



**TRİAMSİNOLON ASETONİT İÇEREN BUKKAL NANOLİF
FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Yüksek Lisans Tezi

Nilay DOĞAN

Eskişehir 2025

**TRİAMSİNOLON ASETONİT İÇEREN BUKKAL NANOLİF
FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

Nilay DOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Muhammet Davut ARPA)

Anadolu

Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

Eskişehir

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü tarafından TYL-2023-2314 proje numarası ile desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Nilay DOĞAN'ın "Triamsinolon Asetonit İçeren Bukkal Nanolif Formülasyonu Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu" başlıklı tezi 19/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

		<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Danışman)	:	Prof. Dr. Evrim AKYIL	
Üye	:	Doç. Dr. Serdar TORT	
Üye	:	Dr. Öğr. Üyesi Sinan ÖZER	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

TRİAMSİNOLON ASETONİT İÇEREN BUKKAL NANOLİF FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Nilay DOĞAN

Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Muhammet Davut ARPA)

Oral mukozayı çevreleyen membranda çeşitli ülseratif hastalıklar görülebilmektedir. Bu tip hastalıkların tedavisinde kortikosteoidler sık kullanılan ilaç gruplarından biridir. Bu grup ilaçlardan triamsinolon asetonit, oral yoldan kullanıldığında düşük biyoyararlanıma sahip olması sebebiyle piyasada jel, merhem gibi formları mevcuttur. Ancak bu formülasyonlar tükürük, yutma refleksi, yeme/içme faaliyetlerinden dolayı uygulama bölgesinden uzaklaşmakta ve terapötik konsantrasyona ulaşmakta yetersiz kalmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında şu anda Türkiye ilaç piyasasında bulunan merhem tipi formülasyona alternatif olarak iki farklı polimer kullanılarak nanolif formülasyonları geliştirilmiş ve salım özelliklerinin iyileştirilerek tedavi sürecini kolaylaştırmak hedeflenmiştir. Geliştirilen formülasyonların karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiş, *in vitro* salım ve *ex vivo* permeabilite çalışmalarıyla etkin maddenin başarılı bir şekilde salındığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Triamsinolon asetonit, Nanolif, Biyoadezif ilaç taşıyıcı sistemler, Bukkal, Mukoadezyon

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF BUCCAL NANOFIBER FORMULATION CONTAINING TRIAMCINOLONE ACETONIDE

Nilay DOĞAN

Department of Pharmaceutical
Technology

Graduate School of Anadolu University, June 2025

Supervisor: Prof. Dr. Evrim AKYIL

(Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Muhammet Davut ARPA)

Various ulcerative conditions may occur in the mucosal membrane lining the oral cavity. Corticosteroids are among the most frequently used drug classes in the treatment of such diseases. One of the commonly used agents in this group, triamcinolone acetonide, exhibits low oral bioavailability when administered via the oral route and therefore available on the market in topical formulations such as ointments and gels. However, these formulations are often rapidly cleared from the site of application due to saliva flow, swallowing reflex and eating/drinking activities, which limits their ability to maintain effective therapeutic concentrations. Within the scope of this thesis, nanofiber based formulations were developed using two different polymers as an alternative to the ointment based formulation currently available on the Turkish pharmaceutical market. The primary objective was to enhance the release properties of the drug and thus improve the effectiveness and practicality of treatment. The developed formulations were subjected to comprehensive characterization studies and *in vitro* drug release as well as *ex vivo* permeability studies demonstrated that triamcinolone acetonide was successfully released from the nanofiber matrices.

Keywords: Triamcinolone acetonide, Nanofiber, Bioadhesive drug delivery systems, Buccal, Mucoadhesion

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 İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” 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.

Nilay DOĞAN

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, her türlü desteğini daima sunan, çalışmalarımda deneyim ve bilgisine sıkça başvurduğum, yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Evrim AKYIL'a,

Akademik hayatımda ilerlememe destek olan, maddi manevi desteklerini her zaman hissettiğim, hem bilimsel alanda hem iş hayatımda tavsiyelerini benden esirgemeyen, tez çalışmalarım boyunca bilgisini her zaman aktaran Doç. Dr. Muhammet Davut ARPA'ya,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca ilerlememde katkıları olan Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL'e, Prof. Dr. Ebru BAŞARAN'a, Prof. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU'na, Prof. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK'a, Doç. Dr. Ahmet Alper ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Behiye ŞENEL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Sinan ÖZER'e,

İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Melisa GÜNDÜZ'e, Arş. Gör. Tuğba ARSLAN'a, Arş. Gör. Ebrar Elif KESMEN SALİK'e, Arş. Gör. Melike Zeynep ÜNÜKÜR'e,

Farklı şehirlerde olsak da her zaman sevgilerini, desteklerini yanımda hissettiğim aileme,

Tez çalışmalarım kapsamında SEM ve NMR analizlerini yapabilmemi sağlayan Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne,

Tez çalışmamın gerçekleşebilmesi için tez projemi destekleyen Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Yüksek lisans tezi sürecimde TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2210-A Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında bana sağladıkları destek için TÜBİTAK'a,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

19/06/2025

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ

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

Nilay DOĞAN



ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken (ChatGPT) üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından çeviri desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm.

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

Nilay DOĞAN

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
GÖRSELLER DİZİNİ.....	xviii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 ALAN YAZIN	2
2.1 Oral Mukoza	2
2.1.1 Yapısı ve özellikleri	2
2.2 Bukkal Mukoza	3
2.2.1 Yapısı ve özellikleri	3
2.2.2 Bukkal mukozadan ilaç geçiş mekanizmaları/yolları	5
2.2.3 Bukkal ilaç uygulamasının avantajları ve dezavantajları.....	6
2.3 Biyoadezyon	6
2.3.1 Biyoadezyon teorileri	8
2.3.1.1 Elektron transferi teorisi.....	8
2.3.1.2 Adsorpsiyon teorisi.....	8
2.3.1.3 Islanma teorisi.....	8
2.3.1.4 Difüzyon teorisi	8

2.3.1.5 Kırılma/Kopma teorisi	9
2.3.1.6 Mekanik teori.....	9
2.3.2 Biyoadezyonu etkileyen faktörler	9
2.3.2.1 Polimer ile ilgili faktörler	9
2.3.2.1.1 Molekül ağırlığı	9
2.3.2.1.2 Polimer konsantrasyonu	10
2.3.2.1.3 Şişme faktörü	10
2.3.2.1.4 Polimerin iyon yükü	10
2.3.2.1.5 Polimer zincirinin yapısı	10
2.3.2.3 Fizyolojik faktörler	11
2.3.2.3.1 Hastalıklar	11
2.3.2.3.2 Müsin döngüsü	11
2.3.3 Biyoadezyon ölçüm yöntemleri	11
2.4 Biyoadeziv Polimerler.....	12
2.4.1 Polimetakrilat türevleri	14
2.5 Nanolif	15
2.5.1 Tanımı ve özellikleri.....	15
2.5.2 Nanolif üretim yöntemleri	15
2.5.2.1 Elektroegirme yöntemi	16
2.5.2.2 Nanolif özelliklerini etkileyen faktörler	18
2.6 Triamsinolon Asetonit	20
2.6.1 Fizikokimyasal özellikleri.....	20
2.6.2 Farmakolojik özellikleri	20
3 GEREÇLER.....	22
3.1 Kullanılan Maddeler	22
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	23

4 YÖNTEMLER	24
4.1 Önformülasyon Çalışmaları.....	24
4.1.1 Etkin maddenin spektroskopik analizleri.....	24
4.1.1.1 <i>Dalga boyu belirlenmesi.....</i>	<i>24</i>
4.1.1.2 <i>Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi</i>	<i>24</i>
4.1.1.3 <i>Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) Analizi</i>	<i>24</i>
4.1.2 Yardımcı maddelerin spektroskopik analizleri.....	24
4.1.2.1 <i>Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi(FT-IR) Analizleri ..</i>	<i>24</i>
4.1.2.2 <i>Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Analizleri</i>	<i>24</i>
4.1.3 Analitik yöntem geliştirme ve validasyonu	24
4.1.3.1 <i>Doğrusallık</i>	<i>25</i>
4.1.3.2 <i>Doğruluk (Geri Elde Edilebilirlik)</i>	<i>25</i>
4.1.3.3 <i>Kesinlik (Tekrar Edilebilirlik&Tekrar Elde Edilebilirlik)</i>	<i>26</i>
4.1.3.4 <i>Dayanıklılık</i>	<i>26</i>
4.1.3.5 <i>Duyarlılık (LOD&LOQ).....</i>	<i>26</i>
4.1.3.6 <i>Seçicilik, özgünlük</i>	<i>26</i>
4.1.4 Termal analizler	27
4.1.5 Çözünürlük	27
4.2 Formülasyon Çalışmaları	27
4.2.1 Çözeltilerin hazırlanması ve yöntem parametreleri belirlenmesi	27
4.2.2 İçerik tekdüzeliği çalışmaları	27
4.3 Karakterizasyon Çalışmaları	28
4.3.1 Mikroskopik analizler.....	28
4.3.1.1 <i>Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi</i>	<i>28</i>
4.3.1.2 <i>Lif Çapının Belirlenmesi.....</i>	<i>28</i>
4.3.2 Spektroskopik analizler	28

4.3.2.1 <i>Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi</i>	28
4.3.2.2 <i>Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) analizi</i>	28
4.3.3 Termal analizler	28
4.3.4 Mekanik özelliklerin belirlenmesi	28
4.3.5 <i>İn vitro</i> salın çalışması.....	29
4.3.6. <i>Ex vivo</i> permeabilite çalışması	29
5 BULGULAR	31
5.1 Önformülasyon Çalışmaları	31
5.1.1 Etkin maddenin spektroskopik analizleri	31
5.1.1.1 <i>Dalga boyu belirlenmesi</i>	31
5.1.1.2 <i>Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi</i>	31
5.1.1.3 <i>Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) Analizi</i>	32
5.1.2 Yardımcı maddelerin spektroskopik analizleri.....	33
5.1.2.1 <i>Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi</i>	33
5.1.2.2 <i>Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) analizi</i>	34
5.1.3 Analitik yöntem geliştirme ve validasyonu	35
5.1.3.1 <i>Doğrusallık</i>	35
5.1.3.2 <i>Doğruluk (Geri elde edilebilirlik)</i>	36
5.1.3.3 <i>Kesinlik (Tekrar edilebilirlik&Tekrar elde edilebilirlik)</i>	37
5.1.3.4 <i>Dayanıklılık</i>	38
5.1.3.5 <i>Duyarlılık (LOD&LOQ)</i>	39
5.1.3.6 <i>Seçicilik/özgünlük</i>	39
5.1.4 Termal analizler	39
5.1.5 Çözünürlük	40
5.2 Formülasyon Çalışmaları	41
5.2.1 Çözeltilerinin hazırlanması ve yöntem parametreleri belirlenmesi	41

5.2.2 İçerik tekdüzeliği çalışmaları	44
5.3 Karakterizasyon Çalışmaları	46
5.3.1 Mikroskopik analizler	46
5.3.1.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi	46
5.3.1.2 Lif çapının belirlenmesi	52
5.3.2 Spektroskopik analizler	52
5.3.2.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi	52
5.3.2.2 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) analizi	53
5.3.3 Termal analizler	54
5.3.4 Mekanik özelliklerin belirlenmesi	55
5.3.5 İn vitro salım çalışması	56
5.3.6 Ex vivo permeabilite çalışması	58
6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	61
6.1 Tartışma ve Öneriler	61
6.2 Sonuç	66
KAYNAKÇA	67
<u>EKLER</u>	
<u>ÖZGEÇMİŞ</u>	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 Biyoadezyon Ölçüm Yöntemleri.....	12
Tablo 2.2 Biyoadeziv Polimerlerin Sınıflandırılması.....	13
Tablo 2.3 Nanolif Özelliklerini Etkileyen Faktörler.....	18
Tablo 4.1 HPLC Çalışma Koşulları.....	25
Tablo 5.1 TA Derişime Karşı Alan Değerleri.....	35
Tablo 5.2 Doğruluk Sonuçları.....	36
Tablo 5.3 Kesinlik Sonuçları.....	37
Tablo 5.4 Kesinlik Sonuçları (Tekrar elde edilebilirlik).....	37
Tablo 5.5 Kesinlik Sonuçları (Tekrar edilebilirlik).....	38
Tablo 5.6 Dayanıklılık Sonuçları (Tekrar edilebilirlik).....	38
Tablo 5.7 Duyarlılık Sonuçları.....	39
Tablo 5.8 TA Çözünürlük Değerleri.....	40
Tablo 5.9 Eudragit® S 100 İle Hazırlanan Çözeltilerin İçeriği.....	41
Tablo 5.10 Eudragit® RL 100 İle Hazırlanan Çözeltilerin İçeriği.....	42
Tablo 5.11 Eudragit® S 100 İle Hazırlanan Çözeltilerin Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 5.12 Eudragit® RL 100 İle Hazırlanan Çözeltilerin Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 5.13 Elektroeğirme Yöntem Parametreleri.....	44
Tablo 5.14 İçerik Tekdüzeliliği Analizi Sonuçları.....	45
Tablo 5.15 İdeal Formülasyonların İçerik Tekdüzeliliği Analizi Sonuçları.....	46

Tablo 5.16 İdeal Formülasyonların Ortalama Lif Çapı.....	52
Tablo 5.17 İdeal Formülasyonların Tekstür Profili Analiz Sonuçları.....	55
Tablo 5.18 İdeal Formülasyonların ve Piyasa Preparatının Matematiksel Modellemeleri.....	57
Tablo 5.19 Ex vivo permeabilite çalışmasına ait veriler.....	58



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Eudragit® Temel Yapısı.....	14
Şekil 2.2 Triamsinolon Asetonit Molekül Yapısı.....	20
Şekil 5.1 Triamsinolon Asetonit Spektrum Taraması.....	31
Şekil 5.2 Triamsinolon Asetonit FTIR Spektrumu.....	32
Şekil 5.3 Triamsinolon Asetonit NMR Spektrumu.....	32
Şekil 5.4 Eudragit® S 100 FTIR Spektrumu.....	33
Şekil 5.5 Eudragit® RL 100 FTIR Spektrumu.....	33
Şekil 5.6 Eudragit® S 100 NMR Spektrumu.....	34
Şekil 5.7 Eudragit® RL 100 FTIR Spektrumu.....	34
Şekil 5.8 TA Derişime Karşı Alan Değerleri ve Doğrusallık Eğrisi.....	35
Şekil 5.9 Seçicilik Çalışmasıyla İlgili Kromotagram.....	39
Şekil 5.10 TA'nın DSC Termogramı.....	40
Şekil 5.11 FTIR Spektrumları.....	53
Şekil 5.12 NMR Spektrumları.....	54
Şekil 5.13 DSC Termogramları.....	55
Şekil 5.14 İdeal Formülasyonların Tekstür Profili Analizi Sonuçları	56
Şekil 5.15 İdeal Formülasyonların ve Piyasa Preparatının 24 Saatlik Salım Grafiği.....	57
Şekil 5.16 İdeal Formülasyonların ve Piyasa Preparatının 0-4 Saatlik Salım Grafiği.....	58

Şekil 5.17 İdeal Formülasyonların ve Piyasa Preparatının 24 Saatlik Permeabilite Grafiği.....59

Şekil 5.18 İdeal Formülasyonların ve Piyasa Preparatının 0-4 Saatlik Permeabilite Grafiği.....59



GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 2.1. Ağız Boşluğu Şematik Gösterimi.....	2
Görsel 2.2. Oral Mukoza Yapısı Şematik Gösterimi.....	3
Görsel 2.3. Bukkal Mukoza Yapısı Şematik Gösterimi.....	4
Görsel 2.4. Bukkal Mukozadan Geçiş Yolları.....	5
Görsel 2.5. Biyoadezyon Teorileri.....	7
Görsel 2.6. Elektroeğirme Cihazı ve Taylor Konisi Oluşumu.....	17
Görsel 5.1. Nanoliflerin Numaralandırılması.....	44
Görsel 5.2. Eudragit®S 100 ile Hazırlanan Nanoliflerin SEM Görüntüleri.....	46
Görsel 5.3. Eudragit® RL 100 ile Hazırlanan Nanoliflerin SEM Görüntüleri.....	48
Görsel 5.4. E S 20 60 mm ve E RL 32.5 60 mm SEM Görüntüleri.....	50

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°	: Derece
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
mL	: Mililitre
K, kons	: Konsantrasyon
HPMC	: Hidroksi Propil Metil Selüloz
PVA	: Polivinil Alkol
EtOH	: Etanol
DMF	: Dimetilformamid
LOD	: Saptama Sınırı
LOQ	: Tayin Sınırı
TA	: Triamsinolon Asetonit
rpm	: Dakika Başına Devir
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
Ort	: Ortalama
SS	: Standart Sapma
VK	: Varyasyon Katsayısı
dk	: Dakika
Da	: Dalton
UV	: Ultra Viyole
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Infrared
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PEG	: Poli Etilen Glikol
CMC	: Karboksi Metil Selüloz
Na-CMC	: Sodyum Karboksi Metil Selüloz
HPMC	: Hidroksi Propil Metil Selüloz

PVA	: Poli Vinil Alkol
PVP	: Poli Vinil Prolidon
ICH	: Uluslararası Uyum Konseyi
r^2	: Determinasyon Katsayısı
σ	: Eğim
S	: Standart Sapma
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
cm^2	: Santimetrekaire
k	: Bin
$^{\circ}C$	: Santigrat Derece
N	: Newton
$\sim$	: Yaklaşık

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Oral kaviteyi çevreleyen mukoz membranda; liken planus, aftöz stomatit, multiform eritem ve Behçet hastalığı gibi çeşitli ülseratif ve inflamatuvar hastalıklar gelişebilmektedir. Bu tip hastalıkların tedavisinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmakta olup, bu gruptaki etkin maddelerden biri triamsinolon asetonittir. Triamsinolon asetonit, gastrointestinal sistemden hızla absorbe olmasına rağmen, yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral yoldan alındığında biyoyararlanımı çok düşüktür. Bu nedenle triamsinolon asetonitin parenteral, topikal, bukkal ve inhalasyon yolları ile uygulanan formülasyonları tercih edilmektedir. Triamsinolon asetonit içeren mevcut konvansiyonel topikal dozaj formları (merhem, jel) uygulandıkları bölgede kısa süreli etki göstermekte ve tükürük, yutma, sıcaklık, yeme/içme faaliyetleri nedeniyle uygulama bölgesinden hızla uzaklaşmaktadır. Bu durum, mukozal absorpsiyonun sınırlı olması ve hedeflenen terapötik konsantrasyonun sağlanamaması gibi kısıtlamalara yol açmaktadır. Bu nedenle, oral kavite içinde etki bölgesinde daha uzun süre kalabilen, mukoadhezif özellikte yeni dozaj formlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı; sentetik bir glukokortikoid olan triamsinolon asetonit için ağız içi ülseratif hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere, mevcut topikal formlara alternatif oluşturabilecek bukkal yoldan uygulanabilen nanolif formülasyonu geliştirmektir. Bu amaç doğrultusunda iki farklı polimer kullanılarak nanolif formülasyonu geliştirilmiş ve geliştirilen formülasyonların *in vitro* salım ve *ex vivo* permeabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarla birlikte formülasyonların mekanik özellikleri ve içerik tekdüzeliği incelenmiştir.

Geliştirilen formülasyonlar ile etkin maddenin lezyon üzerinde daha uzun süre kalmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırması ve hasta uyuncunu iyileştirmesi hedeflenmiştir.

2 ALAN YAZIN

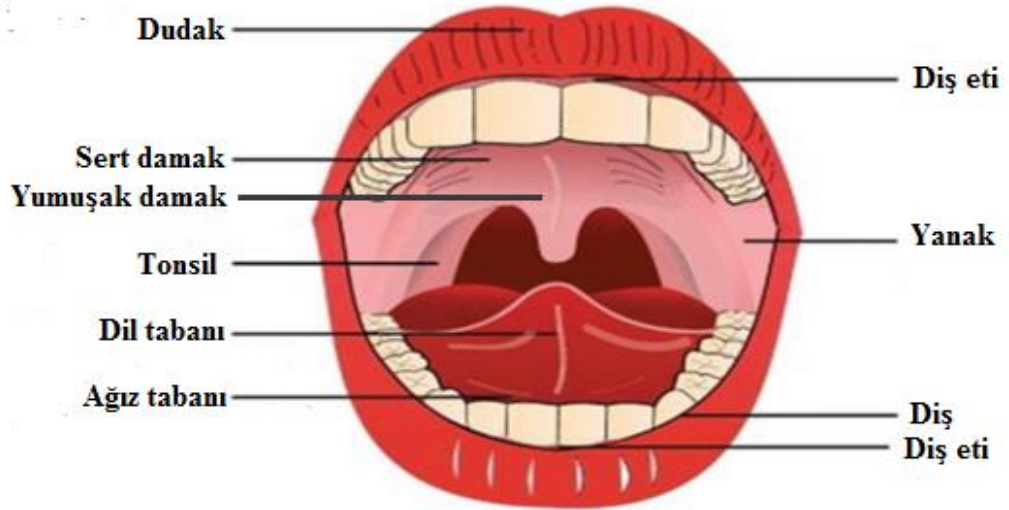
2.1 Oral Mukoza

2.1.1 Yapısı ve özellikleri

Ağız boşluğu olarak da bilinen oral kavite dudaklar, yanak, diş ve diş etleri, dil, dil tabanı, sert ve yumuşak damak ve ağız tabanından oluşmaktadır. Görsel 2.1’de görüldüğü gibi ağız boşluğunun üst bölgesini sert ve yumuşak damak, alt bölgesini dil tabanı ve ağız tabanı oluşturmaktadır. Arka bölge ise tonsiller tarafından sınırlandırılmaktadır (Squier, 2010; Haju, 2021).

Görsel 2.1

Ağız boşluğu şematik gösterimi

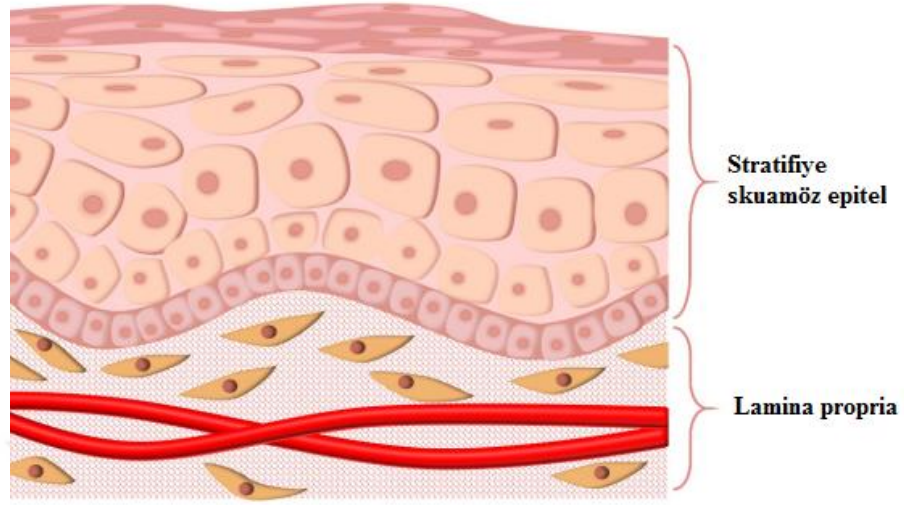


Kaynak: Haju, 2021

Oral kavite, çok katlı yassı epitelden oluşan ve oral mukoza olarak adlandırılan mukoza dokusu tarafından korunmaktadır. Oral mukozanın yüzey alanı yaklaşık 200 cm²’dir. Oral mukozanın temel işlevleri patojenlere karşı koruma sağlayan fiziksel bir bariyer oluşturma, tat duyusunu sağlama, sindirim için tükürük sıvısını salgılama olarak sıralanmaktadır (Shirvan, 2019; Kingsley, 2023).

Görsel 2.2

Oral mukoza yapısı şematik gösterimi



Kaynak: Zhou, 2022

Oral mukoza Görsel 2.2’de görüldüğü üzere stratifiye skuamöz epitel ve lamina propria olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Oral kavitenin farklı bölgelerinde stratifiye skuamöz epitel hücreler keratinize ve non-keratinize olmak üzere farklılaşmaktadır. Çiğneme gibi mekanik kuvvetlere maruz kalan diş eti, sert damak ve dil sırtı keratinize epitel ile kaplıdır. Yanaklar, dudakların iç kısmı, dilin alt yüzeyi, ağız tabanı ve yumuşak damak ise non-keratinize epitel ile kaplıdır. Oral mukoza temel olarak sublingual bölge, bukkal mukoza, diş eti mukozası, damak bölgesi, dudak içi bölge olmak üzere beş kısımda incelenmektedir (Tozoğlu, 2008; Zhou, 2022; Priyadarshi, 2023).

2.2 Bukkal Mukoza

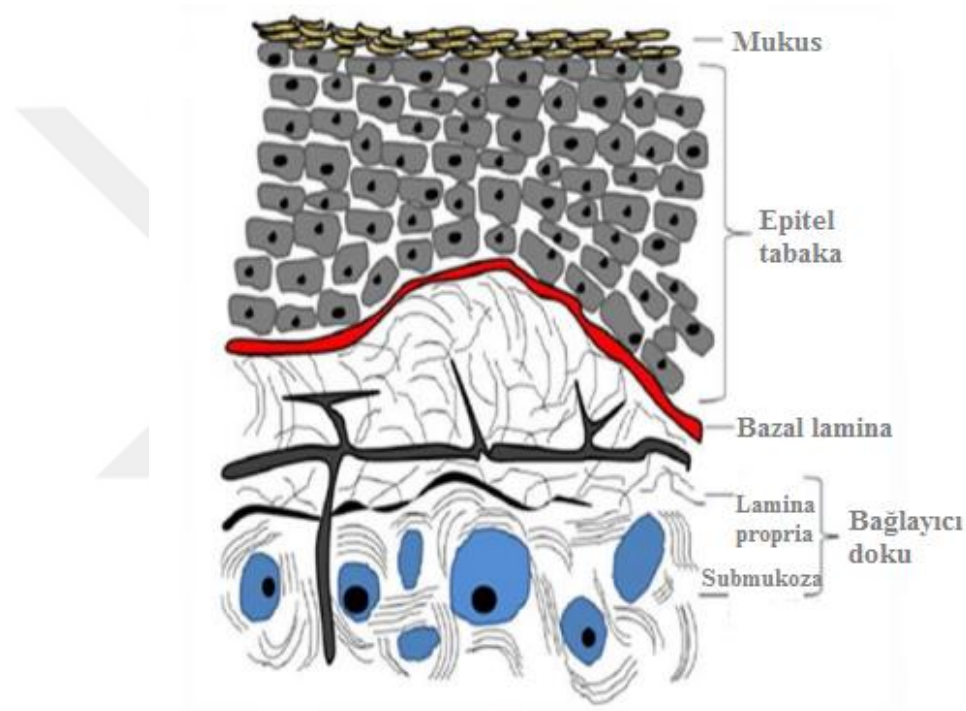
2.2.1 Yapısı ve özellikleri

Oral mukoza yüzey alanının üçte birini oluşturan bukkal mukoza Görsel 2.3’te görüldüğü üzere mukus, epitel tabaka, bazal lamina ve bağlayıcı doku olmak üzere dört kısımda incelenmektedir. Epitel tabaka non-keratinize epitel yapıya sahip yaklaşık 40-50 tabaka stratifiye skuamöz epitel hücrelerinden oluşmaktadır (Rathbone, 2015; Priyadarshi, 2023). Yenilenme süresi 5-6 gün olarak kabul edilen epitel hücreleri bazal lamina üretmektedir. İnsanlarda bukkal epitel tabaka kalınlığının yaklaşık 500-800 µm olduğu belirlenmiştir (Verma, 2011; Rathbone, 2015).

Bağlayıcı doku; lamina propria ve submukoza oluşmaktadır. Lamina propria; kolajen, elastik lifler ve çeşitli hücrelerden (fibroblast, makrofaj, mast hücreleri vb.) meydana gelmektedir. Damarlanmanın en sık gözleendiği bu bölge olan submukoza ise kan damarlarının yanı sıra sinir hücreleri ve kemik dokudan oluşmakta ve mekanik destek sağlamaktadır (Squier, 2010; Rathbone, 2015; Haju, 2021).

Görsel 2.3

Bukkal mukoza yapısı şematik gösterimi



Kaynak: Rao, 2013

Epitel tabakanın üzerinde yer alan şeffaf, ince ve jölemsi tabaka mukus olarak adlandırılmaktadır. Mukus; su (%95), glikoprotein ve lipit (%0,5-1), mineral tuzları (%1) ve serbest proteinden (%0,5-1) oluşmaktadır. İnsan mukus tabakası yaklaşık 50-450 µm kalınlığa sahiptir (Shirvan, 2019; Haju, 2021). Mukusun yapısında bulunan müsin; molekül ağırlığı 0,5 ile 20 MDa arasında değişen ve karbonhidrat (yaklaşık %80), protein (yaklaşık %20), eser miktarda mannoz/sülfattan oluşan bir glikoprotein çeşididir (Neves, 2014). Mukus, içeriği ve yapısından dolayı biyoadesyon açısından önemli işleve sahiptir ve mukusun biyoadesyon etkileri Bölüm 2.3.2’de anlatılmıştır.

2.2.2 Bukkal mukozadan ilaç geçiş mekanizmaları/yolları

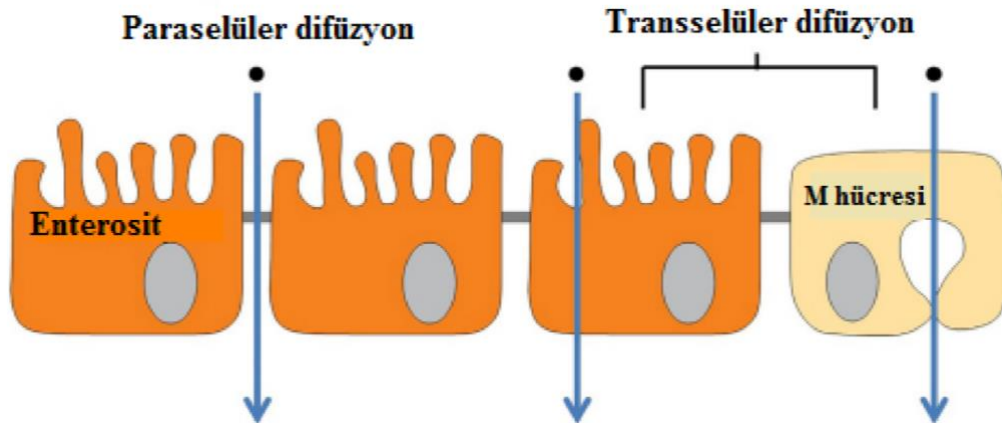
Hücreler arası boşluk hidrofilik yapısından dolayı lipofilik yapıdaki ilaçlara karşı bariyer etkisi gösterirken hücre zarı lipofilik yapısından dolayı hidrofilik yapıdaki ilaçlara karşı bariyer etkisi göstermektedir. Bukkal mukozadan ilaç moleküllerinin emilimi, ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak Görsel 2.4'te gösterilen transselüler difüzyon (hücre zarı içerisinden) veya paraselüler difüzyon (hücreler arasından) aracılığıyla gerçekleşmektedir (Hua, 2019; Shirvan, 2019).

Transselüler difüzyon intraselüler yol olarak da adlandırılmaktadır ve genellikle ilacın lipid ortamda çözünürlüğü ile orantılıdır. Bu nedenle, ilaç molekölü iyonize forma göre daha lipofilik olan iyonize olmayan formda olduğunda transselüler difüzyon aracılığıyla emilimi tercih edilir. Bukkal uygulama için, yüksek pK_a değerine sahip ilaçların tercih edildiği anlamına gelmektedir (Hua, 2019; Haju, 2021).

Paraselüler difüzyon interselüler yol olarak da adlandırılmaktadır ve polar yapıya sahip olmasından ötürü daha hidrofilik veya iyonize molekölle için tercih edilmektedir. Bu bilgilere ek olarak tükürük pH'sinin ilaçların bukkal emilimini etkileyebilecek çevresel (örneğin yiyecek ve içecekler) veya kişisel faktörler sebebiyle ilaç emilimini etkilediği bilinmektedir (Hua, 2019; Haju, 2021).

Görsel 2.4

Bukkal mukozadan geçiş yolları



Kaynak: Shirvan, 2019

2.2.3 Bukkal ilaç uygulamasının avantajları ve dezavantajları

Bukkal yoldan ilaç uygulamanın avantajları;

- İlacın kolaylıkla uygulanması ve etkisinin sonlandırılması gerektiği durumlarda tedavinin kolaylıkla sonlandırılabilmesi,
- Bilinci yerinde olmayan hastalara uygulanabilmesi,
- Enjeksiyona bağlı oluşan ağrıları ortadan kaldırması,
- Hepatik ilk geçiş etkisi olmadığı için biyoyararlanımın yüksek olması,
- Midenin asidik ortamında stabil olmayan ilaçlar için uygulanabilir olması,
- İlaç emiliminin pasif difüzyon yoluyla gerçekleşmesi ve böylece enerji gerektirmemesi,
- Uygulama bölgesinde absorpsiyonun yüksek oranda gerçekleşmesi olarak belirtilirken dezavantajları;
- Mukozayı tahriş eden ilaçların bukkal yol ile uygulanamaması,
- Yalnızca düşük dozda terapötik etki gösterebilen ilaçların uygulanabilmesi,
- Bukkal uygulamaya uygun ilaçları belirlemeye yönelik bir *in vitro* test modelinin bulunmaması,
- Tükürüğün yıkama etkisi nedeniyle sık ve düzenli uygulama gerekliliği,
- Yeme/içme faaliyetlerinin emilimi ve ilacın uygulandığı bölgede tutunma süresini etkilemesi,
- Emilim için sınırlı yüzey alanının mevcut olması olarak sıralanmaktadır (Akhter,

2012; Rao, 2013; Priyadarshi, 2023).

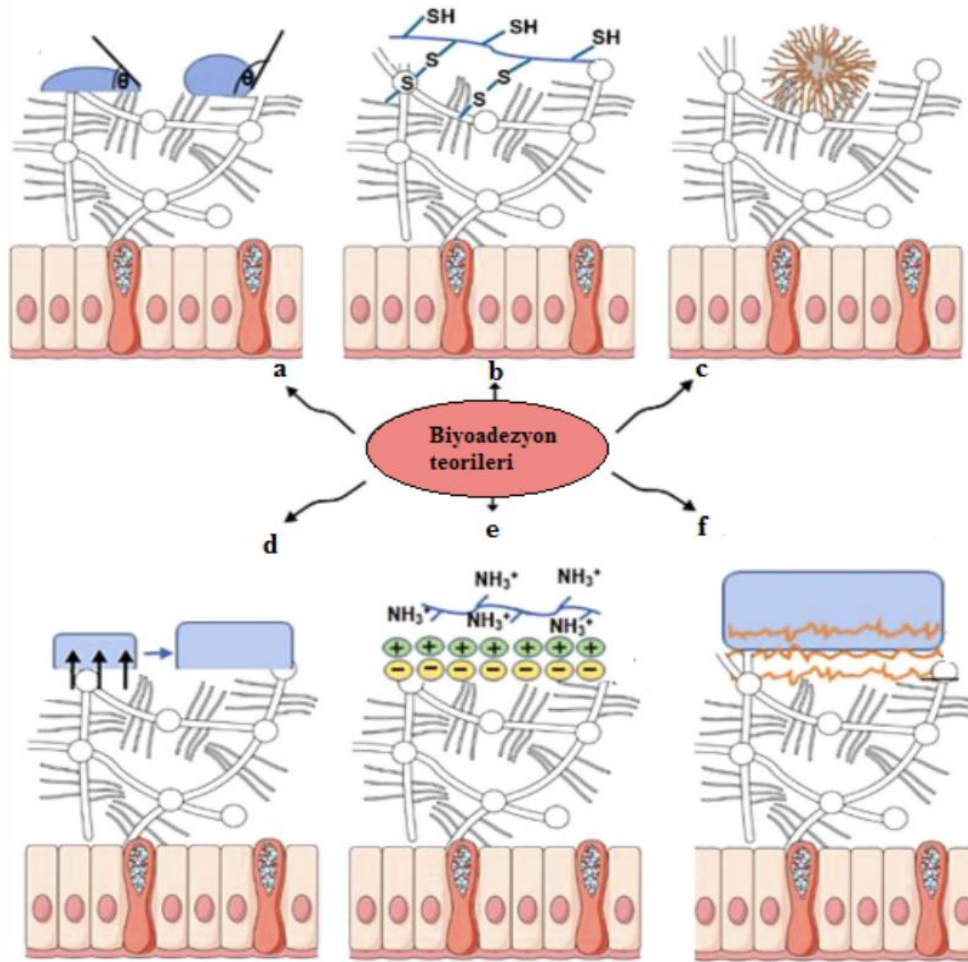
2.3 Biyoadezyon

Biyoadezyon, en az biri biyolojik nitelikte olan iki materyalin yüzey kuvvetleri tarafından uzun süre bir arada tutulması durumu olarak tanımlanmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler açısından biyoadezyon terimi; ilaç taşıyıcı sistemin bir biyolojik yüzeye, sentetik veya doğal bir makromoleküle bağlandığı süreci ifade eder. Biyolojik yüzey epitel doku veya bir dokunun yüzeyindeki mukoza tabakası olduğunda bu durum mukoadesyon olarak ifade edilmektedir (Roy, 2010; Rao, 2013).

Biyoadesyon karmaşık bir süreçtir ve mekanizmaları açıklamak için birden fazla teori önerilmiştir. Görsel 2.5'te gösterilen biyoadesyon teorileri kimyasal ve fiziksel mekanizmalar olarak iki başlık altında toplanmaktadır. Elektron transferi teorisi ve adsorpsiyon teorisi kimyasal mekanizma sınıfında yer alırken; ıslanma, difüzyon, kırılma/kopma teorisi ve mekanik teori fiziksel mekanizma sınıfında yer almaktadır (Boddupalli, 2010; Roy, 2010).

Görsel 2.5

Biyoadesyon teorileri (a:ıslanma, b:adsorpsiyon, c:difüzyon, d:kırılma/kopma, e:elektron transferi, f:mekani teori)



Kaynak: Bandi, 2021

2.3.1 Biyoadezyon teorileri

2.3.1.1 Elektron transferi teorisi

Bu teoriye göre, elektriksel olarak yapılardaki farklılık nedeniyle, biyoadezif polimer ile mukusun teması sonucu çift katmanlı elektrik tabakası oluşur ve aralarında elektron transferi meydana gelir. Elektriksel çift tabaka boyunca elektron transferinden kaynaklanan kuvvet nedeniyle adezyon gerçekleşir (Lee, 2000; Rao, 2013).

2.3.1.2 Adsorpsiyon teorisi

Bu teoriye göre adezyon, biyoadezif polimer ile yüzey arasındaki çeşitli etkileşimlerin (birincil ve ikincil bağlanma) sonucunda atomlar arası etki eden kuvvetler sayesinde gerçekleşir. Kimyasal adsorpsiyonlardan kaynaklanan birincil bağlar; iyonik, kovalent ve metalik bağlanma ile adezyona neden olur, ancak kuvvetli bağlar olmaları nedeniyle genellikle istenmeyen bir durumdur. İkincil bağlar van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağlarından dolayı oluşur. Bu etkileşimler kırılmak için daha az enerji gerektirirken, biyoadezyonda hedeflenen yarı kalıcı bağlar olma avantajına sahip oldukları için önem taşımaktadır (Boddupalli, 2020; Haju, 2021).

2.3.1.3 Islanma teorisi

Islanma teorisi sıvı biyoadezif sistemleri açıklamak için kullanılan bir teoridir. Yüzeye tutunma eğilimi gösteren sıvı biyoadezif sistemlerde bu eğilim temas açısı gibi ölçüm teknikleri kullanılarak bulunabilmektedir. Genel kural, temas açısı ne kadar düşük olursa yüzeye tutunma eğiliminin o kadar büyük olacağını ifade etmektedir. Yeterli yayılabilirliğin ve biyoadezyonun sağlanması için temas açısı sıfıra eşit veya sıfıra yakın olmalıdır (Boddupalli, 2010; Rao, 2013).

2.3.1.4 Difüzyon teorisi

Bu teoriye göre; polimer zinciri ve mukus, yarı kalıcı biyoadezif bağ oluşturmak için gerekli olan derinliğe kadar (0,2-0,5 μm) birbirine penetre olur. Adezif kuvvetin polimer zincirinin penetrasyon hızı ile arttığı düşünülmektedir. Penetrasyon hızı; biyoadezif polimerin difüzyon katsayısına, yapısına, hareketliliğine ve temas süresine bağlıdır. Polimerin difüzyon katsayısı çapraz bağlanma sıklığına ve polimerin molekül ağırlığına bağlıdır (Lee, 2000; Rao, 2013; Boddupalli, 2020). Difüzyonun gerçekleşmesi için biyoadezif polimerin ve mukusun benzer kimyasal yapılara sahip olması önemlidir. Bu benzerlik ne kadar fazla olursa, biyoadezif bağ daha sağlam oluşur (Boddupalli,2020).

2.3.1.5 Kırılma/Kopma teorisi

Biyoadazyonun mekanik ölçümüne ilişkin çalışmalarda en çok kullanılan teoridir. Adezyon sağlandıktan sonra iki yüzeyi ayırmak için gereken kuvveti analiz eder. Bu kuvvet, kopmaya karşı direnç testlerinde sıklıkla maksimum ayrılma kuvveti ve adezyonda etkileşimde yer alan toplam yüzey alanı oranıyla hesaplanır. Kırılma teorisi yalnızca ayrılma için gereken kuvvetle ilgili olduğundan, polimer zincirlerinin iç içe geçmesini veya yayılmasını hesaba katmaz. Sonuç olarak polimer zincirlerinin adsorpsiyon yüzeyine nüfuz etmediği sert veya yarı sert biyoadezif polimerlerin hesaplamalarında kullanılması uygundur (Rao; 2013; Boddupalli, 2020).

2.3.1.6 Mekanik teori

Mekanik teori, biyoadazyonun pürüzlü bir yüzeydeki düzensizliklerin biyoadezif bir sıvı ile doldurulmasından kaynaklandığını kabul eder. Pürüzlülük; etkileşimler için mevcut olan ara yüzey alanını artırır, böylece enerjinin dağılmasına yardımcı olur ve biyoadazyona katkı sağlamaktadır (Carvalho, 2010).

2.3.2 Biyoadazyonu etkileyen faktörler

Biyoadazyonu birden çok faktör etkilemektedir. Bu faktörler genel olarak polimere bağlı, çevresel, fizyolojik değişkenler olarak üç başlık altında sınıflandırılmaktadır (Priyadarshi, 2023).

2.3.2.1 Polimer ile ilgili faktörler

2.3.2.1.1 Molekül ağırlığı

Yüksek moleküler ağırlığına sahip polimerler, uzun zincir yapıları sayesinde mukus tabakası ile güçlü fizikokimyasal etkileşimler (hidrojen bağları, Van der Waals kuvvetleri ve elektrostatik etkileşimler) kurarak, ilaç taşıyıcı sistemlerin hedef bölgede daha uzun süre kalmasını ve biyoyararlanımın artmasını sağlamaktadır. Biyoadazyonun etkin olabilmesi için polimerin moleküler ağırlığının genellikle 100.000 Da'nın üzerinde olması gerekmektedir, ancak polimerin doğrusal zincir yapısına sahip olmaması olumsuz etkileyebilmektedir. Örneğin dekstran molekül ağırlığı 19.500.000 Da olmasına rağmen helikal yapılı olduğu için 200.000 Da olan PEG'in daha yüksek biyoadezif özellik gösterdiği bilinmektedir (Lee, 2000; Anil, 2018).

2.3.2.1.2 Polimer konsantrasyonu

Yarı katı formülasyonlar için optimum konsantrasyonda biyoadezyon en yüksek seviyeye ulaşmaktadır, ancak belirli bir konsantrasyonun üzerine çıkıldığında, biyoadezyonda belirgin bir düşüş gözlemlenmektedir. Bu durum yüksek konsantrasyonlarda polimer zincirlerinin kendi aralarında bağlar oluşturarak esnekliklerini ve mukus tabakasına penetrasyon sağlayan uygun zincirlerin azalarak polimerin penetrasyon yeteneğini kaybetmesinden kaynaklanmaktadır (Kumar, 2014; Anil, 2018).

2.3.2.1.3 Şişme faktörü

Polimerlerin şişme kapasitesi; polimer konsantrasyonu, iyonik kuvvet ve su varlığı gibi faktörlere bağlıdır, ancak aşırı hidrasyon polimerin fazla su çekerek kaygan bir müsilaj tabakası oluşturmaya neden olmakta ve bu durum biyoadezyonun azalmasına yol açmaktadır (Puri, 2019).

2.3.2.1.4 Polimerin iyon yükü

İyonik yük, polimer ile mukus tabakası arasında oluşan bağlanmayı etkileyebilmektedir. Bu durum polimerin konformasyonel yapısında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Ortam koşullarındaki değişikliklere bağlı olarak (örneğin iyonik gücün artması veya ortamın anyonikten katyonik yapıya ya da tam tersi şekilde değişmesi), polimerin konformasyonu da değişmekte ve bu da polimer-müsin etkileşimini ve dolayısıyla biyodezyonu doğrudan etkilemektedir (Puri, 2019). Nötr yapıdaki polimerlerin anyonik veya katyonik yapıdaki polimerlere göre daha düşük biyoadezyon gösterdiği bilinmektedir (Boddupalli, 2010).

2.3.2.1.5 Polimer zincirinin yapısı

Polimer zincirinin esnekliği, mukus tabakası ile etkileşim kurabilmesi için kritik bir faktördür. Daha esnek polimer zincirleri, mukus tabakasına daha iyi nüfuz ederek mukus ile daha güçlü etkileşimler oluşturmaktadır. Suda çözünebilen polimerlerde çapraz bağlanma arttıkça polimer yoğunluğu artar ve bu durum zincirlerin mukus tabakasına nüfuz edebilecek etkin uzunluğunu ve hareketliliğini azaltır. Bu nedenle, polimerin çapraz bağlanma derecesi arttıkça biyoadezif kuvvet azalmaktadır (Akhter, 2012; Anil, 2018).

2.3.2.2 Çevresel faktörler

2.3.2.2.1 Temas süresi ve uygulanan kuvvet

Biyoadezif sistemlerin mukus tabakasına penetrasyon derinliği, uygulanan toplam kuvvet veya basınç miktarından etkilenmektedir. Eğer yeterli bir basınç uygun süre boyunca uygulanırsa, polimerler mukusa karşı biyoadezif özellik göstermektedir. Bu durum, kuvvetin polimer ve mukus tabakası arasındaki temas alanını artırarak polimerin dokuya tutunmasını desteklemesiyle açıklanmaktadır (Anil, 2018; Puri, 2019).

2.3.2.2.2 pH

Biyoadazyon, mukus yüzeyinde bulunan iyonların yanı sıra iyonlaşabilen biyoadezif polimerlerin varlığından da etkilenebilmektedir. Mukusun iyonik yük yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Polimerlerde bulunan fonksiyonel grupların farklı pH seviyelerinde iyonizasyon derecesi farklıdır. Ortamın pH değeri, polimerlerin hidrasyon derecesi açısından önemli bir faktördür ve bu durum biyoadazyon mekanizmasını doğrudan etkileyebilmektedir (Boddupalli, 2010; Anil, 2018).

2.3.2.3 Fizyolojik faktörler

2.3.2.3.1 Hastalıklar

Mukusun fizikokimyasal özelliklerinin soğuk algınlığı, gastrik ülserler, ülseratif kolit gibi çeşitli hastalık durumlarında değişime uğradığı bilinmektedir. Bu tür patolojik koşullar mukusun viskozitesini, bileşimini ve mukus tabakasının bütünlüğünü etkileyerek biyoadezif ilaç taşıyıcı sistemlerin etkinliğini değiştirebilmektedir (Anil, 2018).

2.3.2.3.2 Müsin döngüsü

Müsin yenilenme süreci, biyoadezif sistemlerin mukus tabakası üzerindeki kalış süresini sınırlayan bir faktördür. Mukus sürekli olarak yenilediği için, biyoadezif sistemler zamanla mukus tabakasından uzaklaşmaktadır. Aynı zamanda müsin yenilenmesi sonucu oluşan serbest müsin molekülleriyle etkileşime giren biyoadezif sistemin mukozaya tutunma potansiyeli azalmakta veya mukozadan uzaklaşmaktadır (Akhter, 2012; Anil, 2018).

2.3.3 Biyoadazyon ölçüm yöntemleri

Biyoadazyonun ölçümüne yönelik hangi yöntemin seçileceği; uygulama alanına uygunluk, tekrarlanabilirlik ve anlamlı veri sağlayabilme kapasitesine bağlı olarak

değişmektedir (Reddy, 2011). *İn vitro* testler başlangıçta, biyoadezif sistemlerin *in vivo* testlere uygunluğunu belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Günümüzde ise bu yöntemler, biyoadezyon mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak aydınlatılması için kullanılmaktadır. Biyoadezyon ölçüm yöntemleri Tablo 2.1’de görüldüğü üzere iki başlık altında yer almaktadır.

Tablo 2.1

Biyoadezyon ölçüm yöntemleri

<i>İn vitro/Ex vivo</i> Yöntemler	<i>İn vivo</i> Yöntemler
Wilhelmy tablası yüzey gerilimi	Radyoopak işaretleyici yöntemi
Gerilme direnci yöntemi	Gama sintigrafi kullanımı
Kolloidal altın boyama yöntemi	Elektron paramanyetik rezonans (EPR) oksimetresi kullanımı
Floresans işaretleme yöntemi	
Thumb yöntemi	
Akış kanalı yöntemi	
Bağırsak kesesi (gut sac) yöntemi	

Kaynak: Anil, 2018; Patil, 2024.

2.4 Biyoadezif Polimerler

İlaç taşıyıcı sistemin uygulandığı bölgede uzun süre kalarak salımın gerçekleşmesi hem lokal tedavi hem de sistemik tedavide ilaç biyoyararlanımı açısından ve kontrollü salımın gerçekleşebilmesi için önemlidir. 1980'lerin başında, ilacın mukozal uygulama yollarında uygulandığı bölgede kalış süresini uzatmak için biyoadezif polimerlerin kullanımı ortaya çıkmıştır. 'Biyoadezif' terimi; biyolojik materyalle etkileşime girebilen, biyolojik materyal üzerinde tutunabilen veya biyolojik materyali substrat ile uzun süre bir arada tutabilen bir madde olarak tanımlanmaktadır. (Rao, 2013; Deepak, 2018).

Bukkal ilaç taşıyıcı sistemlerin formülasyonlarında çeşitli biyoadezif polimerler kullanılmaktadır. Bu polimerler, formülasyonun uygulama yerinde kalış süresinin ve biyoyararlanımının artmasını sağlamakla birlikte formülasyonun kontrollü salım yapmasına yardımcı olmaktadır (Deepak, 2018).

Biyoadezif ilaç taşıyıcı sistemler için polimer seçiminde aşağıdaki parametreler göz önünde bulundurulmaktadır;

- Polimerin bozunma ürünleri zararlı olmamalı ve uygulama bölgesinden emilmemelidir.
- Mukoz membranlarda/dokularda tahrişe neden olmamalıdır.
- Müsin ve epitel yüzeyleri ile güçlü olmayan bağlar oluşturabilmelidir.
- Nemli dokuya hızlı bir şekilde yapışmalı ve uygulandığı bölgeye özgü olmalıdır.
- İlacın salınmasını ve absorpsiyonunu sağlamalıdır.
- Dozaj formunun saklanması veya raf ömrü süresince kararlılığını korumalı ve yapısı bozulmamalıdır.
- Ekonomik olmalıdır (Patil, 2024).

Biyoadezif polimerler; kaynakları, iyonik yükleri, çözünürlük özellikleri, biyoadezif güçleri gibi çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir ve bu sınıflandırmayla birlikte ilgili grupta yer alan polimerlere örnekler Tablo 2.2’de verilmiştir. Tez çalışmasında kullanılan polimerlerin özelliklerine Bölüm 2.4.1.’de yer verilmiştir.

Tablo 2.2

Biyoadezif polimerlerin sınıflandırılması

Sınıflandırma Çeşitleri		Örnek polimerler
Kaynak	Doğal	Kitosan, agaroz, pektin, sodyum aljinat
	Sentetik	Selüloz türevleri (CMC, HPMC vb.)
		Poliakrilik asit türevleri (Karbopol, PEG vb.)
Çözünürlük	Suda çözünabilen	Karbopol, Na-CMC, sodyum aljinat
	Suda çözünemeyen	Kitosan, etil selüloz, polikarbofil
İyonik yük	Katyonik	Kitosan, amino dekstran
	Anyonik	Pektin, sodyum aljinat
	Non-iyonik	PVP, PVA
Biyoadezif kuvvet	Kovalent bağ	Siyanoakrilat, tiyomerler
	Hidrojen bağı	Karbopol, polimetakrilik asit
	Elektrostatik etkileşim	Kitosan

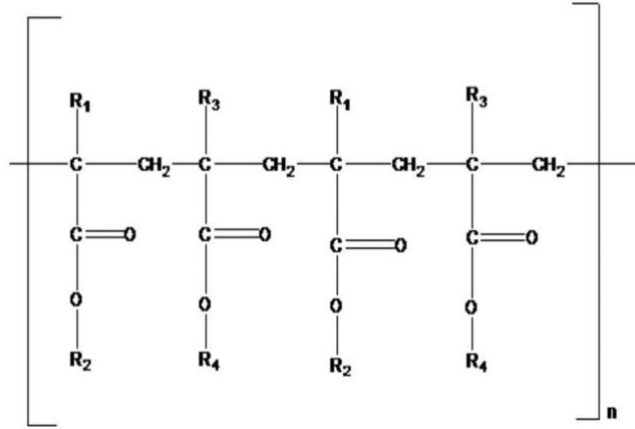
Kaynak: Anil, 2018; Patil, 2024

2.4.1 Polimetakrilat türevleri

Polimetakrilatlar; dimetilaminoetil metakrilat, metakrilik asit ve metakrilik asit esterlerinin değişen oranlardaki sentetik katyonik ve anyonik kopolimerleridir. Eudragit®, bu kopolimerlerin ticari ve yaygın olarak kullanılan adıdır. Temel yapısı Şekil 2.1’de gösterilen Eudragit®’ler, yapısındaki substitüentlere bağlı olarak farklı yapılara ve özelliklere sahiptir. Bu sebeple ticari olarak da çeşitli türleri bulunmakta olup; kuru toz, sulu dispersiyon veya organik çözelti formunda temin edilebilmektedir (Patra, 2017; Zhang, 2023).

Şekil 2.1

Eudragit® temel yapısı



Kaynak: Patra, 2017

Eudragit®’in farklı türlerinin geliştirilmesiyle birlikte formülasyon geliştirme sürecinde enterik kaplama, granülasyon, doğrudan sıkıştırma, sıcak eriyik ekstrüzyon, üç boyutlu yazıcı teknolojisi gibi çeşitli tekniklerin uygulanması mümkün hale gelmiştir. Bunun yanı sıra, son çalışmalar Eudragit®’lerin tat/koku maskelenmesi, cilt, intestinal epitel ve kornea geçirgenliğinin artırılması, çözünürlüğün ve biyoyararlanımın iyileştirilmesi, kontrollü salım, radyoproteksiyon, pH’ya bağlı salım ve kolon hedefleme, transdermal formülasyon tasarımı gibi geniş çaplı farmasötik uygulamalarda kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bu çok yönlü uygulama sebebiyle Eudragit®’ler farklı dozaj formlarının geliştirilmesinde önemli bir işleve sahiptir (Patra, 2017; Santos, 2021; Zhang, 2023). Bu tez çalışmasında Eudragit® S 100 ve Eudragit® RL 100 kullanılmıştır.

Eudragit® S 100; karakteristik kokuya sahip, beyaz renkli, anyonik bir metakrilik asit/metil metakrilat kopolimeri, toksik olmayan toz bir maddedir. pH 7.0 ve yakın değerlerde iyonize olur ve bu pH değerlerinde düşük çözünürlüklü ilaçların çözünmesini artırır (Zhang, 2023).

Eudragit® RL 100; katyonik yapıda bir polimerdir. Metil metakrilat, etil akrilat ve %10 oranında kuaterner amonyum grupları içeren metakrilik asit esterinden oluşmaktadır. Kimyasal olarak stabil olan bu polimer pH'tan bağımsız şişme özelliği gösterir ve yapısındaki amonyum grupları sayesinde yüksek geçirgenliğe sahiptir. Fiziksel olarak renksiz, berrak/bulanık granüller şeklindedir ve hafif amin benzeri bir kokuya sahiptir (Singh, 2015; Santos, 2021).

2.5 Nanolif

2.5.1 Tanımı ve özellikleri

Nanolifler; doğal ve sentetik polimerler, inorganik nanomalzemeler, kompozit yapılar, biyomoleküller gibi çeşitli kaynaklardan üretilen, yüksek esnekliğe ve nanometre boyutunda çapa sahip sistemlerdir. Nanolifler bu özelliklerinin yanı sıra yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahiptir (Deepak, 2018; Bhaiya, 2023). Bu özelliklerden dolayı nanoliflerin kullanım alanı oldukça geniştir. Filtrasyon, uzay ve havacılık sanayii, doku mühendisliği, enerji üretimi, bilişim teknolojileri, koruyucu kıyafet üretimi, optik uygulamalar, nanosensör geliştirilmesi gibi birçok kullanım alanı mevcuttur (Alwan, 2016; Sunar, 2017).

Bu kullanım amaçlarıyla birlikte düşük emilim gösteren ilaçların çözünme hızını ve çözünürlüğünü artırarak biyoyararlanımlarını iyileştirmesi, salım özelliklerinin iyileştirilmesi nedeniyle de ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır (Vlachou, 2019).

2.5.2 Nanolif üretim yöntemleri

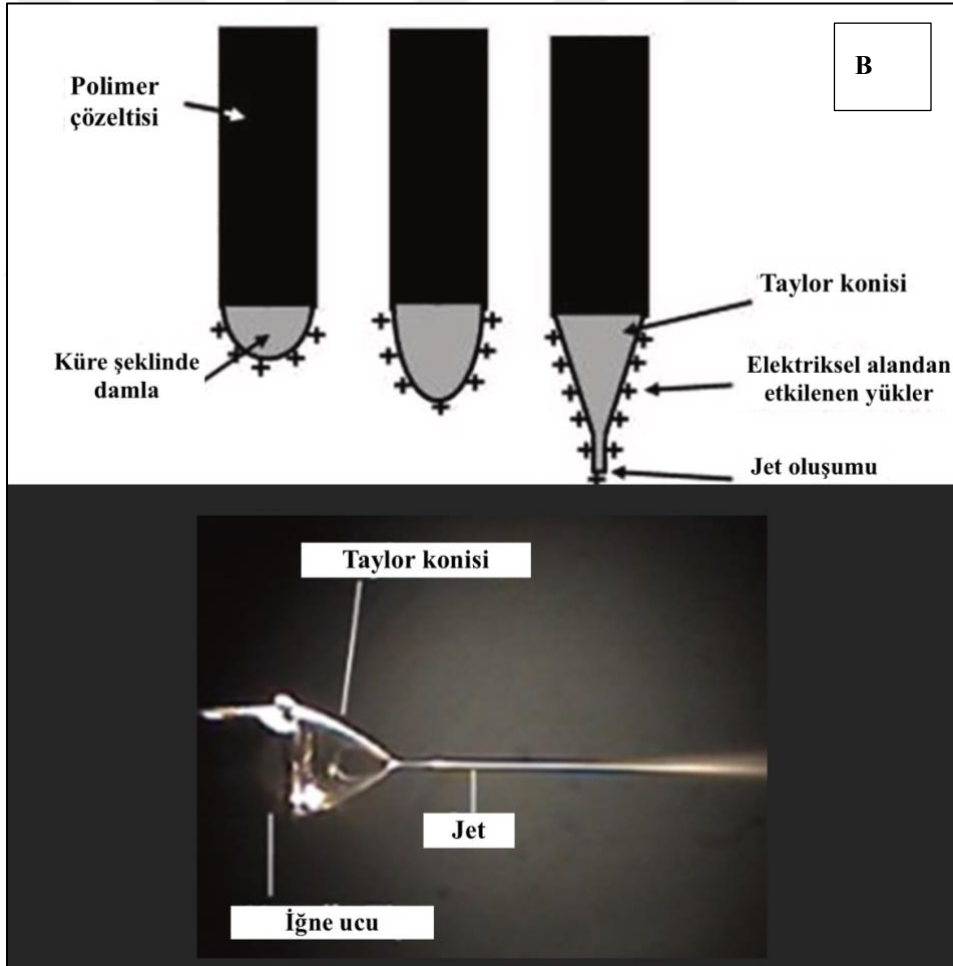
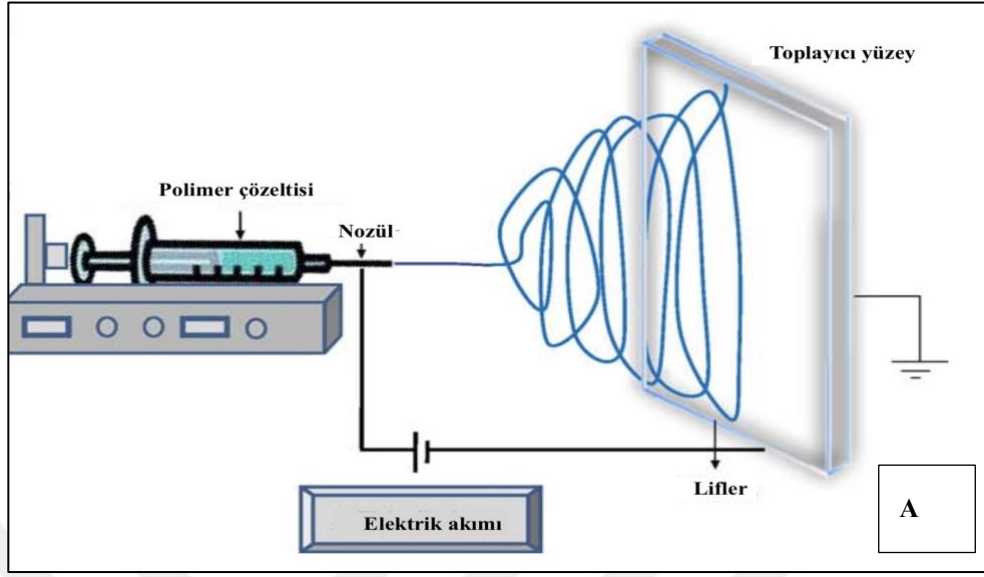
Nanolif üretiminde birden fazla yöntem kullanılabilir. Bu yöntemler; yüzeylerarası polimerizasyon, eriyik üfleme, faz ayırımı, kendiliğinden birleşme, şablon sentez, şablon eriyik ekstrüzyonu, elektroegirme olarak adlandırılmaktadır (Barhoum, 2018; Vlachou, 2019).

2.5.2.1 Elektroğirme yöntemi

Elektrostatik etkilerin sıvıların davranışı ve dielektrik özellikleri üzerindeki etkilerine ilişkin ilk gözlemler 18. yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. Elektroğirme teknolojisinin gelişimi ise, ilk olarak 1897 yılında Rayleigh'in elektroğirme olgusunu keşfetmesiyle başlamıştır. Ardından 20. yüzyılın başlarında Cooley ve Morton, elektroğirme prensiplerini geliştirerek teknolojinin temellerini atmış ve bununla birlikte Cooley dönen elektrot kullanımını elektroğirme sistemine entegre etmiştir. Formhals, iğne (spinneret) kullanmadan elektroğirme yöntemiyle iplik üretmiş ve bu yöntemle ilişkin bir cihaz patenti almıştır. Taylor, güçlü bir elektrik alan altında iğne ucunda oluşan polimer damlasının yapısını incelemiş ve damlanın konik bir şekil aldığını, bu koninin uçlarından ise ince polimer jetlerinin oluştuğunu göstermiştir. Bu yapı literatürde "Taylor konisi" olarak adlandırılmıştır. Taylor'ın bu çalışmaları, elektriksel kuvvetle yönlendirilen jetlerin mekaniğini ortaya koyarak elektroğirme sürecinin bilimsel temelini oluşturmuştur. Ayrıca Taylor'ın çalışmaları; elektrik alan şiddeti, akış hızı ve deneysel parametrelerin lif oluşumu ve stabilitesi üzerindeki etkilerini de ortaya koyarak elektroğirme süreçlerinin optimizasyonuna önemli katkılarda bulunmuştur (Bharwaj, 2010; Ibrahim, 2023).

Temel olarak bir elektroğirme cihazı Görsel 2.6'da da görüldüğü üzere üç kısma sahiptir: Elektrik akımı sağlayan güç kaynağı, eğirme ucu (nozül, iğne vb.), toplayıcı yüzey (levha, tambur vb.). Elektroğirme prosesi bir polimer çözeltisi veya polimer eriyiğı kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Polimer çözeltisi, Görsel 2.6'da görüldüğü üzere nozülden geçirilmekte ve çözeltiye bir elektrik akımı uygulanmaktadır. Uygulanan bu akım, polimer çözeltisi içerisinde yük hareketine neden olmakta ve yüzey gerilimi ile normalde küre biçimindeki damlacığın şekli değişmektedir. Polimer çözeltisinin elektrostatik itici kuvveti, yüzey geriliminden daha büyük hâle geldiğinde, damlacık konik bir şekil almakta (Taylor konisi) ve jet oluşumu bu koninin ucundan başlamaktadır. Yüklenen polimer, zıt polariteye sahip toplayıcıya doğru hızlandırılarak nanolif oluşumu sağlanmaktadır (Luraghi, 2021; Bhardwaj, 2010).

Görsel 2.6 Elektroğirme cihazı (a) ve Taylor konisi oluşumu (b)



Kaynak: Luraghi, 2021; Bharwaj, 2010

2.5.2.2 Nanolif özelliklerini etkileyen faktörler

Nanoliflerin elektroğirme yöntemiyle üretimi, çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler hem elektroğirme sürecini hem de oluşan nanoliflerin morfolojisini doğrudan etkilemektedir. Elektroğirme parametreleri genel olarak üç gruba ayrılabilir: çözelti özellikleri, işlem parametreleri ve çevresel koşullar. Çözelti özellikleri arasında; polimer konsantrasyonu, moleküler ağırlık ve viskozite, çözeltinin iletkenliği, çözücünün uçuculuğu, yüzey gerilimi ve dielektrik sabiti yer almaktadır. İşlem parametreleri; akış hızı, uygulanan voltaj, iğne çapı, iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe ve toplayıcının geometrisi gibi faktörleri içermektedir. Çevresel koşullar ise ortamın bağıl nemi ve sıcaklığı gibi dışsal faktörlerden oluşmaktadır. Bu faktörlerin elde edilen nanolif üzerine etkileri Tablo 2.3'te yer almaktadır (Vlachou, 2019).

Tablo 2.3

Nanolif özelliklerini etkileyen faktörler

Faktörler	
Çözeltiye İlişkin Faktörler	Nanolif Üzerine Etkisi
Polimer Konsantrasyonu/Polimer Çözeltisinin Viskozitesi	Polimer konsantrasyonu düşük olduğunda, polimer zincirleri arasında yeterli etkileşim oluşmaz ve uygulanan elektrik alan ile yüzey gerilimi etkisiyle toplayıcıya ulaşmadan önce parçalanır ya da boncuklu nanolif oluşumuna neden olur. Polimer konsantrasyonu arttıkça, çözeltinin viskozitesi de arttığı için zincirler arası etkileşim artar. Bu sayede yüzey gerilimi aşılar ve homojen, boncuksuz nanolifler elde edilir. Ancak konsantrasyon çok yüksek seviyelere ulaştığında viskozite de artacağından, iğne ucunda çözeltinin kuruması nedeniyle jet oluşumu engellenir.
Çözeltinin İletkenliği	Düşük iletkenliğe sahip çözeltiler, damlacık yüzeyinde yeterli yük birikimi sağlayamadıkları için Taylor konisi oluşturamaz ve elektroğirme işlemi gerçekleşmez. İletkenlik arttıkça damlacık yüzeyindeki yük miktarı da artar ve Taylor konisinin oluşumu kolaylaşır, ancak belirli bir değerden sonra kararsız jet oluşumu görülür.
Yüzey Gerilimi	Yüzey gerilimi, elektroğirme sürecini ve nanolif morfolojisini etkileyen çözelti faktörleri arasında yer almaktadır, ancak bu etkiyle

	ilgili kesin bir korelasyon henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte, yüzey geriliminin uygulanan elektrik akımının etkisiyle polimer çözeltisinin toplayıcıya ulaşmadan önce parçalanmasına neden olarak boncuklu nanolif oluşumuna yol açtığı bilinmektedir.
Çözücünün Kaynama Noktası	Yüksek uçuculuğa sahip çözücüler, jet içerisinde ısı çekerek sıcaklığın düşmesine ve termodinamik kararsızlık ile birlikte iğne ucunda tıkanma gibi olumsuzluklara yol açabilir. Bu durum, elektroegirme işleminin kesintiye uğramasına veya lif oluşumunun tamamlanamamasına neden olur. Düşük uçuculuğa sahip çözücüler ise buharlaşmanın yetersiz olması nedeniyle ıslanmaya ve boncuk oluşumuna neden olur.

Elektroegirme İşlemine İlişkin Faktörler

Akış Hızı	Yüksek akış hızı uygulandığında çözelti iğne ucunda yeterince kuruyamadan toplayıcıya ulaşır, bu da daha kalın, gözenekli ve boncuklu lif yapılarının oluşmasına neden olur. Düşük akış hızı, çözeltinin polarizasyon ve kuruma için yeterli zamanı bulmasını sağlasa da polimer çözeltisinin iğne ucunda donmasına sebep olur.
Voltaj	Kritik değere kadar yapılan voltaj artışı, polimer jetinde yüklerin birbirini itmesiyle çözeltinin daha fazla gerilmesine neden olur ve bu da daha ince lif oluşumunu sağlar. Ancak voltajın bu değerin üzerine çıkması durumunda Taylor konisi küçülür, jet hızı artar ve bu yüzden düzensiz, boncuklu ve daha kalın lif oluşabilir.
Mesafe	İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafenin azaltılması, çözücünün yeterince buharlaşmamasına neden olur ve bu da lif çapında artış ve boncuk oluşumu ile sonuçlanır. Öte yandan, mesafenin arttırılması, jet oluşumuna engel olur.

Çevresel Faktörler

Sıcaklık	Sıcaklık artışı, çözücünün buharlaşma hızını artırır ve polimer çözeltisinin viskozitesini azaltır. Kullanılan çözücülere göre ideal sıcaklık belirlenmelidir.
Nem	Nem artışı çözücünün hızla buharlaşmasına ve iğne ucunda donma/tıkanmaya sebep olur.

Kaynak: Vlachou,2019

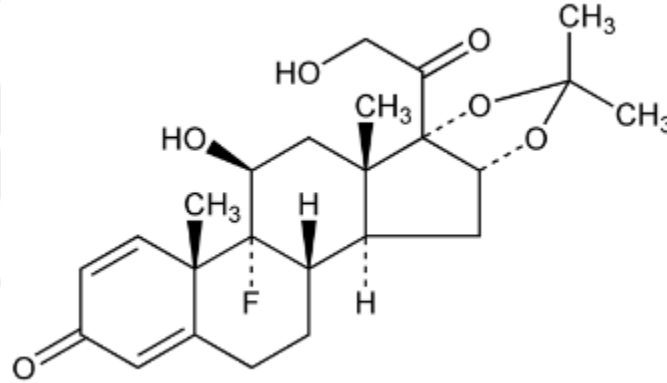
2.6 Triamsinolon Asetonit

2.6.1 Fizikokimyasal özellikleri

Triamsinolon asetonit (TA); molekül yapısı Şekil 2.2’de görüldüğü üzere, kimyasal formülü $C_{24}H_{31}FO_6$, molekül ağırlığı 434,5 g/mol olan, beyaz renkli toz bir maddedir. Suda pratik olarak hiç çözünmediği kabul edilir, alkol ve kloroformda çözünür. Eser miktarda perklorik asit varlığında çözücüsü aseton olan triamsinolon süspansiyonundan hazırlanır (Merck Index, 2013; Türk Farmakopesi, 2016).

Şekil 2.2

Triamsinolon asetonit molekül yapısı



Kaynak: [http-1](http://1)

2.6.2 Farmakolojik özellikleri

TA; sentetik bir glukokortikoid olan triamsinolondan elde edilen, polar olmayan, suda zor çözünen -pratik olarak suda çözünmediği kabul edilen- bir bileşiktir. Triamsinolona asetonit grubunun eklenmesiyle hidrofobik özellik artmaktadır (Jeal, 1997).

Triamsinolonun prednizolona yakın farmakolojik etkiye (yaklaşık 1,5 kat) sahip olduğu bilinmektedir. Ancak triamsinolon asetonitin farmakolojik etkisi prednizolonun yaklaşık 6-7 katıdır (Papich, 2020). Triamsinolonu diğer kortikosteroidlerden ayıran faktör, en sık kullanılan formu olan triamsinolon asetonidin yavaş salım ve uzun süreli etki sağlayarak çözünen -pratik olarak çözünmeyen- formlarda mevcut olmasıdır (Doggrell, 2003).

Oral yoldan kullanıldığında maksimum kan konsantrasyonuna bir saatte ulaştığı ve biyoyararlanımının %23 olduğu bilinmektedir (Derendorf, 1995). TA'nın çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde veya oral ülserlerin semptomatik olarak giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhou, 2022).

TA günümüzde yalnızca topikal preparatlar (ağız gargarası, merhem, krem ve jel) şeklinde üretilmekte olup, bu formların oral biyoyararlanımı düşük ve suda çözünürlüğü sınırlıdır (Zheng, 2021).

Oral ülserlerin semptomatik olarak giderilmesine yönelik Türkiye ilaç piyasasında Deva Holding A.Ş. tarafından üretilen, orijinal ilaç olan ve %0,1 TA içeren Kenocort®-A Orobace Merhem bulunmaktadır (<http-2>).

3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

Madde	Firma
Triamsinolon asetonit	Deva, Türkiye
Eudragit® S100	Röhm, Almanya
Eudragit® RL100	Röhm,Almanya
C18 kolon (5µm,4.6x150mm)	AISIMO
Etanol	Carlo erba, Almanya
Metanol	Carlo erba, Almanya
N,N Dimetilformamid (DMF)	Merck, Almanya
PBS pH 7,4 tablet	Sigma-Aldrich, Almanya
PBS pH 6,8 tablet	Sigma-Aldrich, Almanya
Diyaliz membran, selüloz	Sigma-Aldrich, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Firma
Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi	Agilent, ABD
Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)	Schimadzu, Japonya
Elektroeğirme cihazı	Inovenso, Türkiye
Taramalı elektron mikroskobu	Hitachi, Japonya
Infrared spektrofotometrisi (FTIR)	Perkin Elmer, Türkiye
Manyetik karıştırıcı	IKA, Almanya
Ultra saf su cihazı	Elga Flex
Hassas terazi	Mettler toledo, ABD
NMR	Bruker Ultrashield CP MAS, Almanya
Texture Analyser	Stable Micro Systems, İngiltere

4 YÖNTEMLER

4.1 Önformülasyon Çalışmaları

4.1.1 Etkin maddenin spektroskopik analizleri

4.1.1.1 Dalga boyu belirlenmesi

Triamsinolon asetonitin en yüksek absorbans değerini verdiği dalga boyunu tespit etmek için metanol içerisinde çözülerek UV spektrofotometre kullanılarak spektrum taraması yapılmıştır. En yüksek absorbans değeri analitik yöntem geliştirme çalışmalarında kullanılmıştır.

4.1.1.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

Etkin maddenin infrared spektrumu FT-IR kullanılarak 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında ölçülmüştür.

4.1.1.3 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) Analizi

Etkin maddenin ^1H -NMR spektroskopisi dötoro kloroform kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.1.2 Yardımcı maddelerin spektroskopik analizleri

4.1.2.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizleri

Formülasyonda kullanılan polimerlerin infrared spektrumu FT-IR kullanılarak 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında ölçülmüştür.

4.1.2.2 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Analizleri

Formülasyonda kullanılan polimerlerin ^1H -NMR spektroskopisi dötoro kloroform kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.1.3 Analitik yöntem geliştirme ve validasyonu

Çalışma boyunca etkin maddenin miktar tayini analizlerinin gerçekleştirilebilmesi için, etkin maddenin özelliklerine uygun bir analitik yöntem geliştirilmiştir. Analizlerde kullanılmak üzere analitik yöntem geliştirmek için HPLC cihazı kullanılmış ve cihaz koşulları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.

HPLC çalışma koşulları

Analitik Cihaz	Agilent 1100 Series
Kolon	Aisimo C18 (5µm,4.6x150mm)
Kolon sıcaklığı	25 °C
Mobil faz	70:30 Metanol:Distile su
Akış hızı	1 mL/dk
Enjeksiyon hacmi	20 µL

Analitik yöntem validasyonunda amaç, yapılan analizler için kullanılan yöntemin doğruluk ve güvenilirliğinin veriler aracılığıyla gösterilmesi sonucu yöntemin geçerliliğinin kanıtlanmasıdır. Bu validasyon çalışmasında özgünlük, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, çalışma aralığı, LOD ve LOQ gibi analitik parametreler Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) ile belirlenen Q2 kılavuzuna uygun olarak değerlendirilecektir.

4.1.3.1 Doğrusallık

Doğrusallık, farklı derişimlerde hazırlanan örneklerin analiz sonucunda elde edilen değerlerinin doğru orantı oluşturabilmesidir. Bu amaçla öncelikle TA'nın stok çözeltisi hazırlanmıştır. 500 µg/mL konsantrasyonda 100 mL balon jojede hazırlanan ana stok çözeltisinden 10 farklı derişimde (2.5; 5; 7.5; 10; 12.5; 15; 20; 25; 30; 35 µg/mL) 10 mL balon jojelerde stok çözeltiden mobil fazla seyreltilerek 6 seri hazırlanmış ve analiz edilmiştir. Analiz değerlerinden hareketle derişime karşı elde edilen alan değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplanmıştır.

4.1.3.2 Doğruluk (Geri Elde Edilebilirlik)

Doğruluk, geri elde edilebilirliğin yüzdesi olarak ifade edilmektedir. Referans olarak kabul edilen değer ile analizden elde edilen değerlerin oranı yöntemin doğruluğunu göstermektedir. Doğruluğun kanıtlanması amacıyla doğrusallık için seçilen konsantrasyon aralığından 3 farklı derişimde (2.5; 20; 35 µg/mL) numuneler hazırlanmış ve 6 kez analiz edilmiştir.

4.1.3.3 Kesinlik (Tekrar Edilebilirlik&Tekrar Elde Edilebilirlik)

Kesinlik, bir değerin tekrarlanabilme yeteneği olarak ifade edilmektedir. Tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik testleri ile kesinlik değerlendirmesi yapılmaktadır. Kesinlik çalışması için öncelikle 20 µg/mL konsantrasyondaki numune 10 kez analiz edilmiş ve ardından tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Tekrar edilebilirlik çalışması için stok çözeltiden üç farklı günde hazırlanan aynı konsantrasyondaki numune (10 µg/mL) 10'ar kez analiz edilmiştir.

Tekrar edilebilirlik çalışması için iki farklı analist tarafından stok çözeltiden aynı konsantrasyonda (25 µg/mL) altı adet numune hazırlanmış ve analiz edilmiştir.

Analizler sonucunda elde edilen değerlerin ortalama, standart sapma, varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

4.1.3.4 Dayanıklılık

Dayanıklılık çalışması için 20 µg/mL konsantrasyondaki çözeltisinden hazırlanan numune 0.,15.,30.,60.,120. dakikalarda; 24. ve 48. saatlerde ölçülmüştür. Değerlerin ortalama, standart sapma, varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

4.1.3.5 Duyarlılık (LOD&LOQ)

Duyarlılık, geliştirilen analitik yöntemin saptayabildiği ve tayin edebildiği en düşük konsantrasyon olarak ifade edilmektedir. Saptama sınırı (LOD: limit of detection) analiz edilen numune içerisindeki en düşük konsantrasyon değeri olarak ifade edilirken tayin sınırı (LOQ: limit of quantification) analiz edilen numune içerisindeki etkin maddenin kantitatif olarak belirlendiği değerdir. LOD ve LOQ değerleri 4.1'deki denklemler kullanılarak hesaplanmıştır.

$$LOD = \frac{3,3x\sigma}{S} \quad LOQ = \frac{10x\sigma}{S} \quad (4.1)$$

4.1.3.6 Seçicilik, özgünlük

Geliştirilmiş olan analitik yöntemin etkin maddeye özgün olduğunun, etkin maddeye ait görülen pik değerlerine yardımcı maddelerinin etkisinin olmadığını ifadesidir. Seçicilik çalışması için etkin madde içeren ve etkin madde içermeyen formülasyonlar analiz edilmiş ve görülen pikler karşılaştırılmıştır.

4.1.4 Termal analizler

Etkin madde ve polimerlerin termal analizleri DSC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her örnek yaklaşık 5 mg tartılarak sızdırmaz alüminyum hücrelerde 30-300 °C sıcaklık arası, dakikada 10°C sıcaklık artışı uygulanarak 50 mL/dk akış hızında nitrojen gazı akışı altında analiz edilmiştir.

4.1.5 Çözünürlük

Çözünürlük çalışmaları mikrosantrifüj tüpü kullanılarak ve her çözücü için 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. 1 mL çözücüye 1 mg etkin madde eklenmiş ve vorteks karıştırıcı kullanılarak çözündürülmüştür. Ardından mikrosantrifüj tüpünde bulanıklık görülünceye kadar etkin madde ilave edilmiş ve vorteksleme işlemi yapılmıştır. Bulanıklık görülen mikrosantrifüj tüplerinin ağzı parafilmle sıkıca kapatılarak yatay çalkalayıcıya yerleştirilmiş ve 24 saat boyunca 250 rpm hızda oda sıcaklığında çalkalanmıştır. 24 saat bitiminde 13.200 rpm’de 15 dakika santrifüj edilip berrak kısımdan 0.5 mL alınarak HPLC cihazında analiz edilmiştir.

4.2 Formülasyon Çalışmaları

4.2.1 Çözeltilerin hazırlanması ve yöntem parametreleri belirlenmesi

Triamsinolon asetonit içeren nanoliflerin hazırlanması için öncelikle etkin madde içermeyen polimer çözeltileri hazırlanmıştır. Literatür taramalarından elde edilen verilerden yola çıkılarak nanolif üretmek için seçilmiş olan Eudragit® S100 ve Eudragit® RL 100 polimerlerinin %10-30 polimer konsantrasyonuna sahip çözeltileri hazırlanarak eğrilmiş ve örnekler toplanmıştır. Örneklerde nanolif varlığı SEM aracılığıyla tespit edilmiştir. Boncuk yapısı içermeyen nanolif görülen konsantrasyondaki çözeltilerden polimer konsantrasyonuna göre kesintisiz ve düzgün Taylor konisi oluşumu gösteren konsantrasyonlar tespit edilmiş, bu çözeltilere polimere oranla %20 triamsinolon asetonit eklenerek ideal formülasyon seçimi için içerik tekdüzeliği çalışmaları gerçekleştirilmiş ve SEM görüntüleri ile formülasyonların lif çapı ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

4.2.2 İçerik tekdüzeliği çalışmaları

Triamsinolon asetonit yüklü nanolif formülasyonlarından formülasyonun uygulanacağı bölge göz önünde bulundurularak 2x2 cm² parçalar kesilmiş ve 25 mL balon jodede mobil fazla çözündürülerek analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarından hareketle piyasa

preparatında yer alan etkin madde miktarı göz önünde bulundurularak her iki polimer için de ideal formülasyonlar belirlenmiştir.

4.3 Karakterizasyon Çalışmaları

4.3.1 Mikroskopik analizler

4.3.1.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Nanolif formülasyonlarının lif çapı, boncuk sayısı ve morfolojik özellikleri için SEM analizi kullanılmıştır.

4.3.1.2 Lif Çapının Belirlenmesi

Lif çapının belirlenmesi için ideal formülasyonlara SEM aracılığıyla 10kx büyütme yapılarak görüntüler elde edilmiş ve bu büyütmede 15 farklı lifin çapları ölçülerek ortalaması alınmıştır.

4.3.2 Spektroskopik analizler

4.3.2.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi

İdeal formülasyonların infraaed spektrumu FT-IR kullanılarak 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında ölçülmüştür.

4.3.2.2 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) analizi

İdeal formülasyonların ^1H -NMR spektroskopisi dötoro kloroform kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.3.3 Termal analizler

İdeal formülasyonların termal analizleri DSC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Formülasyonlar yaklaşık 5 mg tartılarak sızdırmaz alüminyum hücrelerde 30-300 °C sıcaklık arası, dakikada 10°C sıcaklık artışı uygulanarak 50 mL/dk akış hızında nitrojen gazı akışı altında analiz edilmiştir.

4.3.4 Mekanik özelliklerin belirlenmesi

Mekanik özelliklerin belirlenmesi için formülasyonların tekstür profil analizi Tekstür analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Formülasyonlardan 3x2 cm parçalar kesilmiştir. Ardından formülasyonlar 3 cm olan kısım gerilim uygulayan aparata dik olacak şekilde yukarıdan ve aşağıdan 0.5 cm bantlanarak yerleştirilmiştir. Test 0.049 N

gerilim altında, 0,5 mm/sn hızla başlamış ve 50 mm boyunca gerilim takip edilmiştir (Özer, 2023). Deney ideal formülasyonlar için 6 tekrarlı gerçekleştirilmiştir.

4.3.5 *In vitro* salım çalışması

Formülasyonların *in vitro* salım çalışması Franz difüzyon hücre sistemi kullanılarak 37 ± 2 °C’de gerçekleştirilmiştir (Üstündağ Okur, 2017). Difüzyon hücresinin reseptör hacmi 12 mL ve difüzyon alanı 1.77 cm²’dir. Difüzyon alanı göz önünde bulundurularak nanolif formülasyonlarından 0.5x0.5 cm² parçalar kesilmiştir. Kontrol grubu olarak Kenacort® Orabase merhem (%0.1 TA) kullanılmıştır. Formülasyonların içerik tekdüzeliği sonuçlarından hareketle ortalama etkin madde miktarına göre hesaplı miktar merhem tartılmıştır. Formülasyonlar ve piyasa preparatı için salım çalışmaları dört tekrarlı yapılmıştır.

Salım ortamı sink koşula uygunluk göstermesi için 60:40 PBS (pH 7.4):Etanol olarak belirlenmiştir ve deney süresince 300 rpm hızla karıştırılmıştır. Donör ve reseptör kompartman arasına selüloz diyaliz membran yerleştirilmiş ve 100 µL PBS (pH 6.8) ile membran yüzeyi ıslatıldıktan sonra ortam yarım saat şartlandırılmış ve ardından formülasyonlar yerleştirilerek salım çalışması başlatılmıştır. Belirli aralıklarla (5, 15, 30, 45, 60, 90. dakika; 2, 4, 6, 8, 10, 12 ve 24. saat) 0,5 mL numune alınmış ve her numune alımından sonra hücreler taze ortamla 12 mL’ye tamamlanmıştır. Numuneler 0.22 µm por çapına sahip selüloz asetat membran filtreden süzülüp HPLC kullanılarak analiz edilmiştir.

4.3.6 *Ex vivo* permeabilite çalışması

Formülasyonların *ex vivo* permeabilite çalışması Franz difüzyon hücre sistemi kullanılarak 37 ± 2 °C’de gerçekleştirilmiştir. Difüzyon hücresinin reseptör hacmi 12 mL ve difüzyon alanı 1.77 cm²’dir. Bölüm 4.3.5’teki gibi filmler kesilmiş ve piyasa ürünü kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Formülasyonlar ve piyasa preparatı için permeabilite çalışmaları dört tekrarlı yapılmıştır.

Salım ortamı sink koşula uygunluk göstermesi için 60:40 PBS (pH 7,4):Etanol olarak belirlenmiştir ve deney süresince 300 rpm hızla karıştırılmıştır. Donör ve reseptör kompartman arasına kas, sinir vb. yapılarından temizlenen inek bukkal dokusu yerleştirilmiş ve 100 µL PBS (pH 6,8) ile bukkal doku ıslatıldıktan sonra ortam yarım saat şartlandırılmış ve ardından formülasyonlar yerleştirilerek salım çalışması

başlatılmıştır. Belirli aralıklarla (5, 15, 30, 45, 60, 90. dakika; 2, 4, 6, 8, 10, 12 ve 24. saat) 0.5 mL numune alınmış ve her numune alımından sonra hücreler taze ortamla 12 mL'ye tamamlanmıştır. Numuneler 0.22 µm por çapına sahip selüloz asetat membran filtreden süzölüp HPLC kullanılarak analiz edilmiştir.



5 BULGULAR

5.1 Önformülasyon Çalışmaları

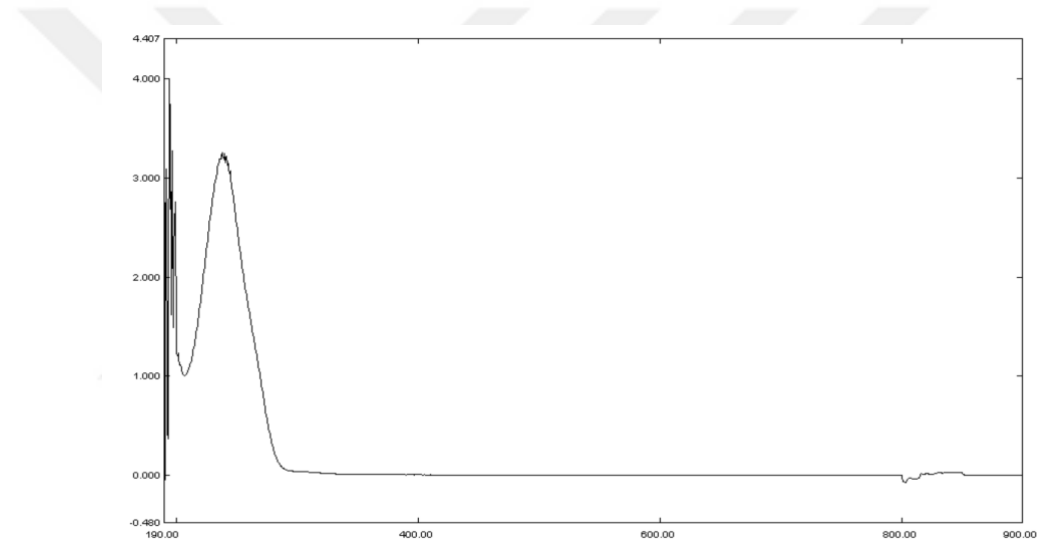
5.1.1 Etkin maddenin spektroskopik analizleri

5.1.1.1 Dalga boyu belirlenmesi

Yapılan spektrum taraması sonucunda analitik yöntem geliştirme çalışmalarında kullanılmak üzere seçilen dalga boyu Şekil 5.1’de görüldüğü üzere 238 nm olarak belirlenmiştir.

Şekil 5.1.

TA'nın spektrum taraması

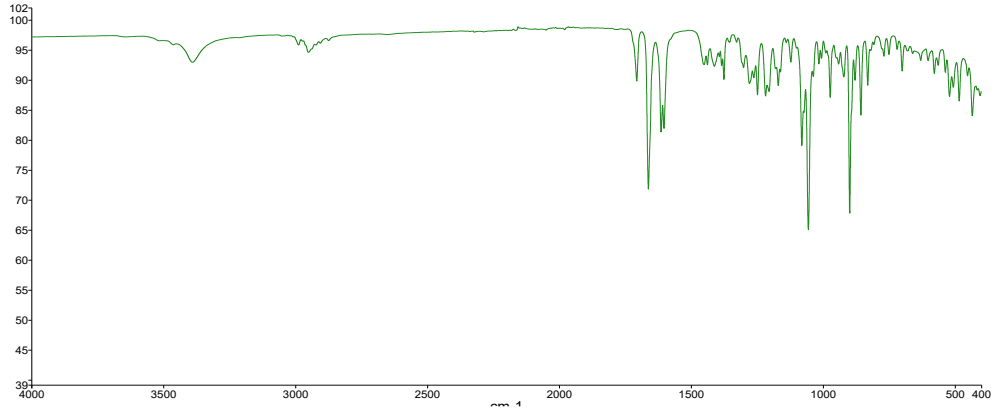


5.1.1.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

Etkin maddenin FT-IR analiz sonucu Şekil 5.2’de gösterilmiştir. 3650–3200 cm^{-1} aralığında, 3000 cm^{-1} altı bölgede, 1000–1300 cm^{-1} aralığında ve yaklaşık 1050 cm^{-1} ’de karakteristik bantlar gözlemlenmiştir.

Şekil 5.2.

TA'nın FT-IR spektrumu

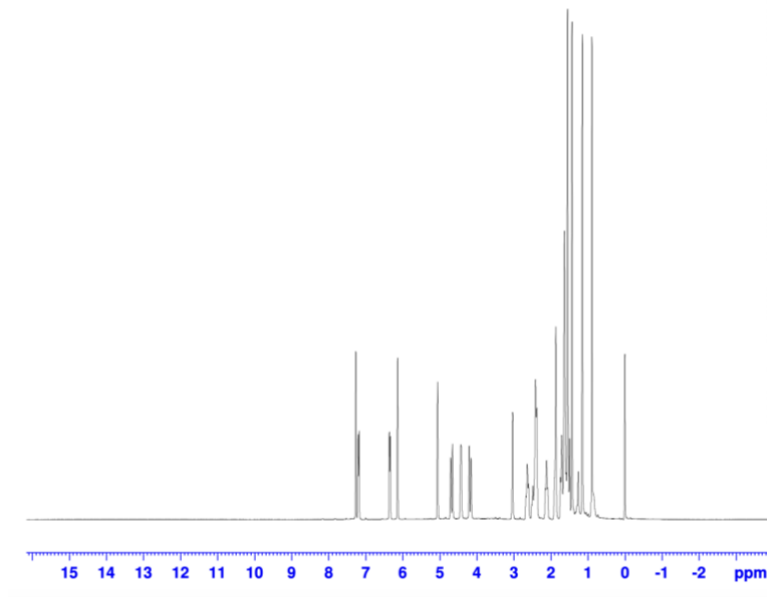


5.1.1.3 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) Analizi

Etkin maddenin NMR analiz sonucu Şekil 5.3'te gösterilmiştir. TA'ya özgü ~4.20 ppm dublet, ~4.40 ppm dublet, ~4.60 ppm dublet, ~5 ppm dublet, ~6.1 ppm singlet, ~6.3 ppm dublet, ~7.2 ppm dublet sinyaller tespit edilmiştir.

Şekil 5.3.

TA'nın NMR analizi



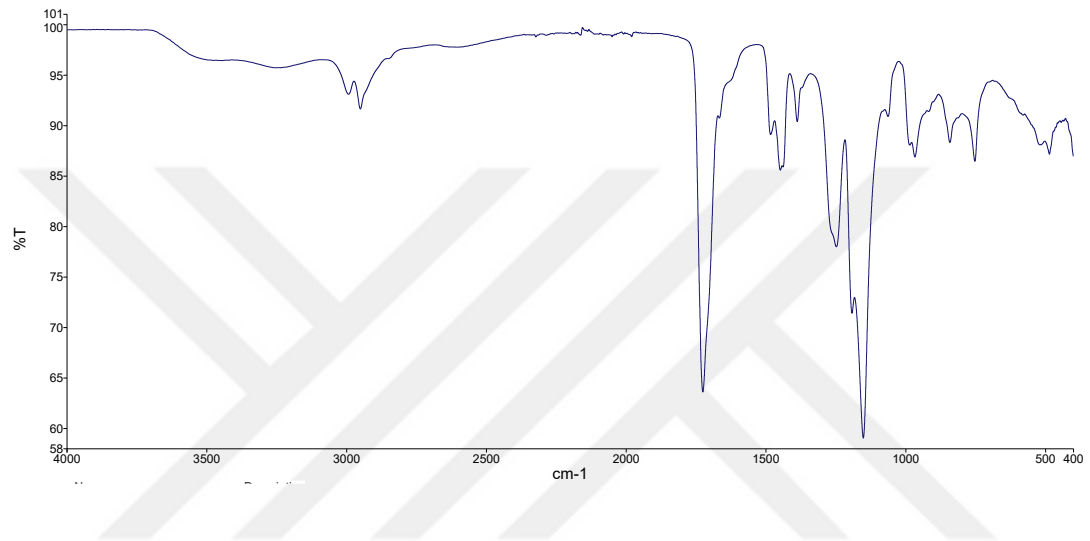
5.1.2 Yardımcı maddelerin spektroskopik analizleri

5.1.2.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi

Formülasyonlarda yardımcı madde olarak kullanılan Eudragit® S 100 ve Eudragit® RL 100 polimerlerine ait FTIR spektrumları Şekil 5.4 ve Şekil 5.5'te gösterilmiştir.

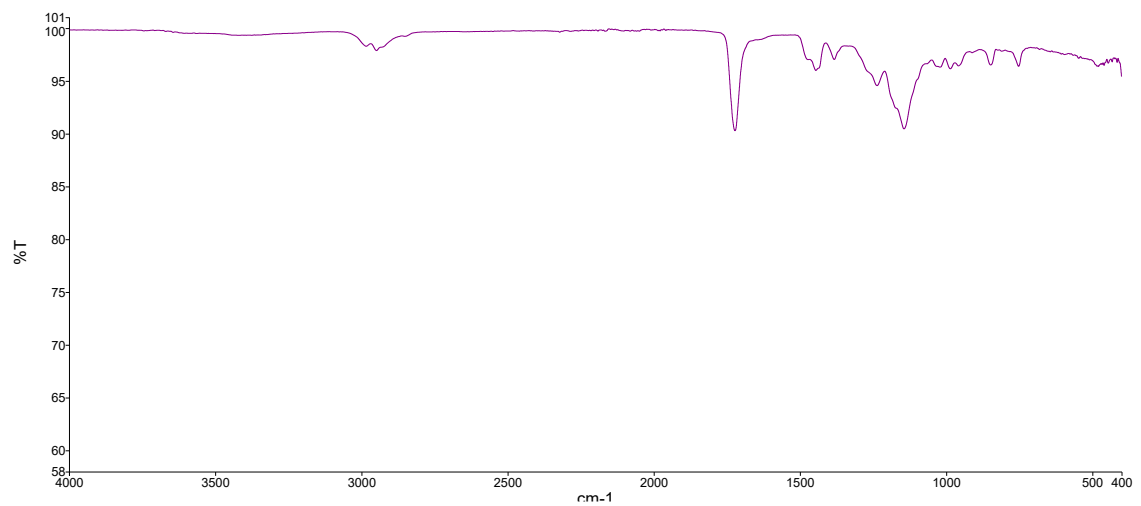
Şekil 5.4.

Eudragit® S 100 FT-IR spektrumu



Şekil 5.5.

Eudragit® RL 100 FT-IR spektrumu

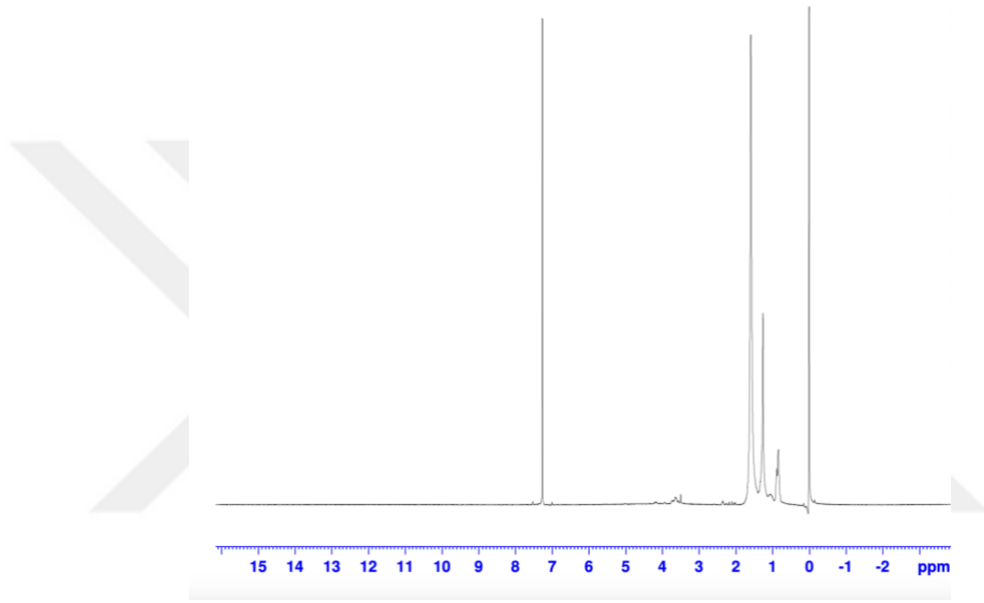


5.1.2.2 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) analizi

Formülasyonlarda yardımcı madde olarak kullanılan Eudragit® S 100 ve Eudragit® RL 100 polimerlerine ait NMR spektrumları Şekil 5.6 ve Şekil 5.7’de gösterilmiştir.

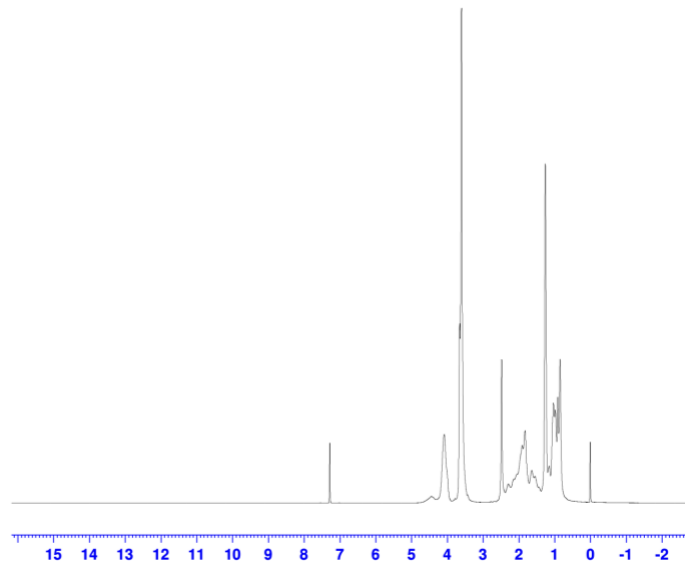
Şekil 5.6.

Eudragit® S 100 NMR spektrumu



Şekil 5.7.

Eudragit® RL 100 NMR spektrumu



5.1.3 Analitik yöntem geliştirme ve validasyonu

5.1.3.1 Doğrusallık

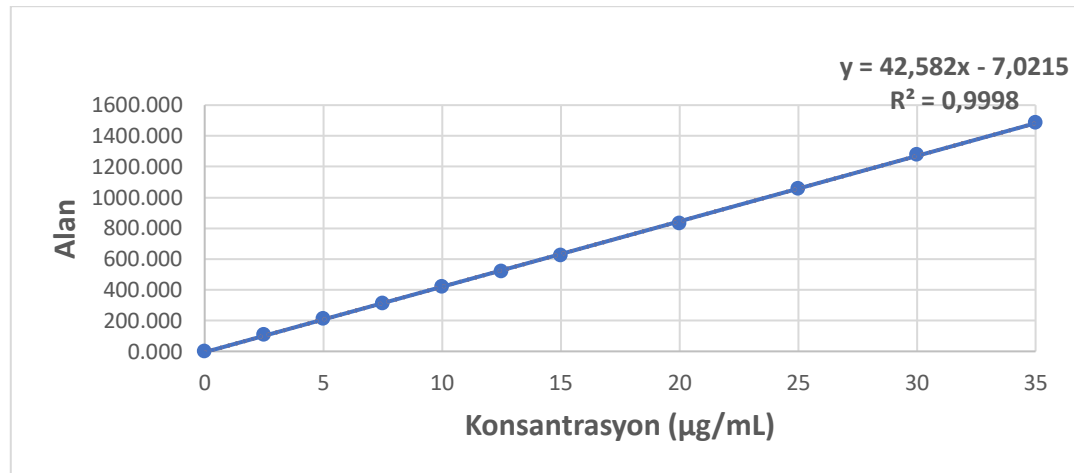
Tablo 5.1.

TA derişime karşı alan değerleri

Konst. (µg/mL)	Seri 1	Seri 2	Seri 3	Seri 4	Seri 5	Seri 6	Alan (Ort.)
2.5	91.8	108.8	114.3	110.8	108.2	103.1	106.167
5	203.3	198	214.5	209.6	215	223.8	210.700
7.5	300.5	302.1	312.5	320.1	325.5	315.7	312.733
10	416.9	430	415.7	412.7	413.3	435.8	420.733
12.5	514.2	514.6	524.2	518.1	525.9	527.4	520.733
15	616.3	613.3	625.1	625.5	625.9	629.2	622.550
20	851.2	815.1	844.2	827.6	817.7	835.3	831.850
25	1055.5	1066.8	1052.5	104.3	1058.3	1071.3	1058.450
30	1270.5	1287.6	1285.2	1281.3	1285.3	1267.7	1279.600
35	1518.0	1424.0	1516.5	1468.9	1495.5	1492.6	1485.917

Şekil 5.8.

TA derişime karşı alan değerleri ve doğrusallık eğrisi



5.1.3.2 Doğruluk (Geri elde edilebilirlik)

Tablo 5.2.

Doğruluk sonuçları

K. (µg/mL)	Alan Değeri	Bulunan K. (µg/mL)	Geri Elde Ed. (%)
2.5	97.5	2.455	98.18
2.5	97.6	2.457	98.28
2.5	97.3	2.450	98.00
2.5	97.0	2.443	97.71
2.5	97.1	2.445	97.81
2.5	96.4	2.429	97.15
		Ort.	97.85
		SS	0.41
		VK	0.42
20	847.2	20.061	100.30
20	846.4	20.042	100.21
20	847.6	20.070	100.35
20	848.0	20.079	100.40
20	847.6	20.070	100.35
20	847.9	20.077	100.39
		Ort.	100.33
		SS	0.07
		VK	0.07
35	1517.6	35.804	102.30
35	1501.3	35.422	101.20
35	1505.2	35.513	101.47
35	1504.1	35.487	101.39
35	1505.1	35.511	101.46
35	1501.9	35.436	101.24
		Ort.	101.51
		SS	0.40
		VK	0.39

5.1.3.3 Kesinlik (Tekrar edilebilirlik & Tekrar elde edilebilirlik)

Tablo 5.3.

Kesinlik sonuçları

Örnek No	Alan Değeri
1	843.3
2	844.6
3	847.2
4	846.4
5	847.6
6	848.0
7	850.1
8	844.9
9	847.6
10	847.9
Ort.	846.76
SS	2.00
VK	0.24

Tablo 5.4.

Kesinlik sonuçları (Tekrar elde edilebilirlik)

1. Analist		2. Analist	
Örnek No	Alan Değeri	Örnek No	Alan Değeri
25-N-1	1038.9	25-T-1	1042.2
25-N-2	1068.3	25-T-2	1051.3
25-N-3	1060.7	25-T-3	1057.4
25-N-4	1066.2	25-T-4	1049.6
25-N-5	1039.8	25-T-5	1042.6
25-N-6	1049.3	25-T-6	1059.2
Ort.	1053.9	Ort.	1050.4
SS	11.90	SS	6.53
VK	1.13	VK	0.62

Tablo 5.5.

Keskinlik sonuçları (Tekrar edilebilirlik)

1. gün			2. gün			3. gün		
Numune No	Alan	Pratik kons. (µg/mL)	Numune No	Alan	Pratik kons. (µg/mL)	Numune No	Alan	Pratik kons. (µg/mL)
1	428.6	10.230	1	427.5	10.204	1	420.4	10.038
2	426.5	10.181	2	429.3	10.247	2	420.9	10.049
3	427.9	10.214	3	428.0	10.216	3	423.2	10.103
4	427.1	10.195	4	426.9	10.190	4	423.3	10.106
5	426.9	10.190	5	428.9	10.237	5	423.3	10.106
6	428.1	10.218	6	428.6	10.230	6	423.9	10.120
7	427.2	10.197	7	427	10.193	7	423.9	10.120
8	427.5	10.204	8	428.3	10.223	8	424.8	10.141
9	426.6	10.183	9	426.4	10.179	9	423.6	10.113
10	428.1	10.218	10	428.8	10.235	10	423.7	10.115
Ort.		10.203	Ort.		10.215	Ort.		10.101
SS		0.020	SS		0.020	SS		0.030
VK		0.160	VK		0.220	VK		0.320

5.1.3.4 Dayanıklılık

Tablo 5.6.

Dayanıklılık sonuçları

Zaman	Değişim (µg/mL)
0. dk	19.969
15. dk	20.000
30. dk	20.178
60. dk	20.070
120. dk	20.077
24. s	20.202
48. s	20.399
Ort.	20.128
SS	0.136
VK	0.67

5.1.3.5 Duyarlılık (LOD & LOQ)

Tablo 5.7.

Duyarlılık sonuçları

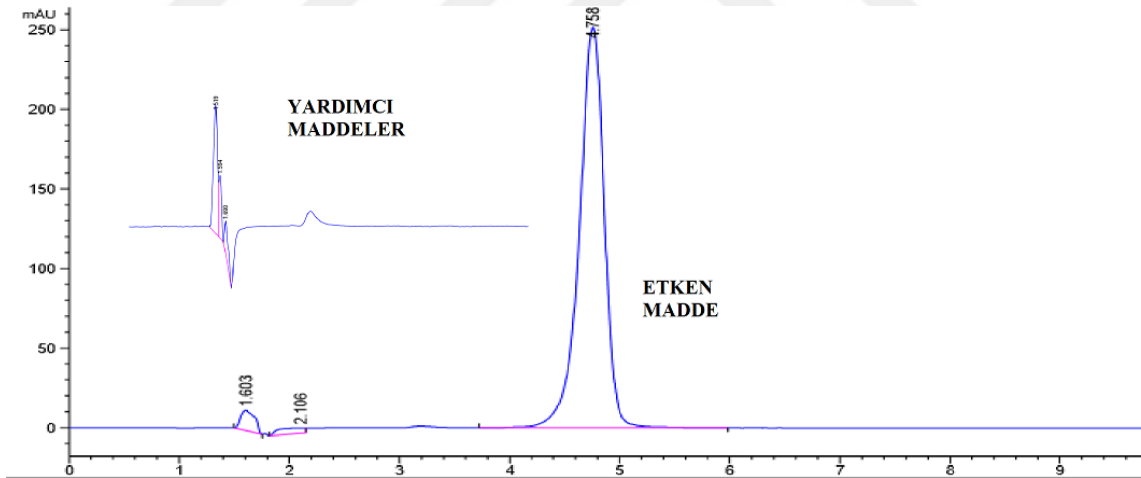
Sınır	Derişim (µg/mL)
LOD	0.060 ± 0.013
LOQ	0.181 ± 0.040

5.1.3.6 Seçicilik/özgünlük

Saf etkin maddenin ve yardımcı maddelerin fiziksel karışımının HPLC kromatogramları Şekil 5.9'da gösterilmiştir.

Şekil 5.9.

Seçicilik çalışmasıyla ilgili etkin maddeye ait kromotagram

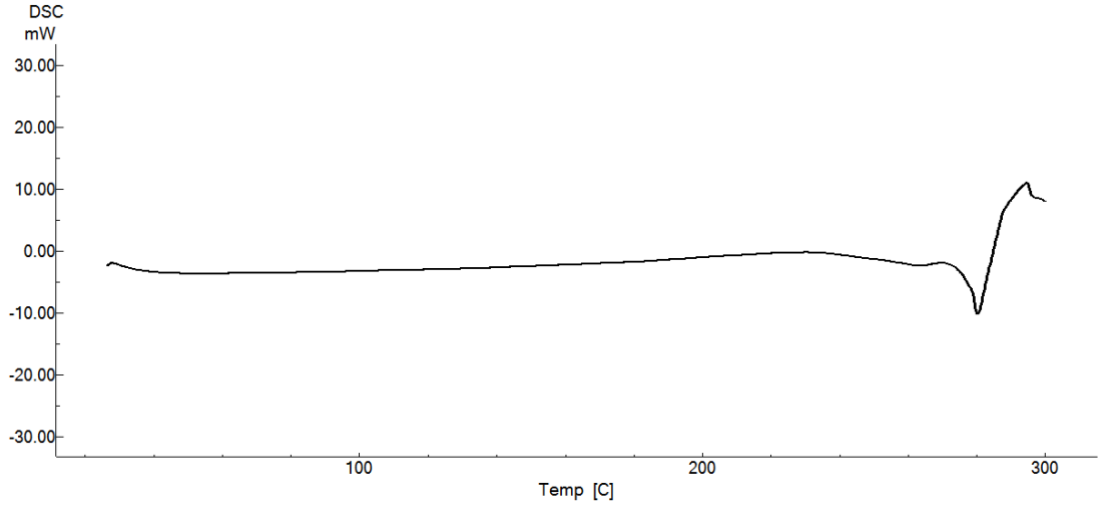


5.1.4 Termal analizler

Etkin maddenin DSC termogramı Şekil 5.10'da gösterilmiştir.

Şekil 5.10.

TA'nın DSC termogramı



5.1.5 Çözünürlük

TA'nın farklı çözücülerdeki çözünürlükleri n=3 olarak Bölüm 4.1.5'te anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. Sonuçların ortalaması ve standart sapması Tablo 5.8'de yer almaktadır.

Tablo 5.8.

TA çözünürlük değerleri

Çözücü	Çözünürlük (mg/mL)
Etanol	1.1600 ± 0.0007
Metanol	2.5900 ± 0.0026
DMF	254 ± 0.0007
Distile su	0.0142 ± 0.0002
PBS (pH 6.8)	0.0147 ± 0.0004
PBS (pH 7.4)	0.0155 ± 0.0010

5.2 Formülasyon Çalışmaları

5.2.1 Çözeltilerin hazırlanması ve yöntem parametreleri belirlenmesi

Elektroegirme çözeltileri Tablo 5.9 ve 5.10’da verilen oranlarda ve karışma hızında hazırlanmıştır. Hesaplı miktar polimer 20 mL hacme sahip vida kapaklı cam viallere alınmış ve manyetik karıştırıcıda 150 rpm hızda karıştırken çözücüler ilave edilerek karışma işlemi daha kolay sağlanmıştır. Çözünmenin zor olduğu gözlenen çözeltiler daha yüksek karıştırma hızında karıştırmaya alınmıştır.

Her iki polimer için de hazırlanan çözeltiler 24 saat boyunca sıcaklık uygulanmadan karışmaya bırakılmıştır. Eudragit® S 100 için ‘E S’, Eudragit® RL 100 için ‘E RL’ kodu kullanılmıştır.

Tablo 5.9.

Eudragit® S 100 ile hazırlanan çözeltilerin içeriği

Formülasyon Kodu	EtOH (mL)	DMF (mL)	Polimer Miktarı (g)	Karışma Hızı (rpm)
E S 10	5	5	1.00	500
E S 12.5	5	5	1.25	500
E S 15	5	5	1.50	500
E S 17.5	5	5	1.75	750
E S 20	5	5	2.00	750
E S 22.5	5	5	2.25	800
E S 25	5	5	2.50	800
E S 27.5	5	5	2.75	1000
E S 30	5	5	3.00	1000

Tablo 5.10.

Eudragit® RL 100 ile hazırlanan çözeltilerin içeriği

Formülasyon Kodu	EtOH (mL)	DMF (mL)	Polimer Miktarı (g)	Karışma Hızı (rpm)
E RL 10	7	3	1.00	300
E RL 12.5	7	3	1.25	300
E RL 15	7	3	1.50	300
E RL 17.5	7	3	1.75	500
E RL 20	7	3	2.00	500
E RL 22.5	7	3	2.25	500
E RL 25	7	3	2.50	650
E RL 27.5	7	3	2.75	650
E RL 30	7	3	3.00	650
E RL 32.5	7	3	3.25	650
E RL 35	7	3	3.50	650

24 saat sonunda çözeltilerin görünüşleri gözlenmiş ve uygun olduğu belirlenen çözeltiler yöntem parametrelerinin belirlenmesi için eğrilmiştir. Çözeltiler şırıngaya aktarılmış ve poliüretan boru ile cihaza yerleştirilmiştir. Yapılan ön denemelerde levhada lif oluşumu gözlenen tüm numuneler SEM ile incelenmiş, boncuk yapısı gözlenmeyen formülasyonlar arasından eğrilme esnasında gözle görülür ve kesintisiz Taylor konisi oluşumu gösteren formülasyonlar belirlenerek içerik tekdüzeliği çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Gözlem sonuçları Tablo 5.11 ve 5.12’de verilmiş; SEM görüntüleri Bölüm 5.3.1’de gösterilmiştir. Eğrilme işlemlerinin tamamında iğne çapı 15 G nozül kullanılmış; akış hızı, voltaj ve toplayıcı levha/nozül arası mesafe ayarlanmıştır. Toplayıcı levha tüm çalışmalarda 5 mm/sn hızda hareket ettirilmiştir.

Tablo 5.11.

Eudragit® S 100 ile hazırlanan çözeltilerin değerlendirilmesi

Formülasyon Kodu	Çözelti Görünümü	Çözeltilerin Eğrilme Süreci	SEM incelemesi
E S 10	Şeffaf görünüm	Levhada lif oluşumu gözlemlendi, ancak jet oluşumu devamlılık göstermedi	Boncuk yapısı var. Lif oluşumu çok az
E S 12.5			Boncuk yapısı var. Lif oluşumu az
E S 15			Lif oluşumu çok yoğun. Boncuk çok az
E S 17.5		Levhada lif oluşumu gözlemlendi.	Lif oluşumu çok yoğun.
E S 20		Düzenli ve devamlılık gösteren jet oluşumu görüldü	Boncuk gözlemlenmedi
E S 22.5		Jet oluşumu gözlemlenmedi. İğne ucunda tıkanma/donma meydana geldi	Lif oluşumu çok yoğun. Boncuk gözlemlenmedi
E S 25			SEM görüntüsü yok
E S 27.5	Çözünme gerçekleşmedi	Çözünme gerçekleşmediği için eğrilemedi	
E S 30			

Tablo 5.12.

Eudragit® RL 100 ile hazırlanan çözeltilerin değerlendirilmesi

Formülasyon Kodu	Çözelti Görünümü	Çözeltilerin Eğrilme Süreci	SEM incelemesi
E RL 10	Şeffaf görünüm		
E RL 12.5		Levhada lif oluşumu gözlemlendi, ancak jet oluşumu devamlılık göstermedi	Lif oluşumu gözlemlenmedi.
E RL 15			Küre yapısı mevcut
E RL 17.5			
E RL 20			
E RL 22.5			

E RL 25		Lif oluşumu çok az.
	Levhada lif oluşumu gözlemlendi.	Boncuk fazla
E RL 27.5	Düzenli ve devamlılık gösteren jet oluşumu görüldü	Lif oluşumu çok az.
		Boncuk fazla
E RL 30		Lif oluşumu çok yoğun.
	Şeffaf görünüm	Boncuk az
E RL 32.5		Boncuk gözlenmedi
	İğne ucunda tıkanma/donma meydana geldi	
E RL 35		SEM görüntüsü yok

Sonuçlardan hareketle içerik tekdüzeliği çalışmaları için E S 15; 17.5; 20 ve E RL 32.5 seçilmiştir. Yöntem parametreleri seçilen formülasyonlar için optimize edilmiş ve her üretim bu parametreler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Parametreler Tablo 5.13'te gösterilmiştir.

Tablo 5.13.

Elektroegirme yöntem parametreleri

	Mesafe (cm)	Akış Hızı (mL)	Voltaj (kV)	Nozül çapı (G)
E S 15/17.5/20	15	1	16	15
E RL 32.5	15	1	16	15

5.2.2 İçerik tekdüzeliği çalışmaları

İçerik tekdüzeliği çalışmaları için seçilen formülasyonlara polimerin %20 oranında TA eklenmiştir. Nanolif formülasyonlarının toplayıcı levha yüzeyinden düzgün, homojen bir biçimde alınabilir ve kullanılabilir yapıya sahip olması göz önünde bulundurularak analizlerin gerçekleştirileceği alan belirlenmiş, bu alandan 2x2 cm² parçalar numaralandırılmış ve analizler gerçekleştirilmiştir. Numaralandırma Görsel 5.1.'de gösterilmiştir.

Görsel 5.1.

Nanoliflerin numaralandırılması

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
25	26	26	28	29	30
31	32	33	34	35	36

Toplayıcı levhanın yatay yöndeki gidiş/geliş hızının 4 cm²'deki TA miktarını değiştireceğinden tüm parametreler Tablo 5.13'teki gibi ayarlanmış ardından toplayıcı levhanın salınım mesafesi en düşük, ortalama ve en yüksek ayar seçilerek (30 mm, 60 mm, 80 mm) aynı oranda etkin madde yüklenen çözeltiler eğrilmiştir. Elde edilen nanoliflerden seçilen parçaların analiz sonuçları Tablo 5.14'te gösterilmiştir.

Tablo 5.14.

İçerik tekdüzeliği analizi sonuçları

Formülasyon	TA Miktarı (mg/4 cm ²)
E S 15 30 mm	1.663 ± 0.518
E S 17.5 30 mm	1.573 ± 0.194
E S 20 30 mm	2.075 ± 0.471
E RL 32.5 30 mm	2.712 ± 0.578

E S 20 60 mm	1.656 ± 0.098
E S 17.5 80 mm	1.391 ± 0.418
E S 20 80 mm	1.110 ± 0.198
E RL 32.5 80 mm	2.430 ± 0.682

İçerik tekdüzeliği sonuçlarından hareketle TA miktarlarının elde edilen nanolif formülasyonlarında piyasa preparatına yakın olması sebebiyle farklı levha hızlarında elde edilen nanolif formülasyonlarının tekstür profili analizi sonuçlarına göre ideal formülasyonlar belirlenmiştir. Tekstür profili analizi sonuçları Tablo 5.17’de gösterilmiştir. İdeal olarak belirlenen E S 20 60 mm ve E RL 32.5 60 mm formüllerinden 15 farklı parça analiz edilerek TA miktarı belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 5.15’te verilmiştir.

Tablo 5.15.

İdeal formülasyonların içerik tekdüzeliği analizi sonuçları

Formülasyon	TA Miktarı (mg/4 cm ²)
E S 20 60 mm	1.333 ± 0.594
E RL 32.5 60 mm	1.969 ± 1.000

5.3 Karakterizasyon Çalışmaları

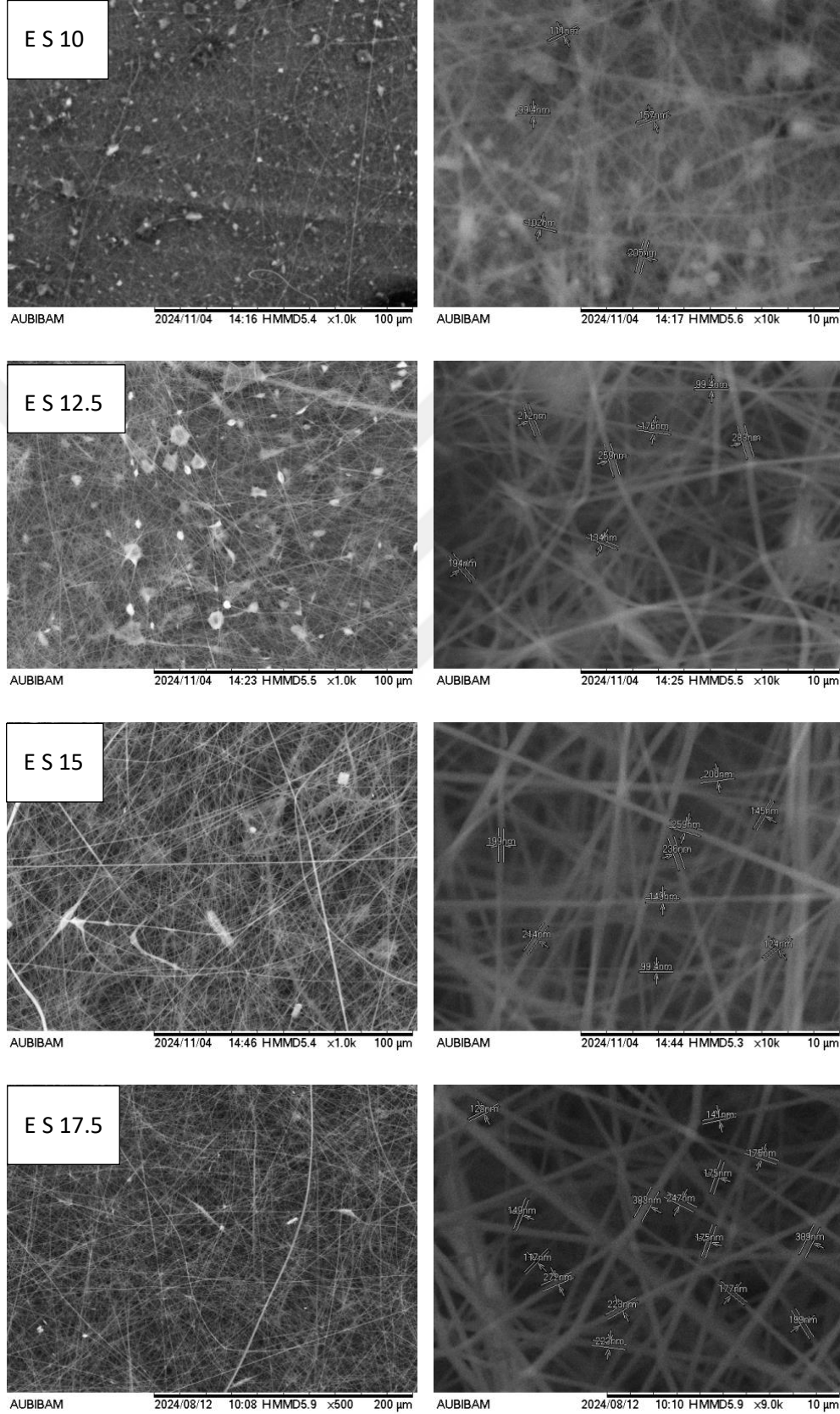
5.3.1 Mikroskopik analizler

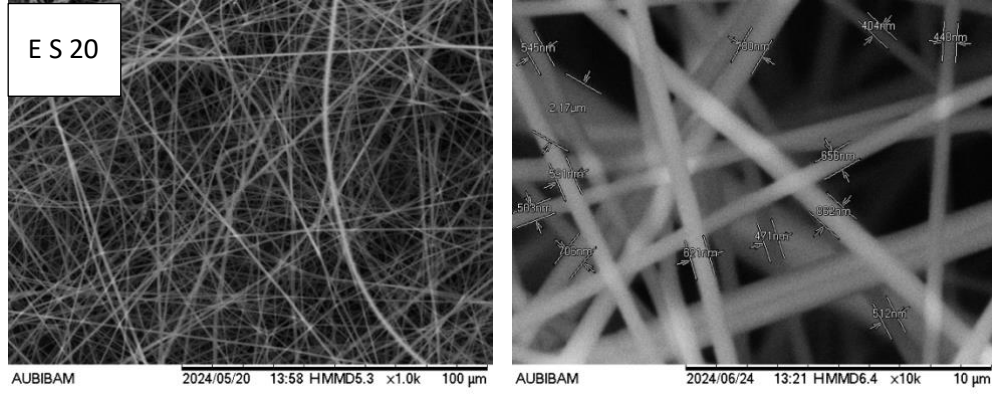
5.3.1.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Bölüm 5.2.1’de anlatılan SEM görüntüsü incelenebilen örneklerin görüntüleri Eudragit® S 100 için Görsel 5.2’de, Eudragit® RL 100 için Görsel 5.3’te verilmiştir.

Görsel 5.2.

Eudragit® S 100 ile hazırlanan nanoliflerin SEM görüntüleri



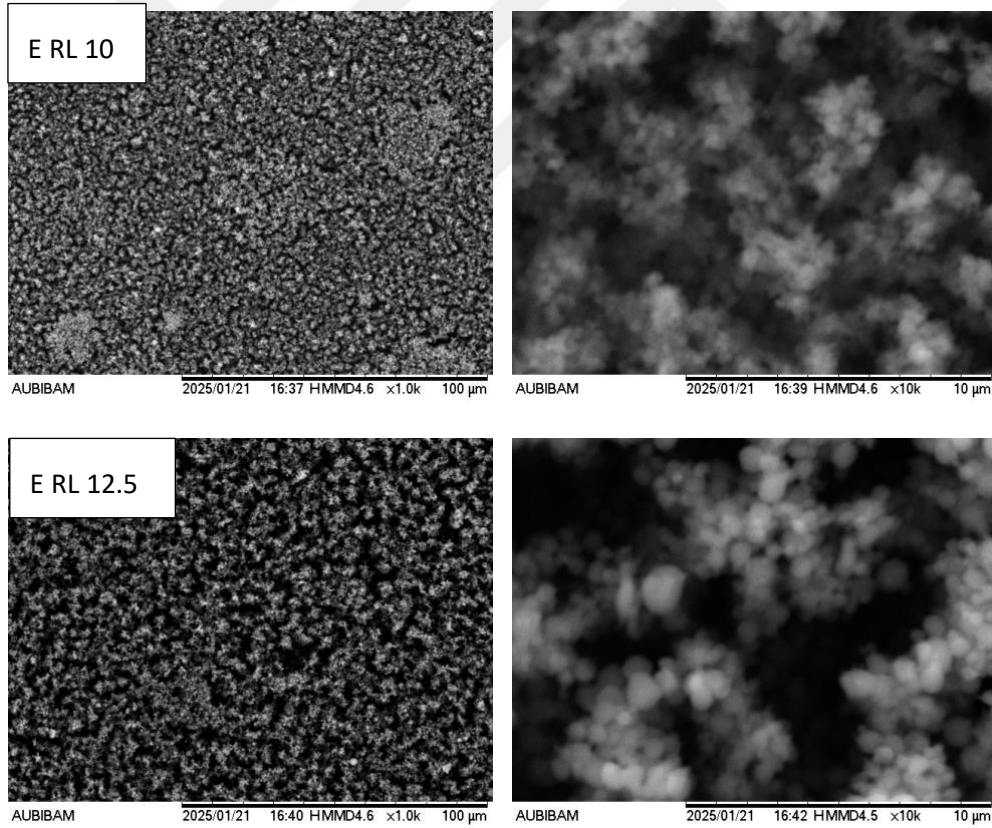


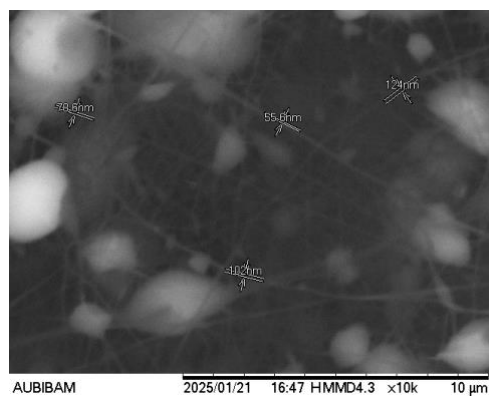
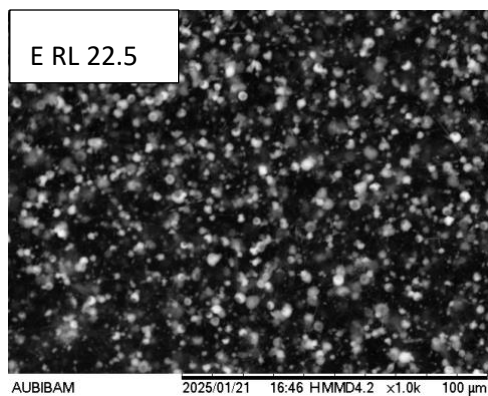
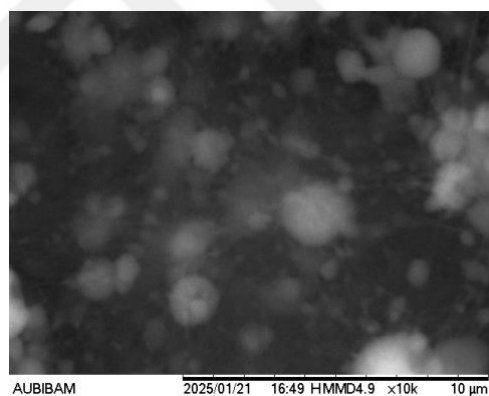
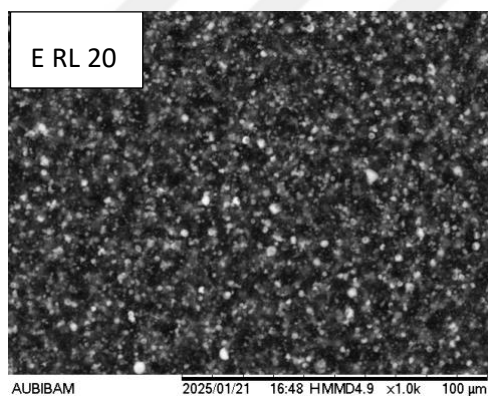
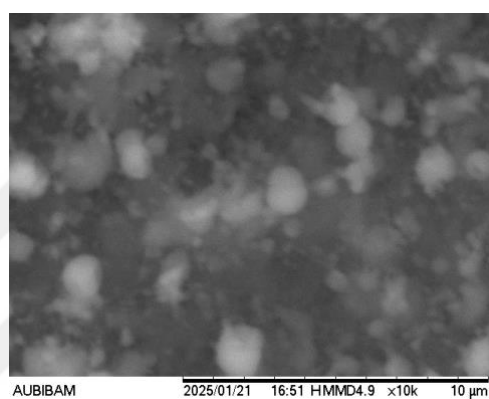
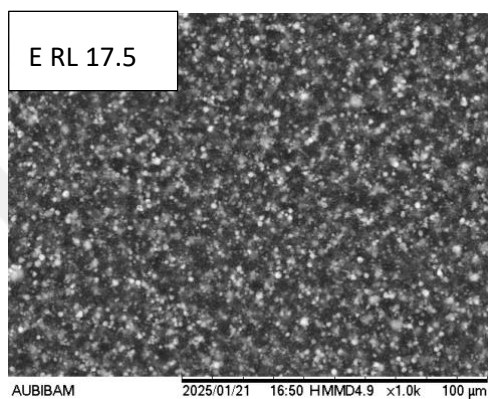
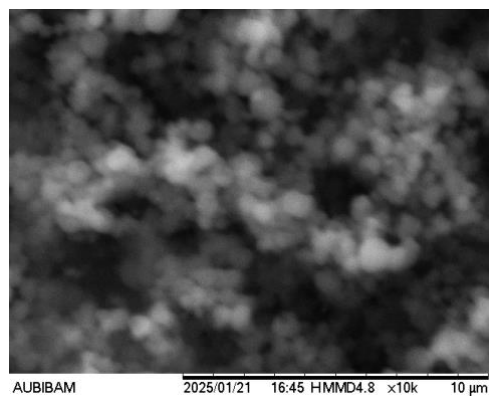
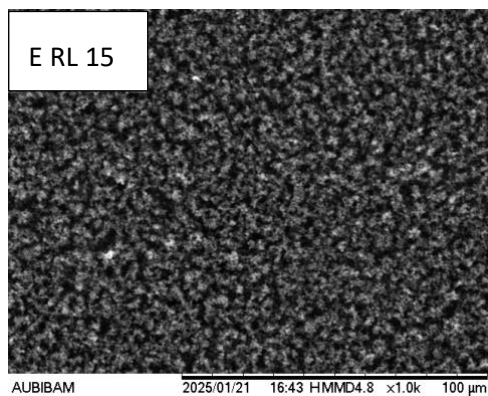
Görsel 5.2. (devamı)

Eudragit® S 100 ile hazırlanan nanoliflerin SEM görüntüleri

Görsel 5.3.

Eudragit® RL 100 ile hazırlanan nanoliflerin SEM görüntüleri

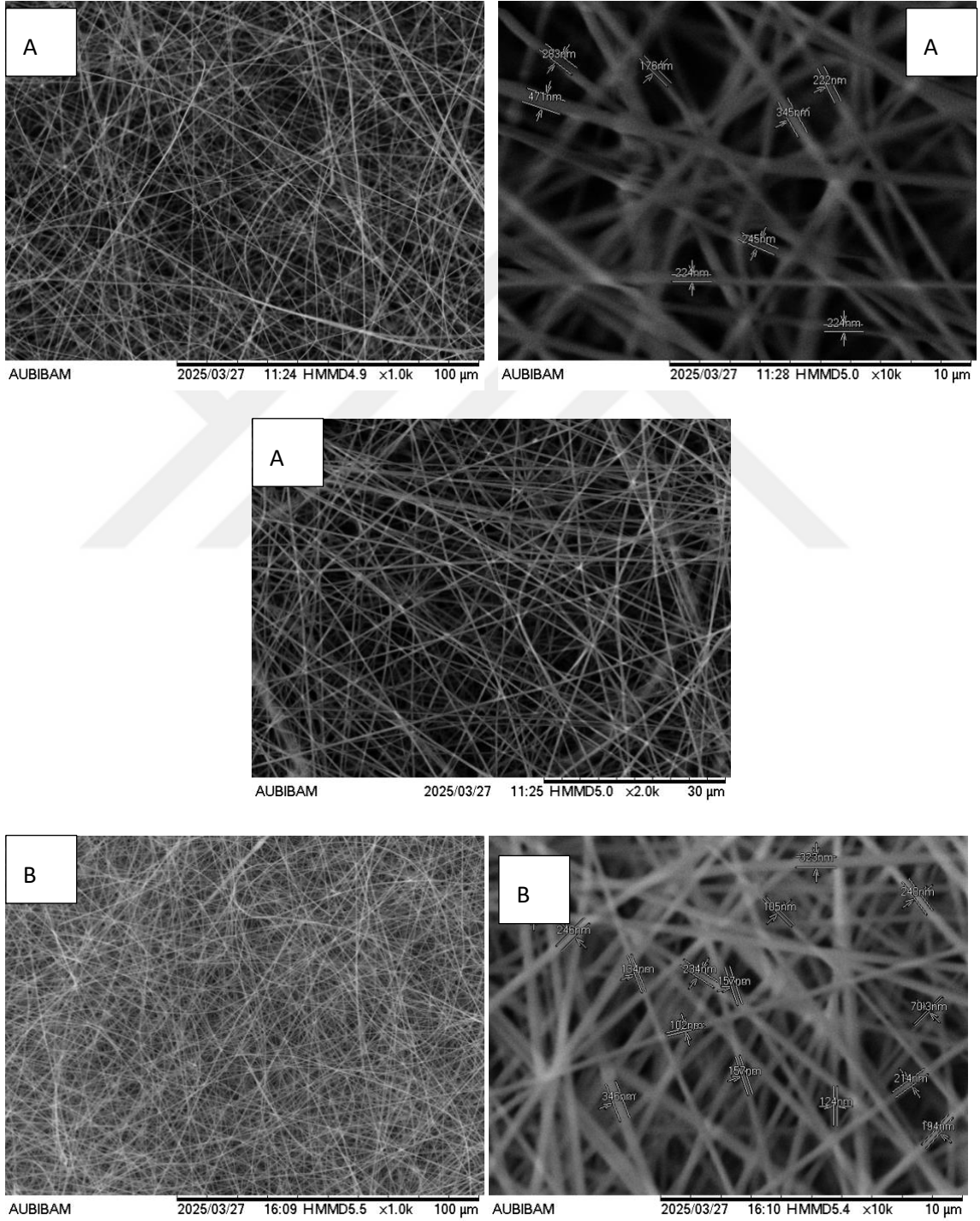


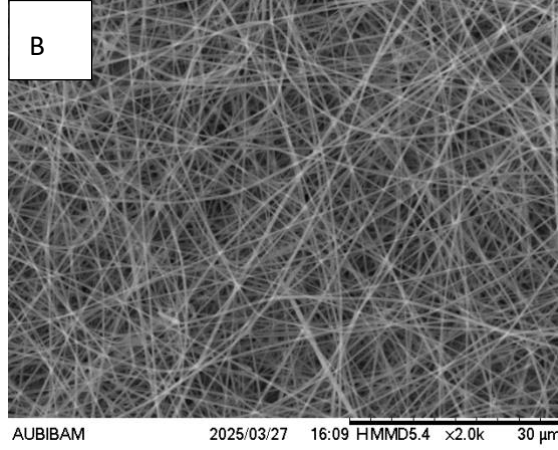


İçerik tekdüzeliği ve mekanik özelliklere göre ideal formülasyon seçilen E S 20 60 mm ve E RL 32.5 60 mm nanoliflerin farklı büyütmelerde alınan görüntüleri Görsel 5.4'te verilmiştir.

Görsel 5.4.

E S 20 60 mm (A) ve E RL 32.5 60 mm (B) SEM görüntüleri





Görsel 5.4. (devamı)

E S 20 60 mm (A) ve E RL 32.5 60 mm (B) SEM görüntüleri

5.3.1.2 Lif çapının belirlenmesi

E S 20 60 mm ve E RL 32.5 60 mm nanoliflerin SEM görüntülemesinde 10kx büyütme uygulanarak 15 farklı lif çapı ölçülerek ortalaması alınmıştır. Sonuçlar Tablo 5.16’da gösterilmiştir.

Tablo 5.16.

İdeal formülasyonların ortalama lif çapları

Formülasyon	Ortalama Lif Çapı (nm)
E S 20 60 mm	258.750 ± 83.208
E RL 32.5 60 mm	191.887 ± 80.677

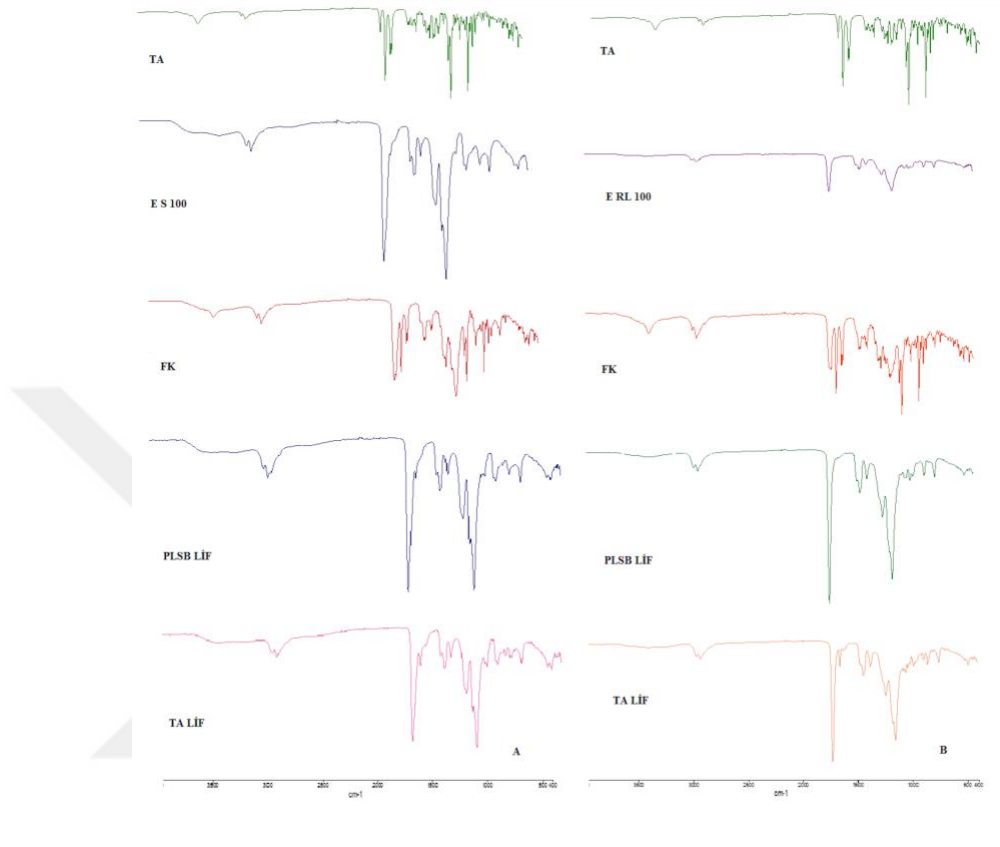
5.3.2 Spektroskopik analizler

5.3.2.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi

FTIR spektrumları; etkin madde, polimer, fiziksel karışım, etkin madde içeren ve içermeyen formülasyonlar şeklinde her iki formülasyon için de karşılaştırmalı olarak Şekil 5.11’de gösterilmiştir.

Şekil 5.11.

FTIR spektrumları (A: E S 100 60 mm, B: E RL 100 60 mm)

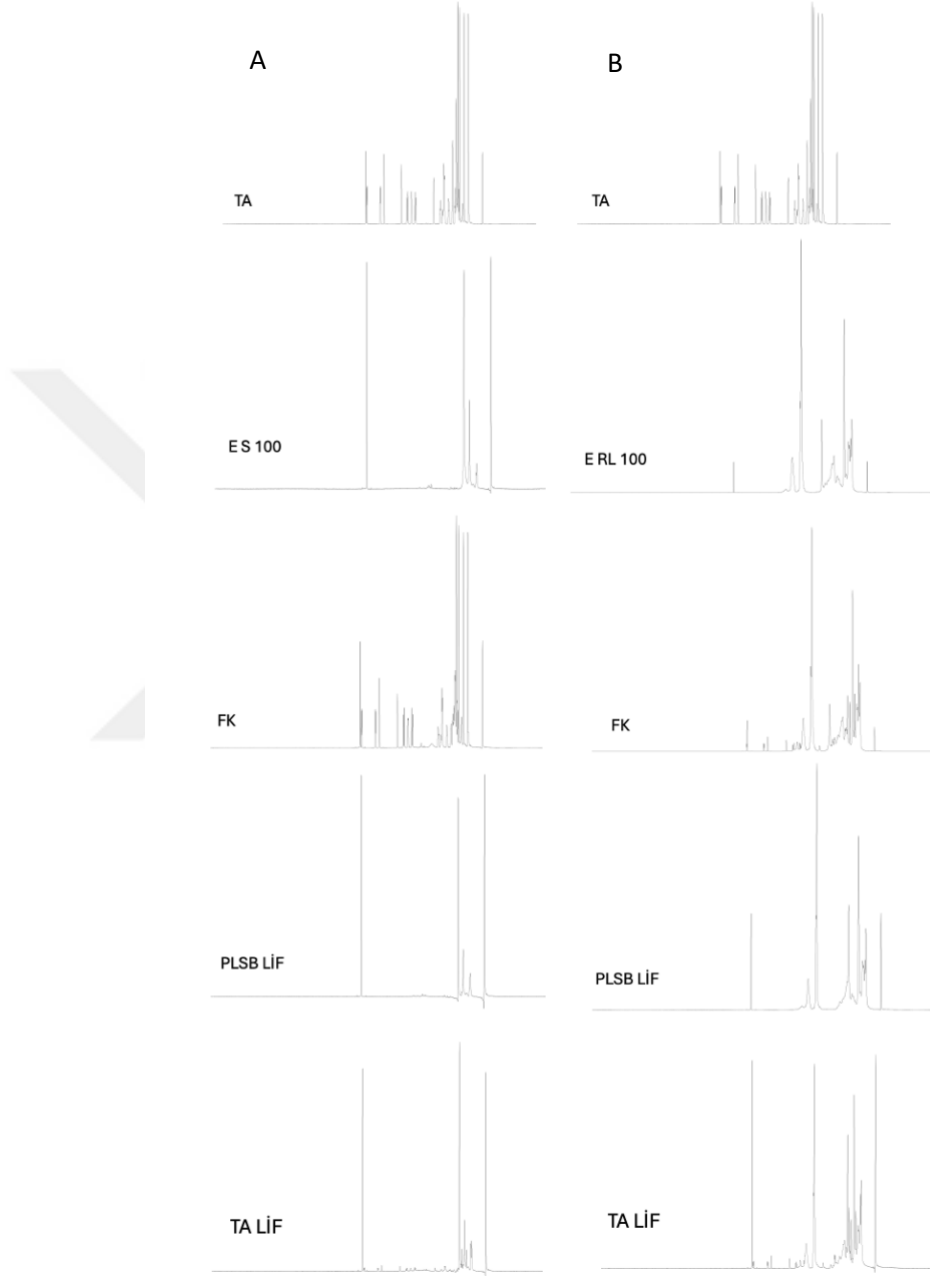


5.3.2.2 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) analizi

¹ H-NMR analizleri; etkin madde, polimer, fiziksel karışım, etkin madde içeren ve içermeyen formülasyonlar şeklinde her iki formülasyon için de karşılaştırmalı olarak Şekil 5.12’de gösterilmiştir.

Şekil 5.12.

NMR spektrumları (A: E S 100 60 mm, B: E RL 100 60 mm)

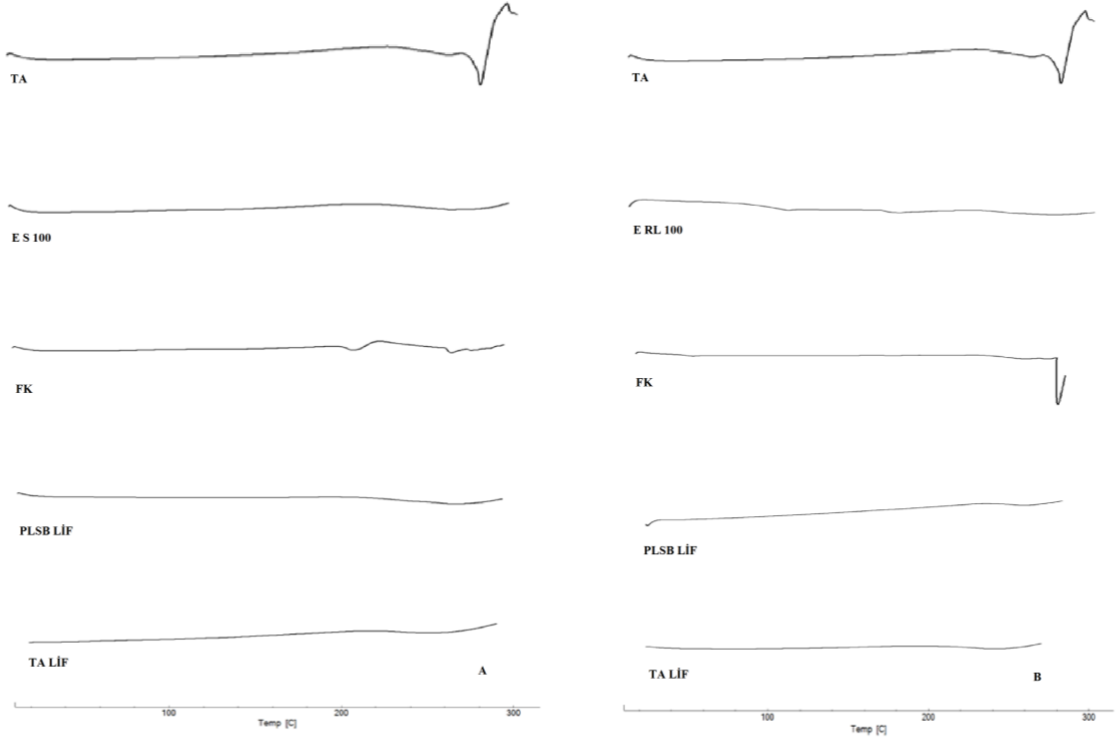


5.3.3 Termal analizler

Termal analizler; etkin madde, polimer, fiziksel karışım, etkin madde içeren ve içermeyen formülasyonlar şeklinde her iki formülasyon için de karşılaştırmalı olarak Şekil 5.13'te gösterilmiştir.

Şekil 5.13.

DSC termogramları (A: E S 100 60 mm, B: E RL 100 60 mm)



5.3.4 Mekanik özelliklerin belirlenmesi

İdeal formülasyonların seçilebilmesi için her iki polimerin farklı levha hızı ile elde edilen nanolif formülasyonlarının tekstür profil analizi gerçekleştirilmiştir. Formülasyonların tekstür profil analiz sonuçları Tablo 5.17’de ve ideal formülasyonların test süresince göstermiş olduğu değişiklikler Şekil 5.14’te gösterilmiştir.

Tablo 5.17.

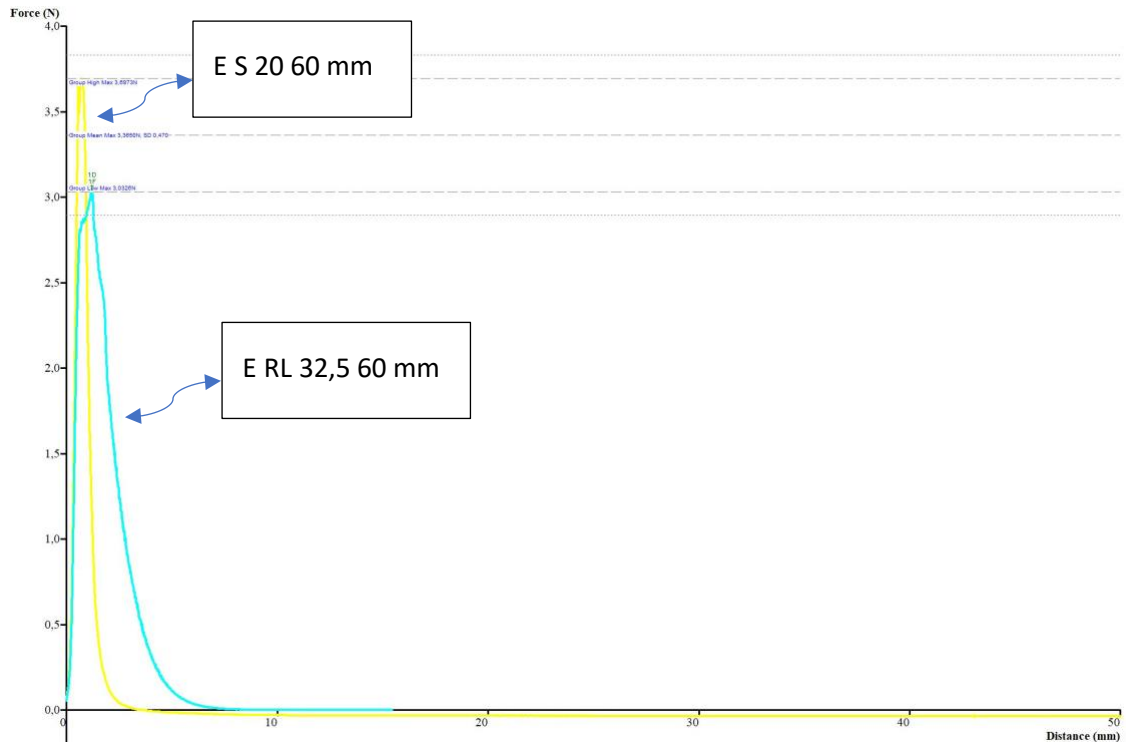
Formülasyonların tekstür profili analiz sonuçları

Formülasyon	Çekme Mukavemeti (N)	Kopma uzaması (mm)
E S 20 30 mm	$0.743 \pm 0,279$	$1.403 \pm 0,757$
E S 20 60 mm	3.745 ± 1.510	0.611 ± 0.113
E S 20 80 mm	0.705 ± 0.709	0.694 ± 0.425

E RL 32.5 30 mm	1.911 ± 1.171	0.631 ± 0.272
E RL 32.5 60 mm	3.224 ± 1.414	0.892 ± 0.472
E RL 32.5 80 mm	1.136 ± 0.684	1.308 ± 0.926

Şekil 5.14.

İdeal formülasyonların tekstür profili analiz sonuçları



5.3.5 *İn vitro* salım çalışması

İdeal formülasyonlar ve piyasa preparatı Kenacort® Orabase merhem ile gerçekleştirilen salım çalışmasının sonuçları Şekil 5.15 ve Şekil 5.16’da gösterilmiştir. İlk 4 saat içerisinde sık numune alımı olması sebebiyle 0-4 saatlik grafik Şekil 5.16’da, 0-24 saatlik grafik Şekil 5.15’te olmak üzere iki ayrı grafik olarak gösterilmiştir. Salım kinetiklerine uyumlulukları DDSolver programı kullanılarak hesaplanmış, matematiksel modellemelere göre sonuçlar Tablo 5.18’de gösterilmiştir.

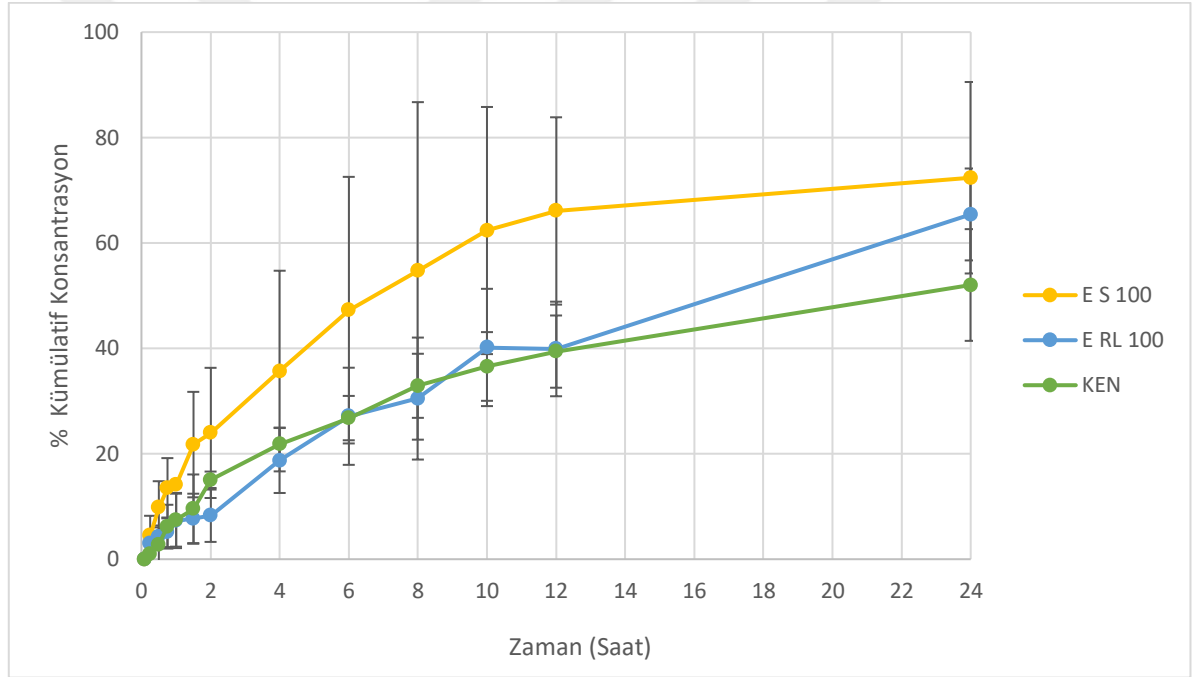
Tablo 5.18.

İdeal formülasyonların ve piyasa preparatının matematiksel modellemeleri

	Sıfıncı Derece			Birinci Derece			Higuchi		
	E S 100	E RL 100	KEN	E S100	E RL 100	KEN	E S 100	E RL 100	KEN
r ²	0,539	0,9212	0,761	0,9217	0,9882	0,893	0,9513	0,9353	0,9698
AIC	108,0309	78,7133	89,2002	84,9955	54,0214	78,7468	78,8342	76,1508	62,29
k	4,3724	3,1496	2,813	0,1061	0,0453	0,0369	17,3991	11,6142	13,2785
	Hixson-Crowell			Korsmeyer-Peppas			Baker-Lonsdale		
	E S 100	E RL 100	KEN	E S100	E RL 100	KEN	E S 100	E RL 100	KEN
r ²	0,8718	0,9763	0,8599	0,8855	0,9904	0,783	0,9607	0,8008	0,9542
AIC	91,4179	63,0841	82,2543	91,9503	53,3557	89,9376	76,0332	90,7683	67,7179
k	0,0298	0,0133	0,0111	14,4015	6,7684	5,8489	0,0067	0,0042	0,0026
n				0,6114	0,7163	0,8145			

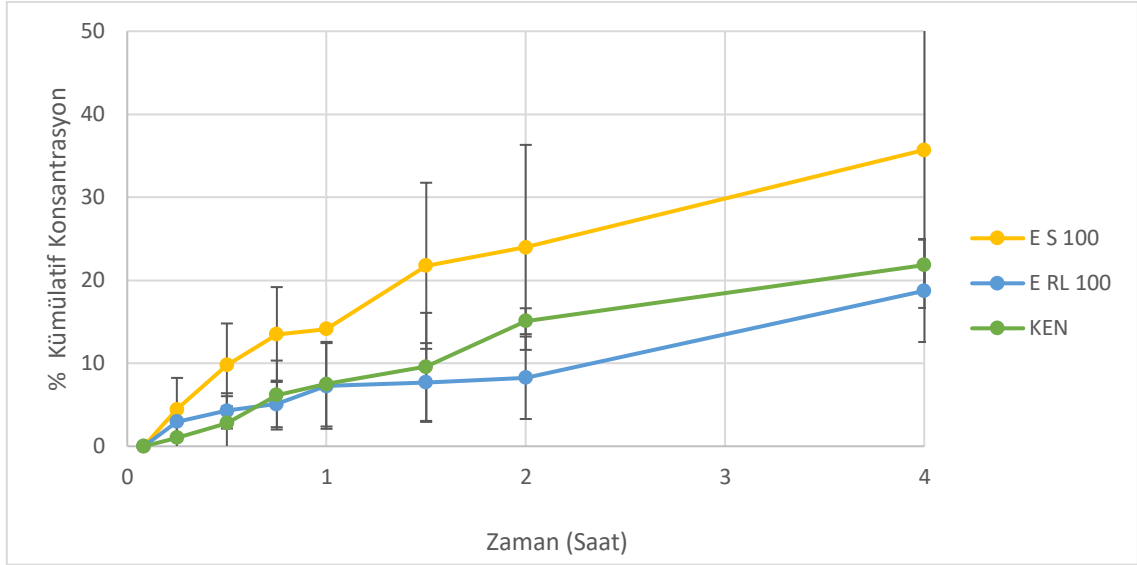
Şekil 5.15.

İdeal formülasyonların ve piyasa preparatının 24 saatlik salım grafiği



Şekil 5.16.

İdeal formülasyonların ve piyasa preparatının 0-4 saatlik salım grafiği



5.3.6 *Ex vivo* permeabilite çalışması

İdeal formülasyonlarla ve piyasa preparatı Kenacort® Orabase merhem ile gerçekleştirilen permeabilite çalışmasının sonuçları Şekil 5.17 ve Şekil 5.18’de gösterilmiştir. İlk 4 saat içerisinde sık numune alımı olması sebebiyle 0-4 saatlik grafik Şekil 5.18’de, 0-24 saatlik grafik Şekil 5.17’de olmak üzere iki ayrı grafik olarak gösterilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler Tablo 5.19’da gösterilmiştir. Ayrıca dokuda biriken ve doku üzerinde kalan TA miktarları hesaplanmıştır. Uygulanan merhemlerin yaklaşık %55’inin doku üzerinde kaldığı belirlenmiştir. Nanolif uygulamalarında kısmen bütünlüğünü koruyan nanoliflerin mukozaya yapışması sebebiyle bu numuneler için dokuda biriken ve doku üstünde kalan TA miktarı bir arada analiz edilebilmiştir. Sonuç olarak dokuya penetre olan ve donör bölümünde kalan toplam TA miktarları E S 100 için 18.30 ± 21.37 , E RL 100 için 62.94 ± 21.77 olarak hesaplanmıştır.

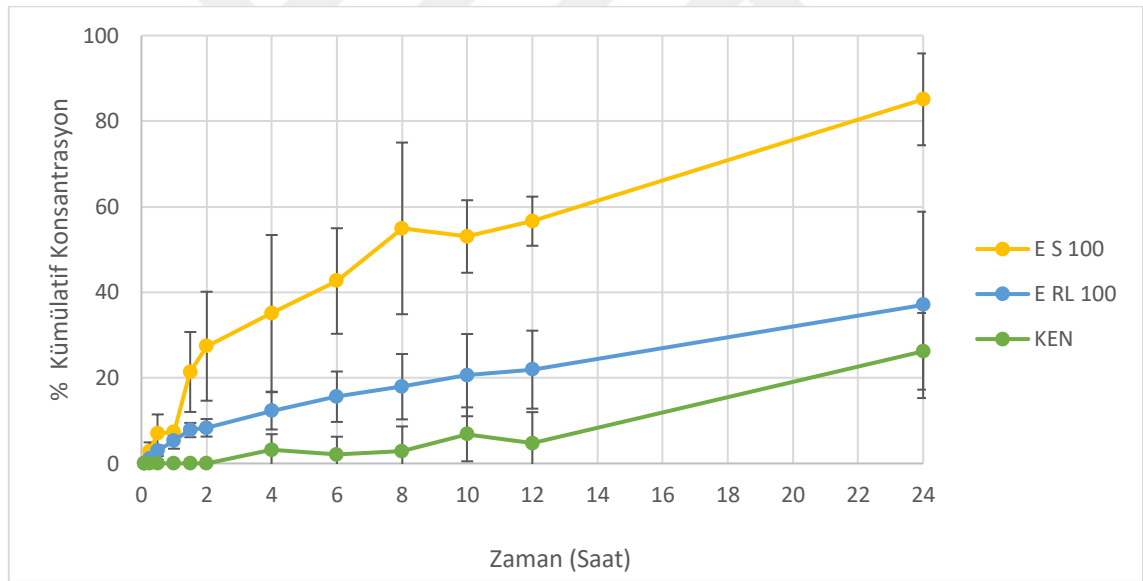
Tablo 5.19.

Ex vivo permeabilite çalışmasına ait veriler

Formülasyon Kodu / Özellikler	Permeabilite (%)
E S 100	82.64 ± 21.37
E RL 100	37.57 ± 21.77
KEN	23.58 ± 11.37

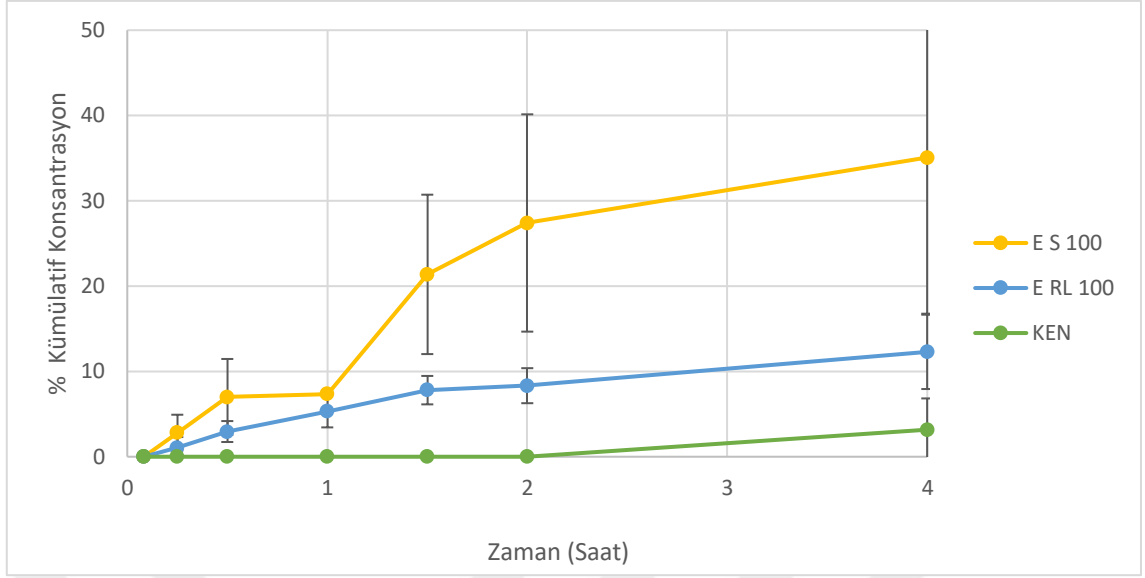
Şekil 5.17.

İdeal formülasyonların ve piyasa preparatının 24 saatlik permeabilite grafiği



Şekil 5.18.

İdeal formülasyonların ve piyasa preparatının 0-4 saatlik permeabilite grafiği



6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

6.1 Tartışma ve Öneriler

ICH Q2(R2) Kılavuzu, bir analitik yöntemin amaçlanan kullanıma uygun olduğunu göstermeyi amaçlamaktadır. Tez çalışması kapsamında triamsinolon asetonitin miktar tayini için geliştirilen analitik yöntemin validasyonu kılavuzda yer alan doğrusalılık, doğruluk, kesinlik (tekrar edilebilirlik & tekrar elde edilebilirlik), dayanıklılık ve duyarlılık parametreleri üzerinden değerlendirilmiştir (http-3).

Doğrusallık çalışması için en az 5 derişim noktası kullanılması önerilmektedir. Tez çalışması kapsamında 10 derişim noktası ile çalışma gerçekleştirilmiş ve r^2 değeri 1'e yakın bulunmuştur (0.9998). Bu sonuçlarla birlikte elde edilen LOD (0.060 ± 0.013 µg/mL) ve LOQ (0.181 ± 0.040 µg/mL) değerleri yöntemin düşük derişimleri tayin edebildiğini göstermektedir (http-3).

Etkin maddeyle ilgili önformülasyon çalışması kapsamında gerçekleştirilen DSC analizi sonucunda TA'ya ait termogramda yaklaşık 290 °C'de gözlenen keskin endotermik pik etkin maddenin erime noktasına karşılık gelmekte olup, TA'nın kristal yapıda ve susuz (anhidrat) formda bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuç literatürle paralellik göstermektedir (Payab, 2016; García-Millán,2017).

Etkin maddeye yönelik FTIR analizinde 3650–3200 cm^{-1} aralığında OH gerilme titreşimlerine, 3000 cm^{-1} altı bölgede C–H gerilme titreşimlerine, yaklaşık 1700 cm^{-1} 'de C=O (karbonil) gerilme titreşimine, 1000–1300 cm^{-1} aralığında eter gruplarına ait C–O gerilme titreşimlerine ve yaklaşık 1050 cm^{-1} 'de C–F gerilme titreşimine karşılık gelen karakteristik bantlar gözlemlenmiştir. Bu sonuç literatürle paralellik göstermektedir (Payab, 2016; García-Millán,2017).

Etkin maddeye yönelik ^1H -NMR analizi incelendiğinde TA'ya özgü ~4.20 ppm dublet, ~4.40 ppm dublet, ~4.60 ppm dublet, ~5 ppm dublet, ~6.1 ppm singlet, ~6.3 ppm dublet, ~7.2 ppm dublet sinyaller literatürle paralellik göstermektedir (Moore, 2013).

Nanolif formülasyonlarını elde etmek için tez çalışması kapsamında ticari ismi Eudragit® olan metakrilat türevleri kullanılmıştır. Bu polimerler FDA tarafından onaylanmış, farmasötik uygulamalar için geniş kullanıma sahip biyoyumlu polimerlerdir (Abdel-Rahman, 2020). Amorf yapıda olmaları sebebiyle nanolif üretiminde kristal formdaki

etkin maddenin amorf hale geçişini ve buna bağlı olarak da ilacın çözünürlüğünü artırma ve salım özelliklerini iyileştirmektedir (Payab,2016; Turanlı, 2021).

Polimerlere yönelik FT-IR analizinde Eudragit® S 100 için 3000-2900 cm^{-1} 'de C-H gerilim bandı, 1720 cm^{-1} 'de karbonil grubu (C=O) gerilim bandı, 1437 ve 1386 cm^{-1} 'de metil grubu gerilim bantı, 1247 cm^{-1} 'de C-O gerilim bantı ve 1190 ve 1147 cm^{-1} 'de ester gerilim bantları literatür ile uyumlu bulunmuştur (Turanlı,2022). Eudragit® RL 100 için 3400 cm^{-1} 'de O-H gerilim bantı, 2950 cm^{-1} 'de C-H gerilim bantı, 1720 cm^{-1} 'de C=O gerilim bantı, 1600 cm^{-1} 'de kuaterner amonyum grubuna ait pik bulunmakta ve bu veriler literatürle paralellik göstermektedir (Turanlı, 2022).

Polimerlere yönelik DSC analizleri literatürle paralellik göstermektedir. TA ile polimerlerin fiziksel karışım termogramlarında etkin maddeye ait endotermik pikin şiddeti madde miktarından dolayı ve etkin madde/polimer etkileşiminden dolayı azalmıştır. Nanolif formülasyonlarında etkin maddeye ait pik gözlenmemiştir. Bu durum TA'nın formunun değişerek nanolif formülasyonuna etkin madde yüklemesinin gerçekleştiğini ve seçilen çözücüler içerisinde TA'nın çözündüğünü göstermektedir (Payab, 2016; Turanlı, 2021).

Bu tez çalışmasında ideal formülasyonlar için hedeflenen amaç, morfolojik olarak boncuk yapısı içermeyen nanolif formülasyonları elde etmek olarak belirlenmiş ve bu hedef doğrultusunda öncelikle her iki polimer için de %10-30 polimer konsantrasyonuna sahip polimer çözeltileri hazırlanmış ve çözeltiler toplayıcı levhaya püskürtülerek nanolifler elde edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler görünümüne ve elektroegirme cihazındaki eğrilme sürecine göre (düzenli ve devamlılık gösteren jet oluşumu, iğne ucunda donma/tıkanma görülmemesi) incelenmiştir. Nanolif oluşumu gözlemlenebilen formülasyonların SEM aracılığıyla morfolojik incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

İncelemelere göre Eudragit® S 100 için %15;17,5;20 polimer konsantrasyonu içeren çözeltiler uygun bulunurken Eudragit® RL 100 için %30'a kadar hazırlanan çözeltilerde görünüm ve eğrilme süreci uygun bulunmuş ancak boncuk yapısı içeren nanolifler tespit edilmiştir. Bu sebeple %30'un üzerinde polimer konsantrasyonuna sahip çözeltiler hazırlanarak boncuk yapısı içermeyen nanolif formülasyonu elde edilip edilemeyeği araştırılmış ve %32.5 polimer konsantrasyonu içeren polimer çözeltisi Eudragit® RL 100 için uygun bulunmuştur.

Seçilen formülasyonlara polimerin %20'si oranında TA yüklenerek elde edilen nanolif formülasyonlarının içerik tekdüzeliği çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İçerik tekdüzeliği çalışmalarında hedeflenen amaç, nanoliflerin kullanılabilceği alanı saptamak ve piyasa preparatı göz önünde bulundurularak piyasa preparatına yakın miktarda TA içeren formülasyon elde etmektir. Bukkal bölgeye uygulama göz önünde bulundurularak nanolifler 2x2 cm² alana sahip parçalara ayrılmıştır. Bunun için bir şeffaf asetat üzerine 2 cm genişlikte satır ve sütunlar çizilerek kalıp oluşturulmuş ve bu kalıba göre nanolifler önce şeritler halinde kesilmiş sonra her şeritten 2 cm genişlikte parçalar kesilerek 2x2 cm² parçalar oluşturulmuştur.

Çalışma sonuçlarından hareketle her iki polimerin zelteleri için optimize edilen elektroirme cihaz parametrelerine ilave olarak toplayıcı levhanın salınım mesafesinin birim alandaki TA miktarını değiştirebileceği düşünülerek bu parametrenin de formülasyonlar üzerindeki etkisinin araştırılmasına karar verilmiştir.

Çalışma neticesinde elde edilen sonuçların yakın olması sebebiyle formülasyonların mekanik özellikleri araştırılmıştır. Mekanik zellikler tekstür analiz cihazı kullanılarak araştırılmış, hem formülasyonların analiz boyunca gösterdiği değişimler hem de elde edilen grafikler üzerinden sonuçlar değerlendirilmiştir. 30 mm salınım mesafesinde elde edilen nanoliflerin analiz esnasında katman katman ayrıldığı, 80 mm salınım mesafesinde elde edilen nanoliflerin koparak ayrıldığı görülmüştür. 60 mm salınım mesafesinde elde edilen nanoliflerin analiz boyunca esneyerek ayrıldığı görülmüştür. Bu sonuçlardan hareketle her iki formülasyon için 60 mm salınım mesafesi ile hazırlanan formülasyonların daha uygun olduğu değerlendirilmiştir.

Üretilen nihai nanoliflerden 15 parçanın içerik tekdüzeliği analizleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarda Eudragit[®] RL 100 ile elde edilen nanolifin Eudragit[®] S 100 ile elde edilen nanolife göre yüksek miktarda TA içerdiği görülmüştür. Bu durum, polimer konsantrasyonuna göre TA yüklenmesinden ve her iki polimerin farklı konsantrasyonlarında ideal formüllerin elde edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Eudragit[®] S 100 ile elde edilen formülasyonunun ortalama lif apı Eudragit[®] RL 100 ile elde edilen formülasyondan büyüktür. Bu durum polimerlerin molekül ağırlıklarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Eudragit[®] RL 100 32000 g/mol, Eudragit[®] S 100 125000 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Polimer molekül ağırlığının artması çözelti viskozitesini arttırdığı için daha kalın lif çapı elde edilmiştir.

Polimer molekül ağırlığı çözeltilerin eğrilme sürecini de etkilemiştir. Tez çalışması kapsamında Eudragit® S 100 ile hazırlanan çözeltilerde polimer konsantrasyonu %20'nin üzerine çıktığında iğne ucunda donma/tıkanmalar meydana gelmiştir. Eudragit® RL 100 ile hazırlanan çözeltilerde bu durum %35'te gözlenmiştir. Bu sebeple her iki formülasyonda farklı polimer konsantrasyonu ile ideal formülasyonlar elde edilmiştir.

İdeal formülasyonların ve kontrol grubu olarak piyasa preparatı Kenacort® Orabase Merhem'in *in vitro* salım ve *ex vivo* permeabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. *In vitro* salım ve *ex vivo* permeabilite çalışmalarında sink koşulun sağlanabilmesi için pH 7.4 PBS:Etanol (60:40) ortamı kullanılmıştır. TA'nın sudaki çözünürlüğünün düşük olması, nanolif formülasyonlarındaki TA miktarı ve ortam hacminin 12 mL olması göz önünde bulundurularak çalışma ortamı oluşturulmuştur. Sağıroğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada benzer şekilde TA'nın çözünürlüğü, formülasyon özelliklerinden dolayı pH 7.4 PBS:Etanol (50:50) ortamı seçildiği belirtilmiştir (Sağıroğlu, 2020).

In vitro salım çalışmalarında 24 saatin sonunda E S 100 formülasyonunun daha yüksek kümülatif salım yüzdesi gösterdiği ve yaklaşık %80-90 seviyesine ulaştığı görülmektedir. Buna karşın, E RL 100 formülasyonu daha kontrollü ve uzatılmış bir salım profili sergileyerek 24 saat sonunda yaklaşık %60-70 seviyelerinde bir salıma ulaşmıştır. Piyasa preparatı (KEN) ise en düşük kümülatif salım değerlerini göstermiş ve 24 saat sonunda %40-50 seviyesinde kalmıştır.

Salım çalışmaları matematiksel modellemeler üzerinden değerlendirilmiştir. Piyasa preparatı merhem formunda bulunmakta ve Higuchi kinetiğinin en yüksek r^2 değerine sahip olduğu görülmektedir. Yarı katı formülasyonlar için bu kinetik ile uyum sağlaması literatürle paralellik göstermektedir (Arpa, 2024). Nanolif formülasyonları genellikle birinci derece kinetik modeline göre salım göstermektedir. Salım hızı nanolifte kalan ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve zamanla kademeli olarak azalmaktadır. Bu durum genellikle sürekli salım ile sonuçlanır. Uzun süreli terapötik seviyenin istendiği durumlarda avantajlıdır (Özer, 2025).

Nanoliflerin nanometre boyutunda çapa sahip olması ve nanolif formülasyonlarının ince tabakalı yapı olmasından dolayı hem difüzyon tabakası incelmekte hem de ıslanan/temas eden yüzey alanı artmaktadır. Bu durum çözünürlüğü düşük olan etken maddelerin elektroegirme yöntemiyle kristallliği değiştirerek etkin maddenin salımını kolaylaştırmaktadır (Reda, 2017).

Çalışmamızda elde edilen nanoliflerin birinci derece kinetik modeline göre salım gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Bu durum, nanoliflerin uygulandığı bölgede uzun süre etkin şekilde tedavi sürekliliğini sağlayacağını göstermektedir.

Ex vivo permeabilite çalışması sonuçlarına göre en yüksek permeabilite E S 100’de görülmüştür. Piyasa preparatı KEN en düşük değerlere sahiptir.

24. saatin sonunda inek bukkal dokuları incelenmiş, nanoliflerin kısmen bütünlüğünü koruduğu ve dokuya yapıştığı görülürken; merhem uygulanan dokularda yüksek miktarda merhem dokü üzerinde kaldığı görülmüştür. Hesaplamalar yapılırken merhem uygulanan dokular için ortama geçen, dokuda kalan, dokudan alınan merhemdeki TA miktarları hesaplanarak %permeabilite bulunurken; nanolif uygulanan dokular için kalan nanolif parçası mukozadan ayrılamadığından ötürü dokuda biriken ve dokü üzerinde kalan TA miktarları hesaplanarak bulunmuştur. Sonuç olarak merhem yüksek miktarda dokü üzerinde kaldığı görülmüştür. Bu durum, merhem düşük oranda tedavi etkinliği sağladığını gösterirken, nanolif formülasyonlarının daha yüksek permeasyon ile tedavinin etkinliğini arttıracaklarını göstermektedir.

Bu sonuçlar, formülasyonların polimerlerin geçirgenlik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Eudragit® S 100; pH'ya duyarlı bir polimerdir, ortam pH'sına bağlı olarak çözünürlüğü artmakta ve etkin maddenin daha hızlı salımına olanak sağlamaktadır. Buna karşın, Eudragit® RL 100 yapısal olarak yarı geçirgen ve kontrollü salıma uygun bir polimerdir; kuaterner amonyum grupları sayesinde sürekli, ancak yavaş bir salım paternine sahiptir (Patra,2017; Mirzaeei,2021; Amani, 2023). Piyasa preparatı olan KEN'in ise klasik yarı-katı formülasyon (merhem) yapısından dolayı, merhem yağ bazlı olması, TA'nın sudaki çözünürlüğünün düşük olup yağ bazlı sıvağa ilgisinin olması sebebiyle etkin maddenin matriksten çözünmesi ve difüzyonu daha sınırlı gerçekleşmektedir (Sağıroğlu, 2020; Öner, 2021).

6.2 Sonuç

Bu tez çalışması kapsamında oral ülserasyon tedavisi için halihazırda piyasa preparatı bulunan triamsinolon asetonit içeren merhem formülasyonuna alternatif olarak nanolif formülasyonları iki farklı polimer kullanılarak geliştirilmiştir.

Elde edilen nanoliflerden boncuk yapısı içermeyen formülasyonlar seçilerek çalışmalar gerçekleştirilmiş ve karakterizasyon çalışmalarıyla triamsinolon asetonitin polimerlere başarıyla yüklendiği belirlenmiştir.

Yöntem parametrelerinin belirlenmesinde toplayıcı levhanın salınım mesafesine göre birim alana düşen TA miktarını ve tekstür profil analizini ne derece etkilediği araştırılmış ve diğer yöntem parametreleri tüm üretimlerde sabit tutularak formülasyon seçimi gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen salım ve permeabilite çalışmalarıyla elde edilen nanolif formülasyonlarının piyasa preparatından daha yüksek oranda etkin madde salımı ve permeasyonu sağladığı ve salım karakterinin geliştirilen formülasyonlarla iyileştirildiği belirlenmiştir.

İlerleyen çalışmalarda geliştirilmiş olan bu nanolif formülasyonlarının kararlılık çalışmalarının gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdel-Rahman, L. M., Eltaher, H. M., Abdelraouf, K., Bahey-El-Din, M., Ismail, C., Kenawy, E. R. S., & El-Khordagui, L. K. (2020). Vancomycin-functionalized Eudragit-based nanofibers: Tunable drug release and wound healing efficacy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101812.
- Agarwal. S.. Wendorff. J. H.. & Greiner. A. (2008). Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*. 49(26). 5603-5621.
- Akhter. M. H.. Gupta. J.. Faisal. M. S.. & Mohiuddin. M. A. (2012). Comprehensive review on buccal drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 3(11). 59-77.
- Alamer. A. A.. Alsaleh. N. B.. Aodah. A. H.. Alshehri. A. A.. Almughem. F. A.. Alqahtani. S. H.. ... & Tawfik. E. A. (2023). Development of Imeglimin Electrospun Nanofibers as a Potential Buccal Antidiabetic Therapeutic Approach. *Pharmaceutics*. 15(4). 1208.
- Alwan. T. J.. Toma. Z. A.. Kudhier. M. A.. & Ziadani. K. M. (2016). Preparation and characterization of the PVA nanofibers produced by electrospinning. *Madridge J Nanotechnol Nanosci*. 1(1). 1-3.
- Amani, M., Rakhshani, A., Maghsoudian, S., Rasoulzadehzali, M., Yoosefi, S., Keihankhadiv, S., ... & Motasadizadeh, H. (2023). pH-sensitive bilayer electrospun nanofibers based on ethyl cellulose and Eudragit S-100 as a dual delivery system for treatment of the burn wounds; preparation, characterizations, and in-vitro/in-vivo assessment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 249, 126705.
- Anil. A.. & Sudheer. P. (2018). Mucoadhesive polymers: A review. *Journal of Pharmaceutical Research*. 47-55.
- Arpa, M. D., Doğan, N., Gündüz, M., Karavelioğlu, E. S., & Erim, Ü. C. (2024). Development and evaluation of azelaic acid-cyclodextrin hydrogels for treatment of acne. *Journal of Research in Pharmacy*, 28(1), 177-190.
- Bandi. S. P.. Bhatnagar. S.. & Venuganti. V. V. K. (2021). Advanced materials for drug delivery across mucosal barriers. *Acta biomaterialia*. 119. 13-29.
- Barhoum. A.. Rasouli. R.. Yousefzadeh. M.. Rahier. H.. & Bechelany. M. (2018). Nanofiber technology: History and developments. In *Handbook of nanofibers* (pp. 1-42). Springer International Publishing AG.

- Bhaiya. S.. & Kanugo. A. RECENT ADVANCES OF ELECTROSPUN POLYMERIC NANOFIBERS IN DRUG DELIVERY SYSTEM. *target*. 2. 3.
- Bhardwaj. N.. & Kundu. S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances*. 28(3). 325-347.
- Boddupalli. B. M.. Mohammed. Z. N.. Nath. R. A.. & Banji. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 1(4). 381-387.
- Burgess. J. A.. Johnson. B. D.. & Sommers. E. (1990). Pharmacological management of recurrent oral mucosal ulceration. *Drugs*. 39(1). 54-65.
- Carvalho. F. C.. Bruschi. M. L.. Evangelista. R. C.. & Gremião. M. P. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of pharmaceutical sciences*. 46. 1-17.
- Das Neves. J.. & Sarmiento. B. (2014). *Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals*. Springer. New York.
- Deepak. A.. Goyal. A. K.. & Rath. G. (2018). Nanofiber in transmucosal drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 43. 379-387.
- Derendorf. H.. Hochhaus. G.. Rohatagi. S.. Möllmann. H.. Barth. J.. Sourgens. H.. & Erdmann. M. (1995). Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous. oral. and inhaled administration. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 35(3). 302-305.
- Doggrell. S. A. (2003). Triamcinolone. *Journal of Drug Evaluation*. 1(8). 255.
- García-Millán, E., Quintáns-Carballo, M., & Otero-Espinar, F. J. (2017). Solid-state characterization of triamcinolone acetonide nanosuspensions by X-ray spectroscopy, ATR Fourier transforms infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry analysis. *Data in brief*, 15, 133-137.
- Haju. S.. Yadav. S.. Baig. R.. & Sawant. G. (2021). Buccal film: A novel approach for oral mucosal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 27-35.
- Hua. S. (2019). Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration. *Frontiers in pharmacology*. 10. 1328.
- Ibrahim. M. A.. Alhalafi. M. H.. Emam. E. A. M.. Ibrahim. H.. & Mosaad. R. M. (2023). A Review of Chitosan and Chitosan Nanofiber: Preparation. Characterization. and Its Potential Applications. *Polymers*. 15(13). 2820.

- Jeal. W.. & Faulds. D. (1997). Triamcinolone acetonide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs*. 53. 257-280.
- Kingsley. C.. & Kourtidis. A. (2023). Critical roles of adherens junctions in diseases of the oral mucosa. *Tissue Barriers*. 11(2). 2084320.
- Koosha. M.. & Mirzadeh. H. (2015). Electrospinning. mechanical properties. and cell behavior study of chitosan/PVA nanofibers. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 103(9). 3081-3093.
- Kumar. K.. Dhawan. N.. Sharma. H.. Vaidya. S.. & Vaidya. B. (2014). Bioadhesive polymers: Novel tool for drug delivery. *Artificial cells. nanomedicine. and biotechnology*. 42(4). 274-283.
- Laffleur. F. (2014). Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*. 40(5). 591-598.
- Lee. J. W.. Park. J. H.. & Robinson. J. R. (2000). Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. *Journal of pharmaceutical sciences*. 89(7). 850-866.
- Luraghi. A.. Peri. F.. & Moroni. L. (2021). Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled release*. 334. 463-484.
- Mirzaeei, S., Taghe, S., Asare-Addo, K., & Nokhodchi, A. (2021). Polyvinyl alcohol/chitosan single-layered and polyvinyl alcohol/chitosan/eudragit rl100 multi-layered electrospun nanofibers as an ocular matrix for the controlled release of ofloxacin: An in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 22(5), 170.
- Moore, C. D., Roberts, J. K., Orton, C. R., Murai, T., Fidler, T. P., Reilly, C. A., ... & Yost, G. S. (2013). Metabolic pathways of inhaled glucocorticoids by the CYP3A enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*, 41(2), 379-389.
- Öner, Z. G. HIV enfeksiyonlarında görülen oral lezyonların tedavisi için girişimsel olmayan ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Özer, S., Akyıl, E., Arslan, R., & Arı, N. S. (2025). Development of Nanofiber Patch Formulation Containing Rutin Hydrate, In Vitro and In Vivo Evaluation. *ACS Omega*.
- Özer, S. (2023). *Rutin hidrat içeren nanolif yapıları yara örtüsü geliştirilmesi, in vitro ve in vivo değerlendirilmesi* (Yayın Numarası:806084) [Doktora tezi, Anadolu Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi

- Papich. M. G. (2020). Papich Handbook of Veterinary Drugs-E-Book: Papich Handbook of Veterinary Drugs-E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Patil. K. H.. & Mobin. S. A. (2024). Advances in Mucoadhesive drug Delivery System: Enhancing Efficacy and Patient Compliance. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 14(10).
- Patra. C. N.. Priya. R.. Swain. S.. Jena. G. K.. Panigrahi. K. C.. & Ghose. D. (2017). Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(1). 33-45.
- Payab. S.. Davaran. S.. Tanhaei. A.. Fayyazi. B.. Jahangiri. A.. Farzaneh. A.. & Adibkia. K. (2016). Triamcinolone acetone–Eudragit® RS100 nanofibers and nanobeads: Morphological and physicochemical characterization. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 44(1). 362-369.
- Priyadarshi. S.. & Tangri. S. K. (2023). A Review Article on Oral Mucosal Drug Delivery System. *International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences*. 6(4). 25-29.
- Puri. V.. Sharma. A.. Maman. P.. Rathore. N.. & Singh. I. (2019). Overview of mucoadhesive biopolymers for buccal drug delivery systems. *Int. J. Appl. Pharm.* 11(6). 10-22159.
- Rao. N. R.. Shravani. B.. & Reddy. M. S. (2013). Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of pharmaceutical sciences and research*. 5(4). 80.
- Reda, R. I., Wen, M. M., & El-Kamel, A. H. (2017). Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis. *International journal of nanomedicine*, 2335-2351.
- Reddy. P. C.. Chaitanya. K. S. C.. & Rao. Y. M. (2011). A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 19(6). 385.
- Roy. S.. & Prabhakar. B. (2010). Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems—a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 9(1).
- Rathbone. M. J.. Senel. S.. & Pather. I. (Eds.). (2015). *Oral mucosal drug delivery and therapy* (No. 11996). Springer US.
- Sağiroğlu. A. A.. Özsoy. Y.. & Özer. Ö. (2020). Design, optimization and characterization of novel topical formulations containing Triamcinolone

- Acetonide. *Journal of drug delivery science and technology*. 58. 101594.
- Dos Santos. J.. da Silva. G. S.. Velho. M. C.. & Beck. R. C. R. (2021). Eudragit®: A versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3D printing processes in pharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 13(9). 1424.
- Shafi. H.. Rashid. R.. Rather. S. U.. Reddy. D. S.. Azmi. L.. Abdal-hay. A.. ... & Sheikh. F. A. (2023). Super disintegrating oromucosal nanofiber patch of zolmitriptan for rapid delivery and efficient brain targeting. *Chemical Engineering Journal*. 463. 142481.
- Shirvan. A. R.. Bashari. A.. & Hemmatinejad. N. (2019). New insight into the fabrication of smart mucoadhesive buccal patches as a novel controlled-drug delivery system. *European Polymer Journal*. 119. 541-550.
- Sill. T. J.. & Von Recum. H. A. (2008). Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*. 29(13). 1989-2006.
- Singh. S.. Neelam. S. A.. & Singla. Y. P. (2015). An overview of multifaceted significance of eudragit polymers in drug delivery systems. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 8(5). 1-6.
- Sunar. B. S.. & Hasçıçek. C. (2017). Elektroeğrilmiş nanoliflerin ilaç taşıyıcı sistem olarak ve doku mühendisliğinde kullanımı. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 21(3). 425-435.
- Squier. C.. & Brogden. K. (2010). *Human oral mucosa: development. structure and function*. John Wiley & Sons.
- Şen. T.. Amasya. G.. & TARIMCI. N. (2015). Triamcinolone acetone buccal bilayered discs for treatment of erosive oral lichen planus: design and in vitro characterization. *Turk J Pharm Sci*. 12(2). 237-246.
- The Merck Index. 15th Edition. RSC Publishing. 2013.
- TOZOĞLU. Ü.. & GÖREGEN. M. (2008). Oral mukoza ve eksfoliatif sitoloji. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2008(3). 121-125.
- Turanlı. Y.. & Acartürk. F. (2021). Fabrication and characterization of budesonide loaded colon-specific nanofiber drug delivery systems using anionic and cationic polymethacrylate polymers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 63. 102511.
- Turanlı. Y.. & Acartürk. F. (2022). Preparation and characterization of colon-targeted pH/Time-dependent nanoparticles using anionic and cationic polymethacrylate

- polymers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 171. 106122.
- Türk Farmakopesi. Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu. 2016.
- Üstündağ Okur, N., Çağlar, E. Ş., Arpa, M. D., & Karasulu, H. Y. (2017). Preparation and evaluation of novel microemulsion-based hydrogels for dermal delivery of benzocaine
- Verma. S.. Kaul. M.. Rawat. A.. & Saini. S. (2011). An overview on buccal drug delivery system. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2(6). 1303.
- Vlachou. M.. Siamidi. A.. & Kyriakou. S. (2019). Electrospinning and drug delivery. *Electrospinning and electrospraying-techniques and applications*. 1-22.
- Zhang. J.. Guo. M.. Luo. M.. & Cai. T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 18(4). 100834.
- Zheng. W.. Hao. Y.. Wang. D.. Huang. H.. Guo. F.. Sun. Z.. ... & Zhou. Q. (2021). Preparation of triamcinolone acetonide-loaded chitosan/fucoidan hydrogel and its potential application as an oral mucosa patch. *Carbohydrate Polymers*. 272. 118493.
- Zhou. Y.. Wang. M.. Yan. C.. Liu. H.. & Yu. D. G. (2022). Advances in the application of electrospun drug-loaded nanofibers in the treatment of oral ulcers. *Biomolecules*. 12(9). 1254.
- <https://merckindex.rsc.org/monographs/m11028>
- <https://www.vademecumonline.com.tr/>
- <https://database.ich.org>

EKLER

EK-1. POSTER BİLDİRİ



ABSTRACT BOOK

ISBN 978-9916-4-2648-7

Preparation and characterization of triamcinolone acetonide-loaded nanofibers for buccal delivery

Nilay Dogan¹, Muhammet Arpa Davut¹, Evrim Akyl²

¹ Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Istanbul Medipol University

² Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University

Introduction

Triamcinolone acetonide is a synthetic corticosteroid which has a potent anti-inflammatory effect for the treatment of oral mucosal ulcerations (1). Triamcinolone acetonide undergoes a strong first-pass effect from the liver, which results in a low oral bioavailability even though it is quickly absorbed from the gastrointestinal tract (2).

In this study, developing triamcinolone acetonide-loaded mucoadhesive nanofiber formulations using the electrospinning method, it was aimed at releasing triamcinolone acetonide in the inflamed area in the mouth for a longer time and making the treatment easier.

Materials and methods

Triamcinolone acetonide was kindly gifted from Deva Holding. Nanofiber formulations were prepared using Eudragit S-100 (Evonic, Germany) in different concentrations (10-30%) by the electrospinning (Inovenso, USA) method. Process parameters were tested according to the literature and ideal conditions were determined (3). All of the formulations solvent system was used as ethanol: N,N-Dimethylformamide (50:50, v/v). Drug:polymer ratio was 1:5. The polymer solutions and formulations were characterized. The average fiber diameter of lead formulations, viscosity and mucoadhesive properties of the formulations were determined.

Results and discussion

In order to obtain nanofibers that do not contain nanobead structure, ideal process parameters were determined by experiments and studies were carried out based on these parameters. For blank nanofibers, the distance was 12 cm from the nozzle to the collector, the flow rate was 1mL/h, the applied voltage was 25 kV and the needle tip was 15G. For triamcinolone acetonide-loaded nanofibers, the distance was 12 cm from the needle to the collector, the flow rate was 0.5 mL/h, the applied voltage was 25 kV and the needle tip was 15G. The SEM (Hitachi, Japan) images showed that triamcinolone acetonide-loaded nanofibers possessed an average diameter in the range of 300-1000 nm (Figure 1 and Figure 2). Viscosity and mucoadhesive properties were found to be suitable for producing nanofibers.

Conclusion

The SEM results revealed that triamcinolone acetonide-Eudragit® S100 nanofibers could be fabricated using the electrospinning method. However, the size and morphology of the particles depended on some parameters, specifically the concentration of the polymer solution applied, and the solvent system, which could be optimized to produce the ideal formulation for intended applications. Additionally, the fiber diameter increased as the polymer concentration increased.

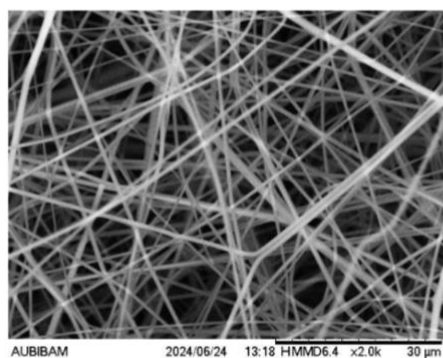


Figure 1. Triamcinolone acetonide-Eudragit S 100 nanofibers (20% polymer concentration)

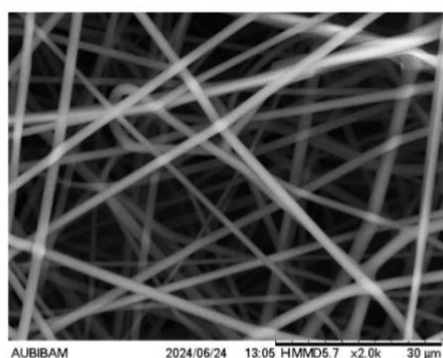


Figure 2. Triamcinolone acetonide-Eudragit S 100 loaded nanofibers (25% polymer concentration)

Acknowledgements

Thanks to Anadolu University Plant, Medicine and Scientific Research Application and Research Center for their support for SEM analyses.

Keywords: Triamcinolone acetonide, Buccal, Nanofiber, Mucoadhesion

1. Amasya, G., Karavana, S. Y., Şen, T., Baloglu, E., & Tarımcı, N. (2012). Bioadhesive and mechanical properties of triamcinolone acetonide buccal gels. *Turk J Pharm Sci*, 9(1), 1-12.
2. Rohatagi, S., Hochhaus, G., Möllmann, H., Barth, J., Galia, E., Erdmann, M., ... & Derendorf, H. (1995). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 35(12), 1187-1193.
3. Payab, S., Davaran, S., Tanhaei, A., Fayyazi, B., Jahangiri, A., Farzaneh, A., & Adibkia, K. (2016). Triamcinolone acetonide-Eudragit® RS100 nanofibers and nanobeads: Morphological and physicochemical characterization. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(1), 362-369.

EK-2. POSTER BİLDİRİ



ISOPS 14th International SYMPOSIUM ON PHARMACEUTICAL SCIENCES



TÜBİTAK

ISOPS14 is supported within the scope of
TÜBİTAK BİDEP 2223-B Grant Program



REPUBLIC OF TÜRKİYE
MINISTRY OF CULTURE AND TOURISM

ÇİTİKA

**JUNE 25-28, 2024
ANKARA, TÜRKİYE**

**BOOK OF
ABSTRACT**





P194 DEVELOPMENT AND VALIDATION OF HPLC QUANTIFICATION METHOD OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE FOR BUCCAL DELIVERY

¹Dogan, N., ¹Arpa, MD., ²Akyil, E.

¹ Istanbul Medipol University, Department of Pharmaceutical Technology, Istanbul, Türkiye, nilay.dogan@medipol.edu.tr

¹ Istanbul Medipol University, Department of Pharmaceutical Technology, Istanbul, Türkiye, mdarpa@medipol.edu.tr

² Anadolu University, Department of Pharmaceutical Technology, Eskisehir, Türkiye, evrimakyil@anadolu.edu.tr

Introduction: Triamcinolone acetonide, a synthetic glucocorticoid, is used in long-acting relief of symptoms of many oral inflammatory conditions, especially canker sores (1). It is known that triamcinolone acetonide is rapidly absorbed when taken orally but its oral bioavailability is 23% (2). Therefore, it is preferred to apply it by alternative means such as topical, buccal, and inhalation (3). In this study, it was aimed to develop and validate a quantification method for buccal triamcinolone acetonide.

Materials and Methods: Agilent 1100 HPLC device was used for the quantification of triamcinolone acetonide. Analyses were performed using a C18 (5 µm, 4.6x150 mm) column for HPLC with isocratic elution. Detection was carried out at 238 nm with a mobile phase of Methanol:Water (70:30, v/v). The injection volume was 20 µL and the flow rate was 1.0 mL/min. The concentration range was chosen as 2.5-35 µg/mL. To validate the method,

parameters such as accuracy, precision, recoverability, repeatability, etc. were evaluated according to the ICH Q2 guideline.

Results: The correlation coefficient of triamcinolone acetonide was found to be 0.9998. Triamcinolone acetonide was detected approximately at 5th minute. The high recovery and coefficients of variation of less than 1% confirm the effectiveness of the process.

Conclusions: The results showed that the developed method is a suitable method for the quantification of triamcinolone acetonide.

Acknowledgements

This study was supported by Anadolu University Scientific Research Project Foundation (Project Nu: TYL-2023-2314).

References:

1. Fernandes FP, Fortes AC, da Cruz Fonseca SG, Breikreutz J, Ferraz HG (2018). International Journal of Polymer Science, 1-10.
2. Derendorf H, Hochhaus G, Rohatagi S, Möllmann H, Barth J, Sourgens H, Erdmann M (1995). The Journal of Clinical Pharmacology, 35(3):302-305.
3. Shin SC, Kim JY (2000). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50(2):217-220.

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad Soyad: Nilay DOĞAN

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji (YL) (Tezli), 2022-2025

Lisans, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Pr., 2017-2022

Akademik Görevler

Araştırma Görevlisi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, 2022-Devam ediyor