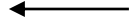


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ETODOLAK İÇEREN YENİ TOPİKAL
FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ
VE İN VİTRO KARAKTERİZASYONU ÇALIŞMALARI**

NARGİZ BATIYEVA

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MERYEM SEDEF ERDAL**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI/
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Farmasötik Teknoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Nargiz Batıyeva tarafından Doç.Dr. M. Sedef ERDAL'ın danışmanlığında hazırlanan "ETODOLAK İÇEREN YENİ TOPİKAL FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE İN VITRO KARAKTERİZASYONU ÇALIŞMALARI" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 18/09/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Doç.Dr. M.Sedef ERDAL
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Jüri-Danışman

Doç.Dr. M. Sedef ERDAL
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç.Dr. Meltem Ocak DEMİRCİ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi İmren ESENTÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

BEYAN

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

Nargız Batıyeva



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam zamanı tezimin yönetilmesi ve çalışmalarımın yönlendirilmesinde her zaman gösterdiği yakın ilgiden dolayı, manevi desteğini her zaman hissettiğim, güleryüzünü esirgemeyen sevgili danışman hocam Sayın **Doç. Dr. M. Sedef Erdala'a;**

Yardım ve desteklerinden dolayı Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Yıldız Özsoy Erginer'e;**

Tez çalışmam sırasında her zaman yanımda olan, yol gösteren ve manevi desteğini her zaman hissettiğim, güleryüzü ve ilgisinden dolayı sevgili hocam Sayın **Arş.Gör. Aslı Gürbüz'e;**

Çalışmalarım sırasında bana olan destek ve yardımlarından dolayı yüksek lisans arkadaşlarıma ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili arkadaşlarım **Rafael ve Ulvi' ye**

Her zaman beni hem maddi hem de uzakta olsam da tüm zor anlarımda manevi olarak destekleyen sevgili **AİLEME** teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 36448

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	3
İTHAF.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLolar LİSTESİ.....	10
ŞEKİLLER LİSTESİ	15
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	20
ÖZET	21
ABSTRACT.....	22
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	23
2. GENEL BİLGİLER	24
2.1. Deri Hakkında Genel Bilgiler	24
2.1.1. Derinin Yapısı ve Özellikleri	24
2.1.2. Derinin Tabakaları	24
2.1.2.1. Dermis	24
2.1.2.2. Epidermis	25
2.1.3. Deriden Geçiş.....	27
2.1.3.1. Deriden Geçiş Yolları	27
2.1.3.2. Deriden Geçiş Etkileyen Faktörler.....	28
2.2. Emülsiyonlar Hakkında Genel Bilgiler.....	28
2.2.1. Yüzey Etken Madde ve Hidrofilik-Lipofilik Denge (HLB) Değeri	29
2.2.2. Emülsiyonların Uygulama Yolları ve Avantajları	30
2.3. Jeller Hakkında Genel Bilgiler.....	30
2.3.1. Jellerin Tanımı ve Özellikleri	30
2.3.2. Jellerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler	31
2.3.3. Emüljeller.....	33
2.4. Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar (NSAI)	34
2.5. Etodolak Hakkında Genel Bilgiler.....	35
2.5.1. Etodolak'ın Tanımı ve Özellikleri	35
2.5.2. Etodolak İçeren Preparatlar.....	36

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Gereçler.....	37
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.1.2. Kullanılan Aletler ve Malzemeler	38
3.1.2.1. Kullanılan Aletler.....	38
3.1.2.2. Kullanılan Malzemeler	38
3.2. Yöntem.....	39
3.2.1. Etodolak'ın Miktar Tayini Yöntemi	39
3.2.2. Etodolak'ın Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	39
3.2.2.1. Doğrusallık.....	39
3.2.2.2. Kesinlik	40
3.2.2.3. Doğruluk	40
3.2.2.4. Seçicilik.....	41
3.2.2.5. Teşhis Limiti ve Miktar Tayini Limiti	42
3.2.2.6. Numunelerin Stabilitesi.....	42
3.2.3. Çözünürlük Çalışmaları	42
3.2.3.1. Etkin Maddenin Formülasyon Bileşenlerindeki Çözünürlük Çalışmaları	42
3.2.3.2. Etkin Maddenin Çözünme Ortamlarındaki Çözünürlük Çalışmaları.....	43
3.2.4. Ön Formülasyon Çalışmaları	44
3.2.5. Emüljel Formülasyonların Hazırlanması ve Optimizasyonu	45
3.2.5.1. Emülsiyon Fazının Hazırlanması	45
3.2.5.2. Jel Fazının Hazırlanması	46
3.2.5.3. Emüljellerin Hazırlanması	46
3.2.6. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	46
3.2.6.1. Fiziksel Görünüş	46
3.2.6.2. Mikroskopik analiz.....	46
3.2.6.3. pH Ölçümleri.....	46
3.2.6.4. Reoloji ve Viskozite tayini.....	47
3.2.6.4.1. Kayma Gerilimi ve Kayma Hızı Testleri	47
3.2.6.4.2. Osilasyon Testleri.....	47
3.2.6.5. Emülsiyon ve Emüljelerde Etkin Madde Miktar Tayini.....	47
3.2.6.6. Emüljellerin Mekanik Özelliklerinin Tayini.....	47
3.2.6.6.1. Emüljellerin Sertliği	48

3.2.6.6.2. Emüljellerin Adezifliği.....	48
3.2.6.6.3. Emüljellerin Kohezifliği.....	48
3.2.6.7. Emüljellerin Yayılabilirliğinin Tayini.....	49
3.2.7. Stabilite Çalışmaları.....	49
3.2.8. <i>İn vitro</i> Salım Çalışmaları	49
3.2.9. Kinetik Parametrelerin Hesaplanması.....	50
3.2.10. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Etodolak'ın Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	51
4.1.1. Doğrusallık.....	51
4.1.2. Kesinlik.....	53
4.1.3. Doğruluk	54
4.1.4. Seçicilik.....	57
4.1.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)	57
4.1.6. Numunelerin Stabilesi.....	57
4.2. Çözünürlük Çalışmaları	58
4.2.1. Etkin Maddenin Formülasyon Bileşenlerindeki Çözünürlük Çalışmaları	58
4.2.2. Etkin Maddenin Çözünme Ortamlarındaki Çözünürlük Çalışmaları.....	59
4.3. Ön Formülasyon Çalışmaları	60
4.4. Emüljel Formülasyonlarının Hazırlanması ve Optimizasyonu.....	61
4.4.1. Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması	61
4.4.2. Jel Formülasyonlarının Hazırlanması	61
4.4.3. Emüljel Formülasyonlarının Hazırlanması	62
4.5. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	64
4.5.1. Fiziksel Görünüş	64
4.5.2. Mikroskopik Analiz	65
4.5.3. pH Ölçümleri.....	66
4.5.4. Reoloji ve Viskozite Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	67
4.5.4.1. Kayma Gerilimi ve Kayma Hızı Testleri	67
4.5.4.2. Osilasyon Testleri.....	84
4.5.5. Emülsiyon ve Emüljelerde Etkin Madde Miktar Tayini.....	91
4.5.6. Emüljellerin Mekanik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	92
4.5.7. Emüljellerin Yayılabilirliğinin Değerlendirilmesi	95

4.6. Stabilit� Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	98
4.7. <i>�n Vitro</i> Salım Çalışmalarının Değerlendirilmesi	108
4.8. Kinetik Parametrelerin Hesaplanması.....	114
5. TARTIŞMA	116
KAYNAKLAR	121
PATENT HAKKI İZNİ	126
�NTİHAL RAPORU �LK SAYFASI.....	127
�ZGEÇMİŐ	128



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Deriden geçişi etkileyen faktörler	28
Tablo 2-2: Jel formülasyonlarında kullanılan polimer oranları	32
Tablo 2-3: Etodolak içeren oral preparatlar	36
Tablo 3-1: Etodolak'ın plasebo formülleri	41
Tablo 3-2: Çözünürlük çalışmasında kullanılan yardımcı maddeler	43
Tablo 3-3: Reseptör faz için çözünürlük çalışmasında kullanılan yardımcı maddeler...	44
Tablo 3-4: Ön formülasyon çalışmalarında kullanılan maddeler	45
Tablo 3-5: Ön formülasyon çalışmalarında jelleştirici olarak kullanılan maddeler	45
Tablo 4-1: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasına ait bulgular	51
Tablo 4-2: Asetonitril kullanılan doğrusallık çalışmasında elde edilen R^2 ve doğru denklemi.....	52
Tablo 4-3: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasına ait bulgular	52
Tablo 4-4: Reseptör faz kullanılan doğrusallık çalışmasında elde edilen R^2 ve doğru denklemi:	53
Tablo 4-5: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin gün içi kesinlik çalışması bulguları	53
Tablo 4-6: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin gün içi kesinlik çalışması bulguları	53
Tablo 4-7: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin günler arası kesinlik çalışması bulguları	54
Tablo 4-8: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin günler arası kesinlik çalışması bulguları	54
Tablo 4-9: Plasebo 1 formülasyonu için asetonitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	54
Tablo 4-10: Plasebo 2 formülasyonu için asetonitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	55
Tablo 4-11: Plasebo 3 formülasyonu için asetonitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	55

Tablo 4-12: Plasebo 4 formülasyonu için asetonitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	55
Tablo 4-13: Plasebo 5 formülasyonu için asetonitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	55
Tablo 4-14: Plasebo 1 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	56
Tablo 4-15: Plasebo 2 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	56
Tablo 4-16: Plasebo 3 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	56
Tablo 4-17: Plasebo 4 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	56
Tablo 4-18: Plasebo 5 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları.....	57
Tablo 4-19: ACN ile hazırlanmış çözeltilerin stabilitesine ait bulgular	58
Tablo 4-20: Reseptör faz ile hazırlanmış çözeltilerin stabilitesine ait bulgular	58
Tablo 4-21: Etodolak'ın yardımcı maddelerdeki çözünürlük bulguları	59
Tablo 4-22: Etodolak'ın çözünme ortamlarındaki çözünürlük bulguları	60
Tablo 4-23: Seçilen optimum emülsiyon formülasyonları (100 g).....	61
Tablo 4-24: Emüljel formülasyonlarında kullanılacak olan jelleştirici ajan ve miktarları	62
Tablo 4-25: Jelleştirici ajan olarak Karbopol kullanılan formülasyonlar	63
Tablo 4-26: Jelleştirici ajan olarak sodyum aljinat kullanılan formülasyonlar	64
Tablo 4-27: Seçilmiş emülsiyonların pH değerlerine ait bulgular.....	66
Tablo 4-28: Jelleştirici ajan olarak Karbopol kullanılan emüljel formülasyonlarının pH değerlerine ait bulgular	67
Tablo 4-29: Jelleştirici ajan olarak sodyum aljinat kullanılan emüljel formülasyonlarının pH değerlerine ait bulgular	67
Tablo 4-30: MT20-PD-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	68
Tablo 4-31: MT20-PD-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	69

Tablo 4-32: MT20-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	69
Tablo 4-33: MT20-S-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	70
Tablo 4-34: MT20-S-3 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	71
Tablo 4-35: MT80-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	71
Tablo 4-36: MT20-C kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	72
Tablo 4-37: MT80-C kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	73
Tablo 4-38: MT20-PD-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	73
Tablo 4-39: MT20-PD-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	74
Tablo 4-40: MT20-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	75
Tablo 4-41: MT20-S-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	75
Tablo 4-42: MT20-S-3-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	76
Tablo 4-43: MT80-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	77
Tablo 4-44: MT20-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	77
Tablo 4-45: MT80-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	78
Tablo 4-46: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	79
Tablo 4-47: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	79

Tablo 4-48: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	80
Tablo 4-49: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	81
Tablo 4-50: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	81
Tablo 4-51: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	82
Tablo 4-52: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	83
Tablo 4-53: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri	83
Tablo 4-54: Karbopol emüljel formülasyonlarına ait osilasyon test bulguları	87
Tablo 4-55: Sodyum aljinat emüljel formülasyonlarının osilasyon test bulguları.....	90
Tablo 4-56: Seçilmiş emülsiyon formülasyonlarının etkin madde miktar tayini sonuçları	91
Tablo 4-57: Seçilmiş sodyum aljinat emüljel formülasyonlarının etkin madde miktar tayini sonuçları.....	91
Tablo 4-58: Seçilmiş Karbopol emüljel formülasyonlarının etkin madde miktar tayini sonuçları.....	92
Tablo 4-59: Karbopol emüljel formülasyonlarının mekanik özelliklerine ait bulgular..	95
Tablo 4-60: Karbopol emüljel formülasyonlarının yayılabilirlik değerleri (mJ).....	98
Tablo 4-61: Karbopol emüljel formülasyonlarının 3 aylık pH değerleri.....	99
Tablo 4-62: Karbopol emüljel formülasyonlarının 3 aylık etkin madde miktar tayini değerleri	99
Tablo 4-63: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	100
Tablo 4-64: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	101
Tablo 4-65: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	102
Tablo 4-66: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	103

Tablo 4-67: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	104
Tablo 4-68: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	105
Tablo 4-69: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	106
Tablo 4-70: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri	107
Tablo 4-71: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	108
Tablo 4-72: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	109
Tablo 4-73: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> salım çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	110
Tablo 4-74: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	110
Tablo 4-75: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	111
Tablo 4-76: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	112
Tablo 4-77: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	112
Tablo 4-78: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	113
Tablo 4-79: Karbopol emüljel formülasyonlarına ait salım kinetiği parametreleri	114

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Derinin tabakaları	24
Şekil 2-2: Epidermisin tabakaları	26
Şekil 2-3: Deriden geçiş yolları	27
Şekil 2-4: Emülsiyon tipleri: su içinde yağ (Y/S) ve yağ içinde su (S/Y)	29
Şekil 2-5: Etodolak'ın kimyasal yapısı	35
Şekil 3-1: Jel formülasyonlarının genel TPA grafiği görünümü	49
Şekil 4-1: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisi	51
Şekil 4-2: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisi	52
Şekil 4-3: Emülsiyon (MT20-PD-1) ve Karbopol emüljel (MT20-PD-1-C) formülasyonunun görünümü	65
Şekil 4-4: Emülsiyon (MT20-PD-1) formülasyonunun mikroskopik görünümü	65
Şekil 4-5: Karbopol emüljel (MT20-PD-1-C) formülasyonunun mikroskopik görünümü	66
Şekil 4-6: MT20-PD-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	68
Şekil 4-7: MT20-PD-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	69
Şekil 4-8: MT20-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	70
Şekil 4-9: MT20-S-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	70
Şekil 4-10: MT20-S-3 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	71
Şekil 4-11: MT80-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	72
Şekil 4-12: MT20-C kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	72
Şekil 4-13: MT80-C kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	73

Şekil 4-14: MT20-PD-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	74
Şekil 4-15: MT20-PD-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	74
Şekil 4-16: MT20-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	75
Şekil 4-17: MT20-S-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	76
Şekil 4-18: MT20-S-3-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	76
Şekil 4-19: MT80-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	77
Şekil 4-20: MT20-C-SA emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	78
Şekil 4-21: MT80-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	78
Şekil 4-22: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	79
Şekil 4-23: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	80
Şekil 4-24: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	80
Şekil 4-25: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	81
Şekil 4-26: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	82
Şekil 4-27: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	82
Şekil 4-28: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	83
Şekil 4-29: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi	84
Şekil 4-30: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.	84
Şekil 4-31: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.	85
Şekil 4-32: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.	85
Şekil 4-33: MT20-S-2 -C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.	86

Şekil 4-34: MT20-S-3-C emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.....	86
Şekil 4-35: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü....	86
Şekil 4-36: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.....	87
Şekil 4-37: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü.....	87
Şekil 4-38: MT20-PD-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü	88
Şekil 4-39: MT20-PD-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü	88
Şekil 4-40: MT20-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü .	88
Şekil 4-41: MT20-S-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü .	89
Şekil 4-42: MT20-S-3-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü .	89
Şekil 4-43: MT80-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü .	89
Şekil 4-44: MT20-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü	90
Şekil 4-45: MT80-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü	90
Şekil 4-46: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği.....	92
Şekil 4-47: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği.....	93
Şekil 4-48: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği.....	93
Şekil 4-49: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği.....	93
Şekil 4-50: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği.....	94
Şekil 4-51: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği.....	94
Şekil 4-52: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği	94
Şekil 4-53: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği	94
Şekil 4-54: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	95
Şekil 4-55: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	96
Şekil 4-56: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	96
Şekil 4-57: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	96
Şekil 4-58: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	97
Şekil 4-59: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	97
Şekil 4-60: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	97
Şekil 4-61: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği	98
Şekil 4-62: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği.....	100

Şekil 4-63: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	101
Şekil 4-64: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	101
Şekil 4-65: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	102
Şekil 4-66: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	102
Şekil 4-67: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	103
Şekil 4-68: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	103
Şekil 4-69: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	104
Şekil 4-70: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	104
Şekil 4-71: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	105
Şekil 4-72: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	105
Şekil 4-73: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	106
Şekil 4-74: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	106
Şekil 4-75: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	107
Şekil 4-76: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği	107
Şekil 4-77: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği	108
Şekil 4-78: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili	109
Şekil 4-79: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili	109

Şekil 4-80: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> salım çalışmasına ait salım profili.....	110
Şekil 4-81: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili.....	111
Şekil 4-82: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili.....	111
Şekil 4-83: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili.....	112
Şekil 4-84: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili.....	113
Şekil 4-85: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun <i>in vitro</i> geçiş çalışmasına ait salım profili.....	113
Şekil 4-86: Karbopol emüljel formülasyonlarından serbestleşen kümülatif etodolak miktarı.....	114

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACN: Asetonitril

COX: Siklooksijenaz

C: Karbopol 980 NF

GI: Gastrointestinal

HLB: Hidrofilik-Lipofilik denge

IPM: İzopropil Miristat

MTL: Miktar Tayin Limiti (LOD)

NSAI İlaçlar: Steroid yapıda olmayan antienflamatuvar ilaçlar

Ort: Ortalama

PBS: Fosfat Tamponu

PG: Propilen glikol

rpm: Dakikadaki Dönüş Sayısı

r^2 : Determinasyon Katsayısı

RSD: Bağlı Standart Sapma

SA: Sodyum aljinat

S/Y: Yağ İçinde Su

SD: Standart Sapma

TL: Teşhis Limiti (LOQ)

UV: Ultraviyole Spektrumu

Y/S: Su İçinde Yağ

ÖZET

Batıyeva, N (2020). Etodolak içeren yeni topikal formülasyonların geliştirilmesi ve in vitro karakterizasyonu çalışmaları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Abd. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Steroid yapıda olmayan antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, romatoid artrit, osteoartrit, tendonit, burkulma ve incinme gibi akut ve kronik kas ve iskelet sistemi hastalıklarında sıklıkla tercih edilmektedir. Oral yol kullanılarak sistemik etki hedeflendiğinde NSAİ ilaçların, dispepsiden mide kanaması kadar ciddi gastrointestinal yan etkilere yol açtığı bilinmektedir. Etodolak düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite özellikleri gösteren BCS sınıf II'ye ait NSAİ bir ilaçtır. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi etodolak'ın en yaygın görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Farklı NSAİ ilaçların sistemik yan etkilerini ortadan kaldıran ve lokal etki sağlayan topikal jel, krem ve merhem şeklinde farmasötik preparatları bulunmaktadır.

Topikal uygulanan ilaçların derinin hedef bölgesinde birikimi açısından stratum corneum en önemli bariyerdir. Topikal olarak uygulanan dozaj formlarından, öncelikle molekülün formülasyondan serbestleşerek derinin stratum corneum tabakasına difüze olması ve sonra epidermise ulaşabilmesi istenir. Topikal dozaj formları kullanılan formülasyonun tipi ve temel bileşimleri etken maddenin dermal ve transdermal yolla taşınmasını ve terapötik etkinliğini belirlemektedir. Tedavi açısından önemli olan bu durum, formülasyonun temel bileşimi ve fizikokimyasal özellikleri ile değişmektedir.

Emüljeller kullanım amacına bağlı olarak su içinde yağ veya yağ içinde su tipi emülsiyonların bir jel yapıcı ajan kullanılarak jelleştirilmesi ile elde edilen bifazik yarı katı sistemlerdir. Emüljellerin hem emülsiyon hem de jel özelliklerine sahip olması bu sistemlerin çift kontrollü salım özelliği göstermesini sağlar. Hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların çözünmesini sağlaması ve iyi termodinamik stabiliteye sahip olması gibi avantajları söz konusudur. Bu nedenle suda çözünürlüğü oldukça düşük olan etodolak'ın topikal formülasyonları hazırlanmak istendiğinde emüljel formülasyonları önemli bir avantaj sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasının amacı; fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri nedeni ile uygun özelliklere sahip bir molekül olan etodolak'ın, yan etkilerin azaltılması ve hasta uyuncunun artırılması açısından topikal uygulamaya yönelik emüljel formülasyonlarını geliştirmek ve farklı penetrasyon artırıcı maddeler kullanarak hazırlanan emüljel formülasyonlarının in vitro karakterizasyonunu değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: NSAİ ilaçlar, Emüljel, Etodolak, in vitro salım, topikal

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 36448

ABSTRACT

Batiyeva, N (2020). Preparation of new topical formulations containing etodolac and in vitro characterization studies. Istanbul University Institute of Health Sciences, Pharmaceutical Technology Program. Master Thesis. Istanbul.

Non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) drugs are frequently preferred in acute and chronic musculoskeletal diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, tendonitis, sprains and strains. When systemic effects are targeted using the oral route, NSAIDs are known to cause serious gastrointestinal side effects such as dyspepsia and stomach bleeding. Etodolac is a BCS class II NSAID drug with low solubility and high permeability properties. As with other NSAIDs, the most common side effect of etodolac is on the gastrointestinal system. There are pharmaceutical preparations in the form of topical gels, creams and ointments that eliminate the systemic side effects of NSAIDs and provide local effects.

The stratum corneum is the most important barrier in terms of accumulation of topically applied drugs in the target area of the skin. In topically applied dosage forms, it is desired that the molecule first be released from the formulation and diffuse into the stratum corneum layer of the skin and then reach the epidermis. Topical dosage forms determine the dermal and transdermal delivery and therapeutic efficacy of the active substance by the type of formulation used and its basic composition. This therapeutic aspect changes with the basic composition and physicochemical properties of the formulation.

Emulsions are biphasic semi-solid systems obtained by gelling oil-in-water or water-in-oil emulsions using a gel forming agent, depending on the intended use. The fact that emulsions have both emulsion and gel properties enables these systems to exhibit double-controlled release properties. It has advantages such as dissolution of both hydrophilic and hydrophobic drugs and good thermodynamic stability. Therefore, when it is desired to prepare topical formulations of etodolac, which has a very low water solubility, emulsion formulations will provide an important advantage. The purpose of this thesis is; To improve the topical application emulsion formulations of etodolac, which is a molecule with suitable properties due to its physicochemical and pharmacological properties, to reduce side effects and increase patient compliance, and to evaluate in vitro characterization of emulsion formulations prepared using different penetration enhancing substances.

Keywords: NSAID drugs, emulgel, etodolac, in vitro release, topical.

This work was supported by the Scientific Research Projects Unit of Istanbul University. Project No: 36448

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Emüljeller, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların uygulanmasında kullanılan ve su içinde yağ veya yağ içinde su tipi bir emülsiyonun, polimerlerin kullanılması ile jelleştirilmesi sonucunda elde edilen preparatlardır. Topikal yol ile deriye uygulanmak için hazırlanan emüljel formülasyonlarının, deri ile temas sürelerinin uzun olması, yağlı his bırakmamaları, kolay uygulanmaları, raf ömrü stabilitelerinin yüksek olması ve üretim maliyetlerinin yüksek olmaması gibi avantajları da söz konusudur (Khullar ve ark. 2012; Mohamed 2004).

Etodolak, lipofilik karakterde olan, pratikte suda çözünmeyen, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler gösteren, indol türevi nonsteroidal antienflamatuvar bir ilaçtır. Diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar gibi, etodolak da siklo-oksijenaz seviyesinde prostaglandin sentezinin bir inhibitörüdür. 1985'den beri kullanılan etodolak, enflamasyonlu dokuda prostaglandin sentezini inhibe eder (Lynch, ve Brogden 1986; Strickmann ve Blaschke 2001). Günümüzde, tedavide oral yol ile osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve akut gut artritinin belirti ve bulguların tedavisi ile, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif (ameliyat sonrası) ağrı, dismenore (ağrılı adet görme) gibi kısa ve uzun dönem ağrı tedavisinde endikedir. Etodolak da diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar gibi GI sistem açısından risk taşıyan bir ilaçtır. Literatürde etodolak ile hazırlanmış ve topikal uygulamaya yönelik olan lipozom ve etozom (Madhavi ve ark., 2019), niozomal jel (Shilakari ve ark., 2016) ve terpen içeren hidrofilik jel (Taş ve ark., 2007) çalışmaları bulunmakla birlikte, emüljel formülasyonuna rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasının amacı, oral yol ile yaygın kullanımı bulunan etodolak etkin maddesinin topikal uygulamaya yönelik emüljel formülasyonlarının geliştirilmesi, fizikokimyasal karakterizasyonu ve optimize edilmiş, stabil emüljel formülasyonlarından etodolak salımının in vitro koşullarda incelenmesi olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri Hakkında Genel Bilgiler

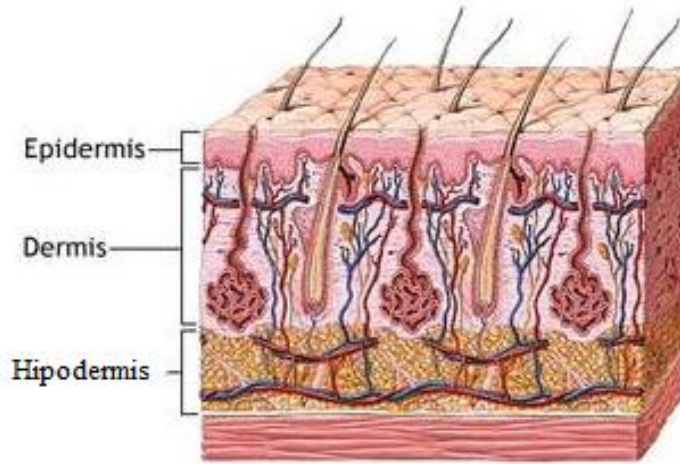
2.1.1. Derinin Yapısı ve Özellikleri

Deri, insan vücudunda dışarıdan gelebilecek fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı koruma ve vücuttan endojen su kaybının düzenlenmesi işlevlerini yerine getiren, yaklaşık 2m² alana sahip organımızdır. Deri aynı zamanda duyu organıdır, D vitamini sentezinde ve vücudun sıcaklık regülasyonunda da önemli bir rol oynar. Derinin kalınlığı vücut bölgesine göre 0.5-3 mm arasında değişirken, sağlıklı deride pH değeri 4-6 arasında bulunmaktadır (Lawton 2007; Yadav ve ark. 2019).

2.1.2. Derinin Tabakaları

İnsan derisi epidermis ve dermis olarak iki ana tabakadan meydana gelir. Dermisin altında ise hipodermis (subkütan tabaka) yer alır (Şekil 2-1). (Lawton 2007). Hipodermis, subkütan yağdan oluşan, vücudu fiziksel şoka karşı destekleyerek iç organlara mekanik koruma sağlayan kısımdır (Lau ve ark.2015; Walters ve Roberts 2002).

Şekil 2-1: Derinin tabakaları (Kolarsick ve ark.2011)



2.1.2.1. Dermis

Dermis tabakası, epidermis tabakası ile deri altı yağ dokusu (hipodermis) arasında bulunur ve epidermise dermal-epidermal ara yüzey adı verilen bir yapı ile bağlıdır.

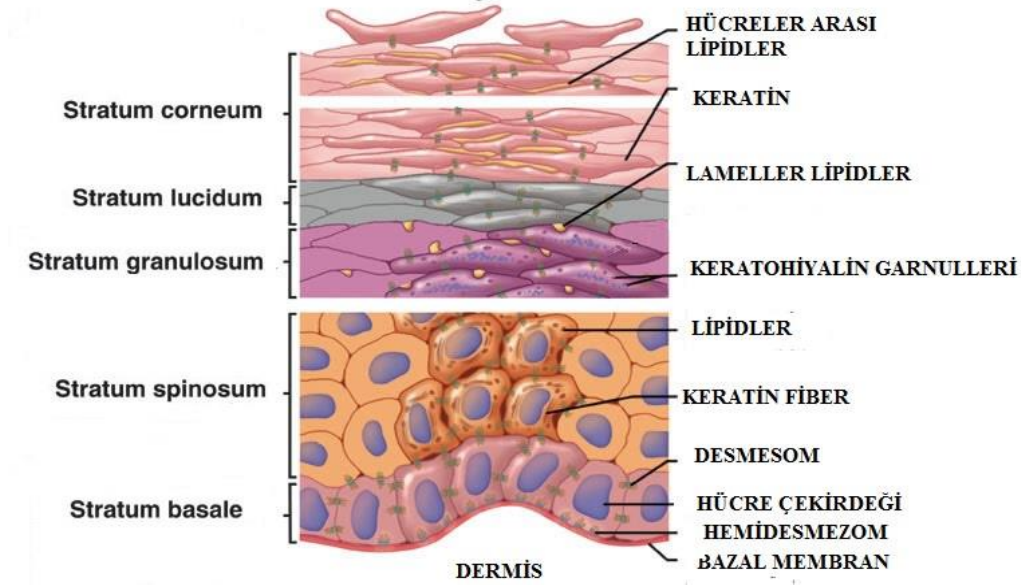
Dermal-epidermal arayüzey, epidermise mekanik destek sağlarken, kısmen de dermis ve epidermis arasında hücreler ve büyük moleküllere karşı engel görevi görür. İnsanda tüm dermis kütlesi vücut ağırlığının yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Dermis derin yapıları mekanik hasardan korur, vaskularizasyonu sayesinde epidermise ihtiyacı olan besin maddelerini sağlar, deriye dayanıklılık, elastisite ve yumuşaklık verir.

Dermis, 3 boyutlu matriks yapıda fibröz proteinlerin (kolajen, elastin), amorf ve jel yapıda bir ara madde (glikozaminoglikan) içine yerleştiği esnek ve viskoelastik bir oluşumdur. Kan damarları, sinirler ve lenf damarları bu fibröz matriks içinde dağılmıştır. Dermis tabakasında ter bezi ve pilosebace ünite gibi deri ekleri de yer alır. Dermis; ince kolajen fibriller ve geniş interfibriler boşlukların oluşturduğu “papiller tabaka” ve altta kalın kolajen demetler ve daha dar interfibriler boşluktan oluşan “retiküler tabaka” olmak üzere iki bölümdür (Agarwal ve ark.2011; Benson ve Watkinson 2012; Butcher ve White 2005).

2.1.2.2. Epidermis

Epidermis derinin çevre ile doğrudan temas eden en dış tabakasıdır. Yapısında melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri yer almaktadır. Kalınlığı 150-180 µm arasında değişen epidermis, 5 farklı tabakadan meydana gelmiştir. Bu tabakalar, dıştan içe doğru sırası ile *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* ve *stratum basale*'dir (Şekil 2-2) (Visscher ve Narendran 2014; Walters ve ark. 2002).

Şekil 2-2: Epiderminin tabakaları (Visscher ve Narendran 2014)



Epiderminin en altta yer alan tabakası **Stratum basale** (*Stratum germinativum*)daki hücreler (keratinositler) sürekli bölünür ve yukarıya doğru farklılaşarak ve keratinize olarak göç eder. Pigment üreten melanositler, Langerhans ve Merkel hücreleri de bu tabakada bulunurlar (Benson ve Watkinson 2012). Bazal hücre tabakasının üzerinde, **Stratum spinosum** bulunur (Reinschmidt ve ark. 1997). Spinöz hücreler arasındaki hücreler arası boşluklar, epiderminin hücreleri arasında mekanik bağlantıyı teşvik eden ve fiziksel streslere karşı direnç sağlayan bol desmozomlarla köprülenir. (Kolarsick ve ark. 2011). Bu tabaka lipid ve protein sentezinden sorumludur. **Stratum granulosum** tabakasında hücrelerarası lipidler sentezlenmeye başlamaktadır (Gilaberte ve ark. 2016). **Stratum lucidum** tabakasına ise sadece epiderminin kalın olduğu avuç içi ve tabanda tam olarak rastlanmaktadır (Agarwal ve ark. 2019).

Epiderminin en dış tabakası olan **Stratum corneum**, içi keratinle dolu ölü hücreler olan korneositleri, hücreler arası lipid tabakaya gömülü şekilde içeren yapısından (briket-harç modeli) dolayı, derinin bariyer fonksiyonunun yerine getirilmesinde en önemli rolü üstlenmiştir. Hücrelerarası lipidlerin bileşimi **Stratum corneum'** a özeldir. Seramitler, uzun zincirli yağ asitleri ve kolesterol çift tabakalar halinde dizilen lipid yapıyı oluştururlar (Gilaberte ve ark. 2016; Heather ve Watkinson 2012).

2.1.3. Deriden Geçiş

Deri yolu ile uygulanan ilaçların penetrasyonunda en önemli engel *Stratum corneum* tabakasıdır. Deriden permeasyon esas olarak pasif difüzyonla gerçekleşmektedir (Tojo 1987). Pasif difüzyon, Fick'in birinci kanunu ile açıklanabilmektedir. Fick'in birinci kanunu aşağıdaki eşitlikte verilmiştir:

$$J/A = \frac{dQ}{dt} = K \times D \times \frac{(C_1 - C_2)}{\Delta x}$$

(J/A) Geçiş Hızı = birim zamanda birim alandan geçen ilaç miktarı ($\text{mol cm}^{-2} \text{s}^{-1}$)

A: membranın yüzey alanı(cm^2)

Δx : membranın kalınlığı (cm)

D: membranda ilacın difüzitesi ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

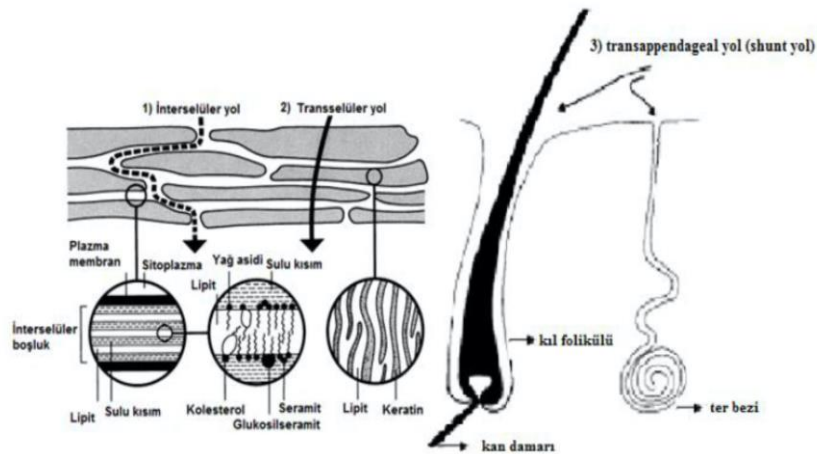
K: membran ve faz 1 arasındaki ilacın dağılım katsayısı

$C_1 - C_2$: membranın her iki yüzeyi arasındaki konsantrasyon farkı (mol cm^{-3})

2.1.3.1. Deriden Geçiş Yolları

Etkin maddelerin deriden geçişinde üç yol bulunmaktadır (Şekil 2-3): 1) hücre içi (intraselüler/transselüler), 2) hücreler arası (interselüler), 3) yan geçit yolu (ter bezleri, yağ bezleri, kıl folikülleri) (Değim 2009, Benson 2012).

Şekil 2-3: Deriden geçiş yolları



Hücre içi (transselüler) geçiş yolu

Hücre içi geçiş yolunu daha çok polar olmayan ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin kullanabileceği öngörülmektedir (Değim 2007)

Hücreler arası (interselüler) geçiş yolu

Etkin maddelerin stratum corneum bariyerinden permeasyonlarında en önemli yolun hücreler arası yol olduğu düşünülmektedir (Benson 2012). İnterselüler geçiş sırasında etkin madde molekülleri korneositler arasından yol izleyerek lipit tabakaları geçerler, bu nedenle yaklaşık 20 µm kalınlığı olan stratum corneum tabakasını aşabilmek için yine yaklaşık 500 µm civarında bir yol izlemek zorunda kalmaktadırlar (Hadgraft 2004; Barry 2006). Bu yoldan geçen ilaç moleküllerinin lipit faza geçmesi ve sonra da difüze olmaları gerekmektedir (Benson ve Watkinson 2012; Değim 2007).

Yan geçiş yolları

Yan geçiş yolu, saç folikülleri (transfoliküler yol) veya ter kanalları yoluyla geçirgenliği kapsamaktadır. Suda çözünürlüğü yüksek ve polar maddeler için daha önemli olduğu düşünülmektedir (Değim 2007; Lau ve ark. 2015).

2.1.3.2. Deriden Geçiş Etkileyen Faktörler

Deriden emilimi etkileyen faktörler Tablo 2-1’ de verilen başlıca dört grup altında sınıflandırılmaktadır (Değim 2009; Heather ve Watkinson 2012).

Tablo 2-1: Deriden geçiş etkileyen faktörler

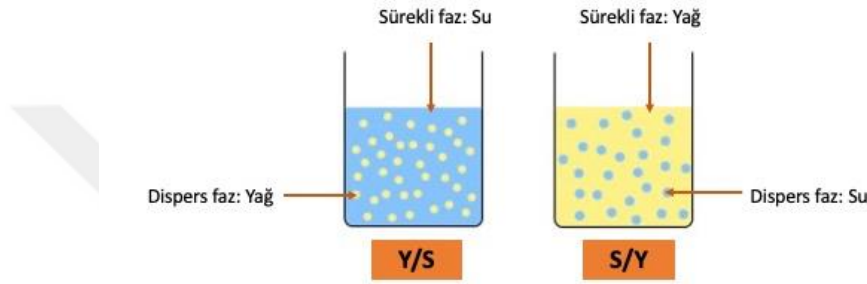
Deriden Geçiş Etkileyen Başlıca Faktörler			
Biyolojik	Fizyolojik	Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri	Formülasyon
Tür	Bütünlük	log P değeri	Viskozite
Yaş	Hidratasyon	Konsantrasyon	Penetrasyon arttırıcı maddeler
Vücut bölgesi	Sıcaklık	Molekül ağırlığı	Sıvı
Lipit içerik	Patoloji	pKa	Formülasyon tipi
		Erime derecesi	
		Suda çözünürlük	
		Difüzyon katsayısı	

2.2. Emülsiyonlar Hakkında Genel Bilgiler

Emülsiyonlar, birbiri içinde karışmayan iki sıvının (genellikle su ve yağ) yüzey etkin maddelerin yardımı ile birbiri içinde dağılmasından oluşmuş, termodinamik bakımdan kararsız, dispers sistemlerdir (Değim 2007). Bir emülsiyonda sürekli fazı su,

dispers fazı da yağ oluşturuyorsa, bu tip emülsiyonlar su içinde yağ (Y/S) emülsiyonları olarak tanımlanmaktadır. Süt bu şekilde doğal bir Y/S emülsiyonudur. Sürekli fazın yağ, dağılan fazın su olduğu emülsiyonlar da yağ içinde su (S/Y) emülsiyonu olarak tanımlanırlar (Şekil 2-4). Bu tür emülsiyonların viskozitesi yüksektir ve elektrik akımını iletme yetenekleri düşüktür.

Şekil 2-4: Emülsiyon tipleri: su içinde yağ (Y/S) ve yağ içinde su (S/Y)



Konvansiyonel emülsiyonların yanı sıra çoklu emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar ve nano emülsiyonlar da mevcuttur. Emülsiyon sistemler, topikal uygulamaya yönelik olan farmasötik ve kozmetik ürünler için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bir emülsiyon formülasyonu geliştirebilmek için başlangıçta da değinildiği gibi yağ fazı, su fazı ve yüzey etken maddeye (emülgatör, sürfaktan, yüzey aktif madde) gerek vardır. Ayrıca kullanım amacına ve yoluna uygun olarak, fizikokimyasal ve mikrobiyolojik stabiliteyi artırıcı maddeler, koku ve tat maddeleri de ilave edilebilir. (Değim 2007). Yağ fazında sıvı veya katı yağlar, reçine ve mumlar bulunabilir. Ayrıca yağda çözünen etken madde ve antioksidan gibi yardımcı maddeler bu faza ilave edilebilir. Su fazı, suda çözünen etken madde, koruyucu ve diğer yardımcı maddeleri içerebilir. Bir emülsiyonun hem su hem de yağ fazı, uygun yüzey etken maddeleri taşıyabilir.

2.2.1. Yüzey Etken Madde ve Hidrofilik-Lipofilik Denge (HLB) Değeri

Birbiri ile karışmayan iki sıvının karıştırılması sonucu iki sıvının yüzeyleri arasında bir gerilim meydana gelir. Dayanıklı bir emülsiyon hazırlayabilmek için yüzeylerarası gerilimin düşürülmesi gerekmektedir. Yüzey etken maddeler

yüzeylerarası gerilimi düşürerek etki eden maddelerdir. Hem suda hem de yağda çözünen kısımlar içerirler. Yüzey etken maddeler katyonik, anyonik, non iyonik ve doğal emülgatörler olarak sınıflandırılırlar.

Yüzey etken maddelerin yağı seven (lipofil) kısımları genellikle çifte bağ içeren hidrokarbon yapısındadır. Suyu seven hidrofilik kısımları ise polar yapılı grupları içermektedir. Bir yüzey etken maddenin fonksiyonunu HLB değeri olarak tanımlanan hidrofilik-lipofilik denge değeri gösterir. Emülgatörlerde bulunan hidrofil grupların ağırlığının molekül ağırlığına yüzde oranı HLB değerini vermektedir. HLB değeri 1-20 arasında değişir ve değer yükseldikçe emülgatörün hidrofilikliği artar. HLB değeri 3-6 arasında olan yüzey etken maddeler S/Y tipi emülsiyonları oluştururlar. HLB değeri 8-18 arası olanlarsa Y/S tipi emülsiyonların oluşmasında görev alırlar. Bir emülsiyon sistemde birden fazla yüzey etken madde kullanılabilir.

2.2.2. Emülsiyonların Uygulama Yolları ve Avantajları

Emülsiyon tipi preparatlar taşıdıkları çeşitli avantajlarından dolayı oral, topikal ve parenteral yollar ile uygulanmaktadırlar. Seçilen uygulama yolu, hangi tip emülsiyon yapılmasına ve hangi yardımcı maddelerin kullanılması gerektiğine karar vermede rol oynar.

- Tadı kötü olan etkin maddelerin oral yolla kullanılacak emülsiyonları hazırlanarak istenmeyen tat ve kokular maskelenebilir. Örneğin hint yağı, balık yağı ve yağda çözünen vitaminler (A, E vit.) yağ/su tipi emülsiyon şeklinde hazırlandıklarında kolaylıkla içilebilirler.
- Etkin maddelerin biyolojik membranlardan emilimleri artırılabilir.
- Etkin maddenin emülsiyonun iç fazından kontrollü serbestleşmesi sağlanabilir.
- Etkin madde emülsiyonun iç fazına yüklenerek stabilitesi artırılabilir.
- Parenteral uygulamaya yönelik emülsiyonlar sterilize edilebilir (Değim 2007; Değim 2009).

2.3. Jeller Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. Jellerin Tanımı ve Özellikleri

Jeller, büyük molekül ağırlığına sahip organik bileşiklerin sıvı fazda tamamen çözüldüğü ya da küçük inorganik bileşiklerin süspansiyon halinde bulunduğu yarı katı dozaj şekilleridir. Deriye ya da diğer mukoz membranlara uygulanabilen homojen

özellikle preparatlar olarak tanımlanmaktadırlar (Amerikan Farmakopesi (USP), İngiliz Farmakopesi (BP)). Yarı katı preparatların önemli bir kısmını oluşturan jeller farmasötik ve kozmetik alanlarda çok yaygın şekilde kullanılmaktadır. Etkin maddenin hızlı serbestleşmesini sağlamaları, hasta uyuncunun iyi olması önemli avantajlarındandır.

2.3.2. Jellerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler

Jel yapımında doğal, sentetik ve yarı sentetik polimerler kullanılırlar. Jelleri oluşturan polimerler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

Sentetik Polimerler

- Poloksamer (Karbopol)
- Polivinil Alkol
- Poliakrilamid

Yarı Sentetik Polimerler

- Sodyum Karboks Metil Selüloz
- HPMC
- Metil Selüloz
- Hidroksi Etil Selüloz ve türevleri

Doğal Polimerler

- Kollajen
- Jelatin
- Kitozan
- Arap zımkı
- Kitre Zımkı
- Ksantan Zımkı

İlaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılan polimerlerin aşağıdaki özelliklere sahip olması istenir:

- Biyouyumlu ve inert
- Saf ve tekrarlanabilir kalitede üretilebilir
- Düşük konsantrasyonda kullanıldığında jel oluşturma özelliğine sahip
- Ekonomik ve kolay tedarik edilebilir
- Saklama koşullarında reolojik özelliklerini koruyabilmelidir.

Jel formülasyonlarında en fazla kullanılan polimerlerin jel oluşturma konsantrasyonları Tablo 2-2' de gösterilmiştir.

Tablo 2-2: Jel formülasyonlarında kullanılan polimer oranları (Hardenia ve ark.2014)

Jelleştirici madde	Jel oluşturan konsantrasyonlar (%)	Gerekli katkı maddeleri
Agar	0,1-1	-
Jelatin	2-15	-
Kollagen	0,2-0,4	-
K-Karagen	1-2	K ⁺
Gellan zamkı	0,5-1	Ca ²⁺
Guar zamkı	2,5-10	-
Hyalüronik asit	2	-
Pektin	0,8-2	Ca ²⁺
Karboksimetil selüloz	4-6	Na ⁺
HPC	8-10	
HPMC	2-10	
Metil selüloz	2-4	
Karbomer	0,5-2	
Poloksamer	15-50	
Poliakrilamid	4	
Polivinil alkol	10-20	
Laponit	2	Elektrolitler

2.3.3. Emüljeller

Jel tipi preparatlar, taşıdıkları pek çok avantaja rağmen, hidrofobik ilaçların jel formülasyonlarının hazırlanmasında çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu zorluklar, emülsiyon esaslı jel yaklaşımının kullanılması ile aşılmaktadır. Hidrofobik veya suda zayıf çözünürlüğe sahip etken maddelerin topikal formülasyonlarının hazırlanmasında emülsiyon jeller (emüljeller), diğer konvansiyonel dozaj şekillerine göre daha iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

Emüljeller, emülsiyon ve jel kombinasyonlarıdır. Su içinde yağ veya yağ içinde su tipi bir emülsiyonun, polimerlerin kullanılması ile jelleştirilmesi sonucunda elde edilirler. Hem hidrofilik hem de hidrofobik etken maddelerin emüljel formülasyonları hazırlanabilmektedir. Emüljeller, emülsiyonların ve jellerin özelliklerini birlikte taşıdıklarından, hasta uyuncu da yüksektir (Mohamed 2004).

Emüljel formülasyonlarında, emülsiyon yapısına yüklenen etken maddenin serbestleşmesinin daha kontrollü olmasının yanı sıra jel yapının oluşturduğu çapraz ağ da etkin maddenin kontrollü serbestleşmesine katkıda bulunur. Jel yapı ayrıca formülasyonun deri ile temas süresini de uzatmaktadır. Dermatolojik kullanım için hazırlanan emüljel formülasyonlarının yağlı his bırakmamaları, kolay uygulanmaları, raf ömrü stabiliteilerinin yüksek olması, üretim maliyetlerinin yüksek olmaması gibi diğer avantajları da söz konusudur (Khullar ve ark. 2012).

Balata ve ark. (2018), yanık ve yara tedavisinde kullanılmak üzere, propolis içeren emüljel formülasyonları hazırlamışlardır. Hazırlanan emüljeller pH, viskozite, etken madde içeriği ve in vitro salım yönünden değerlendirilmiştir. Optimize edilen formülasyonların etkinliği in vivo olarak sıçanlarda oluşturulmuş yara ve yanık modeli üzerinde araştırılmıştır. Sonuç olarak izopropil palmitat, oleik asit, propilen glikol ve HPMC'den oluşan emüljel formülasyonu en etkili bulunmuştur.

Bir başka çalışmada itrakonazol ve klotrimazol etken maddelerini birarada içeren emüljel formülasyonları hazırlanarak, fizikokimyasal karakterizasyonları yapılmış ve in vitro antifungal aktiviteleri tayin edilmiştir. Alınan sonuçlar, iki ilacın kombinasyonunu içeren emüljel formülasyonunun oral yol ile tedaviye alternatif olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Noronha ve ark., 2020).

Ahmad ve ark. (2019) akne tedavisinde topikal uygulamaya yönelik timol yüklü nano-emüljel formülasyonları hazırlamışlardır. Hazırlanan formülasyonların lokal tahrişi azalttığı belirtilmiştir.

Torregrosa ve ark.'nın (2020) çalışmasında metronizadol içeren emüljel formülasyonları, tasarımla kalite (QbD) tekniği kullanılarak formüle edilmiş ve optimize formülasyondan metronidazol salımı, etken maddenin ticari preparatları ile karşılaştırılmıştır. Metronidazolün emüljelden salımı, krem preparatları ile karşılaştırıldığında daha hızlı (4 saatte %88), ancak jel preparatı ile karşılaştırıldığında ise daha kontrollü gerçekleşmiştir.

Literatürde etodolak ile hazırlanmış ve topikal uygulamaya yönelik olan lipozom ve etozom (Madhavi ve ark., 2019) , niozomal jel (Shilakari ve ark., 2016) ve terpen içeren hidrofilik jel (Taş ve ark., 2007) çalışmaları bulunmakla birlikte, emüljel formülasyonuna rastlanmamıştır.

2.4. Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar (NSAI)

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkili ilaçlardır. Çeşitli romatolojik hastalıklarda, bel ağrısı ve bazı eklem hastalıklarında, osteoartrit, travma sonrası durumlarda ve özellikle kas iskelet sistemi ağrısı ve enflamatuvar eklem rahatsızlıkları olan ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren hastalarda gerek sistemik gerekse topikal dozaj formlarında kullanılırlar. Çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki gösteren bir ilaç grubudur. Bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların terapötik değerini artırır.

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz enziminin (COX) geri dönüşümlü inhibisyonu ve prostaglandin sentezinin azaltılmasıdır. Tüm nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederler (Jahnavi ve ark 2019; Kayaalp 2002).

Bu grupta yer alan ilaçlar özellikle mide üzerinde değişen şiddette istenmeyen etki göstermektedir. Ayrıca, akut böbrek yetmezliği, alerjik reaksiyonlar ve vücudun

sıvı tutmasına neden olabilirler (Vane ve ark. 1998). Bu nedenle, nonsteroidal antienflamatuar ilaçların oral ve parenteral uygulamalarına alternatif olarak topikal ve transdermal uygulama yaklaşımları da kullanılmaktadır. Özellikle iskelet kas sistemi hastalıklarında jel, krem, sprey şeklinde topikal preparatlarının uygulanması tercih edilmektedir (Massey ve ark 2010).

2.5. Etodolak Hakkında Genel Bilgiler

2.5.1. Etodolak'ın Tanımı ve Özellikleri

Kimyasal Adı: 1,8-dietil-1, 3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indol-1-asetik asit

Kimyasal Formülü: C₁₇H₂₁NO₃

Moleküler Ağırlık: 287, 357 g/mol

Log P değeri: 3,44

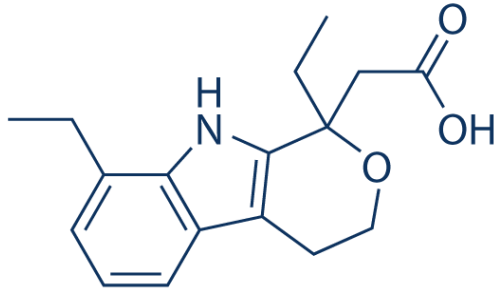
Sudaki çözünürlük: 0,03932 mg/mL

pKa: 4,65

Erime noktası: 145-148 °C

Fiziksel Özellikleri: Beyaz renkli billur madde

Şekil 2-5: Etodolak'ın kimyasal yapısı



Etodolak, antienflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiler gösteren, indol türevi nonsteroidal antienflamatuar bir ilaçtır. Diğer nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar gibi, etodolak da siklo-oksijenaz seviyesinde prostaglandin sentezinin bir inhibitörüdür. 1985'den beri kullanılan etodolak, enflamasyonlu dokuda prostaglandin sentezini inhibe eder (Lynch,ve Brogden 1986; Strickmann ve Blaschke 2001).

Etodolak, asimetric karbon atomuna sahip olduğundan, rasemat olarak kullanılan şiral bir etken maddedir. COX inhibitör aktiviteye sahip olan S-enantiyomer ile inaktif

olan *R*-enantiyomerin rasemik karışımından oluşur. Saf *S*- enantiyomerin klinik olarak kullanımı önerilmektedir. Etodolak, karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize olur ve bunu atılımının primer yolu olan renal eliminasyon takip eder.

2.5.2. Etodolak İçeren Preparatlar

Etodolak'ın ulusal pazarda oral tablet formülasyonları bulunmaktadır. Topikal formülasyonu bulunmamaktadır. Etodolak içeren oral preparatlar Tablo 2-3' de gösterilmiştir.

Tablo 2-3: Etodolak içeren oral preparatlar

Preparat ismi	Üretici firma
Barca 500 mg Tablet	Abdi İbrahim
Dolarit 300 mg Tablet	Drogsan
Edolar 300 mg Tablet	Gensenta
Edolar Fort 400 mg Tablet	Gensenta
Esodax 400 mg Tablet	Biofarma
Etodin 200 mg Tablet	Ulkar ilaç pazarlama
Etodin Fort 400 mg Tablet	Ulkar ilaç pazarlama
Etol 200 mg Tablet	Nobel ilaç sanayi
Etol Fort 400 mg Tablet	Nobel ilaç sanayi
Etol SR 600 mg Tablet	Nobel ilaç sanayi
Etotac 400 mg Tablet	Pharmactive
Etotac SR 600 mg Tablet	Pharmactive
Lodine 300 mg Tablet	Pensa ilaç
Maxdol SR 600 mg Tablet	Ali Raif
Tadolak 200 mg Tablet	Saba ilaç
Tadolak Fort 200 mg Tablet	Saba ilaç
Tilac 400 mg Tablet	Bilim ilaç
Tilac SR 600 mg Tablet	Bilim ilaç

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Etodolak (Deva İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)
- Maisine (Gliseril monolinoleat) (Gattefossé)
- İzopropil Miristat (Merck)
- Oleik asit (Sigma-Aldrich)
- Transcutol P (Yüksek saflıkta dietilen glikol monoetil eter) (Gattefossé)
- Tween 20 (Polietilen glikol sorbitan monolaurat) (Sigma-Aldrich)
- Tween 80 (Polietilen glikol sorbitan monooleat) (Sigma-Aldrich)
- Span 80 (Polioksietilen Sorbitan Monooleat) (Sigma-Aldrich)
- Plurol diiostarique (Poligliseril – 3 diizostearat) (Gattefosse)
- Capryol 90 (Propilen Glikol Monokaprilat Tip II NF) (Gattefosse)
- Carbopol 980 NF (Lubrizol)
- Trietanolamin (Merck)
- Sodyum aljinat (Sigma-Aldrich)
- Asetonitril (ACN) (Merck)
- Etanol (Merck)
- Setil alkol (Sigma-Aldrich)
- Monosteol (Propilen glikol monopalmitostearat)
- Lauroglycol 90 (Propilen glikol monolaurat Tip II) (Gattefosse)
- Lauroglycol FCC (Propilen glikol monolaurat Tip II) (Gattefosse)
- Cremophor EL (BASF)
- Cremophor RH40 (BASF)
- Cremophor A25 (BASF)
- Plurol oleique (Poligliseril 3-diöleat) (Gattefosse)
- Pemulen TR-1 (Lubrizol)
- HPC (Hidroksipropil selüloz) (Merck)
- HPMC (Hidroksipropilmetil selüloz) (Merck)
- Propilen glikol (PG) (Sigma-Aldrich)

- Sodyum Klorür (Merck)
- Potasyum Klorür (Merck)
- Disodyum Hidrojen Fosfat (Na_2HPO_4) (Merck)
- Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH_2PO_4) (Merck)
- Metil Paraben (Sigma-Aldrich)
- Propil Paraben (Sigma-Aldrich)

3.1.2. Kullanılan Aletler ve Malzemeler

3.1.2.1. Kullanılan Aletler

- UV Spektrofotometresi (Shimadzu, Model 1601)
- Franz Difüzyon Sistemi (PermeGear, V6A Stirrer)
- Ultrasonik banyo (Bersonic)
- Terazî (Denver Instruments, TB-Series)
- Santrifüj (Hettich, D-7200, Type 2041)
- Orbital Çalkalayıcı (Thermo Electron Corporation, Model 420)
- Manyetik karıştırıcı (IKA®-Werke, R 15)
- Isıtıcılı manyetik karıştırıcı (IKA®-Werke, R 15)
- pH Metre / Kondüktometre (Hanna Edge)
- Reometre (Haake RheoStress 1)
- Texture analyzer (Brookfield CT3)
- Vorteks (IKA®-Werke)
- Ultra saf su cihazı (Purelab Ultra, ELGA)
- Polariza Mikroskop ve Mikroskop kamerası (OLYMPUS BX53; 40x)

3.1.2.2. Kullanılan Malzemeler

- UV Spektrofotometre küveti
- Mikropipet ve uçları
- Cam malzeme (Beher, Erlen, Cam şişe, Balon joje vs.)
- Eppendörf tüpleri (1,5-2 mL)
- Mikropipet uçları
- 0,45 mm Selüloz Asetat Membran (Sartorius)
- Diyaliz tubing selüloz membran (D9777-100FT, Sigma-Aldrich)

- 0,22 mm Membran Filtre (GSWP) (Merck)
- Şırınga ucu filtre (Millipore LCR, 13 mm, 0,45 µm)

3.2. Yöntem

3.2.1. Etodolak'ın Miktar Tayini Yöntemi

Etodolak'ın miktar tayini analizlerinde UV spektroskopi yöntemi kullanıldı. Analizler, farmakopede kayıtlı olan 280 nm dalga boyunda yapıldı.

3.2.2. Etodolak'ın Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Validasyon, bir analiz yönteminin performans özelliklerini, istenilen analitik uygulamada, belirlenen gerekli koşullarda sağladığını göstermek için uygulanan işlemlerin tümüdür. Analitik yöntemin kabul edilebilirliğini göstermek için kullanılan analitik parametreler doğrusallık, doğruluk ve geri elde edilebilirlik, kesinlik, tekrarlanabilirlik, seçicilik, stabilite, teşhis limiti (LOD) ve miktar tayini limiti (LOQ) olarak sıralanmaktadır (ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017).

Etodolak'ın miktar tayin yöntemi validasyonu çözünürlük çalışmaları amacıyla asetonitril ve *in vitro* salım çalışmalarında reseptör faz olarak kullanılan PBS 5.5 pH ve %30 etanol karışımı ile ayrı ayrı yapıldı.

3.2.2.1. Doğrusallık

Analitik bir prosedürün doğrusallığı, belirli bir aralık dahilinde elde edilen test sonuçlarının numunedeki analit konsantrasyonu (miktarı) ile doğru orantılı olmasıdır (ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017).

10 mg etodolak tartıldı, 50 ml'lik balon jodede ACN ile tamamlanarak stok çözelti hazırlandı. Çözünürlük çalışması için kullanılan yöntemle ait validasyon çalışması kapsamında stok çözeltisinden hesaplanan miktarlarda ACN ile seyreltme yapılarak 0,125; 0,25 0,5 0,75, 1 ve 1,25 µg/ml konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. *In vitro* salım miktarlarının tayini için yapılan validasyon çalışmasında ise standartlar aynı şekilde hazırlanan stok çözeltiden yine aynı konsantrasyonlarda hazırlandı. Bu kez reseptör faz olarak kullanılan PBS pH 5.5+%30 etanol ile seyreltmeler yapıldı. Standartlar 280 nm dalga boyunda analiz edildi. Spektrofotometrik miktar tayininde kullanılmak üzere standart eğri çizildi. Her iki validasyon çalışması

için de doğru denklemi, determinasyon katsayısı (r^2), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri hesaplandı.

3.2.2.2. Kesinlik

Analitik bir yöntemin kesinliği, belirli koşullar altında hazırlanan aynı örnek çözeltisinden birden fazla seyreltme ile elde edilen bir serinin ölçümleri arasındaki uyumun yakınlığını ifade eder. Kesinlik standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri ile ifade edilir (ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017).

ACN ve reseptör ortamı kullanılarak hazırlanan örnekler için gün içi ve günler arası kesinlik çalışmaları yapıldı.

Gün içi kesinlik: Aynı gün içerisinde 10 mg etodolak tartılarak, 50 ml ACN ile seyreltilip stok çözelti hazırlandı. Stok çözeltiden 5-10-15 µg/ml konsantrasyonlarında ACN ile ve reseptör faz ile seyreltilerek standartlar hazırlandı. Standartlar UV spektroskopisi ile 280 nm dalga boyunda analiz edildi. Her konsantrasyon her iki çözücü için de en az 3 ayrı seride hazırlandı. Doğru denklemi kullanılarak etodolak miktarı hesaplandı ve sonuçların ortalamaları alındı, SD ve % RSD değerleri hesaplandı.

Günler arası kesinlik: 1. gün içinde yapılan çalışmalar yapılan çalışmalar 2. ve 3. gün de tekrarlandı. Elde edilen bütün sonuçların ortalaması alınarak, SD ve %RSD değerleri hesaplandı.

3.2.2.3. Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, yöntem ile elde edilen deneme sonuçlarının gerçek değere yakınlığıdır (Söğüt-Ertaş ve Kayalı 2005, ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017).

ACN ve reseptör faz kullanılarak hazırlanan örnekler için doğruluk çalışmaları yapıldı. Kullanılan yöntemin doğruluğu için formülasyonlarda kullanılan maddelerin en yüksek oranı kullanılarak, Tablo 3-1' de belirtilen plasebo formüller hazırlandı. Yöntem 3.2.2.1' de hazırlanan stok çözelti kullanılarak, her bir plasebo formül için 5-10-15 µg/ml konsantrasyonlarda çalışıldı.

Tablo 3-1: Etodolak'ın plasebo formülleri

Birim formül	Plasebo 1 (g)	Plasebo 2 (g)	Plasebo 3(g)	Plasebo 4 (g)	Plasebo 5 (g)
Etodolak	-	-	-	-	-
Maisine	10	10	5	7,5	10
İPM	5	5	5	2,5	-
Tween 20	7,5	5	-	-	5
Tween 80	-	-	5	5	-
Span 80	-	1,25	1,25	-	-
Transcutol P	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Plurol diiostearique	1,25	-	-	-	-
Capryol 90	-	-	-	1,25	1,25
Metil Paraben	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Propil Paraben	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Distile su	73,25	75,75	80,75	80,75	80,75

Her bir plasebo formülasyon için 10 ml'lik balon jojeler 5-10-15 µg/ml konsantrasyonları sağlayacak şekilde sırasıyla 0,25-0,5-0,75'er ml stok çözelti ve 0,005-0,01-0,015'er g plasebo formüller ilave edildi. Bu balon jojeler ACN ile hacimlerine tamamlandı. Aynı işlem reseptör faz ile gerçekleştirilen numuneler için de yapıldı. Stok çözelti ve plasebo formülleri içeren balon jojeler bu kez reseptör ortamı (pH 5,5 PBS +%30 etanol) kullanılarak hacmine tamamlandı. Örnekler vorteksledi ve enjektör ucu filtrelerden süzüldü. Yöntem 3.2.2.1'de anlatıldığı gibi analiz edildi. Çalışma 3 defa tekrarlandı. Doğru denklem kullanılarak uygun konsantrasyonlar hesaplandı ve etodolak için geri kazanma değerleri bulundu.

3.2.2.4. Seçicilik

Yöntemin seçiciliği; analizi yapılacak olan maddenin, örnekte varlığı tespit edilmiş olan ve girişim yapabilecek diğer bileşenlerden farklı olarak ölçme yeteneğidir (Söğüt-Ertaş ve Kayalı 2005, ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017).

Formülasyon bileşenleri, boş formülasyonlar, koruyucu olarak kullanılan metil paraben ve propil paraben, reseptör faz olarak kullanılan pH 5,5 PBS +%30 etanol ve ACN ile hazırlanan çözeltilerin 280 nm’ de absorbans ölçümleri alındı ve pik verip vermediği saptandı.

3.2.2.5. Teşhis Limiti ve Miktar Tayini Limiti

Teşhis limiti (TL); analitin, analitik bir işlemle tayin edilebilecek en düşük konsantrasyonudur. Miktar Tayini Limiti (MTL) analitik bir yöntemle analitin, uygun doğruluk ve kesinlikle tayin edilebilecek en düşük konsantrasyonudur. (Söğüt-Ertaş ve Kayalı 2005, ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017).

TL ve MTL için en az 3 tane kalibrasyon doğrusunun eğim ve kesişim noktalarına ait standart sapmalar (SD) kullanıldı. TL hesaplamak için örneklerin standart sapmasının ortalamasına oranı 3,3 ile, MTL hesaplamak için ise 10 ile çarpıldı.

3.2.2.6. Numunelerin Stabilitesi

10 mg etodolak tartılıp 50 ml ACN ile tamamlanarak stok çözelti hazırlandı. Alınan stok çözeltiden yöntem 3.2.2.1’ de anlatıldığı konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı. 1., 2. ve 3. günlerde analizi yapılarak değişim olup olmadığına bakıldı.

3.2.3. Çözünürlük Çalışmaları

3.2.3.1. Etkin Maddenin Formülasyon Bileşenlerindeki Çözünürlük Çalışmaları

Etodolak’ın emülsiyon formülasyonlarında kullanılacak yağ, sürfaktan ve kosürfaktanlarda çözünürlüğü incelendi. Kullanılacak yardımcı maddeler eppendorf tüplere 1’er mL olarak alındı, üzerlerine çözünebileceğinden fazla miktarlarda etodolak ilave edildi. 25°C’de orbital çalkalayıcıda 300 rpm’de çalkalanarak 24 saat bekletildi ve 24 saatin sonunda 30 dk 15000 rpm’de santrifüj edildi. Çözünmeyen etkin madde eppendorfların dibinde kaldı. Üstte kalan kısım ACN ile seyreltildi, 0.45 µm PTFE membran filtreden süzüldü. Hazırlanan numuneler UV yöntemi ile 280 nm dalga boyunda analiz edildi. Ölçümler her numune için 3 kez tekrarlandı. Çözünen etodolak miktarı bulundu, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Çözünürlük çalışmasında kullanılan yardımcı maddeler Tablo 3-2’ de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: Çözünürlük çalışmasında kullanılan yardımcı maddeler

Yağlar	Maisine
	İsopropil miristat (İPM)
	Peceol
	Oleik asit
	Labrafac PG
	Labrafac lipophle
Sümfaktan ve kosümfaktan	Capryol 90
	Plurol diisostearique
	Tween 20
	Tween 80
	Span 80
	Transcutol P
	Lauroglycol 90
	Lauroglycol FCC

3.2.3.2. Etkin Maddenin Çözünme Ortamlarındaki Çözünürlük Çalışmaları

In vitro salım çalışmalarında kullanılacak reseptör fazın fizyolojik ortamı taklit etmesi istenir. Bu çalışmalar, sıklıkla pH 5,5 PBS ve pH 7,4 PBS tamponlar kullanılarak gerçekleştirilir (Khullar ve ark.2012). Ancak etodolak gibi sudaki çözünürlüğü düşük olan etkin maddeler ile yapılan çalışmalarda, çözünme ortamında sink koşulun sağlanabilmesi için yardımcı maddelerin ilave edilmesi gerekebilir (Ahmed ve ark. 2011).

In vitro salım çalışmasında kullanılacak reseptör fazın seçilmesi için etodolak'ın farklı pH'larda olan ve farklı oranlarda yardımcı madde içeren tampon çözeltilerinde çözünürlük çalışması gerçekleştirildi. Etkin maddenin sink koşulunu sağlayan en uygun ortamı seçmek amacıyla Tablo 3-3' de gösterilen çözeltiler kullanıldı. Çözünürlük çalışması için eppendorf tüplere çözünebileceğinden fazla miktarda etodolak tartıldı. Üzerlerine 1'er mL pH 7.4 veya pH 5.5 PBS çözelti karışımları eklenerek 25°C'de orbital çalkalayıcıda 300 rpm'de 24 saat çalkalandı. Süre sonunda örnekler 30 dk. süre

ile 15000 rpm’de santrifüj edildi ve çözünmeyen etkin madde çöktürülerek uzaklaştırıldı. Üstte kalan kısım ayrı bir tüpe alındı, ACN ile belirli oranda seyreltildi ve vorteks ile karıştırıldı. Örnekler 0,45 µm PTFE membran filtre ile süzüldü. Etkin madde miktarları UV spektrofotometre yöntemi ile 280 nm dalga boyunda analiz edilerek hesaplandı. Bu işlem, her örnek için 3 defa tekrarlandı.

Tablo 3-3: Reseptör faz için çözünürlük çalışmasında kullanılan yardımcı maddeler

Fosfat tampon	Yardımcı maddeler	Oranlar
pH 7.4	Etanol	60:40 (h/h)
	Etanol	70:30 (h/h)
	PG	70:30 (h/h)
	PG	80:20 (h/h)
	PG	90:10 (h/h)
	Tween 80	%2
pH 5.5		60:40 (h/h)
	Etanol	70:30 (h/h)
	Etanol	70:30 (h/h)
	PG	70:30 (h/h)
	Tween 80	%2

3.2.4. Ön Formülasyon Çalışmaları

Emüljel formülasyonlarında kullanılacak maddelerin seçilmesi için ön formülasyon çalışmaları yapıldı. İlk olarak, emülsiyon formülasyonları üzerinde çalışıldı. Emülsiyonlar hazırlanırken Tablo 3-4’ de gösterilen yağ, sürfaktan ve kosürfaktanların farklı oranları kullanıldı.

Tablo 3-4: Ön formülasyon çalışmalarında kullanılan maddeler

Yağ	Oleik asit, Maisine, Peceol, İPM, Setil alkol, Monosteol
Süpfaktan (S)	Tween 20, Tween 80, Cremophor EL, Cremophor RH40, Cremophor A25, Span 80
Kosüpfaktan (CoS)	Transcutol P, Capryol 90, Plurol diiosteostarique, Plurol oleique

Jel formülasyonları hazırlanırken farklı jelleştirici ajanlarla denemeler yapıldı. Kullanılan jelleştirici ajanlar Tablo 3-5’ de gösterildi.

Tablo 3-5: Ön formülasyon çalışmalarında jelleştirici olarak kullanılan maddeler

Jelleştirici madde	Karbopol 980 NF
	Ksantan zımkı
	Sodyum aljinat
	Hidroksipropil selüloz H (HPC)
	Hipromelloz (HPMC)
	Pemulen TR-1 NF

3.2.5. Emüljel Formülasyonların Hazırlanması ve Optimizasyonu

Emüljel formülasyonları 3 aşamada hazırlandı. İlk aşamada emülsiyon fazı, ikinci aşamada jel fazı hazırlandı ve son aşamada ise bu iki faz manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak, homojen emüljel oluşumu sağlandı.

3.2.5.1. Emülsiyon Fazının Hazırlanması

Formülasyonda kullanılacak su ve suda çözünen süpfaktan ve kosolvanlar sulu fazı oluşturacak şekilde tartıldı ve manyetik karıştırıcı ile homojen karışım oluşana kadar karışması sağlandı. Yağ/yağlar, etkin madde ve yağda çözünen süpfaktanlar kullanılarak da formülasyonun yağ fazı aynı şekilde hazırlandı. Emülsiyon oluşumu için sulu faz ve yağlı faz ayrı ayrı 70-80 °C’ye kadar ısıtıldı. Aynı sıcaklıkta sulu faz yağlı faza manyetik karıştırıcıda devamlı karıştırılarak yavaş yavaş ilave edildi ve emülsiyon

karışımları 10 dk 5000 rpm’ de homojenizatörde karıştırılarak hazırlandı. (Jain ve ark. 2011)

3.2.5.2. Jel Fazının Hazırlanması

Jel formülasyonlarının hazırlanmasında Tablo 3-5’ de gösterilen maddelerle denemeler yapıldı. Bu denemeler sonucu kullanılacak jelleştirici ajan seçildi ve oranları belirlendi. Karbopol 980 veya Pemulen TR-1 ile çalışılırken, polimer ilk olarak belli bir miktar su ile 24 saat şişmeye bırakıldı. Ardından bu karışıma trietanolamin ilave edilerek, sistemin nötr pH’ya gelmesi ile jel elde edildi (Khullar ve ark. 2012).

Ksantan zımkı, HPC, HPMC ve sodyum aljinat ile çalışılırken, bu polimerler hesaplı miktar suya ilave edilerek, karıştırıldı ve şişmeye bırakıldı.

3.2.5.3. Emüljellerin Hazırlanması

Emüljeller, etkin maddeyi içeren emülsiyonların jel formülasyonu ile oda sıcaklığında 1:1 ağırlık oranında homojen bir şekilde karıştırılması ile elde edildi.

3.2.6. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Seçilen formülasyonların fiziksel ve mikroskopik görünüş, pH, reoloji ve viskozitesi, mekanik özellikleri ve stabilitesi değerlendirildi.

3.2.6.1. Fiziksel Görünüş

Seçilen formülasyonların genel görünüşü, faz ayırımı olup olmadığı, renk ve koku gibi özellikleri değerlendirildi.

3.2.6.2. Mikroskopik analiz

MT20-PD-1 kodlu emülsiyon ve MT20-PD-1-C kodlu Karbopol emüljel formülasyonunun mikroskopik analizi 40 kat büyütmeli bir optik mikroskop (OLYMPUS BX53) kullanılarak yapıldı.

3.2.6.3. pH Ölçümleri

Formülasyonların pH ölçümleri Hanna Edge pH metre/kondüktometresi ile yapıldı. Seçilen emülsiyonların ve emüljellerin pH’ları ölçüldü. Ölçümler oda sıcaklığında 3 kez yapıldı. Alınan sonuçların aritmetik ortalaması ve SD değerleri hesaplandı.

3.2.6.4. Reoloji ve Viskozite tayini

Bu çalışmada Haake RheoStress 1 reometre cihazı ile kayma gerilimi ve kayma hızı (shear rate, shear stress) ve osilasyon (oscilation) testleri yapıldı. Ölçümler sırasında 60 mm.lik çap 1°açılı plate/plate sistemi (35 mm, gap 0.053 mm) kullanıldı ve numuneler 25°C’de test edildi (Bonacucina ve ark. 2009).

3.2.6.4.1. Kayma Gerilimi ve Kayma Hızı Testleri

Kayma gerilimi ve kayma hızı testleri zamanı kayma hızı başlangıç olarak 0,00 1/s, son hız 200 1/s, süre 120 s olarak ayarlandı. Bütün deneyler 25°C sabit sıcaklıkta yapıldı (Dong ve ark.2015). Farklı akış modelleri hesaplanarak, hangi akış modeline uygun olduğu bulundu. Kayma gerilimi ve viskozite grafikleri gösterildi. Ölçümler her numune için 3 kez tekrarlandı.

3.2.6.4.2. Osilasyon Testleri

Osilasyon testleri iki aşamada gerçekleştirildi. İlk olarak kayma gerilimi genliği testi yapıldı. Testden çıkan değerlere bakılarak, osilasyon testlerinin ikinci aşaması olan frekans taraması testi yapıldı. Osilasyon testleri 25°C’ de 0.01-100 Hz frekans aralığında gerçekleştirildi. G' (elastik modül) ve G'' (viskoz modül) grafikleri kaydedildi. Örneklerin frekans bağımlılığını araştırmak için eğrilerin eğim değerleri hesaplandı. (Rosalina ve Bhattacharya, 2002). Ölçümler 3 kez tekrarlandı. Aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı.

3.2.6.5. Emülsiyon ve Emüljelerde Etkin Madde Miktar Tayini

Seçilmiş emülsiyon ve emüljel formülasyonlarında etkin madde miktar tayini yapıldı. Bu amaçla 0,5 g formülasyon tartılarak, ACN ile balon jojede 50 ml’ye tamamlandı. Ultrasonik su banyosunda 5dk çözündürüldü ve 0,45 μ m membran filtreden süzüldü. Hazırlanmış çözeltiden 1 ml alınarak ACN ile 10 ml’ye tamamlandı ve UV spektroskopisinde 280 nm dalga boyunda analiz edildi. Ölçümler 3’er defa tekrarlandı, aritmetik ortalama ve SD değerleri hesaplandı.

3.2.6.6. Emüljelerin Mekanik Özelliklerinin Tayini

Hazırlanan formülasyonların mekanik özelliklerini tayin etmek için Brookfield CT3 doku analiz cihazı kullanıldı.

Ölçüm zamanı 12,7 mm çapındaki silindirik analitik prob (TA5), 10 g örneğe batırıldı, 15 s sonra ikinci kez 10 mm derinliğe 2,0 mm/saniye hızla tekrar daldırıldı.

Başlatıcı kuvvet 0,01 N olarak belirlendi. Elde edilen güç-zaman eğrisi kullanılarak jellerin sertliği, adezifliği ve kohezifliği hesaplandı (Patel ve ark. 2010). Ölçümler 3 kez tekrarlandı.

3.2.6.6.1. Emüljellerin Sertliği

Jellerin sertliği jelin deformasyonunu sağlamak için gerekli olan kuvvettir. (Jones ve ark.1997) Probun jele birinci batma periyodu zamanı elde edilen maksimum güç değeri sertlik değerini (Newton, N) vermektedir. (Şekil 3-1) Yöntem 3.2.6.6' da anlatıldığı gibi yapılarak elde edilen güç-zaman eğrisinden emüljellerin sertliği hesaplandı.

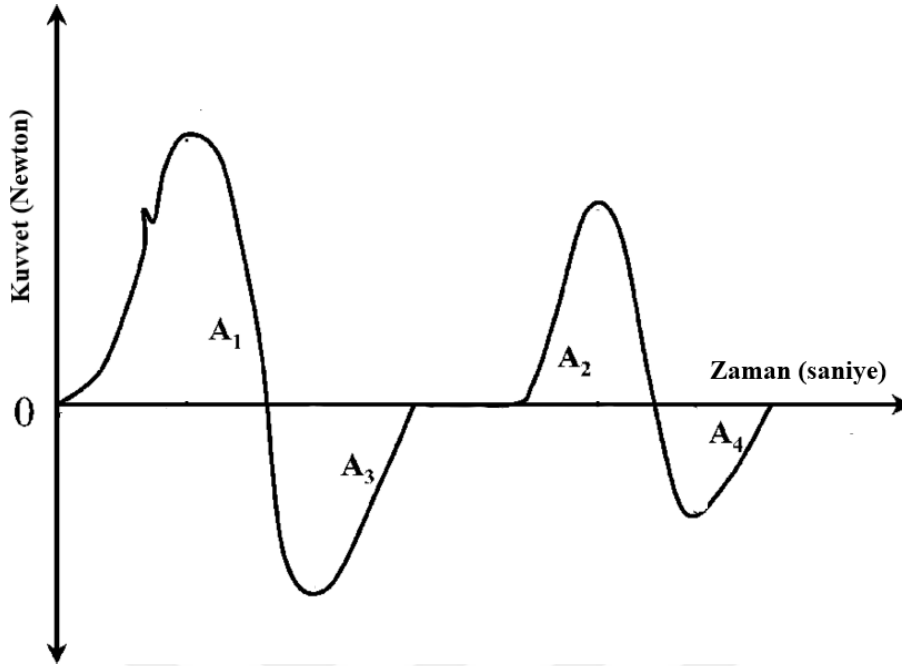
3.2.6.6.2. Emüljellerin Adezifliği

Jelin yüzeyi ile probun yüzeyi arasındaki çekme kuvvetlerini yenmek için gerekli işi tanımlamaktadır (Jones ve ark. 1997). Probun birinci batma periyodundan sonra ilk geri çekme periyodu süresince elde edilen eğrinin altında kalan (A_3) alan adeziflik değerini (Newton x mm) vermektedir (Şekil 3-1). Yöntem 3.2.6.6' da anlatıldığı gibi yapılarak elde edilen güç-zaman eğrisinden emüljellerin adezifliği hesaplandı.

3.2.6.6.3. Emüljellerin Kohezifliği

İkinci batma periyodunda elde edilen eğrinin altında kalan alanın (A_2), birinci batma periyodunda elde edilen eğri altında kalan alana (A_1) oranı koheziflik değerini vermektedir (Jones ve ark. 1997) (Şekil 3-1). Yöntem 3.2.6.6' da anlatıldığı gibi yapılarak elde edilen güç-zaman eğrisinden emüljellerin kohezifliği hesaplandı.

Şekil 3-1: Jel formülasyonlarının genel TPA grafiği görünümü



3.2.6.7. Emülgellerin Yayılabilirliğinin Tayini

Emülgellerin yayılabilirliği Brookfield CT3 doku analiz cihazı ile yapıldı. Yayılabilirlik, bir ürünün yayılma kolaylığı olup, ürünün viskozitesi ile ilgilidir. Bir ürünün viskozitesi ne kadar düşük olursa, yüzey gerilimi o kadar düşük olur ve o kadar kolay yayılır. Yayılabilirlik aksesuarları alt ve üst koniden oluşur (Jones ve ark. 1997). Hazırlanan numune alt koniye dolduruldu ve spatül yardımı ile düzleştirildi. Ölçüm zamanı üst koni 10g numuneye 1 mm/s' lik bir test hızında 10 mm derinliğe kadar nüfuz etti. Belirlenen penetrasyon mesafesine ulaşıldığında, prob 1 mm / s hızında numuneden geri çekildi (Pandit ve ark. 2016). Elde edilen güç zaman eğrisinden emülgellerin yayılabilirliği hesaplandı. Ölçümler 3 kez tekrarlandı, aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı.

3.2.7. Stabilite Çalışmaları

Seçilmiş formülasyonların stabilite kabininde (Nüve test cabinet, TC120) 25°C sıcaklık- %60 relatif nem koşullarında 3 aylık stabilite çalışmaları yapıldı. pH, etkin madde miktarı, reoloji ve viskozite parametreleri değerlendirildi.

3.2.8. *In vitro* Salım Çalışmaları

In vitro salım çalışmaları için Franz Difüzyon Hücresi (PermeGear, V6A Stirrer) cihazı kullanıldı. Bu çalışmalarda membran olarak 0,45 µm por çaplı selüloz asetat

membran, çözünme ortamı olarak Yöntem 3.2.3.2' de yapılan çözünürlük çalışması ile belirlenen pH 5.5 fosfat tamponu ve etanol karışımı (70:30) kullanıldı. Çalışmalar $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sabit sıcaklıkta yapıldı. 12 ml'lik hacme ve $1,77 \text{ cm}^2$ yüzeye sahip Franz difüzyon hücresi hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör faz ile dolduruldu ve üzerine selüloz asetat membran yerleştirildi. Donör faz olarak etodolak içeren emüljel formülasyonlarından 0,5'er g uygulandı ve parafilm ile sıkıca kapatıldı. Reseptör faz manyetik karıştırıcı yardımıyla 500 rpm'de karıştırıldı. Paslanmaz çelik enjektörle, hücrenin tam orta kısmından, 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 8. saatlerde 1'er ml örnek alınarak $0,45 \mu\text{m}$ membran filtreden süzüldü. Her defasında alınan hacim kadar reseptör faz hücrelere ilave edildi ve tekrar sıkıca kapatıldı. Süzölmüş çözeltiden 0,5 mL alınarak, çözünme ortamı ile balon jojede 5 ml'ye tamamlandı. Hazırlanmış numunelerin PBS pH 5,5 ve etanol (70:30) karışımına karşı UV spektrometresinde 280 nm dalga boyunda absorbans değerleri okundu. Çalışma her formülasyon için en az 3 hücre ile yapıldı.

3.2.9. Kinetik Parametrelerin Hesaplanması

In vitro salım çalışmalarındaki numunelerdeki etkin madde miktarları zamana karşı grafiklendirildi ve elde edilen etkin maddelerin *in vitro* salım profilleri farklı modellere göre oluşturularak, determinasyon katsayıları (r^2) hesaplandı.

3.2.10. İstatistiksel Analiz

In vitro salım çalışması sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde GraphPad Prism 5.01, 1 way Anova, Dunnet's multiple Comparison Test kullanıldı.

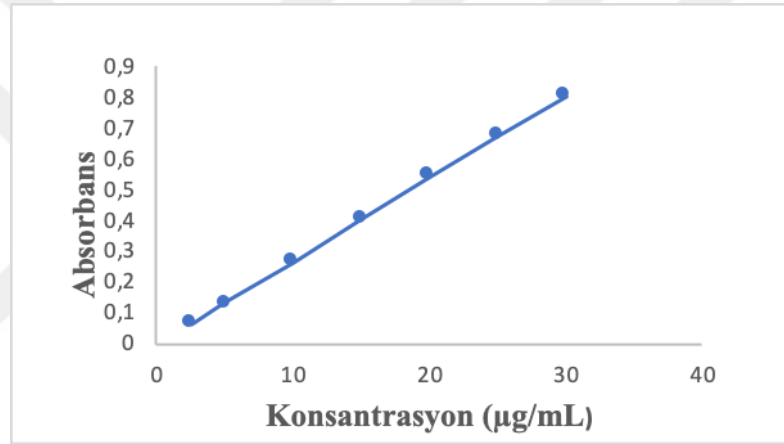
4. BULGULAR

4.1. Etodolak'ın Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

4.1.1. Doğrusallık

Doğrusallık çalışmaları yöntem 3.2.2.1' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Elde edilen standart eğri grafiği Şekil 4-1 ve Şekil 4-2' de, alınan piklerin ortalama, SD ve %RSD değerleri ise Tablo 4-1 ve Tablo 4-3' de, R^2 ve doğru denklem ise Tablo 4-2 ve Tablo 4-4' de gösterildi.

Şekil 4-1: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisi



Tablo 4-1: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasına ait bulgular

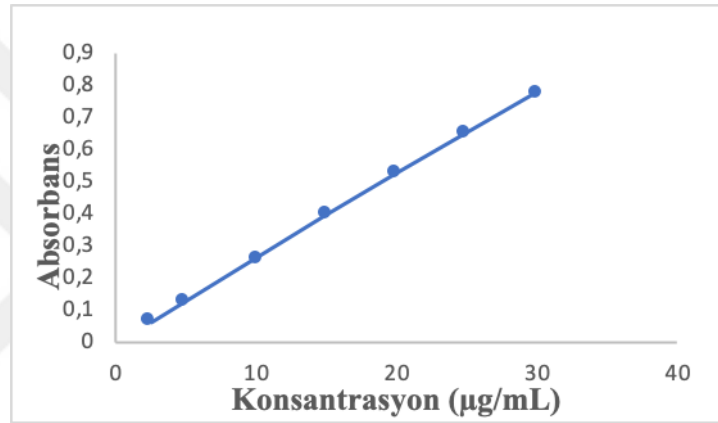
Konsantrasyon (µg/mL)	Ortalama	SD (±)	RSD (%)
2,5	0,062	0,002	4,03
5	0,128	0,001	0,44
10	0,265	0,006	2,35
15	0,402	0,006	1,51
20	0,542	0,001	2,95
25	0,674	0,001	1,41
30	0,803	0,001	0,7

Tablo 4-2: Asetonitril kullanılan doğrusallık çalışmasında elde edilen R^2 ve doğru denklemi

Doğru denklemi	$y=0,0271x-0,0051$
Determinasyon katsayısı (R^2)	0,9999

y =Alan, x =Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)

Şekil 4-2: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisi



Tablo 4-3: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin doğrusallık çalışmasına ait bulgular

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Ortalama	SD ($\pm$)	RSD (%)
2,5	0,062	0,005	8,98
5	0,125	0,003	3,02
10	0,256	0,005	2,24
15	0,395	0,001	0,38
20	0,525	0,01	2,19
25	0,647	0,01	2,10
30	0,01	0,01	2,52

Tablo 4-4: Reseptör faz kullanılan doğrusallık çalışmasında elde edilen R^2 ve doğru denklemi:

Doğru denklemi	$y=0,026-0,0018$
Determinasyon katsayısı (R^2)	0,9997

4.1.2. Kesinlik

Kesinlik çalışması yöntem 3.2.2.2' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Gün içi kesinlik bulguları Tablo 4-5 ve Tablo 4-6' de, günler arası kesinlik bulguları ise Tablo 4-7 ve Tablo 4-8' de verildi.

Tablo 4-5: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin gün içi kesinlik çalışması bulguları

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Ortalama	SD ($\pm$)	RSD (%)
5	0,128	0,001	1,35
10	0,266	0,005	1,95
15	0,403	0,003	0,79

Tablo 4-6: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin gün içi kesinlik çalışması bulguları

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Ortalama	SD ($\pm$)	RSD (%)
5	0,125	0,003	3,02
10	0,256	0,005	2,24
15	0,395	0,001	0,38

Tablo 4-7: Etodolak'ın ACN kullanılan miktar tayini yönteminin günler arası kesinlik çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans			Ortalama	SD (±)	RSD (%)
	1.gün	2.gün	3.gün			
5	0,129	0,135	0,125	0,129	0,005	3,88
10	0,272	0,269	0,265	0,268	0,003	1,3
15	0,405	0,411	0,402	0,406	0,004	1,12

Tablo 4-8: Etodolak'ın reseptör faz kullanılan miktar tayini yönteminin günler arası kesinlik çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans			Ortalama	SD (±)	RSD (%)
	1.gün	2.gün	3.gün			
5	0,128	0,132	0,130	0,130	0,002	1,53
10	0,260	0,257	0,253	0,256	0,003	1,36
15	0,397	0,388	0,384	0,389	0,006	1,70

4.1.3. Doğruluk

Doğruluk çalışması yöntem 3.2.2.3' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Her konsantrasyon için geri kazanma (%), SD ve RSD (%) değerleri hesaplandı. Plasebo formülasyonları için doğruluk çalışması bulguları Tablo 4-9 ve Tablo 4-18 aralığında gösterildi.

Tablo 4-9: Plasebo 1 formülasyonu için asetonitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,133	102,656	1,278	1,245
10	10,188	101,881	0,976	0,958
15	15,280	101,869	0,738	0,724

Tablo 4-10: Plasebo 2 formülasyonu için asetonyitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,083	101,672	0,852	0,838
10	10,163	101,635	1,491	1,467
15	15,071	100,475	0,512	0,509

Tablo 4-11: Plasebo 3 formülasyonu için asetonyitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,083	101,672	2,794	2,748
10	10,274	102,742	0,768	0,747
15	15,218	101,459	0,710	0,699

Tablo 4-12: Plasebo 4 formülasyonu için asetonyitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları:

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,059	101,181	1,476	1,458
10	10,274	102,742	1,536	1,495
15	15,022	100,147	0,246	0,245

Tablo 4-13: Plasebo 5 formülasyonu için asetonyitril kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,132	102,656	0,738	0,718
10	10,286	102,865	0,213	0,207
15	15,194	101,295	0,375	0,371

Tablo 4-14: Plasebo 1 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,133	102,666	1,601	1,559
10	10,235	102,358	1,236	1,208
15	15,146	100,974	0,769	0,762

Tablo 4-15: Plasebo 2 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,146	102,923	1,538	1,495
10	10,210	102,103	1,936	1,896
15	15,236	101,572	0,392	0,386

Tablo 4-16: Plasebo 3 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,146	102,923	2,035	1,977
10	10,223	102,231	1,387	1,356
15	14,979	99,863	0,783	0,784

Tablo 4-17: Plasebo 4 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,095	101,897	1,601	1,572
10	10,069	100,692	0,385	0,382
15	15,236	101,573	1,068	1,051

Tablo 4-18: Plasebo 5 formülasyonu için reseptör faz kullanılan miktar tayini yöntemine ait doğruluk çalışması bulguları

Konsantrasyon (µg/mL)	Ort Geri Kazanma	Ort % Geri Kazanma	SD (±)	RSD (%)
5	5,095	101,897	1,175	1,153
10	10,005	100,051	0,444	0,444
15	14,915	99,436	0,256	0,258

4.1.4. Seçicilik

Yöntem 3.2.2.4’ de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmalar sonucunda formülasyon bileşenleri, boş formülasyonlar, koruyucu olarak kullanılan metil paraben ve propil paraben, reseptör faz ve ACN ile hazırlanan çözeltilerin etodolak ile aynı dalga boyunda miktar tayinini etkileyecek bir absorbans vermediği saptandı.

4.1.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)

Teşhis limiti (TL) ve miktar tayini limiti (MTL) yöntem 3.2.2.5’ de anlatıldığı gibi hesaplandı. ACN ile hazırlanan standart çözeltiler için TL=0,414 olarak, MTL=1,255 olarak bulundu. pH 5,5 PBS-etanol karışımı (70:30) ile hazırlanan standart çözeltiler için TL=0,182 olarak, MTL= 0,552 olarak bulundu.

4.1.6. Numunelerin Stabilitesi

Yöntem 3.2.2.6’ da anlatıldığı şekilde çalışıldı. Stabilitate çalışması bulguları Tablo 4-19 ve Tablo 4-20’ de gösterildi.

Tablo 4-19: ACN ile hazırlanmış çözeltilerin stabilitesine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans			Ortalama	SD (±)	RSD (%)
	1.gün	2.gün	3.gün			
2,5	0,062	0,061	0,056	0,059	0,003	5,38
5	0,129	0,126	0,123	0,126	0,003	2,38
10	0,272	0,269	0,266	0,269	0,003	1,11
15	0,405	0,402	0,400	0,402	0,002	0,62
20	0,559	0,555	0,554	0,556	0,002	0,47
25	0,673	0,673	0,672	0,672	0,001	0,08
30	0,805	0,804	0,802	0,803	0,001	0,19

Tablo 4-20: Reseptör faz ile hazırlanmış çözeltilerin stabilitesine ait bulgular

Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans			Ortalama	SD (±)	RSD (%)
	1.gün	2.gün	3.gün			
2,5	0,067	0,066	0,058	0,063	0,004	7,74
5	0,128	0,122	0,118	0,122	0,005	4,10
10	0,260	0,249	0,227	0,245	0,016	6,84
15	0,397	0,389	0,362	0,382	0,018	4,79
20	0,534	0,517	0,497	0,516	0,018	3,58
25	0,657	0,638	0,620	0,638	0,018	2,89
30	0,773	0,772	0,767	0,770	0,003	0,41

4.2. Çözünürlük Çalışmaları

4.2.1. Etkin Maddenin Formülasyon Bileşenlerindeki Çözünürlük Çalışmaları

Çalışmalar yöntem 3.2.3.1' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Elde edilen değerler Tablo 4-21' da gösterildi. Sonuçlar değerlendirilerek uygun maddeler ön formülasyon çalışmalarında kullanılmak üzere seçildi.

Tablo 4-21: Etodolak'ın yardımcı maddelerdeki çözünürlük bulguları

Yardımcı madde	Çözünürlük değerleri
Maisine	24,52±2,01
İsopropil miristat (İPM)	12,43± 0,57
Peceol	23,38± 1,98
Oleik asit	10,83 ±1,02
Labrafac PG	17,02 ±0,85
Labrafac lipophile	23,14± 1,76
Tween 20	2,02 ±0,12
Tween 80	0,48 ±0,08
Span 80	20± 0,06
Transcutol P	35,22± 2,74
Lauroglycol 90	6,12± 0,07
Lauroglycol FCC	6,75 ±0,09
Capryol 90	9,35 ± 0,06
Plurol diisostearique	7,25 ±0,36

4.2.2. Etkin Maddenin Çözünme Ortamlarındaki Çözünürlük Çalışmaları

Çalışmalar yöntem 3.2.3.2' de anlatıldığı gibi yapıldı. Elde edilen değerlere bakılarak, *in vitro* salım çalışmalarında kullanılacak olan çözücü ortamı seçildi. Tablo 4-22' de çözünürlük çalışması bulguları gösterildi.

Tablo 4-22: Etodolak'ın çözünme ortamlarındaki çözünürlük bulguları

Yardımcı madde	Çözünürlük değerleri
PBS pH 7.4+ PG (90:10)	0,92±0,02
PBS pH 7.4 + PG (80:20)	1,13±0,03
PBS pH 7.4 + PG (70:30)	1,25±0,03
PBS pH 7.4 + etanol (70:30)	2,08±0,03
PBS pH 7.4 + etanol (60:40)	5,21±0,14
PBS pH 7.4 + Tween 80 (%2)	2,88±0,24
PBS pH 5.5 + etanol (70:30)	1,51±0,03
PBS pH 5.5 + etanol (60:40)	5,13±0,09
PBS pH 5.5 + PG (70:30)	0,78±0,14
PBS pH 5.5 +Tween 80 (%2)	1,57±0,03

4.3. Ön Formülasyon Çalışmaları

Emülsiyon formülasyonları hazırlanırken Tablo 3-4' de gösterilen maddelerin farklı oranlardaki karışımları kullanılarak, yöntem 3.2.4' de anlatıldığı gibi ön formülasyon çalışmaları yapıldı. Elde edilen preparatlar, stabil emülsiyon formülasyonlarının hazırlanabilmesi için ilk başlarda görsel olarak değerlendirildi.

Ön formülasyon çalışmalarında çözünürlük çalışması sonuçları da göze alınarak sıvı yağ olarak Maisine, İPM, Peceol, Propilen glikol, Sıvı parafin, Labrafac lipophle, Labrafac PG, Lauroglycol 90, Lauroglycol FCC, katı yağ olarak ise Setil alkol ve Monosteol kullanıldı. Sıvı yağlar %1-%10 aralığında, katı yağlar ise %0,5-%3 aralığında kullanılarak denemeler yapıldı. Sonuç olarak Maisine ve İPM ile olan formülasyonlarda görsel olarak herhangi bir değişiklik görülmedi. Diğer yağların kullanıldığı formülasyonlarda faz ayrımı oluştu. Bu nedenle, formülasyonların yağ fazında Maisine ve İPM kullanılmasına karar verildi.

Su fazına Cremophor EL, Cremophor RH40 ve Cremophor A25 sürfaktanlarını farklı oranlarda ilave edildiği formülasyonlarda faz ayrımı saptandı. Sürfaktan olarak Tween 20 ve Tween 80'nin farklı oranlarının denendiği formülasyonlarda ise herhangi bir değişiklik saptanmadı ve emülsiyon formülasyonlarının su fazında bu iki sürfaktanın yer almasına karar verildi. Transcutol P, tüm formülasyonlarda %2,5 oranında yer aldı.

Yağ fazına ilave edebilmek için Span 80, Capryol 90, Plurol diisosteostarique ve Plurol oleique kullanıldı. Plurol oleique kullanılan formülasyonlarda yapının bozulduğu görüldü. Span 80, Capryol 90 ve Plurol diisosteostarique yer alan formülasyonların stabil kaldığı saptandı ve bu maddeler yağ fazına kullanılmak üzere seçildi.

4.4. Emüljel Formülasyonlarının Hazırlanması ve Optimizasyonu

4.4.1. Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Ön formülasyon çalışmaları sonucunda seçilen optimum emülsiyon formülasyonları Tablo 4-23' de gösterildi.

Tablo 4-23: Seçilen optimum emülsiyon formülasyonları (100 g)

İçerik	MT20- PD-1	MT20- PD-2	MT20- S-1	MT20- S-2	MT20- S-3	MT80- S-1	MT20-C	MT80-C
Etodolak	2	2	2	2	2	2	2	2
Maisine	5	10	5	5	10	5	10	7,5
İPM	5	-	5	5	-	5	-	2,5
Transcutol P	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Tween 20	7,5	5	5	4	5	-	5	-
Tween 80	-	-	-	-	-	5	-	5
Span 80	-	-	1,25	1,25	1,25	1,25	-	-
Plurol diiostearique	1,25	1,25	-	-	-	-	-	-
Capryol 90	-	-	-	-	-	-	1,25	1,25
Metil paraben	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Propil paraben	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Distile su	76,25	78,75	78,75	79,75	78,75	78,75	78,75	78,75

4.4.2. Jel Formülasyonlarının Hazırlanması

Jel formülasyonları Yöntem 3.2.5.2' de anlatıldığı şekilde hazırlandı. Jel formülasyonları hazırlanırken Tablo 4-24 de gösterilen jelleştirici ajanlar ve belirtilen miktarları kullanıldı. HPC ve HPMC ile yapılan emüljellerin deriye sürüldüğünde yağlı

hissi bıraktığı görüldü. Pemulen TR-1 kullanılan formülasyonların tam jelleşmediği saptandı. Ksantan zımkı içeren formüllerin emülgel karakteri taşımadığı belirlendi. Buna karşılık, Karbopol 980 ve sodyum aljinat kullanılan formüllerin stabil kaldığı ve emülgel standartlarına uygun olduğu saptandı. Formülasyonlarda bu polimerlerin kullanılmasına karar verildi.

Tablo 4-24: Emülgel formülasyonlarında kullanılacak olan jelleştirici ajan ve miktarları

Kullanılan polimerler	Oranları	
Karbopol 980 NF	0,5	Elendi
	1	Seçildi
	1,5	Elendi
	2	Elendi
	2,5	Elendi
Pemulen TR-1	2	Elendi
	2,5	Elendi
Sodyum aljinat	3	Elendi
	4	Elendi
	6	Elendi
	8	Seçildi
HPC	2,5	Elendi
	3	Elendi
	3,5	Elendi
	4	Elendi
HPMC	2	Elendi
	2,5	Elendi
	3	Elendi
Ksantan zımkı	3	Elendi
	5	Elendi
	6	Elendi

4.4.3. Emülgel Formülasyonlarının Hazırlanması

Emülgel formülasyonları Yöntem 3.2.5.3’ de gösterildiği gibi hazırlandı. Hazırlanan emülgel formülasyonları Tablo 4-25 ve Tablo 4-26’ da gösterildi.

Tablo 4-25: Jelleştirici ajan olarak Karbopol kullanılan formülasyonlar

İçerik	MT20-PD-1-C	MT20-PD-2-C	MT20-S-1-C	MT20-S-2-C	MT20-S-3-C	MT80-S-1-C	MT20-C-C	MT80-C-C
Etodolak	1	1	1	1	1	1	1	1
Maisine	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	5	3,75
İPM	2,5	-	2,5	2,5	-	2,5	-	1,25
Transcutol P	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Tween 20	3,75	2,5	2,5	2	2,5	-	2,5	-
Tween 80	-	-	-	-	-	5	-	5
Span 80	-	-	0,625	0,625	0,625	0,625	-	-
Plurol diiostearique	0,625	0,625	-	-	-	-	-	-
Capryol 90	-	-	-	-	-	-	1,25	1,25
Metil paraben	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Propil paraben	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Carbopol 980 NF	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Distile su	87,625	88,875	88,875	89,375	88,875	88,875	88,875	88,875

*C-Karbopol

Tablo 4-26: Jelleştirici ajan olarak sodyum aljinat kullanılan formülasyonlar

İçerik	MT20- PD-1-SA	MT20- PD-2-SA	MT20- S-1-SA	MT20- S-2-SA	MT20- S-3-SA	MT80- S-1-SA	MT20- C-SA	MT80- C-SA
Etodolak	1	1	1	1	1	1	1	1
Maisine	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	5	3,75
İPM	2,5	-	2,5	2,5	-	2,5	-	1,25
Transcutol P	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Tween 20	3,75	2,5	2,5	2	2,5	-	2,5	-
Tween 80	-	-	-	-	-	5	-	5
Span 80	-	-	0,625	0,625	0,625	0,625	-	-
Plurol diiostearique	0,625	0,625	-	-	-	-	-	-
Capryol 90	-	-	-	-	-	-	1,25	1,25
Metil paraben	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Propil paraben	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Sodyum aljinat	4	4	4	4	4	4	4	4
Distile su	84,125	85,375	85,375	85,875	85,375	85,375	85,375	85,375

*SA- Sodyum aljinat

4.5. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

4.5.1. Fiziksel Görünüş

Seçilen Karbopol emüljel ve emülsiyon formülasyonlarının beyaz (Şekil 4-3), Sodyum aljinat emüljel formülasyonlarının ise sarı olduğu gözlemlendi. 3 aylık stabilite zamanı Karbopol 980 NF ile hazırlanan formülasyonlarda herhangi bir değişiklik görülmedi. Sodyum aljinat kullanılan emüljelerde ise 1. aydan sonra faz ayrımı oluştu.

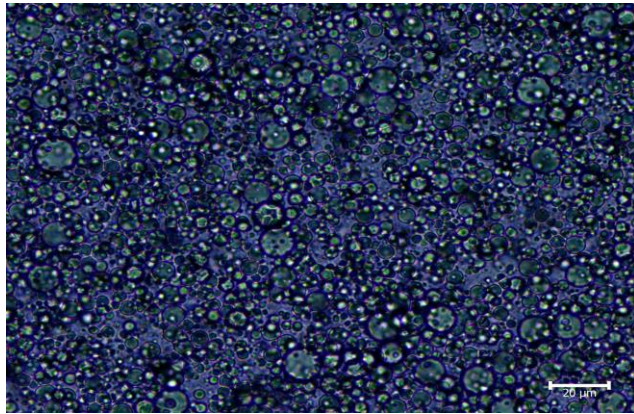
Şekil 4-3: Emülsiyon (MT20-PD-1) ve Karbopol emüljel (MT20-PD-1-C) formülasyonunun görünümü



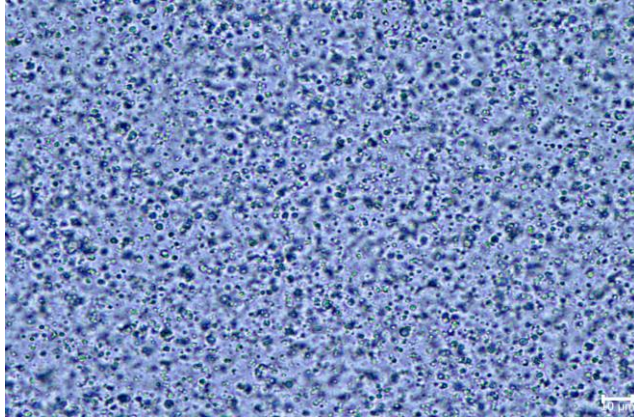
4.5.2. Mikroskopik Analiz

MT20-PD-1 kodlu emülsiyon ve MT20-PD-1-C kodlu Karbopol emüljel formülasyonlarının mikroskopik analizi Yöntem 3.2.6.2' de anlatıldığı gibi yapıldı ve örneklerin mikroskopik görüntüleri Şekil 4-4 ve Şekil 4-5' de gösterildi.

Şekil 4-4: Emülsiyon (MT20-PD-1) formülasyonunun mikroskopik görünümü



Şekil 4-5: Karbopol emüljel (MT20-PD-1-C) formülasyonunun mikroskopik görünümü



4.5.3. pH Ölçümleri

Yöntem 3.2.6.3’ de anlatıldığı gibi çalışılarak hazırlanan emülsiyonların ve emüljellerin pH değerlerine bakıldı. Elde olunan sonuçlar Tablo 4-27, Tablo 4-28 ve Tablo 4-29’ de gösterildi.

Tablo 4-27: Seçilmiş emülsiyonların pH değerlerine ait bulgular

Formülasyon	pH	
	Ortalama	SD (±)
MT20-PD-1	3,61	0,03
MT20-PD-2	4,04	0,02
MT20-S-1	3,65	0,02
MT20-S-2	3,99	0,02
MT20-S-3	3,61	0,01
MT80-S-1	3,72	0,01
MT20-C	4,07	0,04
MT80-C	4,07	0,05

Tablo 4-28: Jelleştirici ajan olarak Karbopol kullanılan emüljel formülasyonlarının pH değerlerine ait bulgular

Formülasyon	pH	
	Ortalama	SD ($\pm$)
MT20-PD-1-C	4,64	0,01
MT20-PD-2-C	4,60	0,03
MT20-S-1-C	4,87	0,01
MT20-S-2-C	4,75	0,03
MT20-S-3-C	4,80	0,02
MT80-S-1-C	4,65	0,04
MT20-C-C	4,60	0,02
MT80-C-C	4,60	0,02

Tablo 4-29: Jelleştirici ajan olarak sodyum aljinat kullanılan emüljel formülasyonlarının pH değerlerine ait bulgular

Formülasyon	pH	
	Ortalama	SD ($\pm$)
MT20-PD-1-SA	5,08	0,03
MT20-PD-2-SA	5,15	0,02
MT20-S-1-SA	5,16	0,03
MT20-S-2-SA	5,25	0,02
MT20-S-3-SA	5,15	0,03
MT80-S-1-SA	5,24	0,02
MT20-C-SA	5,19	0,01
MT80-C-SA	5,22	0,01

4.5.4. Reoloji ve Viskozite Özelliklerinin Değerlendirilmesi

4.5.4.1. Kayma Gerilimi ve Kayma Hızı Testleri

Kayma gerilimi ve kayma hızı testleri Yöntem 3.2.6.4.1' de anlatıldığı gibi yapıldı. Farklı akış modellerine uygun değerler hesaplandı. Yapılan çalışmalar

sonucunda seçilmiş formülasyonların akışının Herschel-Bulkley modeline uygun olduğu görüldü. Akma gerilimi, kıvam indeksi, akış davranış indeksi ve r^2 değerleri hesaplandı.

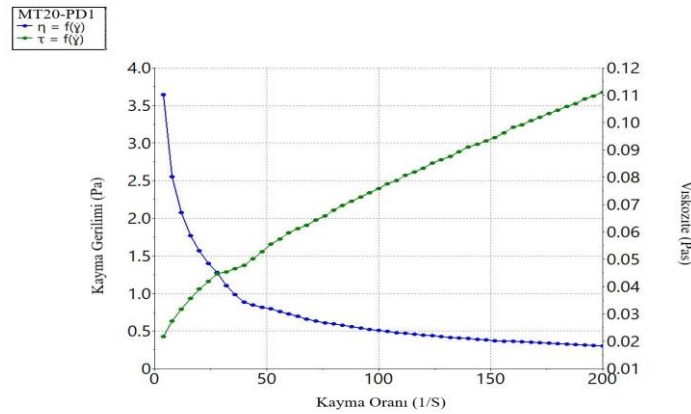
Akış davranış indeksi Newton tipi davranıştan sapmayı gösterir ve akışkanlar n değerine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre akışkanlar; $n = 1$ ise Newton tipi, $n < 1$ ise psödoplastik ve $n > 1$ olduğunda Newton tipi olmayan akış tipi özelliğine sahiptir. Kıvam indeksi ve akış davranış indeksi sıcaklıktan etkilenmektedir. (Steffe, 1996; Rao, 1995).

Seçilen formülasyonlarda $n < 1$ olduğundan psödoplastik akışa uygun olduğu görülmüştür. Şekil 4-6 ve 4-29 aralığında seçilmiş emülsiyon ve emülsiyon formülasyonlarına ait kayma gerilimi ve viskozite grafikleri gösterildi. Tablo 4-30 ve 4-53 aralığında ise farklı modellere uygun değerler verildi.

Tablo 4-30: MT20-PD-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-PD-1	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	0,42±0,2	0,18±0,1	0,6±0,1	0,998±0,01
Ostwald de Waele	-	0,34±0,1	0,5±0,1	0,997±0,01
Casson	0,64±0,3	-	-	0,994±0,01

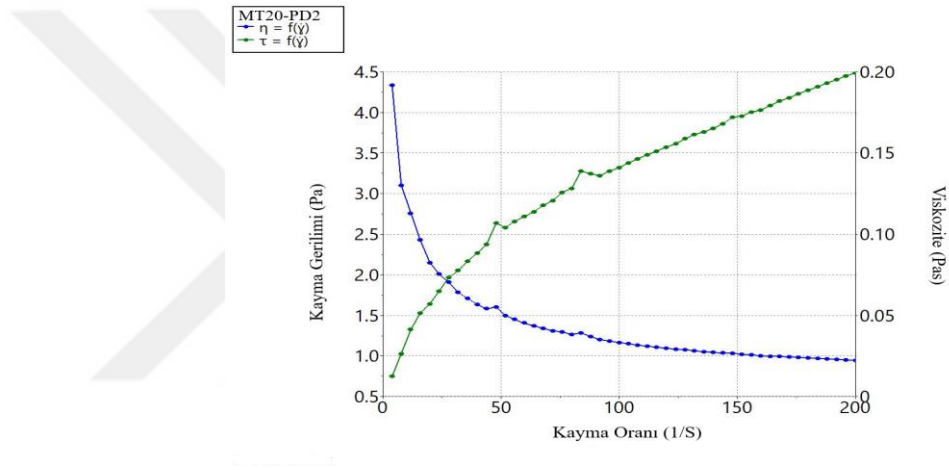
Şekil 4-6: MT20-PD-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-31: MT20-PD-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-PD-2	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	0,9±0,3	2,38±1,5	0,36±0,1	0,937±0,01
Ostwald de Waele	-	1,72±0,9	0,6±0,1	0,928±0,01
Casson	0,87±0,3	-	-	0,921±0,01

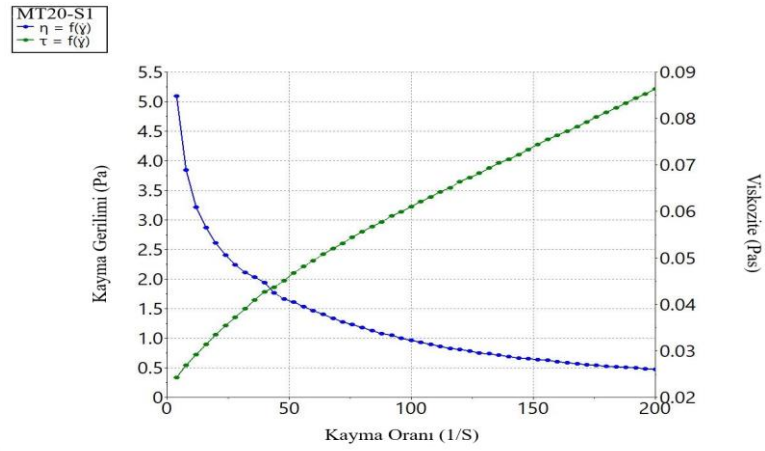
Şekil 4-7: MT20-PD-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-32: MT20-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-1	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	0,2±0,2	0,32±0,1	0,6±0,2	0,999±0,01
Ostwald de Waele	-	0,24±0,2	0,6±0,2	0,998±0,01
Casson	0,39±0,4	-	-	0,991±0,01

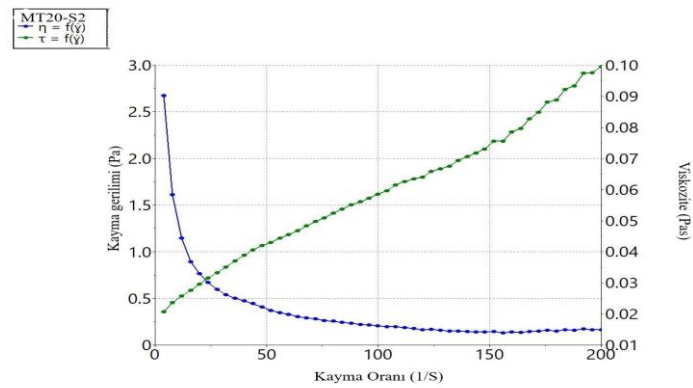
Şekil 4-8: MT20-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-33: MT20-S-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-2	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	$0,7 \pm 0,5$	$0,07 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,2$	$0,990 \pm 0,01$
Ostwald de Waele	-	$0,32 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,985 \pm 0,01$
Casson	$0,78 \pm 0,3$	-	-	$0,974 \pm 0,01$

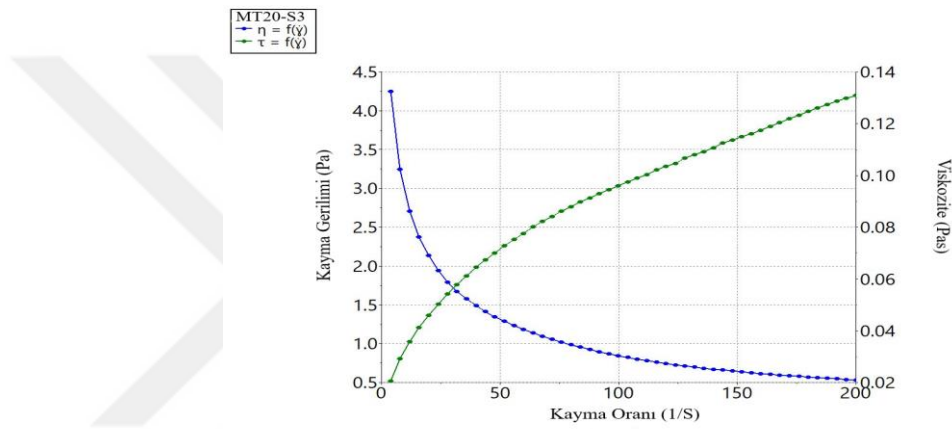
Şekil 4-9: MT20-S-2 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-34: MT20-S-3 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-3	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	0,2±0,3	0,41±0,2	0,45±0,1	0,999±0,01
Ostwald de Waele	-	0,72±0,3	0,8±0,1	0,998±0,01
Casson	0,65±0,3	-	-	0,986±0,01

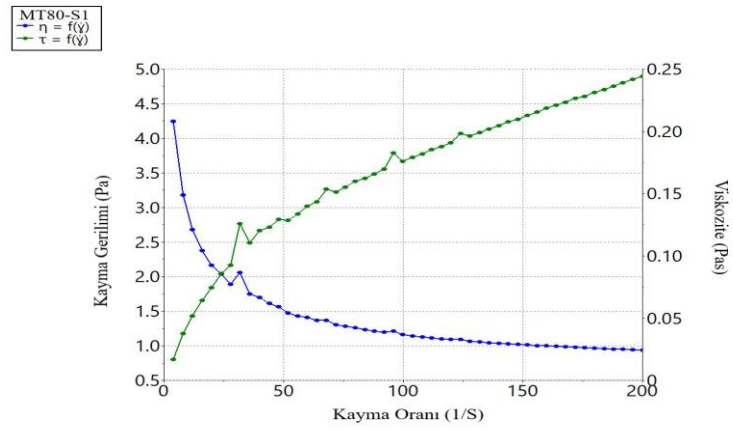
Şekil 4-10: MT20-S-3 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-35: MT80-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT80-S-1	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	0,4±0,2	0,23±0,1	0,57±0,1	0,999±0,01
Ostwald de Waele	-	0,12±0,1	0,9±0,1	0,998±0,01
Casson	0,58±0,3	-	-	0,984±0,01

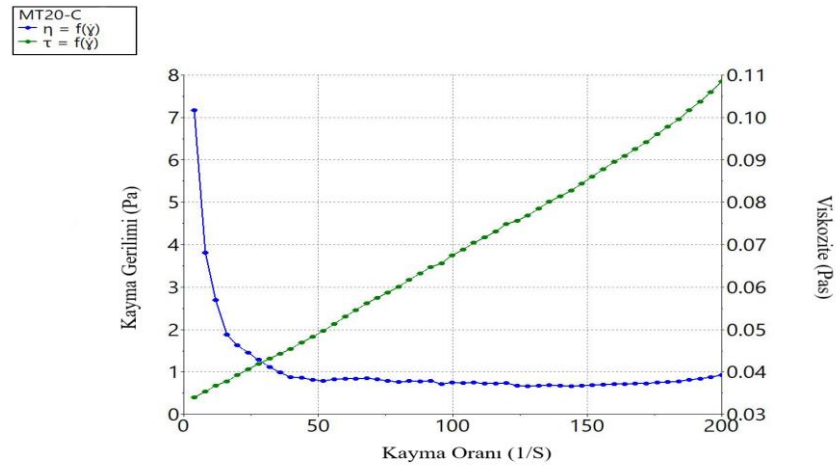
Şekil 4-11: MT80-S-1 kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-36: MT20-C kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	$0,2 \pm 0,1$	$0,03 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,1$	$0,999 \pm 0,01$
Ostwald de Waele	-	$0,2 \pm 0,3$	$0,85 \pm 0,1$	$0,998 \pm 0,01$
Casson	$0,47 \pm 0,2$	-	-	$0,996 \pm 0,01$

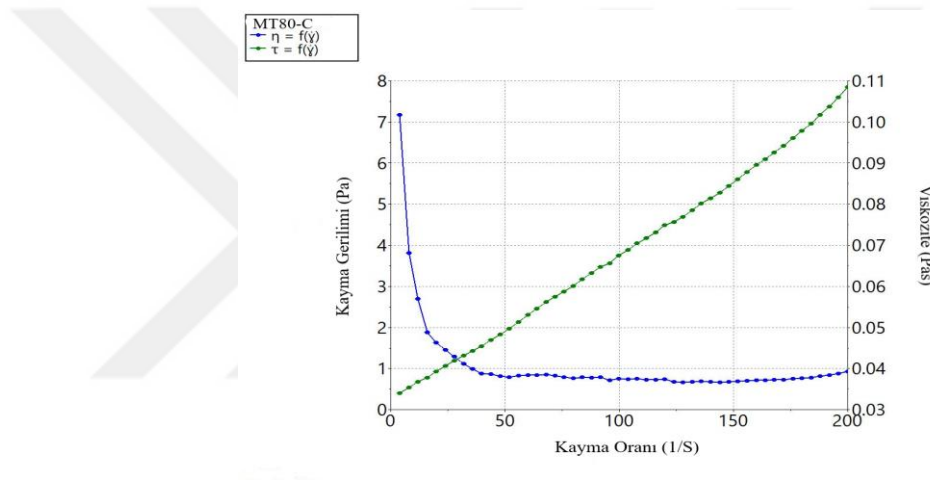
Şekil 4-12: MT20-C kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-37: MT80-C kodlu emülsiyon formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT80-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	$0,8 \pm 0,7$	$1,52 \pm 0,4$	$0,31 \pm 0,05$	$0,990 \pm 0,01$
Ostwald de Waele	-	$0,92 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	$0,998 \pm 0,01$
Casson	$0,98 \pm 0,4$	-	-	$0,996 \pm 0,01$

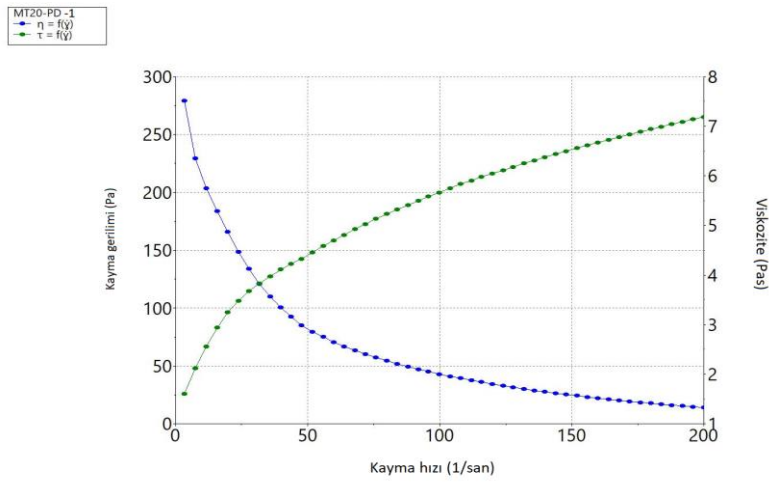
Şekil 4-13: MT80-C kodlu emülsiyon formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-38: MT20-PD-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-PD-1-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	$95,3 \pm 15,8$	$85,3 \pm 18,6$	$0,28 \pm 0,06$	$0,999 \pm 0,01$
Ostwald de Waele	-	$74,2 \pm 0,3$	$0,1 \pm 0,04$	$0,998 \pm 0,01$
Casson	$87,2 \pm 14,3$	-	-	$0,995 \pm 0,01$

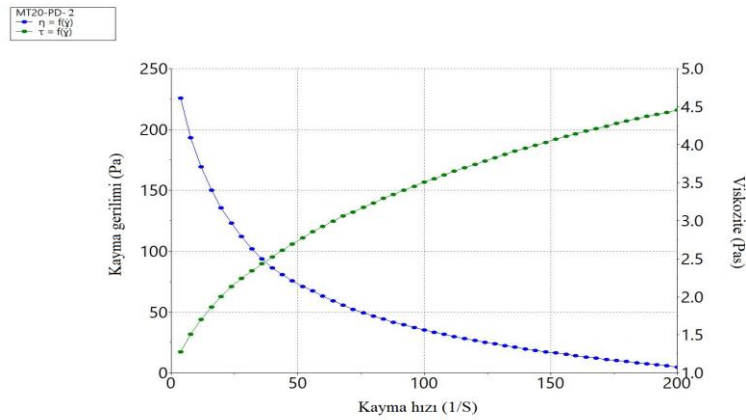
Şekil 4-14: MT20-PD-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-39: MT20-PD-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-PD-2-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	43,16±8,5	38,27±8,3	0,37±0,03	0,999±0,01
Ostwald de Waele	-	25,4±3,6	0,14±0,01	0,997±0,01
Casson	73,2±3,7	-	-	0,995±0,01

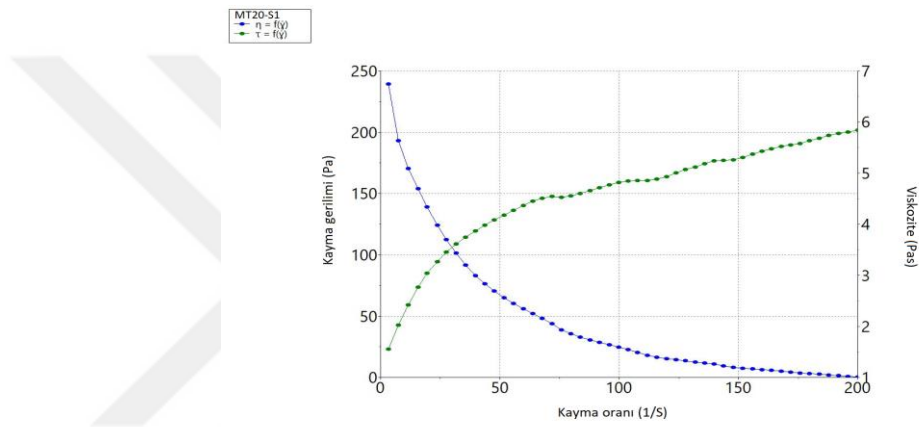
Şekil 4-15: MT20-PD-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-40: MT20-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-1-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	34,7±12,5	32,4±12,2	0,09±0,02	0,996±0,01
Ostwald de Waele	-	20,2±0,3	0,1±0,04	0,994±0,01
Casson	47,2±14,3	-	-	0,992±0,01

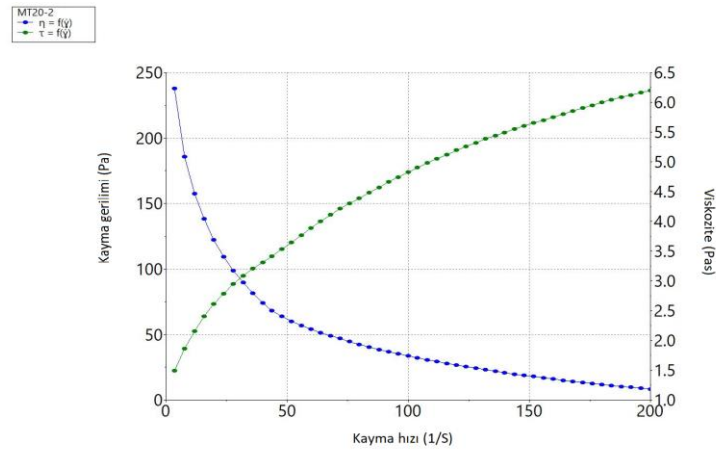
Şekil 4-16: MT20-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-41: MT20-S-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-2-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	34,93±3,47	33,2±3,33	0,4±0,01	0,999±0,01
Ostwald de Waele	-	24,4±0,3	0,2±0,02	0,998±0,01
Casson	55,2±14,3	-	-	0,996±0,01

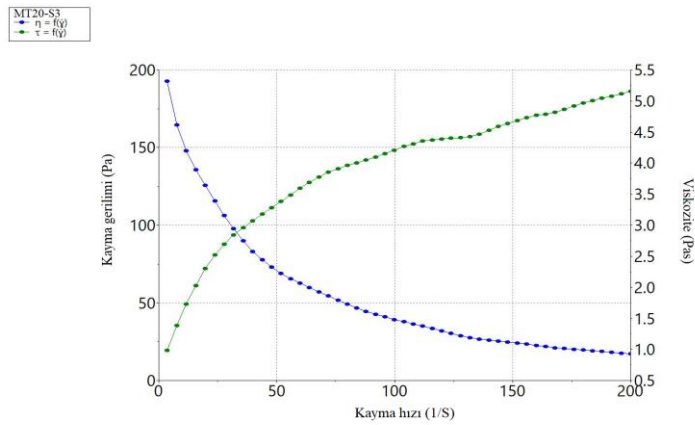
Şekil 4-17: MT20-S-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-42: MT20-S-3-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-3-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	72,8±10,8	54,6±5,4	0,13±0,01	0,998±0,01
Ostwald de Waele	-	32,4±3,6	0,09±0,01	0,997±0,01
Casson	54,2±6,6	-	-	0,995±0,01

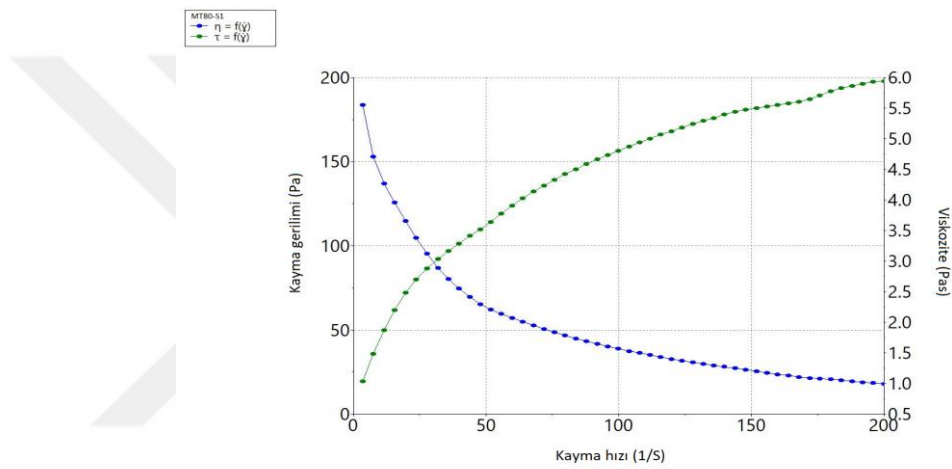
Şekil 4-18: MT20-S-3-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-43: MT80-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT80-S-1-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	100,9±15	84,7±13,6	0,3±0,01	0,999±0,01
Ostwald de Waele	-	63,4±0,3	0,2±0,02	0,997±0,01
Casson	75,2±14,3	-	-	0,996±0,01

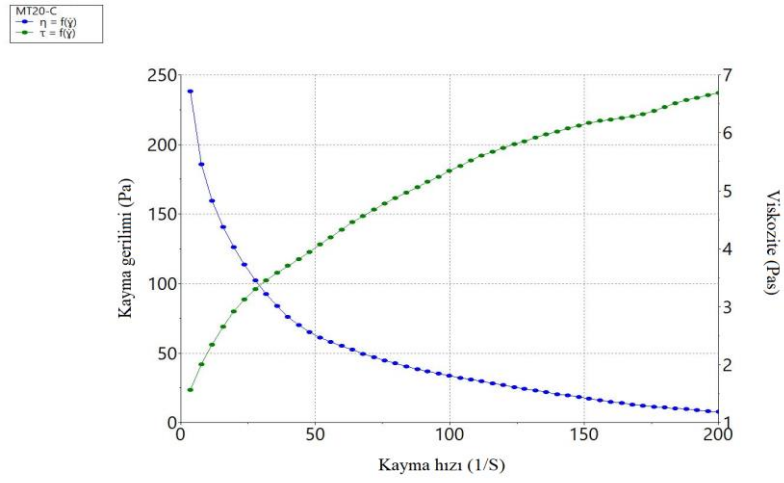
Şekil 4-19: MT80-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi veviskozitesi



Tablo 4-44: MT20-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-C-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	61,6±3,37	53,7±3,03	0,32±0,01	0,998±0,01
Ostwald de Waele	-	35,4±2,4	0,24±0,02	0,995±0,01
Casson	33,2±1,7	-	-	0,993±0,01

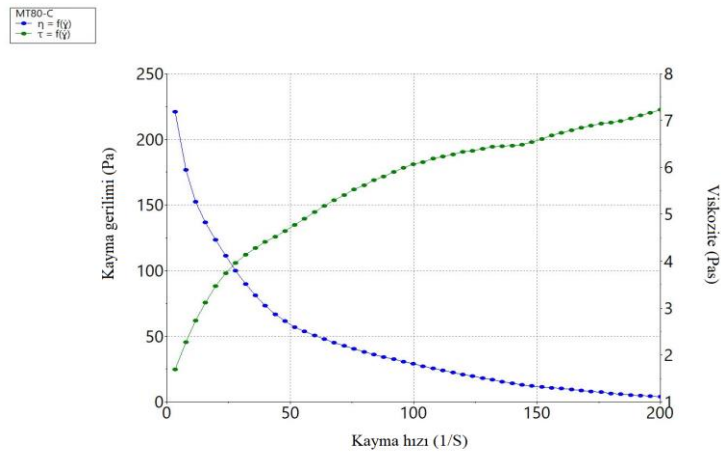
Şekil 4-20: MT20-C-SA emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-45: MT80-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT80-C-SA	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	83,5±13,4	68,2±8,5	0,15±0,03	0,998±0,01
Ostwald de Waele	-	43,4±5,6	0,08±0,02	0,997±0,01
Casson	65,2±8,6	-	-	0,995±0,01

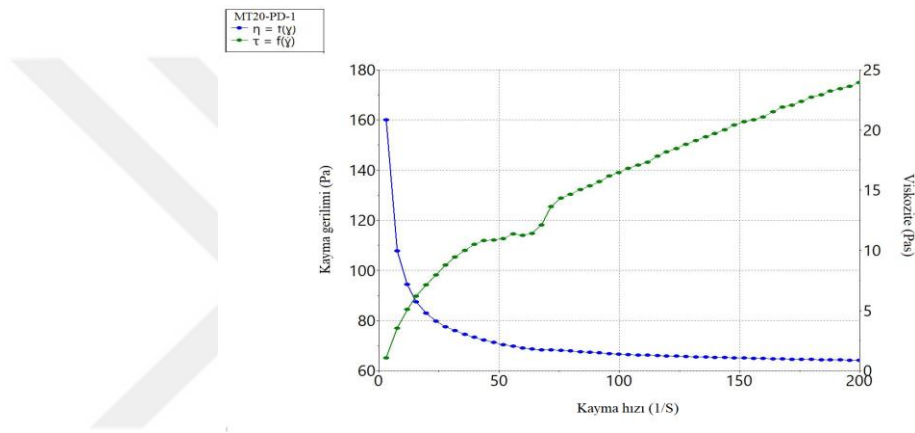
Şekil 4-21: MT80-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-46: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-PD-1-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	48,7±6,4	5,73±1,74	0,58±0,05	0,997±0,01
Ostwald de Waele	-	32,6±6,62	0,28±0,01	0,990±0,01
Casson	51,9±2,7	-	-	0,996±0,01

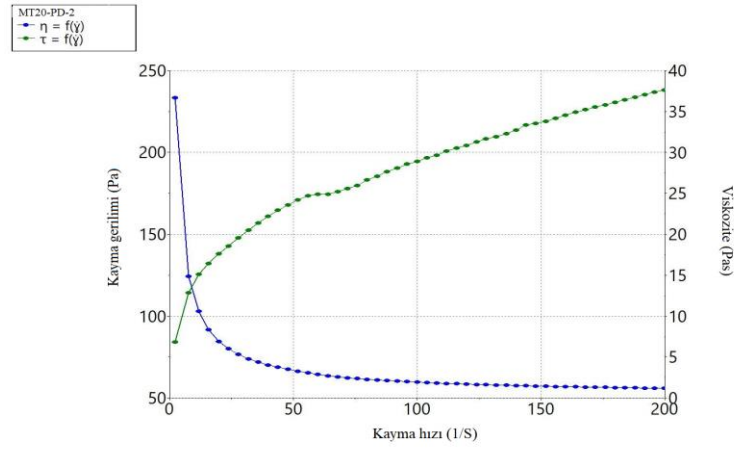
Şekil 4-22: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-47: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-PD-2-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	69,4±14,2	26,6±8,35	0,38±0,05	0,997±0,01
Ostwald de Waele		69,1±3,16	0,22±0,01	0,995±0,01
Casson	98,8±3,1			0,986±0,01

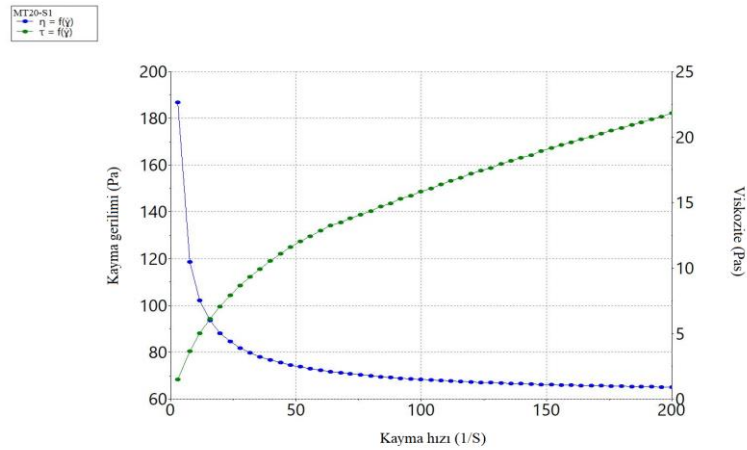
Şekil 4-23: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-48: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-1-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	$45,7 \pm 11,28$	$15,2 \pm 7,73$	$0,48 \pm 0,07$	$0,998 \pm 0,03$
Ostwald de Waele	-	$46,8 \pm 3,11$	$0,26 \pm 0,01$	$0,995 \pm 0,03$
Casson	$69,9 \pm 3,7$	-	-	$0,993 \pm 0,03$

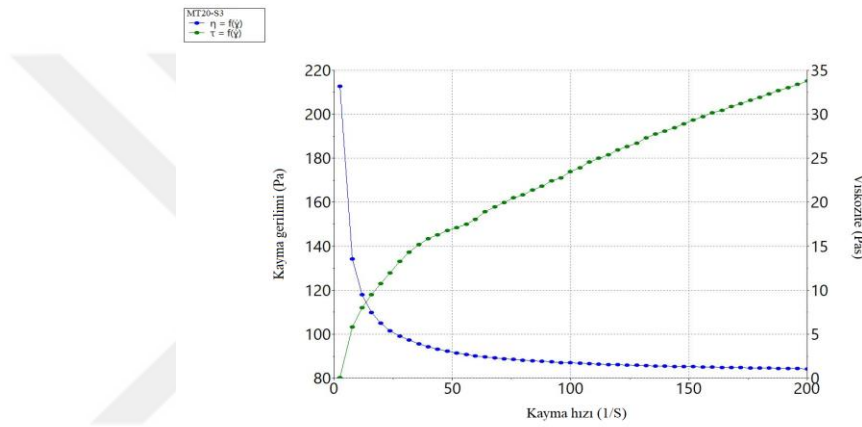
Şekil 4-24: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-49: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-2-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	75,6±6,1	13,9±5,52	0,44±0,06	0,997±0,01
Ostwald de Waele	-	62,9±3,89	0,23±0,01	0,991±0,04
Casson	87,8±4,9	-	-	0,992±0,03

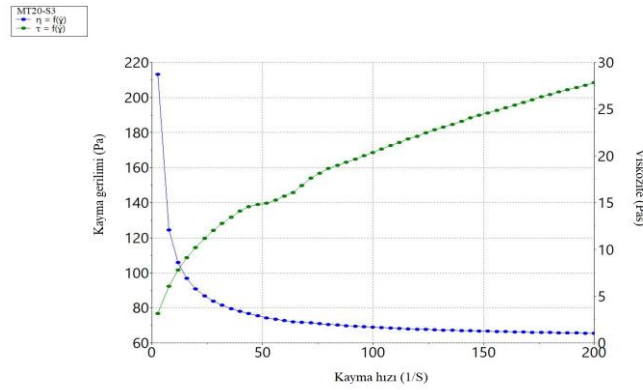
Şekil 4-25: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-50: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-S-3-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	57,5±3,7	14±2,74	0,44±0,01	0,998±0,01
Ostwald de Waele		48,9±3,05	0,25±0,01	0,994±0,01
Casson	73,6±4,3			0,993±0,01

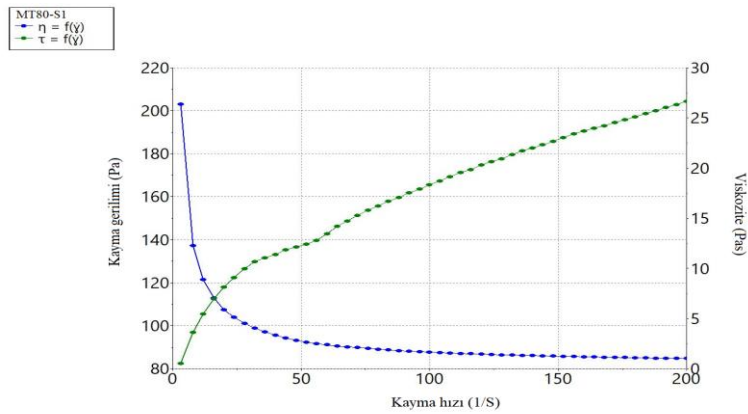
Şekil 4-26: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-51: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT80-S-1-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	63,3±3,8	12,9±1,06	0,44±0,01	0,998±0,01
Ostwald de Waele		53,9±1,21	0,24±0,01	0,993±0,01
Casson	79,9±1,67			0,993±0,01

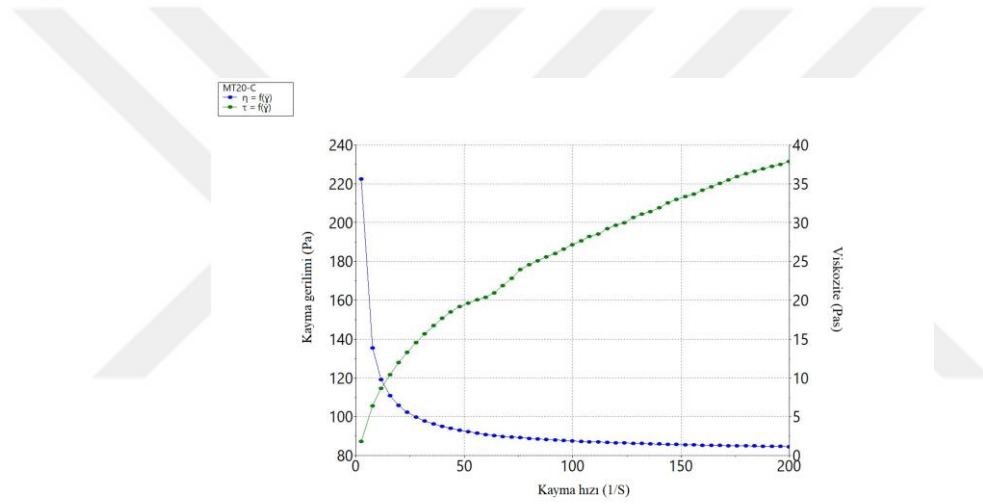
Şekil 4-27: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-52: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT20-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	64,2±1,46	22,4±0,66	0,42±0,01	0,999±0,01
Ostwald de Waele		68,7±0,28	0,25±0,01	0,995±0,01
Casson	96,6±0,66			0,994±0,01

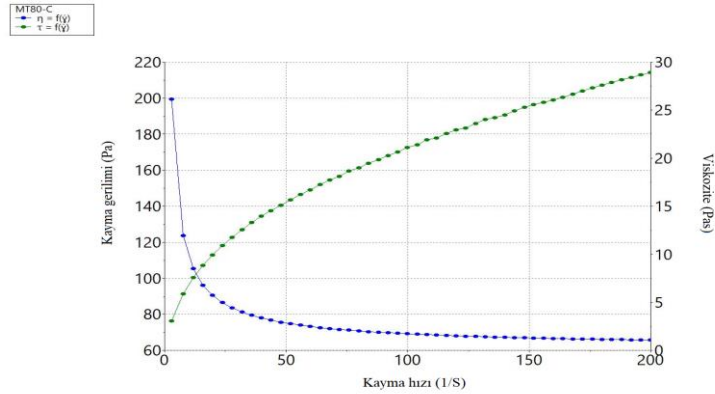
Şekil 4-28: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



Tablo 4-53: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun farklı akış modellerine uygun değerleri

MT80-C-C	τ_0	k	n	r^2
Herschel-Bulkley	72,3±2,5	17,9±1,51	0,44±0,01	0,999±0,01
Ostwald de Waele		63,2±0,79	0,26±0,01	0,997±0,01
Casson	77,6±0,67			0,993±0,01

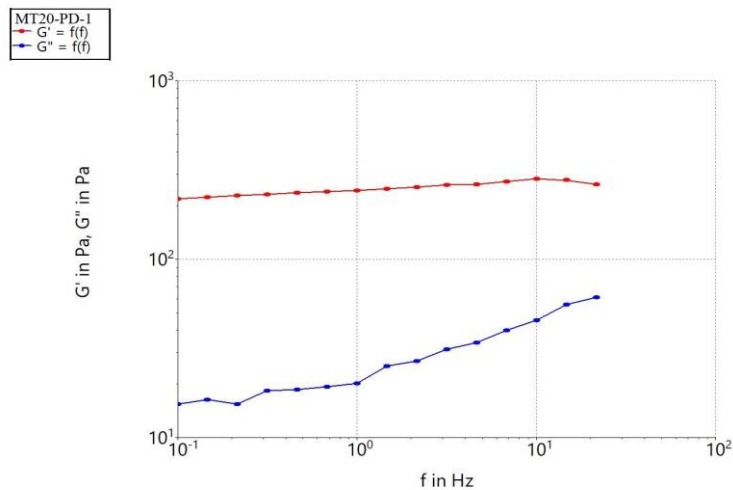
Şekil 4-29: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun kayma gerilimi ve viskozitesi



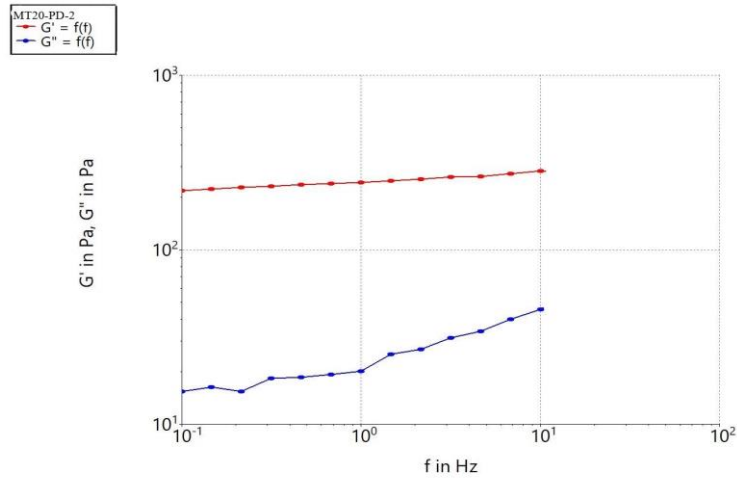
4.5.4.2. Osilasyon Testleri

Osilasyon testleri yöntem 3.2.6.4.2' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Osilasyon testlerinde $G' > G''$ olursa, formülasyonlar katı ve yarı katı, $G' < G''$ olursa ise sıvı şeklindedir. (Mezger. 2020) Yapılan hesaplamalar sonucunda C-emüljel formülasyonlarında $G' > G''$ dan büyük , S-emüljel formülasyonlarında ise $G' < G''$ küçük olduğu görüldü. Şekil 4-30 ve 4-45 aralığında osilasyon testlerine ait grafikler, Tablo 4-54 ve 4-55' de ise değerler verildi.

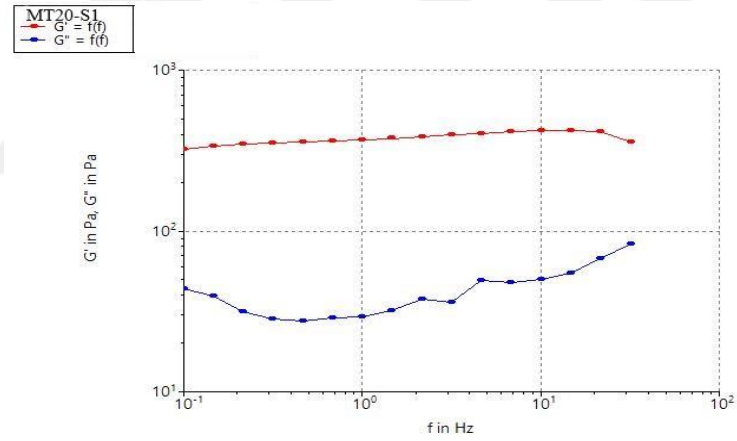
Şekil 4-30: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



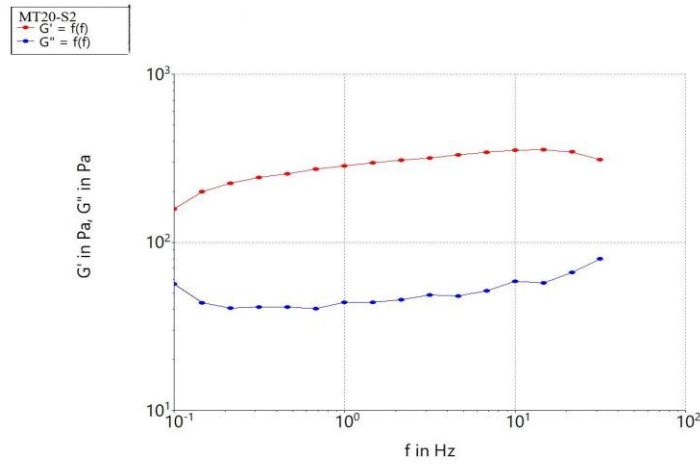
Şekil 4-31: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



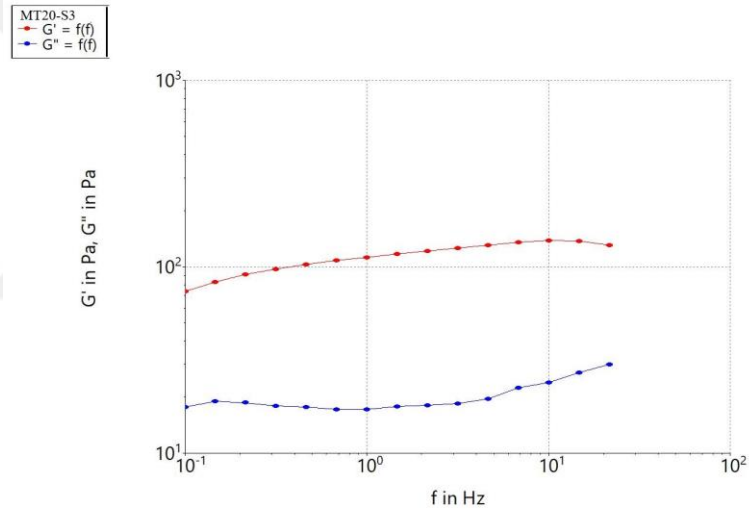
Şekil 4-32: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



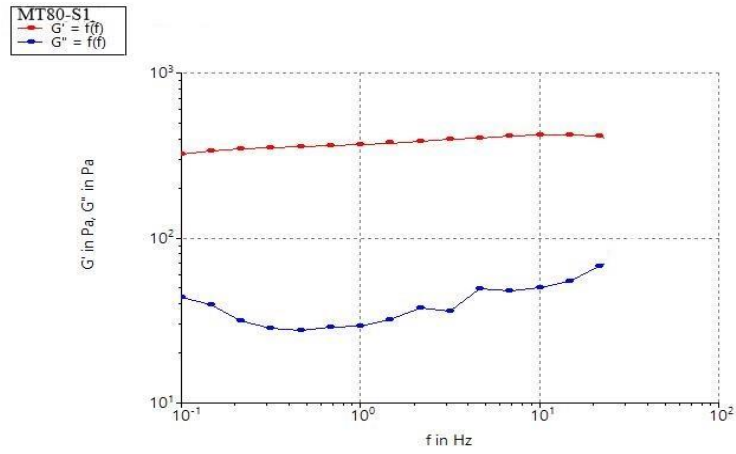
Şekil 4-33: MT20-S-2 -C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



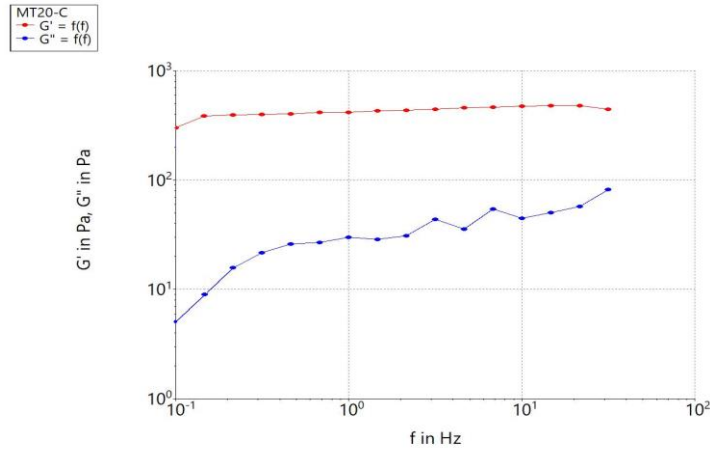
Şekil 4-34: MT20-S-3-C emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



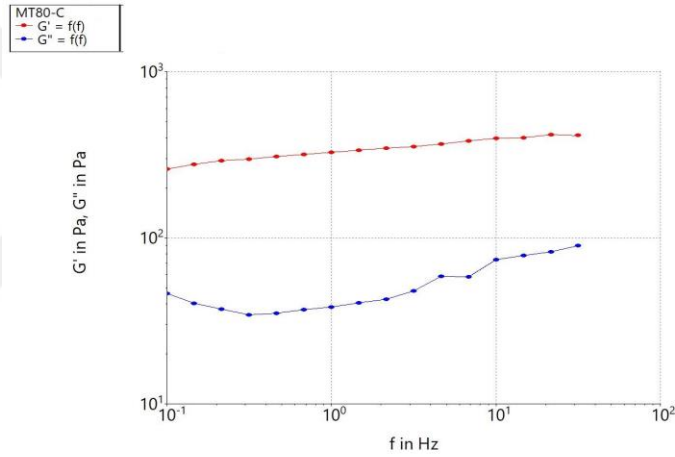
Şekil 4-35: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



Şekil 4-36: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



Şekil 4-37: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü

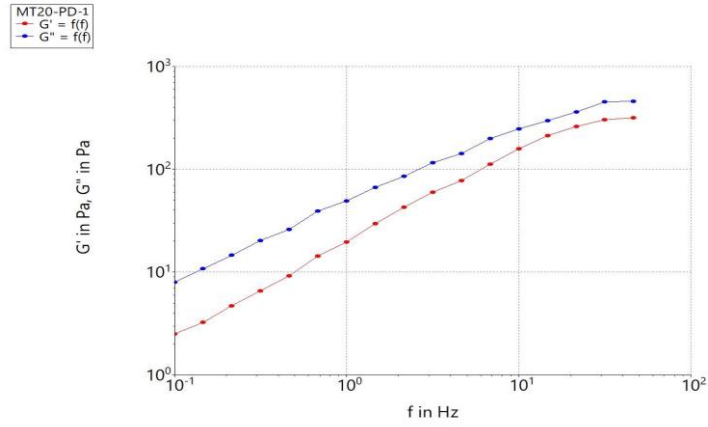


Tablo 4-54: Karbopol emüljel formülasyonlarına ait osilasyon test bulguları

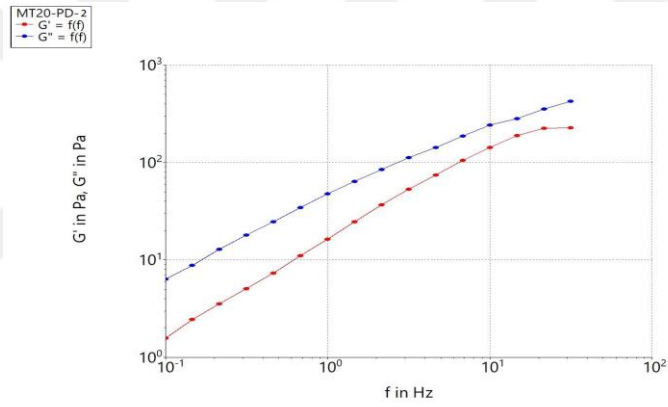
Formülasyon	G'	G''	Tanδ
MT20-PD-1-C	210,6±1.01	15.9±0.76	0.07 ±0.01
MT20-PD-2-C	204,6± 0,95	13,4±0,68	0,06±0,01
MT20-S-1-C	339,7±2,44	34,6±2,74	0,1±0,01
MT20-S-2-C	170,5±0.98	57.8 ±2.12	0.32±0.01
MT20-S-3-C	87,2 ± 0,32	26,5±1,3	0,3±0,01
MT80-S-1-C	324,1±1, 95	31,6±2,65	0,09±0,01
MT20-C-C	391.7±1.56	33.7±0.11	0.08±0.01
MT80-C-C	287,4±3,8	37,6±1,6	0,13±0,01

*G'- viskoz modül *G''- elastik modül *Tanδ=G''/G'

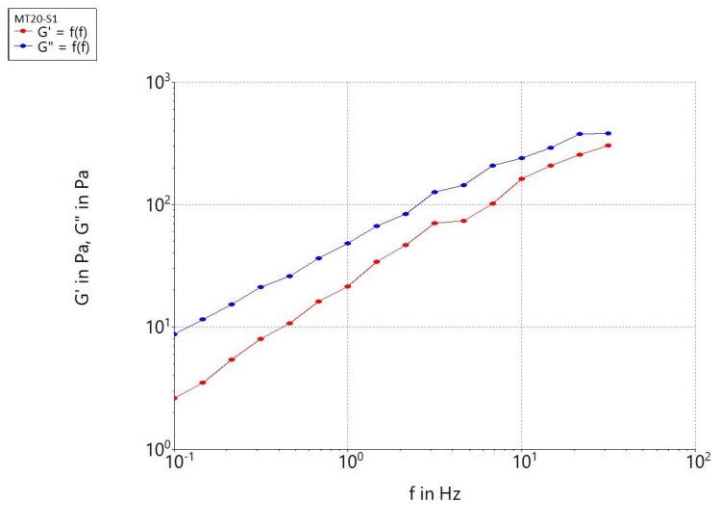
Şekil 4-38: MT20-PD-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



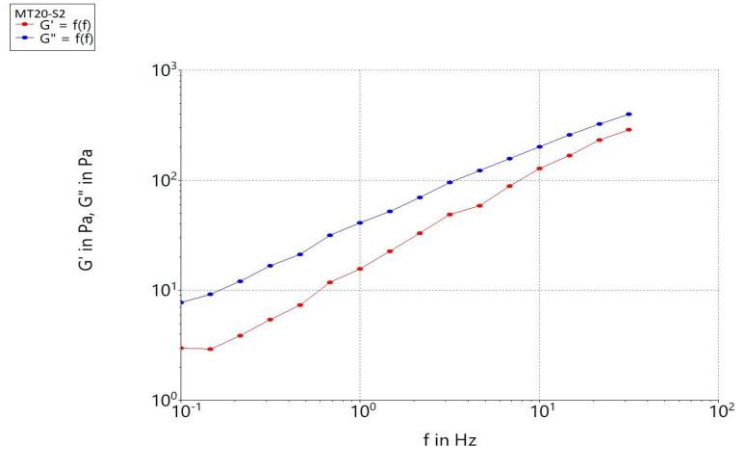
Şekil 4-39: MT20-PD-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



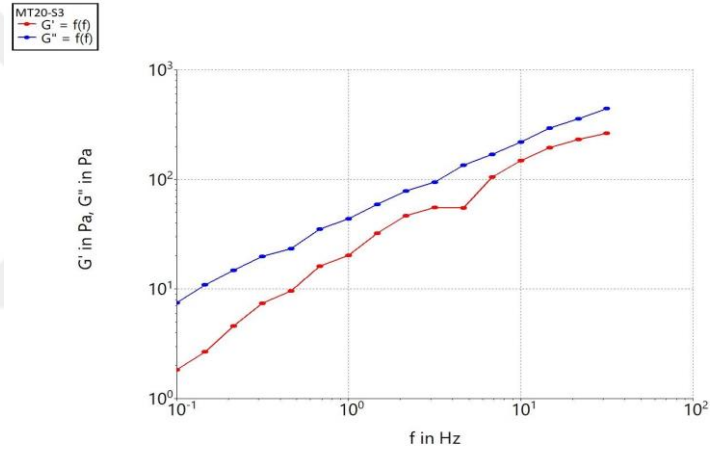
Şekil 4-40: MT20-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



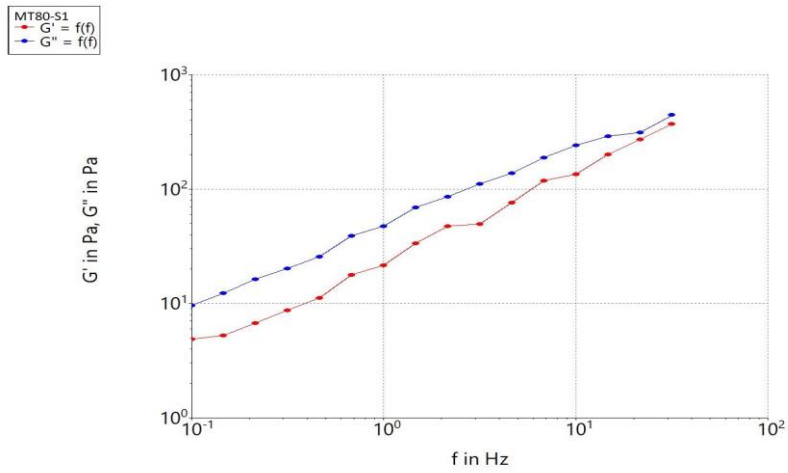
Şekil 4-41: MT20-S-2-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



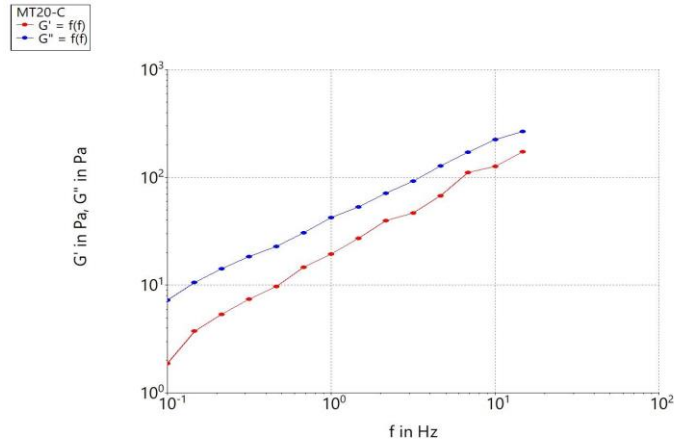
Şekil 4-42: MT20-S-3-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



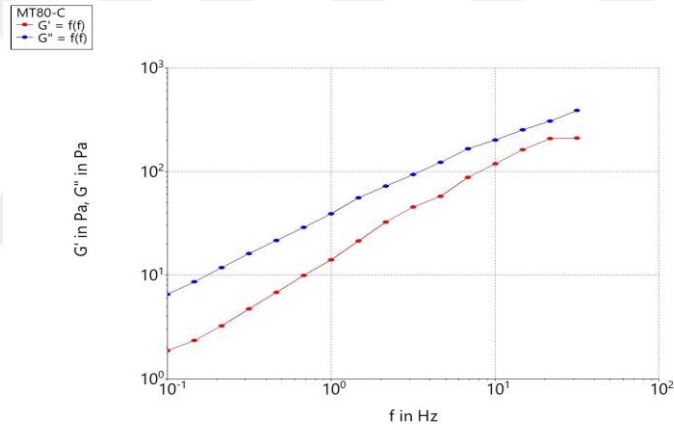
Şekil 4-43: MT80-S-1-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



Şekil 4-44: MT20-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



Şekil 4-45: MT80-C-SA kodlu emüljel formülasyonunun viskoz ve elastik modülü



Tablo 4-55: Sodyum aljinat emüljel formülasyonlarının osilasyon test bulguları

Formülasyon	G'	G''	Tanδ
MT20-PD-1-SA	3,13±0,23	10,85±0,15	3,46±0,1
MT20-PD-2-SA	3,20±0,08	10,26±0,10	3,21±0,06
MT20-S-1-SA	4,07±0,31	11,7±0,38	2,87±0,15
MT20-S-2-SA	2,91±0,35	10,6±1,14	3,64±0,3
MT20-S-3-SA	3,16±0,38	10,28±1,74	3,25±0,42
MT80-S-1-SA	8,12±1,72	11,04±0,44	1,35±0,04
MT20-C-SA	3,47±0,26	10,98±0,50	3,16±0,23
MT80-C-SA	2,28±0,17	8,82±0,3	3,86±0,55

*G'- viskoz modül *G''- elastik modül *Tanδ = G''/G'

4.5.5. Emülsiyon ve Emülgelerde Etkin Madde Miktar Tayini

Optimize edilmiş emülsiyon ve emülgel formülasyonlarında etkin maddenin miktar tayini Yöntem 3.2.6.5’ da anlatıldığı gibi yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4-56, Tablo 4-57 ve Tablo 4-58’ de gösterildi.

Tablo 4-56: Seçilmiş emülsiyon formülasyonlarının etkin madde miktar tayini sonuçları

Formülasyon	Ortalama	SD ($\pm$)
MT20-PD-1	%99,5	0,01
MT20-PD-2	%99,5	0,01
MT20-S-1	%99,8	0,01
MT20-S-2	%99,9	0,02
MT20-S-3	%99,6	0,03
MT80-S-1	%99,4	0,01
MT20-C	%99,6	0,03
MT80-C	%99,8	0,01

Tablo 4-57: Seçilmiş sodyum aljinat emülgel formülasyonlarının etkin madde miktar tayini sonuçları

Formülasyon	Ortalama	SD ($\pm$)
MT20-PD-1-SA	%99,9	0,01
MT20-PD-2-SA	%99,5	0,01
MT20-S-1-SA	%99,7	0,02
MT20-S-2-SA	%99,4	0,01
MT20-S-3-SA	%99,6	0,03
MT80-S-1-SA	%99,5	0,02
MT20-C-SA	%99,6	0,03
MT80-C-SA	%99,8	0,01

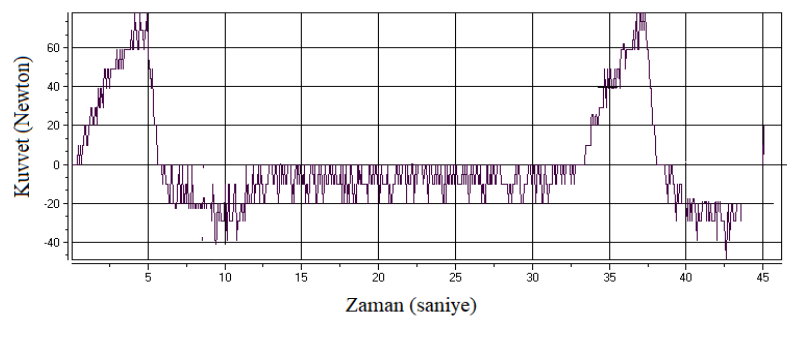
Tablo 4-58: Seçilmiş Karbopol emüljel formülasyonlarının etkin madde miktar tayini sonuçları

Formülasyon	Ortalama	SD ($\pm$)
MT20-PD-1-C	%99,8	0,02
MT20-PD-2-C	%99,7	0,02
MT20-S-1-C	%99,9	0,01
MT20-S-2-C	%99,9	0,04
MT20-S-3-C	%99,3	0,01
MT80-S-1-C	%99,7	0,02
MT20-C-C	%99,5	0,01
MT80-C-C	%99,4	0,03

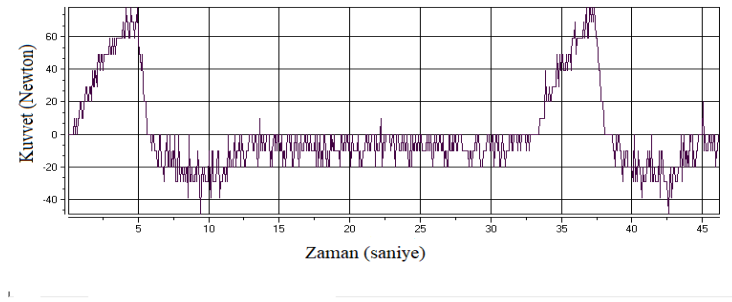
4.5.6. Emüljellerin Mekanik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Stabil emüljellerin mekanik özellikleri Brookfield CT3 doku analiz cihazı ile yöntem 3.2.6.6' da anlatıldığı gibi yapıldı. Karbopol emüljel formülasyonlarının sertliği, adezifliği ve kohezifliği hesaplandı. Şekil 4-46 ve 4-53 aralığında formülasyonların TPA grafikleri, Tablo 4-59' da ise değerleri verildi.

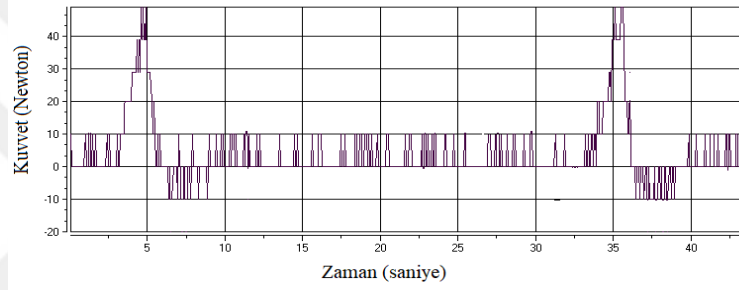
Şekil 4-46: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



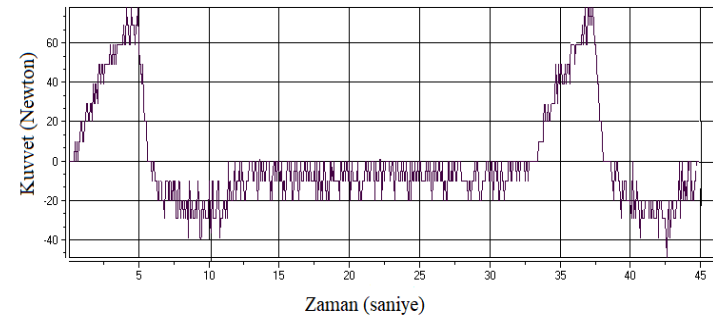
Şekil 4-47: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



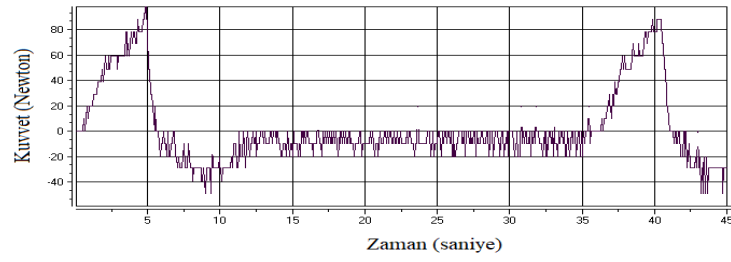
Şekil 4-48: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



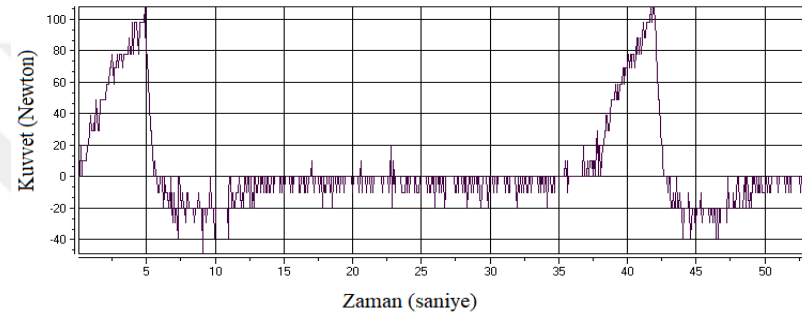
Şekil 4-49: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



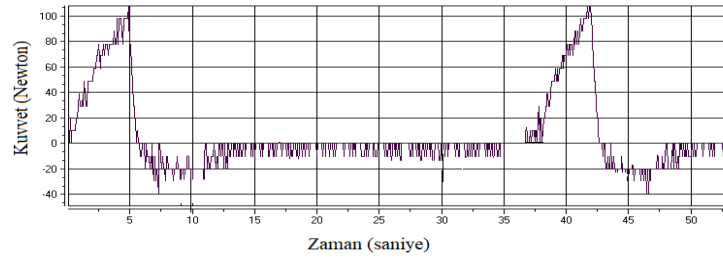
Şekil 4-50: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



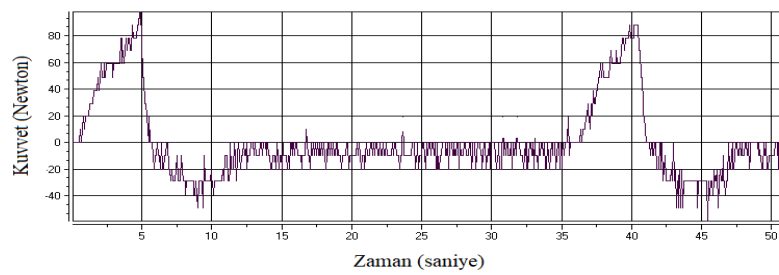
Şekil 4-51: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



Şekil 4-52: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



Şekil 4-53: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonuna ait TPA grafiği



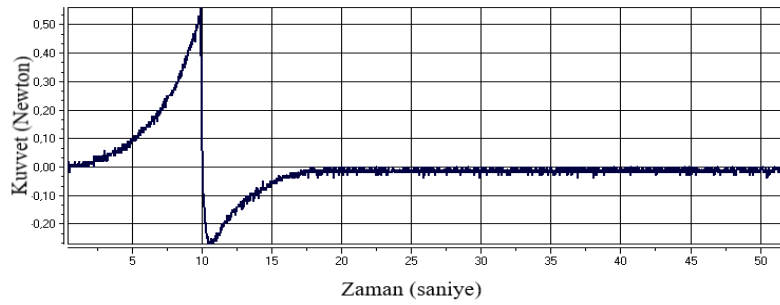
Tablo 4-59: Karbopol emüljel formülasyonlarının mekanik özelliklerine ait bulgular

Formülasyon	Sertlik (N)	Adeziflik (mJ)	Koheziflik
MT20-PD-1-C	0,08±0,01	0,27±0,2	0,69±0,35
MT20-PD-2-C	0,09±0,02	0,3±0,1	0,62±0,3
MT20-S-1-C	0,09±0,01	0,83±1,02	0,89±0,1
MT20-S-2-C	0,08±0,01	0,72± 0,98	0,83±0,1
MT20-S-3-C	0,08±0,01	0,16±0,11	0,85±0,06
MT80-S-1-C	0,08±0,02	0,23±0,15	0,68±0,38
MT20-C-C	0,09±0,01	0,13±0,05	0,91±0,07
MT80-C-C	0,36 ±0,45	0,13±0,05	0,9±0,08

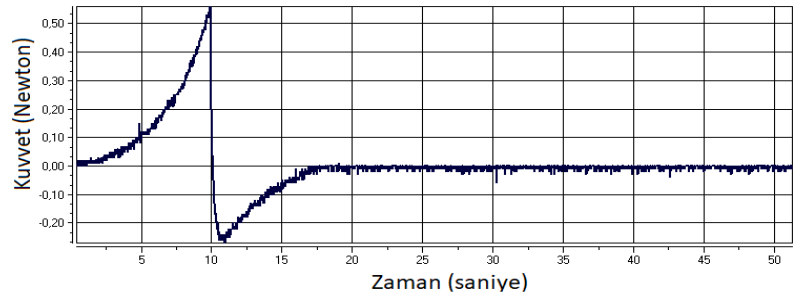
4.5.7. Emüljellerin Yayılabilirliğinin Değerlendirilmesi

Karbopol emüljel formülasyonlarının yayılabilirlik testleri yöntem 3.2.6.7' de anlatıldığı gibi yapıldı. Şekil 4-54 ve 4-61 aralığında formülasyonların yayılabilirlik grafikleri, Tablo 4-60' da ise uygun değerlerleri verildi.

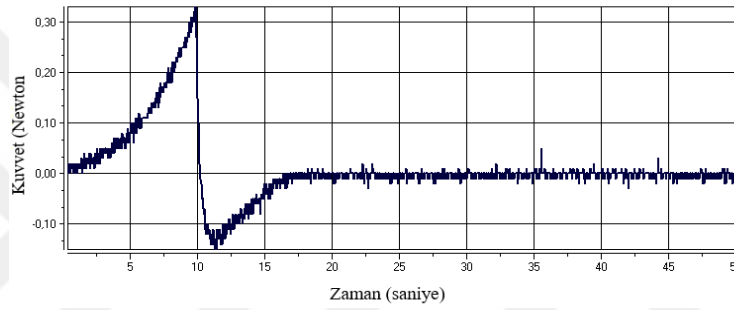
Şekil 4-54: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği



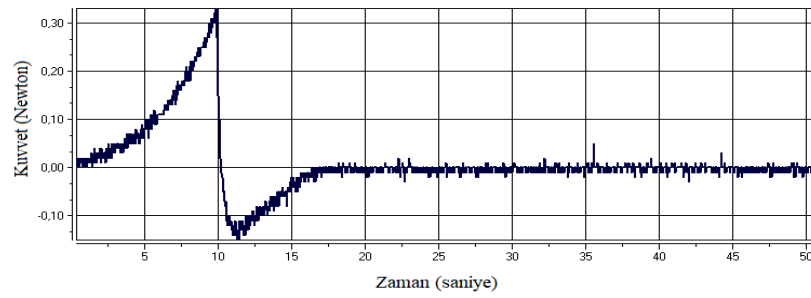
Şekil 4-55: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun yayılabilirlik grafiği



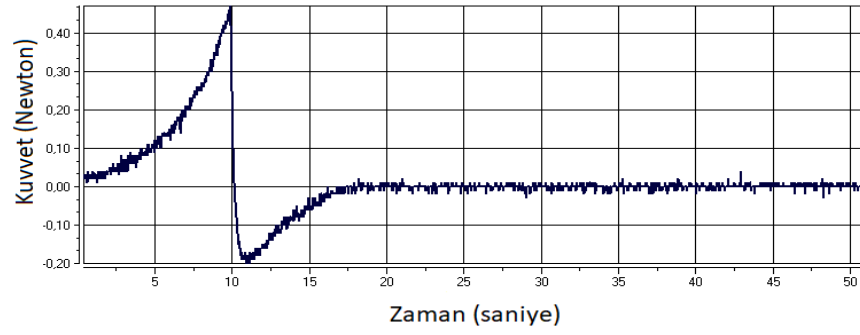
Şekil 4-56: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun yayılabilirlik grafiği



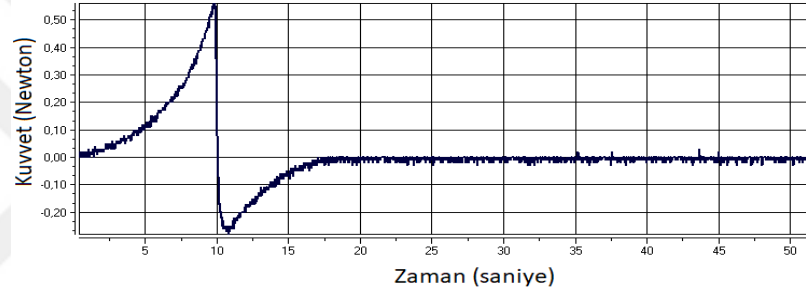
Şekil 4-57: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun yayılabilirlik grafiği



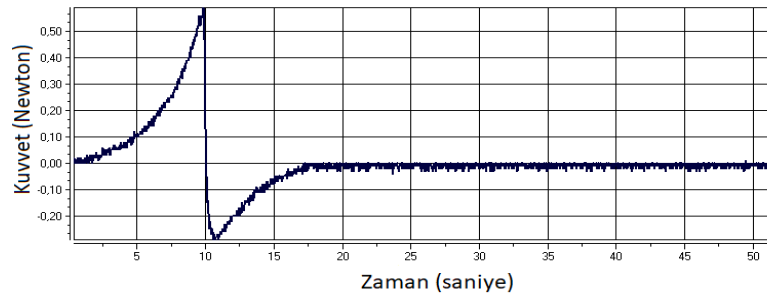
Şekil 4-58: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun yayılabilirlik grafiği



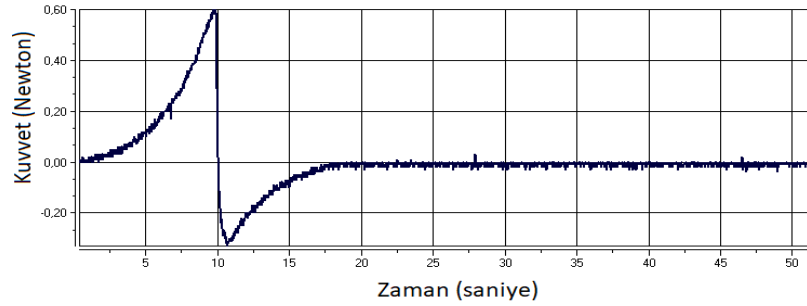
Şekil 4-59: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun yayılabilirlik grafiği



Şekil 4-60: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun yayılabilirlik grafiği



Şekil 4-61: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun yayılabilirlik grafiği



Tablo 4-60: Karbopol emüljel formülasyonlarının yayılabilirlik değerleri (mJ)

Formülasyon	Ortalama	SD ($\pm$)
MT20-PD-1-C	1,73	0,85
MT20-PD-2-C	2,23	0,7
MT20-S-1-C	1,01	0,3
MT20-S-2-C	2,1	0,4
MT20-S-3-C	1,8	0,7
MT80-S-1-C	2,06	0,41
MT20-C-C	2,16	0,55
MT80-C-C	1,7	0,5

4.6. Stabilite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Seçilmiş Karbopol emüljel formülasyonları ile Yöntem 3.2.7' de anlatıldığı şekilde 3 aylık stabilite çalışmaları yapıldı.

Fiziksel görünüş Belirtilen süre boyunca formülasyonların görüntüsünde herhangi bir değişiklik görülmedi.

pH 3 aylık süre boyunca Karbopol emüljel formülasyonlarının pH' ları takip edildi. Formülasyonların pH değişimleri Tablo 4-61'de gösterildi.

Tablo 4-61: Karbopol emüljel formülasyonlarının 3 aylık pH değerleri

Formülasyon	pH			
	0. gün	15. gün	30. gün	90. gün
MT20-PD-1-C	4,64± 0,01	4,64± 0,01	4,63± 0,01	4,63± 0,02
MT20-PD-2-C	4,61 ±0,03	4,60± 0,02	4,60± 0,01	4,60± 0,01
MT20-S-1-C	4,87± 0,01	4,87± 0,01	4,86± 0,01	4,86± 0,01
MT20-S-2-C	4,75 ±0,03	4,74± 0,02	4,74± 0,01	4,74± 0,01
MT20-S-3-C	4,80 ±0,03	4,80± 0,02	4,78 ±0,02	4,78± 0,01
MT80-S-1-C	4,66 ±0,04	4,66± 0,02	4,65± 0,01	4,65± 0,01
MT20-C-C	4,60 ±0,02	4,60± 0,01	4,60± 0,01	4,59± 0,01
MT80-C-C	4,61± 0,02	4,60± 0,02	4,60 ±0,01	4,60 ±0,01

Etkin madde miktar tayini Karbopol emüljel formülasyonlarında 3 ay süre ile belirli aralıklarla etkin madde miktar tayini yapıldı, anlamlı bir değişiklik görülmedi. Formülasyonların ilaç içeriği değerleri Tablo 4-62’de gösterildi.

Tablo 4-62: Karbopol emüljel formülasyonlarının 3 aylık etkin madde miktar tayini değerleri

Formülasyon	0. gün	15. gün	30. gün	90. gün
MT20-PD-1-C	99,92± 0,35	99,74± 0,37	99,56± 0,23	98,85± 0,23
MT20-PD-2-C	99,79± 0,43	99,18± 0,49	98,57± 0,37	98,02± 0,29
MT20-S-1-C	99,83± 0,21	99,68± 0,23	99,42± 0,18	99,25± 0,18
MT20-S-2-C	99,90 ±0,62	99,62± 0,63	98,96± 0,59	98,57± 0,59
MT20-S-3-C	99,32± 0,25	98,85± 0,18	98,36± 0,36	97,92± 0,36
MT80-S-1-C	99,76± 0,45	99,28± 0,38	98,82± 0,35	98,61± 0,37
MT20-C-C	99,52± 0,15	99,24± 0,10	98,10± 0,08	97,93± 0,07
MT80-C-C	99,46± 0,53	99,03± 0,48	98,65± 0,42	98,22± 0,49

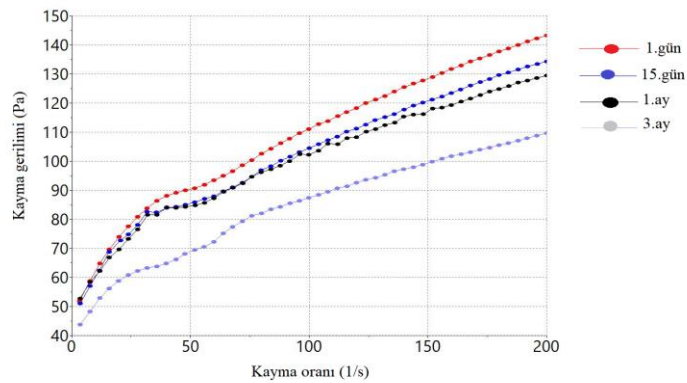
Kayma gerilimi ve kayma hızı testleri Reoloji çalışmalarında kayma gerilimi ve kayma hızı testi ile stabilite takip edildi. Çalışmalar yöntem 3.2.6.4.1’ de anlatıldığı gibi yapıldı. Formülasyonların akışının hangi matematiksel modele uygun olduğu

hesaplandı. Viskozite ve kayma gerilimi grafikleri kaydedildi. 3. Ayın sonunda emülgelerin viskozite ve kayma geriliminde fazla değişiklik görülmedi. Akma indeksi $n < 1$ olduğundan emülgelerin psödoplastik akışa uygun olduğu görüldü. Elde edilen tüm stabilite sonuçları Tablo 4-63 ve 4-70 aralığında, kayma hızı ve viskozite grafikleri ise Şekil 4-62 ve 4-77 aralığında gösterildi.

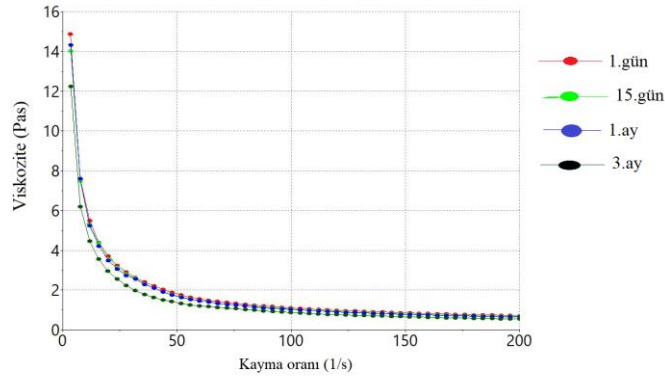
Tablo 4-63: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT20-PD-1-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	48,65± 6,35	5,73± 1,74	0,582± 0,05	0,997± 0,001
15. Gün	48,07± 6,25	5,6± 0,98	0,553± 0,03	0,996 ±0,001
30. Gün	44,71± 6,01	5,32± 0,84	0,523± 0,02	0,996± 0,001
90. Gün	44,31± 8,57	3,26 ±1,28	0,6± 0,07	0,994±0,003

Şekil 4-62: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



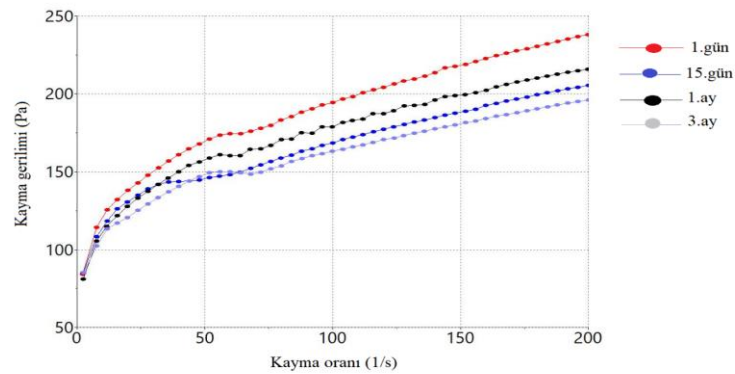
Şekil 4-63: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



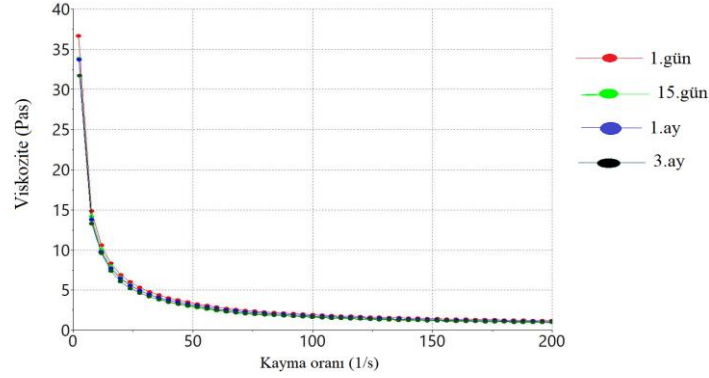
Tablo 4-64: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT20-PD-2-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	69,41± 14,15	26,67± 8,35	0,381± 0,05	0,997± 0,002
15. Gün	56,29± 9,07	22,87± 6,25	0,358± 0,05	0,995± 0,002
30. Gün	60,13± 7,62	16,96± 4,15	0,350 ± 0,05	0,991± 0,001
90. Gün	53,39±18,9	25,82± 10,3	0,322± 0,06	0,992± 0,03

Şekil 4-64: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



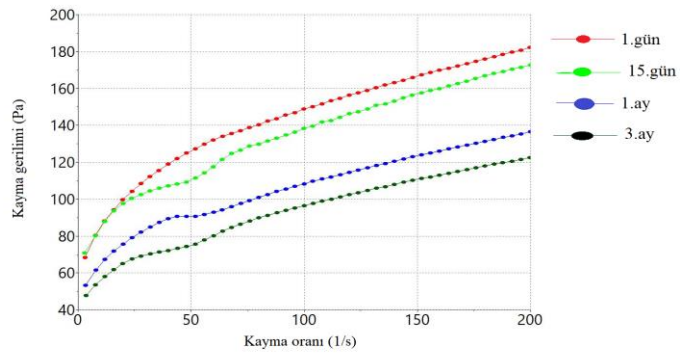
Şekil 4-65: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



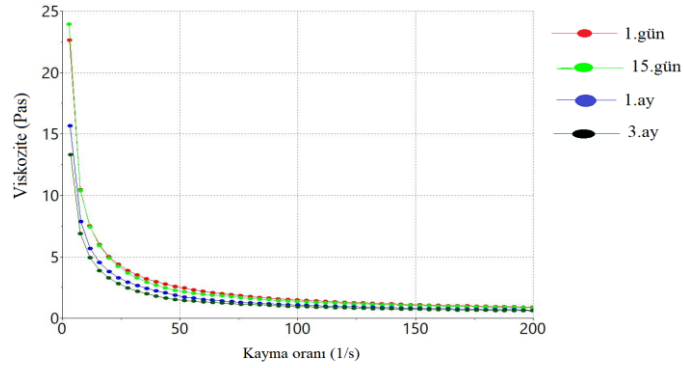
Tablo 4-65: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT20-S-1-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	45,7± 11,28	15,2±7,73	0,478± 0,07	0,998± 0,001
15. Gün	46,63 ±11,27	12,6±6,58	0,466± 0,07	0,997± 0,001
30. Gün	45,55± 11,22	11,8±6,15	0,465± 0,07	0,996± 0,001
90. Gün	41,06 ±4,51	8,47± 1,4	0,579± 0,07	0,996 ±0,001

Şekil 4-66: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



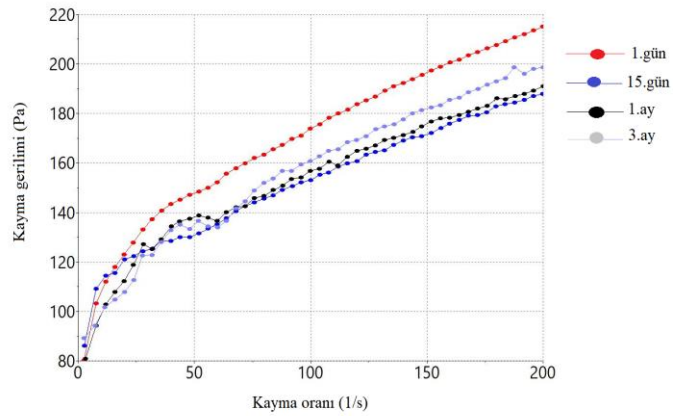
Şekil 4-67: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



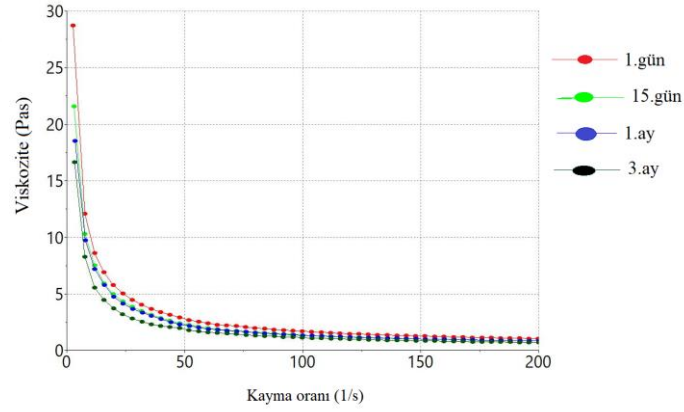
Tablo 4-66: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT20-S-2-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	57,46± 3,7	14,01± 2,74	0,438± 0,005	0,998± 0,001
15. Gün	47,38 ± 3,68	10,02± 2,12	0,426± 0,005	0,995± 0,001
30. Gün	48,35 ± 3,42	9,098± 2,08	0,420± 0,005	0,994± 0,001
90. Gün	55,86± 1,13	6,29± 1,65	0,441± 0,01	0,992± 0,001

Şekil 4-68: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



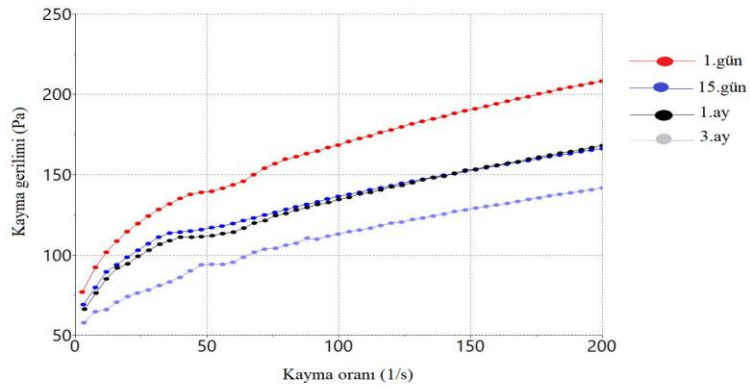
Şekil 4-69: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



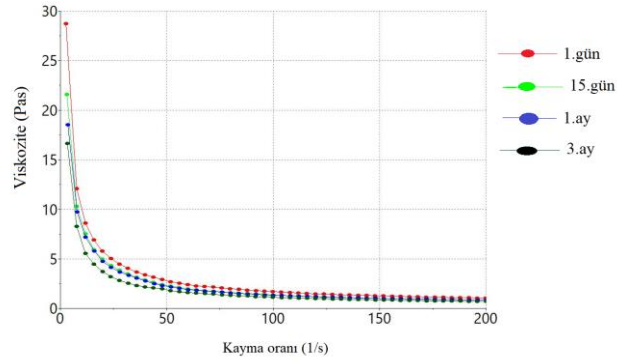
Tablo 4-67: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT20-S-3-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	75,58± 6,03	13,87± 5,52	0,449± 0,06	0,997± 0,001
15. Gün	70,83± 5,48	13,86± 5,51	0,446± 0,06	0,992± 0,001
30. Gün	67,94± 4,79	13,26± 5,14	0,419± 0,04	0,991± 0,001
90. Gün	49,8± 5,45	8,57± 1,72	0,472± 0,031	0,996± 0,002

Şekil 4-70: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



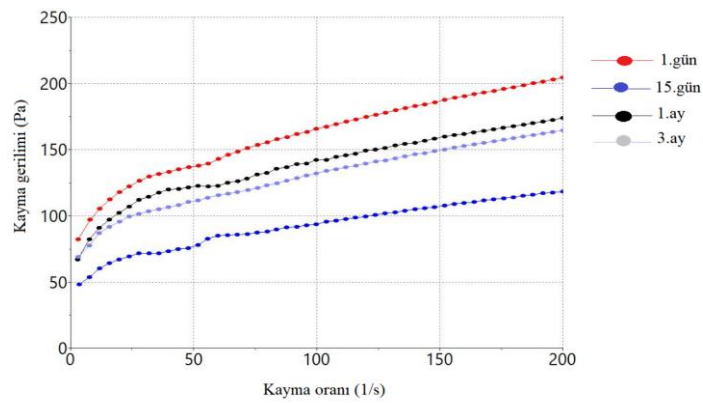
Şekil 4-71: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



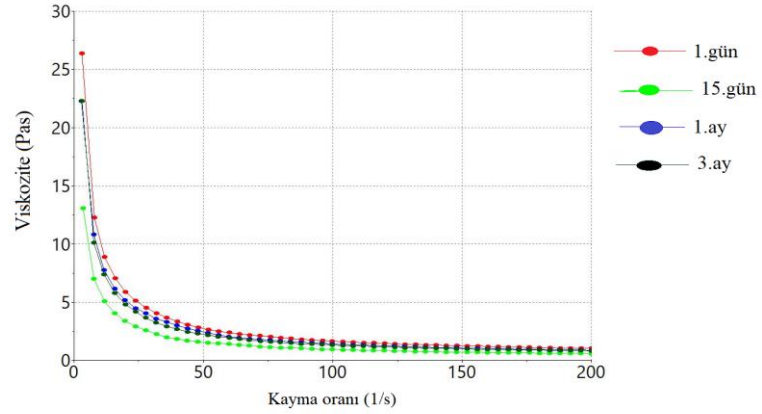
Tablo 4-68: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT80-S-1-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	63,25±3,86	12,96± 1,06	0,443± 0,01	0,998± 0,001
15. Gün	53,18± 3,65	11,85± 1,02	0,432± 0,01	0,996± 0,001
30. Gün	61,2± 3,58	10,38± 1,02	0,396± 0,01	0,996± 0,001
90. Gün	59,56± 3,71	7,45± 1,87	0,495± 0,04	0,996± 0,001

Şekil 4-72: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



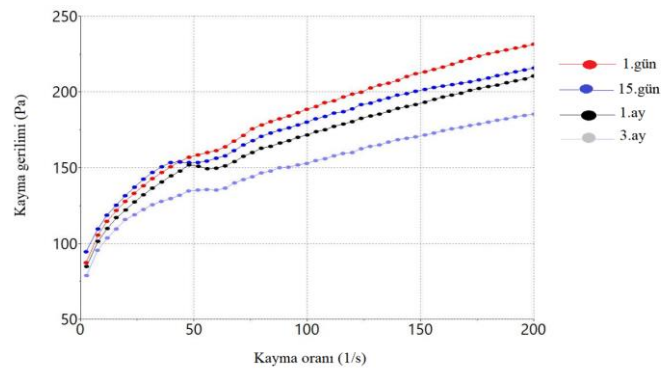
Şekil 4-73: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



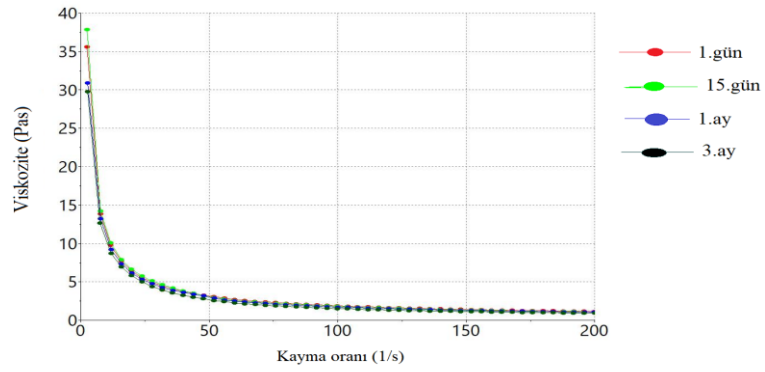
Tablo 4-69: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT20-C-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	64,27± 1,46	22,42± 0,66	0,421± 0,001	0,999± 0,001
15. Gün	64,04± 1,45	19,32± 0,54	0,38± 0,001	0,996± 0,001
30. Gün	60,01± 1,4	17,04± 0,48	0,361± 0,001	0,994± 0,001
90. Gün	56,79± 1,91	19,19± 1,4	0,395± 0,01	0,995± 0,001

Şekil 4-74: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



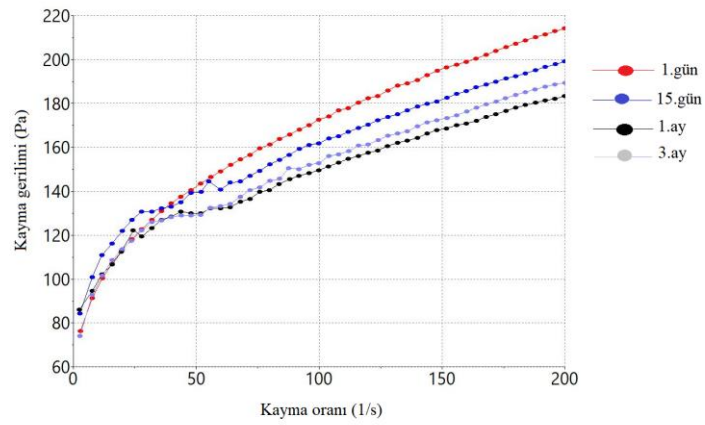
Şekil 4-75: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



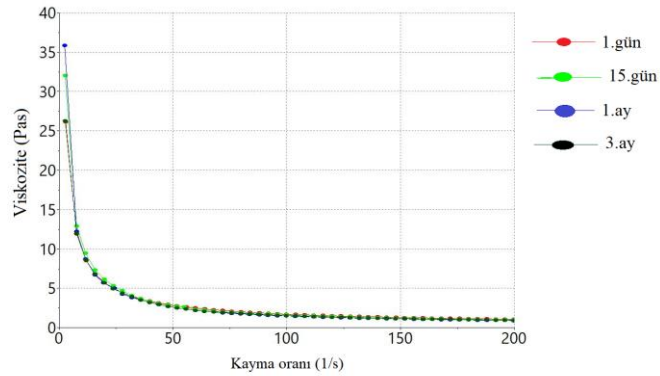
Tablo 4-70: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun Herschel-Bulkley modeline uygun değerleri

MT80-C-C	τ_0	k	n	r^2
0. Gün	72,33± 2,54	17,97± 1,51	0,448±0,007	0,999± 0,001
15. Gün	71,49± 2,48	15,98± 1,24	0,441± 0,007	0,998± 0,001
30. Gün	68,97± 2,54	14,29± 1,16	0,435±0,007	0,998 ±0,001
90. Gün	70,54± 1,95	6,94± 4,28	0,524± 0,11	0,985± 0,002

Şekil 4-76: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun kayma gerilimi-kayma oranı grafiği



Şekil 4-77: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonun viskozite-kayma oranı grafiği



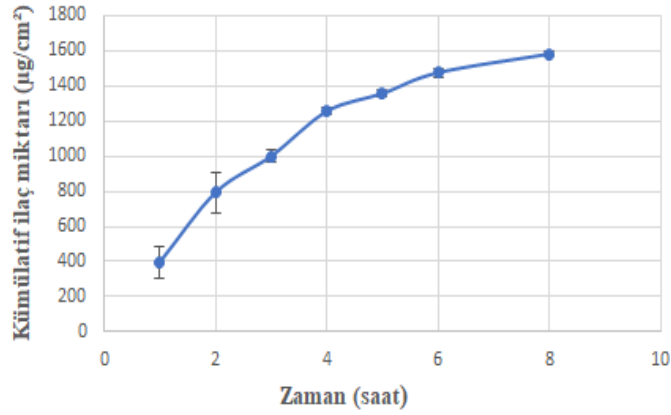
4.7. *İn Vitro* Salım Çalışmalarının Değerlendirilmesi

İn vitro salım çalışmaları Yöntem 3.2.8’ de anlatıldığı gibi yapıldı. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen değerler Tablo 4-71 ve 4-78 aralığında, grafikler ise Şekil 4-78 ve 4-86 aralığında gösterildi.

Tablo 4-71: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Saat	Ortalama ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\pm$)
1	396,1	86,5
2	792,6	112,7
3	1000,3	38,1
4	1255,8	18,2
5	1357,1	23,1
6	1475,5	23,5
8	1582,2	10,4

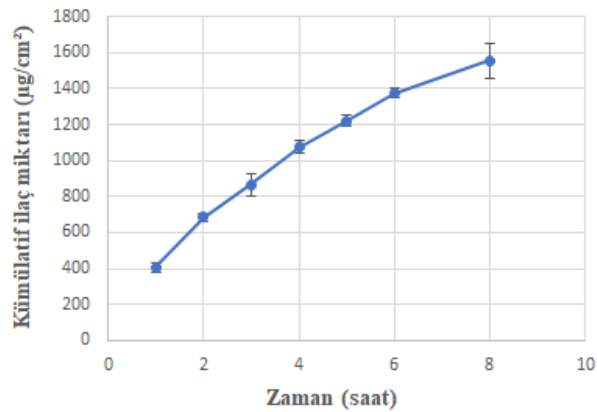
Şekil 4-78: MT20-PD-1-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



Tablo 4-72: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri (µg/cm²)

Saat	Ortalama (µg/cm²)	SD (±)
1	407,1	26,2
2	684,1	18,7
3	865,5	63,5
4	1074,7	35,9
5	1221,5	33,6
6	1373,2	26,2
8	1553,3	93,9

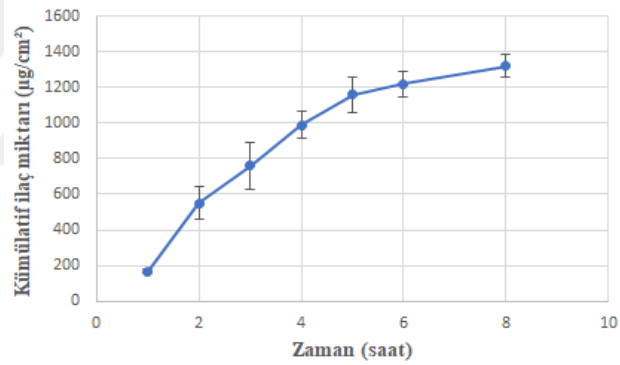
Şekil 4-79: MT20-PD-2-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



Tablo 4-73: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* salım çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Saat	Ortalama ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\pm$)
1	167,8	14,9
2	551,4	90,8
3	761,6	130,8
4	990,3	76,3
5	1159,3	96,9
6	1220,7	71,9
8	1321,6	61,7

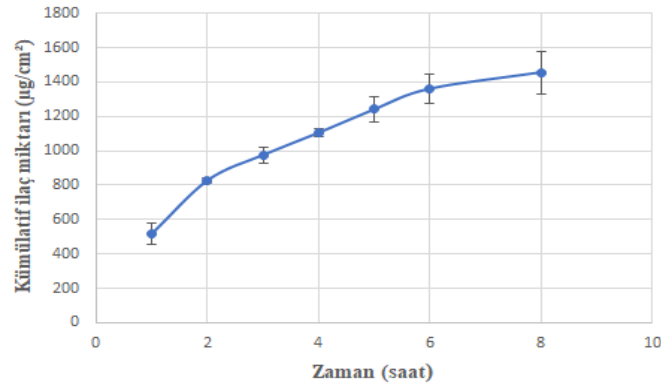
Şekil 4-80: MT20-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* salım çalışmasına ait salım profili



Tablo 4-74: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Saat	Ortalama ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\pm$)
1	518,8	60,7
2	828,4	16
3	975,4	44,9
4	1104,3	25,4
5	1241,1	71,3
6	1360,3	88,1
8	1455,4	122,7

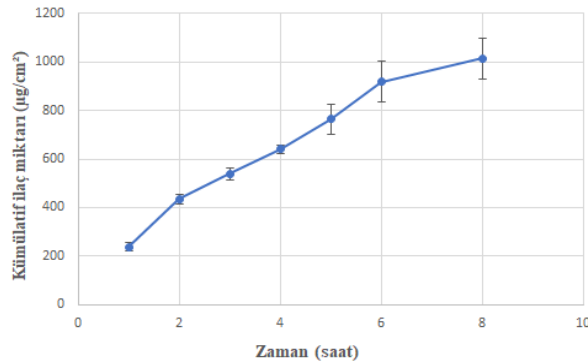
Şekil 4-81: MT20-S-2-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



Tablo 4-75: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri (µg/cm²)

Saat	Ortalama (µg/cm²)	SD (±)
1	237,7	17,1
2	436,1	19,2
3	538,4	23,9
4	640,1	16,3
5	764,7	62,3
6	917,7	84,8
8	1013,9	83,5

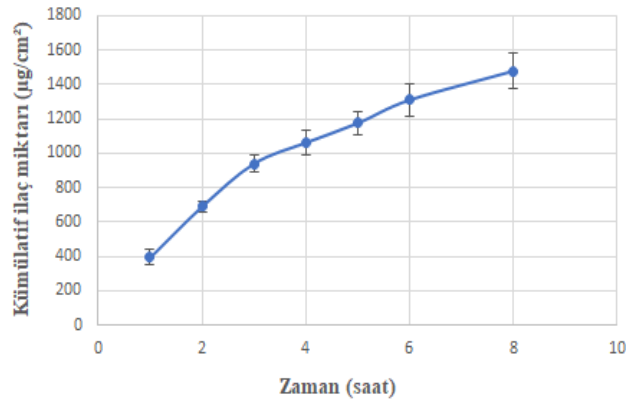
Şekil 4-82: MT20-S-3-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



Tablo 4-76: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Saat	Ortalama ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\pm$)
1	393,8	43,7
2	690,6	31,7
3	940,4	49,5
4	1061,9	75,6
5	1175,2	69,6
6	1309,6	95,5
8	1464,2	82,6

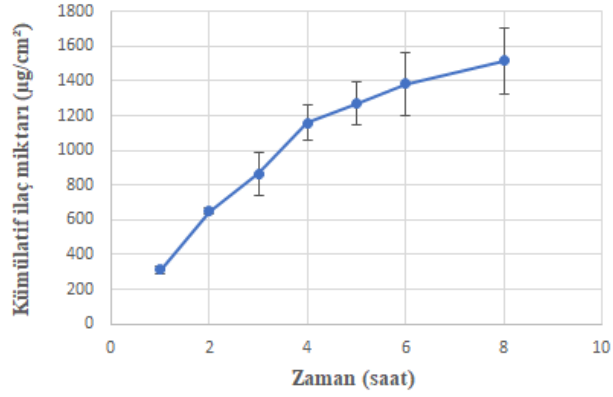
Şekil 4-83: MT80-S-1-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



Tablo 4-77: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Saat	Ortalama ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD ($\pm$)
1	311,5	22,2
2	651,2	20,8
3	865,6	124,4
4	1157,2	101,3
5	1270,4	122,9
6	1382,1	182,3
8	1516,1	193,1

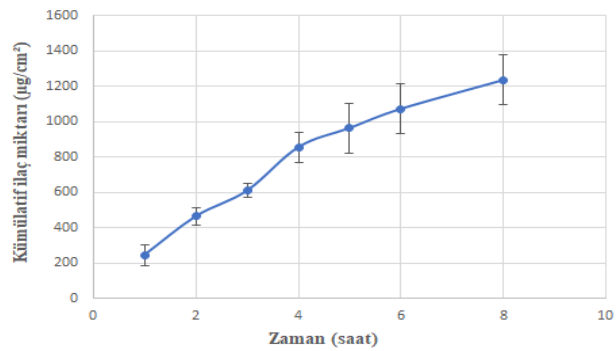
Şekil 4-84: MT20-C-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



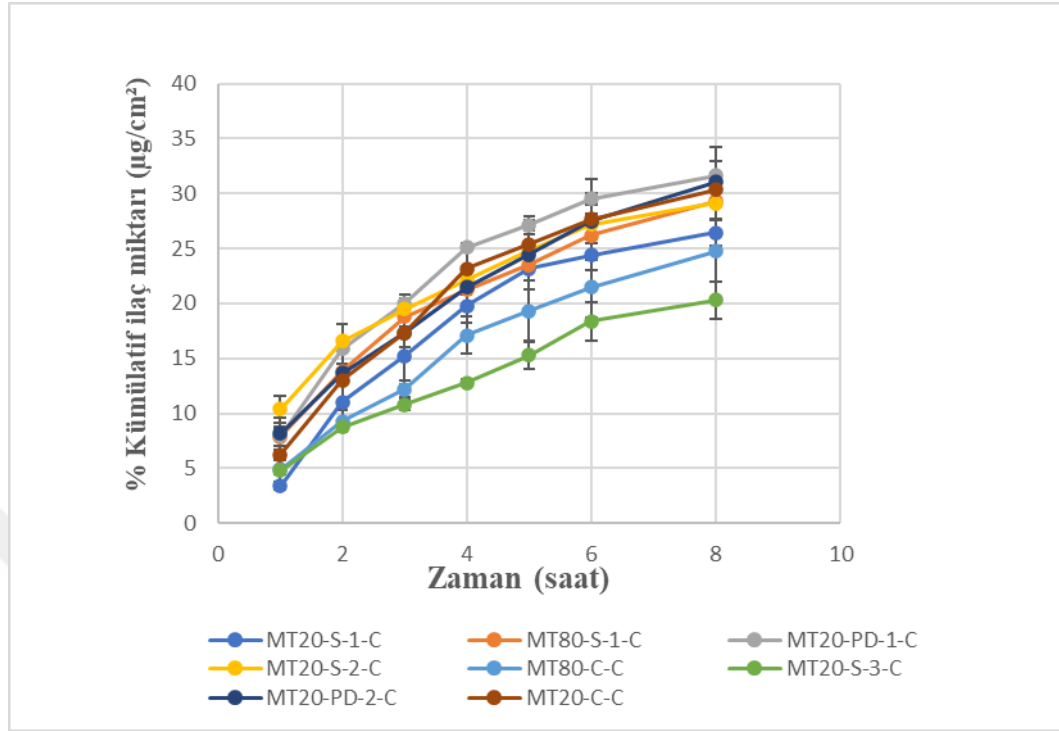
Tablo 4-78: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait ortalama salınan etodolak kümülatif miktarı ve SD değerleri (µg/cm²)

Saat	Ortalama (µg/cm²)	SD (±)
1	244,7	59
2	463,9	50,6
3	609,6	39,1
4	855,9	85,5
5	964,5	141,1
6	1072,9	140,5
8	1236,9	140

Şekil 4-85: MT80-C-C kodlu emüljel formülasyonunun *in vitro* geçiş çalışmasına ait salım profili



Şekil 4-86: Karbopol emüljel formülasyonlarından serbestleşen kümülatif etodolak miktarı



4.8. Kinetik Parametrelerin Hesaplanması

Hazırlanan formülasyonlardan elde edilen salım kinetiği sonuçları Tablo 4-79’da gösterilmiştir.

Tablo 4-79: Karbopol emüljel formülasyonlarına ait salım kinetiği parametreleri

Formülasyon	Sıfır Derece (r ²)	Birinci derece (r ²)	Hıquchi (r ²)	Hixson-Crowell (r ²)	Korsmeyer -Peppas (r ²)	Korsmeyer -Peppas (n)
MT20-PD1-C	0,8916	0,9400	0,9641	0,9254	0,9942	27,190
MT20-PD2-C	0,9661	0,9910	0,9969	0,9845	0,9797	25,753
MT20-S-1-C	0,8847	0,9248	0,9595	0,9125	0,9914	26,769
MT20-S-2-C	0,9262	0,9597	0,9818	0,9498	0,9941	21,031
MT20-S-3-C	0,9704	0,9809	0,9896	0,9780	0,9615	17,333
MT80-S-1-C	0,9340	0,9707	0,9865	0,9600	0,9954	23,816
MT20-C-C	0,9138	0,9537	0,9745	0,9417	0,9894	27,886
MT80-C-C	0,9595	0,9800	0,9908	0,9741	0,9728	22,621



5. TARTIŞMA

Emüljeller, su içinde yağ veya yağ içinde su tipi bir emülsiyonun, polimerlerin kullanılması ile jelleştirilmesi sonucunda elde edilen, emülsiyon ve jel kombinasyonlarıdır. Özellikle hidrofobik veya suda zayıf çözünürlüğe sahip etken maddelerin topikal formülasyonlarının hazırlanmasında, diğer konvansiyonel dozaj şekillerine göre daha iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedirler. Emüljeller, emülsiyonların ve jellerin özelliklerini birlikte taşıdıklarından, hasta uyuncu da yüksektir (Mohamed 2004).

Emüljel formülasyonlarında, emülsiyon yapısına yüklenen etkin maddenin serbestleşmesi daha kontrollü gerçekleşmekte, ayrıca jel yapının oluşturduğu çapraz ağ da etkin maddenin kontrollü serbestleşmesine katkıda bulunmaktadır. Dermatolojik kullanım için hazırlanan emüljel formülasyonlarının deri ile temas sürelerinin uzun olması, yağlı his bırakmamaları, kolay uygulanmaları, raf ömrü stabilitelerinin yüksek olması ve üretim maliyetlerinin yüksek olmaması gibi diğer avantajları da söz konusudur (Khullar ve ark. 2012).

Etodolak, lipofilik karakterde olan, pratikte suda çözünmeyen, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler gösteren, indol türevi nonsteroidal antienflamatuvar bir ilaçtır. Diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar gibi, etodolak da siklo-oksijenaz seviyesinde prostaglandin sentezinin bir inhibitörüdür. 1985'den beri kullanılan etodolak, enflamasyonlu dokuda prostaglandin sentezini inhibe eder (Lynch, ve Brogden 1986; Strickmann ve Blaschke 2001). Günümüzde, tedavide oral yol ile osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve akut gut artritinin belirti ve bulguların tedavisi ile, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif (ameliyat sonrası) ağrı, dismenore (ağrılı adet görme) gibi kısa ve uzun dönem ağrı tedavisinde endikedir. Etodolak da diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar gibi GI sistem açısından risk taşıyan bir ilaçtır. Literatürde etodolak ile hazırlanmış ve topikal uygulamaya yönelik olan lipozom ve etozom (Madhavi ve ark., 2019) , niozomal jel (Shilakari ve ark., 2016) ve terpen içeren hidrofilik jel (Taş ve ark., 2007) çalışmaları bulunmakla birlikte, emüljel formülasyonuna rastlanmamıştır.

Bu nedenle çalışmamızın amacı, oral yol ile yaygın kullanımı bulunan etodolak etkin maddesinin topikal uygulamaya yönelik emüljel formülasyonlarının geliştirilmesi, fizikokimyasal karakterizasyonu ve optimize edilmiş, stabil emüljel formülasyonlarından etodolak salımının *in vitro* koşullarda incelenmesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda, etodolak'ın miktar tayini analizlerinde UV spektroskopi yöntemi kullanıldı. Analizler, farmakopeye kayıtlı olan 280 nm dalga boyunda yapıldı. Analitik yöntemin validasyonu için doğrusalılık, doğruluk ve geri elde edilebilirlik, kesinlik, tekrarlanabilirlik, seçicilik, stabilite, teşhis limiti (LOD) ve miktar tayini limiti (LOQ) parametreleri kullanıldı (ICH Harmonised Tripartite Guideline 2017). Etodolak'ın miktar tayini yönteminin validasyonu, çözünürlük çalışmaları amacıyla asetonitril ve *in vitro* salım çalışmalarında reseptör faz olarak kullanılan PBS 5.5 pH : %30 etanol karışımı ile ayrı ayrı yapıldı. Asetonitril kullanılan doğrusalılık çalışmasında determinasyon katsayısı 0,9999; reseptör faz kullanılan doğrusalılık çalışmasında ise determinasyon katsayısı 0,9997 olarak saptandı. Her iki yöntemin gün içi ve günlerarası kesinlik bulguları, stabilite, teşhis limiti ve miktar tayini limiti, doğruluk ve seçicilik parametreleri ve stabilite sonuçları uygun bulundu.

Etodolak'ın, emülsiyon formülasyonlarında kullanılacak yağ, sürfaktan ve kosürfaktanlarda çözünürlüğü yöntem 3.2.3.1' de anlatıldığı şekilde incelendi. Ön formülasyon çalışmalarında çözünürlük çalışması sonuçları da göze alınarak sıvı yağ olarak Maisine, İPM, Peceol, Propilen glikol, Sıvı parafin, Labrafac lipophile, Labrafac PG, Lauroglycol 90, Lauroglycol FCC, katı yağ olarak ise Setil alkol ve Monosteol kullanıldı. Sıvı yağlar %1-%10 aralığında, katı yağlar ise %0,5-%3 aralığında kullanılarak denemeler yapıldı. Sonuç olarak Maisine ve İPM ile hazırlanan formülasyonlarda görsel açıdan herhangi bir değişiklik saptanmazken, diğer yağların kullanıldığı emülsiyon formülasyonlarında faz ayırımı oluştu. Bu nedenle, emülsiyonların yağ fazında yağ olarak Maisine ve İPM kullanılmasına karar verildi. Yine yağ fazında yer alacak sürfaktan olarak Span 80, Capryol 90 ve Plurol diisosteostarique seçildi. Su fazında Tween 20 ve Tween 80'nin farklı oranlarının denendiği formülasyonlar stabilitesini koruduğundan, emülsiyonların su fazında bu iki sürfaktanın yer aldı. Ayrıca etodolak'ın yüksek çözünürlük gösterdiği Transcutol P'nin,

yardımcı çözücü ve permesyon iyileştirici etkilerinden dolayı (Bolla ve ark., 2020) tüm formülasyonlarda %2,5 oranında bulunmasına karar verildi.

Daha sonra emülgel formülasyonlarında kullanılacak polimerin seçilmesi için ön formülasyon çalışmaları yapıldı. Bu amaçla farklı jelleştirici ajanlar kullanıldı. Emülgel formülasyonları Yöntem 3.2.5.2' de anlatıldığı şekilde hazırlandı. HPC ve HPMC ile formüle edilen emülgeller deriye sürüldüğünde yağlılık hissi bırakırken, Pemulen TR-1 kullanılan formülasyonlarda tam jelleşme gerçekleşmedi. Ksantan zambkı içeren formüllerin emülgel karakteri taşımadığı belirlendi. Buna karşılık, Karbopol 980 (%0,5) ve Sodyum aljinat (%4) kullanılan formüllerin stabil kaldığı ve emülgel standartlarına uygun olduğu saptandı.

Sonuç olarak, optimum emülsiyonlar olarak seçilen 8 adet emülsiyonun (MT20-PD-1, MT20-PD-2, MT20-S-1, MT20-S-2, MT20-S-3, MT80-S1, MT20-C, MT80-C) jelleştirilmesinde Karbopol 980 ve sodyum aljinatın ayrı ayrı kullanılmasına karar verildi.

Seçilen formülasyonların (emülsiyonlar, Karbopol 980 içeren emülgeller ve sodyum aljinat içeren emülgeller) fiziksel görünüşü, pH, reoloji ve viskozitesi, mekanik özellikleri ve stabilitesi değerlendirildi. Optik mikroskop kullanılarak emülsiyon ve emülgel yapısı değerlendirildi. Jelleştirici ajan olarak Karbopol 980 kullanılan emülgellerin beyaz renkli oldukları ve birinci ayın sonunda stabilitelerini korudukları gözlemlendi. Sodyum aljinat içeren emülgellerde ise ilk ayın sonunda faz ayrımı meydana geldiğinden, daha sonraki mekanik analizler ve *in vitro* salım çalışmalarında bu grupta yer alan preparatlar kullanılmadı.

Emülsiyon formülasyonlarının (MT20-PD-1, MT20-PD-2, MT20-S-1, MT20-S-2, MT20-S-3, MT80-S1, MT20-C, MT80-C) pH değerleri $3,61 \pm 0,01$ - $4,07 \pm 0,04$ arasında saptandı. Karbopol içeren emülgellerin (MT20-PD-1-C, MT20-PD-2-C, MT20-S-1-C, MT20-S-2-C, MT20-S-3-C, MT80-S1-C, MT20-C-C, MT80-C-C) pH değerleri $4,60 \pm 0,02$ - $4,87 \pm 0,01$, sodyum aljinat içeren emülgellerin (MT20-PD-1-SA, MT20-PD-2-SA, MT20-S-1-SA, MT20-S-2-SA, MT20-S-3-SA, MT80-S1-SA, MT20-C-SA, MT80-C-SA) pH değerleri de $5,08 \pm 0,03$ - $5,25 \pm 0,02$ olarak tayin edildi. Karbopol içeren

emülgelerde Karbopol'ün jelleştirilmesinde kullanılan trietanolamin'in, pH'daki hafif yükselişe neden olabileceği düşünüldü. %4 oranında sodyum aljinat kullanılan emülgelerin pH değerleri literatür ile uyumlu bulundu (Das ve Ahmed, 2007).

Reoloji, sıvıların akış, katıların da deformasyon özelliklerini tanımlar. Özellikle emülsiyon, süspansiyon gibi yarı katı ilaç şekillerinin formülasyonunda çok önemlidir (Çelebi 2009). Çalışmamızda reolojik incelemeler Yöntem 3.2.6.3.1' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Seçilmiş emülsiyon ve emülgel formülasyonların akışının Herschel-Bulkley modeline uygun olduğu görüldü. Bu modele göre formülasyonların; viskozitesi kayma hızı arttıkça azalan ve polimerleri içeren yarı katı sistemler için istenilen akış tipi olan psödoplastik tipte akışa uydukları belirlendi. Osilasyon testleri yöntem 3.2.6.3.2' de anlatıldığı şekilde yapıldı. G' (elastik modül) ve G'' (viskoz modül) hesaplandı. Karbopol içeren emülgel formülasyonlarında $G' > G''$, sodyum aljinat ile jelleştirilen emülgel formülasyonlarında ise $G' < G''$ olarak saptandı.

Karbopol içeren emülgel formülasyonlarının (MT20-PD-1-C, MT20-PD-2-C, MT20-S-1-C, MT20-S-2-C, MT20-S-3-C, MT80-S1-C, MT20-C-C, MT80-C-C) mekanik özelliklerinin tayininde Brookfield CT3 doku analiz cihazı kullanıldı. Deneyler sonucunda elde edilen güç-zaman eğrilerinden jellerin sertliği, adezifliği ve kohezifliği ve yayılabilirliği hesaplandı. Sertlik değeri MT80-C-C dışındaki tüm emülgelerde $0,08 \pm 0,01 - 0,09 \pm 0,02$ arasında saptanırken, yağ fazında Maisine ve İPM yer alan, sürfaktan olarak da Tween 80 ve Capryol 90 kullanılan, MT80-C-C kodlu emülgel için $0,36 \pm 0,45$ olarak tayin edildi. Emülgelerin yayılabilirlik değerleri $1,01 \pm 0,30$ mJ- $2,23 \pm 0,70$ mJ arasında saptandı. Elde edilen mekanik parametreler uygun bulundu.

Optimize edilmiş emülsiyon ve emülgel formülasyonlarında etkin madde miktarı $\%99,9 \pm 0,01 - \%99,4 \pm 0,01$ arasında tayin edildi. Karbopol içeren emülgel formülasyonlarının stabilitesi 3 ay süre ile 25°C sıcaklık, %60 relatif nem koşullarında takip edildi. Bu süre boyunca formülasyonlar görünüş, pH ve reolojik özellikler bakımından anlamlı bir değişiklik göstermedi. Emülgelerdeki etodolak miktarı üç ayın sonunda $\%99,25 \pm 0,18 - \%97,92 \pm 0,36$ aralığında bulundu.

İn vitro salım çalışmaları Karbopol içeren emüljeller ile gerçekleştirildi. Reseptör fazın seçilmesi için başlangıçta, yöntem 3.2.3.2' de anlatıldığı şekilde, farklı pH ve yardımcı maddelerle hazırlanan tampon çözeltilerde etodolak çözünürlüğü belirlendi ve sonuçlar Tablo 4-22' de verildi. Etodolak için sink koşulunu sağlayan en uygun ortam olarak, pH 5.5 fosfat tamponu ve etanol karışımı (70:30) seçildi. Franz Difüzyon Hücrelerinde (PermeGear, V6A Stirrer) sentetik membran olarak 0,45 µm por çaplı selüloz asetat membran, reseptör faz olarak pH 5.5 fosfat tamponu : etanol karışımı (70:30) kullanıldı. Donör faz olarak %1 etodolak içeren emüljel formülasyonlarından 0,5 g uygulandı. Çalışmada 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 8. saatlerde alınan örneklerin analizi UV spektrometresinde 280 nm dalga boyunda yapıldı. *İn vitro* salım çalışmalarından elde edilen veriler farklı *in vitro* salım modellerine uygulanarak determinasyon katsayıları (r^2) hesaplandı. MT20-PD-2-C (8. saatte kümülatif serbestleşen etodolak miktarı: $1553,3 \pm 93,91 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), MT20-C-C (8. saatte kümülatif serbestleşen etodolak miktarı: $1516,1 \pm 193,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) ve MT20-S-3-C (8. saatte kümülatif serbestleşen etodolak miktarı: $1013,3 \pm 83,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) emüljel formülasyonlarından etken madde salımının Higuchi kinetiğine uyduğu belirlendi.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, etodolak içeren topikal emüljel preparatlarının, oral yol ile kullanıma bir alternatif oluşturabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abd-Elbary, A., Tadros, M. I., & Alaa-Eldin, A. A. (2011). Development and in vitro/in vivo evaluation of etodolac controlled porosity osmotic pump tablets. *Aaps Pharmscitech*, 12(2), 485-495.
- Agarwal, N., Ray, L., & Tripathi, A. K. (2019). *Skin Aging & Cancer*. A. Dwivedi (Ed.). Springer Singapore.
- Benson, H. A. (2012). Skin structure, function, and permeation. *Topical and Transdermal Drug Delivery*, 1-22.
- Benson, H. A., & Watkinson, A. C. (Eds.). (2012). *Topical and transdermal drug delivery: principles and practice*. John Wiley & Sons.
- Bolla, P. K., Clark, B. A., Juluri, A., Cheruvu, H. S., & Renukuntla, J. (2020). Evaluation of Formulation Parameters on Permeation of Ibuprofen from Topical Formulations Using Strat-M® Membrane. *Pharmaceutics*, 12(2), 151. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020151>
- Bonacucina, G., Cespi, M., & Palmieri, G. F. (2009). Characterization and stability of emulsion gels based on acrylamide/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer. *Aaps Pharmscitech*, 10(2), 368-375.
- Butcher, M., & White, R. (2005). The structure and functions of the skin. *Skin care in wound management: Assessment, prevention and treatment*. Wounds UK, Aberdeen, 1-16.
- Cancerogenesis (pp. 1-248). I. Moll (Ed.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Cao, C., Lu, S., Kivlin, R., Wallin, B., Card, E., Bagdasarian, A., ... & Wan, Y. (2008). AMP-activated protein kinase contributes to UV-and H₂O₂-induced apoptosis in human skin keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 283(43), 28897-28908.

Çelebi, N. (2009). Reoloji. İçinde F.Acartürk, İ. Ağabeyoğlu, N. Çelebi, T. Değim, Z. Değim, T. Doğanay, S. Takka ve F.Tırnaksız (Ed.), Modern Farmasötik Teknoloji. Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; 337-364

Das MK, Ahmed AB. Formulation and ex vivo evaluation of rofecoxib gel for topical application. Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research, Vol. 63, No. 5 pp. 461-467, 2007.

Değim, T. (2007). Deriden emilim ve deriye uygulanan yarı katı preparatlar. Modern Farmasötik Teknoloji, Ankara: Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, s, 337-364.

Değim, T. (2009). Deriden emilim ve deriye uygulanan yarı katı preparatlar. İçinde F.Acartürk, İ. Ağabeyoğlu, N. Çelebi, T. Değim, Z. Değim, T. Doğanay, S. Takka ve F.Tırnaksız (Ed.), Modern Farmasötik Teknoloji. Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; 337-364

Dong, L., Liu, C., Cun, D., & Fang, L. (2015). The effect of rheological behavior and microstructure of the emulgels on the release and permeation profiles of Terpinen-4-ol. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 78, 140-150.

Ertaş, Ö. S., & Kayalı, A. (2005). Analitik yöntem geçerliliği ne genel bir bakış. Ankara Ecz. Fak. Derg, 34(1), 41-57.

Flipped Classroom. In Essential Pharmaceutics (pp. 1-9). Springer, Cham.

Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Juarranz, A. (2016). Anatomy and Function of the Skin. In Nanoscience in Dermatology (pp. 1-14). Academic Press.

Heather, A. B., & Watkinson, A. C. (Eds.). (2012). Transdermal and topical drug delivery: Principles and practice. Wiley.

<http://laboratorytalk.com/> Erişim 07/07/2020

<https://www.gattefosse.com/> Erisim 05/06/2019

<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=125> Erişim 09/10/2019

<https://www.sigmaaldrich.com/european-export.html> Erişim 18/07/2019

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). 2017.

Jones, D.S., Woolfson, A.D., Brown, A.F. ve O'Neil, M.J. (1997). Mucoadhesive syringeable drug delivery systems for controlled application of metronidazole to the periodontal pocket: in vitro release kinetics, syringeability, mechanical and mucoadhesive properties. *Journal of Controlled Release*, 49, 71-79

Kayaalp, O. (2002). *Tıbbi Farmakoloji*, 10. Basım, Hacettepe Taş, Ankara.

Khullar, R., Kumar, D., Seth, N., & Saini, S. (2012). Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. *Saudi pharmaceutical journal*, 20(1), 63-67.

Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.

Lawton, S. (2007). Skin barrier function and the use of emollients in dermatological nursing. *British journal of nursing*, 16(12), 712-719.

Lynch, S., & Brogden, R. N. (1986). Etodolac. *Drugs*, 31(4), 288-300.

Madhavi, N., Sudhakar, B., Reddy, K. N. S., & Ratna, J. V. (2019). Design by optimization and comparative evaluation of vesicular gels of etodolac for transdermal delivery. *Drug development and industrial pharmacy*, 45(4), 611-628.

Massey, T., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2010). Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6)

Mezger, T. (2020). *The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers*. European Coatings.

Mezger, T. G. (2006). *The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers*. Vincentz Network GmbH & Co KG.

- Mohamed, M. I. (2004). Optimization of chlorphenesin emulgel formulation. *The AAPS journal*, 6(3), 81-87.
- Ng, K. W., & Lau, W. M. (2015). Skin deep: the basics of human skin structure and drug penetration. In *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement* (pp. 3-11). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Pandit, A. P., Pol, V. V., & Kulkarni, V. S. (2016). Xyloglucan based in situ gel of lidocaine HCl for the treatment of periodontosis. *Journal of Pharmaceutics*, 2016.
- Reinschmidt, C., Van Den Bogert, A. J., Nigg, B. M., Lundberg, A., & Murphy, N. (1997). Effect of skin movement on the analysis of skeletal knee joint motion during running. *Journal of biomechanics*, 30(7), 729-732.
- Rosalina, I., & Bhattacharya, M. (2002). Dynamic rheological measurements and analysis of starch gels. *Carbohydrate Polymers*, 48(2), 191-202.
- Shilakari Asthana, G., Asthana, A., Singh, D., & Sharma, P. K. (2016). Etodolac containing topical niosomal gel: formulation development and evaluation. *Journal of drug delivery*, 2016.
- Steffe, J. F. (1996). *Rheological methods in food process engineering*. Freeman press.
- Strickmann, D.B ve Blaschke, G. (2001). Isolation of an unknown metabolite of the non-steroidal anti-inflammatory drug etodolac and its identification as 5-hydroxy etodolac. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 25, 977-984.
- Tas, C., Ozkan, Y., Okyar, A., & Savaser, A. (2007). In vitro and ex vivo permeation studies of etodolac from hydrophilic gels and effect of terpenes as enhancers. *Drug delivery*, 14(7), 453-459.
- Vane, J. R., Bakhle, Y. S., & Botting, R. M. (1998). CYCLOOXYGENASES 1 AND 2. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 38(1), 97-120.

Visscher, M., & Narendran, V. (2014). The ontogeny of skin. *Advances in wound care*, 3(4), 291-303.

Walters, K. A., & Roberts, M. S. (2002). The structure and function of skin. *Drugs and the pharmaceutical Sciences*, 119, 1-40.

Yadav, N., Parveen, S., Chakravarty, S., & Banerjee, M. (2019). Skin Anatomy and Morphology. In *Skin Aging & Cancer* (pp. 1-10). Springer, Singapore.

Yadav, S. K., Mishra, M. K., Tiwari, A. N. U. P. A. M. A. A., & Shukla, A. S. H. U. T. O. S. H. (2016). Emulgel: a new approach for enhanced topical drug delivery. *Int J Curr Pharm Res*, 9(1), 15-19.

Yoo B, Rao MA, Steffe JF. 1995. Yield stress of food dispersions with the vane method at controlled shear rate and shear stress. *J. Texture Studies* 26:1-10

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ETODOLAK İÇEREN YENİ TOPİKAL FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE İN VİTRO KARAKTERİZASYONU ÇALIŞMALARI

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%6	%1	%5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%3
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
3	www.ilacskoru.com İnternet Kaynağı	%1
4	www.e-kutuphane.teb.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	KAPICIOĞLU, Zerrin, ARSLAN, Fatih, AVUNDUK, Avni Murat, TÜRK, Adem and AKYOL, Nurettin. "Betaksolol ve brimonidinin oküler hipertansiyon ve primer açık açılı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nargız	Soyadı	Batıyeva
Doğ.Yeri	Azerbaycan, Ağstafa	Doğ.Tar.	08/06/1996
Email	nargiz.batiyeva@gmail.com	Uyruğu	Azerbaycan

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2020
Lisans	Azerbaycan Tıp Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2017
Lise	Azerbaycan Ağstafa lisesi	2013

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta		
Rusca	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): sinema