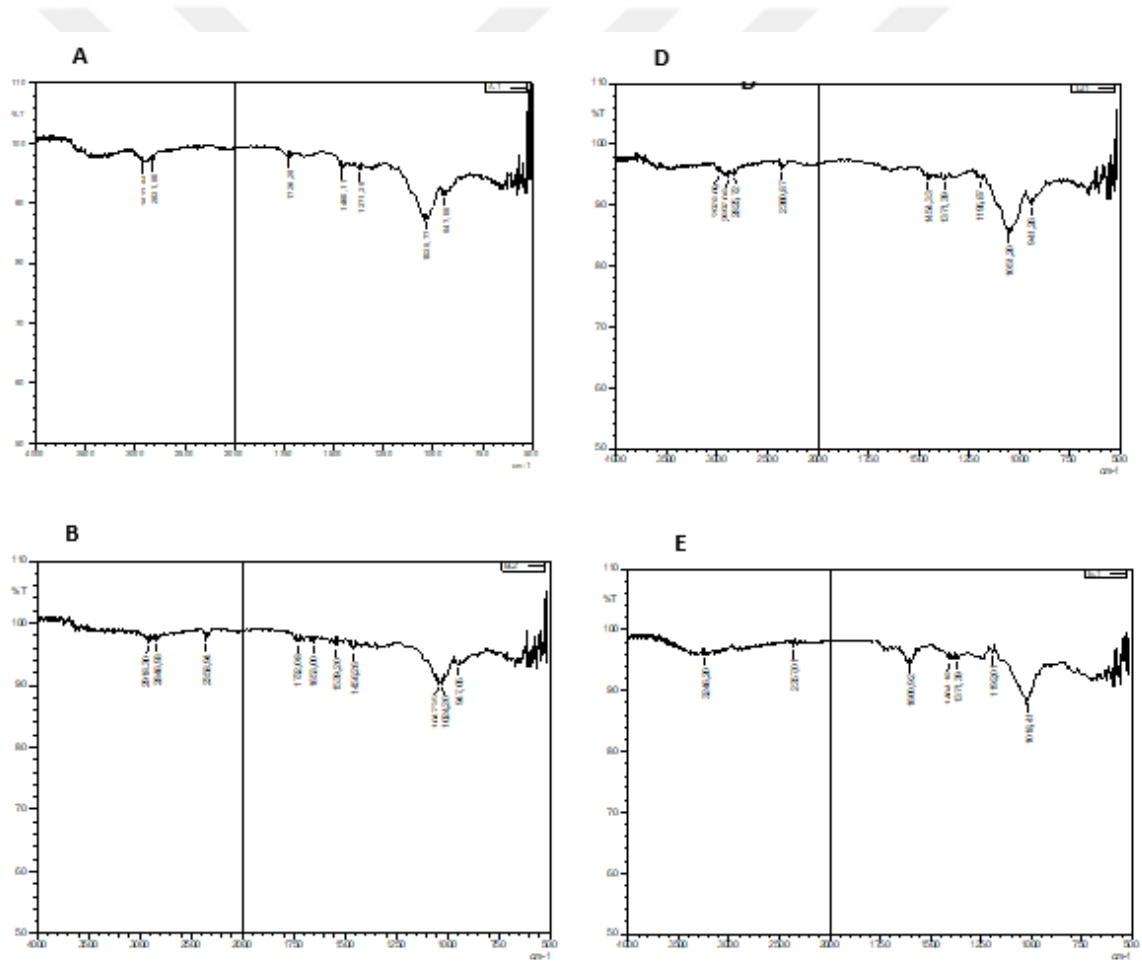
5.3.12. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

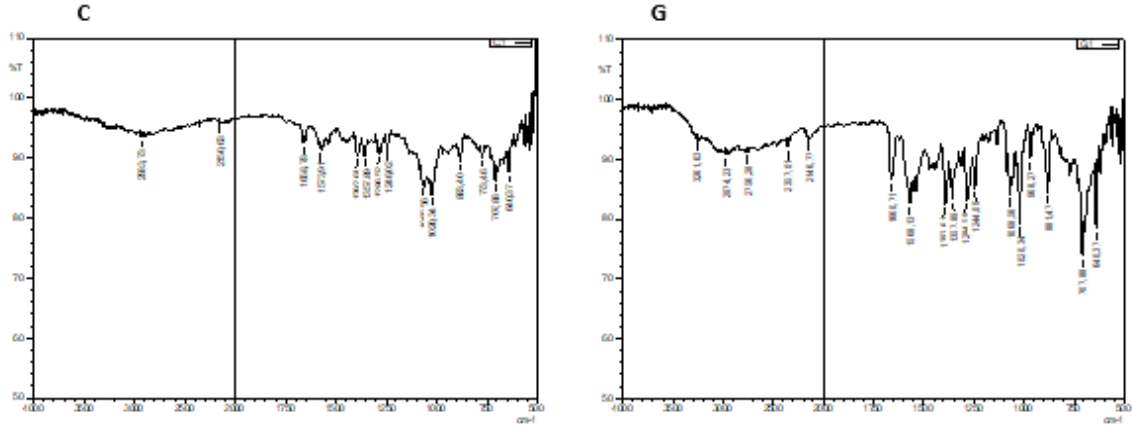
FT-IR analizi, oral strip formülasyonlarında saf etkin maddenin yapısının ve formülasyonda yer alan polimerlerle görülebilecek olası etkileşimlerin belirlenmesi için önemlidir.

Hazırlanmış olan plesebo strip, etkin maddeli strip, fiziksel karışım (Deksketoprofen trometamol, HPMC, Xanthum gum, sodyum lauril sülfat, sitrik asit, D-sükroz), etkin madde, HPMC ve Xanthum gum'ın FT-IR spektrumları Şekil 2.19'da verilmiştir.

Şekil 2.19

FT-IR Spektrumları A(Etkin Maddesiz Strip) ; B (Etkin Maddeli Strip) ; C (Fiziksel Karışım); D(HPMC); E (Xantham Gum) ; G (Deksketoprofen Trometamol)





FT-IR spektrumlarına göre deksketoprofen trometamol 1020 cm^{-1} , de verdiği yoğun bantlar ile karakterizedir. 1568 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 881 cm^{-1} ve 640 cm^{-1} bölgelerinde alınan titreşimler deksketoprofen trometamol'un saflığını göstermektedir.

Etkin maddeli oral strip spektrumunda gözlemlenen 1653 cm^{-1} C=OH grubundan kaynaklanmaktadır. 1732 cm^{-1} gerilmesi ise etkin maddenin R-CO-R grubundan kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda striplerdeki 2800 cm^{-1} 'de alifatik C-H grubundan kaynaklanan gerilim bandı, alifatik C-N grupları için 1732 cm^{-1} 'de gerilme titreşiminin C=O (keton) gruplarından ve 1250 cm^{-1} 'de gerilmenin olduğunu gözlemlenmektedir (Kumar vd., 2013).

Çalışmamız sonucunda, etkin maddenin polimerler ile uyumlu olduğu, formülasyonun spektrumunda önemli bir değişiklik meydana gelmeden etkin maddenin karakteristik piklerinin gözlemlendiği ve striplerdeki diğer bileşenler ile etkileşim meydana gelmediği görülmektedir.

6. SONUÇ

Oral stripler, dil üzerine veya yanak boşluğuna yerleştirildiğinde hızla eriyen hidrofilik polimerler kullanılarak hazırlanan ince posta pulu boyutundaki formülasyonlardır. Nemli oral ortama maruz kaldıktan sonra oral strip hızla ıslanıp çözünür. Bu sebeple alerjik reaksiyonlar ve astım atakları gibi acil durumlarda, anında etki başlangıcı istendiğinde kullanımları büyük önem taşır.

Katı bir dozaj formunun yüksek stabilitesini ve sıvı ilaç formlarının kolay uygulanabilirliğini bir araya getirirlerken, sıvı formadaki ilaçların uygulanırkenki doz doğruluğunun sağlanması ve katı formadaki ilaçların boğulma korkusu yaşatma zorluğunun da üstesinden gelirler.

Oral strip formülasyonları; kolay uygulanabilir ve taşınabilir olduğu için hasta uyuncu yüksektir. Aynı zamanda uygulama için suyun gerekli olmaması sebebiyle hasta için kolay bir kullanım avantajına sahiptir. Bu sebeplerle pediatrik, geriatrik, disfajili, mukozitli hastalar için oldukça uygundur.

Oral strip formülasyonu için; strip oluşturan polimerler, tükürük uyarıcı maddeler, plastikleştiriciler, renklendirici maddeler, etkin madde, tatlandırıcı maddeler, aroma maddeleri, plastikleştiriciler, tükürük uyarıcılar gibi maddeler kullanılabilmektedir (Bala vd., 2013).

Deksketoprofen trometamol, NSAİİ'ler adı verilen bir ilaç grubunda yer almaktadır. Analjezik ve antiinflamatuvar etkisinden dolayı kullanılır. Vücutta prostaglandin üretiminde rol alan siklooksijenazı bloke ederek etkilerini gösterirler. Prostaglandinler yaralanma sırasında ya da bazı hastalıklara yanıt olarak üretilip; iltihaplanmaya ve ağrıya neden olabilirler. NSAİİ'ler siklooksijenazı bloke ederek prostaglandin üretimini engellerler. Böylece iltihaplanmayı ve ağrıyı azaltır (Trivedi ve Goyal, 2020).

Bu tez çalışmasında; deksketoprofen trometamol yüklü oral strip formülasyonları, solvent dökme yöntemi ile geliştirilmiş ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Hazırlanmış olan oral striplerin karakterizasyonları; fiziksel görünüm, ağırlık değişimi, kalınlık, şeffaflık, gerilme direnci, katlanma dayanıklılığı, nem içeriği, DSC analizi, FT-IR analizi, SEM çalışması ve içerik tekdüzeliği açısından değerlendirilmiştir.

Analitik validasyon çalışmaları, oral striplerin üretiminde kullanılan yöntemin tekrarlanabilir olduğunu ve strip özelliklerinde en az değişkenlikle en iyi kalitede formülasyon üretiminin sağlanabileceğini göstermiştir. İyi mekanik özelliklere sahip olan F7 formülasyonu, çalışmamızda en başarılı strip olarak seçilmiş olup çalışmalar bu formülasyon üzerinden devam etmiştir.

F7 formülasyonu için;

- Parçalanma süresi çalışmaları oral sribin 30 sn'den daha az sürede parçalanıp etki göstereceği sonucu elde edilmiştir. Bu da akut ağrı vakalarında paranteral ilaç uygulama zorluğunu ortadan kaldırmada önemli bir gelişme sağlamakta olduğunu göstermektedir.
- Yüzey pH değeri oral mukoza ile uyumlu bulunmuş olup, kalınlık açısından ise literatür çalışmalarıyla uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.
- Ağırlık değişimi değerlerinin SS'si çok düşük bulunduğu için stripler arasında ağırlık açısından tekdüzeliğin sağlandığı gözlemlenmiştir.
- Nem içeriği testi ile strip formülasyonunun nemli koşullar altındaki davranışını araştırmak için yapılmış olup sonuçların literatürler ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.
- İçerik tekdüzeliği ölçümleri strip içerisindeki etkin maddenin içeriğini gösterdiği için önemli bir parametredir. Çalışmamızda %85-115 aralığında bulunan değerler içerik tekdüzeliğinin ve homojenliğin sağlanmış olduğunu göstermektedir.
- Yüksek katlanma dayanıklılığı verileri ile iyi mekanik özellikte olduğu gözlemlenmiştir.
- DSC ve FT-IR analizleri ise strip içerisinde bulunan etkin madde ile yardımcı maddelerin etkileşiminin olup olmadığının gözlemlenmesi amacıyla yapılmış olup; sonuçta fiziksel ve kimyasal etkileşim gözlemlenmediği, maddelerin birbirleriyle uyumlu olduğu strip formülasyonu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak deksketoprofen trometamol yüklü oral strip formülasyonunun geliştirilmesi ve karakterize edilmesi ile:

- Hasta uyuncunun iyileştirilmesi,
- Artmış biyoyararlanım avantajı sayesinde terapötik alanlarda daha yüksek tedavi başarısının gözlemlenmesi,
- Hızlı etkinin sağlanması ile akut ağrı tedavinde yenilikçi bir formülasyonun geliştirilmesi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır.

KAYNAKÇA

- Al-Hammashi, F., Deiminiat, B., & Rounaghi, G. H. (2025). Development of solid-phase microextraction methods for determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Microchemical Journal*, 208, 112340. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.112340>
- Al-Mogherah, A. I., Ibrahim, M. A., & Hassan, M. A. (2020). Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28 (11), 1374–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.09.001>
- Amasya, G. (2008). *Ağız içi ülserlerinin tedavisinde kortikosteroid içeren mukoadhezif ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi* [Yüksek Lisans tezi, Ankara Üniversitesi] <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/75974>
- Aquino, G. D. A., Stopilha, L. S., Pedrosa, M. F. F., Santos, B. S., Egito, E. S. T., Oliveira, A. G., & Silva-Junior, A. A. (2011). Validation of quantitative analysis method for triamcinolone in ternary complexes by UV-Vis spectrophotometry. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(1), 35–40.
- Ayash, N., Jassim, Z. E., & Hameed, A. M. (2018). Preparation and characterization of lacidipine as an oral fast dissolving film. *Journal of Pharmacy Research*, 12, Article 324168264. <https://www.researchgate.net/publication/324168264>
- Aydın, O. N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2), 37-48
- Bala, R., Khanna, S., Pawar, P., & Arora, S. (2013). Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3(2), 67-76. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.114897>
- Banerjee, T., Ansari, V. A., Singh, S., Mahmood, T., & Akhtar, J. (2015). A review on fast dissolving films for buccal delivery of low dose drugs. *International Journal of Life Sciences and Review*, 1(4), 117–123. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJLSR.1\(4\).117-23](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJLSR.1(4).117-23)
- Bhikshapathi, D. V. R. N., Durga Madhuri, V., Rajesham, V. V., & Suthakaran, R. (2014). Preparation and evaluation of fast dissolving oral film containing Naratriptan HCl. *American Journal of PharmTech Research*, 4(2).
- Bhura, N., Sanghvi, K., Patel, U., Parmar, B., & Patel, D. (2012b). A review on fast dissolving film. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*, 3(1), 66–89.
- Bilal, M., Mahboob, H., Riaz, T., Jamshaid, M., Bashir, I., & Zulfiqar, S. (2016). Oral films: A comprehensive review. *International Current Pharmaceutical Journal*, 5(12). <http://www.icpjonline.com/documents/Vol5Issue12/03.pdf>
- Brune, K., & Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8, 105–118. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>

- Cilurzo, F., Cupone, I. E., Minghetti, P., Selmin, F., & Montanari, L. (2008). Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(3), 895–900. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.06.032>
- Deshmukh, M., Wadkar, H., & Nerkar, A. (2019). Current trends in pharmacy and pharmaceutical chemistry (Issue 1). *E-Current Science*. Retrieved from <http://e-currentscience.com/journal/e/CTPPC>
- Dharmadhikari, R. S., Dudhat, C. P., Shah, M. P., Parikh, D. C., Soniwala, M. M., Mori, D. D., & Shah, S. R. (2024). From concept to market: Evaluating the role of fast-dissolving strips in oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101, Article 106239. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106239>
- Dharmasthala, S., Shabaraya, A. R., Andrade, G. S., Shriram, R. G., Hebbar, S., & Dubey, A. (2019). Fast dissolving oral film of piroxicam: Solubility enhancement by forming an inclusion complex with β -cyclodextrin, formulation and evaluation. *Journal of Young Pharmacists*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.5530/jyp.2019.11.1>
- Dinge, A., & Nagarsenker, M. (2008). Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity. *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 349–356. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9047-7>
- Dixit, R. P., & Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, 139(2), 94–107. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.06.014>
- Gandhi, N. V., Deokate, U. A., & Angadi, S. S. (2021). Formulation, optimization and evaluation of nanoparticulate oral fast dissolving film dosage form of nitrendipine. *AAPS PharmSciTech*, 22(6). <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02100-z>
- Ghodake, P. P., & Karande, K. (2013). Mouth dissolving films: Innovative vehicle for oral drug delivery. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 45. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/260171380>
- Jaiswal, H. (2014). Oral strip technology: A review. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 2(2).
- Jaiswal, N., Kshirsagar, T., Chavan, G., Zambre, K., Ramkrushna, S., & Dinesh, D. (2021). Formulation & evaluation of fast dissolving oral film. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 10, 503. <https://doi.org/10.20959/wjpr20219-21096>
- Karthik, D. R., Keerthy, H. S., & Yadav, R. P. (2021). A review on fast dissolving oral films. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(3), 122–128. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v9i3.969>
- Keshari, A., Kumar Sharma, P., & Parvez, D. (2014). Fast dissolving oral film: A novel and innovative drug delivery system. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(03), 92-95.

- Ketul, P., Patel, K. R., Patel, M. R., & Patel, N. M. (2013). Fast dissolving films: A novel approach to oral drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1.
- Kumar, A., Kumar Sharma, P., & Ali, A. (2013). HPMC/CMC based fast dissolvable oral films of an anxiolytic: In vitro drug release and texture analysis. *International Journal of Drug Delivery*, 5.
- Latif, R., & Ashfaq, M. (2019). Formulation development and evaluation of fast dissolving oral films of alprazolam. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 21(43), 1–20. <https://doi.org/10.9734/jamps/2019/v21i430142>
- Mandeep, K., Rana, A. C., & Nimrata, S. (2013). Fast dissolving films: An innovative drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2(1), 14–24.
- Mostafa, D. (2018). Fast dissolving oral film: overview. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 5(8), 86-101
- Mushtaque, M., Muhammad, I. N., Hassan, S. M. F., Ali, A., & Masood, R. (2020). Development and pharmaceutical evaluation of oral fast dissolving thin film of escitalopram: A patient friendly dosage form. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(1), 183–189. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2020.33.1.REG.183-189.1>
- Nautiyal, U., & Saini, M. (2023). Fast dissolving buccal film: A comprehensive review. *Asian Pacific Journal of Nursing and Health Sciences*, 6(1), 11–22.
- Özakar, E., Sevinç-Özakar, R., & Yılmaz, B. (2023). Preparation, characterization, and evaluation of cytotoxicity of fast dissolving hydrogel based oral thin films containing pregabalin and methylcobalamin. *Gels*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/gels9020147>
- Özakar, R. S., & Özakar, E. (2021). Current overview of oral thin films. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 111–121. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.76390>
- Özbudak, H., Ünal, A. Z., & Sabuncuoğlu, S. (2016). Gebelikte non-steroidal antiinflatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20(2), 64–71. <https://doi.org/10.12991/mpj.20162059818>
- Özcan Bülbül, E., Yıldız Peköz, A., & Özsoy, Y. (2019). New dosage forms: Oral films. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 8(3), 171–184. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2019-70648>
- Öztürk, A. (2017). *Deksketoprofen trometamol yüklü kontrollü salım gösteren nanoboyutta ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmesi ve in vitro/in vivo değerlendirilmesi* [Doktora tezi, Anadolu Üniversitesi]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/328502>
- Padamwar, P. A., & Phasate, P. P. (2015). Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of bisoprolol fumarate. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(01), 135-142

- Patil, J. S., Deokar, A. B., Vilegave, K. V., Morani, D. O., & Dhadde, S. B. (2016). Design, evaluation and characterization of rapidly dissolving oral strips of metoprolol succinate. *Journal of Pharmaceutical Analytical Insights*, 1(2). <https://doi.org/10.16966/2471-8122.107>
- Prabhu, S. C., Parsekar, S. D., Shetty, A., Monteiro, S. S., Azharuddin, M., & Shabaraya, A. R. (2014). A review on fast dissolving sublingual films for systemic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*. 3(2), 501-511
- Radhakisan, U. R., Chavan, V., & Tribhuvan, N. (2012). Mouth dissolving film and their patent: An overview. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(9), 39–42
- Rossi, S., Sandri, G., & Caramella, C. M. (2005). Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discovery Today: Technologies*, 2(1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2005.05.018>
- Rubilar, J. F., Zúñiga, R. N., Osorio, F., & Pedreschi, F. (2015). Physical properties of emulsion-based hydroxypropyl methylcellulose/whey protein isolate (HPMC/WPI) edible films. *Carbohydrate Polymers*, 123, 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.010>
- Shah, K. A., Li, G., Song, L., Gao, B., Huang, L., Luan, D., Iqbal, H., Cao, Q., Menaa, F., Lee, B. J., Alnasser, S. M., Alshahrani, S. M., & Cui, J. (2022). Rizatriptan-loaded oral fast dissolving films: Design and characterizations. *Pharmaceutics*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122687>
- Sharma, S., Goyal, S., & Chauhan, K. (2018). A review on analytical method development and validation. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(6), 8–15. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i6.28279>
- Sowjanya, J. N., & Rao, P. R. (2023). Development, optimization, and in vitro evaluation of novel fast dissolving oral films (FDOFs) of Uncaria tomentosa extract to treat osteoarthritis. *Heliyon*, 9(3), Article e14292. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14292>
- Trivedi, D., & Goyal, A. (2020). Formulation and evaluation of transdermal patches containing dexketoprofen trometamol. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 7(2), 87–97. <https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2020.014>
- Venkateswarlu, K. (2016). Preparation and evaluation of fast dissolving buccal thin films of bufotenin. *Journal of In Silico & In Vitro Pharmacology*, 2(4). <https://doi.org/10.21767/2469-6692.100013>
- Vishvakarma, P. (2018). Design and development of montelukast sodium fast dissolving films for better therapeutic efficacy. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 63(2). 3988-3993 <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-97072018000203988>
- Walczak, J.-S. (2011). Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Management*, 1(5), 409–416. <https://doi.org/10.2217/pmt.11.42>

- Yalçinkaya, K. (2024) *İndometazin içeren nanopartiküllerin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/54294>
- Yenilmez, E., Öztürk, A. A., & Başaran, E. (2023). Preparation and in vitro, ex vivo evaluation of benzydamine hydrochloride loaded fast dissolving oral strip formulations: Treatment of oral mucositis due to side effects of chemotherapy and radiotherapy. *Letters in Drug Design & Discovery*, 20(8), 1147–1157. <https://doi.org/10.2174/1570180820666230207122755>
- Yu, H., Huang, T., Lu, W. W., Tong, L., & Chen, D. (2022). Osteoarthritis pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/ijms23094642>



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad-Soyad : Başak ÇOT

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmiş

2024- Halen, Dünyagöz Hastanesi (Ankara) – Sorumlu Eczacı

2024-2024, Drog-san İlaçları (Ankara)- Ruhsatlandırma Uzmanı

2023-2025, Anadolu Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans Programı

2023-2024, Lokman Hekim Akay Hastanesi (Ankara) – Sorumlu Eczacı

2022-2023, Elif Ulutaş Eczanesi (Ankara) – Yardımcı Eczacı

2021-2022, Aylin Eczanesi (Ankara) - İkinci Eczacı

2016-2021, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans

2011-2015, ÇEAŞ Anadolu Lisesi (Adana)