



**TRİAMSİNOLON ASETONİT İÇEREN ORAL HIZLI ÇÖZÜNEN FİLM
FORMÜLASYONLARI VE KARAKTERİZASYONU**

Yüksek Lisans Tezi

Sami AKIN

Eskişehir 2024

**TRİAMSİNOLON ASETONİT İÇEREN ORAL HIZLI ÇÖZÜNEN FİLM
FORMÜLASYONLARI VE KARAKTERİZASYONU**

Sami AKIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2024

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI



ÖZET

TRİAMSİNOLON ASETONİT İÇEREN ORAL HIZLI ÇÖZÜNEN FİLM FORMÜLASYONLARI VE KARAKTERİZASYONU

Sami AKIN

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2024

Danışman: Prof. Dr. Evrim AKYIL

Bu çalışmanın amacı, geleneksel taşıyıcı sistemlere uyuncu olmayan hastaların uyuncunu ve rahatlığını artırarak oral ülserasyonları tedavi etmek için hızlı parçalanma süresi ve uygun mekanik özelliklere sahip 5 mg *triamsinolon asetonit* içeren oral hızlı çözünen film (OHÇF) formülasyonu geliştirmek ve karakterizasyonlarını yapmaktır. Optimum formülasyonda film oluşturucu ajan olarak hidroksipropil metilselüloz (HPMC), plastikleştirici olarak polietilen glikol 400 (PEG400) ve yüzey etkin madde olarak Tween 80® kullanılmıştır. HPMC, film oluşturma yeteneği, şeffaflık ve yapışkanlık özelliklerinde dolayı tercih edilirken etkin madde içeren birçok film, farklı oranlarda HPMC ve plastikleştiriciler kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen filmler parçalanma süresi, katlanma dayanıklılığı, yüzey pH'sı, ağırlık değişimi, şeffaflık, gerilme direnci, kalınlık, yüzey morfolojisi, etkin madde miktar tayini, etkin madde salımı, içerik tekdüzeliği, nem kaybı, nem alımı, etkin madde-eksipiyen uyumluluğu açısından değerlendirilmiştir. Başarı ile hazırlanan formülasyonlar 23 saniyeden daha kısa sürede parçalanmıştır. Formülasyonların pek çoğu, 172'den büyük bir katlanma dayanıklılığı değeriyle iyi mekanik özellikler sergilemiştir. Farklı karakterizasyon çalışmalarından başarı ile çıkan B formülasyonu optimum formülasyon olarak seçilmiş ve etkin maddenin %79'undan fazlası 1. dakikada salınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Oral hızlı çözünen film, Triamsinolon asetonit, Oral strip, Oral film, Rekürrent aftöz stomatit

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF FAST DISSOLVING TRIAMCINOLONE ACETONIDE ORAL FILM

Sami AKIN

Department of Pharmaceutical Technology

Anadolu University, Graduate School , April 2024

Supervisor: Prof. Dr. Evrim AKYIL

The aim of this study is to develop and characterize an oral rapid dissolving film (ODF) formulation containing 5 mg triamcinolone acetonide with a rapid disintegration time and appropriate mechanical properties to treat oral ulcerations by increasing the compliance and comfort of patients who are not compliant with traditional carrier systems. In the optimum formulation, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) was used as the film-forming agent, polyethylene glycol 400 (PEG400) as the plasticizer and Tween 80® as the surfactant. While HPMC is preferred due to its film-forming ability, transparency and adhesive properties, many films containing active substances have been prepared using HPMC and plasticizers in different ratios. Obtained films disintegration time, folding strength, surface pH, weight change, transparency, tensile strength, thickness, surface morphology, active ingredient quantification, active ingredient release, content uniformity, moisture loss, moisture uptake, active ingredient-exipient compatibility. was evaluated in terms of Successfully prepared formulations were disintegrated in less than 23 seconds. Most of the formulations exhibited good mechanical properties with a folding strength value greater than 172. Formulation B, which was successful in different characterization studies, was chosen as the optimum formulation and more than 79% of the active substance was released in the 1st minute.

Keywords: Oral rapid dissolving film, Triamcinolone acetonide, Oral strip, Oral film, Recurrent aphthous stomatitis

TEŞEKKÜR

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince sabırla ve hoşgörüyle deneyimlerini, bilgilerini paylaşan ve hiçbir desteğini esirgemeyen, her konuda anlayışlı davranan, eczacılık mesleğini benimsememde örnek teşkil eden, akademik hayatımın her anında bana yol gösterdiği gibi bana olan güveninden ötürü danışman hocam Sayın Prof. Dr. Evrim AKYIL’a,

Çalışmalarım sırasında deneylerimde bilgilerine danıştığım tüm Farmasötik Teknoloji ABD ailesine,

Özel GÜRLİFE Hastanesi’nde mesul müdür eczacı görevini yürüttüğüm süre boyunca eğitimimde bana hep destek olan GÜRLİFE ailesine,

Çalışma ve eğitim hayatını birlikte götürdüğüm süre zarfında yaşadığım zorluklarda hep yanımda olan arkadaşlarıma,

Birbirimizden mesafe olarak uzakta olsak da kariyer ve eğitim hayatım süresince verdiğim kararlarda arkamda duran ve beni destekleyen anneme, babama ve kardeşime kıymetli destekleri için teşekkür ederim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Sami AKIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KAPAK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
TABLolar/ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1. Oral Hızlı Çözünen Film Formülasyonları	3
2.1.1. Oral hızlı çözünen filmlerin özellikleri	4
2.1.2. Seçilecek etkin maddenin ideal özellikleri.....	5
2.1.3. Oral hızlı çözünen filmlerin avantajları	5
2.1.4. Oral hızlı çözünen filmlerin dezavantajları.....	6
2.1.5. Piyasadaki oral filmler	6
2.2. Hazırlama Yöntemleri.....	7
2.2.1. Solvent döküm.....	7
2.2.2. Yarı katı döküm	8
2.2.3. Sıcak eriyik ekstrüzyon	9
2.2.4. Katı dispersiyon ekstrüzyon	9
2.2.5. Yuvarlama	10
2.2.6. Sprey yöntemi.....	11

2.2.7. Baskı (Printing) yöntemi	11
2.3. Oral Hızlı Çözünen Filmlerin Formülasyonu	11
2.3.1. Film oluşturan polimerler	12
2.3.2. Plastikleştiriciler	15
2.3.3. Tatlandırıcı ajan	16
2.3.4. Tükürük uyarıcı madde	16
2.3.5. Aroma maddesi	16
2.3.6. Renklendirici	17
2.3.7. Yüzey aktif maddeler	17
2.3.8. Soğutma maddeleri	17
2.3.9. Stabilize edici ve koyulaştırıcı ajanlar	18
2.4. Karakterizasyon	18
2.4.1. Mekanik kontroller	18
2.4.1.1. Kalınlık	18
2.4.1.2. Kuruluk / yapışma testi	18
2.4.1.3. Gerilme direnci (çekme mukavemeti)	19
2.4.1.4. Yüzde uzama	19
2.4.1.5. Yırtılma direnci	20
2.4.1.6. Young modülü	20
2.4.1.7. Katlanır dayanıklılık	20
2.4.2. Organoleptik kontroller	21
2.4.3. Şişme özellikleri	21
2.4.4. Şeffaflık	21
2.4.5. Temas açısı	22
2.4.6. İçerik tekdüzeliği	22
2.4.7. Parçalanma süresi	22
2.4.8. <i>In vitro</i> çözünme testi	23
2.4.9. Yüzey pH testi	24
2.4.10. Nem içeriği	24
2.5. Oral Kavite	25
2.5.1. Oral kavitenin genel özellikleri	25
2.5.2. Oral kavite yoluyla ilaç uygulama	26
2.5.2.1. Sublingual mukoza	26

2.5.2.2. Bukkal mukoza	27
2.5.3. Bukkal mukozadan ilaç geçiş mekanizmaları	27
2.5.3.1. Transsellüler yol (İntrasellüler).....	27
2.5.3.2. Parasellüler yol (İntersellüler).....	27
2.5.3.3. Bukkal absorpsiyon	28
2.5.4. Ağız içinde görülen ülseratif hastalıklar.....	29
2.5.4.1. Rekürrent aftöz stomatit (RAS)	29
2.5.4.2. Sekonder oral ülserasyonlar	30
2.5.4.2.1. Liken planus	30
2.5.4.2.2. Behçet hastalığı	30
2.5.4.2.3. Multiform eritem	31
2.5.4.2.4. Çölyak hastalığı.....	31
2.5.4.2.5. Kandidiazis	31
2.5.5. Oral ülserasyonların tedavisi.....	31
2.5.5.1. Topikal tedavi.....	32
2.6. Etkin Madde	32
2.6.1. Aktif farmasötik bileşen	32
2.6.2. <i>Triamsinolon asetonit</i>	33
2.6.2.1. Kimyasal okunuşu	33
2.6.2.2. Kapalı formülü.....	34
2.6.2.3. Molekül formülü	34
2.6.2.4. Fizikokimyasal özellikleri	34
2.6.2.5. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	35
2.6.2.6. Piyasada bulunan <i>triamsinolon asetonit</i> içeren preparatlar	36
3. GEREÇLER.....	37
3.1. Kullanılan Maddeler	37
3.2. Kullanılan Cihazlar	38
4. YÖNTEMLER	39
4.1. Analitik Validasyon Çalışmaları	39
4.1.1. Doğrusallık	39
4.1.2. Doğruluk.....	40
4.1.3. Kesinlik	40

4.1.4. Gözlenebilirlik limiti (LOD)	41
4.1.5. Belirlenebilirlik sınırı (LOQ).....	41
4.2. Oral Hızlı Çözünen Film Formülasyonu Çalışmaları	42
4.3. TA İçeren Oral Hızlı Çözünen Filmin Karakterizasyonu	45
4.3.1. Parçalanma süresi.....	45
4.3.2. Katlanır dayanıklılık	45
4.3.3. Yüzey pH testi	45
4.3.4. Ağırlık değişimi.....	46
4.3.5. Kalınlık	46
4.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	46
4.3.7. İçerik tekdüzeliği	46
4.3.8. Nem içeriği.....	47
4.3.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)	47
4.3.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR).....	48
4.3.11. <i>In Vitro</i> çözünme testi.....	48
4.3.12. Şeffaflık.....	49
4.3.13. Gerilme direnci (çekme mukavemeti).....	49
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	50
5.1. Analitik Validasyon Çalışmaları	50
5.1.1. Doğrusallık	50
5.1.2. Doğruluk.....	51
5.1.3. Kesinlik	52
5.1.4. Gözlenebilirlik limiti (LOD)	53
5.1.5. Belirlenebilirlik sınırı (LOQ).....	53
5.2. Oral Hızlı Çözünen Filmin Hazırlanması ve Optimum Formülasyon ...	53
5.3. TA İçeren Oral Hızlı Çözünen Filmin Karakterizasyonu	55
5.3.1. Parçalanma süresi.....	55
5.3.2. Katlanır dayanıklılık testi	56
5.3.3. Yüzey pH testi	58
5.3.4. Ağırlık değişimi.....	58
5.3.5. Kalınlık	59
5.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	60
5.3.7. İçerik tekdüzeliği	62

5.3.8. Nem kaybı ve alımı	63
5.3.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)	64
5.3.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR).....	65
5.3.11. <i>In vitro</i> çözünme testi.....	68
5.3.12. Şeffaflık.....	69
5.3.13. Gerilme direnci (çekme mukavemeti).....	70
6. SONUÇ	72
KAYNAKÇA.....	39
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLolar/ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Piyasadaki oral filmler	6
Tablo 2.2. Oral hızlı çözünen film oluşumunda en sık kullanılan polimerlerin özellikleri (Kumar & Yagnesh, 2019).....	13
Tablo 2.3. Oral hızlı çözünen film formülasyonlarında kullanılan polimerler ve özellikleri (Galgatte vd., 2013; Mahboob vd., 2016).....	14
Tablo 2.4. Polimerlerin film oluşturma kapasitesi üzerindeki etkisi (Galgatte vd., 2013)	14
Tablo 2.5. Plastifiyanların parçalanma süresine etkisi (Galgatte vd., 2013).....	15
Tablo 2.6. Oral filme/şeride yüklenebilecek uygun ilaç moleküllerinden bazıları	33
Tablo 2.7. Piyasada bulunan Triamsinolon Asetonit içeren preparatlar	36
Tablo 4.1. Polimer ve plastikleştirici seçimi için formülasyon denemeleri	42
Tablo 4.2. Aktif farmasötik bileşik olarak Triamsinolon Asetonit'in formülasyon denemeleri	43
Tablo 4.3. İstenilen TA dozuyla HPMC'nin formülasyon denemeleri.....	45
Tablo 5.1. TA'nın UV-Vis Spektrofotometresi analiziyle elde edilen absorban değerleri.....	51
Tablo 5.2. TA'nın UV-Vis Spektrofotometresi ile Geri Kazanımı Yüzdesi	52
Tablo 5.3. 5 µg/mL TA için Hassasiyet Çalışmasının Sonuçları	52
Tablo 5.4. 10 µg/mL TA için Hassasiyet Çalışmasının Sonuçları	53
Tablo 5.5. 15 µg/mL TA için Hassasiyet Çalışmasının Sonuçları	53
Tablo 5.6. Formülasyon 1-4'ün fiziksel görünümü ve doku analizi.....	54
Tablo 5.7. Formülasyon A ve Formülasyon B'nin fiziksel görünüm ve doku analizi	54
Tablo 5.8. Formülasyon A ve B'nin ilk partileri arasından seçilen formülasyonlarının parçalanma süresi	56
Tablo 5.9. A ve B filmlerin katlanma dayanıklılığı.....	57
Tablo 5.10. A ve B filmlerinin yüzey pH testi	58

Tablo 5.11. A ve B filmlerinin ağırlık ve % ağırlık değişimi.....	59
Tablo 5.12. A filmlerin kalınlığı.....	60
Tablo 5.13. B filmlerin kalınlığı.....	60
Tablo 5.14. B filmlerinin etkin madde miktarı.....	62
Tablo 5.15. B filmlerinin % etkin madde miktarı	62
Tablo 5.16. A ve B filmlerinin % nem kaybı	63
Tablo 5.17. A ve B filmlerinin % nem alımı.....	64
Tablo 5.18. B filmlerinin kümülatif % etkin madde salınımının ortalaması.....	68
Tablo 5.19. A, B, Formülasyon 3 ve 4 filmlerinin şeffaflıkları.....	70
Tablo 5.20. A, B, Formülasyon 3 ve 4 filmlerinin gerilme direnci.....	70



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Oral hızlı çözünen film (Rogawski & Heller, 2019)	4
Şekil 2.2. Solvent dökümü (Borges vd., 2015)	7
Şekil 2.3. Oral hızlı çözünen filmlerin hazırlanması için solvent döküm yönteminin akış şeması	8
Şekil 2.4. Sıcak Eriyik Ekstrüzyon yöntemi (Borges vd., 2015)	9
Şekil 2.5. Yuvarlama yöntemi (Mostafa, 2018)	10
Şekil 2.6. Mürekkep püskürtmeli baskı yöntemi (Borges vd., 2015)	11
Şekil 2.7. Yapışma testinde uygulanan kuvvetin etkisi	19
Şekil 2.8. Katlanır dayanıklılık test şeması (Takeuchi vd., 2020)	20
Şekil 2.9. Petri kabı yöntemi ile OHÇF'in parçalanma testi	22
Şekil 2.10. OHÇF'ler için bir numune tutucu ile donatılmış PharmaTest® parçalanma test cihazı (Speer vd., 2018)	23
Şekil 2.11. A) Sepet yöntemi B) Kürek ve cam disk (PGD) yöntemi C) Zımbala ve filtrele (PAF) yöntemi (Speer, Preis & Breitzkreutz, 2019)	24
Şekil 2.12. Oral kavitenin anatomik yapısı (Borges vd., 2015)	25
Şekil 2.13. Oral mukozanın anatomik yapısı (Mostafa, 2018)	26
Şekil 2.14. Mukozadan emilim profili (Kepsutlu & Baykara, 2008)	28
Şekil 2.15. Triamsinolon Asetonit' in molekül formülü (Fernandes-Cunha vd., 2014)	34
Şekil 5.1. TA'nın UV-Vis Spekturumu	50
Şekil 5.2. TA'nın Kalibrasyon Eğrisi ve Doğrusallık Denklemi	51
Şekil 5.3. a) Formülasyon 1 b) Formülasyon 2	54
Şekil 5.4. Petri kabından ayrılmış yapışkan olmayan şeffaf film	55
Şekil 5.5. Formülasyon 4 filminin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri a: 100 X (Kırmızı oklar filmin kenarını gösterir), b: 800 X, c: 1,5 K X	61
Şekil 5.6. B filminin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri a: 500 X (Kırmızı oklar filmin kenarını gösterir), b: 1,5 K X, c: 5,0 K X	61
Şekil 5.7. DSC termogramları: a: TA, b: Fiziksel karışım, c: Formülasyon 4, d: B	65

Şekil 5.8. FT-IR spektrumları: a: TA, b: Formülasyon 3, c: Formülasyon 3+TA, d: Formülasyon 4, e: Formülasyon 4+TA, f: Sitrik asit, g: Sükroz, h: PEG 400, ı: Low HPMC, j: Tween 80 67

Şekil 5.9. B filmlerinin % ilaç salım profili 69



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
AFB	: Aktif farmasötik bileşen
AUC	: Eğri altındaki alan
b	: Film kalınlığı
BSS	: Bağlı standart sapma
C	: Donör fazdaki ilaç konsantrasyonu
CCS	: Kroskarmelloz sodyum
DSC	: Diferansiyel tarama kalorimetrisi
FD&C	: Gıda, İlaç ve Kozmetik
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FT-IR	: Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi
FTC + FH3D	: 3D baskı ile üretilen uyarlanmış film numune tutuculu akış hücresi
HCl	: Hidroklorik asit
HPC	: Hidroksipropil metil
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HPMC	: Hidroksipropil metil selüloz
HPMC E15	: Hidroksipropil metil selüloz E15
HPMC E5	: Hidroksipropil metil selüloz E5
HPMC K4M	: Hidroksipropil metil selüloz K4M
HU	: Herpetiform
ICH	: Uluslararası Uyumlaştırma Komitesi
IR	: Kızılötesi spektroskopisi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J_{ss}	: Denge halindeki düzgün akı
LOD	: Gözlenebilirlik limiti
LOQ	: Belirlenebilirlik sınırı
MaRAS	: Majör Rekürrent Aftöz Stomatit
MCC	: Mikrokristalin selüloz

MCG	: Membrane coated granules
MİRAS	: Minör Rekürrent Aftöz Stomatit
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
OHÇF	: Oral hızlı çözünen film
P	: Geçirgenlik katsayısı
PAF	: Zımbala ve filtrele yöntemi
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
PEG 400	: Polietilen glikol 400
PG	: Propilen glikol
PGD	: Kürek ve cam disk yöntemi
PVA	: Polivinil alkol
PVP	: Polivinil pirolidon
RAS	: Rekürrent Aftöz Stomatit
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SH	: Standart hata
SS	: Standart sapma
SSG	: Sodyum nişasta glikolat
t	: Zaman
T₆₀₀	: Filmin 600 nm'deki geçirgenliği
TA	: Triamsinolon Asetonit
USP	: Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi
w/w	: Ağırlık/Ağırlık
w₀	: Filmin t = 0'daki ağırlığı
WS23	: N, 2,3-Trimetil-2-izopropil butamide
WS3	: N-etil-2- (izopropil)-5-metisikloheksamboksiamit
w_t	: Filmin t anındaki ağırlığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral yol, ilaç uygulamasının en kolay ve geleneksel yoludur, bu nedenle toplam dozaj formlarının yaklaşık %60'ı oral yoldan uygulanır. Tablet, kapsül, katı tozlar, granüller ve sıvılar gibi ağızdan verilen tüm farmasötik dozaj formları arasında, uygulama kolaylığı nedeniyle istenen terapötik sonuçları elde etmek için katı dozaj formları en yaygın kullanılan ilaçlardır. Teknolojinin gelişmesiyle beraber, bu geleneksel oral katı dozaj formlarını yutmakta güçlük çeken pediatrik, geriatric ve yatalak hastaların yanında oral kavitedeki çeşitli hastalıklar için kullanım kolaylığı bulunmayan oral dozaj formlarının yerine oral hızlı çözünen film alternatif olarak sunulmuştur.

Pediatrik ve geriatric hastaların özel ihtiyaçları, terapötik etkileri artırması ve hasta uyumunu iyileştirmesi beklenen veya mevcut olanları geliştirmesi beklenen yeni oral dozaj formlarının piyasaya sürülmesine yol açmıştır. Çocuklar ve pediatri, tüm hasta popülasyonu grupları arasında tedavisi en karmaşık olanlardır çünkü katı dozaj formlarını yutmada sorun yaşarlar ve bu nedenle genellikle sıvı formülasyonlar reçete edilir. Ancak bu dozaj formlarının da kendine has dezavantajları vardır (yetersiz doz doğruluğu, hastaların tükürmesi, dökülme, stabilite sorunları, taşıma zorlukları vb.). Geriatric hastalarda ilaç gereksinimleri ve ihtiyaçları açısından, özellikle uygun formülasyonların eksikliği ve yutma sorunu konusunda pediatriye benzemektedir; burada yutma güçlükleri yaşla, hastalıkla ilişkili yutma bozukluğuyla (yutma güçlüğüyle) veya sadece hastanın kullandığı çoklu ilaç tedavisi nedeniyle ilişkilidir.

Oral hızlı çözünen filmlerin geliştirilmesi, yutma problemlerinin üstesinden gelmek ve hasta uyumunun sorun olduğu spesifik popülasyon için en uygun dozaj formunu geliştirmek amacıyla son yıllarda araştırmacılar ve ilaç şirketleri arasında artan ilgi görmüştür. Oral hızlı çözünen filmler katı dozaj formu olarak tanımlanır.

Oral kaviteye uygulandığında saniyeler içinde parçalanarak bir taşıyıcı sistemdir. Yutmaya gerek yoktur.

Rekürrent aftöz stomatit ve Sekonder oral ülserasyonlar dahil olmak üzere oral kavitede meydana gelen birçok hastalık, yaşam kalitesi üzerinde çok büyük etkiye sahip, çok yaygın ve yüksek prevalans oranına sahip hastalıklardır. Bu hastalıkların semptomları kızarıklık, açık yara, şişlik gibi kişinin yaşamını olumsuz yönde etkileyecek belirtiler içerir. Uzun etkili sentetik glukokortikoid sınıfı üyesi Triamsinolon asetonit; antienflamatuvar, antialerjik ve immunosupresif etkileri nedeniyle tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Bu nedenle çeşitli inflamatuvar ve neovasküler oküler hastalıkların tedavisi için uygun bir seçenektir.



2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Oral Hızlı Çözünen Film Formülasyonları

Teknolojinin gelişmesiyle beraber, geleneksel oral katı dozaj formlarını yutmakta güçlük çeken pediatrik, geriatrik ve yatalak hastaların yanında oral kavitedeki çeşitli hastalıklar için kullanım kolaylığı bulunmayan dozaj formlarının yerine alternatif olarak sunulmuştur. Dozaj uygulama yollarından bukkal uygulama yolu son zamanlarda popüler hale gelmiştir. Bunlar; yapışkan tabletler, jeller, merhemler, yamalar ve ağızda çözünen filmler olarak bilinen çeşitli biyoyapışkan mukozal dozaj formları geliştirilmiştir (Bhyan vd., 2011). Oral film, hidrofilik polimerler kullanılarak hazırlanan, dil üzerinde veya yanak boşluğunda hızla çözünen, alanı 5 ila 20 cm² arasında değişen ince bir filmidir (Ketul & Patel, 2013). Filmler şekil, boyut ve kalınlık bakımından ince posta pulu şeridine çok benzer. Film, dilin veya herhangi bir oral mukoza dokusunun üzerine yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır; tükürükle temas ettikten hemen sonra ıslanır ve nemlenir (Borges vd., 2015). İnce film daha sonra ilacı serbest bırakmak için hızla parçalanmaya ve çözünmeye başlar (Arya vd., 2010).

Oral hızlı çözünen filmler, esneklikleri açısından en gelişmiş katı dozaj şeklidir. Oral hızlı çözünen filmin formülasyonu; şerit oluşturu polimerler, plastikleştiriciler, aktif farmasötik bileşen, tatlandırıcı maddeler, tükürük uyarıcı maddeler, renklendirici maddeler, yüzey aktif madde, geçirgenlik arttırıcılar ve süper dağıtıcılar gibi malzemelerden oluşmaktadır (Al-Mogherah, Ibrahim & Hassan, 2020).

Oral hızlı çözünen film formülasyonlarında transdermal yama teknolojisine dayalı olarak geliştirilmiştir (Mahboob vd., 2016). Uygulama sistemi, hastanın diline veya herhangi bir oral mukoza dokusuna basitçe yerleştirilen çok ince bir oral şeritten oluşur, anında tükürük ile ıslanır, film hızla hidratlanır ve uygulama bölgesine yapışır (Mahboob vd., 2016). Daha sonra, ağız mukozası ve mide içi emilim için ilacı serbest bırakmak için hızla parçalanır ve çözülür (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). Bu ilaç dağıtım sistemi hem sistemik hem de lokal etki için kullanılmıştır. İlaçlar ağız tarafından emilmeye başlar ve daha sonra çözünmüş ilacı

içeren tükürük yutulur ve ilacın emilmeye devam ettiği farenks ve yemek borusundan geçerek mideye doğru ilerlemeye devam eder ve bu, geleneksel dozaj formlarına göre kıyasla daha yüksek biyoyararlanım sağlar (Pacheco vd., 2021). Filmlerin hızlı dağılması ve çözünmesinin yanı sıra, zaman içerisinde neme karşı dayanıklı olması, dil üzerine konulduğunda kabul edilebilir bir tat vermesi, esnek olması ve uygun çekme gerilimi sergilemesi ile kullanımı kolaylaştırması, ambalaj malzemesine yapışmaması gerekmektedir (Adrover vd., 2015; Mahmod & Khalil, 2015).



Şekil 2.1. Oral hızlı çözünen film (Rogawski & Heller, 2019)

2.1.1. Oral hızlı çözünen filmlerin özellikleri

Oral hızlı çözünen filmlerin bir taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmesi için beklenen özellikler bulunmaktadır. Bunlar;

- İnce ve zarif yapı,
- Çeşitli boyut ve şekillerde olma,
- Hızlı parçalanma,
- Etkin maddeyi hızlı bırakma,
- Ağızda güzel tat ve koku bırakma,
- Ağızda kalıntı bırakmama,
- Mükkemmel mukoadesyon,
- Diğer bileşenlerle uyumlu olma,
- Çevre koşullarında kararlı olmalarıdır (Bhyan vd., 2011; Ketul & Patel, 2013; Mandeep, Rana & Nimrata, 2013).

2.1.2. Seçilecek etkin maddenin ideal özellikleri

Oral hızlı çözünen filmlerde her etkin madde eklenememektedir. Eklenebilmesi için kullanılacak etkin maddenin belli özellikler taşıması gerekmektedir. Bunlar;

- Etkin madde hoş bir tada sahip olmalıdır,
- Dahil edilecek etkin madde 40 mg'a kadar düşük dozda olmalıdır,
- Daha küçük ve orta moleküler ağırlığa sahip etkin maddeler tercih edilir,
- Etkin madde, tükürükte olduğu kadar suda da iyi bir stabiliteye ve çözünürlüğe sahip olmalıdır,
- Ağız boşluğunun pH'ında kısmen benzer olmalıdır,
- Oral mukozal dokuya nüfuz etme kabiliyetine sahip olmalıdır (Liu vd., 2015; Abou-ElNour vd., 2019; Deshmukh, Wadkar & Nerkar, 2019).

2.1.3. Oral hızlı çözünen filmlerin avantajları

Oral hızlı çözünen film formunda mevcut olan geniş yüzey alanı tükürük tarafından hızlı ıslanmasını sağlar, daha sonra hızla parçalanır, çözülür ve doğrudan emilir (Thakur vd., 2013). Etki başlangıcını, etkililiği ve tedavinin güvenlik profilini iyileştirir (Panda, Dey & Rao, 2012). İlk geçiş etkisine uğramadan sistemik dolaşıma girebilir ve biyoyararlanımı arttırır (Siddiqui, Garg & Sharma, 2011). Geliştirilmiş hasta uyumu vardır. Bunun nedeni; geriatrik ve pediatrik hastalar, taşıt tutması, disfaji, tekrarlayan kusma ve zihinsel bozukluklardan muzdarip hastalar için çok fazla tercih edilir (Jaiswal, 2014). Susuz olarak, her yerde, her zaman uygulanabilir (Kumar & Pandit, 2019). Boğulma ve tıkanma riski yoktur (Visser vd., 2017). Tat maskeleye imkânı sağlar. Bu filmler ekonomik olarak uygulanabilir karmaşık olmayan prosedürler ve ekipmanlarla üretilbilirler (Centkowska, Ławrecka & Sznitowska, 2020). Oral hızlı çözünen filmler esnek olduğundan, ağızda dağılan tabletlere (kırılgan ve kırılğan) göre saklanması ve taşınması daha kolaydır. Gelişmiş kararlılıkları vardır (Sharma & Agarwal, 2021; Ozcan Bulbul, 2018).

2.1.4. Oral hızlı çözünen filmlerin dezavantajları

Oral hızlı çözünen filmlerin avantajı olduğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Fakat bunlar bu taşıyıcı sistemin tercih edilmesinde büyük bir engel değildir.

- Yüksek doz filme dahil edilemez,
- Doz tekdüzeliği teknik bir zorluktur,
- Ürünlerin stabilitesi ve güvenliği için özel ambalaj gerektirir,
- Doğada higroskopiktir,
- Sınırlı sayıda olan polimer çeşidi bir sorundur,
- İlaç / polimer stabilite sorunu vardır (Juluru, 2013; Padamwar & Phasate, 2015).

2.1.5. Piyasadaki oral filmler

Oral hızlı çözünen filmlerin piyasada birçok preparatı mevcuttur. Bunlar;

Tablo 2.1. *Piyasadaki oral filmler*

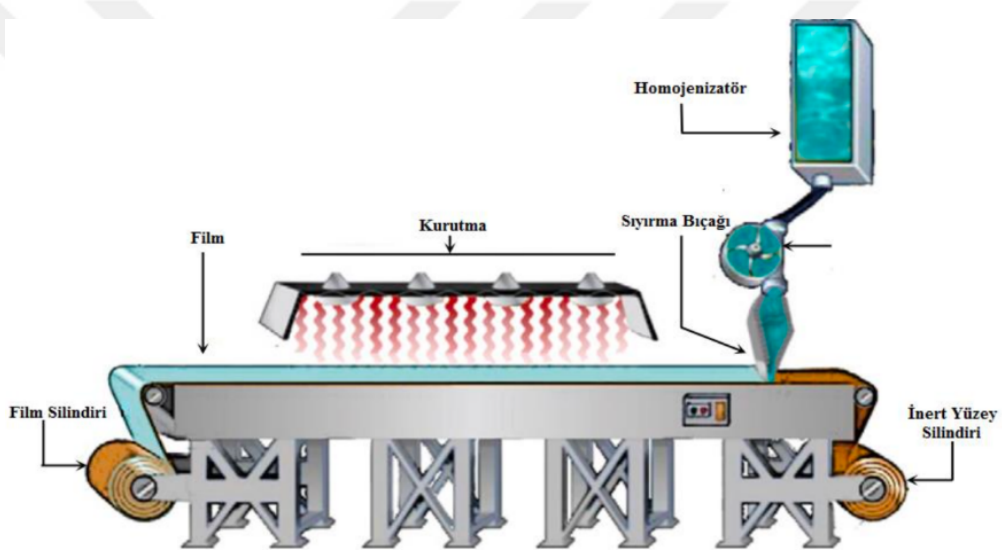
ÜRÜN	ÜRETİCİ FİRMA
Dekstrometorfan HBr, Difenhidremin sitrat Nefes şeritleri	MonoSolRx
Doneprezil, Ondansatron Hızlı çözünen filmler	Labtec İlaç
Fenilefrin HCl şeritleri	Pfizer
Metilkobalamin, Difenhidramin HCl, Dekstrometorfan HBr, Folik asit, Kafein Hızlı çözünen filmler	Hughes Tıbbi Şirket
Altoid tarçın şeritleri, Boots C vitamini şeritleri, Serin şok nane şeritleri, Benzokain filmleri, Kafein filmleri	Dow Kimya Şirketi
Listerine Pocket Paks nefes tazeleyici şeritler	Pfizer
Asetil salisilik asit, Ondersertan HCl, Deksametazon, Nitrogliserin, Risperidon, B12 vitamini, Melatonin, Folik asit, Biotin Film şeritleri	ODF Teknolojileri A. Ş
Simetikon şeritleri	Novartis
Benzokain mentol şeritleri	Prestij

2.2. Hazırlama Yöntemleri

Oral film hazırlamak için farklı yöntemler kullanılmaktadır, bu yöntemler ile ilgili kısa bilgiler sonraki bölümlerde verilecektir.

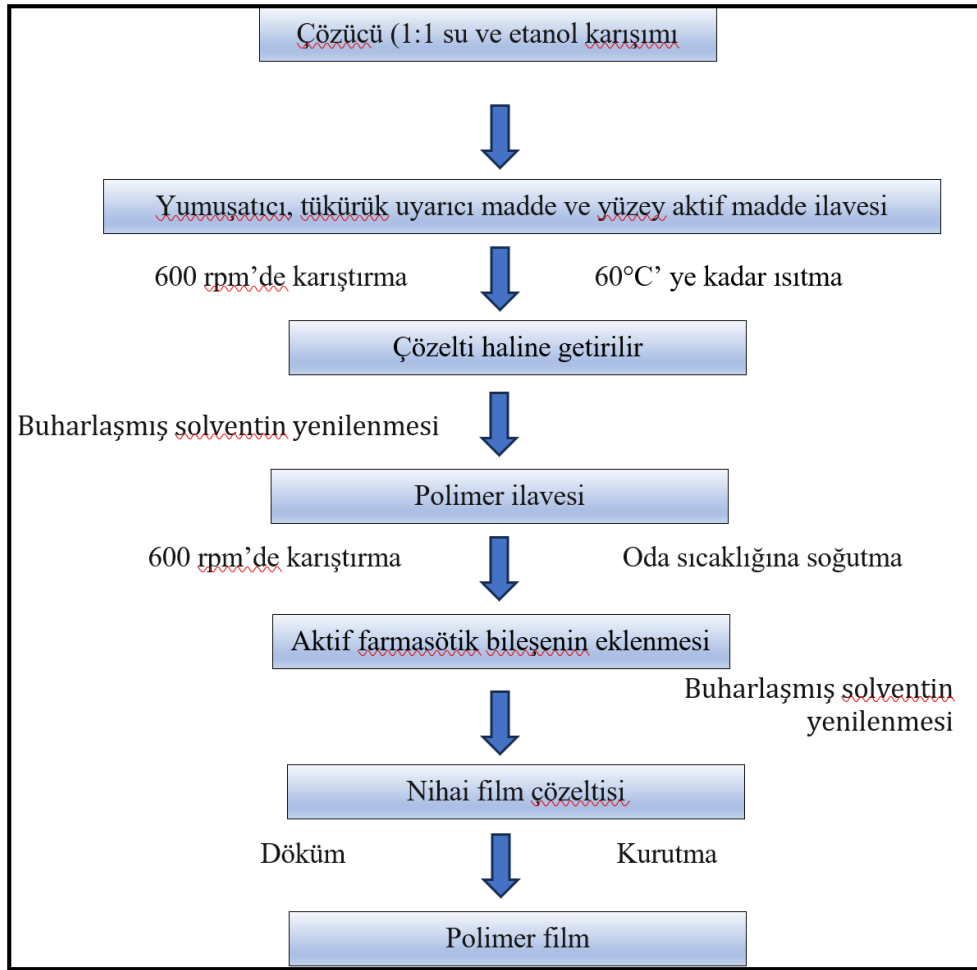
2.2.1. Solvent döküm

Oral filmler çoğunlukla, suda çözünür bileşenlerin berrak bir viskoz çözeltisini oluşturmak üzere uygun çözücüde etkin madde ve diğer bileşenlerin çözülmesi ile çözücü ekstraksiyon yöntemi kullanılarak hazırlanır (Mahboob vd., 2016).



Şekil 2.2. Solvent dökümü (Borges vd., 2015)

Aktif farmasötik bileşen ve diğer maddeler, az miktarda çözelti içinde çözülür ve birleştirilir (Ozcan Bulbul, 2018). Bu karışım daha sonra sulu çözeltiye ilave edilir. Sıkışmış hava çıkarılır ve elde edilen çözelti film olarak petri kabına dökülür, kurutulur ve daha sonra istenilen boyutlarda parçalar halinde kesilir (Keshari, Sharma & Parvez, 2014; Crowley vd., 2007).



Şekil 2.3. Oral hızlı çözünen filmlerin hazırlanması için solvent döküm yönteminin akış şeması

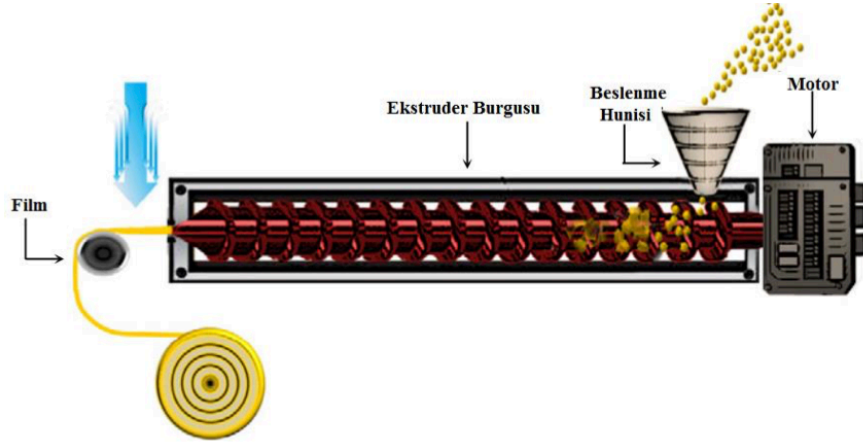
2.2.2. Yarı katı döküm

Bu yöntem tercihen, filmlerin hazırlanmasında asitte çözünmeyen polimerler kullanılacaksa kullanılır. Yarı katı döküm yönteminde öncelikle suda çözünür film oluşturu polimer çözeltisi hazırlanır (Juluru, 2013). Nihai çözelti, amonyum veya sodyum hidroksit içinde hazırlanabilen, asitte çözünmeyen bir polimer (örneğin, selüloz asetat ftalat, selüloz asetat butirat) çözeltisine ilave edilir (Padamwar & Phasate, 2015). Daha sonra uygun miktarda plastikleştirici ilave edilerek bir jel kütlesi elde edilir. Son olarak jel kütlesi, ısı kontrollü tamburlar kullanılarak kaplara dökülür (Ozcan Bulbul, 2018). Filmin kalınlığı yaklaşık 0.015-0.05 inç' tir ve asitte çözünmeyen polimerin film oluşturu polimere oranı 1:4 olmalıdır (Panchal vd., 2012).

2.2.3. Sıcak eriyik ekstrüzyon

Sıcak eriyik ekstrüzyon; granülleri ve sürekli salımlı tabletleri formüle etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Jadhav, Galgatte & Chaudhari, 2013). Transdermal ve transmukozal ilaç dağıtım sistemlerinde ısıtma işlemi kullanılarak bir polimerin film halinde şekillendirilmesidir (Mostafa, 2018). Bu yöntemde öncelikle etkin madde, katı haldeki taşıyıcılarla karıştırılır. Daha sonra kurutulmuş granüler malzeme ekstrüdere verilir (Galgatte vd., 2013). Ekstrüder namlusu içindeki granülleri yaklaşık 3-4 dakika boyunca 15 rpm' de işlemek için vida hızı ayarlanır. İşlem sıcaklıkları; 80°C (bölge 1), 115 °C (bölge 2), 100°C (bölge 3), 65 °C (bölge 4) olmalıdır. Ekstrüdat ($T = 650^{\circ}\text{C}$) daha sonra bir film elde etmek için silindirik bir takvime bastırılır. Kalıp şeklinde film elde edilir. Bu yöntemin bazı avantajları vardır (Han vd., 2019; Bhyan vd., 2011). Bunlar;

- Daha az operasyon birimi kullanımı,
- Daha iyi bir içerik tekdüzeliği ve
- Susuz bir süreç olmasının sağladığı faydalar olarak sıralanabilir (Takeuchi vd., 2017; Siddiqui, Garg & Sharma, 2011)



Şekil 2.4. Sıcak Eriyik Ekstrüzyon yöntemi (Borges vd., 2015)

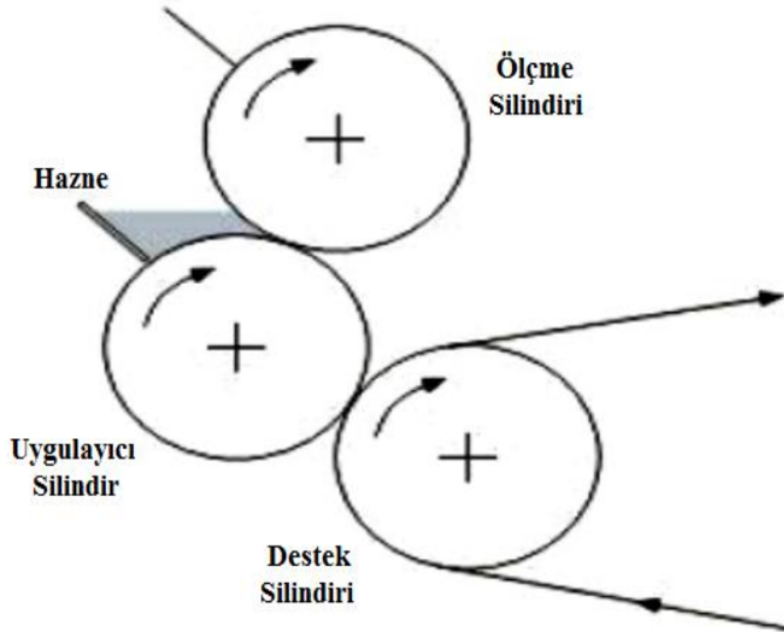
2.2.4. Katı dispersiyon ekstrüzyon

Katı dispersiyon terimi, bir veya daha fazla aktif bileşenin, amorf hidrofilik polimerlerle beraber katı haldeki inert bir taşıyıcı içinde dispersiyonunu ifade eder

(Siddiqui, Garg & Sharma, 2011). Bu yöntemde etkin madde uygun bir sıvı çözücü içinde çözülür. Daha sonra çözelti, 70°C' nin altında polietilen glikol eriyiğine ilave edilir ve kalıplara dökülerek filmler elde edilir (Alaei, Omid & Omidian, 2021).

2.2.5. Yuvarlama

Bu yöntemde film, bir ön karışımın hazırlanması, bir AFB'nin eklenmesi ve ardından filmin oluşturulmasıyla hazırlanır (Patil, Charyulu & Shastri, 2013). Ön karışım; film oluşturu polimer, polar çözücü (su veya su alkol karışımı) ve etkin madde dışındaki diğer katkı maddeleri karıştırılarak hazırlanır (Jabir & Sulaiman, 2018). Daha sonra, ana partinin önceden belirlenmiş bir miktarı, birinci ölçüm pompası ve kontrol valfi tarafından beslenir (Arya vd., 2010). İstenilen miktarda etkin madde mikser eklenir ve homojenize bir matris oluşturmak için yeterli bir süre karıştırılır. İkinci dozlama pompası aracılığıyla tavaya belirli bir miktarda matris beslenir (Mahboob vd., 2016). Ölçüm silindiri, filmin kalınlığını belirler ve film son olarak alt tabaka ve taşıyıcı üzerinde destek silindiri tarafından oluşturulur (Şahin, 2016). Islak film daha sonra kontrollü alt kurutma kullanılarak kurutulur ve istenilen şekil ve boyutta kesilir (Ketul & Patel, 2013).



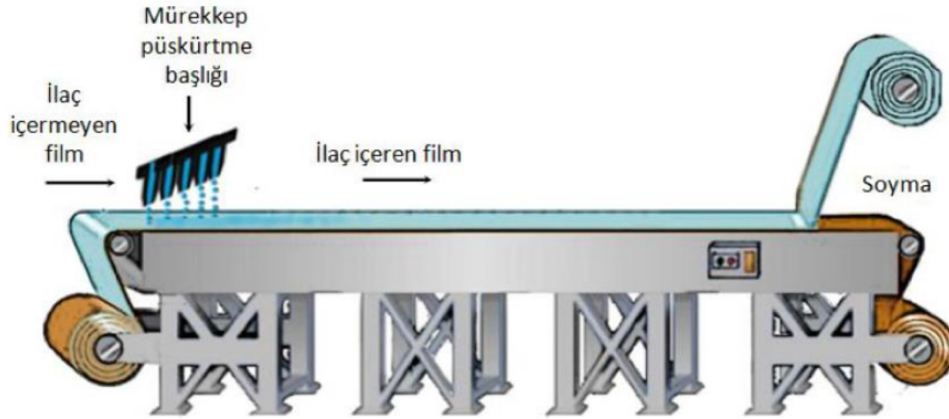
Şekil 2.5. Yuvarlama yöntemi (Mostafa, 2018)

2.2.6. Sprey yöntemi

Uygun bir solvent içerisinde AFB, polimerler ve diğer tüm eksipyanlar, berrak bir solüsyon elde etmek üzere çözülür. Sonrasında, elde edilen çözeltinin cam, polietilen film, silikonsuz Kraft kâğıt veya teflon levha vb. uygun bir malzeme üzerine püskürtülmesidir. Film kurutulur, soyulur ve istenilen boyutlarda kesilir (Irfan et al., 2016).

2.2.7. Baskı (Printing) yöntemi

Baskı yöntemi, gelecekte oral film formülasyonlarında önemli bir rol oynayabilir. Baskı yöntemi ile, istenen oranda AFB ve yardımcı maddelerin uygun substratlar üzerine kontrollü bir şekilde bırakılması için çok yüksek hassasiyet elde edilebilir (Speer, Preis & Breitzkreutz, 2019). Enjeksiyonlu yazıcı, burada AFB'i ve yardımcı maddeleri temsil eden az miktardaki sıvının (mürekkep formülasyonu), dijital olarak önceden tasarlanmış baskı modellerine dayalı bir taşıyıcıda biriktirildiği bir teknolojinin örneğidir (Preis, Breitzkreutz & Sandler, 2015).



Şekil 2.6. Mürekkep püskürtmeli baskı yöntemi (Borges vd., 2015)

2.3. Oral Hızlı Çözünen Filmlerin Formülasyonu

AFB, filmin oluşturmak için gereken diğer yardımcı maddeler ile formülasyona dahil edilir. Bu yardımcı maddeler; polimerler, plastikleştiriciler,

tatlandırıcı maddeler, tükürük uyarıcı maddeler, yüzey aktif maddeler, tat verici maddeler, renklendirici vb. yer alır (Göbel vd., 2021).

2.3.1. Film oluşturan polimerler

Film oluşturuucu polimerler kuru filmin toplam ağırlığının en az %45'i kadar olmalıdır. Tüm oral hızlı çözünen film dozaj formlarının birincil kullanımı, ağız boşluğunda bulunan tükürükte parçalanmalarına dayandığından, kullanılan film mutlaka suda çözünür olmalıdır (Takeuchi vd., 2021). Suda çözünür oral hızlı parçalanen film formülasyonu hazırlamak için ekspiyanlar veya polimer, düşük moleküler ağırlıklı ve mükemmel film oluşturma kapasitesine sahip suda çözünür olmalıdır (Bhyan vd., 2011). Kullanılan polimer toksik olmamalı, tahriş edici olmamalı ve safsızlıklar içermemelidir (Reddy & Murthy, 2018). İyi ısılatma ve yayılma özelliğine sahip olmalıdır. Polimer, yeterli soyulma, kesme ve gerilme mukavemeti göstermelidir. Polimer kolayca temin edilebilir olmalı ve çok pahalı olmamalıdır. Polimerler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir olmalıdır (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). Oral hızlı çözünen filmlerin hidrofiliğini, esnekliğini, ağızda bıraktığı hissi ve çözünürlük özellikleri; filmin sertliği, polimerin tipi ve formülasyondaki polimer miktarına bağlıdır. Polivinil pirolidon filmleri doğası gereği kırılmandır ve bu nedenle kopovidon, esnek, hızlı parçalanen filmlerin hazırlanması için poli vinil pirolidon ile karıştırılır (Deshmukh, Wadkar & Nerkar, 2019). Mikrokristalin selüloz ve maltodekstrin kombinasyonu, sıcak eriyik ekstrüzyon tekniği ile yapılan oral hızlı çözünen piroksikam filmlerini formüle etmek için kullanılır (Singh, Kaur & Verma, 2013). Bu durumda, filmi yapışkan olmayan ve pürüzsüz hale getirmek için mikrokristalin selüloz kullanılır. Mikrokristalin selüloz ayrıca parçalanma süresini azaltmak ve ilacın filmlerden çözünmesini iyileştirmek için kullanılabilir (Mahboob vd., 2016).

Kullanılabilen suda çözünür polimerler; guar gum, ksantan zımkı, akasya, pektin, jelatin gibi arap veya kitreden türetilen doğal zımkılar, oksit, akrilik bazlı polimerler, sodyum karboksimetil selüloz (CMC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC), polietilen glikol- polivinil alkol (Kollicoat IR), EUDRAGITRD10 ve sodyum aljinatın sentetik kopolimeri gibi polimerler kullanılmaktadır (Bhyan vd.,

2011; Mandeep, Rana & Nimrata, 2013; Castro vd., 2018). Selüloz eterler yaygın olarak bulunur ve ekonomiklerdir. Aureobasidium pullulans mantarından üretilen alfa -1,6 bağlantılı bir maltotrioz olan Pullulan da son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır (Arya vd., 2010; Ketul & Patel, 2013).

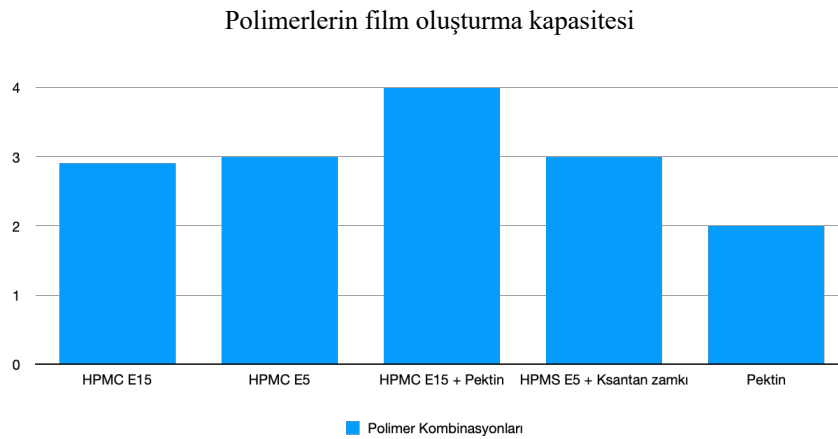
Tablo 2.2. Oral hızlı çözünen film oluşumunda en sık kullanılan polimerlerin özellikleri (Kumar & Yagnesh, 2019)

Polimer	Özellikler
HPMC	Beyaz veya krem renkli, kokusuz ve tatsız tozdur.
	Mw 10.000–1.500.000
	Soğuk suda çözünür.
	Kloroform ve etanolde çözünmez.
	Viskozitesi (η) 3–100.000 mPa·s 'dir.
	Orta derecede mukoadesif özelliklere sahip iyonik olmayan polimer Çözeltiler pH 3,0-11,0'da stabildir.
Pullulan	%2–20 konsantrasyonlarda film oluşturma yeteneğine sahiptir.
	Beyaz, kokusuz ve tatsız tozdur.
	Mw 8000–2.000.000
	Hem sıcak hem de soğuk suda çözünür.
	η 100–180 mm ² /s (30 °C'de %10 sulu çözelti) > %6 a/a nem içerir.
	%5–25 (a/a) çözelti esnek filmler oluşturur.
Jelatin	Açık kehribar ila hafif sarı renkli tozdur.
	Mw 15.000–250.000
	Gliserin, asit, alkali ve sıcak suda çözünür.
	η 4,3–4,7 mPa·s (60 °C'de %6,67 (a/h) sulu çözelti) Nem içeriği %9–11 (a/a)
	Çok iyi film oluşturma yeteneğine sahiptir.

Tablo 2.3. Oral hızlı çözünen film formülasyonlarında kullanılan polimerler ve özellikleri (Galgatte vd., 2013; Mahboob vd., 2016)

Kullanılan Polimer	Film Oluşturma Kapasitesi	Dış Görünüş	Dağılma Süresi (saniye)
HPMC E15+PEG400	İyi	Şeffaf	120
HPMC E15+Gliserin	İyi	Şeffaf	92
HPMC K4M	Çok fakir	-	-
HPMC E5	Ortalama	Yarı saydam	127
PVA	Ortalama	Şeffaf	52
PVP	Çok fakir	-	-
Jelatin	Çok fakir	-	-
EUDRAGITE RL100	Çok fakir	-	-
HPMC E15+Pullulan	Fakir	-	-
PVA+PVP+Gliserin	Ortalama	Şeffaf	64
PVA+PVP+PEG400	Ortalama	Şeffaf	52
HPMC E15+PVA	Ortalama	Şeffaf	78
HPMC E15+PVP	Ortalama	Şeffaf	67
HPMC E15+PVA+MCC	Fakir	-	-
Pullulan+PVA	Çok fakir	-	-
HPMC E15+MCC	Daha iyi	Yarı saydam	42
Pullulan+Guar gum+Ksantan zamkı+Karragenon	En iyisi	Şeffaf	19

Tablo 2.4. Polimerlerin film oluşturma kapasitesi üzerindeki etkisi (Galgatte vd., 2013)



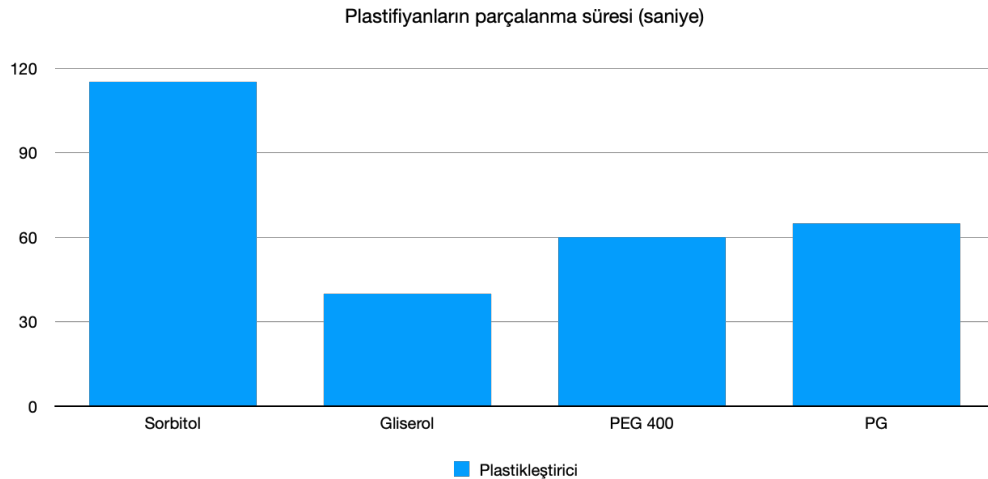
2.3.2. Plastikleştiriciler

Plastikleştiriciler kuru filmin toplam ağırlığının %1-20'si kadar olmalıdır (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). Plastifiyan, oral hızlı çözünen filmlerin önemli bir bileşenidir. Plastifiyan, şeridin veya filmin esnekliğini artırmaya yardımcı olur ve filmlerin kırılgenanlığını azaltır (Nair vd., 2013). Polimerin cam geçiş sıcaklığını düşürerek film oluşturma özelliklerini önemli ölçüde iyileştirir (Kumar & Yagnesh, 2019). Plastifiyan seçimi, polimer ile uyumluluğuna ve ayrıca filmin dökümünde kullanılan solvent tipine bağlıdır (Deshmukh, Wadkar & Nerkar, 2019). Polimerin akışı, plastikleştirici kullanımı ile daha iyi hale gelir ve polimerin mukavemetini artırır (Bhyan vd., 2011).

Plastikleştiricilere örnek olarak; gliserol, propilen glikol, düşük moleküler ağırlıklı polietilen glikoller, dimetil, dietil ve dibütil ftalat gibi ftalat türevleri, tributil, trietil, asetil sitrat, triasetin ve hint yağı gibi sitrat türevleri, yaygın olarak kullanılan plastikleştirici ekspiyanlardan bazılarıdır (Dahmash, Iyire, & Alyami, 2021).

Bununla birlikte, plastikleştiricinin uygunsuz kullanımı, şeridin çatlamasına, ayrılmasına ve soyulmasına neden olabilir. Ayrıca bazı plastikleştiricilerin kullanımının ilacın absorpsiyon oranını da etkileyebileceği bilinmektedir (Takeuchi vd., 2020).

Tablo 2.5. *Plastifiyanların parçalanma süresine etkisi (Galgatte vd., 2013)*



2.3.3. Tatlandırıcı ajan

Tatlandırıcılar, ağız boşluğunda parçalanması veya çözülmesi amaçlanan formülasyonun önemli bir parçası haline gelmiştir. Genellikle tatlandırıcılar, tek başına veya kombinasyon halinde ağırlıkça %3 ila %6 konsantrasyonda kullanılır (Bhyan vd., 2011). Bu hızlı çözünen filmlerin formülasyonunda hem doğal tatlandırıcılar hem de yapay tatlandırıcılar kullanılmaktadır (Drašković vd. 2020). Sorbitol, mannitol ve izomalt gibi polihidrik alkoller ağızda ferahlık ve soğukluk hissi vermek için kombinasyon halinde kullanılabilirler (Pandey vd., 2014). Ancak bu tür müstahzarlarda doğal şekerlerin kullanımının diyet yapan kişilerde veya diyabet hastalarında sınırlandırılması gerektiğine dikkat edilmelidir (Adrover vd., 2015). Bu nedenle yapay tatlandırıcılar; gıda ve farmasötik müstahzarlarda daha fazla popülerlik kazanmıştır (Joshua vd., 2016). Yapay tatlandırıcıların ilk nesli sakarin, siklamat ve aspartam olup, bunu ikinci nesil yapay tatlandırıcılar altında yer alan asesülfam-K, sukraloz, alitam ve neotam takip etmektedir (Sheikh vd., 2020). Piyasadaki örneklerle baktığımızda; oral hızlı çözünen diklofenak ve ondansetron filmlerinin acı tadının bastırılmasında sırasıyla sukraloz ve neotam kullanıldığı görüldü (Mahboob vd., 2016).

2.3.4. Tükürük uyarıcı madde

Tükürük uyarıcı ajanların kullanılmasının amacı, oral hızlı çözünen film/şerit formülasyonlarının daha hızlı parçalanmasına yardımcı olacak tükürük üretim oranını arttırmaktır (Bhyan vd., 2011). Genellikle gıdaların hazırlanmasında kullanılan asitler tükürük uyarıcı olarak kullanılabilir (Karki vd., 2016). Örneğin; sitrik asit, malik asit, laktik asit, askorbik asit ve tartarik asittir. Bu maddeler, tek başına veya film ağırlığının %2 ila %6'sı arasında kombinasyon halinde kullanılır (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013).

2.3.5. Aroma maddesi

Oral hızlı çözünen film formülasyonlarına tercihen ağırlık/ağırlık olarak %10'a kadar aromalar eklenebilir (Bhyan vd., 2011). Ağızda dağılan veya çözünen formülasyonların kullanan kişi tarafından tercihi büyük ölçüde, ürün tüketildikten

sonraki ilk birkaç saniye içinde gözlemlenen başlangıç lezzet kalitesine bağlıdır (Ahmed vd., 2021). Aroma maddesi seçimi kişinin yaşına, zevkine ve beğenisine göre yapılır. Gençler ve çocuklar meyve püresi, ahududu vb. severken, yaşlı hastalar ise portakal, limon ve nane aromasını tercih ettiği gözlemlendi (Mahboob vd., 2016).

Tatlandırıcı maddeler; sentetik aroma yağları, oleo reçineleri, bitkilerin yaprak, meyve ve çiçek gibi çeşitli kısımlarından elde edilen ekstraktlardan seçilebilir. Aromalar tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir (Jani & Patel, 2015). Uçucu yağlar veya mentolün suda çözünür özleri, nane, tarçın ve karanfil gibi yoğun aromalar, limon, portakal gibi ekşi veya vanilin, çikolata gibi tatlı şekerleme aromaları ve elma, ahududu, kiraz, ananas gibi meyve özleri aroma olarak eklenebilir (Irfan vd., 2016). Tadı maskeleyerek için gereken ise; aromanın miktarına, tipine ve gücüne bağlıdır (Ketul & Patel, 2013).

2.3.6. Renklendirici

FD&C renkleri, AB Renkleri, doğal renkler ve pantone uyumlu renkler dahil olmak üzere bir renk yelpazesi mevcuttur (Chaudhary vd., 2013). Titanyum dioksit veya FD&C onaylı renklendirme ajanları gibi pigmentler %1 w/w konsantrasyon seviyesini aşmayacak şekilde eklenebilir (Mahboob vd., 2016).

2.3.7. Yüzey aktif maddeler

Sümfaktanlar, filmin saniyeler içinde çözünmesi ve aktif maddeyi hemen salması için çözücü, ıslatıcı veya dispersiyon ajanı olarak kullanılır (Speer vd., 2018). Yaygın olarak kullanılanlardan bazıları sodyum lauril sülfat, benzalkonyum klorür, beztonyum klorür vs.'dir. En önemli sümfaktanlardan biri çözücü, ıslatıcı ve dispersiyon ajanı olarak kullanılan polaksamer 407'dir (Ketul & Patel, 2013).

2.3.8. Soğutma maddeleri

Monometil süksinat gibi soğutma ajanları, lezzet gücünü artırmak ve ürünün ağızda bıraktığı his etkisini arttırmak için eklenebilir. Bunlar; WS3, WS23 ve

Utracoll II gibi soğutma maddeleri aromalarla birlikte kullanılabilir (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013).

2.3.9. Stabilize edici ve koyulaştırıcı ajanlar

Stabilize edici ve koyulaştırıcı maddeler, dökümden önce şerit hazırlama solüsyonunda, süspansiyonun dispersiyonunun veya solüsyonunun viskozitesini ve kıvamını geliştirmek için kullanılır (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). Ksantan zımkı, keıboynuzu zımkı, karagenan ve selülozik türevler gibi doğal zımkılar, koyulaştırıcı maddeler ve dengeleyici maddeler olarak ağırlık/ağırlık %5'e kadar olan konsantrasyonlarda kullanılabilir (Adrover vd., 2015; Okuda vd., 2009).

2.4. Karakterizasyon

2.4.1. Mekanik kontroller

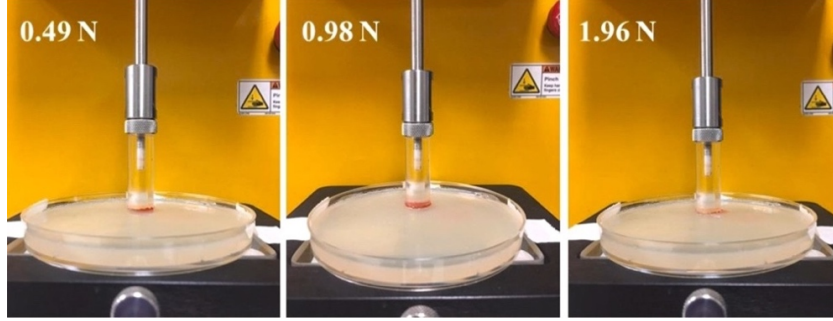
2.4.1.1. *Kalınlık*

Filmin kalınlığı doğrudan ilaç içeriğı tekdüzeliğı ile ilgili olduğundan, filmin kalınlığındaki tekdüzeliğı tespit etmek gereklidir (Takeuchi vd., 2017). Mikrometre vidalı master veya kalibre edilmiş dijital Vernier Calipersat ile ölçülebilir (Wahlich, Stegemann & Orlu-Gul, 2013). Elektronik mikrometre kullanılarak yapılan kalınlık testinde film numunesinin kalınlığı beş noktadan (merkez ve dört köşe) ölçülmeli ve ortalama kalınlık hesaplanmalıdır (Alaei, Omidı & Omidian, 2021). Hava kabarcığı, çentik veya yırtık bulunan ve ortalama kalınlık değışimi %5'ten fazla olan numuneler analiz dışı bırakılır (Adrover vd., 2015).

2.4.1.2. *Kuruluk / yapışma testi*

Film kurutma işleminin dokunmaya ayarlı, tozsuz, yüzey kuruluğı, dokunma kuruluğı, kuru ve sert, tam kuruma, yeniden kaplama kuruluğı ve baskısız kuruluk olmak üzere sekiz aşaması belirlenmiştir (Gajdořová vd., 2021). Bu testler filmleri boyamak için kullanılır, ancak çalışmaların çoğı oral hızlı çözünen filmleri değerdendirmek için uyarlanabilir (Pimparade vd., 2017). Yapışkanlık ise filmin,

filmle temas edecek şekilde preslenmiş bir aksesuara (bir kağıt parçası) yapışma mukavemetidir (Mahboob vd., 2016).



Şekil 2.7. Yapışma testinde uygulanan kuvvetin etkisi (Alaei, Omid & Omidian, 2021)

2.4.1.3. Gerilme direnci (çekme mukavemeti)

Gerilme direnci, filme kopma anında uygulanan maksimum streştir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır (Han vd., 2019; Takeuchi vd., 2021);

$$\text{Çekme mukavemeti (N/mm}^2\text{)} = \text{Kırılma direnci (N)} / \text{Filmin kesit alanı (mm}^2\text{)} \quad (2.1)$$

Bu mekanik özelliği Test Cihazı kullanarak değerlendirilir (Han vd., 2019). Özel boyutlu ve hava kabarcığı veya fiziksel kusurları olmayan film şeritleri, 3 cm mesafede konumlandırılarak iki kelepçe arasında tutulur (Takeuchi vd., 2021; Sjöholm & Sandler, 2019). Ölçüm sırasında, şeritler üst kıskaç tarafından 100 mm/dakika hızında çekilir; film kırıldığında kuvvet ve uzama ölçülür. Kelepçeler arasında kırılan ve kırılmayan film örneklerinden elde edilen sonuçlar, teste dahil edilmez (Morales & McConville, 2011).

2.4.1.4. Yüzde uzama

Yüzde uzama, filmin elastik sınırını aşacak şekilde uygulanan kuvvet ile koptuğunda ölçülür. Formülasyondaki plastikleştirici içeriği arttıkça genellikle filmin uzamasıda artar (Juluru, 2013). Yüzde uzama aşağıdaki denklemlerle elde edilebilir;

$$\% \text{ Uzama} = \text{Filmin uzunluğundaki artış (mm)} \times 100 / \text{Orijinal uzunluk (mm)} \quad (2.2)$$

2.4.1.5. Yırtılma direnci

Oral hızlı çözünen filmin yırtılma direnci, yırtılmaya karşı nihai direncinin karmaşık bir işlevidir. Temel olarak 51 mm/dak'lık düşük bir yükleme hızı kullanılır ve yırtılmayı başlatacak kuvveti ölçmek için kullanılır (Mahboob vd., 2016). Numuneyi yırtmak için gereken maksimum stres veya kuvvet (genellikle yırtılmanın başlangıcına yakın bulunur), Newton cinsinden (veya pound-kuvvet) yırtılma direnci değeri olarak kaydedilir (Juluru, 2013).

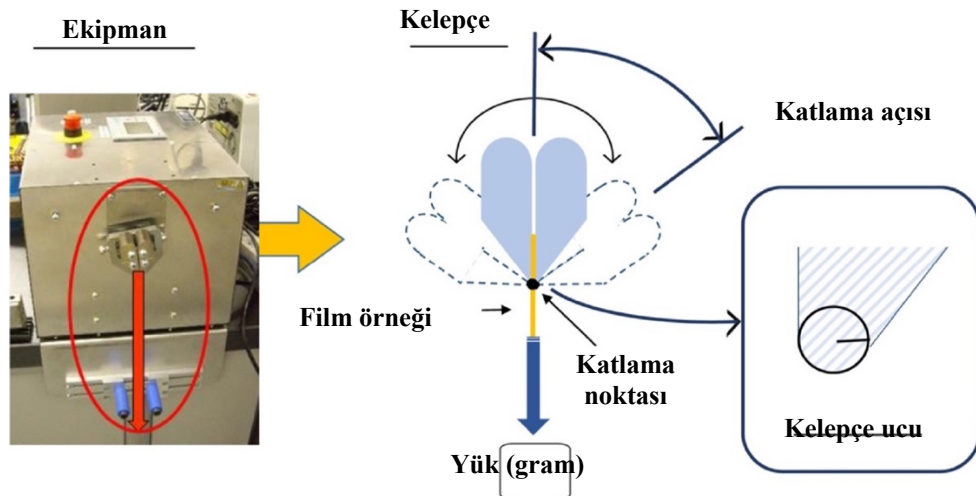
2.4.1.6. Young modülü

Young modülü veya elastik modülü, filmin sertliğinin ölçüsüdür. Elastik deformasyon bölgesinde uygulanan gerilimin gerinim üzerindeki oranı olarak temsil edilir. Sert ve kırılğan filmler, yüksek çekme mukavemeti ve küçük uzama ile Young modülü gösterir (Drašković vd. 2020)

$$\text{Young modülü} = \frac{\text{Karşılık gelen gerinimdeki kuvvet}}{\text{Şerit kalınlığı (mm}^2\text{)}} \times \text{Karşılık gelen zorlanma (Arya vd., 2010)} \quad (2.3)$$

2.4.1.7. Katlanma dayanıklılık

Katlanma dayanıklılığı, filmin kopana kadar aynı yerden tekrar tekrar katlanmasıyla belirlenir. Filmin kırılmadan katlanma sayısı katlanma dayanıklılık değeri olarak hesaplanır (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013).



Şekil 2.8. Katlanma dayanıklılık test şeması (Takeuchi vd., 2020)

2.4.2. Organoleptik kontroller

Ürünün fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi için özel kontrollü insan tat panelleri kullanılmaktadır (Morales & McConville, 2011). Laboratuvar ortamında tat sensörlerinden yararlanma yöntemleri, özel olarak tasarlanmış aparatlar ve modifiye edilmiş farmakope yöntemleri kullanılmaktadır. Tat alma kontrollerinde tatlılık düzeyini ayırt etmek için ise elektronik dil ölçümleri kullanılmaktadır (Ahmed vd., 2021)

2.4.3. Şişme özellikleri

Filmin şişme indeksi çalışmaları, uyarılmış tükürük sıvısında yürütülür. Film numunesi tartılır ve önceden tartılmış paslanmaz çelik tel elek içine yerleştirilir (Ketul & Patel, 2013). Filmi içeren ağ, bir havanda bulunan 50 ml uyarılmış tükürük ortamına daldırılır. Filmin ağırlığındaki artış, sabit bir ağırlık gözlemlenene kadar her aralıkta belirlenir. Şişme derecesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013).

$$\text{Şişme indeksi} = (w_t - w_0) / w_0 \quad (2.4)$$

w_t : filmin t anındaki ağırlığıdır.

w_0 : filmin t = 0'daki ağırlığıdır (Gajdošová vd., 2021).

2.4.4. Şeffaflık

Filmlerin şeffaflığı UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak belirlenebilir. Film örneklerini dikdörtgenler halinde kesilir ve spektrofotometre hücresinin iç tarafına yerleştirilir. 600 nm'de filmlerin geçirgenliği belirlenir ve şeffaflığı şu şekilde hesaplanır (Bhyan vd., 2011);

$$\text{Şeffaflık} = (\log T_{600}) / b \quad (2.5)$$

T_{600} : Filmin 600 nm'deki geçirgenliğidir.

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

2.4.5. Temas açısı

Temas açısı ölçümleri, oda sıcaklığında gonyometre cihazı ile ölçülür. Kuru filmin yüzeyine bir damla çift damıtılmış su yerleştirilir. Su damlacıklarının görüntüleri, dijital kamera aracılığıyla biriktirme işleminden sonraki 10 saniye içinde kaydedilir (Garsuch & Breitzkreutz, 2009). Dijital resimler, açı tespiti için image 1.28v yazılımı ile analiz edilir ve filmin farklı konumlarında alınan en az beş ölçüm yapıldıktan sonra temas açısı, damlanın her iki tarafında ölçülüp ortalaması alınır (Maciel vd., 2021)

2.4.6. İçerik tekdüzeliği

Farmakopelerdeki belirli AFB için açıklanan herhangi bir standart tahlil yöntemiyle belirlenir. İçerik tekdüzeliği, her bir filmdeki AFB içeriği hesaplanarak tahmin edilir. İçerik tekdüzelik sınırı % 85-115'tir (Mahboob vd., 2016).

$$\% \text{ İlaç içeriği} = (\text{Bulunan ilaç içeriği (mg)}) \times 100 / (2 \times 2 \text{ cm film içinde iddia edilen ilaç miktarı (mg)}) \quad (2.6)$$

2.4.7. Parçalanma süresi



Parçalanma süresi, bir filmin su veya tükürük ile temas ettiğinde kırıldığı süre (saniye) olarak tanımlanır (Ketul & Patel, 2013). Kalınlık ve kütle, oral hızlı çözünen filmlerin fiziksel özelliklerinin belirlenmesinde rol oynar. Parçalanma testi parçalanma aparatı veya petri kabı ile yapılır (Mahboob vd., 2016). Parçalanma süresi formülasyona bağlı olarak değişecektir ancak tipik olarak dağılma süresi 5 ila 30 saniye arasındadır. Bununla birlikte, oral hızlı parçalanmış filmler için resmi bir kılavuz mevcut değildir (Tedesco, Monaco-Lourenco & Carvalho, 2017).

Şekil 2.9. Petri kabı yöntemi ile OHÇF'in parçalanma testi (Takeuchi vd., 2018)



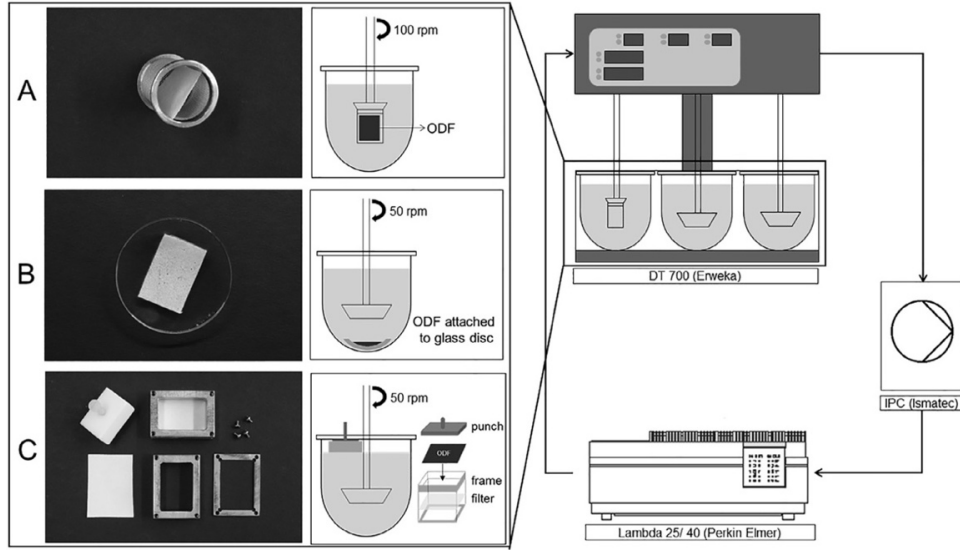
Şekil 2.10. OHÇF'ler için bir numune tutucu ile donatılmış PharmaTest® parçalanma test cihazı (Speer vd., 2018)

2.4.8. *In vitro* çözünme testi

In vitro çözünme testi, ilaç salım profilinin değerlendirilmesi ve dozaj formu performansının tahmin edilmesine olanak sağladığından, farmasötik kalite kontrolünde en sık kullanılan testlerden biridir (Bhupinder & Sarita, 2012). Bununla birlikte, oral hızlı çözünen filmler için dünya çapında standartlaştırılmış kapsamlı çözünme yöntemi veya spesifikasyonları bulunmamaktadır (Ahmed vd., 2021).

Bu nedenle literatürde tanımlanan dört farklı çözündürme yöntemi; sepet yöntemi, kürek ve cam disk (PGD) yöntemi, 3D baskı (FTC + FH3D) ile üretilen uyarlanmış film numune tutuculu akış hücresi ve zimbala ve filtrele (PAF) yöntemi seçilmiş ve farklı salım özelliklerine sahip oral hızlı çözünen filmlerin araştırılmasına uygunlukları karşılaştırılmıştır (Tedesco, Monaco-Lourenco & Carvalho, 2017).

In vitro çözünme testi; $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 'de farmakopelerden herhangi birinde açıklanan standart sepet veya kürek aparatı kullanılarak stimüle edilmiş tükürük solüsyonu veya 900 mL pH 6.8 fosfat tamponunda gerçekleştirilebilir (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). Numuneler düzenli aralıklarla alınır ve UV- Vis spektrofotometre ile analiz edilir. Çözünme ortamı esasen sink koşullarına ve AFB'nin en yüksek dozuna göre seçilir (Nishimura vd., 2009). Kürek aparatının kullanıldığı çözünme ortamı üzerinde filmlerin yüzme eğiliminden dolayı çoğu zaman çözünme testi zor olabilir (Speer, Preis & Breitreutz, 2019).



Şekil 2.11. A) Sepet yöntemi B) Kürek ve cam disk (PGD) yöntemi C) Zımbala ve filtrele (PAF) yöntemi (Speer, Preis & Breitzkreutz, 2019)

2.4.9. Yüzey pH testi

Tükürük pH'nın 5.8-8.4 aralığında olmasından dolayı asidik veya alkali pH, oral mukozada tahrişe neden olabileceğinden, yüzey pH'nın mümkün olduğunca nötre yakın tutulması gerekmektedir (Tedesco, Monaco-Lourenco & Carvalho, 2017). Bu amaçla pH metre kullanılır (Gryczke vd., 2011). Oral hızlı çözünen film su yardımıyla hafifçe ıslatılır ve pH, elektrotun filmin yüzeyi ile temas ettirilmesiyle ölçülür (Sri, Rohini & Reddy, 2012; Pezik vd., 2021). Oral hızlı çözünen filmlerin ağızdan tüketim üzerine olası yan etkilerini araştırmak için yüzey pH'ı ölçülür (Bhupinder & Sarita, 2012; Maciel vd., 2021).

2.4.10. Nem içeriği

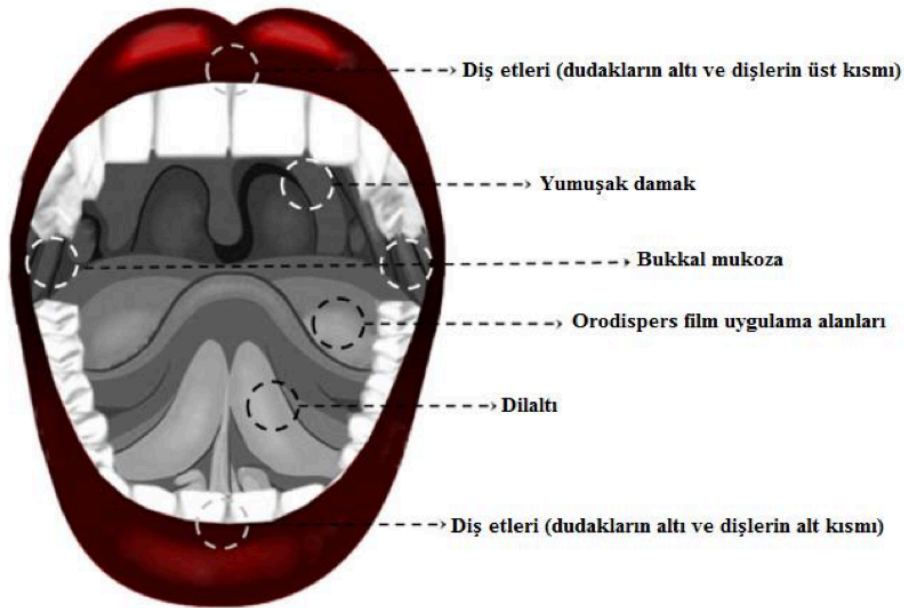
Nem içeriği testleri (nem kaybı ve nem alımı), belirli bir dozaj formunun gerektirdiği uygun paketlenme ve saklama koşullarının belirlenmesinde önemlidir (Al-Mogherah, Ibrahim & Hassan, 2020; Vuddanda vd., 2017). Kuruluğu sağlamak için nem içeriği testleri yapılmaktadır Hazırlanan filmler önce tartılarak kalsiyum klorür içeren desikatörlere yerleştirilir (Garsuch & Breitzkreutz, 2009). 3 gün sonra filmler nem kaybı yüzdesini elde etmek için yeniden tartılır. Diğer bir yöntem ise;

Film sabit ağırlığa ulaşana kadar 105°C otoklavda kurutmaktır (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021).

2.5. Oral Kavite

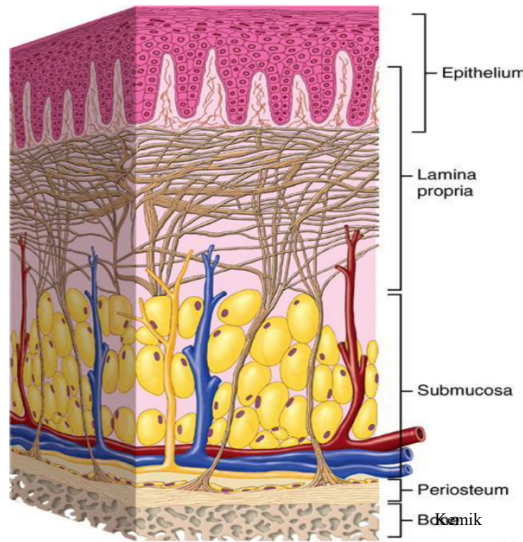
2.5.1. Oral kavitenin genel özellikleri

Oral kavite mukozası “Non-keratinize çok katlı yassı epitel” dir. Ağız boşluğu önde *Vermillion* hattından (alt ve üst dudakların mukoza ve cilt birleşim hattından) arkada *isthmus faucium*’a kadar uzanan alttan ağız tabanı, üstten sert damak ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlı bir anatomik boşluktur. Yanakların submukoz dokusunda çok sayıda rasemoz, mukus veya seröz bez bulunur (Amasya & Tarımcı, 2008). Bukkal bezler, mukoza zarı ve buccinator kası arasına yerleştirilir. Yapı olarak labial bezlere benzerler, ancak daha küçüktürler (Rao, Shravani & Reddy, 2013). Diğerlerinden daha büyük olan yaklaşık beş tanesi, parotis kanalının distal ucunun etrafındaki masseter ve buccinator kasları arasına yerleşir. Kanalları ağızda son büyük azı dişinin karşısına açılır (Sudhakar, Kuotsu & Bandyopadhyay, 2006). Bunlara molar bezleri denir. Maksiller arter bukkal mukozaya kan sağlar ve kan akışı daha hızlı ve zengindir. Bunlar dilaltı, dişeti ve damak bölgelerinde daha fazla olduğundan, ilaç moleküllerinin mukoza boyunca pasif difüzyonunu kolaylaştırır (Kepsutlu & Baykara, 2008).



Şekil 2.12. Oral kavitenin anatomik yapısı (Borges vd., 2015)

Oral kavite bir boşluk şeklindedir ve farklı yapıda anatomik bölümler içerir. Oral mukoza; sublingual mukoza, bukkal mukoza, damak mukozası, diş eti ve dudak mukozasını içine alan bağ dokusu ile desteklenmiş, çok katmanlı squamöz epitel dokudan oluşur (Amasya & Tarımcı, 2008). Yaklaşık yüzey alanı 100-170 cm² arasında olup, epitel doku yüzeyi mukusla kaplıdır. Oral mukozadan ilaç uygulaması sırasında, uygun bölgeyi seçmek; mukozal bölgenin permeabilitesine ve anatomik farklılıklarına bağlıdır (Kepsutlu & Baykara, 2008). Genelde oral mukoza epitelinin geçirgenlik derecesi dokunun keratinizasyon derecesi ve kalınlığına bağlı olarak sublingual>bukal>damak mukozası şeklindedir. Ancak damak mukozası adeziv polimerlere daha az duyarlılık gösterir, dolayısıyla daha az irritasyona uğrar (Morantes vd., 2017).



Şekil 2.13. Oral mukozanın anatomik yapısı (Mostafa, 2018)

2.5.2. Oral kavite yoluyla ilaç uygulama

Oral kavite ile ilaç uygulanırken en çok tercih edilen mukozalar bukkal ve sublingual mukozadır. İki farklı absorpsiyon bölgesinin yapısal farklılıkları nedeniyle iki farklı terapötik etki elde edilir (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.5.2.1. Sublingual mukoza

Sublingual mukoza, dilaltı bölgesini oluşturur. Bukkal mukoza 40–50 kat hücreden oluşurken sublingual mukozada mukozanın tabanı, 100 ila 200 µm

arasında değişen bir kalınlığa sahip en ince tabakadır (Amasya & Tarımcı, 2008). İnce ve geçirgenliği fazla olduğundan etkinin çabuk görölmesinin istendiği durumlarda, yüksek permeabiliteye sahip etkin maddelerle akut hastalık tedavisi için tercih edilir (Morantes vd., 2017). Kan akımı fazla olduğundan sistemik dolaşımla hızlı etki sağlanır. Bu yüzden sürekli salım için uygun değildir (Lam vd., 2014).

2.5.2.2. Bukkal mukoza

Bukkal mukoza ile ilaç uygulama etkin maddenin yanak içi epitelinden absorpsiyonunu sağlar. Bukkal mukoza bol kan akışına, nispeten düşük enzim aktivitesine, iyi geçirgenliğe sahiptir ve sistemik veya lokal ilaç dağıtımı için kullanılabilir (Morantes vd., 2017; Wang, Zuo & Guo, 2021; Lam vd., 2014; Junginger, Hoogstraate & Verhoef, 1999).

2.5.3. Bukkal mukozadan ilaç geçiş mekanizmaları

Maddeler için bukkal epitelden geçişte en önemli mekanizma pasif difüzyondur (Morantes vd., 2017). İyonik olmayan türlerin bukkal boşluğun lipid zarı boyunca pasif taşınması, birincil taşıma mekanizmasıdır. Pasif difüzyonda iki temel yolak mevcuttur (Rao, Shravani & Reddy, 2013; Amasya & Tarımcı, 2008). Bunlar;

2.5.3.1. Transsellüler yol (İntrasellüler)

Polar ve lipit yani hidrofobik yapılı maddelerin hücre membranından geçişi olayıdır. Madde hücre içinden geçerek ilerler (Amasya & Tarımcı, 2008). Hücre zarı lipofilik karakterde olduğundan düşük partisyon katsayısı nedeniyle hidrofilik maddeler için bariyer görevi görür (Morantes vd., 2017).

2.5.3.2. Parasellüler yol (İntersellüler)

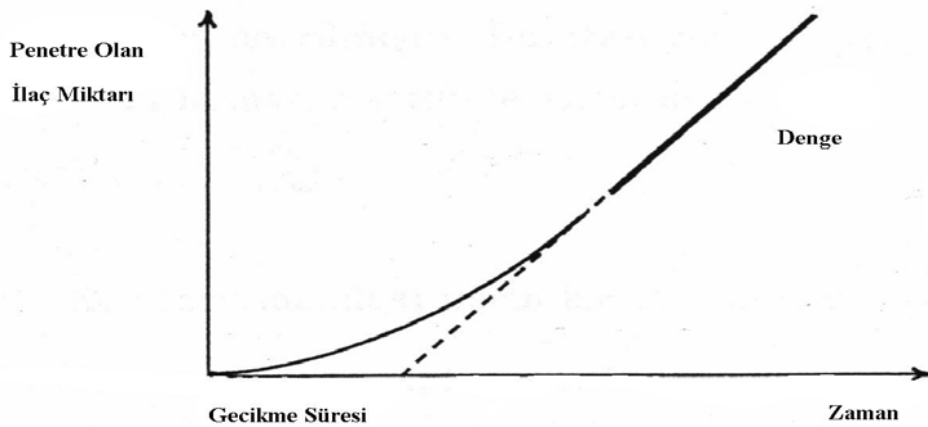
Hücreler arası intersellüler boşluktan madde geçişidir. İntersellüler boşluğun su, lipit, protein içeriği bukkal mukozaya fiziksel bariyer özelliği kazandırır. Geçen

maddelerin yapısı, molekül şekli ve büyüklüğü, lipofilitesi ve yüküne bağlı olarak uygun yolak seçilir (Morantes vd., 2017).

2.5.3.3. Bukkal absorpsiyon

Bukkal ilaç uygulamada mukozal ve transmukozal absorpsiyon sonucu üç ana hedefe ulaşılır. Mukozal absorpsiyon sonucu lokal etki elde edilir. Bu etkin maddenin mukozadan geçişinin istenmediği durumlarda mukozadaki yüzeysel enfeksiyonların tedavisi için tercih edilir (Amasya & Tarımcı, 2008). Transmukozal absorpsiyon sonucu ise sistemik etki görülür. Etkin maddenin sistemik dolaşıma katılması için epitelden uygun şekilde geçip bukkal mukozadaki lokal vasküler sistemden alınarak internal şah damarına katılması ile sağlanır (Amasya & Tarımcı, 2008).

In vitro çalışmalarda Şekil 2.14'teki grafikte belirtildiği gibi geçirgenlik katsayısı zamana karşı (saat) çizilen, zardan penetre olan etkin madde miktarı (mg/cm^2) grafiğinden hesaplanabilir. Grafikteki doğrusal kısmın eğimi denge halindeki düzgün akı değerini (J_{ss}) verirken, bu değer donör fazdaki etkin madde konsantrasyonuna bölünmesi ile geçirgenlik sabitesi (P) bulunur. Bu doğrunun X eksenini (zaman eksenini) kestiği nokta gecikme zamanı (lag time) olarak hesaplanır (Kepsutlu & Baykara, 2008).



Şekil 2.14. Mukozadan emilim profili (Kepsutlu & Baykara, 2008)

$$Ak_1 (\text{Birim zamandaki moleküllerin}) = (C_1 - C_2) \times (\text{Alan} \times P) / \text{Kalınlık} \quad (2.7)$$

- $C_1 - C_2$: Konsantrasyon farkı
- $P = J_{ss} / C$
- P : Geçirgenlik katsayısı (cm/saat)
- J_{ss} : Denge halindeki düzgün akı (mg / cm² x saat)
- C : Donör fazdaki ilaç konsantrasyonu (mg / cm³) (Kepsutlu & Baykara, 2008).

2.5.4. Ağız içinde görülen ülseratif hastalıklar

Ağız içindeki hastalıklar doğrudan ağız içinde oluşabileceği gibi (primer), varolan sistemik bir hastalık sonucunda ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle sekonder olarak da gelişebilir (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.5.4.1. *Rekürrent aftöz stomatit (RAS)*

Oral kavitede görülme sıklığı en fazla olan primer hastalık rekürrent aftöz stomatittir (Sánchez, Conejero & Conejero, 2020). Halk arasında pamukcuk olarak bilinen hastalık genel popülasyonun %1–2'sini etkiler (Pärssinen vd., 2021). 10–19 yaş grubunda çok sıklıkla görülür (Sánchez, Conejero & Conejero, 2020). RAS bukkal mukoza, dudak mukozası, ağız tabanı, dilin ventral yüzeyi gibi non-keratinize ya da az keratinize oral mukozal membranlarda günler hatta aylar süren, aralardan sonra tekrarlayan bir veya daha fazla ağrılı ülserasyonlarla karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır (Sánchez, Conejero & Conejero, 2020). RAS'ın klinik özellikleri, birkaç aydan birkaç güne kadar aralıklarla tekrarlayan bir veya birkaç yuvarlak, sığ, ağrılı oral ülserlerden oluşur. RAS'ın minör (MiRAS), majör (MaRAS) veya herpetiform (HU) ülserler olmak üzere 3 ana prezentasyonu vardır (Poter, Scully & Pedersen, 1998).

Minör tekrarlayan aftöz stomatit (MiRAS), RAS hastalarının yaklaşık %80'ini etkileyen yaygın bir çeşittir ve genellikle çapı 5 mm'den küçük, ince

eritemli bir halo ile sarılı gri-beyaz bir psödomembran ile yuvarlak veya oval sığ ülserlerle karakterizedir (Poter, Scully & Pedersen, 1998; Pärssinen vd., 2021). Majör tekrarlayan aftöz stomatit (MaRAS), periadenitis mukoza nekrotika rekürrensi olarak da bilinen, nadir görülen, şiddetli bir RAS formudur (Poter, Scully & Pedersen, 1998). RAS'ın üçüncü ve en az yaygın çeşidi herpetiformdur (HU), ağız boşluğu boyunca dağılabilen çok sayıda tekrarlayan küçük, ağrılı ülserler ile karakterizedir (Poter, Scully & Pedersen, 1998).

2.5.4.2. Sekonder oral ülserasyonlar

Primer olarak ağız içinde gelişen ülseratif lezyonlar dışında vücutta var olan sistemik bir hastalık sonucu ağız içinde lezyonlar oluşabilmektedir (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.5.4.2.1. Liken planus

Ağız içinde ülserasyonlara neden olan liken planus, T hücre aracılı bir otoimmün hastalıktır (Sugerman vd., 2002). TH₁ sitokinlerinin üretiminin artması ile karakteristik bir olaydır (Saleh vd., 2021). Ağız lezyonları; küçük, kabarık, beyaz, dantelli lezyonlar olarak ortaya çıkabilir (Elenbaas, Enciso & Al-Eryani, 2021). Papüller veya plaklar ve lökoplaki gibi keratotik hastalıklara benzeyebilir. Atrofik lezyonlar ve erozyonlar ağrıya neden olma olasılığı en yüksek olan formlarıdır (Scully & Carrozzo, 2008).

2.5.4.2.2. Behçet hastalığı

Behçet hastalığı; RAS, genital ülserasyon ve üveitisin (gözün vasküler membranının inflamasyonu) birlikte görüldüğü tekrarlayan inflamasyonlu bir hastalıktır (Gandini vd., 2021). Sık görülen semptomları tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, üveit ve deri lezyonlarıdır (Amasya & Tarımcı, 2008). Behçet hastalığı kalıcı bir inflamatuvar hastalık değil, daha çok tekrarlayan akut inflamasyon ataklarıdır (Ono vd., 2021).

2.5.4.2.3. Multiform eritem

Multiform Eritem; başlangıçta dudak mukozası ve bukkal bölgede, ödem ve eritem ile ortaya çıkar. Devamında çoklu vezikül ve büllerin oluşması sonucu sarı fibrinöz psödomembranla kaplı erozyonlar oluşur. Sıklıkla bukkal mukozayı ve dili etkiler. Etrafı eritemle kaplı, yara bırakmadan iyileşen oral lezyonlardır (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.5.4.2.4. Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde glutene karşı oluşan bir bağışıklık tepkisi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (Gandini vd., 2021). Gluten; buğday, çavdar ve arpada bulunan bir protein kompleksidir (Green & Jabri, 2006). Bu bağışıklık tepkisi hem lamina propriada hem de incebağırsağın epitelinde meydana gelir (Aboulaghras vd., 2022; (Fasano & Catassi, 2012).

2.5.4.2.5. Kandidiazis

Oral kandidiyaz, maya benzeri bir mantar olan *candida*'nın ağız boşluğunda aşırı büyümesi veya enfeksiyonundan kaynaklanır. Önemli olan mantarlar türleri; *C. albicans* (en yaygın), *C. tropikal*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. guillierimondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, ve *C. stellatoidea*'dır (Amasya & Tarımcı, 2008). *Candida* oral bölge florasında yaşayan, ancak immün sistemin zayıfladığı durumlarda patolojik hale gelen bir mikroorganizmadır. Dil, bukkal mukoza ve damakta ağırlı eritemli beyaz plaklar şeklindeki lezyonlar ile karakterizedir. Özellikle kemoterapi ve ışın tedavisi gören hastalarda oral mukozada atrofi ve ülserasyonlarla kendini gösteren inflamasyonlu bir hastalıktır (Akpan & Morgan, 2002).

2.5.5. Oral ülserasyonların tedavisi

Bugüne kadar görülen herhangi bir nedenle meydana gelen oral ülserasyonların tedavisi; etyolojisi tam olarak bilinmediğinden, hastalık etmenini ortadan kaldırmak değil, ağrıyı azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak ve RAS ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmaktır (Sánchez, Conejero & Conejero, 2020).

2.5.5.1. Topikal tedavi

Topikal tedavide kullanılan ilaçlar başlıca üç grupta toplanır. Bunlar;

Topikal kortikosteroidler; Triamsinolon asetonit, klobetasol propiyanat, fluosinonid, betametazon valeriat, deksametazon ve tuzları topikal kortikosteroidlerdir. RAS için birinci basamak ajanlardır ve topikal anestezipler, antiseptikler ve bariyer ajanlarla birleştirilebilir.

Antimikrobiyal ajanlar; Klorheksidin glukonat, hidrojen peroksit, nistatin, ketokonazol, tetrasiklinler

Analjezikler; Difenhidramin HCl, diklonin HCl, lidokain HCl (Sánchez, Conejero & Conejero, 2020)

Topikal ya da sistemik tedavide en yaygın kullanılan ajanlar, antienflamatuvar, antialerjik ve immunosupresif etkileri nedeniyle kortikosteroidlerdir (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.6. Etkin Madde

2.6.1. Aktif farmasötik bileşen

Aktif farmasötik bileşen oral hızlı çözünen filmin %1-30' unu içerir. Küçük doz molekülü olan AFB' ler, OHÇF' lere dahil edilecek en iyi adaylardır (Bhyan vd., 2011). Çözünme süresi 60 saniyeden az olan filmlere kuru film ağırlığının %10'una kadar multivitaminler de dahil edilebilir. Filmin dokusunu iyileştirecek ve OHÇF' lerde daha iyi çözünme ve homojenlik sağlamak için AFB'ler, istenen salım profiline bağlı olarak öğütülebilir, mikronize edilebilir veya nanokristaller veya parçacıklar şeklinde yüklenebilir (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). OHÇF teknolojisi için potansiyel aday olan birçok AFB'nin tadı acıdır ve pediatrik müstahzarlar için hoş olmayan tatlara sahip hale gelebilir. Bu yüzden, AFB'yi filme dahil etmeden önce tadın maskelenmesi gerekmektedir ve formülasyonun lezzetini geliştirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Kullanılan teknikler arasında, en basit yöntem, acı tatlı AFB'leri hoş tada sahip ekşiyanlarla karıştırılması ve

birlikte işlenmesini içerir. Bu da karartma tekniği olarak adlandırılır (Mahboob vd., 2016).

Aktif farmasötik bileşen, ağızdan veya bukkal mukoza yoluyla uygulanabilen farmasötik olarak aktif maddelerin herhangi bir sınıfından olabilir. Antiülserler, antiastmatikler, antitussif, antihistaminik, antiepileptik, ekspektoranlar, antianjinal vb. gibi etkili formülasyon için ilaç dozu mg olarak (20 mg/gün'den az) olmalıdır (Ketul & Patel, 2013).

Tablo 2.6. Oral filme/şeride yüklenebilecek uygun ilaç moleküllerinden bazıları

<i>Molekül</i>	<i>Doz (mg)</i>	<i>Terapötik Kategori</i>
Akrivastin	8	Antihistaminik
Setrizin	5-10	Antihistaminik
Difenhidramin HCl	25	Antihistaminik
Desloratidin	5	Antihistaminik
Famotidin	10	Antiasit
Ketoprofen	12.5.25	Antiinflamatuvar
Nikotin	1-15	Sigara bırakmak
Omeprozol	10-20	Proton pompa inhibitor
Lopramit	2	İshal önleyici
Zolmitriptan	2.5	Antimigren

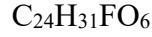
2.6.2. Triamsinolon asetonit

2.6.2.1. Kimyasal okunuşu

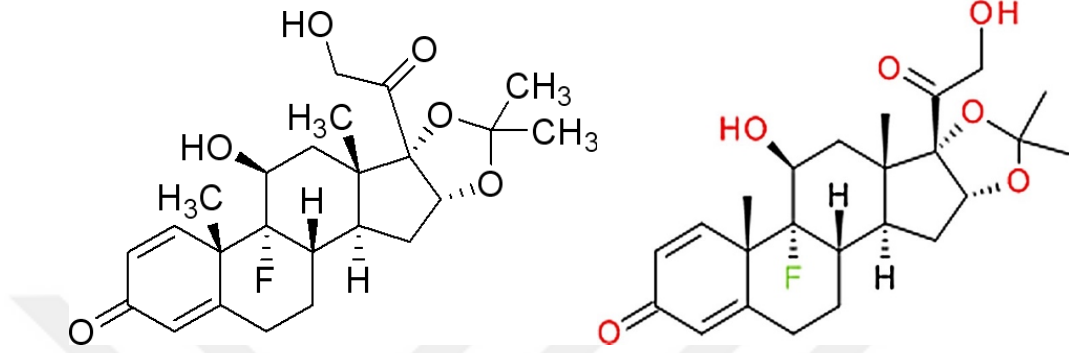
USP 23'te yer alan kimyasal isimleri;

- 9 α -Floro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroksipregna-1,4dien-3,20-dion cyclic
16,17-asetal aseton
- Pregna-1,4-dien-3,20-dion,9-floro-11,21-dihidroksi-16,17-((1-metiletiliden) bis(oksi))-,(11 β ,16 α)-

2.6.2.2. Kapalı formülü



2.6.2.3. Molekül formülü



Şekil 2.15. Triamsinolon Asetonit' in molekül formülü (Fernandes-Cunha vd., 2014)

2.6.2.4. Fizikokimyasal özellikleri

Triamsinolon asetonit, beyaz veya beyaza yakın krem renğinde kristal yapılu bir tozudur. Molekül ağırlığı 434,52'dir. 292-294 °C'de erimektedir. HCl, perklorik asit gibi mineral asitlerin varlığında aseton ve triamsinolonun reaksiyonu sonucu sentezlenir. Suda çözünürlüğü zayıftır. Çözünürlüğü pH 7 izotonik salin çözeltisi ve suda 40 µg/mL'dir. Metanolde çok iyi çözünür. Farklı kaynaklarda 11 kısım aseton, 40 kısım kloroformda ve 150 kısım etanolde çözündüğü gözlemlenmektedir. UV-Vis spektrumu alındığında etanolde 238-339 nm'de, metanolde ise 238 nm'de maksimum absobans göstermektedir (Aquino vd., 2011). IR Spektrumunda verdiği karakteristik pikler ise; 11β-hidroksil grubu ile 1035 cm⁻¹'de, 21-hidroksil grubu ile 1100 cm⁻¹ ve 1057 cm⁻¹'de, 1,4-dien-3-on grupları ile 1408, 1300, 1247, 948, 928, 857, 700 cm⁻¹'dedir. TA katı haldeyken oldukça stabildir. Diğer tüm kortikosteroidler gibi su ve alkoldeki çözeltileri α-ketol-side zincirinden dolayı oksidayona eğilimlidir ve alkali pH'larda bozunur. Ağzı sıkı kapalı kaplarda, ışıktan korunarak muhafaza edilmelidir. TA'in tanınması ve saflığının belirlenmesi için, UV-Vis spektrofotometrisi, Kütle spektrofotometrisi, NMR spektrofotometrisi, İnce tabaka kromatografisi (İTK) gibi yöntemler

kullanılır (Aquino vd., 2011). Farmakopeye göre miktar tayini, 50 mg'ının etanolde çözülerek yine etanolle 50 mL'ye tamamlanmasıyla hazırlanan stok çözeltiden alınan 2 mL numunenin 100 mL'ye alkolle seyreltilmesinden sonra UV-Vis spektrofotometresinde 238,5 nm'de verdiği maximum absorbands değerinin ölçülmesiyle yapılır (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.6.2.5. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Uzun etkili sentetik glukokortikoid grubundan olan Triamsinolon asetonit; antienflamatuvar, antialerjik ve immunosupresif etkilerinden dolayı tedavide sıklıkla kullanılmaktadır (Liu vd., 2015). Bu nedenle çeşitli inflamatuvar ve neovasküler oküler hastalıkların tedavisi için sıklıkla kullanılır ve uygun bir seçenektir (Amasya & Tarımcı, 2008). TA diyabetik makula ödemi, retinal ven tıkanıklığı ile ilişkili makula ödemi, proliferatif diyabetik retinopati, üveit, sempatik oftalmi tedavisinde intravitreal olarak uygulanan FDA onaylı bir glukokortikosteroiddir (Sun vd., 2018). Triamsinolon asetonitin antienflamatuvar etki mekanizması akut ve kronik iltihabı mikroorganizma, kimyasal etmenler, mekanik etmenler, irradyasyon, ısı ve immunojenik sataşma gibi hangi nedene bağlı olursa olsun inhibe etmek şeklindedir. Bunu makrofajla fagositozu arttırarak yapar (Liu vd., 2015). Fakat hastalığa neden olan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemez (Kambhampati vd., 2015). İnflamasyonlu hücrelerdeki sitokin üretimini baskılar (Sun vd., 2018). Sitokin üretiminin inhibisyonu monosit ve makrofajların damar dışına göçünü arttıran arasıdonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler) oluşumunu azaltır (Amasya & Tarımcı, 2008). Karaciğerde metabolize edilir ve inaktive olur (de LT Vieira, Singh & Derendorf, 2010). Metabolizma ürünleri suda çözünür; idrar yoluyla böbreklerden atılır (Kambhampati vd., 2015). Triamsinolon asetonitin antialerjik etki mekanizması aydınlatılamamış olsa da şiddetli alerjik reaksiyonlardaki etkinliği kanıtlanmıştır. Derideki alerjik reaksiyonlarda topikal olarak µg dozda uygulanmasının oral yolla mg dozda alınanlar kadar etkili olduğu görülmüştür (de LT Vieira, Singh & Derendorf, 2010). Triamsinolon asetonit fosfat ester, yetişkinlere IV olarak verildiğinde yarı ömrünün 88 dk, dağılma hacminin $99 \pm 27,5$ L; klirensinin ise $45,2 \pm 27,5$ L/saat olduğu bildirilmiştir (Kambhampati vd., 2015).

Yapılan çalışmalarda 2 mg TA intravenöz yolla ve inhalasyon yoluyla, 5mg TA ise oral yolla verilmiştir. Plazma konsantrasyonları HPLC kullanılarak analiz edildiğinde oral yolla alındığında hızlıca absorbe olduğu ve bir saat içinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaştığı gözlenmiştir (Liu vd., 2015). Oral biyoyararlanımı ise %23 bulunmuştur. Bunun yanında oral yolla alınan TA karaciğerde hızlıca parçalanır ve inaktif hale gelir. Oral kullanımda gastirik rahatsızlıklarda gözlenebilir. Bu yüzden oral yol dışında kalan topikal, bukkal, inhalasyon yolu gibi alternatif yollarla uygulanması tercih edilmektedir (Kambhampati vd., 2015). TA teratojenik etki bakımından gebelerde C kategorisine girmektedir (Amasya & Tarımcı, 2008).

2.6.2.6. Piyasada bulunan triamsinolon asetonit içeren preparatlar

Tablo 2.7. Piyasada bulunan Triamsinolon Asetonit içeren preparatlar

SPREY
N-CORT %0,055 nazal sprej, süspansiyon
NASACORT AQ 55 mcg/doz burun spreji, süspansiyon
RİNOLİEF %0,055 burun spreji, süspansiyon
ENJEKTABL PREPARAT
KENACORT-A İM/İntraartiküler retard 40 mg/mL ampul
SİNACORT-A AMPUL 40mg/mL ampul
TRİAVER AMPUL 40mg/mL ampul
POMAT
KENACORT-A Orabase %0,1 Merhem
KENACORT-A % 0,1 Pomad
KORTİLON-A orabase %0,1 merhem

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

Maddeler

Firma

Etanol

Sigma-Aldrich, Germany

Low Hidroksi metil selüloz

Sigma, USA

Med. Hidroksi metil selüloz

Sigma, USA

pH 6.8 fosfat tampon tabletleri

Sigma-Aldrich, Germany

Polietilen Glikol 400

Sigma, USA

Polivinil alkol

Sigma, USA

Sitrik asit

Sigma-Aldrich, Germany

Sorbitol

Sigma, USA

Sükroz

Sigma, USA

Triamsinolon asetonit

Deva İlaç, Türkiye

Tween 80

Sigma-Aldrich, Germany

3.2. Kullanılan Cihazlar

Cihazlar

Desikatör

Dijital clipper

Differential Scanning Calorimetry

Fourier Transform Infrared
Spectroscopy

Etüv

Nem odası

Magnetik karıştırıcı

Mikropipet set

Petri kapları

pH metre

Saf su cihazı

Buzdolabı

Taramalı elektron mikroskobu

Hassas terazi

Ultrasonik banyo

Vortex

Firmalar

İsolab, Türkiye

China Factory, Guangzhou, China

Shimadzu DSC-60, Japan

Schimadzu, Japan

Nüve, FN 500/Türkiye

İsolab, Türkiye

Wisd Laboratory Instruments,
Daihan SMH5-3, Korea

Eppendorf, Germany

İsolab, Türkiye

Mettler Toledo, USA

Millipore, France

Arçelik 5274 NMS No Frost, Turkey

Zeiss, Supratm 50 VP, Germany

Mettler Toledo, USA

Wisd Laboratory Instruments, South
Korea

Jeitech VM-96B, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Analitik Validasyon Çalışmaları

Analitik validasyon çalışmaları, analitik bir yöntemin amacı için kabul edilebilir olduğunu belirlemeye yönelik sistematik bir süreçtir. Analitik prosedürlerin validasyonuna yönelik Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı (ICH) kılavuzları (Q2A ve Q2B) bulunmaktadır (Şenyuva & Gilbert, 2006). Analitik bir prosedürün validasyon özelliklerine yönelik kılavuz ve metodolojiyi tanımlar. Yapılması gereken doğrulama metotları şunlardır: doğrusalılık, aralık, doğruluk, kesinlik, tespit sınırı, nicelik sınırı ve özgüllük analitik doğrulama çalışmalarını kapsar (ICH, 2005).

4.1.1. Doğrusallık

Analitik bir prosedürün doğrusalılığı, tüm çalışma boyunca kullanılacak doğru denklemini belirlemek için numunedeki konsantrasyonla doğru orantılı olan test sonuçlarını (tepe alanları) elde edebilme yeteneğidir (Şenyuva & Gilbert, 2006). Analitik prosedürün doğrusalılığı, belirli bir aralık dahilinde numunedeki analitin konsantrasyonu ile doğru orantılı test sonuçları elde etme yeteneğidir. ICH yönergeleri herhangi bir kesinlik kanıtı gerektirmez, ancak yeterli kesinlik olmadan doğrusal ilişkinin garanti edilemeyeceği açıktır. Doğrusallığı göstermek için kullanılan en yaygın yöntem en küçük kareler regresyonudur. Doğrusal bir uyum elde edebilmek için verileri dönüştürmek gerekebilir. Kılavuzlar, her biri en az üç bağımsız okuma için test edilen aralık boyunca en az beş doz seviyesi önermektedir (ICH, 2005).

Çalışmamızda kalibrasyon eğrilerini oluşturmak için 5 ila 35 µg/mL aralığında 7 farklı TA konsantrasyonu kullanıldı. TA için kalibrasyon eğrileri, doğrusal en küçük kareler regresyon analizi kullanılarak ilgili absorpsiyona karşı konsantrasyonların grafiğinin çizilmesiyle oluşturuldu. Her bir konsantrasyonun numunesini analiz etmek için UV-Vis Spektrofotometresi kullanıldı ve tüm çalışma üç kez tekrarlandı.

4.1.2. Doğruluk

Analitik bir prosedürün doğruluğu, ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki farkı gösterir. Elde edilen değerlerin geleneksel gerçek değere veya kabul edilen referans değerine yakınlığını ifade eder. Doğruluk genellikle nominalin yüzdesi olarak belirlenir, ancak mutlak sapma olarak da kabul edilebilir. Kesinlik olmadığında doğruluğun pek bir anlamı yoktur (Şenyuva & Gilbert, 2006). Doğruluk kabul edilebilir bir hassasiyetle yapılmalıdır. ICH yönergeleri, minimum üç konsantrasyonda üç kopyanın test edilmesini önerir. ICH yönergeleri, doğruluk sonuçlarının raporlanması için güven aralıklarının kullanılmasını önerir. Doğruluk, bilinen konsantrasyonların doğrusal denklem kullanılarak analiz edilmesinden elde edilen analit miktarlarının hesaplanması ve bunların gerçek miktarlarla karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirilir (ICH, 2005).

$$\text{Doğruluk} = \% \text{ Geri Kazanım} \times \frac{\text{Ölçülen Değer}}{\text{Teorik Değer}} \times 100 \quad (4.1)$$

Çalışmamızda belirlenen aralıkta 3 kez tekrarlanan 3 farklı konsantrasyon kullanıldı. Sonuçlar geri kazanım ortalaması (% geri kazanım ortalaması), standart hata (SH), standart sapma (SS) ve bağıl standart sapma (BSS) olarak hesaplandı.

4.1.3. Kesinlik

Analitik bir prosedürün kesinliği Herhangi bir analitik yöntem validasyonunun en önemli kısmıdır. ICH yönergeleri kesinliği ikiye ayırır. Bunlar; tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirliktir. Tekrarlanabilirlik, kısa bir zaman aralığında aynı çalışma koşulları altında kesinliği ifade eder. Tekrarlanabilirlik aynı zamanda analiz içi kesinlik olarak da adlandırılır (Şenyuva & Gilbert, 2006). Tekrar üretilebilirlik, laboratuvar içi farklılıkları ifade eder: farklı günler, farklı analistler, farklı ekipman vb. Ek olarak, ICH Q2A kılavuzu, tekrarlanabilirliği laboratuvarlar arasındaki kesinlik olarak da tanımlar. Önerilen test, iki farklı günde en az üç konsantrasyonda, üç tekrarlı ve en az iki analistten oluşur (ICH, 2005). Laboratuvardan laboratuvara değişkenlik tahmin edilecekse, deney tasarımı her laboratuvarda gerçekleştirilmelidir. Analist ve gün değişkenliği bir araya gelerek ara kesinliği verir (ICH, 2005).

Çalışmamızda kesinlik çalışması için standart bir TA çözümü kullanıldı. Test içi hassasiyet (gün içi hassasiyet) ve ara hassasiyet (günler arası hassasiyet), 3 gün boyunca 3 kez tekrarlanan 3 farklı konsantrasyon kullanılarak araştırıldı. Kesinliği ifade etmek için bağıl standart sapma (BSS) kullanıldı.

4.1.4. Gözlenebilirlik limiti (LOD)

Analitik bir prosedürün gözlenebilirlik limiti (LOD), bir numunede tespit edilebilen ancak niceliksel olarak belirlenemeyen minimum analit miktarıdır yani analit sinyalinin geri plan gürültüden ayrılabilmesi için gereken en az analit miktarıdır. ICH yönergeleri, tespit ve miktar sınırlarını belirlemek için üç farklı yöntem önermektedir (Şenyuva & Gilbert, 2006). Bunlar: görsel belirleme, sinyal-gürültü belirleme ve standart sapma ve eğim yöntemidir. Her yöntem farklı sonuçlar verecektir. Sinyal-gürültü yöntemi en mantıklı olanıdır (ICH, 2005).

Sinyal-gürültü oranının belirlenmesi, bilinen düşük analit konsantrasyonlarına sahip numunelerden ölçülen sinyallerin boş numunelerinkilerle karşılaştırılması ve ardından analitin güvenilir bir şekilde tespit edilebileceği minimum konsantrasyonun belirlenmesi yoluyla gerçekleştirilir. 3:1 ile 2:1 arasında bir sinyal-gürültü oranı LOD değerinin tahmin edilmesi için genellikle kabul edilebilirdir (ICH, 2005).

Çalışmamızda gözlenebilirlik limitini belirlemek için denklem 4.2 kullanıldı:

$$LOD = 3.3 \times SS / \text{Eğim} \quad (4.2)$$

4.1.5. Belirlenebilirlik sınırı (LOQ)

Bir analitin LOQ'su o analitin güvenilir bir şekilde doğru ölçümünün yapılabilmesi için gerekli en düşük miktardır. Aslında numunedeki, uygun doğruluk ve hassasiyetle tam miktarda tespit edilebilecek minimum analit miktarını ifade eder. LOD'ye benzer olarak LOQ'da tespit edilebilir. LOQ'nun 9:1 sinyal gürültü oranı ve en düşük dedektör cevabı olarak belirlenir. Bu nedenle LOQ, LOD'nin 3 katı olarak kabul edilir. (ICH, 2005; Şenyuva & Gilbert, 2006).

Çalışmamızda LOQ hesaplamak için denklem 4.3 kullanıldı:

$$LOQ = 10 \times SS / \text{Eğim} \quad (4.3)$$

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

4.2. Oral Hızlı Çözünen Film Formülasyonu Çalışmaları

Çalışmamızda solvent döküm yöntemi kullanıldı. Farklı oranlardaki farklı polimerler ve plastikleştiriciler en iyi film oluşturma özelliklerine ve yüksek şeffaflığa sahip formülü seçmek için Tablo 4.1'de sunulduğu gibi incelendi.

Tablo 4.1. Polimer ve plastikleştirici seçimi için formülasyon denemeleri

İçindekiler	Formülasyon 1	Formülasyon 2	Formülasyon 3	Formülasyon 4
Low HPMC (mg)	1000	-	1250	1500
Med. HPMC (mg)	-	1000	-	-
PVA (mg)	500	500	-	-
PEG 400 (µL)	200	200	500	200
Tween 80 (µL)	-	-	50	-
Sükroz (mg)	2	2	2	2
Sitrik asit (mg)	2	2	2	2
Distile su (mL)	40	40	25	30
Ethanol (mL)	-	-	25	15

Polimer, alkollü/alkolsüz distile su içerisinde, manyetik karıştırıcıda 500 devir/dakika hızla 2 saat karıştırılarak çözüldü. Homojen çözelti, sıkışmış hava kabarcıklarından kurtulmak için bir kenara bırakıldı. Bu arada başka bir kapta ekspiyanlar çözüldü ve 200 rpm'de 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra her iki çözelti karıştırıldı ve 200 rpm'de 1 saat boyunca birlikte karıştırıldı. Son olarak çözeltilerin her birinden 3000 µL pipetlenerek 8,5 cm X-plate petri kabına (4 bölme) döküldü.

Formül ve 24 saat boyunca 50°C'deki sıcak havalı fırında tutuldu. Kurutulan filmler petri kabından yavaşça ayrıldı.

Tablo 4.2' de sunulduğu gibi aktif farmasötik bileşen eklenerek ve önceki yöntemin aynısını kullanarak tekrar çalışıldı. Aktif farmasötik bileşen suda çözünmediği için formülasyon 1 ve formülasyon 2 ileriki çalışmalardan hariç tutuldu. Formülasyon 3 ve formülasyon 4 başarı ile sonuçlandı. Bu 2 nihai formülden 3000 µL pipetlenerek 8,5 cm'lik petri kabına döküldü. Kuruyan filmler petri kutusundan dikkatlice ayrıldı ve istenilen boyutlarda (2x2 cm) kesildi. Her petri kabı bize bir film sağladı. Susuz kalsiyum klorür içeren desikatör içinde alüminyum folyoya sarılmış filmler bir sonraki kullanıma kadar oda sıcaklığında bırakıldı.

Tablo 4.2. Aktif farmasötik bileşik olarak Triamsinolon Asetonit'in formülasyon denemeleri

İçindekiler	Formülasyon 1	Formülasyon 2	Formülasyon 3	Formülasyon 4
Low HPMC (mg)	1000	-	1250	1500
Med. HPMC (mg)	-	1000	-	-
PVA (mg)	500	500	-	-
PEG 400 (µL)	200	200	500	200
Tween 80 (µL)	-	-	50	-
TA (mg)	5	5	5	5
Sükroz (mg)	2	2	2	2
Sitrik asit (mg)	2	2	2	2
Distile su (mL)	40	40	25	30
Ethanol (mL)	-	-	25	15

Film özelliklerini geliştirmek amacıyla, Tablo 4.2'de sunulduğu gibi istenen TA dozuna sahip yeni formülasyonlar üzerinde çalışıldı. Hazırlama yöntemi aşağıdaki şekilde değiştirildi:

- Gerekli miktarda polimer tartılarak etanol ve sudan veya sadece sudan oluşan solvent karışımı içerisinde dağıtıldı. Manyetik karıştırıcı yardımıyla homojen bir viskoz çözelti oluştu.

- Çözeltiye gerekli miktarda plastikleştirici ve TA eklenerek berrak bir çözelti elde edilene kadar karıştırıldı.
- Formülasyon 1 ve 2 de sadece su olduğu için ve TA suda çözünmediği için berrak çözelti elde edilemedi ve bu formülasyon elendi.
- Banyo sonikatörü yardımıyla 5 dakika süreyle sonikasyona tabi tutularak çözeltinin gazı giderildi.
- Çözelti 8,5 cm çapındaki petri kabına döküldü ve 24 saat 50°C'de kurutuldu.
- Kuruyan filmler petri kutusundan dikkatlice ayrılarak istenilen boyutlarda (2x2 cm) kesilerek alüminyum folyoya sarılı susuz kalsiyum klorür içeren desikatörde bir sonraki kullanıma kadar oda sıcaklığında bırakıldı.

Film için gerekli olan toplam ilaç miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

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

T

Tablo 4.3. İstenilen TA dozuyla HPMC'nin formülasyon denemeleri

İçindekiler	Formülasyon A	Formülasyon B
Low HPMC (mg)	1250	1500
PEG 400 (µL)	500	200
Tween 80 (µL)	50	-
TA (mg)	88	88
Sükroz (mg)	2	2
Sitrik asit (mg)	2	2
Distile su (mL)	25	30
Ethanol (mL)	25	15

4.3. TA İçeren Oral Hızlı Çözünen Filmin Karakterizasyonu

4.3.1. Parçalanma süresi

Çalışmamızda 4 cm²'lik film, içinde 10 mL distile su bulunan petri kabına 10 saniyede bir döndürülerek yerleştirildi. Filmin kırılması için gereken süre dağılma süresi olarak kabul edildi. Seçilen formüllerden dört film, parçalanma testine tabi tutuldu. Ortalama ve SS hesaplandı.

4.3.2. Katlanır dayanıklılık

Çalışmamızda filmlerin mekanik özelliklerini incelemek amacıyla manuel katlama dayanıklılığı yapıldı. Film kırılmaya başlayıncaya kadar aynı yerden katlandı. Filmin kırılmasından veya görünür bir çatlak oluşmasından önce kaç kez katlandığı katlanma dayanıklılığı değeri olarak kabul edildi (Centkowska, Ławrecka, & Sznitowska, 2020). Seçilen formüllerden 4 film katlanmaya dayanıklılık testine tabi tutuldu. Ortalaması ve SS hesaplandı.

4.3.3. Yüzey pH testi

Çalışmamızda filmin pH'ı, filmin 1 mL distile su içeren bir petri kabına 1 dakika bekletilerek önce ıslanması sağlanarak ölçüldü. Daha sonra pH metre elektrodu oral filmin yüzeyine yaklaştırıldı ve dengeleme sonrasında değer kaydedildi. Seçilen formüllere sahip üç film, yüzey pH testine tabi tutuldu (Sjöholm

& Sandler, 2019). Ortalama ve SS hesaplandı (Bhupinder & Sarita, 2012; Maciel vd., 2021).

4.3.4. Ağırlık değişimi

Çalışmamızda seçilen her formülden 10'ar film farklı partilerden rastgele seçilmiş ve hassas terazi kullanılarak ağırlıkları kaydedildi. Ağırlıkların ortalaması, SS ve ağırlık değişiminin yüzdesi hesaplandı.

4.3.5. Kalınlık

Çalışmamızda seçilen her formülden 6 film farklı partilerden rastgele seçilmiş ve kalınlıkları dijital Vernier kumpas kullanılarak kaydedildi. Kalınlık filmin 5 farklı noktasında ölçüldü; dört köşe ve merkez (Takeuchi vd., 2017). Kalınlıktaki değişimi değerlendirmek için ortalama kalınlık ve SS hesaplandı.

4.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Filmin yüzey morfolojisini değerlendirmek için SEM testi yapıldı. Çalışmamızda filmin küçük bir parçası karbon bant üzerine altınla kaplandı ve yüksek vakumlu evaporatörde dairesel bir alüminyum üzerine yerleştirildi. Görüntüleme için 15 kV hızlanma voltajı kullanıldı. Filmin morfolojik görüntüleri her film için SEM ile 3 kesin büyütme yapıldı; 500 X, 1,5 K X VE 5,0 K X büyütmeleri ve 100 X, 800 X ve 1.5 K X büyütmeleri ile seçilmiş filmler SEM testine tabi tutularak filmin düzgünlüğünün/pürüzlülüğünün göstergesi sağlandı.

4.3.7. İçerik tekdüzeliği

İlaç içeriği testini gerçekleştirmek için pH 6,8'lik fosfat tampon çözeltisi (PBS), pH 6,8'lik fosfat tampon tabletleri kullanılarak hazırlandı. Bir tablet, manyetik karıştırıcı yardımıyla 100 mL distile su içerisinde çözüldü. Her film bir ölçülü şişeye yerleştirildi ve 10 mL PBS ilave edildi. Şişe 5 dakika boyunca bir kenarda tutuldu ve ardından filmin tamamen çözünmesini sağlamak için vorteks karıştırıcı kullanılarak 1 dakika karıştırıldı. Tutulan hava kabarcıkları banyo sonikatörü yardımıyla 20 dakika süreyle uzaklaştırıldı. UV-Vis analizi için her film

çözeltisinden 1 mL alındı. Test her film formülasyonu için 3 kez yapıldı ve her film çözeltisinden 3'er numune alındı. Her filmdeki ilaç içeriği doğrusallık denklemi kullanılarak hesaplandı. % İlaç içeriği, her filmin 5 mg TA içerdiği iddia edildiği için denklem 2.6 kullanılarak hesaplandı. İlaç içeriğini ve tekdüzeliğini değerlendirmek için ortalama, SS ve BSS hesaplandı (Mahboob vd., 2016).

4.3.8. Nem içeriği

Çalışmamızda filmlerin ağırlıkları (başlangıç ağırlığını temsil eden) kaydedilerek nem kaybı testi yapıldı ve daha sonra alüminyum folyoya sarılı olarak desikatör içerisinde oda sıcaklığında 72 saat bekletildi (Al-Mogherah, Ibrahim, & Hassan, 2020). 72 saat sonra ağırlıkları tekrar kaydedildi (nihai ağırlığı temsil eder) ve % nem kaybı, denklem 4.4 kullanılarak % ağırlık kaybı olarak hesaplandı. Test her formülasyon için 3 kez tekrarlandı. Ortalama ve SS hesaplandı.

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

Nem alım testi, filmin higroskopik özelliklerini değerlendirmek için önemlidir. Çalışmamızda filmlerin ağırlıkları kaydedilerek nem alma testi yapıldı ve daha sonra oda sıcaklığında %75 bağıl nem koşullarında alüminyum folyoya sarılı olarak 72 saat bekletildi. 72 saat sonra ağırlıkları tekrar kaydedildi (nihai ağırlığı temsil ediyor) ve nem alımı yüzdesi, denklem 4.5 kullanılarak yüzde ağırlık artışı olarak hesaplandı. Test her formülasyon için 3 kez tekrarlandı. Ortalama ve SS hesaplandı (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021).

$$\% \text{ Nem alımı} = (\text{Son ağırlık} - \text{İlk ağırlık}) \times 100 / \text{İlk ağırlık} \quad (4.5)$$

4.3.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), zamanın ve sıcaklığın bir fonksiyonu olarak bir madde geçişine bağlı ısı akışını belirleyen termal analiz tekniklerinden biridir. DSC, numune ile referans arasındaki sıcaklık farkına bağlı olarak numune tarafından emilen veya yayılan ısıyı ölçer (Al-Mogherah, Ibrahim, & Hassan, 2020). DSC, numunenin bir çözelti, katı veya karışık fazdaki geçiş sıcaklığını (erime noktası) tespit eder.

Saf maddelerin (ilaç ve polimer) uyumluluğunu araştırmak ve film oluşumundan sonra bileşenler arasında olası fiziksel veya kimyasal etkileşimleri tespit etmek için DSC testi yapıldı. Analiz, saf TA, fiziksel karışım ve her filmin küçük bir kısmı kullanılarak yapıldı. Her numune basınçla kapatılmış bir alüminyum hücreye yerleştirildi. Termal analiz, 25 ila 300°C sıcaklık aralığında ve 30°C/dk sıcaklık artışıyla yapıldı. Referans olarak boş bir alüminyum numune hücresi kullanıldı.

4.3.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR analizi, ilaç ile diğer bileşenler arasındaki olası etkileşimleri araştırmaya yönelik başka bir termal tekniktir. Emilim bantlarındaki herhangi bir değişiklik veya yeni bantların ortaya çıkması, ilaç ile diğer bileşenler arasındaki etkileşimlerin bir göstergesidir (Veronez, Daniel, Garcia, & Trevisan, 2014).

Saf TA'yı, UV-Vis ile fiziksel karışımını ve ilaç yüklü bir numuneyi analiz ederek saf maddelerin (ilaç ve polimer) uyumluluğunu araştırmak ve film oluşumundan sonra bileşenler arasındaki olası etkileşimleri tespit etmek için FT-IR testi yapıldı. Test, 4000-500 cm⁻¹ dalga boyu aralığındaki numunelerin taranması ile gerçekleştirildi ve FT-IR spektrumları kaydedildi.

4.3.11. *In Vitro* çözünme testi

Çözünme testini gerçekleştirmek için sepet aparatı (USP 1) kullanıldı. Filmler sepetlerin içine yerleştirildi ve kaplar 70 mL PBS (pH 6.8) ve 30 mL Etanol ile dolduruldu. Test 37,5 ± 1 °C sıcaklıkta, 50 rpm hızla gerçekleştirildi (Bhupinder & Sarita, 2012). 5 mL'lik numuneler 15 saniye, 1 dakika, 2 dakika, 4 dakika, 8 dakika, 16 dakika, 30 dakika ve 60 dakika aralıklarla toplandı. Her numune alma işleminden sonra sink koşullarını korumak amacıyla alınan numunenin yerine 5 mL'lik önceden doldurulmuş boş çözelti şırıngaları hazırlandı (Speer, Preis & Breitreutz, 2019). Numuneler UV-Vis analizi kullanılarak ilaç konsantrasyonu açısından analiz edildi. % Kümülatif ilaç salınımı hesaplandı. İlaç salım çalışmaları 3 kez yapılarak ortalama değerler alındı (Ahmed vd., 2021).

4.3.12. Şeffaflık

Filmlerin şeffaflığı UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak belirlendi. Film örnekleri dikdörtgenler halinde kesildi ve spektrofotometre hücresinin iç tarafına yerleştirildi. 600 nm'de filmlerin geçirgenliği belirlendi ve şeffaflığı denklem 2.5 kullanılarak hesaplandı (Bhyan vd., 2011).

4.3.13. Gerilme direnci (çekme mukavemeti)

Gerilme direnci, filme kopma anında uygulanan maksimum strestir (Han vd., 2019; Takeuchi vd., 2021). Bu mekanik özelliği Stable Micro Systems cihazı kullanarak değerlendirildi (Han vd., 2019). Özel boyutlu ve hava kabarcığı veya fiziksel kusurları olmayan film şeritleri, 3 cm mesafede konumlandırılarak iki kelepçe arasında tutuldu. (Takeuchi vd., 2021; Sjöholm & Sandler, 2019). Filmlerin kırıldığındaki kuvvet ölçüldü (Morales & McConville, 2011).

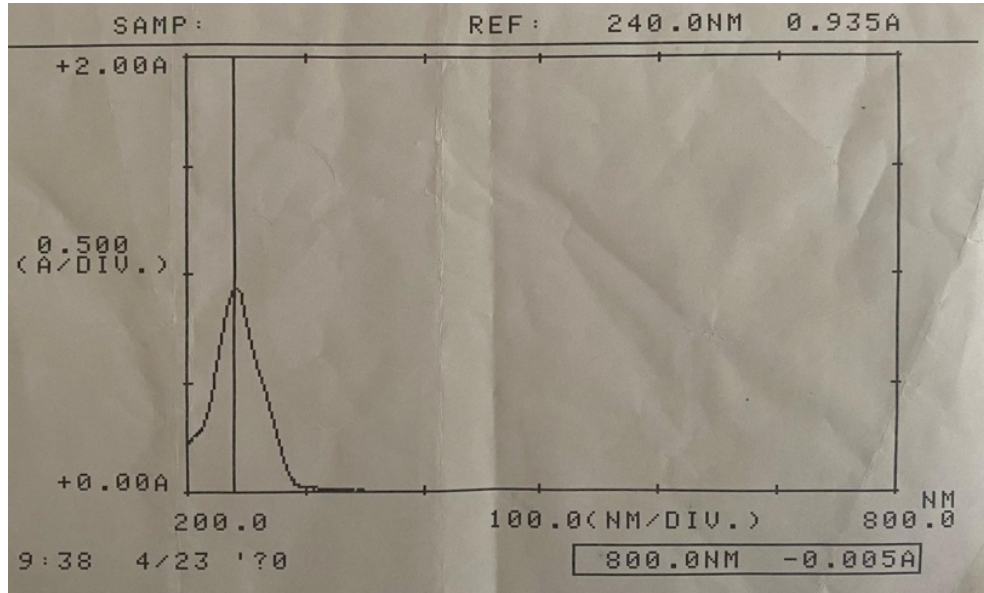
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1. Analitik Validasyon Çalışmaları

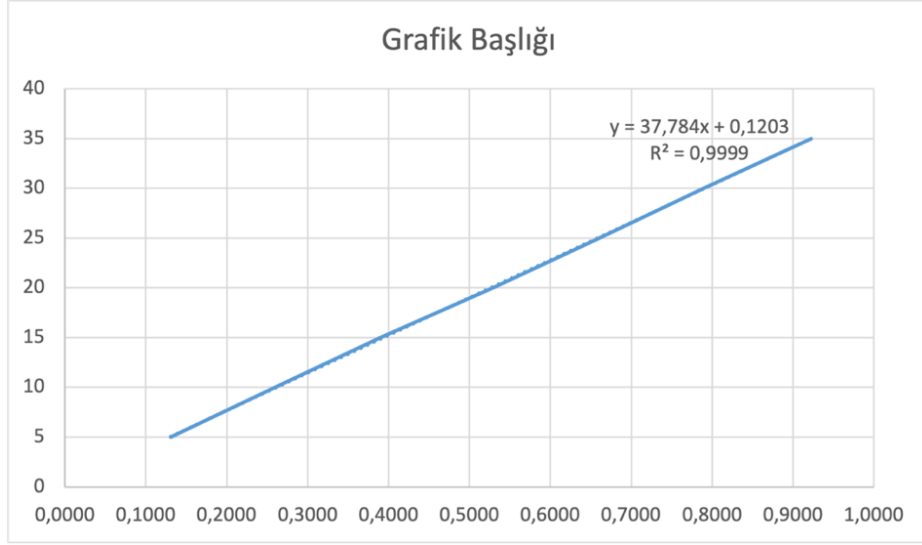
Basit, hızlı ve güvenilir olduğu bilindiği için çalışmamızda kantitatif UV-Vis spektrofotometresi kullanıldı. Yöntemlerimiz ICH tavsiyelerine göre kontrol edildi ve değerlendirildi (ICH 2005).

5.1.1. Doğrusallık

Çalışmamızda farklı konsantrasyonlardaki TA çözeltileri hazırlanarak UV-Vis Spektrofotometresi ile analiz edildi. 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 35 µg/mL'lik konsantrasyonlar kullanıldı. ICH en az 5 farklı konsantrasyonun kullanılmasını önermektedir. Doğrusallık grafiğini elde etmek için absorbansa karşı konsantrasyonların grafiği çıkarıldı. Doğrusallık en küçük kareler regresyon denklemini kullanılarak incelendi. TA kromatogramı Şekil 5.1'de gösterildi ve TA konsantrasyonları için UV-Vis Spektrofotometresi analiziyle elde edilen absorbans değerleri Tablo 5.1'de gösterildi (Aquino vd., 2011; Şenyuva & Gilbert, 2006).



Şekil 5.1. TA'nın UV-Vis Spekturumu



Şekil 5.2. TA'nın Kalibrasyon Eğrisi ve Doğrusallık Denklemi

Tablo 5.1. TA'nın UV-Vis Spektrofotometresi analiziyle elde edilen absorbens değerleri

TA konsantrasyonu (µg/mL)	1.Seri	2.Seri	3.Seri	
	Absorbans	Absorbans	Absorbans	Ortalama
5	0,1320	0,1290	0,1310	0,1307
10	0,262	0,258	0,2430	0,260
15	0,392	0,390	0,388	0,390
20	0,5300	0,5310	0,5280	0,5297
25	0,6580	0,6610	0,6630	0,6607
30	0,7910	0,7880	0,7900	0,7897
35	0,9210	0,9250	0,9210	0,9223

5.1.2. Doğruluk

UV-Vis Spektrofotometresi analizi için her biri 3 tekrar olacak şekilde üç farklı konsantrasyonda (5, 10 ve 15 µg/mL) TA hazırlandı. Doğrusallık denklemi kullanılarak gerçek konsantrasyonlar hesaplandı ve sonuçların bilinen konsantrasyonlarla % geri kazanım açısından karşılaştırılması yoluyla yöntemin doğruluğu belirlendi. Bir yöntemin doğru olması için %97-103 oranında geri kazanım kabul edilen bir aralıktır (Aquino vd., 2011). Elde edilen sonuçlara göre Tablo 5.2'de sunuldu. Yöntemin kabul edilen iyileşme düzeyiyle doğru olduğu onaylandı.

Tablo 5.2. TA'nın UV-Vis Spektrofotometresi ile Geri Kazanımı Yüzdesi

Eklenen konsantrasyon (µg/mL)			
	5 µg/mL	10 µg/mL	15 µg/mL
Bulunan konsantrasyon ortalaması (µg/mL)	5,148908709	10,34511169	15,46191598
% Geri kazanım ortalaması	102,9782	103,4511	103,0794
% Fark	2,9782	3,4511	3,0794
SS	0,0404	0,0529	0,0551
%BSS	0,0393	0,0512	0,0534
SH	0,0233	0,0306	0,0318

5.1.3. Kesinlik

Tahlil içi hassasiyet (gün içi hassasiyet) ve ara hassasiyet (günler arası hassasiyet, 5, 10 ve 15 µg/mL konsantrasyonlarda 3 TA çözeltisi kullanılarak araştırıldı. Numuneler, her konsantrasyon ve tamamı için 3 kez analiz edildi. Aynı işlem ardı ardına 3 gün tekrarlandı. Hesaplanan BSS %2'den azdır, bu da analitik yöntemin kabul edilen kesinlik düzeyini gösterdi (Aquino vd., 2011). Sonuçlar Tablo 5.3, 5.4 ve 5.5'te gösterildi.

Tablo 5.3. 5 µg/mL TA için Hassasiyet Çalışmasının Sonuçları

5 µg/mL	Gün içi (n=3)		Günler arası (n=9)	
	1.Gün	2.Gün	3.Gün	Alan/Rt
Ortalama	6,7898149	6,77217	6,851569447	6,804518373
SS	0,0152803	0,02647	0,045840853	0,041691506
% BSS	0,22504714	0,39081	0,669056248	0,612703266

Tablo 5.4. 10 µg/mL TA için Hassasiyet Çalışmasının Sonuçları

10 µg/mL	Gün içi (n=3)		Günler arası (n=9)	
	1.Gün	2.Gün	3.Gün	Alan/Rt
Ortalama	10,33629	10,27454	10,32746753	10,31276407
SS	0,01528	0,055094	0,055093849	0,033399842
% BSS	0,147831	0,536217	0,533469111	0,323868963

Tablo 5.5. 15 µg/mL TA için Hassasiyet Çalışmasının Sonuçları

15 µg/mL	Gün içi (n=3)		Günler arası (n=9)	
	1.Gün	2.Gün	3.Gün	Alan/Rt
Ortalama	14,00627	14,0151	14,06802791	14,02979892
SS	0,055094	0,01528	0,015280284	0,022986372
% BSS	0,393351	0,109027	0,108617104	0,163839642

5.1.4. Gözlenebilirlik limiti (LOD)

LOD, bölüm 4.1.4'te bahsedilen denklem 4.2 kullanılarak hesaplandı. LOD, 0,016722 µg/mL'ye eşittir.

5.1.5. Belirlenebilirlik sınırı (LOQ)

LOQ, bölüm 4.1.5'te bahsedilen denklem 4.3 kullanılarak hesaplandı. LOQ, 0,050673 µg/mL'ye eşittir. Bu nedenle ≈ 0.051 µg/mL konsantrasyonu, kabul edilebilir düzeyde doğruluk ve hassasiyetle ölçülebilen en düşük konsantrasyon olarak kabul edilir. Hesaplanan LOD değerinin ($\approx 0,017$ µg/mL) bu değerden düşük olması yöntemimizin duyarlı olduğunu gösterdi.

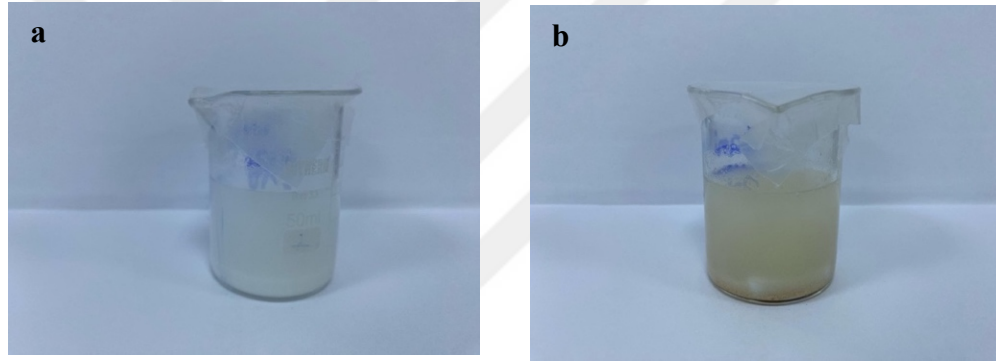
5.2. Oral Hızlı Çözünen Filmin Hazırlanması ve Optimum Formülasyon

Hazırlanan tüm formülasyonlar arasından en iyi formüllerin seçilmesi bu çalışma sırasındaki en zorlu adımdı. Öncelikle görsel inceleme ve dokunma yoluyla filmlerin fiziksel görünümüne ve genel homojenliğine dikkat etmemiz gerekti. İyi özelliklere sahip bir film, görünür bir pürüz olmadan, pürüzsüz ve görünüşte şeffaf olmalıdır. Yapışkan filmler bu uygulama için uygun değildir (Yenilmez & Başaran, 2023). Sonuçlar Tablo 5.6 ve 5.7'de sunulmaktadır. İyi mekanik özelliklere sahip, pürüzsüz, şeffaf, yapışkan olmayan ve hızla çözünen bir film elde etmek hedeflendi.

Bu sonuçlara göre çalışmanın polimeri olarak HPMC seçildi. Tüm F1 ve F2 formülasyonlarında polimer çözünmedi ve bu yüzden film oluşturulmadı. F3 ve F4 filmlerinde polimerler çözüldü ve film oluşturuldu. Nihai filmler şeffaftı ve yapışkan değildi.

Tablo 5.6. *Formülasyon 1-4'ün fiziksel görünümü ve doku analizi*

Polimer	Film oluşumu	Şeffaflık	Yapışkanlık
Formülasyon 1	TA çözünmedi	-	-
Formülasyon 2	Polimer ve TA çözünmedi	-	-
Formülasyon 3	Evet	Şeffaf	Yapışkan değil
Formülasyon 4	Evet	Şeffaf	Yapışkan değil

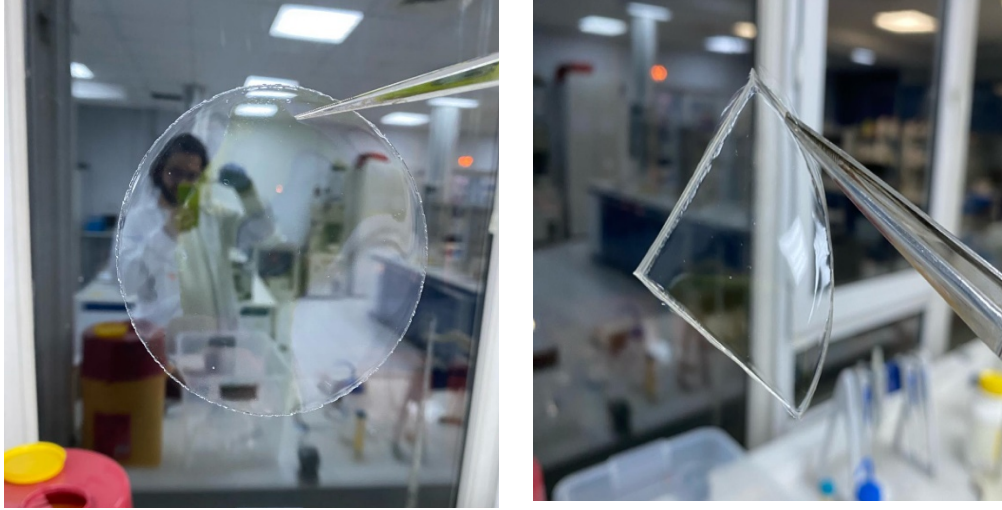


Şekil 5.3. a) Formülasyon 1 b) Formülasyon 2

Tablo 5.7. *Formülasyon A ve Formülasyon B'nin fiziksel görünüm ve doku analizi*

Film kodu	Film oluşumu	Şeffaflık	Yapışkanlık
A	Evet	Şeffaf değil	Yapışkan değil
B	Evet	Şeffaf	Yapışkan değil

Şekil 5.4 yapışkan olmayan şeffaf bir filmi petri kabından ayırdıktan hemen sonrasını göstermektedir.



Şekil 5.4. Petri kabından ayrılmış yapışkan olmayan şeffaf film

5.3. TA İçeren Oral Hızlı Çözünen Filmin Karakterizasyonu

Avrupa Farmakopeleri gibi farmakopelerde bu filmlerin değerlendirme süreci için belirlenmiş herhangi bir gereklilik bu dozaj formunun yeniliği nedeniyle açıklanmamıştır. Belirtilen tek gereksinim filmlerin hızlı parçalanmasıyla kırılmadan işlemeye dayanacak iyi mekanik özelliklere sahip olmalarıdır. Literatürde optimum oral hızlı çözünen filmlerin şeffaf bir görünüme sahip, düşük parçalanma süresine sahip olduğu bildirilmektedir. Bir önceki bölüme dayanarak yaptığımız çalışmada seçilen formülasyonlardan şeffaf ve görünür pürüzlülüğü olmayan filmlerin karakterizasyon testlerine tabi tutulduğunu belirtmekte fayda vardır. Diğer filmler, özellikle gözle görülür pürüzlülük veya kusurlara sahip olanlar çalışmaların dışında tutuldu.

5.3.1. Parçalanma süresi

Literatürde petri kabı yöntemi ve kayar çerçeve yöntemi gibi birçok parçalanma test yöntemi rapor edildi. Petri kabı yönteminde film, bir petri kabı veya cam kap içindeki hacmi bilinen sıvının üstüne yerleştirildi. Sıvının hacmi, tükürüğün küçük hacmini taklit etmek için literatürde 2, 4, 10, 15 ve 25 mL arasında değişmektedir (Ketul & Patel, 2013). Pek çok çalışmada filmin kırılmaya başlaması için gereken süre, parçalanma süresi olarak tanımlanmaktadır. Diğer çalışmalarda tam çözünme için gereken süre parçalanma süresi olarak tanımlanmaktadır. Ancak

diğer çalışmalar tam çözünme için gereken süreyi parçalanma süresi olarak değil, çözünme süresi olarak tanımlamaktadır. Kayar çerçeve yönteminde, film bir petri kabı üzerindeki bir slayta monte edilir ve tanımlanmış bir sıvı hacmi filmin merkezine dökülür (Takeuchi vd., 2018). Filmin bir delik oluşturması veya filmde geçen ilk sıvı damlasının alttaki petri kabına düşmesi için gereken süre, parçalanma süresi olarak tanımlanır (Ketul & Patel, 2013).

Buna göre çalışmamızda filmin parçalanması için gereken süre parçalanma süresi olarak kabul edilerek 10 mL'lik ortamda 10 saniyede bir döndürülerek petri kabı yöntemi kullanılarak parçalanma testi yapıldı.

Tablo 5.8. *Formülasyon A ve B'nin ilk partileri arasından seçilen formülasyonlarının parçalanma süresi*

Film kodu	Parçalanma süresi (saniye)	Film kodu	Parçalanma süresi (saniye)
A1	11	B1	22
A2	10	B2	21
A3	11	B3	23
A4	11	B4	23
Ortalama ± SS	10,75±0,5	Ortalama ± SS	22,25±0,9574

Çalışmamızda polimer miktarının artmasının filmin parçalanması için gereken süreyi arttırdığı görüldü. Plastikleştirici konsantrasyonundaki artış ise parçalanma süresini önemli ölçüde kısalttığı görüldü. Parçalanma süresi A filmleri için ortalama 10,75 saniye, B filmleri için ise ortalama 22,25 saniye ölçüldü. Literatürlerde 5-30 saniye kabul edilebilir olduğu görüldü. Bu yüzden filmlerimizin bu testi başarıyla geçtiği kaydedildi.

5.3.2. Katlanır dayanıklılık testi

Film hazırlık planı tasarlanırken dikkate alınması gereken özellikler arasında filmlerin mekanik özellikleri oldukça önemlidir.

Katlanmaya dayanıklılık testi, filmin üretim ve doz uygulaması sırasındaki gerçek mukavemeti, kullanım kolaylığı ve diğer mekanik özellikleri için en doğru göstergedir. Katlanmaya dayanıklılık değeri, filmin kırılıncaya kadar aynı noktada kaç kez katlanabildiğinin belirlenmesiyle elde edilebilir. Bu test çoğu çalışmada yaygın olarak yapıldığı gibi manuel olarak da yapılabilir. Film aynı noktadan, sabit açı ve hızda katlanır. Film kopuncaya kadar ki katlamanın değeri kaydedilir (Takeuchi vd., 2020).

Çalışmamızda katlanmaya dayanıklılık testi yapıldı. Katlanmaya dayanıklılık değerinin yüksek olması, iyi mekanik özelliklerin göstergesidir. Henüz iyi mekanik özellikler için belirlenmiş belirli bir katlanma dayanıklılığı aralığı bulunmamasına rağmen, 100'ün üzerindeki bir değer kullanım için yeterince iyi olduğuna inanılmaktadır. Çalışmamızda katlanma dayanıklılık değeri ≥ 100 olan filmin iyi mekanik özelliklere sahip olduğu değerlendirildi.

Tablo 5.9. *A ve B filmlerin katlanma dayanıklılığı*

Film Kodu	Film 1	Film 2	Film 3	Film 4	Ortalama $\pm$ SS
A	294	301	288	302	296,25 $\pm$ 6,5511
B	175	181	172	189	179,25 $\pm$ 7,5

İyi mekanik özelliklere sahip filmleri belirlemek için ≥ 100 değeri belirlendiğinden, sırasıyla ≈ 296 ve 179 değerine sahip A ve B filmlerinin bu testi başarıyla geçtiği kaydedildi. Literatürde plastikleştirici ilavesinin filmlerin elastikiyetini arttırdığı belirtilmiştir.

A filmi daha fazla PEG 400 ve Tween 80 içerdiği için filmlerin katlanma dayanıklılık değerinde neredeyse yüzde 65 artış sağladığı gözlemlendi. Plastifiyan miktarının artırılmasının, katlanmaya dayanıklılık değerinin artmasına ve dolayısıyla filmin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesine yol açtığı açıktır. Filmlerin mekanik özellikleri dikkate alınırken formülasyondaki plastikleştirici konsantrasyonuna dikkat etmek önemlidir. Plastifiyan miktarı kırılğan film oluşumunu önleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Bununla birlikte, yüksek plastikleştirici konsantrasyonları depolama sırasında filmlerin topaklaşmasına veya

yapışmasına neden olabilir ve bu da ilacın dozaj formundan salınmasını etkileyecektir.

5.3.3. Yüzey pH testi

Ağız boşluğunun pH'ındaki herhangi bir değişiklik endişe kaynağıdır. Ağız boşluğunun normal pH aralığı 6,4-6,8 arasındadır (Bhupinder & Sarita, 2012). Ağız boşluğunun pH'ındaki küçük değişiklikler nedeniyle ağız boşluğunda tahriş meydana gelebilir. Bu, hastanın oral dozaj formunu tükürmesine neden olabilir. Bu nedenle ağız filmlerinin ağız mukozası ile temas ettikten sonra ağız boşluğunun pH'ında önemli bir değişikliğe neden olmaması gerekmektedir (Maciel vd., 2021). Çalışmamızda Formülasyon A ve B'te asidik bir pH değeri kaydedildi ve bunun büyük olasılıkla tükürük uyarıcı madde olarak kullanılan 2 mg sitrik asitten kaynaklandığı görüldü. A ve B filmlerinin yüzey pH değerleri Tablo 5.10'da gösterildi.

Tablo 5.10. A ve B filmlerinin yüzey pH testi

Film Kodu	Film 1	Film 2	Film 3	Ortalama $\pm$ SS
A	4,61	4,59	4,60	4,60 $\pm$ 0,01
B	4,74	4,77	4,74	4.75 $\pm$ 0,0173

Bazı çalışmalarda 4,7-5,9 gibi daha düşük değerler kaydedilirken, bazıları ise 7,1'e kadar daha yüksek değerler kaydedildi. Hazırlanan filmler ağızdan tüketime uygundur (Maciel vd., 2021).

5.3.4. Ağırlık değişimi

Filmlerdeki ilaç içeriğinin tekdüzeliğini sağlamak için düşük ağırlık değişimi gereklidir (Nair et al., 2013; Borges et al., 2015). A ve B filmlerinin ağırlıkları Tablo 5.11'de gösterilmektedir. Doğru bir karar verebilmek için ağırlıkların ortalaması ve SS hesaplandı (Mushtaque, Muhammad, Hassan, Ali, & Masood, 2020).

Tablo 5.11. *A ve B filmlerinin ağırlık ve % ağırlık değişimi*

n =10	Ağırlık (mg)		% Ağırlık Değişimi	
	A	B	A	B
Film 1	21,92	22,23	2,75	3,56
Film 2	22,53	22,93	1,86	5,18
Film 3	22,41	23,09	-0,89	4,97
Film 4	22,27	22,67	1,95	-1,87
Film 5	21,86	22,45	4,54	-3,54
Film 6	22,14	23,01	-2,01	1,56
Film 7	23,01	22,47	-2,95	-2,46
Film 8	22,54	22,65	3,65	-3,51
Film 9	21,98	23,12	1,74	0,98
Film 10	22,99	22,36	-4,13	1,47
Ortalama	22,34	22,70	-	-
SS	0,41	0,32	2,95	3,34

Literatürde tek bir film için ortalama % ağırlık değişiminin SS'sının $\pm 7,5$ 'ten fazla olmaması ve % ağırlık değişiminin ± 15 'ten fazla olmaması gerektiği belirtilmektedir (H. Singh et al., 2013; Dharmasthala et al., 2018). Filmlerimiz için % ağırlık değişimi ve SS değerleri istenilen aralıklardadır.

5.3.5. Kalınlık

Filmin kalınlığının ölçülmesi, filmdeki ilacın dozunu etkileyen ana faktörlerden biri olduğundan, film kalınlığının tekdüzeliğini sağlamak önemlidir (Takeuchi vd., 2017). Bir filmin kalınlığını ölçmek için birçok seçenek vardır: dijital vidalı ölçüm cihazı, dijital sürmeli kumpas ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleridir (Adrover vd., 2015). Çalışmamızda dijital sürmeli kumpas kullanıldı. A ve B filmlerinin kalınlığı sırasıyla Tablo 5.12 ve 5.13'te gösterildi. Doğru bir karar verebilmek için ortalama kalınlıklar, SS ve BSS hesaplandı.

Tablo 5.12. A filmlerin kalınlığı

A	Kalınlık (μm)					
	Köşe 1	Köşe 2	Köşe 3	Köşe 4	Merkez	Ortalama ± SS
(n=6)						
Film 1	10	10	9	10	10	9,8±4472
Film 2	10	11	10	10	10	10,2±4472
Film 3	10	10	10	10	10	10 ± 0.0000
Film 4	9	10	10	10	11	10 ± 0.0000
Film 5	10	10	10	9	11	10 ± 0.0000
Film 6	10	10	11	10	10	10,2±44,72
Ortalama ± BSS (6 filmin) = 10,03±0,1506						

Tablo 5.13. B filmlerin kalınlığı

B	Kalınlık (μm)					
	Köşe 1	Köşe 2	Köşe 3	Köşe 4	Merkez	Ortalama ± SS
(n=6)						
Film 1	16	16	16	15	16	15,8±4472
Film 2	16	16	16	16	16	16± 0.0000
Film 3	16	15	15	16	16	15,6±5477
Film 4	15	16	16	16	16	15,8±4472
Film 5	16	16	15	16	16	16± 0.0000
Film 6	16	16	15	16	16	16± 0.0000
Ortalama ± BSS (6 filmin) = 15,87±0,1633						

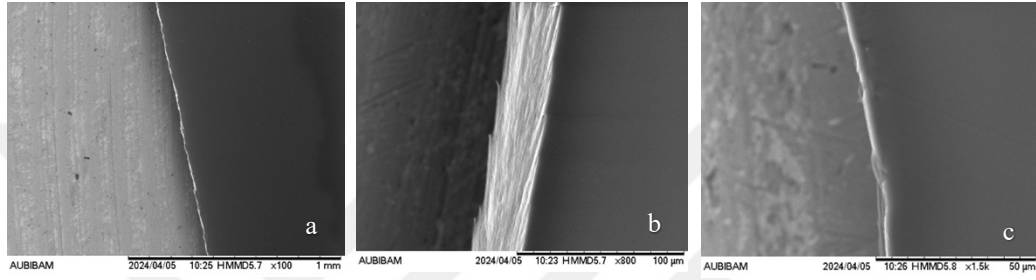
Tüm filmlerimizin kalınlık ortalaması 9,8 ila 16 μm arasında değişmektedir. Genel olarak, bir oral filmin kalınlığının 50 ila 1000 μm arasında olması gerektiği öne sürülürken, başka literatürler 5 ila 200 μm arasında bir aralık önermektedir. Filmlerimizin kalınlık değerleri hem önerilen aralıklarda hem de literatürde bulunan değerlerde olduğundan oral hızlı çözünen filmlerimizin uygun kalınlığa sahip olduğu değerlendirildi. Formülasyonlarımızda kayda değer bir kalınlık değişimi gözlemlenmedi.

5.3.6. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

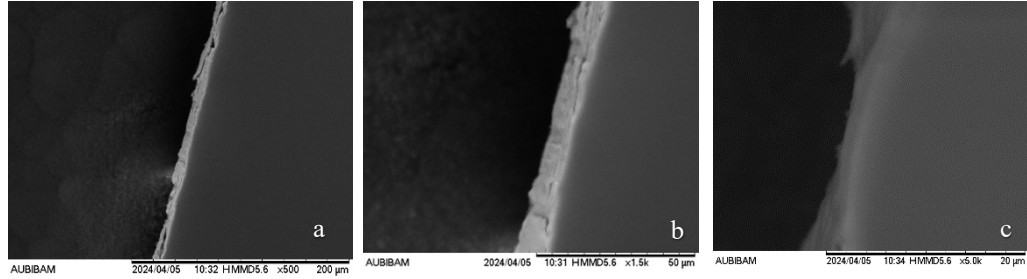
SEM kullanılarak yüzey morfolojisinin yanı sıra, filmin alt ve üst yüzeylerini değerlendirmeye yönelik bir araç olarak da kullanılabilir (V. Garsuch &

Breitkreutz, 2009). Filmlerin mukoadesyon özellikleri ve yüzey pH'ı gibi karakterizasyon çalışmaları için alt ve üst yüzeyler arasındaki pürüzlülük farkı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle gözeneklerin yokluğunun ve yüzey düzgünlüğünün iyi kalitede bir filmi temsil ettiğine inanılmaktadır (Sharma & Agarwal, 2021).

Seçilen B filminin plesobosu olan formülasyon 4'ün yüzey morfolojilerini 100, 800 ve 1,5 K büyütmede ve B filminin morfolojilerini 500, 1,5 K ve 5,0 K büyütmede gösteren SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 5.5 ve 5.6'da gösterilmektedir.



Şekil 5.5. Formülasyon 4 filminin farklı büyütmelerdeki SEM görüntüleri a: 100 X (Kırmızı oklar filmin kenarını gösterir), b: 800 X, c: 1,5 K X



Şekil 5.6. B filminin farklı büyütmelerdeki SEM görüntüleri a: 500 X (Kırmızı oklar filmin kenarını gösterir), b: 1,5 K X, c: 5,0 K X

B ve formülasyon 4 filmlerinin yüzey morfolojisi, gözeneklerin bulunmadığı pürüzsüz bir yüzey rapor edildi. Literatürde kaliteli filmlerle ilgili benzer SEM görüntüleri rapor edilmiştir. Bu, formülasyonlarımızdaki film yüzeyinin pürüzsüz dokusunu ve içerk tekdüzeliğini doğruladı. İlaç parçacıklarının polimerik film matrisinde iyi dağıldığını ve tam çözündüğünü gösterdi.

5.3.7. İçerik tekdüzeliği

Film hazırlığı sırasındaki en büyük zorluklardan biri, birçok faktörden etkilendiği için içerik bütünlüğü gereksinimlerini karşılamaktır. Yetersiz içerik bütünlüğü, partiden partiye farklılıklara yol açabilir. Bu yetersizlik, uygunsuz viskozite, sıkışmış hava kabarcıkları ve döküm sırasında zayıf kütle yayılabilirliğine bağlı diğer problemlerden kaynaklanabilir (Mahboob vd., 2016). A ve B filmlerinin ilaç içeriği hesaplandığında A filmlerinde anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Bu yüzden B filmlerinin ortalama ile SS değerleri Tablo 5.14'te gösterildi.

Tablo 5.14. B filmlerinin etkin madde miktarı

Film kodu	(n=3)	Etkin madde miktarı (mg)			Ortalama ± SS
		Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3	
B	Film 1	4,9579	4,9625	4,9623	4,9609± 0.0026
	Film 2	4,9871	4,9794	4,9889	4,9851± 0.0050
	Film 3	4,9788	4,9719	4,9841	4,9783± 0.0061
Ortalama ± BSS (3 filmin) = 4,9748± 0.012					

Filmlerin etkin madde miktarı B'nin birinci filmindeki 4,9579 mg ile B'nin ikinci filmindeki 4,9889 mg arasında değişmektedir. % Etkin madde miktarı değerleri, 2x2 cm'lik her filmin 5,00 mg TA içerdiğinin iddia edildiği bilinerek içerik tekdüzeliğini hesaplamak için denklem 2.6 kullanılarak hesaplandı.

Tablo 5.15. B filmlerinin % etkin madde miktarı

Film kodu	(n=3)	% Etkin madde miktarı			Ortalama ± SS
		Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3	
B	Film 1	99,157	99,249	99,246	99,2220± 0.0523
	Film 2	99,741	99,587	99,776	99,7013± 0.1006
	Film 3	99,576	99,437	99,682	99,5650± 0.1229
Ortalama ± BSS (3 filmin) = 99,4961± 0.2470					

B filmlerinin %etkin madde miktarı, Ortalama, SS, BSS hesaplandı ve Tablo 5.15'te gösterildi. Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi 27'ye (USP 27) göre, ilaç içeriğinin BSS ≤ %6 ile iddia edilen ilaç içeriğinin %85 ila 115'i aralığında

olması durumunda içerik tekdüzeliği gereksinimleri karşılanır (Mahboob vd., 2016), B filmlerinin etkin madde miktarı %'si yaklaşık %99 civarında olup BSS değeri 0.2470'tir. Buna göre B formülasyonu, % etkin madde miktarı değerleri %85-115 aralığında ve BSS değeri 6'dan küçük olduğundan farmakopenin içerik tekdüzeliği gereksinimlerini karşılamaktadır.

5.3.8. Nem kaybı ve alımı

Nem kaybı, birim zamanda filmin birim alanından dışarı iletilen nemi ifade eder. Nem kaybı testinin önemi, filmin normal koşullar altında fizikokimyasal özelliklerini koruyabilme yeteneğini değerlendirmek için kullanılır (Al-Mogherah, Ibrahim & Hassan, 2020).

A ve B filmlerinin başlangıç ağırlıkları ve 3 gün sonraki son ağırlıkları, denklem 4.4 kullanılarak hesaplanan % nem kaybının yanı sıra Tablo 5.16 'da de gösterildi. % nem kaybının ortalama ve SS'si de aynı tabloda gösterildi.

Tablo 5.16. A ve B filmlerinin % nem kaybı

Film kodu	n=3	İlk ağırlık(mg)	Son ağırlık (mg)	% Nem kaybı
A	Film 1	21,92	21,79	0,59
	Film 2	22,87	22,75	0,52
	Film 3	22,45	22,34	0,49
	% Nem kaybının ortalama $\pm$ SS = 0,53$\pm$0,0513			
B	Film 1	22,23	22,07	0,72
	Film 2	22,93	22,74	0,83
	Film 3	23,09	22,91	0,78
	% Nem kaybının ortalama $\pm$ SS = 0,78$\pm$0,0424			

Literatürde düşük nem kaybı değeri, filmin fiziksel stabilitesinin ve bütünlüğünün iyi olduğunu gösterir. Filmler üç gün boyunca susuz kalsiyum klorür içeren desikatör içinde tutulduğunda %0.52-0.83 aralığında bir nem kaybı gösterdi (Sha vd., 2022; Maciel vd., 2021). Bu, filmlerin iyi bir bütünlüğe sahip olduğunu ve oda sıcaklığında desikatör içinde alüminyum folyoya sarılı olarak bekletildikten sonra elle tutulabilecek kadar kuru olduğunu gösterir.

A ve B filmlerinin başlangıç ağırlıkları ve 3 gün sonraki son ağırlıkları, denklem 4.5 kullanılarak hesaplanan % nem alımlarının yanı sıra Tablo 5.17'de de gösterildi. % nem alımının ortalama ve SS'si de aynı tabloda gösterildi.

Tablo 5.17. A ve B filmlerinin % nem alımı

Film kodu	n=3	Son ağırlık(mg)	İlk ağırlık (mg)	% Nem alımı
A	Film 1	23,92	22,75	5,14
	Film 2	23,46	22,60	3,81
	Film 3	23,76	22,89	3,80
	% Nem alımının ortalama $\pm$ SS = 4,25 $\pm$ 0,7708			
B	Film 1	23,14	22,09	4,75
	Film 2	23,37	22,39	4,38
	Film 3	23,45	22,51	4,18
	% Nem alımının ortalama $\pm$ SS = 4,44 $\pm$ 0,2892			

Literatürde filmlerin oda sıcaklığında, bağıl nemi %75 olan bir ortamda üç gün bekletildiğinde nem alım oranlarının %6,5-9,5 arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda ise nem alım oranlarının %3,8-5,14 arasında olduğu görüldü.

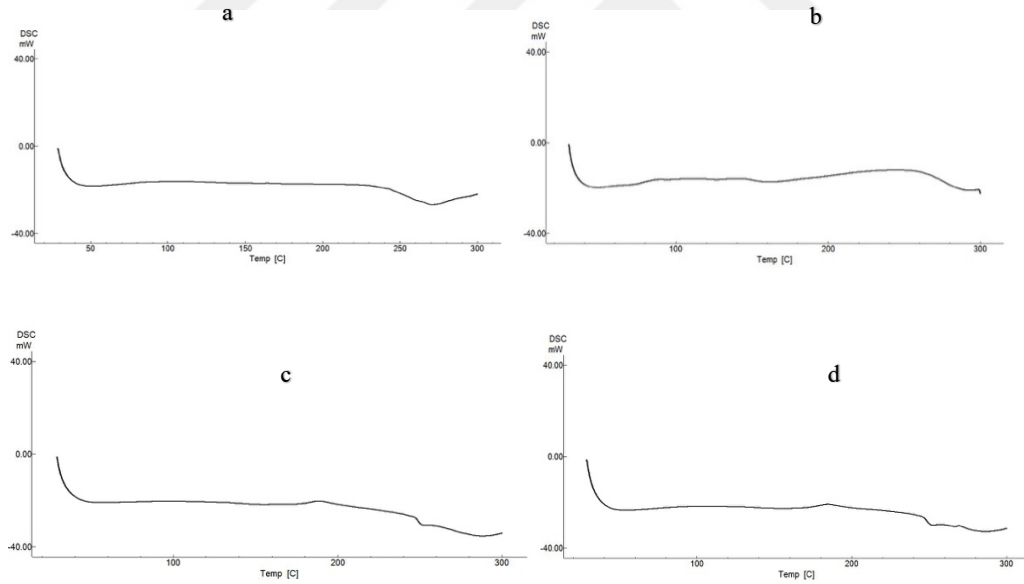
5.3.9. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

Saf maddelerin (ilaç ve polimer) uyumluluğunu ve film oluşumundan sonra bileşenler arasında olası etkileşimleri araştırmak için DSC testi yapıldı. DSC, bir reaksiyonun entalpilerindeki herhangi bir değişikliği, erime endotermik veya ekzotermik tepe noktalarının kayması ve/veya bunlardaki değişiklikler şeklinde gösterir. Literatürde, DSC termogramındaki ilacın zirvesinde (erime noktası), ilaç ve polimerin fiziksel karışımının bir örneği analiz edildiğinde elde edilen zirveye kıyasla anlamlı bir değişiklik olmaması gerektiği belirtilmektedir (Al-Mogherah, Ibrahim, & Hassan, 2020).

Çalışmamızda TA termogramı, $\approx 275^{\circ}\text{C}$ 'deki erime noktasına karşılık gelen bir endotermik tepe sergilendi (Şekil 5.7a). Fiziksel karışım numunesi (TA, HPMC, sitrik asit, süktroz) (Şekil 5.7b) analiz edildiğinde aynı sıcaklıkta benzer endotermik pik elde edildi; TA ile kullanılan polimer arasında hiçbir fiziksel veya kimyasal

etkileşimin meydana gelmediğini ve bunların birbirleriyle uyumluluğunun kanıtlandığını gösterdi.

Literatürde, film oluştuğunda ilacın pik yoğunluğunun ve erime noktasının azaldığı, ilaç durumunun kristalden amorf duruma dönüştüğünü gösteren durum rapor edilmiştir. Bu durum ilacın taşıyıcı ajan içerisinde erime noktasının altındaki bir sıcaklıkta çözünmesi nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir. Ancak birçok çalışmada film oluşumundan sonra ilaç pikinin tamamen ortadan kalktığı da rapor edilmiştir (Al-Mogherah, Ibrahim, & Hassan, 2020). Çalışmalar, zirvedeki bu kaybın, ilacın filmdeki homojen dağılımının ve amorf durumdaki varlığının bir göstergesi olabileceği sonucuna varmıştır. Çalışmamızda saf TA'nın karakteristik zirvesi tüm ilaç yüklü filmlerde tamamen ortadan kalktı. Bu, TA'nın düzgün bir şekilde dağıldığını ve diğer yardımcı maddelerle hiçbir etkileşim olmadan polimerik matriste amorf bir durumda mevcut olduğunu gösterdi.



Şekil 5.7. DSC termogramları: a: TA, b: Fiziksel karışım, c: Formülasyon 4, d: B

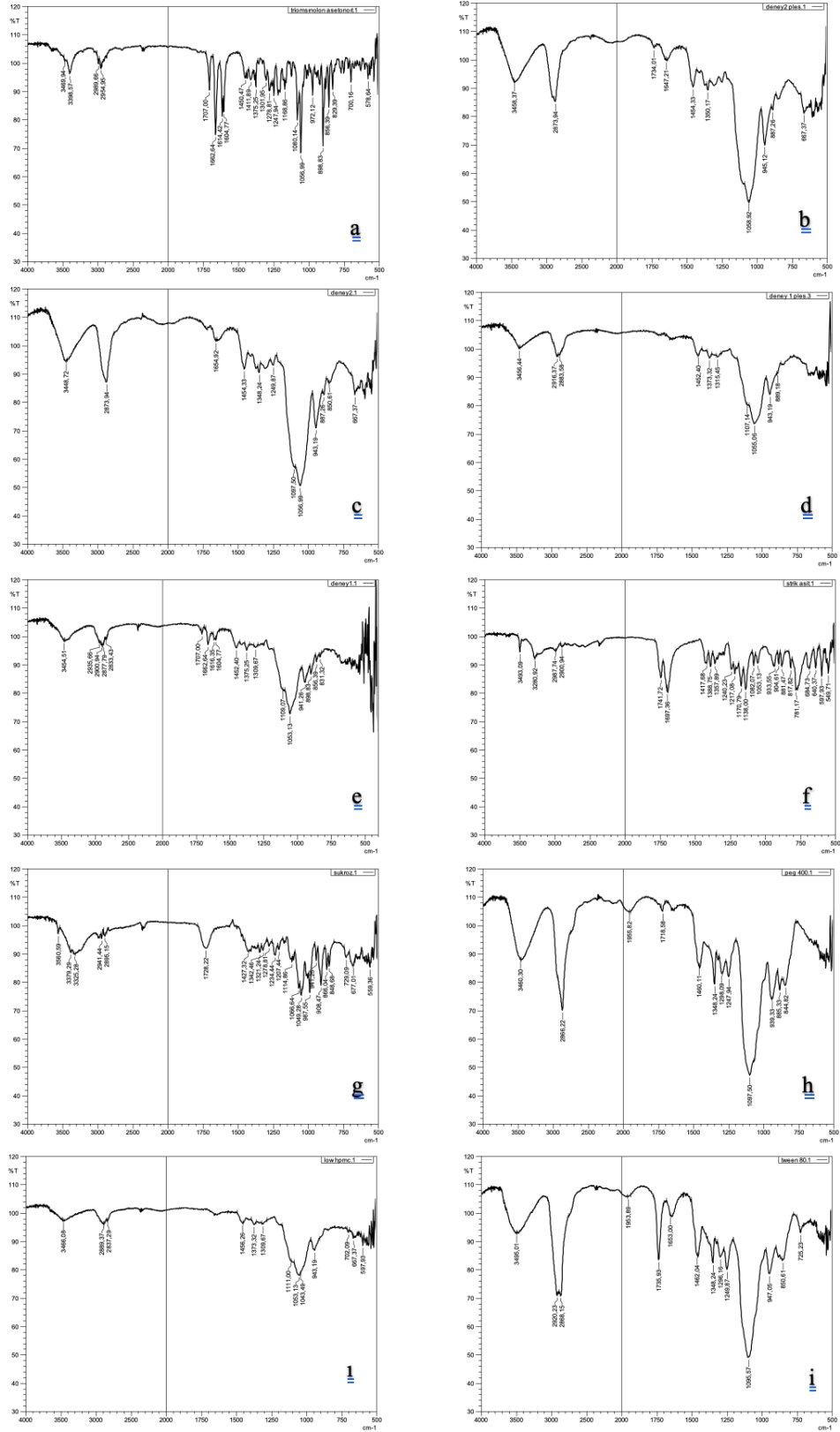
5.3.10. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

Saf ilaç ile polimer arasında ve film oluşumundan sonra bileşenlerle olası etkileşimleri araştırmak için FT-IR testi yapıldı. FT-IR spektrumları, karakteristik tepe noktalarındaki varyasyon, yeni tepe noktaları veya herhangi bir tepe noktasının

kaybı açısından ilaç spektrumundaki herhangi bir değişikliği tespit etmek için birbirleriyle karşılaştırıldı (Veronez, Daniel, Garcia, & Trevisan, 2014)

Çalışmamızda, ilacın polimerle uyumlu olduğunu, formülasyonun spektrumunda önemli bir değişiklik olmadan etkin maddenin karakteristik piklerine ulaşıldığı ve filmdeki diğer yardımcı maddelerle etkileşime girmediği sonucuna varıldı. FT-IR spektrumları TA, Formülasyon 3, Formülasyon 3+TA, Formülasyon 4, Formülasyon 4+TA, Sitrik asit, Sükroz, PEG 400, Low HPMC, Tween 80 Şekil 5.8'de gösterilmektedir.

Saf TA'nın FT-IR spektrumları (Şekil 5.8), C-H bandı 2989 ve 2954 cm^{-1} 'de, C=O bandı 1707 cm^{-1} 'de, C-F bandı 1056 cm^{-1} 'de, C-O bandı 1000-1300 cm^{-1} 'de, heterosiklik C=C bandı 1662 cm^{-1} 'de pik sergiledi. C-OH bandı 1301 cm^{-1} 'de ve O-H bandında da 3469 cm^{-1} 'de pikler görüldü (Kumar vd., 2013). TA içeren filmlerin FTIR spektrumları, 1707 cm^{-1} 'deki bantlar gibi TA'nın moleküler yapısıyla tutarlı karakteristik bantlar sergiledi. C-H bandı 2873 cm^{-1} 'de, C-F bandı 1056 cm^{-1} 'de, C=O bandı 1707 cm^{-1} 'de, heterosiklik C=C bandı 1662 cm^{-1} 'de, C-OH bandı 1309 cm^{-1} , C-O bandı 1000-1300 cm^{-1} 'de ve O-H bandından dolayı da 3454 cm^{-1} 'de pikler görüldü. Bu nedenle, TA karakteristik absorpsiyon bantlarının ve TA içeren filmde varlığı, ilaç ile formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler arasında herhangi bir etkileşimin meydana gelmediğini gösterdi (Payab vd., 2016).



Şekil 5.8. FT-IR spektrumları: a: TA, b: Formülasyon 3, c: Formülasyon 3+TA, d: Formülasyon 4, e: Formülasyon 4+TA, f: Sitrik asit, g: Sükroz, h: PEG 400, i: Low HPMC, j: Tween 80

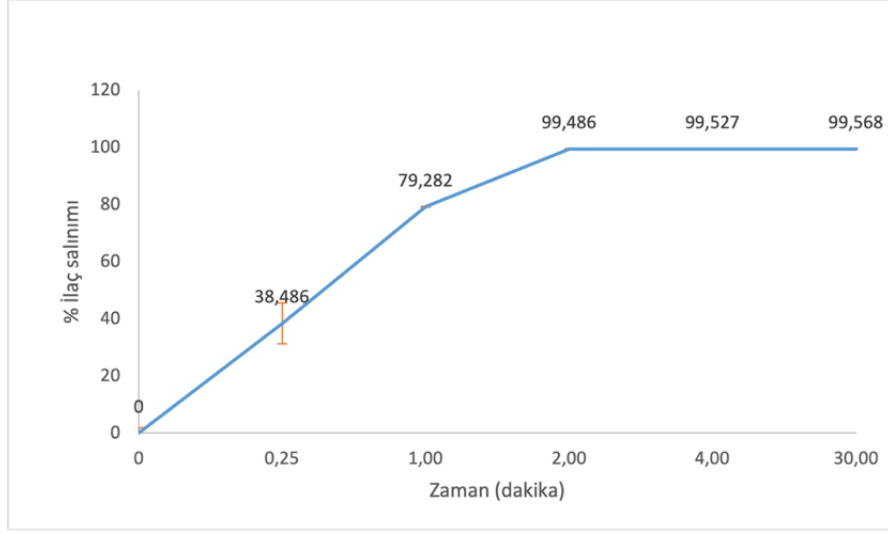
5.3.11. *In vitro* çözünme testi

Her ne kadar *in vitro* çözünme testi, farmasötik üretimde ilaç salım profilini değerlendirmek için en sık kullanılan testlerden biri olsa da dünya çapındaki farmakopelerde veya düzenleyici kurumların hiçbirinde oral hızlı çözünen filmler için kullanılmak üzere onaylanmış bir standart çözünme testi bulunamamıştır (Speer, Preis & Breitzkreutz, 2019). Bu filmler katı dozaj formları olarak kabul edildiğinden, sepet aparatı (USP 1), kürek aparatı (USP 2) ve akış hücresi (USP 4) gibi oral katı dozaj formlarının mevcut standart çözünme testleri kullanılmaktadır (Bhupinder & Sarita, 2012).

Çalışmamızda çözünme testini gerçekleştirmek için USP 1 kullanıldı. A ve B filmlerinin ilaç salım profillerine bakıldığında A filmlerinde anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Bu yüzde B filmlerinin ilaç salım profili Şekil 5.9'de gösterilmiş olup zamana karşılık gelen hesaplanan kümülatif % etkin madde salınımlarının ortalaması Tablo 5.18'te listelendi.

Tablo 5.18. B filmlerinin kümülatif % etkin madde salınımının ortalaması

Zaman (dakika)	Kümülatif % etkin madde salınımı
	B (n=3)
0.25	38,486
1	79,282
2	99,486
4	99,527
30	99,568



Şekil 5.9. B filmlerinin % ilaç salım profili

Oral hızlı çözünen filmler hızlı parçalanarak bir dozaj formu olduğundan ilacın tamamen salınması birkaç dakika içinde olacaktır. Buna göre 2. dakikadaki ilaç salınımı analiz için bir ölçüm olarak kabul edildi. Formülasyonumuzda ilacın yaklaşık %38'i sadece 15 saniye sonra salınırken, ilacın %99'undan fazlası 2. dakikada salındı.

Özellikle 2 örnekleme noktasına (15 ve 60 saniye) sahip olan ilk dakika aralığında örnekleme zaman aralıkları çok küçük olduğundan, alınan numuneyi eşit bir boş çözelti ile değiştirmek zordu. Bu nedenle bu filmlerde ilacın salımı birkaç saniye sürdüğü için manuel örnekleme yerine otomatik örnekleme önerilmektedir.

Geleneksel USP çözünme aparatları, ağız boşluğunun fizyolojisini taklit edemedikleri için (tükürük hacminin küçük olması, tükürük akış hızı ve dilin uyguladığı kuvvet gibi) oral filmlerin ilaç salım profilini karakterize edemediğine inanılmaktadır (Nishimura vd., 2009).

5.3.12. Şeffaflık

Çalışmamızda, A, B, formülasyon 3 ve 4 filmlerinin şeffaflığı UV spektrofotometresi kullanılarak belirlendi (Bhyan vd., 2011). Film örneklerini dikdörtgenler halinde kesildi ve spektrofotometre hücresinin iç tarafına yerleştirildi (Mandeep, Rana & Nimrata, 2013). 600 nm'de filmlerin geçirgenliği belirlendi.

Denklem 2.5 kullanılarak filmlerin şeffaflıkları hesaplandı. Filmlerin şeffaflıkları tablo 5.19’da sıralandı.

Tablo 5.19. *A, B, Formülasyon 3 ve 4 filmlerinin şeffaflıkları*

Film Kodu	Absorbans	Kalınlık (mm)	Şeffaflık	% Şeffaflık
A	3,5	10	0,0544	5,44
B	0,36	16	-0,0277	2,77
Formülasyon 3	0,71	16	-0,0093	0,93
Formülasyon 4	0,57	10	-0,0244	2,44

Formülasyonların içindeki karışmayan, çözünmeyen bileşenler ve kurutma işlemi filmin şeffaflığını etkiler (Rotta vd., 2009). Literatürde şeffaflık değerleri %6’dan düşüktür (Rubilar vd., 2015). Formülasyon A, B, 3 ve 4’ün şeffaflık değerleri normal sınırlar arasındadır. A filmlerinin diğerlerine göre şeffaf olmamasının nedeni; TA’nın suda çözünmemesi ve A filmlerinin B filmlerin daha fazla su içermesi nedeniyle olabilir.

5.3.13. Gerilme direnci (çekme mukavemeti)

Çalışmamızda, A, B, formülasyon 3 ve 4 filmleri 50x10 mm’lik şeritler halinde kesildi. Gerilme direnci testlerinde Stable Micro Systems cihazı kullanıldı. Film şeritleri 3 cm mesafeye yerleştirilen iki kelepçe arasında tutuldu (Drašković vd., 2020). Daha sonra şeritlerin kırılmasına neden olan kuvvet ölçüldü (Padamwar & Phasate, 2015). Denklem 2.1 kullanarak gerilme direnci N/mm² cinsinden belirlendi ve tablo 5.20’de gösterildi.

Tablo 5.20. *A, B, Formülasyon 3 ve 4 filmlerinin gerilme direnci*

Film Kodu	Kuvvet (N)	Kesit alanı (mm ²)	Gerilme direnci (N/mm ²)
A	16,91	5	3,38
B	27,62	5	5,52
Formülasyon 3	1,61	5	0,32
Formülasyon 4	14,58	5	2,92

Literatürde filmlerin gerilme direnci değerleri 0,5-11,89 arasında olduğu bildirilmektedir (Deepthi, Reddy & Navaneetha, 2014; Mahmod & Khalil, 2015). Çalışmamızda ise 0,32-5,52 arasında olduğu görüldü. Plastikleştiricilerin (PEG 400 ve Tween 80 gibi) varlığının, filmlerin mekanik özelliklerini önemli ölçüde değiştirdiğini gösterdi. Plastikleştiriciler, polimer zincirleri arasındaki serbest hacmi artırarak, bu zincirlerin daha serbest hareket etmesini sağlar. Bunun sonucunda polimer zincirlerindeki moleküler arası etkileşimi ve mekanik direncin azalmasına neden olarak esnekliği arttırabilir ve filmlerin kırılgenliğini azaltabilir (Panraksa vd. 2020).



6. SONUÇ

Oral hızlı çözünen filmler son yıllarda ilgi konusu olan yeni bir dozaj formudur. Bu çalışmada amacımız solvent döküm yöntemiyle saniyeler içinde parçalanın 5 mg TA içeren şeffaf ve esnek film hazırlamaktır. Low HPMC, film oluşturma yeteneği, şeffaflık ve yapışkanlık açısından kullanılan polimerler (low HPMC, med. HPMC ve PVA) arasından en iyi film oluşturunca ajandı. Daha düşük bir HPMC konsantrasyonu, daha düşük parçalanma süresiyle sonuçlandı. Parçalanmaya başlayan TA filmleri 11 saniyeden kısa sürede parçalandı. PEG 400 ve Tween 80 (plastikleştirici olarak) miktarının arttırılmasının, filmin mekanik özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu, plastikleştirici konsantrasyonunun artmasıyla katlanma dayanıklılığı değeriinin yüksek plastikleştirici konsantrasyonuna sahip filmlerde 100'den fazla değeri farklılığıyla arttığı rapor edildi.

Filmler arasında kalınlık ve ağırlık açısından kayda değeri bir farklılık yoktu. DSC ve FT-IR çalışmalarından elde edilen veriler, ilaç ile diğeri yardımcı maddeler arasında herhangi bir etkileşim olmadığını ortaya koydu. SEM ile elde edilen gözeneklerin bulunmadığı filmlerin pürüzsüz yüzey morfolojisi, TA'nın film matrisinde homojen bir şekilde dağıldığını kanıtladı.

Belirtilen koşullar altında tüm formülasyonlarda belirtilen sınırlar dışında nem kaybı gözlemlenmedi.

Etkin madde salımı açısından, USP 1 kullanılarak 2 formülasyonumuz için çözünme testi yapıldı ve B filmlerinde 1. dakikada TA'nın %79'undan fazlası salındı. A filmleri için ise anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Anlamlı sonuçlar elde edilememesinin nedeni ise; bu dozaj formlarında etkin madde salımının birkaç saniye sürmesi ve manüel numune almanın zorluğu nedeniyle sink koşullar sağlanamadı. Bunun için özelleştirilmiş yöntemlere ihtiyaç vardır.

Formülasyonlarımızın çoğunda, ağız boşluğunun normal pH aralığına yakın bir pH ile yaklaşık 5 mg TA filmleri elde edildi ve bu dozaj formunun uygunluğunu ve ağızdan tüketim için 5 mg TA filmlerinin hazırlanmasında solvent döküm yönteminin başarısını gösterdi.

Filmler gerilme direnci açısından değerlendirildiğinde B filmleri ve plesobosu olan Formülasyon 3'te plastikleştirici ajanların daha az olması filmleri daha sert yaptığı ve gerilme direncini arttırdığı gözlemlendi.

Filmler şeffaflık bakımından incelendiğinde ise tüm filmler normal sınırlar içerisindeydi. Fakat formülasyon A'daki su miktarı az olduğu için ve TA suda çözünmediği için diğer filmlere göre şeffaf değildi.

Geleneksel oral taşıyıcı sistemlere uyuncu olmayan hastaların oral kavitede gözlenen primer ve sekonder ülseratif hastalıkların tedavisinde uygulanması ile daha yüksek hasta uyumu ile diğer dozaj formlarına alternatif olarak sunulmaktadır.



KAYNAKÇA

- Abou-ElNour, M., Ishak, R. A., Tiboni, M., Bonacucina, G., Cespi, M., Casettari, L., ... & Geneidi, A. S. (2019). Triamcinolone acetone-loaded PLA/PEG-PDL microparticles for effective intra-articular delivery: Synthesis, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Controlled Release*, 309, 125-144.
- Aboulaghras, S., Piancatelli, D., Oumhani, K., Balahbib, A., Bouyahya, A., & Taghzouti, K. (2022). Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clinica Chimica Acta*.
- Adrover, A., Pedacchia, A., Petralito, S., & Spera, R. (2015). In vitro dissolution testing of oral thin films: A comparison between USP 1, USP 2 apparatuses and a new millifluidic flow-through device. *Chemical Engineering Research and Design*, 95, 173-178.
- Ahmed, M. A., Abdelgawad, W. Y., Gad, M. K., & Mohamed, M. I. (2021). A novel approach for the treatment of oral ulcerative lesion using mucoadhesive proniosome gel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102460.
- Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. *Postgraduate medical journal*, 78(922), 455-459.
- Al-Mogherah, A. I., Ibrahim, M. A., & Hassan, M. A. (2020). Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1374-1382.
- Alaei, S., Omid, Y., & Omidian, H. (2021). In vitro evaluation of adhesion and mechanical properties of oral thin films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 166, 105965.
- Alzeer, H. S., Alzaid, S. F., Aldawsari, F. S., & Alshehri, Y. M. (2023). Development and validation of a simple method for the determination of triamcinolone acetone in nasal spray. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(10), 101793.

- AMASYA, G. Y., & TARIMCI, N. T. D. Ağız içi ülserlerinin tedavisinde kortikosteroid içeren mukoadeziv ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı).
- Aquino, G. D. A., Stopilha, R. T., Pedrosa, M. F. F., Santos, K. S. C. R., Egito, E. S. T., Oliveira, A. G., & Silva-Junior, A. A. (2011). Validation of quantitative analysis method for triamcinolone in ternary complexes by UV-Vis spectrophotometry. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(1).
- Arya, A., Chandra, A., Sharma, V., & Pathak, K. (2010). Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, 2(1), 576-583.
- Bhupinder, B., & Sarita, J. (2012). Formulation and evaluation of fast dissolving sublingual films of Rizatriptan Benzoate. *Int J Drug Dev Res*, 4(1), 133-143.
- Bhyan, B., Jangra, S., Kaur, M., & Singh, H. (2011). Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 9(2), 9-15.
- Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F., & Simões, S. (2015). Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, 206, 1-19.
- Castro, P. M., Sousa, F., Magalhães, R., Ruiz-Henestrosa, V. M. P., Pilosof, A. M., Madureira, A. R., ... & Pintado, M. E. (2018). Incorporation of beads into oral films for buccal and oral delivery of bioactive molecules. *Carbohydrate polymers*, 194, 411-421.
- Centkowska, K., Ławrecka, E., & Sznitowska, M. (2020). Technology of orodispersible polymer films with micronized loratadine—influence of different drug loadings on film properties. *Pharmaceutics*, 12(3), 250.

- Chaudhary, H., Gauri, S., Rathee, P., & Kumar, V. (2013). Development and optimization of fast dissolving oro-dispersible films of granisetron HCl using Box–Behnken statistical design. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 51(2), 193-201.
- Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Kumar Battu, S., ... & Martin, C. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. Drug development and industrial pharmacy, 33(9), 909-926.
- Dahmash, E. Z., Iyire, A., & Alyami, H. S. (2021). Development of orally dissolving films for pediatric-centric administration of anti-epileptic drug topiramate—A design of experiments (DoE) study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(7), 635-647.
- Davatchi, F., Shahram, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Nadji, A., Akhlaghi, M., ... & Abdollahi, B. S. (2010). Behcet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology*, 29(8), 823-833.
- de LT Vieira, M., Singh, R. P., & Derendorf, H. (2010). Simultaneous HPLC analysis of triamcinolone acetonide and budesonide in microdialysate and rat plasma: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 878(29), 2967-2973.
- Deepthi, A., Reddy, B. V., & Navaneetha, K. (2014). Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of zolmitriptan. *American journal of advanced drug delivery*, 2(2), 153-163.
- Deshmukh, M., Wadkar, H., & Nerkar. (2019). A. ORAL STRIPS an Overview, 1(1), 34-51.
- Dharmasthala, S., Shabaraya, A. R., Andrade, G. S., Shriram, R. G., Hebbar, S., & Dubey, A. (2018). Fast Dissolving Oral Film of Piroxicam: Solubility Enhancement by forming an Inclusion Complex with β -cyclodextrin, Formulation and Evaluation. *Journal of Young Pharmacists*, 11(1)

- Dixit, R. P., & Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of controlled release*, 139(2), 94-107.
- Dražković, M., Turković, E., Vasiljević, I., Trifković, K., Cvijić, S., Vasiljević, D., & Parojčić, J. (2020). Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101614.
- Elenbaas, A., Enciso, R., & Al-Eryani, K. (2021). Oral Lichen Planus: A review of clinical features, etiologies, and treatments. *Dentistry Review*, 100007.
- Fasano, A., & Catassi, C. (2012). Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 367(25), 2419-2426.
- Fernandes-Cunha, G. M., Saliba, J. B., Siqueira, R. C., Jorge, R., & Silva-Cunha, A. (2014). Determination of triamcinolone acetonide in silicone oil and aqueous humor of vitrectomized rabbits' eyes: Application for a pharmacokinetic study with intravitreal triamcinolone acetonide injections (Kenalog® 40). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 89, 24-27.
- Franceschini, I., Selmin, F., Pagani, S., Minghetti, P., & Cilurzo, F. (2016). Nanofiller for the mechanical reinforcement of maltodextrins orodispersible films. *Carbohydrate polymers*, 136, 676-681.
- Gajdošová, M., Vetchý, D., Muselík, J., Gajdziok, J., Juřica, J., Vetchá, M., ... & Jekl, V. (2021). Bilayer mucoadhesive buccal films with prolonged release of ciclopirox olamine for the treatment of oral candidiasis: In vitro development, ex vivo permeation testing, pharmacokinetic and efficacy study in rabbits. *International journal of pharmaceutics*, 592, 120086.
- Galgatte, U., Khanchandan, S., Jadhav, Y., & Chaudhari, P. (2013). Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. *International Journal of PharmTech Research*, 5(4), 1465-1472.

- Gandini, A., Gededzha, M. P., De Maayer, T., Barrow, P., & Mayne, E. (2021). Diagnosing coeliac disease: A literature review. *Human Immunology*, 82(12), 930-936.
- Garsuch, V., & Breitkreutz, J. (2009). Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(1), 195-201.
- Göbel, A., da Silva, J. B., Cook, M., & Breitkreutz, J. (2021). Development of buccal film formulations and their mucoadhesive performance in biomimetic models. *International Journal of Pharmaceutics*, 610, 121233.
- Green, P. H., & Jabri, B. (2006). Celiac disease. *Annu. Rev. Med.*, 57, 207-221.
- Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J., & Douroumis, D. (2011). Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 86(2), 275-284.
- Han, X., Yan, J., Ren, L., Xue, M., Yuan, Z., Wang, T., ... & Qin, C. (2019). Preparation and evaluation of orally disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101321.
- He, M., Zhu, L., Yang, N., Li, H., & Yang, Q. (2021). Recent advances of oral film as platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 604, 120759.
- ICH. (2005). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1).
- International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 4–13.
- Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M. I., Jabeen, F., & Khan, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi pharmaceutical journal*, 24(5), 537-546.

- Jabir, S. A., & Sulaiman, H. T. (2018). Preparation and characterization of lafutidine as immediate release oral strip using different type of water-soluble polymer. *Int J App Pharm*, 10(5), 249-260.
- Jadhav, Y. G., Galgatte, U. C., & Chaudhari, P. D. (2013). Challenges in formulation development of fast dissolving oral films. *J. Pharm Res*, 3(8).
- Jaiswal, H. (2014). Oral strip technology: A review. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 2(2), 130.
- Jani, R., & Patel, D. (2015). Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 10(4), 292-305.
- Joshua, J. M., Hari, R., Jyothish, F. K., & Surendran, S. A. (2016). Fast dissolving oral thin films: An effective dosage form for quick releases. *Drugs*, 11, 12.
- Juluru, N. S. (2013). Fast dissolving oral films: A review. *Int. J Adv Pharm, Biol Chem*, 2(1), 108-12.
- Junginger, H. E., Hoogstraate, J. A., & Verhoef, J. C. (1999). Recent advances in buccal drug delivery and absorption—in vitro and in vivo studies. *Journal of controlled release*, 62(1-2), 149-159.
- Kambhampati, S. P., Mishra, M. K., Mastorakos, P., Oh, Y., Luty, G. A., & Kannan, R. M. (2015). Intracellular delivery of dendrimer triamcinolone acetonide conjugates into microglial and human retinal pigment epithelial cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 95, 239-249.
- Karki, S., Kim, H., Na, S. J., Shin, D., Jo, K., & Lee, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 11(5), 559-574.

- KEPSUTLU, A. R., & BAYKARA, T. B. Piroksikam etkin maddesi içeren mukoadezif bukkal tabletlerde ön formülasyon çalışmaları ve in vivo değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı).
- Keshari, A., Sharma, P. K., & Parvez, N. (2014). Fast dissolving oral film: a novel and innovative drug delivery system. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(3), 92-5.
- Ketul, P., Patel, K., Patel, M., & Patel, N. (2013). Fast dissolving films: a novel approach to oral drug delivery. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, 4(2), 655-661.
- Kumar, I., & Pandit, V. (2019). A Comprehensive Review on Oral Strips. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4, 17-26.
- Kumar, R. S., & Yagnesh, T. N. S. (2019). Oral dissolving films: an effective tool for fast therapeutic action. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1-s), 492-500.
- Kumar, S. K., Nagabhushanam, M. V., Rao, K. R. S. S., & Bhikshapathi, D. V. R. N. (2013). Preparation and in vivo evaluation of oral dissolving films containing sumatriptan succinate. *Pharm Lett*, 5(3), 27-38.
- Lam, J. K., Xu, Y., Worsley, A., & Wong, I. C. (2014). Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Advanced drug delivery reviews*, 73, 50-62.
- Liu, H., Yang, M., Wu, P., Guan, J., Men, L., Lin, H., ... & Yu, Z. (2015). Simultaneous determination of triamcinolone acetonide palmitate and triamcinolone acetonide in beagle dog plasma by UPLC-MS/MS and its application to a long-term pharmacokinetic study of triamcinolone acetonide palmitate lipid emulsion injection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 104, 105-111.
- Maciel, V. B., Remédio, L. N., Yoshida, C. M., & Carvalho, R. A. (2021). Carboxymethyl cellulose-based orally disintegrating films enriched with natural plant extract for oral iron delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102852.

- Mahboob, M. B. H., Riaz, T., Jamshaid, M., Bashir, I., & Zulfiqar, S. (2016). Oral films: A comprehensive review. *International Current Pharmaceutical Journal*, 5(12), 111-117.
- Mahmod, W. S., & Khalil, Y. I. (2015). Formulation and evaluation of Zolmitriptan bilayer oral strip. *World J Pharm Res*, 4(1), 25-57.
- Mandeep, K., Rana, A. C., & Nimrata, S. (2013). Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2(1).
- McCarthy, C., Kazmi, A., Austin, T., Ho, M. M. W., Chengot, P., Rajlawat, B., ... & Field, A. (2022). The development of Proliferative Verrucous Leukoplakia on a background of oral lichen planus: A case series. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*, 100263.
- Morales, J. O., & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187-199.
- Morantes, S. J., Buitrago, D. M., Ibla, J. F., García, Y. M., Lafaurie, G. I., & Parraga, J. E. (2017). Composites of hydrogels and nanoparticles: A potential solution to current challenges in buccal drug delivery. In *Biopolymer-Based Composites* (pp. 107-138). Woodhead Publishing.
- Mostafa, D. A. E. (2018). Fast dissolving oral film: Overview. *European Journal of Biomedical*, 5(8), 86-101.
- Mura, P., Orlandini, S., Cirri, M., Maestrelli, F., Mennini, N., Casella, G., & Furlanetto, S. (2018). A preliminary study for the development and optimization by experimental design of an in vitro method for prediction of drug buccal absorption. *International journal of pharmaceutics*, 547(1-2), 530-536.

- Mushtaque, M., Muhammad, I. N., Hassan, S. M. F., Ali, A., & Masood, R. (2020). Development and pharmaceutical evaluation of oral fast dissolving thin film of escitalopram: A patient friendly dosage form. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(1), 183–189.
- Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., & Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release*, 166(1), 10-21.
- Nishimura, M., Matsuura, K., Tsukioka, T., Yamashita, H., Inagaki, N., Sugiyama, T., & Itoh, Y. (2009). In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *International journal of pharmaceutics*, 368(1-2), 98-102.
- Okuda, Y., Irisawa, Y., Okimoto, K., Osawa, T., & Yamashita, S. (2009). A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method. *International journal of pharmaceutics*, 382(1-2), 80-87.
- Ono, S., Abe, T., Abe, M., Kubota, K., & Hoshi, K. (2021). Squamous cell carcinoma at the oral commissure in a patient with Behçet's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 33(6), 610-613.
- Özcan Bülbül, E. (2018). Oral film formülasyonlarının geliştirilmesi ve optimizasyonu.
- Pacheco, M. S., Barbieri, D., da Silva, C. F., & de Moraes, M. A. (2021). A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others. *International Journal of Biological Macromolecules*, 178, 504-513.
- Padamwar, P. A., & Phasate, P. P. (2015). Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of bisoprololfumarate. *International journal of pharma sciences and research*, 6(01).

- Panchal, M. S., Patel, H., Bagada, A., & Vadalia, K. R. (2012). Formulation and evaluation of mouth dissolving film of ropinirole hydrochloride by using pullulan polymers. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 1(3), 60-72.
- Panda, B. P., Dey, N. S., & Rao, M. E. B. (2012). Development of innovative orally fast disintegrating film dosage forms: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 5(2), 1666-1674.
- PANDEY, G. S., Kumar, R. A. T. E. N. D. R. A., Sharma, R. A. J. I. V., Singh, Y. O. G. E. N. D. R. A., & Teotia, U. V. S. (2014). Effects of maltodextrin and glycerin on mechanical properties of oral fast dissolving film of salbutamol sulphate. *IJAPBC*, 3(1), 199-209.
- Panraksa, P., Tipduangta, P., Jantanasakulwong, K., & Jantrawut, P. (2020). Formulation of orally disintegrating films as an amorphous solid solution of a poorly water-soluble drug. *Membranes*, 10(12), 376.
- Pärssinen, M., Jäsberg, H., Mikkonen, J. J. W., & Kullaa, A. M. (2021). Oral mucosal pellicle as an immune protection against micro-organisms in patients with recurrent aphthous stomatitis: A hypothesis. *Medical Hypotheses*, 146, 110449.
- Patil, A. B., Charyulu, R. N., & Shastry, C. S. (2013). Development and Characterization of Atenolol fast dissolving orodispersible films. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2(6), 3284-3295.
- 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.
- Pezik, E., Gulsun, T., Sahin, S., & Vural, İ. (2021). Development and characterization of pullulan-based orally disintegrating films containing amlodipine besylate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 156, 105597.

- Pimparade, M. B., Vo, A., Maurya, A. S., Bae, J., Morott, J. T., Feng, X., ... & Repka, M. A. (2017). Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119, 81-90.
- Porter, S. R., Scully, C., & Pedersen, A. (1998). Recurrent aphthous stomatitis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(3), 306-321.
- Preis, M., Breitzkreutz, J., & Sandler, N. (2015). Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *International journal of pharmaceutics*, 494(2), 578-584.
- Rao, N. R., Shravan, B., & Reddy, M. S. (2013). Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 80.
- Reddy, P. S., & Murthy, K. R. (2018). Formulation and evaluation of oral fast dissolving films of poorly soluble drug ezetimibe using transcutool Hp. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 52(3), 398-407.
- Rogawski, M. A., & Heller, A. H. (2019). Diazepam buccal film for the treatment of acute seizures. *Epilepsy & Behavior*, 101, 106537.
- Rotta, J., Ozório, R. Á., Kehrwald, A. M., de Oliveira Barra, G. M., Amboni, R. D. D. M. C., & Barreto, P. L. M. (2009). Parameters of color, transparency, water solubility, wettability and surface free energy of chitosan/hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) films plasticized with sorbitol. *Materials Science and Engineering: C*, 29(2), 619-623.
- Rubilar, J. F., Zúñiga, R. N., Osorio, F., & Pedreschi, F. (2015). Physical properties of emulsion-based hydroxypropyl methylcellulose/whey protein isolate (HPMC/WPI) edible films. *Carbohydrate Polymers*, 123, 27-38.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., & Johnston, T. P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 57(11), 1666-1691.

- Saleh, W., SHawky, E., Halim, G. A., & Ata, F. (2021). Oral lichen planus after COVID-19, a case report. *Annals of Medicine and Surgery*, 72, 103051.
- Sánchez, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent aphthous stomatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 111(6), 471-480.
- Scully, C., & Carrozzo, M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1), 15-21.
- Sha, H., Yuan, C., Cui, B., Zhao, M., & Wang, J. (2022). Pre-gelatinized cassava starch orally disintegrating films: Influence of β -Cyclodextrin. *Food Hydrocolloids*, 123, 107196.
- Sharma, A., & Agarwal, D. (2021). Formulation and Evaluation of Montelukast Sodium Oral Dissolving Film. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(1), 130-140.
- Sheikh, F. A., Aamir, M. N., Shah, M. A., Ali, L., Anwer, K., & Javaid, Z. (2020). Formulation design, characterization and in vitro drug release study of orodispersible film comprising BCS class II drugs. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 33.
- Siddiqui, M. N., Garg, G., & Sharma, P. K. (2011). A short review on “A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents”. *Adv Biol Res*, 5(6), 291-303.
- Singh, H., Kaur, M., & Verma, H. (2013). Optimization and evaluation of desloratadine oral strip: an innovation in paediatric medication. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Sjöholm, E., & Sandler, N. (2019). Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films. *International journal of pharmaceutics*, 564, 117-123.

- Speer, I., Preis, M., & Breitzkreutz, J. (2019). Dissolution testing of oral film preparations: Experimental comparison of compendial and non-compendial methods. *International journal of pharmaceutics*, 561, 124-134.
- Speer, I., Steiner, D., Thabet, Y., Breitzkreutz, J., & Kwade, A. (2018). Comparative study on disintegration methods for oral film preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 132, 50-61.
- Sri, K. V., Rohini, P., & Reddy, G. K. (2012). Montelukast sodium oral thin films: Formulation and invitro evaluation. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*, 5(4), 266-270.
- Sudhakar, Y., Kuotsu, K., & Bandyopadhyay, A. K. (2006). Buccal bioadhesive drug delivery—a promising option for orally less efficient drugs. *Journal of controlled release*, 114(1), 15-40.
- Sugerman, P., Savage, N. W., Walsh, L. J., Zhao, Z. Z., Zhou, X. J., Khan, A., ... & Bigby, M. (2002). The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(4), 350-365.
- Sun, W., Ho, S., Fang, X. R., O'Shea, T., & Liu, H. (2018). Simultaneous determination of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in rabbit plasma using a highly sensitive and selective UPLC–MS/MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 153, 267-273.
- Şahin, G. (2016). Fosinopril sodyum içeren ağızda hızla dağılan dozaj formlarının geliştirilmesi ve karakterizasyonları (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Şenyuva, H. Z., & Gilbert, J. (2006). Metot geliştirme ve validasyonu için basit kullanım kılavuzu. Hacettepe Üniversitesi Hastaneler Basımevi. Ankara.
- Takeuchi, Y., Hayakawa, F., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2021). Orally disintegrating films: The effects of water content on disintegration and mechanical properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102893.

- Takeuchi, Y., Ikeda, N., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2020). Mechanical characteristics of orally disintegrating films: Comparison of folding endurance and tensile properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 589, 119876.
- Takeuchi, Y., Umemura, K., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2018). Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 93-100.
- Takeuchi, Y., Usui, R., Ikezaki, H., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2017). Characterization of orally disintegrating films: a feasibility study using an electronic taste sensor and a flow-through cell. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 104-112.
- Tedesco, M. P., Monaco-Lourenco, C. A., & Carvalho, R. A. (2017). Characterization of oral disintegrating film of peanut skin extract—Potential route for buccal delivery of phenolic compounds. *International journal of biological macromolecules*, 97, 418-425.
- Thakur, N., Bansal, M., Sharma, N., Yadav, G., & Khare, P. (2013). Overview “a novel approach of fast dissolving films and their patients”. *Advances in biological research*, 7(2), 50-58.
- Veronez, I. P., Daniel, J. S., Garcia, J. S., & Trevisan, M. G. (2014). Characterization and compatibility study of desloratadine. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 115(3), 2407–2414.
- Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Hanff, L. M., & Frijlink, H. W. (2017). Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films. *Aaps pharmscitech*, 18, 267-272.
- Vuddanda, P. R., Montenegro-Nicolini, M., Morales, J. O., & Velaga, S. (2017). Effect of surfactants and drug load on physico-mechanical and dissolution properties of nanocrystalline tadalafil-loaded oral films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109, 372-380.

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

Wang, S., Zuo, A., & Guo, J. (2021). Types and evaluation of in vitro penetration models for buccal mucosal delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102122.

Yenilmez, E., & Başaran, E. (2023). Preparation and In vitro, Ex vivo Evaluation of Benzidamine Hydrochloride Loaded Fast Dissolving Oral Strip Formulations: Treatment of Oral Mucositis Due to Side Effects of Chemotherapy and Radiotherapy. *Letters in Drug Design & Discovery*, 20(8), 1147-1157.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı : Sami AKIN

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

2023, Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fitoterapi Yüksek Lisans Programı

2022-2024, Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans Programı

2022, Eczacı, Özel GÜRLİFE Hastanesi, Eczane

2017-2022, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık

2019-2022, Anadolu Üniversitesi, İşletme Fakültesi, İşletme

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

2022, Eskişehir Eczacı Odası, Eskişehir

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF FAST DISSOLVING TRIAMCINOLONE ACETONIDE ORAL FILM FOR RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

¹Akın, S., ²Akyıl E.

¹ Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, Pharmaceutical Technology Programme, Eskişehir, Turkey, _____

² Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Eskişehir, Turkey, _____

Introduction: Particular requirements of the patients not compliance to other conventional oral solid delivery systems led to the introduction of new oral dosage forms that have been expected to enhance therapeutic effects and improve patient compliance or develop currently available ones. (1). Triamcinolone Acetonide (TA) is one of the long-acting synthetic glucocorticoids that has been studied for being effective in relieving the anti-inflammatory, antiallergic and immunosuppressive effects (2). The aim of this study was to develop TA orodispersible film (ODF) with fast disintegration time, improved patient compliance and suitable mechanical strength to treat recurrent aphthous stomatitis symptoms in patients not compliance to other conventional oral solid delivery systems to increase compliance and convenience.

Materials and Methods: TA (gifted by DEVA Holding, Turkey). All other chemicals were in analytical grade. Solvent casting method has been used including different polymers and plasticizers with different ratios. A modified UV-Vis spectroscopy method was used for the determination of TA (3). The resultant films were evaluated for disintegration time, folding endurance, surface pH, weight variation, thickness, surface morphology, drug content, content uniformity, moisture loss, moisture uptake, drug-excipient compatibility using differential scanning calorimetry and fourier transform infrared spectroscopy, and dissolution (3). While the content uniformity of Film B was 99.4961 ± 0.2470 , meaningless results were obtained for Film A.

Results: Composition of the formulations and characterization studies of the resultant films are summerized in Table 1. Resultent transparent film (Fig 1.), Drug release profile (Fig. 2)

Table 1. Compositions and characterizationsof ODF (Mean $\pm$ SE, n=3)

Film Code	TA (mg)	HPMC (mg)	PEG 400 (μ L)	Tween 80 (μ L)	Citric acid (mg)	Sucrose (mg)	Water+ ethanol (mL)	Thickness (μ m)	pH	Folding Endurance	Disintegration time (sec.)
A	88	1250	500	50	2	2	50	10,03 $\pm$ 0,1488	4,60 $\pm$ 0,0001	296,25 $\pm$ 6,5511	10,75 $\pm$ 0,8660
B	88	1500	200	-	2	2	45	15,87 $\pm$ 0,1633	4,75 $\pm$ 0,0158	179,25 $\pm$ 7,5	22,25 $\pm$ 0,9574

Conclusions: Approximately 5 mg of TA was obtained in most of our formulations with a pH within the range of normal pH of the oral cavity and this indicates the suitability of this dosage form and successful of solvent casting method in preparing 5 mg TA films.

References:

1. Yenilmez, E., & Al-Oran, A. Y. F. (2021). (Master's thesis, Anadolu Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
2. Liu, H., Yang, M., Wu, P., Guan, J., Men, L., Lin, H., ... & Yu, Z. (2015). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 104, 105-111.
3. Al-Oran, A. Y. F., & Yenilmez, E. (2023). *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 22(2), 79-91.



Figure 1. Non-sticky transparent film separated from petri dish.

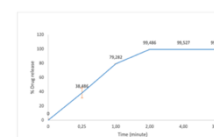


Figure 2. % Drug release profile of B films.