



**KAPTOPRİL YÜKLÜ
ORAL STRİP FORMÜLASYONU
GELİŞTİRİLMESİ
VE *IN VITRO* KARAKTERİZASYONU**
Yüksek Lisans Tezi
Ezgi UÇAR ERDOĞAN
Eskişehir 2025

**KAPTOPRİL YÜKLÜ ORAL STRİP FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE
IN VİTRO KARAKTERİZASYONU**

Ezgi UÇAR ERDOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmasötik Teknoloji
Anabilim Dalı Danışmanı:
Prof. Dr. Evrim AKYIL**

**Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Eskişehir
Mayıs 2025**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ezgi Uçar'ın "Kaptopril İçeren Oral Hızlı Çözünen Film Formülasyonu Geliştirilmesi ve İn Vitro Karakterizasyonu" başlıklı tezi .../.../2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Evrim AKYIL	
Üye	: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN	
Üye	:Doç. Dr. Umay Merve GÜVEN BÖLGEN	
Üye	:	
Üye	:	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Enstitü Müdürü

ÖZET

KAPTOPRİL YÜKLÜ ORAL STRİP FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE *IN VITRO* KARAKTERİZASYONU

Ezgi UÇAR ERDOĞAN

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mayıs 2025

Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Kaptopril; hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklarda kullanılan bir anjiyotensin dönüştürücü bir enzim inhibitörüdür. Hipertansiyon tedavisinde kullanım için bulunan ilk oral anjiyotensin dönüştürücü enzimdir. Oral ilaç kullanımında hasta kullanımını kolaylaştırmak ve hızlı bir etki sağlamak amacıyla *5 mg kaptopril içeren* oral film formülasyonunu geliştirirken aynı zamanda karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Uygun koşullarda oral film oluşturmak için polimer olarak kollicoat IR® ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC) kullanılmıştır. Ayrıca plastikleştirici olarak polietilen glikol 400 (PEG 400), yüzeyi etkinleştiren madde olarak Tween 80® eklenmiştir. Oluşan filmlerin karakterizasyon çalışmaları ile birlikte kaptopril etkin maddesine ait olan validasyon çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kaptopril, Hipertansiyon, Oral film, Kollicoat IR®, Hidroksiprpil metilselüloz

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND IN VITRO CHARACTERIZATION OF A CAPTOPRIL- LOADED ORAL STREP FORMULATION

Ezgi UÇAR ERDOĞAN

Department of Pharmaceutical Technology

Anadolu University, Graduate School of Education, May 2025

Supervisor: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor used to treat conditions such as hypertension, myocardial infarction and congestive heart failure. It was the first oral angiotensin-converting enzyme found for the treatment of hypertension. To facilitate patient use and provide rapid onset of action, characterization studies were conducted during development of an oral film formulation containing 5 mg captopril. Collicoate IR® and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) were used as polymers to form oral films under appropriate conditions. Polyethylene glycol 400 (PEG 400) and the surfactant Tween 80® were added as plasticizers. Validation studies for the active ingredient captopril were performed along with characterization studies of the formed films.

Keywords: Captopril, Hypertension, Oral film, Kollicoat IR®, Hydroxyprpil
methylcellulose

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca hazine kadar kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, sabırlı ve hoş görülü bir şekilde yanımda olan, hiçbir zaman unutmayacağım ve hayatım boyunca güçlü bir kadın olarak rol model alacağım, pes etmeden azimle çalışmayı öğreten kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Evrim AKYIL'a,

Bu süreçte desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Araş. Gör. Kadir AYKAÇ, Araş. Gör. Kaan YALÇINKAYA, Dr. Öğr. Üyesi Sinan ÖZER'e,

Eğitimim boyunca bana destek olan mesul müdürü ve sahibi olduğum Mavi Eczanesi'ndeki çalışma arkadaşlarıma,

Zorlu, uzun ve yorucu olan bu süreçte maddi ve manevi olarak yanımda olurken her zaman destekçim olan, bana pes etmeden azimle çalışmayı öğreten canım babam Nazim UÇAR, biricik annem Türkan UÇAR ve kardeşlerim Eylül UÇAR ve Eylem Ecem UÇAR'a,

Ve son olarak her zaman varlığıyla güç bulduğum sevgili eşim Çağdaş ERDOĞAN'a, yürekten teşekkür ederim...

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla” tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tümahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm. Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, yürütülmesinde, verilerin analizinde Etik Kurul İzni’ne gerek yoktur.

.....

Ezgi UÇAR ERDOĞAN

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken (örneğin ChatGPT, Gemini, DALL-E vb.) üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim. Bu tez çalışmasının hazırlanması, yürütülmesi, verilerin analizi vb. aşamalarının herhangi birinde üretken yapay zekâ programlarından yararlanmadığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....
Ezgi UÇAR ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ	
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	vii
TABLolar/ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	2
2.1. Kaptoprilin Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikler	2
2.1.1. Kaptoprilin Farmakolojisi.....	2
2.1.2. Kaptoprilin Etki Mekanizması	4
2.1.3. Kaptoprilin Farmakokinetiği.....	4
2.1.4. Kaptoprilin Endikasyonları	5
2.1.5. Kaptoprilin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri.....	5
2.1.6. Kaptoprilin İlaç Etkileşimleri	5
2.1.7. Kaptoprilin MÜSTAHZARLARI.....	6

2.2.	Bukkal Yoldan İlaç Uygulanması.....	7
2.3.	Oral Filmler	8
2.3.1.	Bukkal Filmler.....	8
2.3.2.	Ağızda Dağılan Filmler.....	8
2.4.	Oral Film Formülasyonlarını Oluşturan Bileşenler	10
2.4.1.	Polimerler.....	10
2.4.2.	Plastikleştiriciler.....	11
2.4.3.	Etkin Madde	12
2.4.4.	Tatlandırıcılar	12
2.4.5.	Aroma Vericiler.....	13
2.4.6.	Tükürük Uyarıcılar.....	13
2.4.7.	Yüzey Etkin Maddeler	13
2.4.8.	Renklendiriciler.....	14
2.4.9.	Stabilizatörler ve Kıvam Arttırıcılar.....	14
2.5.	Oral Filmlerin Hazırlama Yöntemleri	14
2.5.1.	Çözücü Döküm Yöntemi.....	14
2.5.2.	Yarı Katı Döküm Yöntemi	15
2.5.3.	Sıcak Eriyik Ekstrüzyon Yöntemi	15
2.5.4.	Katı Dispersiyon Ekstrüzyon Yöntemi.....	16
2.5.5.	Yuvarlama Yöntemi.....	17
2.5.6.	Sprey Yöntemi	17

2.5.7.	Baskı (Printing) Yöntemi.....	17
2.5.8.	Sıkıştırma Yöntemi	18
2.6.	Oral Striplerin Karakterizasyon Çalışmaları	18
2.6.1.	Parçalanma Süresi	18
2.6.2.	Katlanır dayanıklılık.....	18
2.6.3.	Yüzey pH Testi	19
2.6.4.	Ağırlık değişimi	19
2.6.5.	Kalınlık.....	19
2.6.6.	Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	19
2.6.7.	İçerik Tekdüzeliliği.....	19
2.6.8.	Nem İçeriği.....	19
2.6.9.	Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC).....	20
2.6.10.	Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)	20
2.6.11.	Şeffaflık	20
2.6.12.	Gerilme Kuvveti	20
3.	GEREÇLER	21
3.1.	Kullanılan Maddeler	21
3.2.	Kullanılan Cihazlar	22
4.	YÖNTEMLER.....	23
4.1.	Analitik Validasyon Çalışmaları.....	23
4.1.1.	Doğrusallık.....	23

4.1.2.	Doğruluk	23
4.1.3.	Kesinlik.....	24
4.1.4.	Gözlenebilirlik limiti (LOD).....	24
4.1.5.	Belirlenebilirlik sınırı (LOQ)	24
4.2.	Oral Yoldan Hızlı Çözünen Film Formülasyonu Çalışmaları	24
4.3.	Kaptopril İçeren Oral Hızlı Çözünen Filmin Karakterizasyonu	27
4.3.1.	Parçalanma süresi	27
4.3.2.	Katlanır dayanıklılık.....	28
4.3.3.	Yüzey pH testi.....	28
4.3.4.	Ağırlık değişimi	28
4.3.5.	Kalınlık.....	28
4.3.6.	Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	29
4.3.7.	İçerik tekdüzeliği.....	29
4.3.8.	Nem içeriği	29
4.3.9.	Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC).....	30
4.3.10.	Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)	30
4.3.11.	Şeffaflık	30
4.3.12.	Gerilme direnci (çekme mukavemeti)	30
5.	BULGULAR VE TARTIŞMA	32
5.1.	Analitik Validasyon Çalışmaları.....	32
5.1.1.	Doğrusallık.....	32

5.1.2.	Doğruluk	33
5.1.3.	Kesinlik.....	34
5.1.4.	Gözlenebilirlik limiti (LOD) ve Belirlenebilirlik sınırı (LOQ).....	35
5.2.	Oral Filmin Hazırlanması	35
5.3.	Kaptopril İçeren Oral Filmin Karakterizasyonu	37
5.3.1.	Parçalanma süresi	37
5.3.2.	Katlanır dayanıklılık testi.....	38
5.3.3.	Yüzey pH testi.....	39
5.3.4.	Ağırlık değişimi	40
5.3.5.	Kalınlık.....	41
5.3.6.	Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	43
5.3.7.	İçerik tekdüzeliği	44
5.3.8.	Nem kaybı ve alımı	45
5.3.9.	Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)	47
5.3.10.	Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR).....	48
5.3.11.	Şeffaflık	53
5.3.12.	Gerilme direnci (çekme mukavemeti)	54
6.	SONUÇ	55
	KAYNAKÇA	56
	ÖZGEÇMİŞ.....	71

TABLolar/ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Oral Filmlerin Avantajları ve Dezavantajları (Borges vd., 2017; Desu vd., 2013; Hanif, Zaman& Chaurasiya, 2015; Keshari, Sharma & Parvez, 2014; Patil & Shrivastava, 2014; Siddiqui, Garg & Sharma, 2011).....	9
Tablo 2.2. Doğal ve Sentetik Polimerler (Wilop vd., 2009; Van Zwieten, P. A. 1990).....	11
Tablo 4.1. Etken Madde İçermeyen Yapılan Oral Film Formülasyonları.....	25
Tablo 4.2. Kaptopril İçeren Başarılı Olan Formülasyon.....	26
Tablo 5.1. Kaptoprilin UV-Vis Spektrofotometresi analiziyle elde edilen absorban değerleri.....	33
Tablo 5.2. Kaptopril'in UV-Vis Spektrofotometresi ile Geri Kazanımı Yüzdesi.....	34
Tablo 5.3. Yapılan formülasyonlarda yaşanan sorunlar ve görselleri.....	35
Tablo 5.4. Formülasyon 3'ün kesilen parçalarının parçalanma süresi.....	38
Tablo 5.5. Formülasyon 3'ün 7 farklı noktadan katlanma dayanıklılığı.....	39
Tablo 5.6. Formülasyon 3'e ait olan formülasyonlara ait pH değerleri.....	40
Tablo 5.7. Formülasyon 3'e ait 7 filmin ağırlıkları,ort,ss ve bss değerleri.....	41
Tablo 5.8. Kaptopril içeren Formülasyon 3'üm 3 filmde olan kalınlıkları.....	42
Tablo 5.9. Kaptopril içermeyen 3 oral filmin kalınlıkları.....	42
Tablo 5.10. Filmlerin içerdiği kaptopril miktarı.....	45
Tablo 5.11. Formülasyon 3'e ait % nem kaybı.....	46
Tablo 5.12. Formülasyon 3'e ait % nem alımı.....	46
Tablo 5.13. Formülasyon 3'e ait 3 parçanın şeffaflığı.....	53
Tablo 5.14. Formülasyon 3'e ait olan filmlerin gerilme dirençleri.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.0.1. Kaptopril kimyasal yapısı (Keskin, E. 2009).....	2
Şekil 5.1. Kaptoprilin maksimum absorbands gösterdiği dalga boyu.....	32
Şekil 5.2. Kaptopril'in Kalibrasyon Eğrisi ve Doğrusallık Denklemi.....	33
Şekil 5.3. Başarılı olan Formülasyon 3'e ait olan görseller.....	37
Şekil 5.4. Formülasyon 3'e ait olan 1. filmin SEM görüntüleri.....	43
Şekil 5.5. Formülasyon 3'e ait olan 2. Filmin SEM görüntüleri.....	44
Şekil 5.6. Kollicoat, kaptopril içeren oral film, HPMC, fiziksel karışım ve kaptopril'in DSC termogramları.....	48
Şekil 5.7. Kaptopril içeren formülasyon 3'e ait FT-IR spektrumu	49
Şekil 5.8. Formülasyon 3'e ait FT-IR spektrumu	49
Şekil 5.9. Kollicoat'a ait FT-IR spektrumu	50
Şekil 5.10. HPMC FT-IR spektrumu	50
Şekil 5.11. Kaptoprile ait FT-IR spektrumu	51
Şekil 5.12. Kaptopril içeren oral filme ait FT-IR spektrumu	51
Şekil 5.13. Kaptopril içermeyen oral filme ait FT-IR spektrumu	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

a/a	: Kütle/kütle
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzimin
ADEI'ler	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB'ler	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
BSS	: Bağlı standart sapma
cm	: Santimetre
CMC	: Karboksimetil selüloz
DSC	: Diferansiyel tarama kalorimetrisi
FT-IR	: Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi
HEC	: Hidroksietil selüloz
HPC	: Hidroksipropil selüloz
HPMC	: Hidroksipropil metil selüloz
kV	: Kilovolt
LOD	: Gözlenebilirlik limiti
LOQ	: Belirlenebilirlik sınırı
mg	: Miligram
mL	: Milimetre
NaOH	: Sodyum klorür
nm	: Nanometre
PEG	: Polietilen glikol
PEO	: Polietilen oksit
PET	: Polietilen tereftalat
Ph.Eur	: Avrupa Farmakopesi
pH	: Hidrojen gücü
PP	: Polipropilen
PVA	: Polivinil alkol
PVP	: Polivinilprolidon
PVC	: Polivinil klorür
S	: Eğim
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SS	: Standart sapma
T₆₀₀	: Filmin 600 nm'deki geçirgenliği

USP	: Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi
w/w	: Konsantrasyon/konsantrasyon
°C	: Santigrat
σ	: Standart sapma
μm	: Mikrometre
μL	: Mikrolitre



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde farmasötik ve gıda takviyesi endüstrilerinde, yenilikçi ilaç taşıma sistemleri geliştirilmektedir. Bu bahsettiğimiz sistemlerden biri olan oral stripler (ağızda hızlı çözünen şeritler), kullanımlarının kolay olmasıyla birlikte hızlı bir şekilde maksimum etkiye ulaşabildiklerinden dolayı teknolojinin gelişmesiyle tercih edilme sıklığı artmaya başlamıştır. Oral stripler, su veya herhangi bir ek içeceğe ihtiyaç duyulmadan kullanılabilen, hızlı emilim sağlanan ve doğru dozaj özelliğiyle öne çıkmaktadır.

Oral stripler; farmasötik alanda geniş bir uygulama alanına sahiptir. Hem pediatrik hem de yetişkin ilaç formlarında formülasyon geliştirilmesi; hasta uyumunun sağlanamadığı durumlarda, yutma problemi yaşanan hastalarda, tat sorunu yaşanan zamanlarda son derece önemli bir çözüm olarak sunulmuştur. Bunun yanı sıra, ilaç etkin maddelerinin biyoyararlanımını artırabilen bu sistemler, farmasötik geliştirme süreçlerinde önemli bir yer edinmiştir. Oral strip formülasyonları katı dozaj formu olarak tanımlanmaktadır.

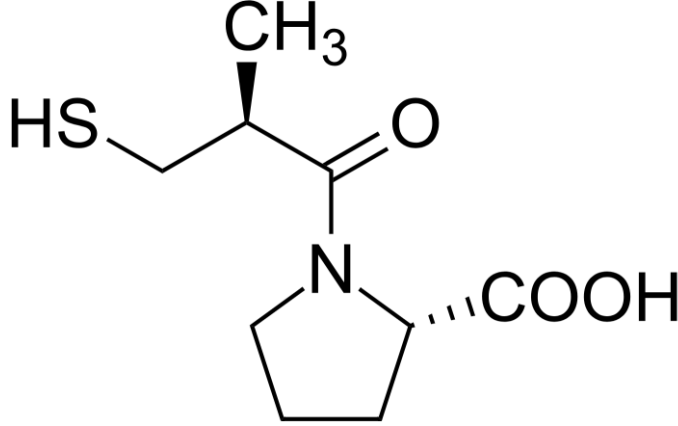
Bu çalışmanın amacı, oral strip formülasyon geliştirilmesi, avantajları, dezavantajları, formülasyon bileşenleri, validasyon ve karakterizasyon çalışmaları, uygulama alanlarını detaylı bir şekilde incelemektir. Oral striplerin farmasötik kullanım potansiyelleri, formülasyon özellikleri ile ilgili bir analiz sunulurken, bu yenilikçi ilaç iletim sistemine ait olan bir formülasyon geliştirilmiştir. Ayrıca, oral striplerin geleneksel dozaj formları ile karşılaştırılarak, avantajları ve dezavantajları üzerine bilgi sağlanması hedeflenmektedir.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Kaptoprilin Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikler

Şekil 2.0.1.

Kaptopril kimyasal yapısı



Kaynak: Keskin, E. Vd., 2009

Açık formülü şekildeki gibi olan kaptopril kimyasal olarak, (S)-1-(3-Merkapto-2- metil-1-oksopropil)-L-prolin ya da (2S)-1-(3-merkapt-2-metilpropionil)-L-prolin ya da D-2-metil-3-merkaptopropanoil-L-prolin olarak adlandırılır. Kaptoprilin kapalı formülü $C_9H_{15}NO_3S$, molekül ağırlığı 217.29'dur. PK_1 degeri 3.7, PK_2 değeri 9.8'dir (Merck, 1996; USP 23,1995).

2.1.1. Kaptoprilin Farmakolojisi

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ'ler), hipertansiyon tedavisinde sıklık ile reçete edilen bir grup hipertansiyon ilacını oluşturmaktadır (Chauhan vd., 2013; Wilop vd.,2009).

Kronik böbrek yetmezliğinin ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini engelleyen kaptopril yaygın olarak kullanılan ADEİ ve aynı zamanda konjektif kalp yetmezliği tedavilerinde kullanılan bir antihipertansif ilaçtır. Ayrıca antienflamatuvar etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Benowitz, 1998; Kayaalp, O. 1990; Rang, Dale & Ritter, 1999).

Kaptopril, anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ADE) aktif olan merkezine dönüşümlü olarak bağlanır ve anjiotensin I ile tepkimeye girerek bağlanması engeller. Böylece aktif olmayan anjiotensin olan anjiotensin F'nin damar büzücü etkisi olan anjiotensin 2'ye (aktif anjiotensin) dönüşümünü engeller (Benowitz vd.,1998; Kayaalp O. 1990; Lathers

vd., 1992; Martindale The Extra Pharmacopoeia 1989).

Kaptopril hemen hemen %75 biyoyararlanıma sahiptir (Tayyab vd., 2020). Genellikle kaptopril, kullanımdan itibaren 15 dakika sonra etkisini göstermeye başlar ve 1-2 saatte en yüksek düzeye ulaşır. Gastrointestinal kanalda yüksek çözünürlüğe ve yüksek geçirgenliğe sahiptir. Bu sebeple biyofarmasötik sınıf I'e aittir (Cruz-López vd., 2022). Bundan dolayı gastrointestinal sistemde besin olması kaptoprilin absorpsiyonunu 1/3 oranda azalttığından öğün alınmadan en az 1 saat önce alınması tavsiye edilmektedir (L.M.E. vd., 2006). Tek bir oral dozdan sonraki etki süresi 6-8 saattir (Tayyab vd., 2020). Eliminasyonun yarı ömrü kısadır, 3 saattir ve sık uygulama gerektirir. Doz günde 2 veya 3 defa 25-50 mg'dır (Y. Prammar vd., 1992; I. Jiménez-Martínez, T. Quirino-Barreda & L. Villafuerte-Robles, 2008). Genellikle kronik hastalara ve uzun vadeli terapötik endikasyona sahip hastaların reçetelerine eklenir. Uzun süreli tedavi durumunda; kaptoprilin formülasyonunun geliştirilmesi ilacın kanda konsantrasyon dalgalanmasının azaltılması sonucu ilaç yan etkilerinin en aza indirildiğinden hasta uyumu için önemli bir avantaj sağlayacaktır (Nokhodchi vd., 2008; Shanthi, Gupta & Mahato, 2010). Yiyecekler kaptoprilin biyoyararlanımını %35-55 oranında önemli ölçüde azaltabilir (Duchin vd., 1988).

10 mg kaptopril'i oral ve intravenöz olarak kullanan bir çalışmaya göre, verilen dozun %24'ü (oral) ve %38'i (intravenöz) 24 saat içinde idrarda değişmemiş kaptopril molekülleri olarak atılmıştır. Kaptopril'in en önemli dezavantajlarından biri, tekrarlanan ilaç uygulamasını gerektirir ve kronik olarak hasta bireylerde uygulamasını kısıtlayan ve düşük hasta uyumuna neden olan kısa yarı ömrüdür. Öte yandan, bağırsak pH'sı boyunca kararsızdır, ancak mide pH'sında (1.2) kararlıdır, bu sebep ile özellikle mideden emilir. Kaptopril emilimi, ilacın gastrointestinal yolda daha uzun bir süre salınması gereken yer karar verilerek sıklıkla artırılır (Ghumman vd., 2022). Bu sorunu çözmek amacıyla, sürekli salım formülasyonu geliştirilmelidir. Çalışmalar, mukoadezif sürekli salım formülasyonlarının kaptopril tarafından ADE'nin sürekli inhibisyonu ile sonuçlandığını göstermektedir (Tayyab vd., 2022).

Kaptopril'in oluşturabileceği istenmeyen etkiler arasında kemik iliğini üzerinde deprese etkisinin bulunması, myeloid hipoplazi ve nötropeniye sebep olması, nefrotoksik etki potansiyeli, ciltte üzerinde oluşan döküntülerin gözlemi, tat duyusunun geçici bir şekilde bozulması ve hiperkalemiye yol açması bulunmaktadır (Kayaalp O. 1990; Rang, Dale & Ritter, 1999; Case D.B. 1992).

2.1.2. Kaptoprilin Etki Mekanizması

Güçlü bir ADEİ olan kaptoprilin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. En sık kullanıldığı endikasyon hipertansiyon hastalığıdır. Etki ederken, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini suprese ettiği düşünülmektedir. Böbrekler tarafından sentezlenen renin enzimi, Anjiyotensin I'ın yapı aşamasında rol oynamaktadır. Anjiyotensin I, ADE tarafından Anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II, baskın bir vasokonstriktör olmakla birlikte, adrenal korteksteki aldosteron salımını stimüle eder. Kaptopril ise ADE'yi inhibe edip anjiyotensin I'ın, anjiyotensin II'ye dönüşmesini engellemektedir. ADE'nin inhibisyonu vazodilatör ve hipotansif özellik göstererek peptit yapısındaki bradikininin degradasyonunu da engellemektedir (Kayaalp S.O. 1998; Katzung B.G. 2007).

2.1.3. Kaptoprilin Farmakokinetiği

Kaptopril oral olarak kullanıldığında gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde, %75 oranında absorbe edilir ve neredeyse 15 dakikada kan içinde ölçümü yapılabilir. Doruk plazma konsantrasyonuna (510 ng/ml-1310 ng/ml) ise ortalama olarak 1 saat sonra ulaşılır.

Kullanıldığı durum içinde tokluk hâlinde absorpsiyon %35 azalır. Kaptoprilin oral uygulamasından sonra 1-2 saat içinde yüksek düzeyde etki görülmektedir. Kaptoprilin dokulara yayılma süresi merkezi sinir sistemi haricindeki tüm dokularda oldukça kısadır. Bu hızla plasentaya geçer ancak anne sütüne geçme ihtimali oldukça düşüktür (Harvey & Champe, 2005).

Kaptopril absorbe edildikten sonra %95'i idrar ile itrah edilir. Maddenin %40-50'si değişmez, geri kalanı kaptoprilin disülfid ve kaptopril- sistein disülfid bileşikleri şeklinde atılır. Kaptoprilin renal klirensi 50.4 L/sa/70 kg'dır. Kaptoprilin biyolojik olarak yarılanma ömrü 2-3 saat aralığındadır (Katzung B.G. 2007). Hipertansiyon tedavisinde kaptoprilin genellikle başlangıç dozu günde 2-3 kez 25 mg'dır. Kaptopril tedavisine diüretikler de eklenip tedaviye devam edilebilir. Diüretik eklenmediğinde ise günlük doz üç defa 50 mg'ı aşmamalıdır (PDR Staff, 1998).

2.1.4. Kaptoprilin Endikasyonları

Hipertansiyonun başlangıç halinde ya da orta ve ağır derece hipertansiyon vakaları

Kullanılan hipertansiyon ilaçlarına cevap verilmeyen inatçı hipertansiyon vakalarında

Sol ventrikül disfonksiyonu

Miyokard Enfarktüsü

Tip 1 Diyabetik Nefropati

Konjestif kalp yetmezliğinde endikedir (PDR Staff, 1998; Mack Publishing Company, 1995).

2.1.5. Kaptoprilin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri

Kaptopril etkin maddesine karşı duyarlılığa sahip hastalarda kullanılmaması gerekir. Böbrek yetmezliği ve immün sistem hastalıklarına sahip olan hastalarda uygulama son derece önemli olup dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Ayrıca gebelik ve laktasyonda da kontrendikedir (PDR Staff, 1998; Mack Publishing Company, 1995).

Hematolojik olarak nötropeni, agranülositoz, lökopeni, kansızlık, trombositopeni, pansitopeni; renal olarak proteinüri, poliüri, oligüri, nefrotik sendrom, çok az vakalarda böbrek yetmezliği; kardiyovasküler olarak hipotansiyon, taşikardi, palpitasyon, göğüs ağrısı; dermatolojik olarak ürtiker, kaşıntı, fotosensitivite, anjioödem (yüz, ağız mukozası ve ekstermitelerde) ; gastrointestinal olarak anoreksi, bulantı, kusma, ishal, konstipasyon, aftöz ülserasyon, gastrik iritasyon, karın ağrısı, karaciğer enzimlerinde ileri derecede yükselme; genel olarak tat alma bozukluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, halsizlik, ağız kuruluğu, dispne, parestezi, öksürük, bronkospazm gibi yan etkiler göstermektedir (PDR Staff, 1998; Güneş B. 2008).

2.1.6. Kaptoprilin İlaç Etkileşimleri

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar kaptoprilin antihipertansif etkisini azaltabilirler. Bunlara indometazin ve estrogen örnek olarak verilebilmektedir. Diüretikler, betablokerler, metildopa, kalsiyum antagonistleri gibi diğer antihipertansif ajanlar ile kullanımında antihipertansif olarak etki artışı gözlemlenmiştir (PDR Staff, 1998; Mack Publishing Company, 1995).

2.1.7. Kaptoprilin MÜSTAHZARLARI

- Lopril 12,5 mg tablet (Bristol Myers Squibb)
- Altiver (Maver- İspanya)
- ACE- Hemmer (RAN- Almanya)
- Aorten (Brasterapica- Brezilya)
- Calpix (Euro- Labor – Portekiz, Grunenthal- Portekiz)
- Aceomel (Clonmel- İrlanda, PanonPharma- Macaristan)
- Antasten (Cetus- Arjantin)
- Biodezil (Bioresearch- Meksika)
- Atrisol (Quimica y Farmacia- Meksika)
- Capocard (Dar Al Dawa- Hong Kong)
- Apuzin (YSP- Malezya)
- Capin (Biogal- Teva, Macaristan)
- Apocapen (Curex- İsrail)
- Capostad (Stada- Avusturya)
- Acenorm (Alphapharm- Avustralya, Azupharma- Almanya)
- Kaptoril 25 mg tablet (Deva)
- Kapril 25 mg tablet (Mustafa Nevzat İlaç San) (Güneş B. 2008).

2.2. Bukkal Yoldan İlaç Uygulanması

Bukkal boşluğun yüzeyi, esasen lamina propria ve submukoza altındaki dalgalı bir bazal membran ile ayrılmış olan tabakalı skuamöz epitelden oluşmaktadır (Rathbone, & Hadgraft, 1991). Oral mukozadaki geçirgenliğe karşı birincil bariyer, en üstteki 200 mikronluk katmanda bulunan sözde 'membran kaplama granüllerinden üretilmiş olan hücreler arası materyalin sonucudur (Gandhi & Robinson 1994; Wertz & Squier 1991). Ağız boşluğunun epitelleri de temel olarak protein ve karbonhidratlardan oluşmuş mukus adındaki hücreler arası bir temel maddeden oluşur. Mukus ağız boşluğunun nemli durumunu korur, yeterli yağlama sağlar, salgılayıcı immünoglobulinler gibi koruyucu özelliğe sahip molekülleri yoğunlaştırır ve mikroorganizmaların yapışmasını azaltır. Negatif yüklü mukus, mukoadezyon fenomeninden sorumlu sülfidril grupları ve siyalik asit kalıntıları içerir (Peppas, & Buri, 1985). Tükürük ve tükürük musini, ağız mukozasının bariyer özelliklerine katkıda bulunur (Schenkels, Gururaja & Levine, 1996). Büyük tükürük bezleri, tükürük salgılayan hücre lobüllerinden oluşurken; üst dişlerin yakınında bulunan tükürük kanalları, submandibular (dil bölgeleri) ve sublingual kanallar aracılığı ile parotisler, küçük tükürük bezleri dudaklarda, yanak mukozasında ve ağız-boğazın astarlarında bulunmaktadır (Kontis, & Johns, 1993). Normal fizyolojik koşullar altında toplam tükürüğün (büyük ve küçük tükürük bezlerinden çıkan) toplam dönüşüm hızı 1–2 ml/dakika akış hızına sahiptir (Mattes 1997). İlaç emilimi, bukkal boşluk içinden transselüler yol ile (ya da hücre zarını geçip hücreye giren hücre içi yolla) ya da paraselüler yol ile (hücreler arasından geçerek) gerçekleşebilir. Dil altı bölgesindeki mukoza daha geçirgen olup gelişmiş biyoyararlanımla hızlı bir şekilde emilime yol açar (Harris & Robinson, (1992). Sistemik transmukozal ilaç iletimi göz önüne alındığında, dilaltı mukozaya kıyasla bukkal mukoza daha fazla tercih edilen bölgedir. Bunun nedenlerinden biri, bukkal mukozanın daha az geçirgen olması ve bu sebepten ötürü hızlı bir emilim başlangıcı sağlayamaması ve dolayısıyla sürekli salım eylemi için tasarlanmış formülasyonlar için daha uygun olmasıdır. Bununla birlikte, bukkal mukozanın nispeten hareketsiz ve kolayca erişilebilir olması, onu oral transmukozal ilaç dağıtımı için kullanılan tutucu sistemler için daha avantajlı hale getirir. Bukkal dağıtım yoluyla ilişkili birincil dezavantaj, düşük ilaç biyoyararlanımına yol açan düşük akıştır. Bu engeli aşmak amacıyla, moleküllerin emilim modelini iyileştiren çeşitli bukkal penetrasyon güçlendiriciler incelenmiştir. Ağız boşluğunda bulunan sürekli tükürük salgısı, dozaj

formlarının uzun süreler boyunca tutulmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Dozaj formların kazara yutulması ve tükürük temizleme, bukkal uygulama sistemlerindeki bir diğer sınırlamadır. Bukkal uygulamanın maksimum süresinin 4-6 saat olduğu belgelenmiştir (Alur, Johnston & Mitra, 2001).

2.3. Oral Filmler

Oral filmler; 1970’li senelerde şurup, kapsül ve tabletlere alternatif olarak çiğneme ve yutma kabiliyetinde zorluk yaşayan hastalar için tasarlanmıştır (Keshari, Sharma & Parvez, 2014). Oral filmler genellikle, suda çözünen bileşenlerin şeffaf bir viskoz çözeltisini oluşturmak amacıyla uygun çözücünde etkin madde ve etkin madde dışındaki maddelerin çözülmesi ile çözücü ekstraksiyon yöntemiyle hazırlanır (Mahboob vd., 2016)

Filmler, Türk Farmakopesi’nin “Ağız Mukozası Preparatları” kısmında; “Ağızda Dağılan Filmler” ve “Mukoadeziv Preparatlar” alt başlıklarında bulunmaktadır (Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti., 2017). Bu neden ile oral filmler; ağızda dağılan ve bukkal filmler olmak üzere ikiye ayrılabilir.

2.3.1. Bukkal Filmler

Türk Farmakopesi’nde “Mukoadeziv Preparatlar” bölümünde bukkal filmler hakkında; “Mukozaya yapışan preparatlar, bir ya da daha çok aktif maddeye sahip uzatılmış bir zaman süresince bukkal mukozadan sistemik absorpsiyonu sağlamak amacıyla tasarlanmışlardır. Mukozaya tutunan bukkal tablet, film veya katı veya yarı katı preparatlar şeklinde temin edilebilirler. Çoğunlukla tükürük ile ıslanıp hidrojel yapıya geçerek bukkal mukozaya yapışan ya da bukkal filmlerde olduğu gibi çözünen hidrofilik bir polimer içerirler (Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti., 2017).

2.3.2. Ağızda Dağılan Filmler

Ağızda dağılan filmler; dilin üstü veya dilin altında hızlıca çözünen hidrofilik polimerlerden hazırlanan küçük boyuttaki ince filmlerdir. Bu taşıyıcı sistem, tükürükle temas ettiğinde hemen ıslanarak saniyeler içinde çözünür ve böylece ilacı serbest bırakır

[55]. Ağızda dağılan filmler ile bukkal filmler birbirlerinden farklıdır. Ağızda dağılan filmler, esas olarak oral boşlukta absorpsiyonu hedeflemese de taşıdıkları etken madde oral mukozadan emilebilir (Borges vd., 2017).

2.3.3. Oral Filmlerin Avantajları ve Dezavantajları

Tablo 2.1.

Oral Filmlerin Avantajları ve Dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
Pediyatrik, psikiyatrik, geriyatrik, yatalak ve iş birliğine açık olmayan hastaların kullanımına uygundur.	Oral pH'da stabilliğe sahip olmayan ilaçlar için uygun değildir.
Yutmak için suya gereksinim duyulmaz. Yutma kolaylığı ve suya ihtiyaç duyulmaması avantajı disfajik hastalar arasında daha iyi kabul edilebilirliğe yol açmıştır. Tablet veya kapsül yutmada karşılaşılan zorluk ortadan kaldırılmıştır.	Etkin madde taşıma kapasitesi düşüktür.
İlk geçiş etkisi olmadan terapötik etkiye ulaşmak için doz azaltılabilir ve böylece yan etkiler minimize edilebilir.	Acı tada sahip ilaçların, kullanım kolaylığı sağlamak için tatlarının maskelenmesi gereklidir.
İlaçlar oral mukozadan doğrudan absorbe olabilir ve hepatik etkinin hızlı başlaması sağlandığından yol tutması, ağrı, astım, bronşit, alerjik atak ya da öksürük gibi rahatsızlıklarda kullanılabilir.	Özel bir paketleme işlemi gerektirir.
Uygulama sonrasında ağızda kalıntı bırakmaz/az kalıntı bırakır.	Paketleme maliyeti yüksektir.

Tablo 2.1. (Devam)*Oral Filmlerin Avantajları ve Dezavantajları*

Uygulamadan sonrasında oluşan tat hoştur.	Mukoza üzerinde tahrişe yol açabilecek sistemler için tercih edilmez.
Katı dozaj formlarının stabilite özellikleri ve sıvı formların biyoyararlanımı, oral film teknolojisiyle bir arada sunulabilir. Ayrıca sıvı formların aksine tam ve hassas dozlama yapılabilir.	Yüksek nemli ortamlarda stabil değildir.
İlaç şirketlerine, süresi dolmuş olan patentli jenerik formların ötesinde yeni fırsatlar da sunar.	Dozaj tekdüzeliğini sağlamak zordur.
Girişimsel bir uygulama değildir.	Üretim teknolojileri her firmada bulunmaz.
Ağız boşluğunda daha hızlı parçalanma ve çözünmeye yol açan daha geniş olan bir yüzey alanına sahiptir.	Damla veya şurup formülasyonlarına kıyasla, şeritlerin her birinden verilen dozda hassasiyet sağlanır.
Filmler esnek olduğundan çoğu oral filmler kadar kırılğan değildirler. Bu nedenle, nakliye ve tüketici elleçleme ve depolama sırasında kolaylık vardır (Katzung vd., 2007).	

Kaynak: Borges vd., 2017; Desu vd., 2013; Hanif, Zaman & Chaurasiya, 2015; Keshari, Sharma & Parvez, 2014; Patil & Shrivastava, 2014; Siddiqui, Garg & Sharma, 2011

2.4. Oral Film Formülasyonlarını Oluşturan Bileşenler

2.4.1. Polimerler

Oral filmlerin hazırlanması bulunan polimerler oldukça fazladır. Polimerler, hedeflenen film özelliklerine ulaşmak için tek başına ya da birleşik olarak kullanılabilir. Oluşturulan film, taşıma veya taşıma sırasında herhangi bir hasar olmayacak kadar sert olmalıdır. Şeridin sağlamlığı, polimer türüne ve formülasyondaki miktara bağlıdır (Corniello C. 2006). Ağızda hızlı çözünme sağlayan filmler için genellikle düşük molekül ağırlıklı

(1.000-9.000 Da) hidrofilik polimerler tercih edilmektedir. Oral filmlerin hazırlanmasında kullanılan doğal ve sentetik polimerler Tablo 2.2’de gösterilmiştir (Wilop vd., 2009; Van Zwieten, P. A. 1990).

Tablo 2.2.

Doğal ve Sentetik Polimerler

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Sodyum Aljinat	Hidroksipropil selüloz (HPC)
PVA-g-PEG (Kollicoat® IR)	Karboksimetil selüloz (CMC)
Pullulan	Hidroksipropil metil selüloz (HPMC)
Kitosan	Hidroksietil selüloz (HEC)
Jelatin	Polivinilprolidon (PVP)
Nişasta	Polietilen oksit (PEO)
Pektin	Polivinil alkol (PVA)
Polimerize Rezin	

Kaynak: Wilop vd., 2009; Van Zwieten, P. A. 1990

Kullanılan polimerler, iritan ve toksik olmamalı, iyi ıslanma özelliklerine sahip olmalı, saf olmalı ve bütçeyi aşmamalıdır. Film formülasyonlarında bulunan polimerin oranı, kuru ağırlığın en az %45 (a/a)’i kadardır (Dixit & Puthli, 2009). İyi ıslatma ve yayılma özelliği olmalıdır. Polimer yeterli soyulma, kayma ve çekme özelliği göstermelidir. Polimerlerin temininde sorun yaşanmamalı ve uygun fiyatlı olmalıdır. Ağız şeridinin parçalanma özelliğini düzenlemek için çeşitli polimerler kullanılabilir. Oral filmler için kullanılan polimerlerin raf ömrü iyi olmalı ve ağız mukozasında ya da diş bölgelerinde ikincil enfeksiyonlara neden olmamalıdır. Sızdırılabilir kirliliklerden arındırılmış olmalıdır. Filmin dağılma süresini geciktirmemelidir. Tatsız olmalıdır. (Consuelo vd., 2007; Furusawa vd., 2004; Perioli vd., 2004; Perumal vd., 2007; Salamat-Miller vd., 2005).

2.4.2. Plastikleştiriciler

Uçucu özellik göstermeyen organik sıvılar veya düşük erime sıcaklığına sahip katı maddeler, oral film formülasyonlarının önemli bileşenlerini oluşturur (Güngör, Erdal S

& Özsoy, 2012). Polimerin akışkanlık özellikleri plastikleştirici kullanılarak iyileştirilir. Polimerin camsı geçiş sıcaklığını düşürürken filmlerin esnekliğini artırır ve kırılgenliğini azaltır. Plastikleştirici seçimi polimerle uyumluluğu olmakla birlikte aynı zamanda çözücü tipine göre yapılmaktadır. Polimer akışı, plastikleştiricinin kullanımıyla daha iyi hale gelir ve polimerin mukavemetini artırır (Sakellariou & Rowe ,1995; Banker G. S. 1966). Tipik olarak plastikleştiriciler kuru polimer ağırlığının %0-20 w/w konsantrasyonunda kullanılır. Ancak plastikleştiricinin uygunsuz kullanımı film çatlamasına, şeridin bölünmesine ve soyulmasına yol açabilir (Rowe & Forse, 1981). Ayrıca belirli plastikleştiricilerin kullanımının ilacın emilim oranını da etkileyebilir (Rowe & Forse 1981). Şeride kalıcı esneklik kazandırmalıdır ve esneklik plastikleştiricinin uçucu yapısına ek olarak kullanılan polimer ile etkileşim türüne bağlıdır. Plastikleştiricinin özelliklerinin, polimerin cam geçiş sıcaklığını susuz çözücü sistemler için 40–60 °C aralığında ve sulu sistemler için 75 °C'nin altında düşürmek için ciddi olduğu unutulmamalıdır (Rowe & Forse, 1981; Brown G. L. 1956). Plastikleştirici şerit hazırlanmasında kullanılan ilaç ve diğer yardımcı maddeler ile uyumlu olmalıdır (Sakellarioutek & Rowe, 1995)

2.4.3. Etkin Madde

Oral film formülasyonlarının küçük boyutları, yüksek dozda etken madde içermelerini zorlaştırır. Kullanılan etken maddelerin acı tada sahip olanlarının tadının maskelenmesi gerekir. Film formülasyonlarında etken madde genellikle %5-30 (a/a) olarak kullanılır (Dixit & Puthli, 2009).

2.4.4. Tatlandırıcılar

Oral film formülasyonlarında hasta uyumunu artırmak için acı tadı maskelemek gayesi ile hem doğal hem de yapay tatlandırıcılar tercih kullanılabilir. Glukoz, dekstroz, sükroz, fruktoz ve maltoz doğal tatlandırıcılara örnek iken; sakkarin, aspartam, sükraloz, asesülfam-K yapay tatlandırıcılara örnektir (Lathers, C. M. 1992). Yapay tatlandırıcıların kullanımı önem kazanırken, kullanım sonrasında bıraktığı lezzetin etkisi dezavantajını oluşturur. Bu nedenle formülasyonlarda doğal ve yapay tatlandırıcıların bir arada kullanımı bir seçenek olarak tercih edilebilir. Tatlandırıcılar, film formülasyonlarında %3-6 (a/a) oranında kullanılır (Dixit & Puthli, 2009; Keshari, Sharma & Parvez, 2014).

2.4.5. Aroma Vericiler

Ağızda dağılan dozaj formlarının onaylanması, ilaç uygulamasından birkaç saniye sonra ağızda bıraktıkları lezzete bağlıdır. Bu gaye ile lezzet verici olarak aroma maddeleri kullanılabilir (Lathers, C. M. 1992). Aroma algısı yaş, etnik köken ve beğenilere bağlı olarak kişiden kişiye değişmektedir. Aroma maddesi olarak oleo reçineler, sentetik aroma yağları veya meyvelerin birçok kısımlarının ekstraktları tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Nane yağı ve hindistan cevizi yağı aroma yağlarına, tarçın, kakao, vanilya ve kahve meyve aromalarına, elma, portakal ahu- dudu ve kiraz meyve özü aromalarına örnektir. Kullanılacak aroma miktarı, aromanın çeşidine bağlı olarak değişir. Bu maddeler, formülasyonda genelde %10 (a/a) oranında kullanılır (Dixit & Puthli, 2009). Tatlarla yönelik algı, etnik kökene ve beğeniye bağlı olarak kişide kişiye göre değişir. Aroma seçimi ayrıca formüle dahil edilecek ilacın türüne de bağlıdır. Örneğin, nane aroması genelde hazımsızlık gibi mideyle ilgili rahatsızlıklar için kullanılan ürünlere eklenir. Ağızda dağılan veya eriyen formülasyonun bir birey tarafından kabulü, ürün tüketildikten sonraki ilk birkaç saniyede gözlemlenen ilk aroma kalitesine ve en az yaklaşık 10 dakika süren formülasyonun ağızda kalan tadına bağlıdır (Brown, D. 2003). Tadı maskeleyen için gereken aroma miktarı aroma türüne ve gücüne bağlıdır (McGregor, Homan & Gravina, 2004).

2.4.6. Tükürük Uyarıcılar

Tükürük uyarıcı maddeler tükürük üretimini arttırıp filmin daha hızlı dağılmasını sağlamaktadır. Genelde asitler tükürük uyarıcı amacıyla kullanılır. Laktik asit, malik asit, sitrik asit, tartarik asit ve askorbik asit tükürük uyarıcılara örnek olarak verilebilir. Bunlar arasında tercih edilen en önemli tükürük uyarıcı maddelerden biri sitrik asittir. Bununla birlikte, tatlandırıcılar ya da diğer film bileşenlerinin de tükürük uyarıcı olarak işlev görebildiği bilinmelidir. Formülasyonda tek başlarına ya da kombinasyonları hâlinde %2-6 (a/a) oranında kullanılırlar (Dixit & Puthli, 2009; Patil & Shrivastava, 2014).

2.4.7. Yüzey Etkin Maddeler

Yüzey etkin madde filmin çözünürlüğünü ve ıslanabilirliğini artırıp, filmin hızlı bir şekilde dağılması avantajını sağlar. Polisorbit 80, sodyum lauril sülfat, poloksamer 407, benzalkonyum klorür en çok kullanılan yüzey etkin maddelere örnek olarak verilebilir (Desu vd., 2013; Irfan vd., 2016).

2.4.8. Renklendiriciler

Renklendiriciler filmlerin görünümünü iyileştirmek gayesiyle kullanılır (Lathers, C. M. 1992). FD & C onaylı doğal renklendiriciler ve doğal meyve suyu konsantreleri ile titanyum dioksit ve silikon dioksit gibi pigmentler oral film formülasyonlarında kullanılan renklendiricilerdendir (Chaudhary vd., 2013). Formülasyondaki oranları %1'i aşmamalıdır (Patil & Shrivastava, 2014).

2.4.9. Stabilizatörler ve Kıvam Arttırıcılar

Stabilizatör ve kıvam artırıcı ajanlar, formülasyondaki çözelti ya da dispersiyonun viskozitesi, kıvamını iyileştirmek ve kararlılığını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Keçiyoynuzu zankı, ksantan zankı, karragenan ve selülozik maddeler bu amaçla %0-5 (a/a) oranında kullanılabilir (Dixit & Puthli, 2009). Şerit özelliklerini iyileştirmek için yüzey aktif maddeler ve emülgatörler gibi diğer bileşenler de küçük miktarlarda eklenir (Sau-hung, Robert& Lori, 2003).

2.5. Oral Filmlerin Hazırlama Yöntemleri

2.5.1. Çözücü Döküm Yöntemi

Çözücü dökme yöntemi, etken madde ve yardımcı maddelerin su veya sulu alkollü karışımının bir yüzeye dökülüp kurutulması ve ardından istenen boyutlarda kesilmesi işlemine dayanan geleneksel bir yöntemdir. Bu yöntem maliyetli değildir, yüksek sıcaklık ve özel ekipman gerektirmez ve bu sebep ile en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Borges vd., 2015; Dixit & Puthli, 2009). Çözücü seçimi, etken maddenin sıcaklık hassasiyeti, polimorfik durumu ve yardımcı maddelerle uyumu gibi özelliklere göre

yapılır. Burada sıvı reolojisi ve dökülmek istenen kütlenin dozaj tekdüzeliği en önemli parametrelerdir. Film kuruma işlemi tamamlandıktan sonra, filmde kalan hava kabarcıkları pürüzlü yüzeylere yol açabilir. Bu nedenle kalınlık tekdüzeliğini sağlamak zorlaşır. Tutulan havayı filmde uzaklaştırmak için vakum destekli makineler kullanılabilir. Cam, petri kabı veya teflon plakalar film döküm yüzeyi olarak kullanılabilir (European Pharmacopoeia Commission. (2012). Sıvıların ya da viskoz çözeltilerin dökümü ve ardından çözücünün buharlaştırılması için kurutma en yaygın hazırlama yöntemidir.

Çözeltiler cam kalıplara, teflon kaplı tepsilere veya bir kaplama bıçağı ile donatılmış bir döküm cihazına dökülen filme dökülür ve bu da çözeltiyi bir ayırma astarı üzerinde homojen bir şekilde dağıtır. Ayırma astarları polietilen tereftalat (PET), polipropilen (PP) veya polivinil klorür (PVC) olabilir (Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011; Garsuch & Breitreutz, 2009; Kumar, vd., 2010; Perumal vd., 2008). Döküm çözeltisine bir veya daha fazla API, tamamen çözülmüş veya süspanse edilmiş şekilde dahil edilir. Döküm film preparatlarının paketlenmeden ve depolanmadan önce kurutulması gerekmektedir (Preis vd., 2013).

2.5.2. Yarı Katı Döküm Yöntemi

Bu yöntem, filmlerin hazırlanması esnasında polimer olarak asitte çözünen polimerler kullanılıyor ise kullanılır. Bu yöntemde ilk olarak polimer suda çözünür ve böylece filmi oluşturacak olan polimer çözeltisi hazırlanır (Juluru, N. S. (2013). Son çözelti, amonyum ya da sodyum hidroksit içinde hazırlanabilen, asitte çözünme özelliği göstermeyen bir polimer (örneğin, selüloz asetat ftalat, selüloz asetat butirat) çözeltisine eklenir (Padamwar & Phasate, 2015). Sonrasında uygun miktarda plastikleştirici eklenerek bir jel kütlesi oluşturulur. Son oluşan jel kütlesi, ısı kontrollü tamburlar vasıtasıyla kaplara dökülür (Bülbül, E. Ö. (2018). Filmin kalınlığı hemen hemen 0.015-0.05 inç' tir ve asitte çözünme özelliği göstermeyen polimer ile filmi oluşturan polimer arasında 1:4 oranı olmalıdır (Panchal vd., 2012).

2.5.3. Sıcak Eriyik Ekstrüzyon Yöntemi

Sıcak eriyik ekstrüzyon; granülleri ve sürekli salım yapan tabletleri formüle etmekte yaygın olarak kullanılan bir yöntemlerden biridir (Jadhav, Galgatten & Chaudhari, 2013).

Film preparatları ayrıca sıcak eriyik ekstrüzyonuyla da üretilebilir (Desu vd., 2013; Hanif, Zaman & Chaurasiya, 2015; Nagar, P., Chauhan, I., & Yasir, M. 2011). Bu işlem, çözücüler kullanılmadan film üretmek için uygun bir yöntem olarak tartışılmaktadır. Bu yöntemde **k** olarak etkin madde, katı halde olan taşıyıcılar ile karıştırılır. Sonrasına kurutulmuş granüler malzeme ekstrüdere verilir (Galgatte vd., 2013). Ekstrüde filmler üretmek için etken madde ve farmasötik yardımcı maddeler karıştırılır ve ısıtılır. Sonrasında, karışım bir kalıptan preslenir. Soğutulduktan sonra sarılıp tek dozaj birimlerine kesilene kadar saklanabilecek olan ince filmleri doğrudan elde etmek için laminer bir kalıp tercih edilir. Sınırlayıcı, oluşturulan filmin kalınlığı olabilir. Çoğu ekstrüder kalıp plakası minimum 500-1000 µm kalınlığına sahiptir, bazı küçük model tipleri 254-305 µm ekstrüde edebilir (Repka & McGinity, 2000). Bir çözücü döküm filminin formülasyonunu erimiş ekstrüde edilmiş bir filme aktarmak önemsiz değildir. Mekanik kararlılık ve yapışkanlık, her formülasyon için ayarlanması gereken önemli konulardır (Cilurzo vd., 2008).

Bu tekniğin en önemli avantajları; herhangi bir çözücüye ihtiyaç duyulmaması ve bu nedenle daha yoğun preparatlar elde edilebilir. Bu da ilaç salınımı ve parçalanma açısından avantajlı olabilir. İçerik tekdüzeliğinin sağlanabilmesi, çözünürlüğü zayıf olan etken maddeler için iyi bir alternatif olması ve işlem basamağının az olmasıdır (Siddiqui, Garg & Sharma, 2011).

2.5.4. Katı Dispersiyon Ekstrüzyon Yöntemi

Katı dispersiyon, bir veya daha fazla etken maddenin, hidrofilik bir polimerle birlikte inert bir taşıyıcı içinde katı halde dağılmasını tanımlar. Etken madde önce bir çözücü içinde çözünür sonrasında da bu çözelti polietilen glikol gibi poliollerin eriyikinin içine eklenir. Katı dispersiyon içinde çözülen etken maddenin polimorfik formu, kullanılan çözücülerden etkilenebilir (Nagaraju vd., 2013). Katı dispersiyon yönteminde, etken madde içinde çözünmemesi gerekir (Keshari, Sharma & Parvez, 2014). Katı dispersiyonlar daha sonra kalıplar aracılığı ile filmler hâlinde

şekillendirilir (Patil, & Shrivastava, 2014).

2.5.5. Yuvarlama Yöntemi

Bu yöntem yenilikçi yöntemlerden biridir (Wilop vd., 2009). Etken madde dışındaki diğer tüm katı maddeleri ve polar çözücüyü içeren bir ön karışım hazırlanır (Jabir & Sulaiman, 2018). Ön karışıma, birinci ve ikinci karıştırıcılardan yeterli miktarda etken madde eklenir ve homojen bir matriks elde etmek için karıştırma işlemi sırasında bir ölçüm silindirinden geçirilmesi sağlanır. Ölçüm silindiri, filmin kalınlığını belirler ve sonrasında film, destek silindiri üzerinde taşınarak ilerletilir. Islak film, alt yüzeyinden veya hava akımıyla kontrollü olarak kurutulur (Nagaraju vd., 2013). Arzu edilen boyutta kesilir [Ketul vd., 2013; Siddiqui, N. & Sharma, 2011).

2.5.6. Sprey Yöntemi

Uygun bir çözücü içerisinde etken madde, polimerler ve diğer tüm maddeler, berrak bir çözelti oluşturmak için çözülür. Sonrasında, oluşturulan çözeltinin cam, polietilen film, silikonsuz kraft kâğıt ya da teflon levha vb. uygun bir malzeme üzerine püskürtülmesidir. Film kurutulur, soyulur ve daha sonra istenilen boyutlarda kesilir (Irfan vd., 2016).

2.5.7. Baskı (Printing) Yöntemi

Baskı teknolojileri, esneklik ve maliyet aktifliği sebebiyle gittikçe fazla popülerlik kazanmaktadır. 1980'li yıllarda, etken maddeleri transdermal yamalara yerleştirmek için "screen printing" ve "pad printing" gibi yöntemler kullanılmış, ancak düşük üretim hızları bu teknolojilerin kullanımını sınırlamıştır. Üç boyutlu baskı (3D printing), katmanlı oral dozaj formlarının üretimi için bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, filmlere düşük miktarda çözelti eklenerek hazırlanan ve nispeten ucuz olan mürekkep püskürtmeli baskı (inkjet printing), kişiselleştirilmiş ilaç üretimi için fırsat olmuştur [Janssen vd., 2013; Patel, Shah & Desai, 2020). Ancak, bu yöntem endüstriyel üretim için uygun değildir. Etken maddenin filmlere dikkatlice basıldığı fleksografik baskı (flexographic printing)

yöntemi, yüksek üretim verimliliği sunar ve ısıya duyarlı proteinler ile peptitler gibi maddeler için kullanılabilir (Janssen vd., 2013). Bu yöntem, hızlı ve oldukça verimli bir üretim sunarak yüksek üretim kapasiteleri için uygun bir alternatif oluşturur (Patel, Shah & Desai, 2020).

2.5.8. Sıkıştırma Yöntemi

Literatürde, polimer tozlarını ve karışımlarını sıkıştırarak ya da dondurarak kurutarak oral film dozaj formları üretmenin alternatif bir yöntemi açıklanmıştır (Okamoto vd., 2022). Dondurarak kurutma, çözücü dökümünden sonra kurutma işlemi için bir seçenek olabilir.

Sıkıştırarak üretim, tabletlemeyle daha çok benzerdir. Ph.Eur.'a göre tabletler, tozların ve granüllerin sıkıştırılmasıyla oluşturulur (Preis vd., 2013).

2.6. Oral Striplerin Karakterizasyon Çalışmaları

2.6.1. Parçalanma Süresi

Filmin parçalanma süresini belirlemek için iki yöntem vardır. Bunlar slayt çerçeve yöntemi ve petri kabı yöntemidir.

Slayt çerçeve yöntemi; petri kabına konulan slayt çerçevelerine tutturulmuş filmin üstüne bir damla damıtılmış su dökülür. Filmin çözünme süresi not edilir (Irfan vd., 2016).

Petri kabı yöntemi; kaba alınan 2 ml distile su üzerine bir film yerleştirilir. Filmin tamamen çözünmesi için geçen süre dağılma süresi olarak kabul edilir (Patil vd., 2014).

2.6.2. Katlanır dayanıklılık

Katlanma direnci, filmlerin uygulama alanı üzerine kolay uygulanabilmesi ve filmlerin mekanik özelliklerini incelemek için önemli bir fiziksel özelliktir. Filmin düzlemle 180° açı yapacak şekilde kırılana kadar aynı yerden aynı kuvvet ile tekrar tekrar katlanmasıyla belirlenir. Kırılma ya da çatlama olmadan gerçekleştirilen katlanma sayısı, filmin katlanma direnci değerini verir (Dixit & Puthli, 2009; Nair vd., 2013).

2.6.3. Yüzey pH Testi

Bir filmin pH değeri, hazırlanan filmin petri kabına yerleştirilip ardından damıtılmış su ile ıslatılması ve pH metre elektrodu ile film yüzeyine temas ettirilerek ölçülmesiyle tespit edilir (Patel & Poddal, 2009).

2.6.4. Ağırlık değişimi

Rastgele seçilen filmler, analitik teraziyle tek tek tartılır ve ardından ortalama ağırlık hesaplanır. Ağırlıkta büyük değişikliklerin gözlemlenmesi, yöntemin etkin olmadığını ve içerik tutarsızlıklarının olduğunu gösterir (Nair vd., 2013).

2.6.5. Kalınlık

Etkin maddenin film içerisinde homojen olarak dağılıp dağılmadığını kontrolü sağlanması ve homojen dağılması, film kalınlığının homojen olmasıyla doğrudan ilişkilidir. Kullanılan polimer ve plastizerler kalınlık üzerinde etkilidir (Nair vd., 2013) Mikrometre vidalı master veya kalibre edilmiş dijital Vernier Calipersat kalınlık ölçmek için kullanılan cihazlardır (Wahlich, Stegemann & Orlu-Gul, 2013).

2.6.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Elektron Mikroskopları, oral filmleri çok ince bir ölçekte incelemek, topografya, morfoloji, bileşim ve kristalografik bilgiler hakkında bilgelere ulaşmak amacıyla kullanılan bilimsel cihazlardır. Elektron Mikroskobu, görüntülerin yüksek büyütme oranlarında (50x- 10.000x ve üzeri) taranmasına olanak verir (Goldshein vd., 2012).

2.6.7. İçerik Tekdüzeliliği

Filmlerin içerik homojenliği, genellikle 'Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi' (HPLC), 'UV Spektrofotometresi' veya 'sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi' gibi analiz cihazları ile belirlenir. Bununla birlikte bağıl standart sapma ve kabul edilen değerler hesaplanır (USP 2003).

2.6.8. Nem İçeriği

Nem içeriği testleri, belirlenen dozaj formunun gerektirdiği uygun paketleme ve saklama koşullarının belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir (Al-Mogherah, Ibrahim & Hassan, 2020; Vuddanda vd., 2017). Kuruluğu sağlamak gayesiyle yapılan nem içeriği testleri hazırlanan filmlerin tartılmasıyla ve 3 gün sonraki tartım sonucuyla hesaplamalar yapılır (Garsuch & Breitreutz, 2009).

2.6.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), zaman ve sıcaklık faktörlerinin madde geçişine bağlı olan ısı akışını belirler. Numune ile referans arasındaki sıcaklık farkına göre, numunenin emdiği veya yaydığı ısıyı ölçer (Al-Mogherah, Ibrahim, & Hassan, 2020).

2.6.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR analizi, ilaç ve diğer bileşenler arasındaki potansiyel etkileşimleri incelemeye yönelik bir tekniktir (Veronez, Daniel, Garcia, & Trevisan, 2014).

2.6.11. Şeffaflık

UV-Vis spektrofotometresi ile 600 nm dalga boyunda filmlerin şeffaflığı ölçülür (Bhyan vd., 2011).

2.6.12. Gerilme Kuvveti

Filmin kırılmayı yaşadığı noktaya kadar gösterilen en yüksek düzeydeki stresi ölçen bir testtir (Özen 2023).

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

Maddeler

Etanol

Low Hidroksi metil selüloz

Polietilen Glikol 400

Polivinil alkol

Sitrik asit

Gliserin

Sorbitol

Sükroz

Tween 80

Kaptopril

Polivinil prolidon

Kollicoat IR

Gliserol

Firmalar

Sigma-Aldrich, Germany

Sigma, USA

Sigma, USA

Sigma, USA

Sigma-Aldrich, Germany

Sigma, USA

Sigma, USA

Sigma, USA

Sigma-Aldrich, Germany

Sigma, USA

Sigma, USA

Sigma, USA

Sigma, USA

3.2. Kullanılan Cihazlar

Cihazlar

Dijital Clipper	China Factory, Guangzhou, Çin
Desikatör	İsolab, Türkiye
Etüv	Nüve, FN 500/Türkiye
Magnetik Karıştırıcı	Wisd Laboratory Instruments, Daihan SMH5-3, Kore
Petri Kapları	İsolab, Türkiye
Taramalı Elektron Mikroskobu	Zeiss, Supratm 50 VP, Almanya
Ultrasonik Banyo	Wisd Laboratory Instruments, Güney Kore
Vortex	Jeitech VM-96B, Kore
Differential Scanning Calorimetry	Shimadzu DSC-60, Japonya
pH Metre	Mettler Toledo, USA
Saf Su Cihazı	Millipore, Fransa
Mikropipet Set	Eppendorf, Almanya
Fourier Transform Infrared Spectroscopy	Schimadzu, Japonya
Vernier Caliper Kumpas	Yamer, Almanya
Hassas Terazı	Mettler Toledo, USA

4. YÖNTEMLER

4.1. Analitik Validasyon Çalışmaları

Analitik validasyon çalışmaları, analitik bir yöntemin gayesi için kabule uygun olduğunu tespit etmek için kullanılan sistematik bir süreçtir (Şenyuva & Gilbert, 2006). Analitik bir yöntemin validasyon özelliklerini belirlemek için gereken doğrulama prosedürleri şunlardır: doğrusalılık, aralık, doğruluk, kesinlik, tespit sınırı, nicelik sınırı ve özgüllük. Bu çalışmada, hızlı ve doğru sonuçlar elde etme avantajı nedeniyle kantitatif UV-Vis spektrofotometrik yöntem tercih edilmiştir (ICH. 2005).

4.1.1. Doğrusallık

Doğrusallık, örnekteki etkin madde miktarının UV spektrofotometresiyle ölçülen absorbansla orantılı olup olmadığını gösteren bir parametredir. Aralık ise, doğrusal ilişkinin geçerli olduğu ve bozulmaya başladığı konsantrasyon aralığını ifade eder. Doğrusallık, belirlenen aralıkta numunedeki analitin konsantrasyonu ile test sonuçları arasında orantılı bir ilişki kurma yeteneğidir. Bu ilişkiyi göstermek için en sık kullanılan yöntem, en küçük kareler regresyon analizidir. Doğrusal uyumu sağlamak adına, verilerin dönüştürülmesi gerekebilir (ICH. 2005).

4.1.2. Doğruluk

Analitik bir çalışmanın doğruluğu, ölçülen değerin gerçek değerle ne kadar yakın olduğunu gösterir. Bu, elde edilen sonucun gerçek değere veya kabul edilen referans değere ne kadar yakın olduğunu ifade eder. Kesinlik eksik olduğunda, doğruluğun önemi azalır (Şenyuva & Gilbert, 2006). Doğruluk, belirli bir hassasiyetle onaylanmalıdır. ICH yönergeleri, doğruluğun değerlendirilmesi için üç farklı konsantrasyonda üç örneğin test edilmesini tavsiye eder. Bu işlem, belli olan konsantrasyonların doğrusal denklem kullanılmasıyla analiz edilmesi, ardından hesaplanan analit miktarlarının gerçek değerlerle karşılaştırılmasıyla gerçekleştirilir (ICH. 2005).

Doğruluk = % Geri Kazanım Ölçülen Değer / Teorik Değer X 100 (Denklem 4.1)

4.1.3. Kesinlik

ICH yönergeleri kesinlik methodunu ikiye ayırır. Bu methodlar; tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirliktir. Tekrarlanabilirlik, kısa bir zaman içinde aynı çalışma koşullarında kesinliği ifade eder (Şenyuva & Gilbert, 2006). Tekrar üretilebilirlik, laboratuvar ortamındaki değişkenlikleri, örneğin farklı günler, analistler veya ekipmanlar arasındaki farklılıkları tanımlar. Bu tür bir test, en az üç farklı konsantrasyonda, üç tekrar ve en az iki analist ile yapılmalıdır (ICH. 2005).

4.1.4. Gözlenebilirlik limiti (LOD)

Analitik bir prosedürün gözlenebilirlik limiti (LOD), bir numune içerisinde tespit edilebilen fakat niceliksel olarak belirlenemeyen minimum analit miktarıdır (ICH. 2005). LOD, belirli bir güvenilirlik sınırıyla tespit edilebilen incelenen maddenin en düşük konsantrasyonudur. Kontrol veya boş çözeltiyle ölçülen ortalama gürültü seviyesinden üç kat daha büyük bir işaret üreten konsantrasyona karşılık gelir (Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

4.1.5. Belirlenebilirlik sınırı (LOQ)

Bir analitin LOQ'su o analitin güvenilir olan doğru ölçümünün yapılabilmesi için gereken en düşük miktardır (ICH. 2005; Şenyuva & Gilbert, 2006). Analitik yöntemin saptama sınırı (LOD) ve miktar tayini sınırı (LoQ) aşağıda gösterilen denklemler ile belirlenmiştir.

$$LOD=3.3 \times \sigma/S \text{ (Denklem 4.2)}$$

$$LOQ=10 \times \sigma/S \text{ (Denklem 4.3)}$$

Burada; σ standart sapma, S eğimdir.

4.2. Oral Yoldan Hızlı Çözünen Film Formülasyonu Çalışmaları

Çalışmamızda solvent döküm yöntemi kullanıldı. Polimerler ve plastikleştiriciler farklı oranlarda kullanılara ideal formüle ulaşmak amacıyla Tablo 4.1'de yer aldığı şekliyle hazırlanmıştır.

Tablo 4.1.*Etken Madde İçermeyen Yapılan Oral Film Formülasyonları*

İçindekiler	Formülasyon 1	Formülasyon 2	Formülasyon 3	Formülasyon 4	Formülasyon 5	Formülasyon 6	Formülasyon 7
Low HPMC (mg)	-	-	800	-	-	-	-
Kollicoat IR (mg)	1000	1000	200	2000	1500	1500	1000
PEG 400 (µL)	3750	3750	500	1250	1000	1000	3750
Tween 80 (µL)	50	-	50	50	50	50	75
Sükroz (mg)	2.01	2.01	2.01	2.01	2.01	2.01	2.01
Sitrik asit (mg)	2	2	2	2	2	2	2
Distile su (mL)	25	20	25	40	25	20	20
Etanol (mL)	-	5	25	10	-	5	5
Gliserol(ml)	-	-	-	1,25	0,75	0,50	0,75

Hem etken madde içeren hem de plasebo formülasyonlar, emülsifikasyon ve çözücü uçurma teknikleri kullanılarak hazırlanmıştır. Polimerler alkollü distile suda manyetik karıştırıcıda 800 devir /dakika hızla 1 saat karıştırılıp çözündürüldü. Çözelti içerisindeki hava kabarcıklarını yok etmek için bekletildi. Daha sonrasında plastikleştirici hariç diğer maddeler başka bir beherde toplanıp 700 devir/dakika hızla 30 dk karıştırılıp çözündü. İki beher birleştirilip en son plastikleştirici eklenip 500 devir/dakika hızla karıştırıldı. Sonrasında çözeltilerin her birinden 3000 µL pipetlenerek 8,5 cm X-plate petri kabına (4 bölme) döküldü. Formül ve 24 saat süresince 50°C'deki sıcak havaya sahip olan etüvde tutuldu. Kurutulan filmler petri kabından dikkatli bir şekilde ayrıldı. Formülasyon 1 ve 2 de istenilen şekilde oral film elde edilemedi. Çatlama ve filmin yağlı olması gibi sorunlar gözlemlendi. Formülasyon 4 de çatlama ile birlikte kristallenme ve bulanıklık gözlemlendi. Formülasyon 5 de polimerde çözünme sorunu oluştu. Formülasyon 6 ve 7 de ise çatlama ile birlikte yağlı bir yapı ve görünüm elde edildi.

Tablo 4.2.

Kaptopril yüklü optimum formülasyon

İçindekiler	F3K
Low HPMC (mg)	800
Kollicoat IR(mg)	200
PEG 400 (µL)	500
Gliserin (µL)	-
Tween 80 (µL)	50
Kaptopril (mg)	5
Sükroz (mg)	2.01
Sitrik asit (mg)	2
Distile su (mL)	25
Ethanol (mL)	25

İstenilen filmi etken maddeli olacak şekilde elde etmek için başarılı olan formülasyon 3 tekrar yapıldı. İlk olarak polimerler tartılıp 15 ml etanol eklendi daha sonra 15 ml distile su eklenip karıştırıcıda 800 devir/dakika hızla 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi

sonlandırılıp içindeki hava kabarcıklarından kurtulmak için banyo sonikatörü yardımıyla 3 dk süreyle sonikasyona tabi tutuldu. Diğer eksipiyanlar plastikleştirici hariç (PEG 400) başka bir beherde toplanıp 800 devir/dakika hızla 30 dk karıştırıldı. Etkin madde olan kaptopril tartılarak 5 ml distile suda çözündürüldü 500 devir/dakika hızla 15 dk karıştırıldı. Daha sonra tüm çözeltiler birleştirilip en son olarak PEG 400 eklenip 1 saat 800 devir/dakika hızla karıştırıldı. Çözelti, 8,5 cm çapındaki petri kabına dökülüp 24 saat boyunca 50°C'de kurutulmuştur. Kuruyan filmler, petri kabından dikkatlice ve yavaşça çıkarılıp, 2x2 cm boyutlarında kesildikten sonra alüminyum folyoya sarılarak, susuz kalsiyum klorür içeren desikatörde oda sıcaklığında saklanmak üzere bir sonraki kullanıma kadar bırakılmıştır. Film için gereken toplam etkin madde miktarı, aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

1. Film başına gerekli ilaç dozu = 5 mg
2. Her petri kutusundan 4 cm² (2x2 cm) boyutunda 4 film elde edildi.
3. Petri kabının yüzey alanı = ($\pi \times \text{yarıçap}^2$) = $3,14 \times 4,25 = 56,72 \mu\text{L}$
4. Gerekli 4 filmin yüzey alanı = $4 \times 4 = 16 \text{ cm}^2$
5. Gerekli bölgedeki etkin madde miktarı = 20 mg
6. Gereksiz alan = Petri kabının toplam yüzey alanı - Gerekli alan = $56,77 - 16 = 40,72 \text{ cm}^2$
7. Buna göre ihtiyaç duyulmayan alandaki etkin madde miktarı = $50,96 \text{ mg}$ (4 cm^2 ise 5 mg etkin madde içerir, $40,77 \text{ cm}^2$ ise $50,9 \text{ mg}$ etkin madde içerir).
8. Toplam etkin madde miktarı = (Gerekli bölgedeki etkin madde miktarı) + (Gerekli olmayan alandaki etkin madde miktarı) = $50,9 + 20 = 70,9 \text{ mg}$
9. Beherde tutulan viskoz çözeltideki yaklaşık kaybı için ve petri kabının yan yüzeyindeki kurutulmuş filmin bir parçası için ilave 17 mg etkin madde eklendi.

4.3. Kaptopril İçeren Oral Hızlı Çözünen Filmin Karakterizasyonu

4.3.1. Parçalanma süresi

Literatürde yapılan araştırmalara göre, petri kabı ve kayar çerçeve gibi çeşitli parçalanma test yöntemlerinin kullanıldığı belirlenmiştir. Petri kabı yönteminde, film, hacmi bilinen çözücü sıvısının bulunduğu bir petri kabının üzerine yerleştirilir. Sıvının hacmi, tükürüğün küçük hacmini simüle etmek amacıyla mililitre cinsinden ayarlanarak değişir (Ketul vd., 2013). Pek çok çalışmada film yüzeyinin kırılmaya başladığı ana kadar geçen

süre, parçalanma süresi olarak tanımlanmaktadır (Takeuchi vd., 2018).

4.3.2. Katlanır dayanıklılık

Katlanmaya dayanıklılık testi, filmin üretim ve doz uygulama aşamalarındaki gerçek mukavemetini, kullanım sırasında sağladığı kolaylığı ve diğer mekanik özelliklerini en doğru şekilde ortaya koyan bir değerlendirme yöntemidir (Takeuchi vd., 2020).

4.3.3. Yüzey pH testi

Ağız içinde yaşanacak herhangi bir pH değişikliği istenmeyen bir durum olmakla birlikte birçok istenmeyen durum ortaya çıkaracaktır. Ağız boşluğunun normal pH aralığı 6,4-6,8 arasındadır (Bhupinder & Sarita, 2012). Bu durumlardan bazıları ağız içi tahriş, yanma veya batma olabilir. Bu sebeple uygulanacak olan oral film ile ağız boşluğunun sahip olduğu pH arasında uyum olmalıdır. Yani ağız boşluğundaki pH değerini değiştirmemesi gerekir (Maciel vd., 2021).

4.3.4. Ağırlık değişimi

Filmlerdeki ilaç içeriğinin tekdüzeliğini sağlamak gayesi ile düşük ağırlık değişimi gereklidir (Borges vd., 2015; Nair, vd., 2013). Doğru bir karara ulaşabilmek için ağırlıkların ortalaması ve SS hesaplandı (Mushtaque vd., 2020).

4.3.5. Kalınlık

Çalışmamızda seçilen formülden 3 film farklı partilerden rastgele seçilmekte olup ve kalınlıkları dijital vernier kumpas kullanıldıktan sonra kaydedildi. Kalınlık filmin 5 farklı noktalarından ölçüldü; dört köşe ve merkez şeklindedir (Takeuchi vd., 2017). Bukkal filmler yeterli biyoadesyon için uygun kalınlıkta olmalıdır. Bukkal filmlerin ideal kalınlığı 50-1.000 µm arasında değişir. Kalınlıktaki değişimi değerlendirmek amacıyla ortalama kalınlık ve SS hesaplandı (Nair vd., 2013).

4.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu film yüzeylerini incelemek ve görüntülemek için kullanılan bir cihazdır. SEM görüntüleri, yüzey özelliklerine ilişkin sonuçları, yani farklı üretim türlerine bağlı olarak fiziksel mikro yapıdaki farklılıkları ortaya çıkarır. Dondurularak kurutulmuş ve sıkıştırılmış ürünler daha gözenekli filmlere yol açarken, solvent döküm filmler gözeneksiz, neredeyse pürüzsüz yüzeylerle sonuçlanır (Yehia, El-Gazayerly & Basalious, 2009). Bu nedenle, gözenekli sistemlerin ilaç salınımını hızlandırması ve aynı zamanda parçalanmayı hızlandırması beklendiğinden, SEM sırasıyla çözünme profillerini ve parçalanma testlerini desteklemek için kullanılabilir (Satishbabu & Srinivasan, 2008).

4.3.7. İçerik tekdüzeliği

İlaç içeriği testini gerçekleştirmek için distile su içerisinde 4 cm² alana sahip olacak şekilde kesilmiş oral filmler yerleştirildi. Gerekli çözünürlüğün sağlanabilmesi için distile su eklendi ve çözeltinin karıştırılması için kenara alındı. Ardından, filmin tamamen çözünmesi amacıyla vorteks karıştırıcıyla 1 dakika boyunca karıştırıldı. Çözelti içinde oluşan hava kabarcıkları, banyo sonikatörüyle 20 dakika boyunca uzaklaştırıldı. UV-Vis analizi için her bir film çözeltisinden 1 mL alındı ve her film formülasyonu için üç tekrar yapılarak her bir çözeltiden üç örnek alındı. Her filmdeki ilaç içeriği, doğrusal denklem kullanılarak hesaplandı. İlaç içeriği, her filmin 5 mg kaptopril içerdiği varsayımıyla denklem 5.1 kullanılarak belirlendi. İlaç içeriği ve tekdüzeliği değerlendirmek amacıyla ortalama, standart sapma (SS) ve bileşik sapma (BSS) hesaplandı (Mahboob vd., 2016).

4.3.8. Nem içeriği

Kuruluğu sağlamak amacıyla nem içeriği testleri yapılır. Hazırlanan filmler öncelikle tartılır ve ardından kalsiyum klorür içeren desikatörlere yerleştirilir. Üç gün sonra, filmler tekrar tartılarak nem kaybı yüzdesi hesaplanır (Garsuch & Breitreutz, 2009).

$$\% \text{ Nem kaybı} = (\text{İlk ağırlık} - \text{Son ağırlık}) \times 100 / \text{İlk ağırlık} \text{ (Denklem 4.4)}$$

Nem alım testi filmlerin ağırlıkları kaydedilerek yapılan bir testtir ve sonrasında da oda sıcaklığında %75 bağıl nem koşullarında alüminyum folyoya arılmış bir şekilde 72 saat

bekletilir. Bu aşamalardan sonra nem alımı yüzdesi, denklem 4.5 kullanılarak yüzde ağırlık artışı olacak şekilde hesaplandı. Test yapılan formülasyonlar için 3 kez tekrarlandı. Ortalama ve SS hesaplandı (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021).

% Nem alımı = (Son ağırlık-İlk ağırlık) x 100 / İlk ağırlık (Denklem 4.5.)

4.3.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

Kaptopril, oral film, fiziksel karışım ve polimerlerden küçük bir kısım alınarak test edilmeye başlandı. Sonrasında alimünyum hücrelere tartım yapılarak yerleştirildi. Termal analiz, 25-300°C sıcaklık aralığında ve 30°C/dk sıcaklık artışıyla yapıldı. Referans olarak boş bir alüminyum numune hücresi kullanıldı.

4.3.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

İlaç ve polimer uyumluluğunu araştırmak ve film içindeki maddelerin birbirleri arasındaki etkileşimleri öğrenmek amacıyla kaproptil, fiziki formülasyon, plasebo formül, polimerler, plasebo oral film ve etkin madde içeren oral filmimizin FT-IR testi, 4000-500 cm⁻¹ dalga boyu aralığında bulunan hazırlanmış numunelerin taranması gerçekleştirildi.

4.3.11. Şeffaflık

Filmlerin şeffaflığı, UV-Vis spektrofotometresi ile ölçüldü. Film örnekleri, küçük ince dikdörtgenler şeklinde kesilip spektrofotometre hücresinin içine yerleştirildi. 600 nm'deki geçiş değerleri ölçüldü ve şeffaflık, denklem 5.1. kullanılarak hesaplandı (Bhyan vd., 2011).

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

T₆₀₀: Filmin 600 nm'deki geçirgenliğidir.

b: film kalınlığıdır (mm) (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013)(Denklem 4.6.)

4.3.12. Gerilme direnci (çekme mukavemeti)

Gerilme direnci, filmin kopma anı gerçekleşene kadar filmin maruz kaldığı en yüksek

düzeydeki kuvvettir. Bu mekanik özelliği Stable Micro Systems cihazı kullanarak değerlendirildi. (Han vd., 2019; Takeuchi vd., 2021). Gerilme kuvveti aşağıdaki formül ile hesaplanır.

Çekme mukavemeti (N/mm²) = Kırılma direnci (N) / Filmin kesit alanı (mm²)
(Dahmash, Iyire, & Alyami, 2021) (Denklem 4.7)



5. BULGULAR VE TARTIŞMA

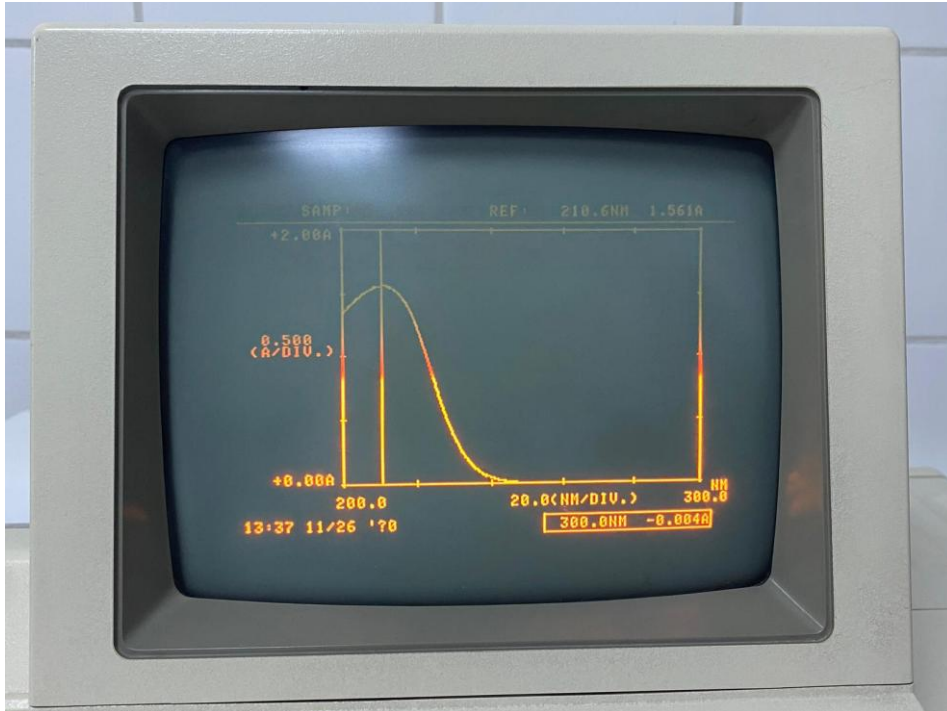
5.1. Analitik Validasyon Çalışmaları

5.1.1. Doğrusallık

Çalışmamızda kalibrasyon eğrilerini oluşturmak için 10 ile 70 $\mu\text{g/mL}$ aralığında 7 farklı kaptopril konsantrasyonu kullanıldı. Kaptoprilin kalibrasyon eğrisi, doğrusal en küçük kareler regresyon analizi kullanılarak ilgili absorpsiyona karşı konsantrasyonların grafiğinin çizilmesiyle oluşturuldu [124,148]. Her bir konsantrasyonun numunesini analiz etmek için UV-Vis Spektrofotometresi kullanıldı ve tüm çalışma üç kez tekrarlandı. Deneyimizde farklı konsantrasyonlardaki kaptopril çözeltileri hazırlanarak UV- Vis Spektrofotometresi ile analiz edildi. 10, 20, 30, 40, 50, 60 ve 70 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlar kullanıldı. Kaptopril konsantrasyonları için UV-Vis Spektrofotometresi analiziyle elde edilen absorbans değerleri Tablo 5.1 de gösterildi. Kaptoprilin UV spektrumunda distile sudaki çözeltisinin 210,6 nm'de en yüksek absorbans gösterdiği saptanmıştır (Şekil 5.1.).

Şekil 5.1.

Kaptoprilin maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu



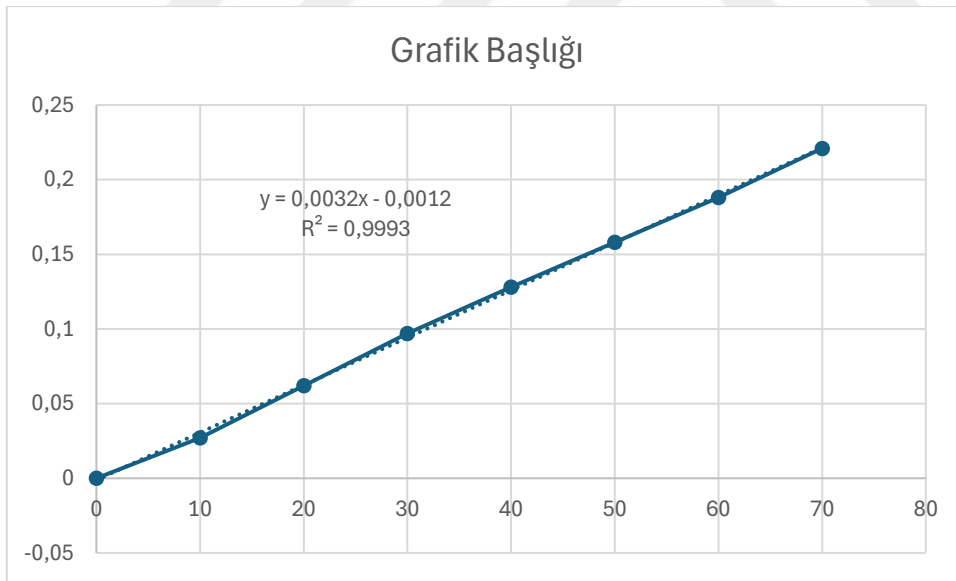
Tablo 5.1.

Kaptoprilin UV-Vis Spektrofotometresi analiziyle elde edilen absorbans değerleri

Kaptopril konsantrasyonu (µg/mL)	1.Seri Absorbansı	2.Seri Absorbansı	3.Seri Absorbansı	Ortalama
10	0,027	0,030	0,025	0,027
20	0,065	0,062	0,059	0,062
30	0,097	0,095	0,099	0,097
40	0,128	0,126	0,130	0,128
50	0,159	0,158	0,157	0,158
60	0,188	0,190	0,187	0,188
70	0,221	0,228	0,215	0,221

Şekil 5.2.

Kaptopril'in Kalibrasyon Eğrisi ve Doğrusallık Denklemi



Doğrusallık denklemimiz $y:0,0032x-0,0012$ (Denklem 5.1)

5.1.2. Doğruluk

Çalışmamızda belirlenen aralıkta 3 kez tekrarlanan 3 farklı konsantrasyon kullanıldı.

Sonuçlar geri kazanım ortalaması (% geri kazanım ortalaması), standart hata (SH), standart sapma (SS) ve bağıl standart sapma (BSS) olarak hesaplandı. UV-Vis Spektrofotometresi analizi için her biri 3 tekrar olacak şekilde üç farklı konsantrasyonda (10, 40 ve 70 µg/mL) kaptopril hazırlandı. Doğrusallık denklemi kullanılarak gerçek konsantrasyonlar hesaplandı ve sonuçların bilinen konsantrasyonlar ile % geri kazanım konusunda karşılaştırılması ile yöntemin doğruluğu belirlendi. Bir yöntemin doğru olması için gerikazanım oranı %97-103 kabul edilen bir aralıktır (Aquino vd., 2011). Elde edilen sonuçlara göre Tablo 5.2.'de sunuldu. Yöntemin kabul edilen iyileşme düzeyiyle doğru olduğu onaylandı.

Tablo 5.2.

Kaptopril'in UV-Vis Spektrofotometresi ile Geri Kazanımı Yüzdesi

Eklenen Konsantrasyon (µg/mL)	10 µg/mL	40 µg/mL	70 µg/mL
Bulunan konsantrasyon ortalaması (µg/mL)	10,31	39,48	68,54
% Geri kazanım ortalaması	103,13	98,70	97,62
SS	3,13	1,63	2,73
%BSS	0,30	0,41	0,04

5.1.3. Kesinlik

Deneyde kesinlik methodu için 100 µg/mL distile suda çözünmüş kaptopril çözeltisi kullanıldı. Test içi hassasiyet (gün içi hassasiyet) ve ara hassasiyet (günler arası hassasiyet), 3 gün boyunca 3 kez yinelenen 3 farklı konsantrasyon kullanılarak araştırıldı. Kesinliği ifade etmek amacıyla bağıl standart sapma (BSS) kullanıldı.

Tahlil içi hassasiyet (gün içi hassasiyet) ve ara hassasiyet (günler arasıhassasiyet, 10, 40 ve 70 µg/mL konsantrasyonlarda 3 kaptopril çözeltisi kullanılarak araştırıldı. Numuneler, her konsantrasyon ve tamamı için 3 kez analiz edildi. Hesaplanan BSS %2'den azdır, bu

da analitik yöntemin kabul edilen kesinlik düzeyini gösterdi (Aquino vd., 2011).

5.1.4. Gözlenebilirlik limiti (LOD) ve Belirlenebilirlik sınırı (LOQ)

Denklem 4.2 ve 4.3'te standart sapma, regresyon çizgilerinin y kesim noktalarının standart sapmasıdır ve eğim, analitin kalibrasyon eğrisinden tahmin edilir.

$$LOD= 0,206$$

$$LOQ= 0,625$$

Bulunan LOD ve LOQ değerleri ICH 2005 kılavuzundaki denklem 4.2 ve denklem 4.3'e göre hesaplanmıştır (ICH, 2005). Analitik yöntem validasyonu için çalıştığımız en düşük kaptopril konsantrasyonu 10 µg/mL olup bulunan LOD ve LOQ değerlerinin bu değerden düşük olması kullandığımız yöntemin duyarlılığının uygunluğunu kanıtlamaktadır.

5.2. Oral Filmin Hazırlanması

Çatlama, kurutma sonrası yağlı yapı, yapışma, polimer çözünmemesi, bulanıklık, kristallenme ve sertlikten ötürü kırılma gözlenmiştir. Oral film formülasyonlarında çözücü olarak su, etanol ya da etanol-su karışımı kullanıldığından herhangi bir etken madde çözünmemesi gibi bir sorun yaşamadık.

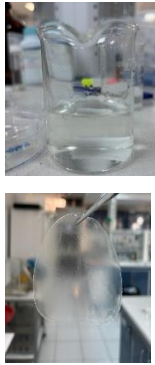
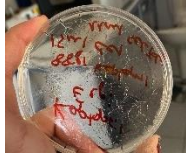
Tablo 5.3.

Yapılan formülasyonlarda yaşanan sorunlar ve görselleri

Formülasyon	Yaşanılan Sorun	Görsel
Formülasyon 1	Sertlik ve kırılma, kristallenme	
Formülasyon 2	Çatlama	

Tablo 5.3. (Devam)

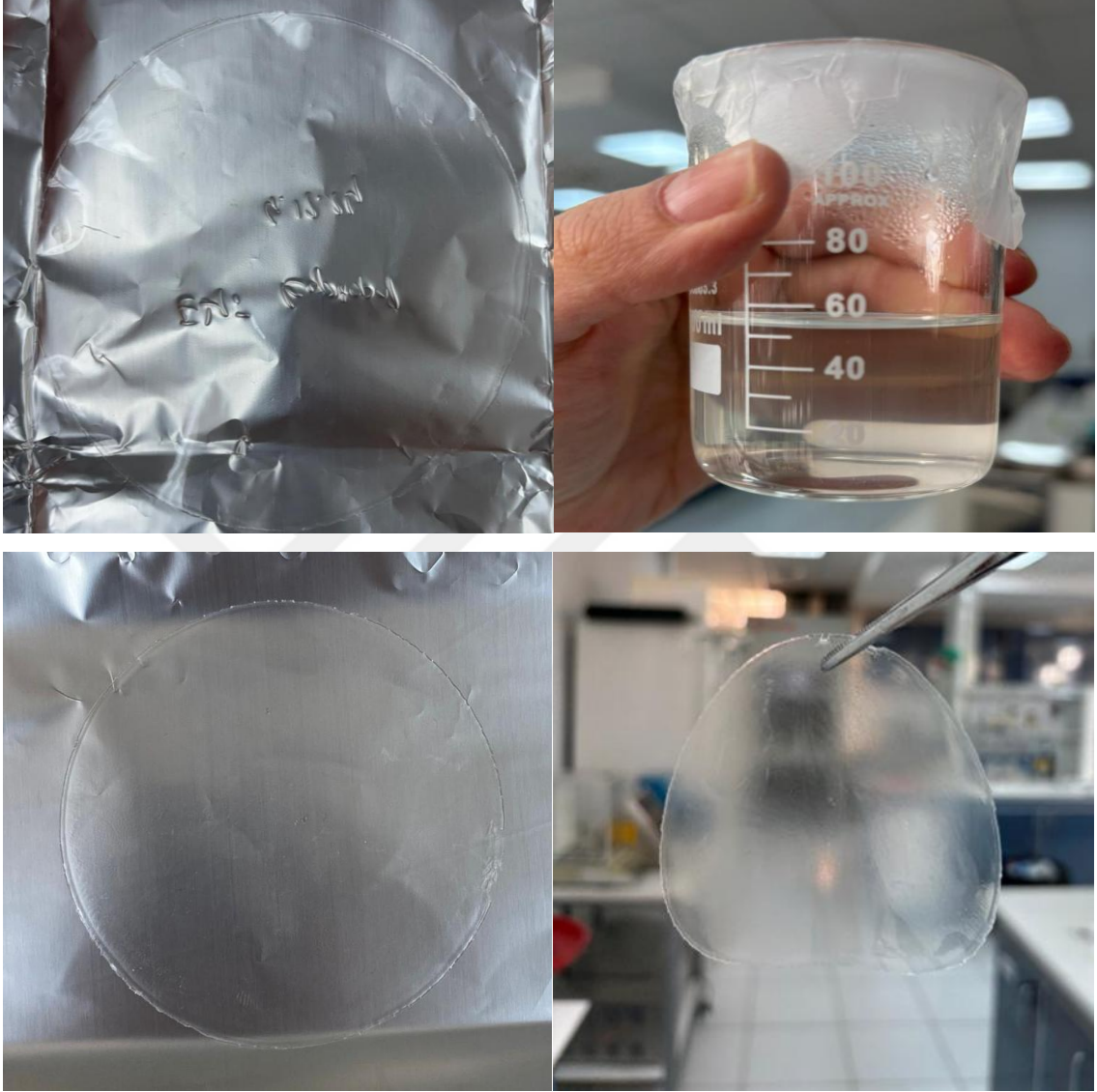
Yapılan formülasyonlarda yaşanan sorunlar ve görselleri

Formülasyon 3	Sorun yaşanmadı	
Formülasyon 4	Polimer çözünmemesi, bulanıklık	
Formülasyon 5	Kristallenme	
Formülasyon 6	Çatlama, yağlı yapı	
Formülasyon 7	Çatlama, yağlı yapı	

Formülasyon 3 (F3) istenilen özelliklere sahip olan bir oral film elde etmede başarılı olmuştur. F3 formülasyonuna etkin madde ilavesi yapılarak F3K hazırlanmıştır.

Şekil 5.3.

Başarılı olan Formülasyon 3'e ait olan görseller



5.3. Kaptopril İçeren Oral Filmin Karakterizasyonu

5.3.1. Parçalanma süresi

Çalışmamızda 4 cm²'lik film, 10 mL distile suyla dolu olan petri kabına 10 saniyede bir döndürülerek yerleştirildi. Filmin kırılması için geçen süre dağılma süresi olarak kabul edildi. Seçilen formüllerden yedi film üzerinde, parçalanma testi yapılmıştır.

Tablo 5.4.

F3K formülasyonu parçalanma süresi

Film Adı	Parçalanma Süresi (saniye)
Film 1	7
Film 2	8
Film 3	8
Film 4	7
Film 5	8
Film 6	8
Film 7	7
Ortalama $\pm$ SS	7,57 $\pm$ 0,54

Çalışmamızda F3K'ya ait olan 7 farklı filmin 4 cm²'lik parçalarının parçalanma süreleri tespit edildi. Türk Farmakopesine göre ağızda dağılan filmlerin kısa sürede dağılması gerektiği belirtilmiştir. Saeed ve arkadaşları çalışmalarında çeşitli hızlı çözünürlüklü film formülasyonları incelenmiş ve bu formülasyonların parçalanma sürelerinin 5-20 saniye arasında değiştiğini bulmuşlardır (Saeed vd.,2016). Patel ve arkadaşları, oral film formülasyonlarının çözünürlük hızının genellikle 15 saniye ile 1 dakika arasında olduğunu belirtmiştir (Patel vd., 2013). Singh ve arkadaşlarının çalışmasında da çözünürlük hızının hızlı olmasının, biyoyararlanımı her zaman artırmadığını ve özellikle ACE inhibitörleri gibi ilaçlarda bu durumun dikkatle ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Singh vd., 2014). Bu nedenle kaptoprilin 7.5 saniyelik çözünürlük süresi, hızla etki göstermek isteyen hastalar için faydalı olduğundan bizim çalışmamızdaki kaptopril içeren oral filmin 7.5 saniyelik parçalanma süresinin uygun olduğunu göstermektedir.

5.3.2. Katlanır dayanıklılık testi

Kaptopril içeren oral film kırılmaya başlayıncaya kadar aynı yerden defalarca katlandı. Filmin kırılma ya da gözle görülür bir çatlama görülene kadar kaç kere katlandığı sayıldı

(Ławrecka, & Sznitowska, 2020). Seçilen formülden yapılan film üzerinde 7 farklı noktadan katlanarak katlanmaya dayanıklılık testine yapıldı. Ortalaması ve SS hesaplandı.

Film hazırlık planı tasarlanırken dikkate alınması gereken özellikler arasında olan filmlerin mekanik özellikleri oldukça önemlidir. Çalışmamızda yapılan katlamaya dayanıklılık testi sonuçları aşağıda gösterilen Tablo 5.5.'de yer almaktadır.

Tablo 5.5.

Formülasyon 3'ün 7 farklı noktadan katlanma dayanıklılığı

	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama± SS
F3K	354	353	355	355	353	354	355	354,14±0,90

Khanna 'nın çalışmasına göre bizim çalışmamızdaki 7 farklı noktadan test edilen katlanır dayanıklılık değeri ≥ 350 olan filmimizin iyi mekanik özelliklere sahip olduğu değerlendirildi (Khanna, 1995). Bununla birlikte Zidan'ın çalışmasında ise katlanır dayanıklılık değerinin 250-400 arasında olması tipik bir dayanıklılığa sahip olduğunu göstermiştir (Zidan, 2013). Plastikleştirici konsantrasyonunun doğru bir şekilde oranlanmış olması filmlerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Burda filmin elastikiyetinin doğru oranda ve doğru seçilen plastikleştirici sayesinde sağlandığı gözlemlenmiştir. Plastikleştirici miktarı kırılğan bir film oluşumunu engelleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Bunun yansıra yüksek plastikleştirici formülasyon sırasında topaklanmaya, yapışmaya ya da yağlı bir yapıya sebep olabilir. Bu da ilacın film içinde salınmasını etkileyecektir.

5.3.3. Yüzey pH testi

Çalışmamızda filmimizin pH'sı, filmin 1 mL distile su içeren bir petri kabına 1 dakika bekletilerek önce ıslanmasıyla ölçüldü. Daha sonra pH metre elektrodu oral filmin olduğu petri kabının yüzeyine yaklaştırıldı ve dengeleme sonrasında değer kaydedildi. Seçilen formüllere sahip üç film, etken maddeli ve etken maddesiz olmak üzere yüzey pH testine tabi tutuldu Ortalama ve SS hesaplandı.

Çalışmamızda F3 ve F3K'nın pH değerleri istenmeyen bir değerde olup asidik olarak saptanmıştır. Bu pH değerinin düşüklüğü etken maddesiz filmde tükürük uyarıcı madde olarak kullanılan 2 mg sitrik asitten kaynaklandığı görüldü. Kaptopril içeren oral filmde ise az da olsa pH yüksekliği gözlemlenmiştir. Bu değişimin kaynağının kaptopril olduğu saptanmıştır. Ancak film pH'sı istenilen pH da olmadığından NaOH ile gerekli pH değerine ayarlama yapılmıştır. 8 mg NaOH eklenerek uygun olan pH değeri sağlanmıştır. FK3'den elde edilen 4 filmin yüzey pH değerleri Tablo 5.6.'de gösterilmektedir.

Tablo 5.6.

F3K'ya ait olan formülasyonların pH değerleri

Formülasyon	Film 1	Film 2	Film 3	Film 4	Ortalama±SS
F3	3,16	3,15	3,15	3,15	3,15±0,01
F3K	4,09	4,10	4,10	4,09	4,10±0,01
F3K+NaOH	5,55	5,57	5,57	5,55	5.56±0,01

Son olarak pH değerinin ağız içi uygulamaya uygun olması için 8 mg NaOH eklenmiştir. Maciel ve arkadaşlarının çalışmasına göre 6.61 olan pH değeri ağız içi uygulamada uygun görülmüştür (Maciel vd., 2021). Barthi ve arkadaşları ise nanopartiküllü oral film için yüzey pH'ını 6,4-6,7 aralığında bulmuşlardır. Oral filmin pH değerinin 7 ye yakın olmasıyla birlikte 7'yi geçmemes(Barthi vd., 2019). Oral filmimize 8 mg NaOH ekledikten sonra elde edilen ortalama pH değeri bu çalışmalara yakın olduğundan ötürü sağladığımız pH değeri uygundur.

5.3.4. Ağırlık değişimi

Çalışmamızda seçilen formülden 7'şer film 4 cm²'lik farklı partilerden rastgele seçilmiş ve hassas terazi kullanılarak ağırlıkları ölçüldü. Ağırlıkların ortalaması, SS ve bağlı standart sapma hesaplandı. Ağırlık ölçümlerinde elde edilen değerlerin değişimlerinin büyük olmaması yöntemimizin uygun olduğunu göstermiştir (Nair vd., 2013).

Tablo 5.7.

Formülasyon 3'e ait 7 filmin ağırlıkları, ortalama ve ss değerleri

F3K	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama±SS
Ağırlık (mg)	23,10	23,06	22,90	23,00	22,98	23,05	22,96	23,01±0,07
Ağırlık değişimi (%)	3,46	4,33	3,93	3,04	3,90	3,47	3,48	3,66±0,42

H. Singh ve Dharmasthala' nın arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda bir film için ortalama % ağırlık değişiminin SS'sinin $\pm 7,5$ 'ten fazla olmaması ve % ağırlık değişiminin ± 15 'ten fazla olmaması gerektiği belirtilmektedir (H. Singh et al., 2013; Dharmasthala et al., 2018). Razaee ve Ganji'nin yaptığı çalışmada ise % ağırlık değişiminin ± 7 'den fazla olmaması istenilen değeri elde ettiklerini göstermiştir (Razaee & Ganji, 2018). Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ağırlık kaybı %1,8 ile %4,5 arasında başarılı olarak tespit edilmiştir (Patel vd., 2011). Bu çalışmalara istinaden bizim çalışmamızdaki elde ettiğimiz değerlere göre istenilen değerleri elde ettiğimizi söyleyebiliriz.

5.3.5. Kalınlık

Filmin kalınlığının ölçülmesi, film içindeki ilacın dozunu etkileyen ana faktörlerden biridir ve bu nedenle film kalınlığının tekdüzeliğini sağlamak önemlidir (Mushtaque vd., 2017). Bir filmin kalınlığını ölçmek için birçok seçenek vardır: dijital vidalı ölçüm cihazı, dijital sürmeli kumpas ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleridir (Adrover vd., 2015). Çalışmamızda dijital vidalı ölçüm cihazı kullanıldı. Formülasyon 3'ün kaptopril içeren ve içermeyen filmleri 3 adet olacak şekilde ölçüldü. Ölçülen bu değerler Tablo 5.8. ve 5.9.'da gösterilmiştir. Doğru bir sonuca ulaşabilmek adına kalınlık

ortalamları, standart sapmaları ve bağıl standart sapmaları bulunmuştur.

Tablo 5.8.

F3K kalınlıkları

F3K (n=3)	Kalınlık (μm)					
	Köşe 1	Köşe 2	Köşe 3	Köşe 4	Merkez	Ortalama ± SS
Film 1	9	9	9	9	9	9,0±0,00
Film 2	9	9	8	9	9	8,8±0,44
Film 3	10	9	10	9	10	9,6± 0,54
Ortalama ± BSS = 9,13±0.42						

Tablo 5.9.

F3 kalınlıkları

F3 (n=3)	Kalınlık (μm)					
	Köşe 1	Köşe 2	Köşe 3	Köşe 4	Merkez	Ortalama ± SS
Film 1	8	9	9	8	8	8,4± 0,55
Film 2	7	8	9	9	8	7,5± 0,84
Film 3	7	7	8	7	8	7.4± 0,55
Ortalama ± BSS = 7,76 ± 0,55						

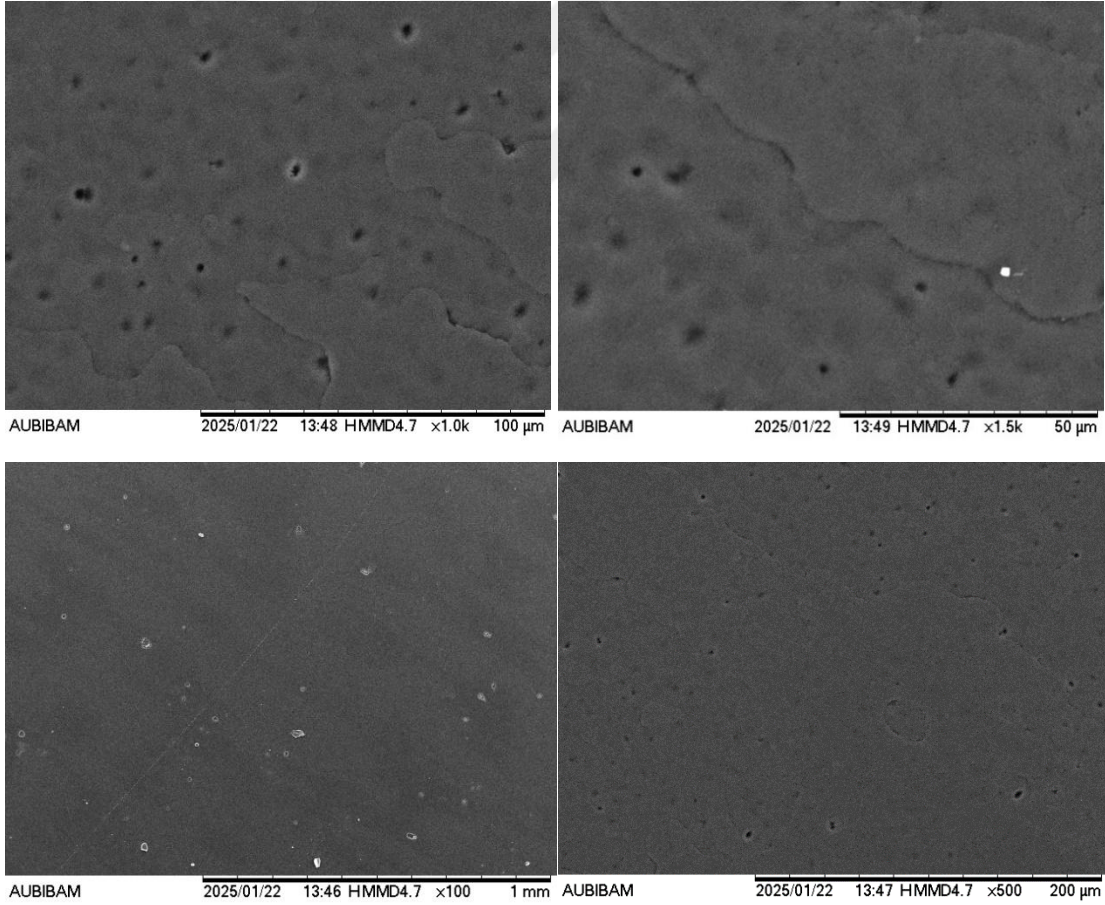
Tüm filmlerimizin kalınlık ortalaması 8 ila 10 μm arasında değişmektedir. Patel ve arkadaşlarının çalışmasında 5-10 mikrometre arasında ince filmlerin, daha hızlı çözünürlük ve salınım sağladığı gözlemlenmiştir (Patel vd., 2017). Akhtar ve Ahmad 'in çalışmasında ise özellikle 8 mikrometre civarındaki filmlerin çözünürlük ve salınım hızları açısından en uygun kalınlığa sahip olduğu vurgulanmaktadır (Akhtar & Ahmad, 2020). Bir diğer çalışma ise Bastani ve Rajabzadeh 'in çalışmasıdır. Bu çalışmada ise film kalınlığının mekanik özellikler ve stabilite üzerindeki etkilerini tartışılmakta olup 8-10 mikrometre arasındaki kalınlıkların stabilite açısından en uygun olduğunu gözlemlenmiştir (Bastani & Rajabzadeh, 2019). Bu gözlemler sonucunda ulaştığımız kalınlık değerleri ve ortalamasının uygun değerlere sahip olduğu değerlendirildi.

5.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Kaptopril içeren filmimizin yüzey yapısını incelemek ve tespit etmek amacıyla SEM testi uygulandı. SEM testine başlarken öncelikle, hazırladığımız 2 filmimizin ufak bir parçası karbondan oluşmuş bant üzerine altınla kaplanıp, yüksek vakum altında dairesel bir alüminyum yüzeye yerleştirildi. Görüntüleme işlemi 15 kV hızlanma voltajı ile yapıldı. SEM testi, her film için büyütme oranları 100 X, 500 X, 1,0 K X ve 1,5 K X olup, ayrıca 100 X, 800 X ,1,5 K X ve 5 K X büyötmeleriyle seçilen filmler incelenerek filmin yüzeyinin düzgünlük veya pürüzlölük düzeyleri tespit edildi.

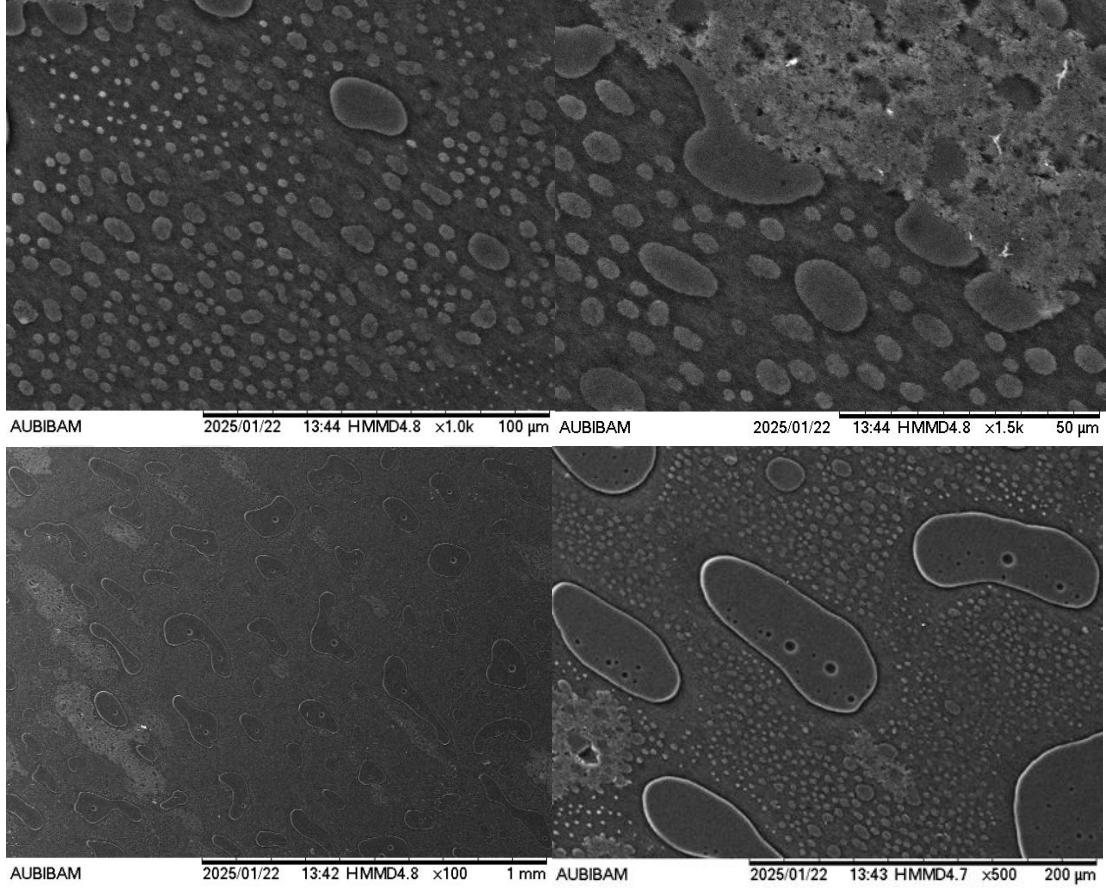
Şekil 5.4.

Formölasyon 3'e ait olan 1. filmin SEM görüntüleri



Şekil 5.5.

Formülasyon 3'e ait olan 2. Filmin SEM görüntüleri



Formülasyonlarımızın SEM görüntüleri Şekil 5.4 ve Şekil 5.5'te görülmektedir. Patel ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen SEM görüntülerinde, düzgün ve homojen bir yüzey yapısına sahip olduğu görülmüştür. Bu yüzey yapısı, filmin ağızda hızlı çözünmesini ve salınımını destekler (Patel vd., 2017). Akhtar ve Ahmad'ın çalışmasındaki filmlerin SEM görüntülerinde düşük poroziteye sahip oldukları, ancak çözünürlük hızının yine de optimal olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum filmin ideal porozite oranına sahip olduğuna işaret eder; yani yeterli çözünürlük sağlarken, filmde yapısal dayanıklılık da korunmuştur (Akhtar & Ahmad, 2020). Filmlerimizin yüzey morfolojisi incelendiğinde yüksek poroziteye sahip olmakla birlikte homojen yüzey yapısı sağlanamamıştır. Böylece yüzey yapısının pürüzlü olduğu gözlemlenmiştir.

5.3.7. İçerik tekdüzeliği

Film içeriğinde yetersiz içerik bütünlüğü, oral filmler arasında farklılıklara yol açabilir. Bu yetersizlik, istenilmeyen viskozite, sıkışmış şekilde bulunan hava kabarcıkları ve döküm sırasında zayıf kütle yayılabilirliğine bağlı diğer sorunlardan kaynaklanabilir (Mahboob vd., 2017).

Analitik validasyon yöntemleri çalışmaları yapılırken kullanılan UV spektrofotometre cihazı arızalandığı için yeni UV spektrofotometre kullanıldı. Bu sebepten ötürü yeniden analitik validasyon yöntemlerinden olan doğrusallık deneyi yapıldı.

$$y = 0,0317x - 0,004 \text{ (Denklem 5.2)}$$

Tablo 5.10.

Filmlerin içerdiği kaptopril miktarı

Bulunan Kaptopril miktarı (mg)				
F3K	1.Örnek	2. Örnek	3. Örnek	Ortalama $\pm$ SS
Film 1	4,979	4,976	4,974	4,983 $\pm$ 0,002
Film 2	4,957	4,958	4,954	4,956 $\pm$ 0,002
Film 3	4,946	4,944	4,948	4,946 $\pm$ 0,002
Ortalama $\pm$ BSS		4,959 $\pm$ 0,042		

Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi 27'ye (USP 27) göre, ilaç içeriğinin BSS $\leq$ %6 ile iddia edilen ilaç içeriğinin %85 ila 115'i aralığında olması durumunda içerik tekdüzeliği gereksinimleri karşılanır (Mahboob vd., 2016). Japon farmakopesine göre ise %15'ten küçük olmalıdır (Nishimura vd., 2009). Elde ettiğimiz değerler bu değerlere uygun olduğu için deneyimiz başarılı sonuçlanmıştır.

5.3.8. Nem kaybı ve alımı

Nem kaybı, birim zamandaki filmin birim alanının dışındaki iletilen nemi ifade eder (Al-Mogherah, Ibrahim & Hassan, 2020).

F3K'ya ait 4 adet filmimizin başlangıç ve 3 gün sonrasındaki ağırlıkları Tablo 5.11' de

gösterilmiştir.

Tablo 5.11.

F3K'ya ait % nem kaybı

F3K	İlk ağırlık(mg)	Son ağırlık(mg)	% Nem kaybı
Film 1	23,05	22,92	0,56
Film 2	23,10	22,96	0,60
Film 3	22,97	22,85	0,52
Film 4	23,06	22,93	0,56
% Nem kaybının ortalama $\pm$ SS: $0,56 \pm 0,03266$			

Denklem 4.4 kullanılarak % Nem kaybının ortalama ve SS değerleri hesaplanmıştır.

Sha ve Maciel'in arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda filmlerin 3 gün boyunca desikatör içerisinde susuz kalsiyum klorür varlığında %0.52-0.83 aralığında bir nem kaybı gösterdiği gözlemlenmiştir (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021). Bir diğer çalışma Lee ve Hsueh'in yaptığı çalışmada ise filmler %75 bağıl nemde 24 saat boyunca bekletildiğinde %3,2 ağırlık artışı gözlemlenmiştir. Ağırlık artışı, filmdeki nemin ne kadar alındığını gösterir (Hsueh & Lee,2013). Bu gözlemler sonucunda filmlerin bütünlüğünün oldukça iyi olduğunu ve dokunabilecek hatta elle tutulabilecek kadar kuruluğa sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Nem alım testi, filmin higroskopik özelliklerini değerlendirme amacıyla oldukça önem arz eder. Çalışmamızda filmlerin ağırlıkları kaydedilerek nem alma testi yapıldı ve daha sonra oda sıcaklığında %75 bağıl nem koşullarında alüminyum folyoya sarılı olarak 72 saat bekletildi (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021).

Tablo 5.12.

F3K'ya ait % nem alımı

F3K	İlk ağırlık(mg)	Son ağırlık(mg)	% Nem kaybı
Film 1	23,08	24,73	7,15
Film 2	23,02	24,49	6,38
Film 3	22,97	24,46	6,48
Film 4	22,89	24,32	6,25
% Nem alımının ortalama $\pm$ SS: $6,565 \pm 0,401207$			

Sha ve Maciel'in arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda oda sıcaklığı altında filmlerin, bağıl nemi %75 olan bir ortamda üç gün bekletildiğinde nem alım oranlarının %6,5-9,5 arasında olduğu anlaşılmıştır (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise oral film 0°C'de %60 bağıl nem koşullarında 72 saat sonra ağırlık kaybı %2,5 olarak ölçülmüştür. Bu, filmin kurutulma süreci ve depolama koşullarının stabilite üzerindeki etkilerini gösterir. Nem kaybı filmin esnekliğini ve gerilme dayanımını etkileyebilir (Zhang vd., 2017). Bizim nem kaybı değerimiz %6.565 olduğu için deneyimiz başarılı sonuçlanmıştır.

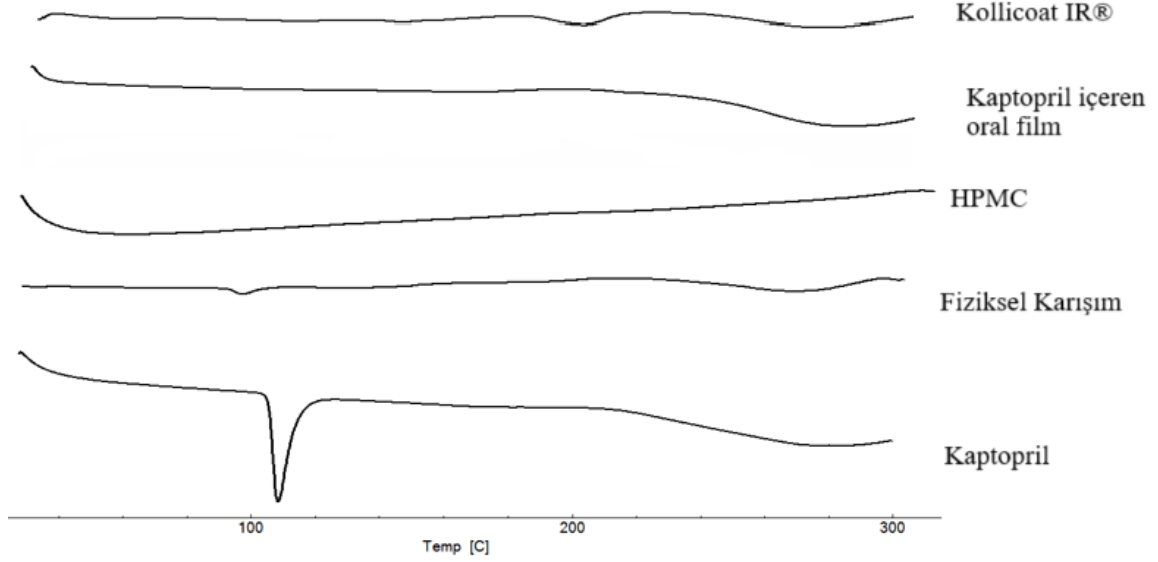
5.3.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

DSC, formülasyonun bileşenlerinin potansiyel polimorflarını, film oluşturucunun cam geçişini ve ilaç kristallerini analiz etmeyi sağlar (Preis vd., 2013). Aktif farmasötik bileşenler (ilaç) ile polimerlerin birbiriyle uyumunu değerlendirmek ve film oluştuktan sonra bileşenler arasında meydana gelebilecek etkileşimleri incelemek için DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetri) analizi uygulandı. DSC, reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan entalpi değişimlerini ölçer ve bu değişimler, erime davranışındaki endotermik veya ekzotermik piklerdeki kaymalar veya bu piklerin karakteristik özelliklerindeki değişikliklerle kendini gösterir.

Al-Mogherah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DSC'de ilacın erime noktasında ilaç ve polimerin fiziksel karışımının bir örneği analiz edildiğinde elde edilen zirve noktasıyla kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik olmaması gerektiği belirtilmektedir (Al-Mogherah, Ibrahim, & Hassan, 2020).

Şekil 5.6.

Kollicoat, kaptopril içeren oral film (F3K), HPMC, fiziksel karışım ve kaptopril'in DSC termogramları



Aktif bileşen ve polimerin karakteristik erime veya bozunma pikleri, formülasyonda korunuyorsa, bu bileşenlerin birbirleriyle etkileşime girmediğini gösterir (Ghorab vd., 2012). Preis ve arkadaşlarının çalışmasında Kaptopril ve Kollicoat IR arasında, kaptoprilin erime pikinin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Bu, kaptoprilin polimer matris içinde amorf formda dağıldığını ve bileşenlerin uyumlu olduğunu göstermiştir (Preis vd., 2014).

Çalışmamızda kaptopril termogramı $\approx 110^{\circ}\text{C}$ 'deki erime noktasına karşılık gelen bir endotermik tepe sergilendi (Şekil 5.6). Fiziksel karışım numunesinin analizi sonucunda hemen hemen aynı sıcaklıklarda birbirine benzeyen pikler elde edildi. Kaptopril ile diğer polimerler arasında tepkimenin meydana gelmediği gözlemlendi. Preis ve arkadaşlarının çalışmasına göre su içeriği genellikle DSC ölçümlerini karmaşıktırır. Bu nedenle, çözücü olarak suya dayalı film formülasyonları DSC karakterizasyonu için daha az uygundur (Preis vd., 2013).

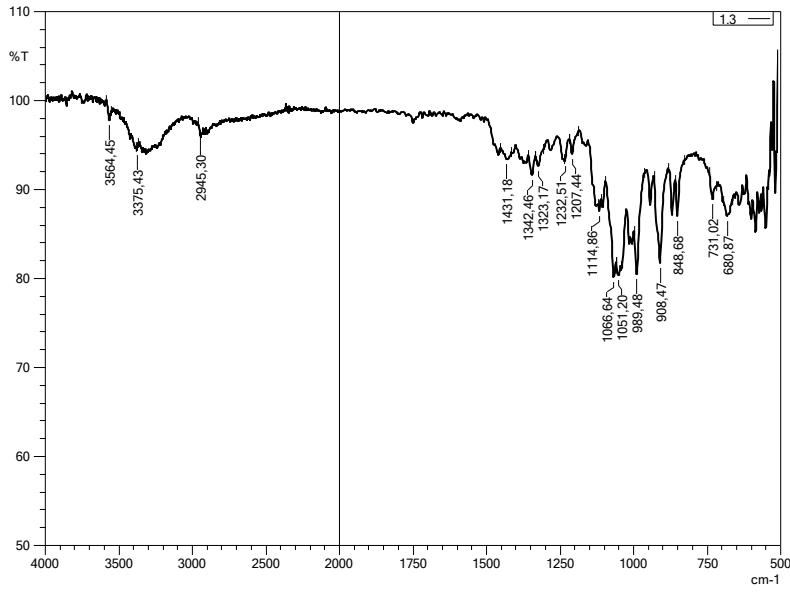
Bizim çalışmamızda ise kaptoprilin düzgün bir şekilde dağıldığı ve diğer yardımcı maddelerle etkileşime girmeden polimerik matriste amorf bir durumda olduğu gözlemlendi.

5.3.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

Bellamy ve Silverstein' in çalışmalarında FT-IR'in fonksiyonel grup analizi için güçlü bir araç olduğunu vurgulanmaktadır (Bellamy, 1975; Bassler, Morrill & Silverstein 2005). İlaç-polimer etkileşimlerini belirlemek amacıyla oral filmlerimizde FT-IR analizi gerçekleştirdik. Çalışmamızda FT-IR spektrumları kaptopril, F3K, F3, kollicoat, HMPC, kaptopril içeren ve içermeyen oral film olacak şekilde incelenmiştir.

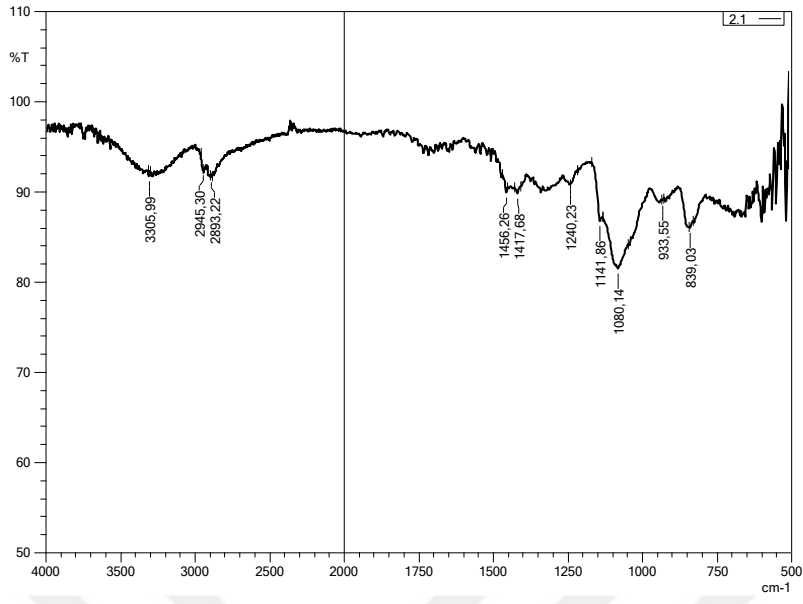
Şekil 5.7.

F3K'ya ait FT-IR spektrumu

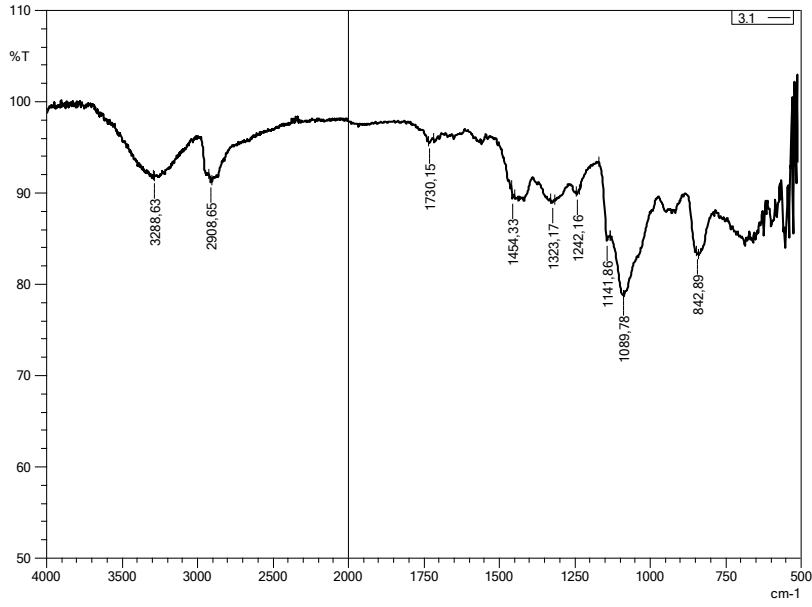


Şekil 5.8.

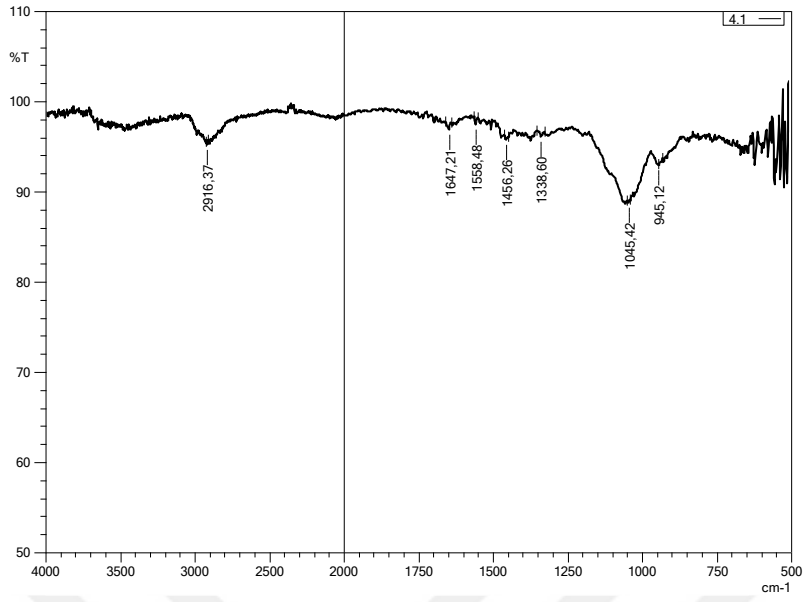
F3'e ait FT-IR spektrumu



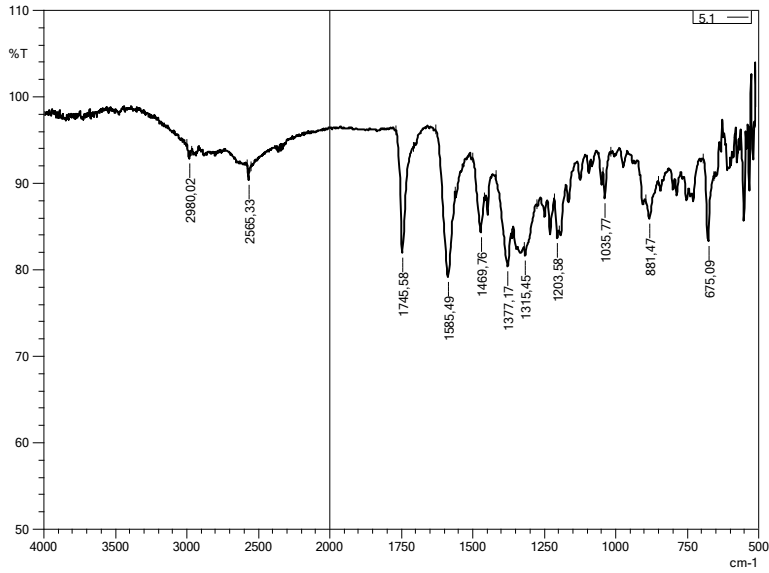
Şekil 5.9.
Kollicoat'a ait FT-IR spektrumu



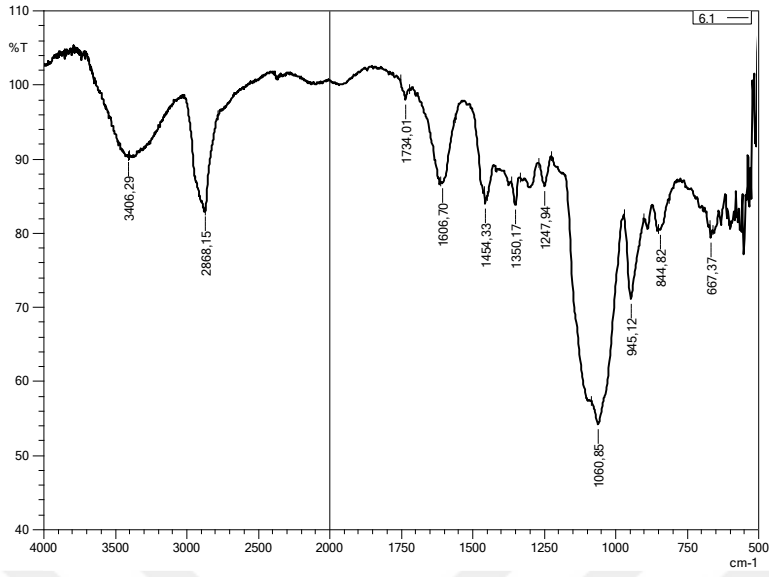
Şekil 5.10.
HPMC FT-IR spektrumu



Şekil 5.11.
Kaptoprile ait FT-IR spektrumu

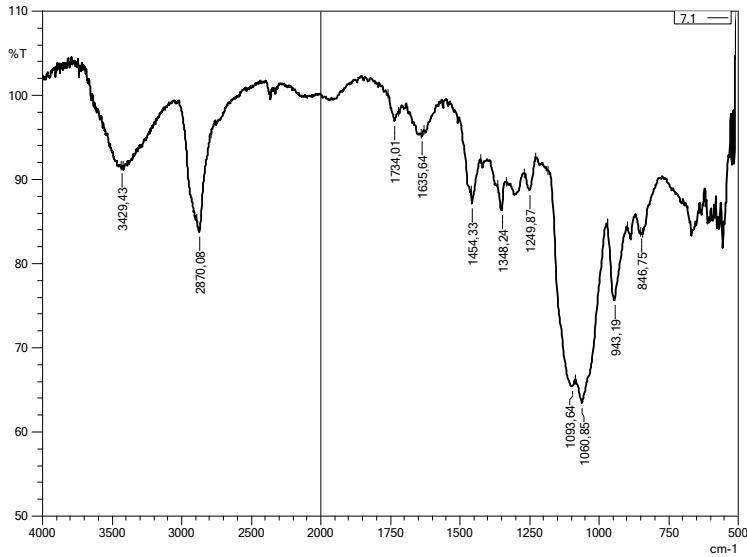


Şekil 5.12.
Kaptopril içeren oral filme ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.13.

Kaptopril içermeyen oral filme ait FT-IR spektrumu



Saf kaptoprilin FT-IR spektrumları O-H bandı 2980,02 ve 2565,33 cm⁻¹'de ve S-H'ye pik vermiştir. C=O bandı 1745.58 ve 1585,49 cm⁻¹'de iki güçlü çift zirve daha ortaya

çıkmaş pik vermiştir (Kumar vd., 2012). O-H bandı 1469.76 ve 1377,17 cm⁻¹'de, C-N bandı 1315,45 ve 1203,58 cm⁻¹'de pik vermiştir. (Abd-alhammid & Jasim, 2015).

Kaptopril içeren filmin FT-IR spektrumları 1734,01 cm⁻¹'de 1745,58 cm⁻¹'e yakın olacak şekilde C=O bandını tutarlı olarak gösterdi. O-H bandı 3406,29 cm⁻¹ 'de, N-H bandı 3406,29 cm⁻¹ 'de, C=C bandı 1606,70 cm⁻¹ 'de, C-H bandı 1454,33 cm⁻¹, 1350,17 cm⁻¹ ve 2868,15 cm⁻¹ 'de, C=O bandı 1734,01 cm⁻¹ 'de, C-O bandı 1060,85 cm⁻¹ 'de pik görüldü.

Bu nedenle, Payab ve arkadaşlarının çalışmasına göre ilaç ile formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler arasında herhangi bir etkileşimin meydana gelmediğini gösterdi (Payab vd., 2016).

5.3.11. şeffaflık

Çalışmamızda, F3K'ya ait olan oral filmlerinin şeffaflığı UV spektrofotometresi kullanılarak belirlendi (Bhyan vd., 2011). Film örneklerini uygun dikdörtgenler halinde kesildi ve spektrofotometre hücresinin i tarafına yerleştirildi Mandeep, Rana& Nimrata, 2013). 600 nm'de filmlerin geirgenliğı belirlendi.

Denklem 4.6 kullanılarak filmlerin şeffaflıkları hesaplandı. Filmlerin şeffaflıkları tablo 5.11'da sıralandı.

Tablo 5.13.

F3K'ya ait şeffaflık lmleri

F3K	Absorbans	Kalınlık(mm)	Ağırlık	şeffaflık	% şeffaflık
Film 1	0,078	9	25,5	-0,123	12,3
Film 2	0,079	10	26	-0,110	11
Film 3	0,084	10	26,3	-0,107	10,7

Rubilar ve arkadaşlarının çalışmasına göre olması gereken şeffaflık değerleri %6'dan düşüktür (Rubilar vd., 2015). Patel'in çalışmasında ise bizim bulduğumuz şeffaflık değerine tam şeffaf ya da opak bir görüntüye sahip olmadığını fakat orta seviyede bir şeffaflık olduğunu belirtmiştir. Genellikle bu orta şeffaflığın nedeni kullanılan polimer türü ve yardımcı bileşenlerdir (Patel, 2015). 3 paranında şeffaflık değerleri 10' dan yüksektir. Tam olarak saydam bir görüntüye sahip olmamakla birlikte opak bir görüntüye

de sahip değildir.

5.3.12. Gerilme direnci (çekme mukavemeti)

Çalışmamızda F3K'ya ait olan 4 adet oral film kullanıldı. Filmler 60x20 mm'lik şeritler şeklinde kesildi. Çekme mukavemeti testinde Stable Micro Systems adındaki cihazı kullanıldı. Şeritlerin kırılmasına sebep olan kuvvetlerin ölçümü yapıldı. Ölçülen değerler Tablo 5.12. 'de gösterilmiştir.

Tablo 5.14.

F3K'ya ait olan filmlerin gerilme dirençleri

F3K	Kuvvet (N)	Kesit alanı (mm ²)	Gerilme direnci (N/mm ²)
F3	8,5	12	0,71
Film 2	6,32	12	0,52
Film 3	10,18	12	0,84
Film 4	11,10	12	0,92

Araştırdığımız çalışmalardan Deepthi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada filmlerin olumlu olarak görülen gerilme direnci değerleri 0,5-11,89 arasında olduğu gözlemlenmiştir (Deepthi, Reddy & Navaneetha, 2014; Mahmud & Khalil, 2015). Diğer bir çalışma olan Mishra ve arkadaşlarının çalışmasında ise gerilme direnci 0,48 ile 0,98 arasında bulunan değerlerin istedilen değerler arasında olduğu gözlemlenmiştir (Mishra vd., 2013). Bulduğumuz değerlerimiz uygun aralıkta olduğundan ötürü test başarılı olarak gerçekleşmiştir.

6.SONUÇ

Oral stripler bahsettiğimiz avantajlarından ötürü son dönemlerde oldukça tercih edilen dozaj formlarıdır. Bu çalışmada, 5 mg kaptopril içeren oral hızlı çözünen film formülasyonu solvent döküm yöntemi kullanılarak geliştirilmiş ve in vitro karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.

Film formülasyonlarında Kollicoat IR® ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC) polimerleri kullanılarak, istenilen filmin mukavemeti ve çözünme hızı sağlanmıştır. Plastikleştirici olarak polietilen glikol 400 (PEG 400) ve yüzey etkin madde olarak Tween 80® kullanılarak, film esnekliği ve çözünürlüğü optimize edilmiştir.

Karakterizasyon testleri, hazırlanan filmlerin pH değerlerinin biyolojik olarak uyumluluk açısından uygun olduğunu ve mekanik dayanıklılığın yeterli düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.

Ayrıca, validasyon çalışmaları kapsamında, nem içeriği, katlanma dayanıklılığı ve gerilme direnci gibi önemli parametreler değerlendirilmiştir. Yapılan çözünme ve

parçalanma testleri, filmlerin hızlı çözünme özelliğine sahip olduğunu ve etkin maddenin kısa sürede salındığını göstermiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada geliştirilen kaptopril yüklü oral strip formülasyonu, hasta uyuncunu artıran ve hızlı ilaç salımı sağlayan yenilikçi bir ilaç taşıma sistemi olarak düşünülenilir. Gelecekte yapılacak in vivo çalışmalar ile biyoyararlanım ve klinik etkinlik değerlendirilirken, bu formülasyonun farmasötik kullanıma geçilmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen bulgular, oral film formülasyonlarının ilaç endüstrisinde seçenek olarak son derece önemli olabileceğini ve farmasötik teknoloji alanında inkılapçı yaklaşımlara açıklık getirebileceğini göstermektedir.



KAYNAKÇA

Abd-alhammid, S. N. & Jasim, I. K., (2015). Formulation and evaluation of mouth dissolving films of captopril. *Pharmacie Globale*, 6(4), 1-7.

Adrover, A., Pedacchia, A., Petralito, S., & Spera, R. (2015). In vitro dissolution testing of oral thin films: A comparison between USP 1, USP 2 apparatuses and a new millifluidic flow-through device. *Chemical Engineering Research and Design*, 95, 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.09.008>

Aquino, G. D. A., Stopilha, R. T., Pedrosa, M. F. F., Santos, K. S. C. R., Egito, E. S. T., Oliveira, A. G., & Silva-Junior, A. A. (2011). Validation of quantitative analysis method for triamcinolone in ternary complexes by UV-Vis spectrophotometry. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(1), 91–97.

Ahmed, M. A., Abdelgawad, W. Y., Gad, M. K., & Mohamed, M. I. (2021). A novel approach for the treatment of oral ulcerative lesion using mucoadhesive proniosome gel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102460. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102460>

- Al-Mogherah, A. I., Ibrahim, M. A., & Hassan, M. A. (2020). Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1374–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.009>
- Alur, H. H., Johnston, T. P., & Mitra, A. K. (2001). Peptitler ve proteinler: Bukkal emilim. In J. Superbrick & J. C. Boylan (Eds.), *Eczacılık teknolojisi ansiklopedisi* (Vol. 20, pp. 193–218). Marcel Dekker Inc.
- Banker, G. S. (1966). Film coating theory and practice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, 81–89. <https://doi.org/10.1002/jps.2600550220>
- Bassler, G. C., Morrill, T. C. & Silverstein, R. M., (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Wile.
- Bastani, P., & Rajabzadeh, G. (2019). Evaluation of Mechanical and Physicochemical Properties of Oral Thin Films: Effect of Film Thickness. *International Journal of Pharmaceutics*, 568(1), 177-185.
- Bellamy, L. J. (1975). *The Infrared Spectra of Complex Molecules*. Wiley-Interscience.
- Benowitz, N. L. (1998). Antihypertensive agents. In B. G. Katzung (Ed.), *Basic & Clinical Pharmacology* (7th ed., pp. 170–171). Stamford, CT: Appleton & Lange.
- Bharti, A., Mittal, P., & Mishra, B. (2019). Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 420. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.12.013>
- Birudaraj, R., Mahalingam, R., Li, X., & Jasti, B. R. (n.d.). Bukkal ilaç dağıtımındaki ilerlemeler. *Critical Reviews*.
- Bhupinder, B., & Sarita, J. (2012). Formulation and evaluation of fast dissolving sublingual films of Rizatriptan Benzoate. *International Journal of Drug Development Research*, 4(1), 133–143.
- Bhyan, B., Jangra, S., Kaur, M., & Singh, H. (2011). Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 9(2), 9–15.
- Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F., & Simões, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives: I—Galenic development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, 206, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.005>
- Brown, D. (2003). Orally disintegrating tablets – taste over speed. *Drug Delivery Technology*, 3(6).
- Brown, G. L. (1956). Formation of films from polymer dispersions. *Journal of Polymer Science*, 22(102), 423–434. <https://doi.org/10.1002/pol.1956.1202210231>

Bülbül, E. Ö. (2018). Oral film formülasyonlarının geliştirilmesi ve optimizasyonu.

Case, D. B. (1992). Drugs used in the treatment of hypertension. In C. M. Smith & A. M. Reynard (Eds.), *Textbook of Pharmacology* (pp. 617–619). USA: W. B. Saunders Company.

Chaudhary, H., Gauri, S., Rathee, P., & Kumar, V. (2013). Development and optimization of fast dissolving oro-dispersible films of granisetron HCl using Box–Behnken statistical design. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 51(2), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2013.05.001>

Chauhan, V. P., Martin, J. D., Liu, H., Lacorre, D. A., Jain, S. R., Kozin, S. V., Stylianopoulos, T., Mousa, A. S., Han, X., Adstamongkonkul, P., Popovic, Z., Huang, P., Bawendi, M. G., Boucher, Y., & Jain, R. K. (2013). Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels. *Nature Communications*, 4, 2516. <https://doi.org/10.1038/ncomms3516>

Cilurzo, F., Cupone, I. E., Minghetti, P., et al. (2008). Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70, 895–900. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.04.010>

Ciper, M., & Bodmeier, R. (2006). Ağız boşluğunda hızlı parçalanan dozaj formu olarak modifiye edilmiş geleneksel sert jelatin kapsüller. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 62, 178–184.

Consuelo, I. D., Falson, F., Guy, R. H., & Jacques, Y. (2007). Ex vivo evaluation of bioadhesive films for buccal delivery of fentanyl. *Journal of Controlled Release*, 122, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.03.010>

Cook, W. (2006). Pectin. In R. C. Rowe & P. J. Sheskey (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 507–508). Pharmaceutical Press.

Corniello, C. (2006). Quick dissolving strips: From concept to commercialization. *Drug Delivery Technology*, 6(2), 68–71.

Cruz-López, E. O., Ye, D., Wu, C., Lu, H. S., Uijl, E., Colafella, K. M. M., & Danser, A. J. (2022). Angiotensinogen suppression: A new tool to treat cardiovascular and renal disease. *Hypertension*, 79, 2115–2126.

Deepthi, A., Reddy, B. V., & Navaneetha, K. (2014). Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of zolmitriptan. *American journal of advanced drug delivery*, 2(2), 153–163.

Desu, P. K., Brahmaiah, B., Nagalakshmi, A., Neelima, K., Nama, S., & Baburao, C. (2013). An overview on rapid dissolving films. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 3(1), 15–23.

Dharmasthala, S., Shabaraya, A. R., Andrade, G. S., Shriram, R. G., Hebbar, S., & Dubey, A. (2018). Fast Dissolving Oral Film of Piroxicam: Solubility Enhancement by forming an Inclusion Complex with β -cyclodextrin, Formulation and Evaluation. *Journal of Young Pharmacists*, 11(1)

Dixit, R. P., & Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, 139(2), 94–107.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.04.021>

Dražković, M., Turković, E., Vasiljević, I., Trifković, K., Cvijić, S., Vasiljević, D., & Parojčić, J. (2020). Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101614.

Duchin, K. L., McKinstry, D. N., Cohen, A. I., & Migdalof, B. H. (1988). Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Clinical Pharmacokinetics*, 14, 241–259.

European Pharmacopoeia Commission. (2012). Oromucosal preparations. In *European Pharmacopoeia* (7.4 ed., pp. 4257–4259). European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).

Francis, G. S., & Cohn, J. N. (1990). Congestive heart failure: Pathophysiology and therapy. In M. J. Antonaccio (Ed.), *Cardiovascular pharmacology* (3rd ed., p. 361). Raven Press Ltd.

Furusawa, K., Sudeji, K., Kakichi, M., Morimoto, Y., Seki, T., Sawai, Y. (2004). Fentanyl compound-containing edible patch to be applied to oral mucosa. U.S. Patent 2004/0180080.

Georgiades, C., Mody, S., Soshinsky, A., & Zhang, Z. (2007). Whitening products. U.S. Patent 2007/269519.

Galgatte, U., Khanchandan, S., Jadhav, Y., & Chaudhari, P. (2013). Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. *International Journal of PharmTech Research*, 5(4), 1465–1472.

Galichet, L. Y. (2006). Starch. In R. C. Rowe & P. J. Sheskey (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 725–730). Pharmaceutical Press.

Gandhi, R. B., & Robinson, J. R. (1994). Biyoadhesif ilaç dağıtımı için bir yer olarak ağız boşluğu. *Advances in Drug Delivery Reviews*, 13, 43–74.

Garsuch, V., & Breitreutz, J. (2009). Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73, 195–201.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.06.002>

Ghorab, M. K., & Abdelmalak, N. S. (2012). Formulation and characterization of novel softgels for oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.

Ghumman, S. A., Noreen, S., Hameed, H., Elsherif, M. A., Shabbir, R., Rana, M., Junaid, K., & Bukhari, S. N. A. (2022). Synthesis of pH-sensitive cross-linked basil seed gum/acrylic acid hydrogels by free radical copolymerization technique for sustained delivery of captopril. *Gels*, 8, 291.

Giannola, L. I., De Caro, V., Giandalia, G., Siragusa, M. G., D'Angelo, M., Lo Muzio, L., Campisi, G. (2005). Transbuccal tablets of carbamazepine: Formulation, release and absorption pattern. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 18, 21–31.

Giannola, L. I., De Caro, V., Giandalia, G., Siragusa, M. G., Campisi, G., Florena, A. M., & Ciach, T. (2007). Diffusion of naltrexone across reconstituted human oral epithelium and histomorphological features. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 238–246.

Giannola, L. I., De Caro, V., Giandalia, G., Siragusa, M. G., Tripodo, C., Florena, A. M., & Campisi, G. (2007). Release of naltrexone on buccal mucosa: Permeation studies, histological aspects and matrix system design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67, 425–433.

Goldstein, J., Newbury, D. E., Echlin, P., & Joy, D. C. (2012). *Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis: A text for biologists, materials scientists, and geologists*. Springer.

Guest, R. T. (2006). Dibutyl phthalate. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 234–235). Pharmaceutical Press.

Guest, R. T. (2006). Diethyl phthalate. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 240–241). Pharmaceutical Press.

Güngör, S., Erdal, M. S., & Özsoy, Y. (2012). Plasticizers in transdermal drug delivery systems. In M. Luqman (Ed.), *Recent Advances in Plasticizers* (pp. 91–112). In Tech.

Güneş, B. (Ed.). (2008). *Farmalist: Türkiye tıbbi ilaç rehberi*. Farma Tıp Yayıncılık.

Han, X., Yan, J., Ren, L., Xue, M., Yuan, Z., Wang, T., ... & Qin, C. (2019). Preparation and evaluation of orally disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101321

Hanif, M., Zaman, M., & Chaurasiya, V. (2015). Polymers used in buccal film: A review. *Des Monomers and Polymers*, 18(2), 105–111. <https://doi.org/10.1080/15685551.2015.1012570>

- Harris, D., & Robinson, J. R. (1992). Ağız boşluğunun mukoza zarları yoluyla ilaç iletimi. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(1), 1–10.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (Eds.). (2005). Drug affecting the cardiovascular system: Antihypertensives. In *Lippincott's Illustrated Reviews* (4th ed.).
- Harwood, R. J. (2006). Hydroxypropyl cellulose. In R. C. Rowe & P. J. Sheskey (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 336–340). Pharmaceutical Press.
- Harwood, R. J. (2006). Hypromellose. In R. C. Rowe & P. J. Sheskey (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 346–349). Pharmaceutical Press.
- Hoffmann, E. M., Breitenbach, A., & Breitzkreutz, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8, 299–316. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.558092>
- Hsueh, C., & Lee, C. (2013). "Development and Evaluation of Oral Fast-Dissolving Films Containing Acetaminophen." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(5), 1759-1769.
- Hutteau, F., Mathlouthi, M., Portmann, M. O., & Kilcast, D. (1998). Physicochemical and psychophysical characteristics of binary mixtures of bulk and intense sweeteners. *Food Chemistry*, 63(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(97\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(97)00367-5)
- ICH. (2005). Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1).
- Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M. I., Jabeen, F., & Khan, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery systems. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 537–546. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.12.010>
- Jadhav, Y. G., Galgatte, U. C., & Chaudhari, P. D. (2013). Challenges in formulation development of fast dissolving oral films. *Journal of Pharmaceutical Research*, 3(8).
- Janssen, E. M., Schliephacke, R., Breitenbach, A., & Breitzkreutz, J. (2013). Drug-printing by flexographic printing technology—A new manufacturing process for orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 441, 818–825. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.070>
- Jabir, S. A., & Sulaiman, H. T. (2018). Preparation and characterization of lafutidine as immediate release oral strip using different types of water-soluble polymer. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(5), 249–260. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i5.27515>
- Jiménez-Martínez, I., Quirino-Barreda, T., & Villafuerte-Robles, L. (2008). Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *International Journal of Pharmacy*, 362(1–2), 37–43.
- Juluru, N. S. (2013). Fast dissolving oral films: A review. *International Journal of Advanced Pharmacy, Biology and Chemistry*, 2(1), 108–112.

- Karki, S., Kim, H., Na, S. J., Shin, D., Jo, K., & Lee, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 559–574. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.03.004>
- Katzung, B. G. (2007). Cardiovascular and renal drugs, antihypertensive agents. In *Basic and Clinical Pharmacology* (p. 209). USA: McGraw-Hill Companies.
- Kayaalp, O. (1990). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (5. baskı, 3. cilt, ss. 2860–2883). Ankara: Feryal Matbaacılık.
- Kayaalp, S. O. (1998). Antihipertansif İlaçlar. In *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (8. baskı, ss. 423–633). Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık.
- Kennedy, S. W. (2006). Dibutyl sebacate. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 236–237). Pharmaceutical Press.
- Kennedy, S. W. (2006). Tributyl citrate. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 792–793). Pharmaceutical Press.
- Kennedy, W. (2006). Triethyl citrate. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 796–797). Pharmaceutical Press.
- Keshari, A., Sharma, P. K., & Parvez, N. (2014). Fast dissolving oral film: A novel and innovative drug delivery system. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(3), 92–95.
- Keskin, E. (2009). Matriks tipindeki transdermal terapötik sistemden kaptoprilin difüzyonunun değerlendirilmesi (Order No. 28588357) [Doctoral dissertation, Hacettepe University]. ProQuest Dissertations & Theses Global. <https://www.proquest.com/dissertations-theses/matriks-tipindeki-transdermal-terapötik-sistemden/docview/2571087763/se-2>
- Ketul, P., Patel, K., Patel, M., & Patel, N. (2013). Fast dissolving films: A novel approach to oral drug delivery. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, 4(2), 655–661.
- Khanna, R. (1995). Development and evaluation of mucoadhesive buccal dosage form of clotrimazole. M. Pharm Thesis, Jamia Hamdard.
- Kontis, T. C., & Johns, M. E. (1993). Tükürük bezlerinin anatomisi ve fizyolojisi. In B. J. Bailey (Ed.), *Baş ve boyun cerrahisi: Kulak burun boğaz* (pp. 531–539).
- Kumar, A.; Deepika, B.; Rao, S. Kaptoprilin bukkal tabletlerinin formülasyonu ve in vitro değerlendirilmesi. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci.* **2012**, 2, 21–43.
- Kumar, M., Garg, G., Kumar, P., et al. (2010). Design and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal films containing famotidine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 86–90.

Lathers, C. M. (1992). Treatment of congestive heart failure - digitalis glycosides. In C. M. Smith & A. M. Reynard (Eds.), *Textbook of Pharmacology* (p. 498). USA: W. B. Saunders Company.

Maciel, V. B., Remedio, L. N., Yoshida, C. M., & Carvalho, R. A. (2021). Carboxymethyl cellulose-based orally disintegrating films enriched with natural plant extract for oral iron delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102852. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102852>

Mahboob, M. B. H., Riaz, T., Jamshaid, M., Bashir, I., & Zulfiqar, S. (2016). Oral films: A comprehensive review. *International Current Pharmaceutical Journal*, 5(12), 111–117.

Mahmod, W. S., & Khalil, Y. I. (2015). Formulation and evaluation of Zolmitriptan bilayer oral strip. *World J Pharm Res*, 4(1), 25-57.

Mandeep, K., Rana, A. C., & Nimrata, S. (2013). Fast dissolving films: An innovative drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2(1), 22–30.

Martindale: *The Extra Pharmacopoeia* (29th ed.). (1989). The Pharmaceutical Press.

Mattes, R. D. (1997). Gıda ile duyusal uyarıma fizyolojik tepkiler: Beslenme etkileri. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(4), 406–410.

Mennella, J. A., & Beauchamp, G. K. (2008). Optimizing oral medications for children. *Clinical Therapeutics*, 30(11), 2120–2132. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.001>

Merck & Co., Inc. (1996). *The Merck Index* (12th ed.). USA: Merck & Co., Inc

McGregor, R., Homan, H., & Gravina, S. (2004). Fast dissolving film delivery of nucleotides that inhibit the unpleasant taste of bitter tasting medications. WO Patent 2004/19885.

McIndoe, L. M. E. (2006). Castor oil. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 128–130). Pharmaceutical Press.

Mishra, A., Mishra, P. & Pathak, A., (2013). Formulation and evaluation of gastroretentive mucoadhesive films of captopril. *Pharmacia*, 2(1). ISSN 0976-9692

Mo, Z., Zhang, X., & Zhang, Y. (2017). "Effect of humidity on the physical and mechanical properties of fast-dissolving films." *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1-2), 1-10.

Morales, J. O., & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.016>

Mushtaque, M., Muhammad, I. N., Hassan, S. M. F., Ali, A., & Masood, R. (2020). Development and pharmaceutical evaluation of oral fast dissolving thin film of escitalopram: A patient-friendly dosage form. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(1), 183–189.

Mushtaque, Y., Usui, R., Ikezaki, H., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2017). Characterization of orally disintegrating films: A feasibility study using an electronic taste sensor and a flow-through cell. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.04.013>

Nagar, P., Chauhan, I., & Yasir, M. (2011). Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films. *Drug Invention Today*, 3(12), 280–289.

Nagaraju, T., Gowthami, R., Rajashekar, M., Sandeep, S., Mallesham, M., Sathish, D., et al. (2013). Comprehensive review on oral disintegrating films. *Current Drug Delivery*, 10(1), 96–108. <https://doi.org/10.2174/1567201811310110013>

Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., & Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release*, 166(1), 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.01.016>

Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, et al. In vitro and in vivo characteristics of prochlor- perazine oral disintegrating film. *Int J Pharm*. 2009;368(1-2):98-102. [Crossref] [PubMed]

Nokhodchi, A., Hassan-Zadeh, D., Monajjem-Zadeh, F., & Taghi-Zadeh, N. (2008). Effect of various surfactants and their concentration on controlled release of captopril from polymeric matrices. *Acta Pharmaceutica*, 58, 151–162.

Nutraceuticals World. (2008). Emerging edible films. Retrieved from <http://www.nutraceuticalsworld.com/articles/2008/01/online-exclusive-emerging-edible-films>

Okamoto, H., Nakamori, T., Arakawa, Y., et al. (2002). Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: II. Comparison of preparation methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 2424–2432. <https://doi.org/10.1002/jps.10106>

Owen, S. C., & Weller, P. J. (2006). Propylene glycol. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 624–626). Pharmaceutical Press.

Özen, M. İ. (2023). *Donepezil Hidroklorür İçeren Ağızda Dağılan Filmlerin Hazırlanması ve Değerlendirilmesi* (Order No. 30741092). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (2901808768).

- Padamwar, P. A., & Phasate, P. P. (2015). Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of bisoprolol fumarate. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(01).
- Palmieri, A. (2006). Triacetin. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 790–791). Pharmaceutical Press.
- Panchal, M. S., Patel, H., Bagada, A., & Vadalia, K. R. (2012). Formulation and evaluation of mouth dissolving film of ropinirole hydrochloride by using pullulan polymers. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 1(3), 60–72.
- Parson, D. (2006). Carboxymethyl cellulose. In R. C. Rowe & P. J. Sheskey (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 120–123). Pharmaceutical Press.
- Patel, S., et al. (2015). Oral thin films: A review on formulation, preparation and evaluation techniques. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 1-7.
- Patel, R., Shah, A., & Desai, T. (2020). Hızlı çözünen film formülasyonunda yeni yaklaşımlar. *Uluslararası İlaç Dağıtımı ve Araştırma Dergisi*, 12.
- Patel, V. F., Liu, F., & Brown, M. B. (2011). Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 153(2), 106-116.
- Patel, V., Patel, S., & Parmar, V. (2013). *Oral film formulations: A novel approach to drug delivery*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(12), 4814-4821.
- Patel, V., Patel, M., & Agrawal, A. (2017). Oral Films: A New Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 37, 35-45.
- Patil, P., & Shrivastava, S. K. (2014). Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system. *International Journal of Scientific Research*, 3(7), 2088–2093.
- Patel R.S., Poddar S.S. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Curr. Drug Deliv.* 2009;6:140–146. doi: 10.2174/156720109787048177.
- Peppas, N. A., & Buri, P. A. (1985). Yumuşak dokularda polimer biyoadezyonunun yüzey, arayüz ve moleküler yönleri. *Journal of Controlled Release*, 2(4), 257–275.
- Perioli, L., Ambroggi, V., Angelici, F., Ricci, M., Giovagnoli, S., Capuccella, M., & Rossi, C. (2004). Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *Journal of Controlled Release*, 99(1), 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.05.015>

Perumal, V. A., Govender, T., Lutchman, D., et al. (2008). Investigating a new approach to film casting for enhanced drug content uniformity in polymeric films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 1036–1047. <https://doi.org/10.1080/03639040802067665>

Perumal, V. A., Lutchman, D., Mackraj, I., & Govender, T. (2007). Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. *AAPS PharmSciTech*, 8(3), 184–191. <https://doi.org/10.1208/pt0803175>

Physicians' Desk Reference. (1998). PDR Staff. Medical Economics Company.

Prakash, I., DuBois, G. E., Clos, J. F., Wilkens, K. L., & Fosdick, L. E. (2008). Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener. *Food and Chemical Toxicology*, 46, S75–S82. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.019>

Pramar, Y., Das Gupta, V., & Bethea, C. (1992). Stability of captopril in some aqueous systems. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 17(3), 185–189.

Preis, M., Woertz, C., Kleinebudde, P., & Breitzkreutz, J. (2013). Oromucosal film preparations: Classification and characterization methods. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(9), 1303–1317. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.804058>

Preis, M., Woertz, C., Schneider, K., Kukawka, J., Broscheit, J., Roewer, N., & Breitzkreutz, J. (2014). Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.

Price, J. C. (2006). Gelatin. In R. C. Rowe & P. J. Sheskey (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 295–298). Pharmaceutical Press.

Price, J. C. (2006). Polyethylene glycol. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 545–550). Pharmaceutical Press.

Rathbone, M. J., & Hadgraft, J. (1991). İlaçların insan ağız boşluğundan emilimi. *International Journal of Pharmacy*, 74, 9–24.

Rezaee, F., Ganji, F. Formulation, Characterization, and Optimization of Captopril Fast-Dissolving Oral Films. *AAPS PharmSciTech* **19**, 2203–2212 (2018). <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1027-y>

Remington. (1995). *The science and practice of pharmacy* (Vol. II). Mack Publishing Company.

Repka, M. A., & McGinity, J. W. (2000). Physical mechanical, moisture absorption, and bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose hot-melt extruded films. *Biomaterials*, 21(14), 1509–1517. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00163-X)

- Rubilar, J. F., Zúñiga, R. N., Osorio, F., & Pedreschi, F. (2015). Physical properties of emulsion-based hydroxypropyl methylcellulose/whey protein isolate (HPMC/WPI) edible films. *Carbohydrate Polymers*, 123, 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.067>
- Rossi, S., Sandri, G., & Caramella, C. M. (2005). Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discovery Today: Technologies*, 2, 59–65.
- Rowe, R. C., & Forse, S. F. (1980). The effect of polymer molecular weight on the incidence of film cracking and splitting on film-coated tablets. *Journal of Pharmaceutical and Pharmacology*, 32(8), 583–584. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1980.tb09034.x>
- Saeed, M. A., Khan, M. A., & Rizwan, S. (2016). Pharmaceutical applications of oral film formulations: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(8), 2126–2135. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.05.008>
- Sakellariou, P., & Rowe, R. C. (1995). Interactions in cellulose derivative films for oral drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 20, 889–942. [https://doi.org/10.1016/0079-6700\(95\)00022-4](https://doi.org/10.1016/0079-6700(95)00022-4)
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., & Johnston, T. P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11), 1666–1691. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.05.009>
- Salveti, A., et al. (1985); Bartosz, T., et al. (1997); Petrov, V., et al. (2012).
- Satishbabu, B., & Srinivasan, B. (2008). Preparation and evaluation of buccoadhesive films of atenolol. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(2), 175–179.
- Sau-hung, S., Robert, S., & Lori, D. (2003). Fast dissolving orally consumable films. U.S. Patent 6,596,298.
- Schenkels, L., Gururaja, T. L., & Levine, M. J. (1996). Oral mukozal ilaç teslimat. In M. J. Rathbone (Ed.), *Oral mucosal drug delivery* (pp. 191–220). Marcel Dekker.
- Sha, H., Yuan, C., Cui, B., Zhao, M., & Wang, J. (2022). Pre-gelatinized cassava starch orally disintegrating films: Influence of β -Cyclodextrin. *Food Hydrocolloids*, 123, 107196. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107196>
- Shanthi, N., Gupta, R., & Mahato, A. (2010). A review on captopril oral sustained/controlled release formulations. *International Journal of Drug Development and Research*, 2, 257–264.
- Sharma, R., Parikh, R. K., Gohel, M. C., & Soniwala, M. M. (2007). Development of taste masked film of Valdecocixib for oral use. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(2), 320–322. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.28713>

Siddiqui, N., Garg, G., & Sharma, P. K. (2011). A short review on "A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents." *Advances in Biological Research*, 5(6), 291–303.

Singh, H., Kaur, M., & Verma, H. (2013). Optimization and evaluation of desloratadine oral strip: an innovation in paediatric medication. *The Scientific World Journal*, 2013.

Singh, J., Sinha, V. R., & Bansal, M. (2014). *Effect of formulation and process variables on the dissolution of oral film formulations*. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(5), 465-472.

Singh, P., Guillory, J. K., Sokoloski, T. D., Benet, L. Z., & Bhatia, V. N. (1966). Effect of inert tablet ingredients on drug absorption I. Effect of polyethylene glycol 4000 on the intestinal absorption of four barbiturates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(1), 63–68. <https://doi.org/10.1002/jps.2600550108>

Sjöholm, E., & Sandler, N. (2019). Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films. *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.029>

Speer, I., Preis, M., & Breitzkreutz, J. (2019). Dissolution testing of oral film preparations: Experimental comparison of compendial and methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 561, 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.021>

Sudhakar, Y., Kuotsu, K., & Bandyopadhyay, A. K. (2006). Bukkal biyoadhesif ilaç dağıtımı – oral olarak daha az etkili ilaçlar için umut verici bir seçenek. *Journal of Controlled Release*, 114, 15–40.

Şenyuva, H. Z., & Gilbert, J. (2006). Metot geliştirme ve validasyonu için basit kullanım kılavuzu. Hacettepe Üniversitesi Hastaneler Basımevi.

Takeuchi, Y., Umemura, K., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2018). Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.04.014>

Takeuchi, Y., Ikeda, N., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2020). Mechanical characteristics of orally disintegrating films: Comparison of folding endurance and tensile properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 589, 119876. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119876>

Takeuchi, Y., Hayakawa, F., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2021). Orally disintegrating films: The effects of water content on disintegration and mechanical properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102893. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102893>

Tallury, P., Alimohammadi, N., & Kalachandra, S. (2007). Oral ortamda kullanılmak üzere klorheksidin ve asiklovir ilaçlarının iletimi için poli(etilen-ko-vinil asetat) kopolimer matrisi: İlaç kombinasyonunun, kopolimer bileşiminin ve kaplamanın ilaç salım hızına etkisi. *Dental Materials*, 23, 404–409.

Tayyab, A., Mahmood, A., Ijaz, H., Sarfraz, R. M., Zafar, N., & Danish, Z. (2022). Formulation and optimization of captopril-loaded microspheres based compressed tablets: In vitro evaluation. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 71, 233–245. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1825080>

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2017). Türk Farmakopesi Monograflar. Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu. Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd Şti.

United States Pharmacopeial Convention, Inc. (1995). The United States Pharmacopeia / The National Formulary, USP 23 / NF 18. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc.

USP (United States Pharmacopeia/National Formulary). (2003). USP 26/NF 21. United States Pharmacopeial Convention, Inc.

U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). GRAS Notice 215492E. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cfn/gras_notices/215492E.PDF

Van Zwieten, P. A. (1990). Antihypertensive drugs interacting with the sympathetic nervous system and its receptors. In M. J. Antonaccio (Ed.), *Cardiovascular Pharmacology* (3rd ed., p. 68). New York: Raven Press Ltd.

Veronez, I. P., Daniel, J. S., Garcia, J. S., & Trevisan, M. G. (2014). Characterization and compatibility study of desloratadine. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 115(3), 2407–2414. <https://doi.org/10.1007/s10973-013-3575-4>

Visser, J. C., Dohmen, W. M., Hinrichs, W. L., Breitskreutz, J., Frijlink, H. W., & Woerdenbag, H. J. (2015). Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 485(1-2), 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.027>

Wertz, P. W., & Squier, C. A. (1991). Cellular and molecular basis of barrier function in oral epithelium. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 8(3), 237–269.

Wahlich, J., Stegemann, S., & Orlu-Gul, M. (2013). Meeting commentary “Medicines for older adults: Learning from practice to develop patient centric drug products”. *International journal of pharmaceutics*, 456(1), 251-257.

Wilop, S., von Hobe, S., Crysandt, M., Esser, A., Osieka, R., & Jost, E. (2009). Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers

on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 135(10), 1429–1435. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0587-3>

Yehia, S. A., El-Gazayerly, O. N., & Basalious, E. B. (2009). Fluconazole mucoadhesive buccal films: In vitro/in vivo performance. *Current Drug Delivery*, 6(1), 17-27.

Zidan, A. S., et al. (2013). "Polymers and their role in the development of oral films." *Journal of Controlled Release*, 172(3), 1122-1131.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ezgi UÇAR ERDOĞAN
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

2020-2025, Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Farmasötik
Teknoloji Yüksek Lisans Programı
2022, Eczacı, Mavi Eczanesi, Eskişehir
2020, Yardımcı Eczacı, İlkim Eczanesi, Eskişehir
2020, Yardımcı Eczacı, Çelik Eczanesi, Malatya
2015-2020, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık
2013-2015, Pamukkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği
2009-2013, Adıyaman Fen Lisesi, Adıyaman

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

2020, Malatya Eczacı Odası, Malatya
2020, Eskişehir Eczacı Odası, Eskişehir