

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİDOKAİNİN BİYOADHESİV İLAÇ ŞEKLİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Uzm. Ecz. Güleğül DUMAN

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI
34520

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tamer BAYKARA

T.C. YÜCEKÖRFEZİ

1993 - ANKARA

**Büyükbaban Merhum Diş Doktoru Ali DUMAN ile
Anne ve Babama Sevgi ve Saygılarımla,**

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknolojik Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarımda Anabilim dalının tüm deneysel olanaklarından faydalanmamı sağlayan Fakültemiz Dekanı Sayın Prof. Dr. Eriş Asil ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Kandemir Canefe'ye şükranlarımı sunarım.

Çalışmam süresince bilgi, deneyimleri ve bütün olanaklarıyla bana destek olan danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Tamer Baykara'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Orta Doğu Teknik Üniversitesi Rektör Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Ural Akbulut, Sayın Prof. Dr. Teoman Tinçer ve Araştırma görevlisi Uzman Kimyager Ali Akınaya, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kenan Aras ile Diş Doktoru Arda Gürmeriç'e, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Hocam Prof. Dr. Yılmaz Çapan'a, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalının diğer Öğretim Üyeleri ile Araştırma görevlilerine ve Eczacı Zeynep Fırat'a teşekkür ederim.

Jandarma Genel Komutanlığı Narkotik laboratuvarı amiri Kimyager yüzbaşı Mehmet Ali Yılmaz'a, Eczacı Neşe Nazaroğlu'na Eczacıbaşı ve Mustafa Nevzat ilaç sanayiine desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca büyük bir titizlikle tezimi yazan BÜRO-TEZ kuruluşu ve çalışanlarına emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Etken Madde (Lidokain) Hakkında Ön Bilgiler	4
2.1.1. Lokal Anestezikler ve Lidokain	4
2.1.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler	5
2.1.3. Lidokainin Farmakolojik Özellikleri	6
2.1.3.1. Yapı-Etki İlişkisi	7
2.1.3.2. Lokal Anestezi Şekilleri	8
2.1.3.3. Lidokainin Absorpsiyonu ve Metabolizması	9
2.1.4. Lidokainin Miktar Tayini Yöntemleri	11
2.2. Biyoadhezyona Ait Genel Bilgiler	12
2.2.1. Biyoadhezyon	12
2.2.1.1. Göz	15
2.2.1.2. Bukkal Mukoza	15
2.2.1.3. G.İ. Kanal Mukozası	15
2.2.1.4. Rektal Mukoza	16
2.2.1.5. Vajinal Mukoza	16

2.2.2. Biyoadhezyonun Prensipleri	16
2.2.2.1. Biyoadhezyona Ait Bazı Tanımlar	16
2.2.2.2. Biyoadhezyonun Termodinamik Kriterleri	17
2.2.2.2.1. Yüzeylerarası Serbest Enerji	17
2.2.2.2.2. Adhezyon ve Kohezyon İşİ	18
2.2.2.2.3. Yayılma Katsayısı	19
2.2.2.2.4. Termodinamik Islanma Kriterleri	21
2.2.2.2.5. İnterdifüzyon	21
2.2.2.3. Biyoadhezyonun Kinetik Kriterleri	22
2.2.2.3.1. A.İ. Bağlanma Kriterleri	22
2.2.2.4. Biyoadhezyon İçin Gerekli Moleküler Özellikler	24
2.2.3. Mukus Fizyolojisi ve Patolojisi	24
2.2.4. Biyoadhesiv Polimerler ve Kopolimerler	27
2.2.4.1. Molekül Ağırlığı, Zincir Uzunluğu, Çapraz Bağ Yoğunluğu	31
2.2.4.2. Yükler ve İyonizasyon	32
2.2.4.3. Hidrofilik Fonksiyonel Gruplar ve Hidrasyon	32
2.2.4.4. Zincir Parçasının Hareketliliği ve Ağ Yapısının Genişlemesi	33
2.2.5. Biyoadhezyon Mekanizması ve Teorileri	35
2.2.5.1. Biyoadhezyon Mekanizmaları	35

2.2.5.1.1. Çok Yakın Temas	38
2.2.5.1.2. Interpenetrasyon	39
2.2.5.1.3. Kimyasal Etkileşmeler	40
2.2.5.1.4. Biyoadhezyondan Sonra Yüzey Ayrılması	41
2.2.5.1.5. Kırılma ve Interpenetrasyon	42
2.2.5.2. Biyoadhezyon Teorileri	42
2.2.5.2.1. Elektronik Teori	42
2.2.5.2.2. Adsorpsiyon Teorisi	43
2.2.5.2.3. Islanma Teorisi	43
2.2.5.2.4. Difüzyon Teorisi	45
2.2.5.2.5. Kırılma Teorisi	47
2.2.5.3. Biyoadhezyonda Yeni Diffüzyon Modelleri ve Ölçü Kavramları	48
2.2.5.3.1. Biyoadhezyonun Ölçü Kavramları	48
2.2.6. Biyoadhezyon Test Yöntemleri	52
2.2.6.1. Biyoadhesiv Özelliklerin Değerlendirilmesi	53
2.2.6.1.1. Biyoadhezyon Değerlendirme Yöntemleri	53
2.2.6.2. Standart Test Yöntemleri	54
2.2.6.3. Biyoadhesiv Özelliklerin Ölçülmesi	54
2.2.6.3.1. Adhezyon Kuvveti	54
2.2.6.3.2. Adhezyon Sayısı	55
2.2.6.3.3. Süreklilik	56

2.2.6.4. Mukus İle Polimerin Biyoadhesiv Bağlanma Kuvvetini Tayin Etmek Üzere Kullanılan Deneysel Yöntemler	58
2.2.6.4.1. In-Vitro Biyoadhezyon Tayininde Kullanılan Test Yöntemleri	59
2.2.6.4.2. Ex-Vivo Biyoadhezyon Tayininde Kullanılan Test Yöntemleri	64
2.2.6.4.3. In-Vivo Biyoadhezyon Tayininde Kullanılan Test Yöntemleri	69
2.2.6.4.4. Test Yöntemlerinin Karşılaştırılması	70
2.2.7. Biyoadhezyonu Etkileyen Faktörler	70
2.2.7.1. Deneysel Şartlar	71
2.2.7.1.1. Başlangıç Temas Süresi	71
2.2.7.1.2. Başlangıç Basıncı	71
2.2.7.1.3. Test Hızı	72
2.2.7.1.4. Sıcaklık	72
2.2.7.1.5. pH	72
2.2.7.1.6. İyonik Gerilim	73
2.2.7.2. Biyolojik Faktörler	73
2.2.7.2.1. Dokunun Davranışı	73
2.2.7.2.2. Müsin Devri	74
2.2.7.3. Polimere Ait Faktörler	74
2.2.7.3.1. Molekül Ağırlığı	74

2.2.7.3.2. Polimerin Konsantrasyonu	75
2.2.7.3.3. Polimerin Şişmesi	75
2.2.8. Mukoadhesiv Uygulamalar	75
2.2.8.1. Oküler Uygulamalar	76
2.2.8.2. Nazal Uygulamalar	80
2.2.8.3. Vajinal Mukoza ve Uterusa Ait Uygulamalar	85
2.2.8.4. Rektal Uygulamalar	89
2.2.8.5. Bukkal ve Gingival Uygulamalar	90
2.2.9. Bukkal ve Gingival Uygulamalarda Bazı Klinik Sonuçlar	100
2.2.9.1. Topik Uygulamalar	102
2.2.9.1.1. Dental Caries (Dişte Yenirce)	102
2.2.9.1.2. Dental Analjezi (Diş Ağrısı)	102
2.2.9.1.3. Periodontal Hastalık	102
2.2.9.2. Sistemik Uygulamalar	103
2.2.9.2.1. Kanserin Neden Olduğu Ağrılar	103
2.2.9.2.2. Angina Pectoris	104
2.2.10. Oral Mukoza	106
2.2.10.1. Mukus Terminolojisi	106
2.2.10.2. Oral Mukozanın Anatomi ve Fiziolojisi	107

2.2.11.Oral Mukozal Uygulamalar İçin, Biyoadhesiv Dozaj Şekillerinin Tasarımı.	112
2.2.11.1.Oral Boşluk ve Taşıyıcı Sistemler	112
2.2.11.2.Bu Konudaki Diğer Gelişmeler	114
2.2.11.3.Oral Mukozal Uygulamalar İçin Dozaj Şekilleri	117
2.2.11.3.1.Konvansiyonel Dozaj Şekilleri	117
2.2.11.3.2.Adhesiv Dozaj Şekilleri	118
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	121
3.1. Materyal	121
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	121
3.1.2. Kullanılan Alet ve Aygıtlar	121
3.2. Yöntemler ve Yapılan Çalışmalar	122
3.2.1. Biyoadhesiv Dozaj Şeklinin Hazırlanması	122
3.2.1.1. Lidokain İçeren Biyoadhesiv Dozaj Şeklinin Formülasyonu Çalışması	123
3.2.1.2. Çalışmada Kullanılan Adhesiv Polimerler	125
3.2.1.2.1. Carbopol (Karboksivinil Polimer)	125
3.2.1.2.2. Hidroksipropil Selüloz (HPC)	126
3.2.1.2.3. Hidroksipropilmetil Selüloz (HPMC)	127
3.2.1.3. Liyofilizasyon Çalışmaları	128

3.2.1.3.1. Liyofilizasyon İşlemi	128
3.2.1.3.2. Polimerin Liyofilizasyonu Çalışması	132
3.2.2. İn-Vitro Çalışmalar	134
3.2.2.1. Difüzyon Çalışmaları, Kompakt Oluşumunun Değerlendirilmesi	135
3.2.2.2. Biyoadhesiv Polimerin Şişme Potansiyeline Ait Çalışmalar	136
3.2.2.3. Lidokainin HPLC Yöntemi İle Miktar Tayini Çalışması	136
3.2.2.4. Lidokainin Biyoadhesiv Dozaj Şeklinden İn-Vitro Çözünme Hızı Tayini Çalışması	137
3.2.3. Ex-Vivo Çalışmalar	139
3.2.3.1. Polimerlerin ve Polimer Karışımlarının Ex-Vivo Olarak Biyoadhesiv Bağ Gücünün Tayin Edilmesi Çalışmaları	139
3.2.3.1.1. Biyoadhesiv Disklerin Hazırlanması	139
3.2.3.1.2. Biyolojik Dokunun Hazırlanması	139
3.2.3.1.3. Instron Gerilme Ölçme Aleti ve Disklerin Biyoadhesiv Gücünün Ölçülmesi	140
3.2.4. İn-Vivo Çalışmalar ve Bazı Klinik Değerlendirmeler	142
3.2.4.1. Adhesiv Diske Ait Hasta Uyuncu, Toleransı, Tat ve Mukozal İrritasyon Skoru İle İlgili Bazı Kriterlerin Değerlendirilmesi	142

3.2.4.2. Elektrikli Pulpa Testi İle Ağrı Eşiğindeki Farklılaşmanın Ölçülmesi	143
3.2.4.3. İnsan Gingivasından Lidokainin İn-Vivo Absorbsiyon Çalışması	144
3.2.4.4. İn-Vitro, İn-Vivo Korelasyon Çalışması	144
3.2.5. Kinetik Değerlendirmeler	146
3.2.5.1. Sıfır Derece Kinetik Model	146
3.2.5.2. Birinci Derece Kinetik	147
3.2.5.3. Hiquchi Modeli	148
3.2.5.4. Hixson-Crowell Modeli	149
3.2.5.5. İstatiksel Olarak Değerlendirme	149
4. BULGULAR	152
4.1. İn-Vitro Çalışmalar	152
4.1.1. İn-Vitro Difüzyon Çalışmaları ve Kompakt Oluşumunun Değerlendirilmesine Ait Sonuçlar	152
4.1.2. Biyoadhesiv Polimerlerin Şişme Potansiyeline Ait Çalışmaların Sonuçları	153
4.1.3. Lidokainin HPLC Yöntemi ile Miktar Tayini Sonuçları	159
4.1.4. Lidokainin Biyoadhesiv Dozaj Şeklinden İn-Vitro Çözünme Hızı Deneyi Sonuçları	161
4.2. Ex-Vivo Çalışmalar	164
4.3. İn-Vivo Çalışmalar ve Bazı Klinik Değerlendirmelerin Sonuçları	171
4.3.1. Adhesiv Diske Ait Hasta Uyuncu, Toleransı, Tat ve Mukozal İrritasyon Skoru ile İlgili Bazı Kriterlerin Değerlendirilmesini Takiben Elde Edilen Sonuçlar	171

4.3.2. Elektrikli Pulpa Testinin Sonuçları	175
4.3.3. İnsan Gingivasından (Dişetinden) Lidokainin İn-Vivo Absorbsiyon Çalışmasının Sonuçları	176
4.3.4. İn-Vitro, İn-Vivo Korelasyon Çalışmalarının Sonuçları	181
4.4. Kinetik Değerlendirmelerin Sonuçları	186
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	191
5.1. Adhesiv Disklerin Formülasyonlarının Tartışılması	191
5.2. İn-Vitro Çalışmaların Sonuçlarının Tartışılması	193
5.3. Ex-Vivo Çalışmaların Sonuçlarının Tartışılması	195
5.4. İn-Vitro Çalışmaların Sonuçlarının Tartışılması	198
5.5. İn-Vivo-İn-Vitro Korelasyon Çalışmalarının Sonuçlarının Tartışılması	203
5.6. Kinetik Değerlendirmelerin Sonuçlarının Tartışılması	205
5.7. Sonuç	206
6. ÖZET	208
7. SUMMARY	210
8. KAYNAKLAR	212

TABLO LİSTELERİ

	Sayfa
Tablo 2.1.: Biyoadhesiv polimerlerin sınıflandırılması	28
Tablo 2.2.: Karbofil grubundan, anyonik çapraz bağlı, şişebilen polimerlerin biyoadhesif özellikleri:	30
Tablo 2.3.: Mukozal adhesiv polimerler	21
Tablo 2.4.: Önemli biyo(muko)adhesiv polimerler	34
Tablo 2.5.: Klinik deneyler ve ilacın salıverilmesi çalışmalarında kullanılan çubuk (stick) bileşimi	86
Tablo 2.6.: Aft tedavisinde kullanılan merhem ve adhesiv tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı klinik sonuçlar	92
Tablo 2.7.: Lidokainin mukozal dozaj şeklinin formülü	94
Tablo 2.8.: Bukkal uygulamalara ait değişik etken madde grupları ve bunlara ait farmasötik dozaj şekilleri	101
Tablo 2.9.: İlaç taşıyıcı sistemlerin yer aldığı oral mukozal doku ve bunların bulunduğu bölge	110
Tablo 2.10.: İnsan epiteline ait bazı özellikler	110
Tablo 2.11.: GI, oral ve rektal mukozal yolla ilaç taşıyıcı sistemlerin karşılaştırılması	115
Tablo 3.1.: Lidokain içeren biyoadhesiv disklerin formülleri I (A, B, C)	124

Tablo 3.2.: Lidokain içeren biyoadhesiv disklerin formülleri II (D, E, F)	124
Tablo 3.3.: Difüzyon çalışmasında kullanılan disk formüllerinin çerikleri	135
Tablo 4.1.: Değişik biyoadhesiv disklerden metilen mavisinin difüzyonu ile oluşan zonların ortalama çapı (mm cinsinden) (n=3)	153
Tablo 4.2.: Zamana bağlı olarak şişen biyoadhesiv disklerin, mm cinsinden lateral kalınlığı I (n=3) ss : standart sapma	154
Tablo 4.3.: Zamana bağlı olarak şişen biyoadhesiv disklerin mm cinsinden lateral kalınlığı II (n=3) ss : standart sapma	155
Tablo 4.4.: Lidokainin kalibrasyon denklemine ait veriler (doğru denklemi $y=mx+n$, $y= A \text{ lid}/A \text{ MPH}$, $x=\text{konsantrasyon}$ $m=\text{eğim}$, $n=\text{kesişim değeri}$)	159
Tablo 4.5.: Çözünme hızı deneyi sonuçları (n=3)	161
Tablo 4.6.: Tensile (Gerilme Direnci Ölçme) yöntemi ile sıgır mukozasında adhesiv disklerin biyoadhesiv kopma kuvveti değerleri (kPa)	165
Tablo 4.7.: Polimer anesteziik etki ilişkisi I. (HPC:CP içeren adhesiv disk örnekleri formül A,D)	175
Tablo 4.8.: Polimer - anesteziik etki ilişkisi II (HPMC:CP içeren adhesiv disk örnekleri formül B,E)	175
Tablo 4.9.: Polimer - anesteziik etki ilişkisi III (HPMC-SH:CP içeren adhesiv disk örnekleri formül C,F)	176

Tablo 4.10.: Lidokainin insan dişetinden absorpsiyonuna ait sonuçlar (n=3)	178
Tablo 4.11.: Çözünme hızı verilerinin Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait sonuçlar [$F=(1-FL)*FE+FL+FM$]	181
Tablo 4.12.: Absorpsiyon verilerinin Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait sonuçlar	183
Tablo 4.13.: In-vitro çözünme hızı verilerinin kinetik modellere uygunluğuna ait sonuçlar (Formül A,B,C)	187
Tablo 4.14.: In-Vitro özünme hızı verilerinin kinetik modellere uygunluğuna ait sonuçlar (Formül D,E,F)	188
Tablo 5.1.: A kodlu formülasyonun kinetik değerlendirme sonuçları	206

ŞEKİL LİSTELERİ

	Sayfa
Şekil 2.1.: Müsin glikoprotein molekülünün şematik yapısı	26
Şekil 2.2.: Bir yumuşak doku ile temas halindeki biyoadhesiv sistemin basit geometrisi	35
Şekil 2.3.: Mukus ağın çapraz bağlı yapısının şematik görünümü	36
Şekil 2.4.: Yumuşak dokunun yüzey kabalığı (pürüzlülüğü)	38
Şekil 2.5.: Mukus (B) ile, polimerin (A) biyoadhezyon boyunca zincir interpenetrasyonunun moleküler modelinin şematik görünümü	40
Şekil 2.6.: Yumuşak doku üzerine bir sıvı biyoadhesiv formülasyonun yayılması	44
Şekil 2.7.: Bir polimer jelden bir katı maddenin difüze olduğu etkili alan (Koyu renkli daireler katı maddeyi, açık renkli halkalar etkili difüzyon alanını göstermektedir.	48
Şekil 2.8.: Gerilme (A), Kesme (B), Soyma (C ve D) yöntemleri ile adhesiv bağ gücünün test edilmesi	55
Şekil 2.9.: Kellaway yönteminde kullanılan aletin şematik görünümü	60
Şekil 2.10.: Nagai ve arkadaşları tarafından merhemlerin adhesivliğini ölçmek için geliştirilen aletin şematik görünümü	60

Şekil 2.11.: Akış kanalı yönteminde kullanılan aletin şematik görünümü	61
Şekil 2.12.: Gurny ve arkadaşlarının kullandığı modifiye hücrelerin şematik görünümü	62
Şekil 2.13.: Nagai ve arkadaşları tarafından geliştirilen, ex-vivo biyoadhezyon tayininde kullanılan sistemin şematik görünümü	65
Şekil 2.14.: Robinson ve Ch'ng adlı araştırmacılar tarafından geliştirilen bu ex-vivo biyoadhezyon yönteminde kullanılan aletin şematik görünümü	66
Şekil 2.15.: Marvola ve arkadaşları tarafından özefagusa özel geliştirilen ve ex-vivo biyoadhezyon ölçümünde kullanılan aletin şematik görünümü	67
Şekil 2.16.: Instron gerilme direnci ölçme aletinin şematik görünümü	68
Şekil 2.17.: In-vivo biyoadhezyon tayininde kullanılan Robinson III. Yöntemi	69
Şekil 2.18.: İnsülinin yeni mukozal dozaj şeklinin ve mukozal membranlara uygulanışının şematik görünümü	91
Şekil 2.19.: Aft tedavisinde kullanılan adhesiv tablet	91
Şekil 2.20.: Aft tedavisinde kullanılan adhesiv tabletin uygulanması	92
Şekil 2.21.: Lidokainin mukozal adhesiv dozaj şeklinin şematik görünümü	95
Şekil 2.22.: $PGF_{2\alpha}$ 'nın adhesiv gingival plasterinin şematik görünümü	96

Şekil 2.23.: Timolol içeren biyoadhesiv sistem	98
Şekil 2.24.: Adhesiv bukkal tabletin yerleştirilmesi	104
Şekil 2.25.: Hidrofilik jel içeren tablet	104
Şekil 2.26.: Açılmış insan ağzı	111
Şekil 2.27.: Oral mukozanın yapısı	111
Şekil 2.28.: Gastro-intestinal kanalın farklı bölümlerinden sistemik dolaşıma giriş yolları	112
Şekil 2.29.: Adhesiv bukkal tabletin bukkal mukozadaki yeri	113
Şekil 2.30.: Bukkal taşıyıcı sistem şeklindeki, adhesiv yamaların 4 farklı tipinin şematik görünümü	120
Şekil 3.1.: Biyo(muko)adhesiv dozaj şeklinin şematik görünümü	123
Şekil 3.2.: Liyofilizasyon işleminin ana komponentleri	130
Şekil 3.3.: Dondurarak kurutma işleminde kullanılan liyofilazaörün fotoğrafı	134
Şekil 3.4.: Çözünme hızı aletinin şematik görünümü	138
Şekil 3.5.: Instron gerilme direnci ölçme aletinin şematik görünümü	140
Şekil 4.1.: CP içeren biyoadhesiv diskten metilen mavisinin agar tabakta difüzyonunun fotoğrafı	152
Şekil 4.2.: HPC:CP içeren biyoadhesiv disklerin 37°C'de ve izotonik çözelti içinde, zamana bağlı olarak lateral kalınlığındaki artma miktarı.	156

Şekil 4.3.:	HPMC:CP içeren biyoadhesiv disklerin 37°C'de ve izotonik çözelti içinde, zamana bağlı olarak lateral kalınlığındaki artma miktarı	157
Şekil 4.4.:	HPMC-SH:CP içeren biyoadhesiv disklerin 37°C'de izotonik çözelti içinde, zamana bağlı olarak lateral kalınlığındaki artma miktarı	158
Şekil 4.5.:	Lidokainin kalibrasyon denklemine ait grafik	160
Şekil 4.6.:	Kloroform içinde 27°C'de, biyoadhesiv disklerden lidokainin in-vitro salıverilmesi (Formül A, B, C)	162
Şekil 4.7.:	Kloroform içinde 27°C, de biyoadhesiv disklerden lidokainin in-vitro salıverilmesi (Formül D,E,F)	163
Şekil 4.8.:	Kromotogram örneği a. Lidokain b. MPH (internal Standart) pikleri	164
Şekil 4.9.:	HPC:CP içeren disklerin kopma kuvveti (kPa)	166
Şekil 4.10.:	HPMC:CP içeren disklerin kopma kuvveti (kPa)	167
Şekil 4.11.:	HPMC-SH:CP içeren disklerin kopma kuvveti (kPa)	168
Şekil 4.12.:	Gerilme direnci ölçme aletinin çalışma sırasındaki fotoğrafı I	169
Şekil 4.13.:	Gerilme direnci ölçme aletinin çalışma sırasındaki fotoğrafı II	170
Şekil 4.14.:	Polimer - tolerans ilişkisi	172
Şekil 4.15.:	Polimer - tat ilişkisi	173
Şekil 4.16.:	Polimer -irritasyon ilişkisi	174

Şekil 4.17.: Anestezi derinliğinin zamana karşı grafiği	177
Şekil 4.18.: Lidokainin insan dişetinden absorpsiyon profili (formül A,B,C)	179
Şekil 4.19.: Lidokainin insan dişetinden absorpsiyon profili (Formül D,E,F)	180
Şekil 4.20.: Çözünme hızının Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait grafik	182
Şekil 4.21.: Absorpsiyon verilerinin Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait grafik	184
Şekil 4.22.: İn-vitro—in-vivo korelasyon grafiği	185
Şekil 4.23.: B Parametresi için in-vitro—in-vivo korelasyon grafiği	185
Şekil 4.24.: Çözünme hızı verilerinin Higuchi profiline uygunluğuna ait grafik	189
Şekil 4.25.: Çözünme hızı verilerinin Hixson - Crowell modeline uygunluğuna ait grafik	190

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyo(muko)adhesiv dozaj şekilleri etkin ve güvenli bir tedavi sağlamak üzere hem sistemik hem de lokal amaçlı kullanılabilir. Bu yönüyle bu dozaj şekilleri, ilaç verilmesi için geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Genellikle nemli dokuya (mukozaya) uygulanan bu dozaj şekillerinin formüle edilmesinde biyoadhesiv özelliklere sahip polimerler kullanılmaktadır. İnsan vücudunda bulunan değişik mukozalara, bu biyo(muko)adhesiv dozaj şekilleri uygulanabilir. Ayrıca yine insan vücudunda bulunan değişik mukozalara farklı uygulamalardan da söz etmek mümkündür.

Bukkal mukoza, ilaç verilmesi yolu olarak her tip dozaj şekli için uygun bir bölgedir. Ayrıca karaciğerde büyük oranda metabolize olan veya gastro-intestinal kanalın fizyolojik ortamında dayanıksız olan daha çok lipofilik ilaçlar için bukkal mukozadan verilen biyo(muko)adhesiv sistemler büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca bukkal mukoza kan damarları zengin bir alan olduğundan dolayı, ilaç absorpsiyonu için uygun bir bölgedir.

Bu tez çalışmasında kullanılan etken madde bir lokal anestezi olan lidokaindir. Lokal anesteziler diş hekimliğinde en çok kullanılan maddelerdir. Geçmişte diş tedavisi ve cerrahisinde ağrılı, hasta yönünden oldukça rahatsız edici yöntemler, bugün ağrı kontrolünde atılan önemli adımlarla büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır. Her alanda olduğu gibi ağrısız diş tedavisinde de istenilenin dışında reaksiyonlar ortaya çıkması yeni sorunlar yaratmaktadır. Bilindiği gibi tedavi sırasında ağrının ortadan kaldırılması ise lokal ve genel anestezi ajanlarla sağlanmaktadır.

Lokal anesteziler diş hekimliğinde 1- Yüzeysel, 2- İnfiltratif, 3- Rejyonel anestezi şeklinde uygulanır. Bu uygulama yolları yüzeysel anestezi dışında enjeksiyonla gerçekleştirilmektedir. Bu deneyim diş hekiminin koltuğuna oturan hastalarda fobi derecesine varan korkular oluşmasına zemin hazırlamaktadır.

Kontrollü etken madde salıveren biyo(muko)adhesiv sistemler yalnızca ilacın etkisinin görülmesi istenilen bölgede, teropatik etkinin sağlanmasına olanak vermektedir. Bunun yanında hastalara enjeksiyonsuz (needle-free) bir diş hekimliği deneyimi kazandırılmaktadır.

Konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında bu yeni biyo(mu-ko)adhesiv sistem;

- * Hasta tarafından daha rahat tolere edilebilmesi,
- * Çapraz enfeksiyon riskinin çok düşük olması,
- * Hemotolojik açıdan sorunlu hastalarda kanama riskinin azaltılarak anında müdahaleye olanak vermesi,
- * Dental işlemin tamamlanmasını takiben, uygulanmış olan adhesiv diskin uzaklaştırılması ile hastaya verilen total dozun azaltılabilmesi,
- * Post-operatif kontrollü analjezi süresi sağlanabilmesi,
- * Lokal anestezi maddenin etkisinin sadece istenilen bölgede ve optimum düzeyde sağlanabilmesi, ayrıca istenmeyen reaksiyonlara yol açmaması,
- * Ağız hijyenistleri tarafından rahatlıkla uygulanabilmesi, hatta daha ileri bir aşama olarak hastanın bu tabletleri dental analjezi amacıyla kendi kendine uygulayabilmesi, avantajlarını da beraberinde getirmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı dental analjezi ve anestezi için biyo-adhesiv sistemlerin kullanılabilirliğini, güvenilirliğini kanıtlamak gelecekteki farmokokinetik ve cerrahi çalışmalara yeni veriler sunmaktır.

Hazırlanan bu biyoadhesiv sistemlerle lidokainin, bukkal mukozaya intra-oral taşınmasının güç avantajları şu şekilde özetlenebilmektedir:

- * Hasta uyuncunun iyi olması, hasta tarafından kabul edilebilirliğinin iyi olması,

- * Mukozanın epitel yapısının güçlü ve sağlam olması,
- * Mükemmel ve kolayca içine girilebilir olması,
- * Lokal olarak kontrollü ve nispeten yüksek absorpsiyonun sağlanabilmesi,
- * Uygulama kolaylığı ve uygulanan ilaç taşıyıcı sistemin kolayca uzaklaştırılabilir olması,
- * Lokal bir baskı veya zedelenme sonrasında hızlı bir şekilde selüler yenilenmenin meydana gelebilmesi,
- * Lidokainin mukozal yolla verilmesiyle karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramayıştır.

Bukkal mukozanın ve biyoadhesiv sistemlerin avantajları düşünülerek bu tez çalışmasında lidokain içeren biyo(muko)adhesiv diskler hazırlanmış daha sonra in-vitro, ex-vivo ve in-vivo çalışmalar gerçekleştirilmiştir. İnsan gingivasına (dişetine) tatbik edildikten sonra, etken maddenin absorpsiyonu ve buna ilave olarak bazı klinik sonuçlar değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ETKEN MADDE (LİDOKAİN) HAKKINDA ÖN BİLGİLER

2.1.1. Lokal anestezipler ve lidokain

Diş hekimliğinde en çok kullanılan maddelerden biri lokal anesteziplerdir. Geçmişte dişteki işlemlerde ağrılı ve hatta barbarca yöntemler uygulanırdı. Günümüzde diş hekimleri, diş tedavisinde ve cerahide ağrı kontrolünde, çoğunlukla lokal anestezipleri kullanmaktadır. 1846 yılında Oliver Holmes, eterin etkisini tanımlarken, dokunma hissinin özellikle nesnelere karşı azalmasına "anestezi", bunu sağlayan maddelerde" lokal anestezi madde "adını vermiştir. Lokal anesteziplerin tarihi kokain ile başlamaktadır. Kokainin pahalı oluşu ve merkezi etkisinin toksikomaniye neden olması, bu amaçla kullanılmak üzere kokainden daha iyi özellikleri olan yeni maddelerin araştırılmasına yol açmıştır. Daha sonra sentetik olan lokal anestezipler bulunmuştur (Kokain dışındaki lokal anestezi madde sentetiktir). Lidokain 1949 yılında kullanıma girmiştir (91).

İdeal bir lokal anesteziğin içermesi gereken özellikler şöyle özetlenebilir (91):

- * Etkisi reversibl olmalıdır,
- * Doku için iritan olmamalı ve ikincil reaksiyonlar (alerji) oluşturmamalıdır,
- * Sistemik toksitesi düşük olmalıdır,
- * Etkisi çabuk başlamalı ve istenildiği kadar uzun sürmelidir,
- * Topikal anestezi olarak yeterli penetrasyon özelliği olmalıdır,

* Çözelti halinde dayanıklı olmalı ve vücutta tamamen biyotransformasyona uğramalıdır,

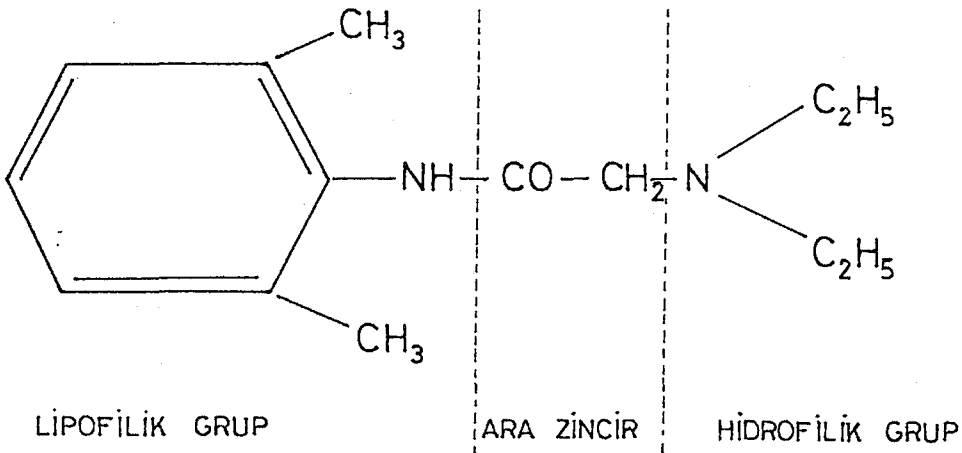
* Steril olmalı veya sterilizasyon ısısına dayanıklı olmalıdır.

Günümüzde hiç bir anestezi madde özellikle, etki süresi bakımından bu özelliklerin hepsini taşımaz. Diş hekimliğinde kullanılan lokal anestezi maddeler kimyasal yapılarına göre a) ester yapılı, b) amid yapılı, c) diğerleri olmak üzere 3 grupta incelenir. Lidokain amid yapılı bir lokal anestezi maddedir (91).

2.1.2. Fiziksel ve kimyasal özellikler

Lidokainin kimyasal adı; 2 - (Dietilamino) - N - (2,6 - dimetil-fenil) asetamid olup, sarımsı beyaz, kokusuz, kristal şeklinde bir tozdur (12,87).

Lidokainin açık formülü (35, 91):



Lidokainin sinonimleri ve diğer çok sık kullanılan müstahzar isimleri:

Lidocaine; Lignocaine; Xylocaine; Xylotox; Leostesin; Rucaina; Isicaine; Duncaine; Xylestesin; Anestacon; Gravocain; Lidesthesin; Xylocitin (87).

Lidokainin bazı fiziko-kimyasal özellikleri (12,87,88):

Görünüm : Sarımsı - beyaz kristal toz görünümündedir.

Kimyasal adı : 2 - (Diethylamino)- N -(2,6 - dimethylphenyl) asetamid

Molekül formülü : $C_{14} H_{22} N_2 O$

(C % 71.75; H % 9.46; N % 11.96; O % 6.83)

Molekül ağırlığı: 234.3

Erime noktası : 66 - 69°C

Çözünürlük : Suda çözünmez, ancak alkol, eter, benzen kloroform ve yağlarda çözünür.

2.1.3. Lidokainin farmakolojik özellikleri

Lokal anestezikler sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temas geldiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır. Lokal anestezikler, membranda sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek içe yönelik hızlı sodyum akımını doza bağımlı bir şekilde azaltırlar. Buna bağılı olarak sinir liflerinde ve diğer eksitabl hücrelerde: i) aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını (dv/dt) yavaşlatırlar, ii) aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar, iii) refrakter periyodu uzatırlar, iv) eksitasyon eşliğini yükseltirler ve v) impuls iletim hızını düşürürler ve yeterli bir konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bloke ederler (35).

2.1.3.1. Yapı - etki ilişkisi

Lidokain sekonder amin bileşiği (bazik bileşik) olup, suda çözünmez. Bundan dolayı tıpta suda çözünen tuz bileşikleri kullanılır. Diğer organik bazlar gibi, pK_a değeri ve ortam pH'sına bağlı olarak Handerson - Hasselbach denkleminin uyan bir aranda az veya çok iyonize durumda bulunur. Lokal anesteziğin genelde sodyum kanalında bağlandıkları reseptörler kanalın sitoplazmaya açılan iç deliğine yakındır. Etki yerine bağlanan moleküller iyonize (katyonik) moleküllerdir ve non-iyonize moleküller oraya yeterli derecede bağlanmaz. Bunun için non-iyonize şekilde sinir lifinin, sitoplazma membranının lipid tabakası içinden geçip stoplazmaya ulaşması gerekir. Non-iyonize şekil, molekülün etki yerine ulaşmasını sağlaması bakımından etkinliğe indirekt olarak yardım eder. Ortam pH'sının düşmesi lokal anesteziğin iyonizasyon oranlarını artırır. Lokal anesteziğin çözeltilerine alkol ilavesi non-iyonize şeklin oranını artırarak sinir gövdesine nüfusu kolaylaştırmak suretiyle lokal anesteziğin etkinliğini arttıracaktır (35, 91, 100).

Son zamanlarda lokal anesteziğin çözeltilerinin karbondioksitle doyurulması ile ilacın hidrokarbonat türevini içeren müstahzarlar pazarlanmaya başlamıştır; buna örnek olarak % 2.2 lidokain karbonat içeren Xylocaine CO_2 müstahzarıdır. Bu tür çözeltiler fazla asidik olduğu için, lokal anesteziğin madde daha fazla oranda iyonize durumdadır. Çözelti doku içine enjekte edildiğinde lipofilik bir madde olan CO_2 sinir gövdesi içine hızlı bir şekilde girer ve orada lokal asidoz yapar; böylece sinir lifi içindeki iyonize lokal anesteziğin konsantrasyonu ve dolayısıyla etkinliği artar (35).

Lokal anesteziğin etki mekanizmaları hala tartışma konusudur. Ancak pratikte lokal anesteziğin ve lidokain HCl tuzları şeklinde kullanılırlar ve bunlar dokuların fizyolojik olarak alkali ortamlarında (pH 7.4) hemen hidrolize olurlar ve serbest baz haline geçerler. Kısaca bu maddelerin etkili olabilmesi için serbest baz haline geçmeleri gerekmektedir. Eğer anestezi istenilen alanın pH'sı aside kaymışsa yani dokuda iltahaplanma varsa, bu durumda lokal anesteziğin, iyonize olabilen tuzları oluştururlar ve anesteziğin maddenin etkisi azalır (91).

2.1.3.2. Lokal anestezi şekilleri

Uygulama şekline ve yerine göre 5 çeşit lokal anestezi ayırt edilir:

a. **Yüzeysel anestezi (Topikal anestezi):** Lokal anestezik madde mukoza yüzeylerine uygulanır. Mukoza membranında bol miktarda duyu sinir uçları bulunmaktadır. Yüzeysel anestezik maddeler mukoza membranına çok iyi penetre olurlar. Eğer uygulamadan önce mukoza kurutulursa penetrasyon daha iyi sağlanır. Yüzeysel kullanılabilen lokal anestezikler, çözeltiler, patlar, pastiller, merhemler şeklinde uygulanırlar. Bu tip anestezi sırasında sistemik toksik etki olasılığı yüksektir. Yüzeysel anestezi için en fazla tercih edilen etken madde lidokaindir ve % 2-4 konsantrasyonlarda kullanılır (35, 91).

Yüzeysel anesteziklerin diş hekimliğinde kullanıldığı yerler şöyle sıralanabilmektedir. Enjeksiyondan önce iğnenin batacağı yerin anesteziğini sağlamak, intraoral anestezi sırasında baskı hissini azaltmak için; protez işlemi sırasında dişetindeki ağrıyı azaltmak için kullanılır. Ağızdaki ülserasyonlarda ve periodontal olayların bazılarında kanamassız, ağrısız işlem yapabilmek için kullanılabilmektedir (91).

b. **İnfiltrasyon anestezi:** Bu anestezi yönteminde, anestezi yapılmak istenen alana lokal anesteziklerin izotonik hazırlanmış çözeltileri enjekte edilir. En az zararlı ve en kolay yöntemdir (91).

c. **Rejyonel (Kondüksiyon) anestezi:** Lokal anestezik madde doğrudan doğruya ameliyat yapılacak bölgeyi innerve eden sinirin çevresine enjekte edilir. İnfiltrasyon anesteziinde kullanılan lokal anestezik maddeler bu amaçla da kullanılabilir (91).

d. **Spinal anestezi:** Lokal anestezik çözeltinin ikinci intervertebral aralıktan beyin omirilik sıvısı içerisine enjekte edilmesi ile sağlanır. Bu anestezi sayesinde alt taraftan başlayıp yukarı doğru yayılabilecek geniş bir alanda hem ağrı hem diğer duyular kalkabilir, motor bir felç oluşur (91).

e. Epidural anestezi: Epidural bölge, durameterin dışında içi gözenekli bağ ve yağ dokusu ile dolu olan bir bölgedir. Bu bölgeden medulla spinalisten çıkan ve oraya giren sinirler geçer. Lokal anesteziğin bu bölgeye enjeksiyonu ile motor paralizi ve çeneden ayak parmağına kadar her yerde anestezi sağlanır (91).

2.1.3.3. Lidokainin absorpsiyonu ve metabolizması

Lidokain, kolayca gastrointestinal kanal ve mukozal membranlardan absorbe olmaktadır. Enjeksiyon bölgesinden veya topikal olarak uygulanma yerinden absorbe olur. Anestezi meydana getirip, etraftaki dokuya dağılır ve sistemik dolaşıma geçer. Sistemik dolaşıma geçen lidokain başlıca karaciğerde metabolize olur. Lidokainin metabolitleri ve birazda değişmemiş halde lidokain idrarla atılır (91).

Oral biyoyararlılık, lidokainin kas içine enjeksiyonundan sonra ilk geçiş etkisine bağlı olarak düşük bulunmuştur. Metabolik reaksiyonlar; N-deetilasyon, hidroliz ve zincir hidroksilasyonudur. Dozun yaklaşık % 3'ü değişmemiş ilaç şeklinde, % 40-70'i 4 - hidroksi - 2,6 ksilidin ve % 4'ü aktif monoetilglisineksilitid şeklinde idrarla atılmaktadır. Diğer metabolitler glisineksilitid (aktif) 2,6 - ksilidin, 3' - hidroksilidokain ve 3' - hidroksimonoetilglisineksilitid'dir (12).

Terapotik konsantrasyon: Plazmada genellikle 2-5 μ g/ml'dir. i.v. infüzyon hızı 16-143 μ g/dak/kg, olacak şekilde 31 hastaya uygulanmıştır. İnfüzyon hızı 10 μ g/dak/kg olduğunda, 10. dakika sonunda lidokainin kan konsantrasyonu 0.1-3.2 μ g/ml (ortalama 1.1), monoetilglisineksilitid konsantrasyonu 0.02-2.27 μ g/ml (ortalama 0.25) olarak bulunmuştur. i.v. infüzyon hızı 20-50 μ g/dak/kg olacak şekilde uygulamayı takiben lidokainin serum konsantrasyonu 1.7-11.4 μ g/ml (ortalama 5.7), monoetilglisineksilitid konsantrasyonu 0.2-5.2 μ g/ml (ortalama 2), glisineksilitid konsantrasyonu 0-1.4 μ g/ml (ortalama 0.5) olarak bulunmuştur (12):

Toksisite: Lidokainin plazma konsantrasyonu 6 µg/ml'den büyük olduğunda toksik etkiler, 14 µg/ml'den büyük olduğunda ise ölümler meydana gelmektedir. Kaza ile 2 g lidokainin i.v. enjeksiyonuna bağlı ölümler meydana gelebilmektedir (12).

Yarı ömrü: Lidokainin plazma yarı ömrü 1-2 saattir. Karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda ve akut miyokard enfeksiyondan sonra bu değer daha büyük olabilmektedir (12, 92).

Dağılım hacmi: Yaklaşık 1-2 litre/kg (12).

Klerensi: Plazma klerensi yaklaşık 5-20 ml/dak/kg (12).

Proteinlere bağlanma: Terapotik konsantrasyonda, plazmada yaklaşık % 70 (60-80) kadardır. Fakat bireysel farklılıklar olabilmektedir ve ya konsantrasyona bağlı farklı bağlanmalar görülebilmektedir (12, 92).

Lidokainin kullanıldığı anestezi şekilleri ve kullanılan çözeltilerin yüzdesi (35):

	%
Yüzeysel anestezi	2 - 4
İnfiltrasyon anestezisi	0.5 - 1
Sinir bloku	1 - 2
Spinal anestezi	1 - 5

Lidokainin maksimum dozu: 300-500 mg'dır (35).

Lidokainin diğer lokal anestizlerle karşılaştırılması olarak kullanılışı: Minimum etkin konsantrasyonu üzerinden değerlendirildiğinde prokaine göre aşağı yukarı üç kez daha güçlü lokal anestezik etkiye sahiptir, ancak ondan yaklaşık iki kez daha toksik bir maddedir. Yapısı bakımından prokain ve benzeri ilaçlardan farklı olduğundan onlara alerjisi olan hastalarda kullanılabilir. Lidokainin % 2'lik konsantrasyonu ile uzun süren anestezi sağlanır. Lidokainin kendisinin vazodilatör etkisi

yok denecek kadar azdır. Lokal anestezipler içerisinde en sabit yapıda olanıdır. Lokal olarak mukozalara uygulandığında yüzeysel anestezi oluşturur. Hem topikal hem de enjeksiyon anesteziğinde (infiltrasyon, blok, spinal, epidural, anestezi) kullanılır. İntravenöz yoldan verildiğinde kalpteki aritmileri düzeltir. Bazı hastalar lidokain ile sedasyona girebilirler (35,91).

Diş hekimliğinde % 2 lidokain hidroklorür çözelti halinde, infiltrasyon anesteziğinde yada blok anesteziğinde kullanılır. Vazokonstriktörlü veya vazokonstriktörsüz çözeltileri vardır. % 5'lik konsantrasyonlarda merhemleri, % 10'luk spreyleri bulunmaktadır (91).

Lidokaine ait bazı veriler (90, 100):

Partisyon katsayısı

(N-heptan / tampon pH 7.4) 2.9

Anestezi gücü Orta

Anestezi süresi Orta

pK_a (25°C) 7.9

Proteinlere bağlanma (%) 64 (2 g/ml'de insan plazma proteinlerine bağlanma)

Yaklaşık anestezi süresi (dakika) 100

Etkili anestezi konsantrasyonu (%) ... 1

2.1.4. Lidokainin miktar tayini yöntemleri

Lidokainin, ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve spektralfotometri yöntemi ile miktar tayini yapılabilmektedir (12).

Ayrıca Nation ve arkadaşları plazmada lidokain ve N dealkile metabolitlerinin tayini için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemini kullanmıştır (62).

Keenaghan ve arkadaşları kanda gaz kromatografi yöntemiyle lidokain miktar tayini yapmışlardır (36).

İnsan kanı ve plazmada lidokaini gaz kromatografi yöntemiyle tayinini Tucker ve arkadaşları geliştirmişlerdir (89).

Reynolds adlı araştırmacı yine gaz kromatografisi yöntemiyle insan kanında lidokain miktar tayini yapmıştır (75).

Rader ve arkadaşları, gaz sıvı kromatografi yöntemiyle bir çok maddenin yanısıra lidokainin tayininin yapıldığı bir yöntem geliştirmişlerdir (73).

Wills ve arkadaşları, lidokain ve biyotransformasyon ürünleri olan metabolitlerinin de miktar tayininin yapıldığı bir başka gaz sıvı kromatografi yöntemi geliştirmişlerdir (83, 94)

Lindberg ve arkadaşları, lidokain ve metabolitlerinin tayin edildiği yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemini geliştirmişlerdir (43).

Çalışmamızda, formülasyonumuza ve araştırmamıza en uygun yöntem olan yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi tercih edilmiştir. Bu amaçla Daldrup ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemden faydalanılmıştır (15).

2.2. BİYOADHEZYONA AİT GENEL BİLGİLER

2.2.1. Biyoadhezyon

Adhezyon sentetik veya doğal polimerlerin, biyolojik substrata bağlanmasını ifade eden bir terimdir. Eğer substrat mûsin ise "mukoadhezyon" ifadesi kullanılmaktadır. Biyoadhezyon yeni bir kavram değildir. Biyoadhezyon insanoğlunun varlığı kadar eskidir;

- * Kayalar üzerine değişik kabuklu hayvanların adhezyonu,
- * Hücrelerin birbirlerine büyük bir kuvvetle bağlanması,
- * Mikroorganizmaların değişik mukoza substratlarına adhezyonu gibi (78).

Sentetik polimerlerin biyolojik substrata bağlanmasının en bilinen ve en eski örneği, protezin ağızda tutulması olayıdır. Ve son yıllarda, ilaç taşıyıcı olarak mukoadhesiv polimerlerin kullanılma olasılığı bu konuya olan ilgiyi daha çok arttırmaktadır (78).

Sentetik ve doğal polimerlerin değişik amaçlarla kullanılması şu şekilde olmaktadır; ameliyatlarda bu polimerler yapışkan madde olarak kullanılırken, diş hekimliğinde diş yüzeylerinin kaplanmasında ve laboratuvarlarda hücre kültürlerinin geliştirilmesinde çok sık bu polimerler kullanılmaktadır. Polimerlerin biyolojik yüzeyde tutulmasında etkin kuvvetler kovalan veya kovalan olmayan bağlardır. Bağların şiddeti zayıf veya kuvvetli olabilmektedir. Bağlanma, elektrostatik etkileşmeyi, hidrojen bağlanmayı, hidrofobik etkileşmeyi ve basit mekanik olarak birleşmeyi kapsamaktadır. Yukarıda tanımlanan etkin kuvvetlerden anlaşıldığı gibi, değişik polimer tipleri, ilaç taşımada ve biyoadhesiv polimerlerin diğer uygulamalarında halen kullanılmaktadır (78).

Bağlanmada belli başlı kuvvetler, mekanik olarak ve hidrojen bağı ile bağlanmalar olup, bunlar polimer ve substrat yüzeyi ile biyoadhezyonun oluşumunda yakın teması sağlamaktadır (78).

Peppas adlı araştırmacı, çok yakın temasın sağlanması ve yüzey alanının arttırılmasında mukoadhesiv polimerlerin difüzyonunu çalışmıştır (78).

İlaç taşımada biyoadhesivlerin ilk uygulaması, transdermal ilaç taşımada lipofilik adhesivlerin kullanımı ve ağızdaki aftın tedavisinde hidrofilik polimerlerin kullanılması şeklindedir (19).

Önce ALZA firması deriden kullanılan, hidrofilik polimerlerle çalışmış ve patent almıştır. Daha sonra Nagai oral boşluğa uzatılmış zaman periyodunda steroid ilaçları taşımada basit doğal polimerleri kullanmıştır. Sonraki uygulamalardan, insanlarda uygulanabilir niteliktekilerin mukozal yolla verilenler olduğu anlaşılmıştır (78).

İlaç taşımada değişik polimerler denenmiş ve polimerlerin geliştirilmesi yoluna gidilmiştir. Polimerin seçimi süreye bağlı bir konu olup, suda çözünen veya çözünmeyen polimerler tercih edilebilmektedir. Fakat polimerin mukozada kalışı, müsin devri nedeni ile 24 saatten daha kısa bir süredir. Polimerlere ait bazı notlar aşağıda verilmiştir (78):

* Katyonik polimerler, anyonik, amfoterik olanlara göre epitel dokuda çok daha fazla toksiktir. Anyonik polimerler, polimer ve temas süresine bağlı, mukozal dokuya negatif etkisi olan kalsiyum şelatörü olabilmektedir.

* Çapraz bağlı olmayan, suda çözünen polimerler genellikle bir kaç saat içinde çözünebilmektedir. Çapraz bağlı polimerler, verilmiş yolu gözönünde bulundurulmaksızın, mukozal yüzeyde yaklaşık 15-20 saat gibi bir süre kalabilmektedir.

* Bazı durumlarda polimerin ilaçla bağlanması veya en azından ilacın salıverilmesinin kontrol edilmesinde, formülasyonun tayin edilmesi oldukça zordur. Ayrıca hidrojellerin şişmesi ile etken madde polimerden difüze olmaktadır.

* Uzatılmış zaman periyodunda, ilaç taşıyıcı sistemin yakın teması ve yüzeye absorpsiyonu ile etken maddenin, farmasötik yardımcı maddelerin veya polimerin yalnız başına toksik etkisi artabilmektedir (78).

Mukoadhesivler üzerine bazı gözlemler ve değişik verilmiş yolları aşağıda belirtildiği şekildedir (78):

- Göz
- Bukkal mukozâ

- Gastrointestinal kanal (G.İ.) mukozası
- Rektal mukoza
- Vajinal mukoza
- Nazal mukoza

2.2.1.1. Göz

Konjüktiva yüzeyinde müsin tabakası incedir (1 mikronun altında) ve 20-30 mikronun üstünde partiküller, yaklaşık 18 saat kadar müsin tabakasında kalabilmektedir. Gözde bir patolojik durum olmadığında ve biyoadhesiv madde için kornea kullanıldığında, korneayı kaplayan müsin tabakası, çok zayıf tutma özelliğine sahiptir. Bu yüzden korneadaki müsin tabakasında bağlanma da zayıftır. Dakikada % 16 olan gözyaşı debisi nedeniyle etken madde çok çabuk uzaklaştırılabilmektedir ve bu durumda suda çok çözünen polimer kullanımı uygundur. Ayrıca lakrimasyon (gözyaşı salgısının artması) ve hastada bazı yan etkilerin oluşması, göz için kritik noktalardır. Hasta uyuncunun sağlanması bakımından, partiküllerin yumuşak ve şişebilir özellikte olması önemlidir (78).

2.2.1.2. Bukkal mukoza

Bukkal bölgede müsin tabakası kalınlığı, ortalama 100 mikrondan daha büyük olup, sublingual bölgede müsin tabakası kalınlığı yalnızca 25-50 mikron arasındadır. Bukkal yamalar erkeklerde 18 saat, kadınlarda yalnızca 12-15 saat kadar kalabilmektedir. Bukkal mukozada kolay girilebilen bölge, dudakların yukarı ve aşağı bölgesi ile diğer yandan 2-3 cm uzunluğundaki kısımlardır (78).

2.2.1.3. G.İ. kanal mukozası

Midede çözünen müsin oranı oldukça fazla olduğundan, sınırlı mik-

tarda mukoadhesivle çalışılmaktadır. Ayrıca enterik kaplama ile mukoadhesivlerin ince barsaklara bağlanması sağlanmıştır (78).

2.2.1.4. Rektal mukoza

Bu mukoadhesiv dozaj şekli, insanda rektal yolun en alt bölümünde kullanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, mukoadhesivlerle defekasyon (boşalma) refleksi sağlanmamıştır. Defekasyon mukoadhesivi ve dozaj şeklini uzaklaştırabilecektir. Rektal uygulama ile ilk geçiş etkisi minimuma indirilmektedir. Rektal mukoadhezyon, insanda 12 saatten daha uzun zaman devam edebilmektedir (78).

2.2.1.5. Vajinal mukoza

Vajinal bağlanma 15 saat kadar sürmektedir ve başka bölgeye transfer (göç) minimum düzeyde izlenmektedir. İleri menapoz dönemindeki hanımlarda, müsin tabakası yoktur ve yalnızca ekstraselüler sıvı bulunmaktadır. Premenopozal dönemdeki hanımlarda ise serviksteki miktarın artışına bağlı, daha fazla müsin gözlenmektedir, bu olay hormonal düzensizlikten kaynaklanmaktadır. Çalışmaların "sağlıklı dokuda" ve "normal müsin" üzerinde yapıldığı bilinmektedir. İltahaplı sıvı ve kan bileşenlerinin varlığı, genişletilmiş bir biyoadhezyon oluşumuna neden olmaktadır (78).

2.2.2. Biyoadhezyonun prensipleri

2.2.2.1. Biyoadhezyona ait bazı tanımlar

Adhezyon: İki faz arasındaki ara yüzeyden uygulanan ve yüzeylerarası ayrılmaya engel olan moleküler kuvvettir (6).

Biyoadhezyon: Biyolojik yüzey (burada insan epitelyumu) ve polimerik ilaç taşıyıcı arasındaki ara yüzeye uygulanan ve yüzeyler arası ayrılmaya engel olan moleküler kuvvettir (6).

Kohezyon: İç kopmalara engel olmak üzere, bir faz içindeki yüzeye uygulanan moleküler kuvvettir (6).

Adherent: Başka bir faza dış yüzeyi boyunca yapışan fazdır (6).

Adhesiv: Yüzeysel tutma ile, adherentleri birbirine bağlayabilen, onları birarada tutabilen maddedir (6).

Fiziko - kimyasal bakış açısıyla adhezyonu iki yönden ele alabiliriz (6, 7, 8):

* Termodinamik bakış açısı, * Kinetik bakış açısı

Problemin termodinamik yönü, yüzeylerarası serbest enerji, adhezyon işi, yayılma katsayısı ve benzerleri gibi denge parametreleri ile ilgilidir. Problemin kinetik yönü; adherent ve substratın reolojik özellikleri ile uğraşır (6).

2.2.2.2. Biyoadhezyonun termodinamik kriterleri

2.2.2.2.1. Yüzeylerarası serbest enerji

Adherentlerin arasındaki ara yüzeyde olduğu gibi, herhangi bir yüzeyin serbest enerjisi bulunmaktadır. Bu yüzeylerarası serbest enerjinin belirlenmesi ise enerji fazlasının bilinmesi ile mümkündür. İki faz arasındaki yüzeylerarası serbest enerji eşitlik (1)'de verildiği şekildedir (6);

$$\gamma = \left(\frac{\delta G^\sigma}{\delta \Sigma} \right)_{T, P, n_i^\sigma} \quad (1)$$

- G^σ : Arayüzeyin Gibbs serbest enerjisi
 Σ : Yüzeylerarası alan
 T : Sıcaklık
 P : Basınç
 n_i : i bileşiğinin mol sayısı

σ sembolü ara yüzün özelliklerini göstermektedir. Tüm etkileşmeler arayüzeyde meydana gelmektedir ve bunların hepsi bir arada yüzeylerarası serbest enerjiyi (γ) belirlemektedir.

Yüzeylerarası serbest enerji (γ) iki kısımdan oluşmaktadır. Bir tanesi, iyon-iyon, iyon-dipol ve dipol-dipol etkileşmeler şeklindeki polar etkileşmeler ve diğeri ise 'london dispersiv etkileşmeleri'diye isimlendirilen dispersiv etkileşmelerinin katkıları şeklindedir. Eşitlik (2)'de bu ilişki verilmiştir (6).

$$\gamma = \gamma^p + \gamma^d \quad (2)$$

p ve d , polar ve dispersiv katkıları göstermektedir.

2.2.2.2.2. Adhezyon ve kohezyon işi

Adhesiv bağlanmayı koparmak için belli miktar iş yapılması gerekmektedir. Eşitlik (3)'de verilen adhezyon işi W_a , iki fazı veya iki yapıyı denge mesafesinden sonsuzluğa götürmek yani yüzeyleri ayırmak için birim başına düşen enerjidir (6, 7, 39).

$$W_a = \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_{12} \text{ veya} \quad (3)$$

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - W_a$$

Adhezyon işine ait standart bağıntı:

- γ_{12} : Yüzeylerarası serbest enerji
 γ_1 : Serbest yüzey enerji (faz 1)
 γ_2 : Serbest yüzey enerji (faz 2)
 şeklindedir (6, 8).

Adhesiv bağlantılarda polar ve dispersiyon etkileşmelerin katkıları hesaba katıldığında, adhezyon işi aşağıdaki gibi ifade edilmektedir. Eşitlik (4)'de adhezyon işi gösterilmiştir (6):

$$W_a = 2 \left[(\gamma_d^p + \gamma_d^d)^{1/2} + (\gamma_p^p + \gamma_p^d)^{1/2} \right] \quad (4)$$

$$\gamma^p = p \dot{\gamma}$$

$$\gamma^d = d \dot{\gamma}$$

$p + d = 1$ olduğunda eşitlik (4)'ü yeniden ele alırsak, eşitlik (5) ve (6) elde edilir.

$$W_a = 2 \left[(d_1 d_2)^{1/2} + (p_1 + p_2)^{1/2} \right] (\gamma_1 \gamma_2)^{1/2} \quad (5)$$

$$W_a = 2 \phi (\gamma_1 \gamma_2)^{1/2} \quad (6)$$

ϕ : Bağ yeterlilik faktörü

Kohezyon işi ise, eşitlik (7)'de verilmiştir:

$$W_c = 2 \gamma \quad (7)$$

γ = Yüzey serbest enerjisi

2.2.2.2.3. Yayılma katsayısı

İki faz arasında arayüzeyin oluşumunda, kohesiv kuvvetlerin üzerinde adhesiv kuvvetlerin etkin olması beklenmektedir (6, 8).

Yayılma katsayısı (pürüzsüz varsayılan bir yüzeyde) eşitlik (8)'de gösterildiği gibidir (6);

$$S = W_a - W_c \quad (8)$$

S : Yayılma katsayısı

S > 0 olması istenmektedir.

Örneğin, bir sıvı (veya yeterli akıcılığa sahip bir polimer film, pürüzlü düzgün olmayan yüzeye sahip, katı substrata yayılmaktadır (6, 8).

L → sıvı madde

S → katı substrat

Eşitlik (9)'da verilen yayılma katsayısı;

$$S_r = (W_a)_r - 2 \gamma_L \quad (9)$$

Sıvının serbest yüzey enerjisi (γ_L) tarafından pürüzlü yüzeye yapılan adhezyon işi $(W_a)_r$ dir. Katı yüzeyin kabalığını (pürüzlülüğünü) (r) hesaplarken, θ_r ve θ sırasıyla, pürüzlü ve ideal bir düz yüzeyden hesaplanan temas açılarıdır ve eşitlik (10)'da verilmiştir (6, 8).

$$r = \frac{\cos \theta_r}{\cos \theta} = \frac{\text{gerçek yüzey alanı}}{\text{görünür düzeysel alan}} \quad (10)$$

$S_r > 0$ gibi pürüzlü katı yüzey üzerine (S), yayılan sıvı (L) için, aşağıdaki eşitlik (11) bulunmuştur.

$$\left(\frac{2r}{1+r}\right)^2 \theta^2 \gamma \geq \gamma_L \quad (S_r > 0) \quad (11)$$

Çok düzgün ve çok pürüzlü yüzeyler için faktör $(2r/(1+r))^2$, sayısal olarak yaklaşık, düzgün yüzeyler için 1 ve pürüzlü yüzeyler için 4'dür (6).

2.2.2.2.4. Termodinamik ıslanma kriterleri

Yukarıda verilen ıslanma kriteri genelleştirildiğinde, aşağıdaki eşitlik (12)'de gösterildiği gibi, bağlanma etkinliği faktörü önemli bir rol oynamaktadır (6, 39).

$$\Phi = (d_S d_L)^{1/2} + (p_S p_L)^{1/2} \quad (12)$$

maksimuma ulaştığında eşitlik (13) elde edilmiştir.

$$d_S = d_L \text{ ve } p_S = p_L \quad (13)$$

Diğer deyişle, adherent ve substrat kısmın polariteleri (polar ve dispersiv kuvvetler arasındaki dengeler) uygun olduğunda, güçlü bir adhesiv birleşme mümkün olabilmektedir. Bu yüzden biyoadhesiv maddenin özelliklerinin ve serbest yüzey enerjiye, dispersiv ve polar katkıların önceden detayları ile bilinmesi gereklidir.

2.2.2.2.5. İnterdifüzyon

Adhezyonun oluşumunda adsorpsiyon veya ıslanmanın önemi vurgulanmıştır. Epitel yüzeye polimerin adhezyonunda, epitel yüzey bileşenleri ile polimerin karışma derecesi önemlidir. Bu olay interdifüzyon veya interpenetrasyon diye adlandırılmıştır. Bu yüzden, Adsorpsiyon ve İnterdifüzyon (A - İ) diye isimlendirilen bir adhezyon teorisi ortaya atılmıştır. İnterdifüzyonun termodinamik kriteri test edilmiştir. Epitel bileşenleri ve polimerlerin interdifüzyonu için gerekli kuvvet, eşitlik (14)'deki gibi karma serbest yüzey enerji ile verilebilmektedir (6, 8).

$$(\Delta G_m^\sigma = n \Delta H_m - T \Delta S_m^\sigma) \quad (14)$$

n : tekrarlayan polimer ünitelerinin sayısı olup interdifüzyon olayı ile ilişkilidir.

Dengeye ulaşıldığında, maksimum interdifüzyon oluşmaktadır ve eşitlik (15) buna aittir:

$$\Delta G_m = 0 \text{ bundan dolayı, } n = \frac{T\Delta S_m \sigma}{\Delta H_m \sigma} \quad (15)$$

Diğer taraftan olası maksimum interdifüzyon derecesi son eşitlikte verildiği gibidir (6).

2.2.2.3. Biyoadhezyonun kinetik kriterleri

2.2.2.3.1. A-İ bağlanma kriterleri

Yukarıda verilen termodinamik düşüncelerden uygun adhezyon için şartlar oluşturulabilmektedir. Verilen her durumda acaba adhezyon oluşuyormu sorusunun cevabı, interdifüzyon ve adsorpsiyon hızı şeklindeki kinetik parametrelerdir (6, 8).

Polimer hareketin moleküler dinamikleri adsorpsiyona ve interdifüzyona bağlanmaktadır. Bu olay ayna sıcaklık geçişi ile tayin edilmektedir. Ayna geçişi esas olarak, zayıf London-dispersive ve güçlü Van der Waals etkileşimler üzerine polimer zincir parçalarının (örneğin hidrojen köprüler) hareketliliğindeki artış ile açıklanmaktadır. Adsorpsiyon-İnterdifüzyon olayını açıklayan ayna geçişi, adhezyonda çok önemlidir (6,7, 8).

N_s , zincir parçalarının birlikte hareketi için, gevşeme zamanı (τ) yaklaşık olarak, aşağıdaki eşitlik (16)'da verildiği gibi (6).

$$\tau = 5 M_0 \frac{N_s^2}{\phi} \quad (16)$$

M_0 : Her zincir grubunun molekül ağırlığını,

N_s : Adsorpsiyon - İnterdifüzyon anında bir polimer zincirin parçalarının sayısını göstermektedir.

X_A ile adsorpsiyon dercesini tanımlarsak, eşitlik (17)'de elde edilir.

$$X_A = \frac{N_s}{N_e} \leq 1.0 \quad (17)$$

N_e : İki dolaşıklık arasındaki parçaların sayısı.

Parçaların yüzeylerarası adsorpsiyonu, zorlu dolaşıklıklardan bağımsız yürümektedir. Çünkü bu arayüzeyle sınırlı kalmaz ve parçaların arayüzeye geçiş hareketine bağlanamaz. Daha sonra iki eşitliği, birleştirdiğimizde eşitlik (18) elde edilir (6).

$$X_A = \frac{1}{N_e} \left(\frac{\tau \phi}{5 M_0} \right)^{1/2} \leq 1.0 \quad (18)$$

τ , yüzeylerarası temas zamanı olarak kullanılmaktadır. İnterdifüzyon farklı bir durumdur. Biz dolaşıklıkları hesaba katmak zorundayız. Çünkü yüzeylerarasına geçişte parça hareketi çok etkili olabilmektedir (6).

İnterdifüzyonun derecesi (X_I) tanımlandığında, eşitlik (19) elde edilmiştir.

$$X_I = \frac{N_s}{N} \leq 1 \quad (19)$$

N : Her zincir parçasının toplam sayısı

X_I , için aşağıda verilen eşitlik (20)'deki ifade kullanılmaktadır.

$$X_I = \frac{1}{N} \left(\frac{\tau \phi (2 Ne)^{2.4}}{5 M_0} \right)^{0.238} \leq 1 \quad (20)$$

X_A ve X_I karşılaştırıldığında, interdifüzyon adsorpsiyona göre zaman olarak daha yavaş yürümektedir (6).

2.2.2.4. Biyoadhezyon için gerekli moleküler özellikler

A-İ bağlanma kinetikleri, güçlü bir şekilde polimer yapısına bağlıdır. Zincir esnekliği, yan zincir etkileşimleri ve zincir dolaşıklıkları önemli faktörlerdir. Yan zincir etkileri önemle vurgulanmıştır. Örneğin, güçlü polar etkileşimler (iyonik geri itme ve iyonik köprü) dolaşıklıkların sayısını arttıracaktır. Bu arada dolaşıklıklar arasında önemli oranda parça sayısı (Ne) azalacaktır. Polar yan zincirlerin varlığı termodinamik olarak uygun moleküler adhezyon oluşturabilecektir. Yan zincir uzunluğunda adhezyona ters etki yapabilecektir. Apolar yan zincirlerin varlığında yalnızca dispersiv etkileşimler meydana gelmektedir. Yan zincir uzunluğunun 2-6 karbon atomu kadar arttırılması, polimer zincirler arasındaki ortalama uzunluğunda arttıracaktır. Bu arada hareket serbestliği de artacaktır. Bununla beraber zincir uzunluğundaki daha fazla artış, daha fazla dolaşıklıklara neden olabilecektir. Ayrıca parça başına molekül ağırlığındaki artma da önemli rol oynamaktadır (6, 7, 8).

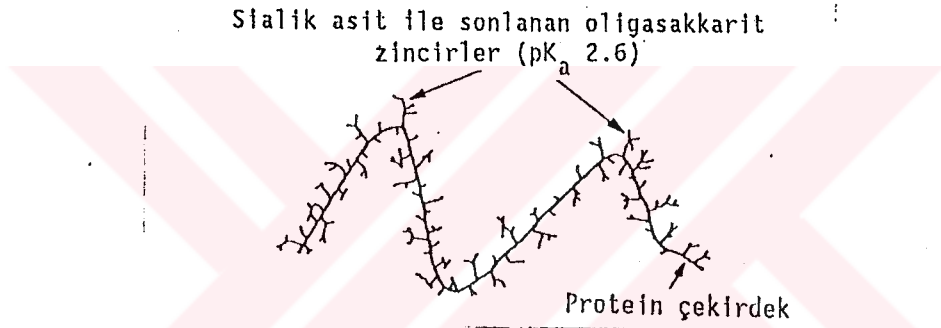
2.2.3. Mukus fizyolojisi ve patolojisi

Mukus, goblet hücrelerinden salgılanan, mukozayı kaplayan tabakadır. İnsanlarda, kulak, göz, burun, solunum yolları, gastrointestinal kanal, üreme ve boşaltım yollarında oluşturulmaktadır. Mukusun birincil işlevi, mekanik, viral, kimyasal etkilere karşı mukozayı korumak ve fizyolojik, fiziksel prosesler için yolları pürüzsüzleştirmektir. Bunun yanı sıra belli bazı salgı bölgelerinde özel işlevleri belirlenmiştir (48,49).

Mukus, yüzey epitelinde ve bunun altında uzanan müköz salgı bezlerinde yer alan goblet hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Goblet hücreleri ve submukozaal salgı bezleri genellikle seyrek bir şekilde dağılmış olmalarına karşın, bazen birleşmiş bir şekilde de bulunabilmektedir. Değişik yapılardan salgılanan mukus, kimyasal yapı açısından temelde aynı olmasına karşın, bunun salgılanması farklı etmenlere bağlıdır. Goblet hücrelerini besleyen herhangi bir sinir belirlenememiştir ve bundan dolayıdır ki mukusun salgılanması, tamamen bölgesel etmenlere bağlanmaktadır. Mukusun goblet hücrelerinde granüller şeklinde depolandığı elektron mikroskobu ile gösterilmiştir. Periferal granüller bazal şartlardaki salgılanmayı sağlamak üzere devamlı olarak hücrenin apikal kenarına göç etmektedirler. Buna karşın hücrenin merkezinde bulunan granüller, mekanik ve kimyasal uyarımlara cevap olarak salgılanmaktadır. Gastrointestinal sistemdeki goblet hücrelerinin asetilkoline karşı duyarlılığı yalnızca kriptler içindeyken gösterilmiştir. Submukozaal bezlerin, kolinerjik ve adrenerjik agonistlere cevap veren sinir donanımına sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu bezler, lokal olarak sentezlenen albumin ile immunoglobulin A içeren ve seruma benzeyen bir sıvı salgılayan mukus hücreleri ile karışmış durumdadır. Mukus hücreleri kolinerjik ve agonistlere cevap verirken, seröz hücreler kolinerjik ve agonistlere cevap vermektedir. Hastalık durumunda cevaplar birbirine karışabilmektedir (48).

Mukusun % 95'i sudur, bunun yanında vizkozluğu ve diğer belli başlı bazı özelliklerinden sorumlu ana bileşeni ise glikoproteinlerdir. İndirgenmemiş glikoprotein molekülü, 1 gramı 40 ml'lik çözelti hacmi kadar olan, küresel bir yer kaplamaktadır. Yapısı son derece esnek, gelişigüzel bir helezon şeklindedir. İndirgenmeden sonra belirlenebilen en küçük birimin yaklaşık olarak molekül ağırlığı 5×10^5 Dalton'dur. Aminoasitlerinin % 40'nı serin ve treonin oluşturduğu protein ana yapıya bağlanmış sayısız karbonhidrat zincirlerinin meydana getirdiği bu alt birim çoğu zaman belirlenebilmektedir. Hidroksi amino asitler, N-asetilgalaktosamin yolu ile O-glikozidik köprüyü meydana getirmektedir. Bu bağlantının oluşumu ile epitel glikoproteinler, yine N-bağının bulunduğu kan proteinlerinden ayırt edilmektedir. Temelde glikoproteinler, protein çekirdek ve oligosakkarit yan zincirlerden oluşmaktadır (Şekil 2.1). Protein çekirdek, uzunluğunun % 63'ünden fazlasında oligosakkarit yan zincirleri taşı-

maktadır. Kalan kısım glikoze olmayan terminal bölgeleri içermektedir. Yan zincirler, salgılanma yerine bağlı olarak sayıları 2-20 arasında değişen ve tekrarlayan galaktoz ile N-asetilglikozamin birimlerinden oluşmaktadır. Örneğin domuz mide mukusunun 14-18 karbonhidrat artığından oluştuğu bilinmektedir. Her zincirin sonunda terminal şeker olarak bir fukoz veya bir sialik asit (N-asetilnoraminik asit) bulunur. Buna ilave-ten, sülfat esterleri artıklarının zincirin ortalarında bulunduğu belirlenmiştir. Örneğin domuz mide mukusunda, N-asetilgalaktozamin -6- sülfat bulunmuştur. Sialik asit ve sülfat artıkları çoğunlukla aynı zincir içinde bulunmaktadır ve çok düşük p^H değerleri dışında, molekül üzerinde negatif bir yük oluşturmak üzere tamamen iyonize olmuş durumdadır (42, 48).



Şekil 2.1.: Müsin glikoprotein molekülünün şematik yapısı

Mukusun makromoleküler yapısına baktığımızda, alt birimleri ile beraber bir şişe fırçasına benzemektedir, fırçanın tel kısmını protein omurga, kıllarını ise karbonhidrat yani zincirler oluşturmaktadır ve protein, karbonhidrat oranı 20/80 dir. Bu alt birimin diğer ucunda uzanan ve polimerizasyon için potansiyel sağlayan glikolize olmamış omurga bölümünü unutmamak gerekmektedir. Bu alt birimlerin 20×10^6 Daltonluk bir makromolekül oluşturacak şekilde birbirlerine doğrusal olarak bağlandıkları düşünülmektedir. Bu açıklanan son yapı, büyütmenin yeterli olmaması nedeni ile hala tartışılmaktadır. Böyle büyük molekül parçaları, suyu içine hapsederek jel oluşturmaktadır ve bu hapsedilen suyun bir kısmı bağlı, bir kısmı ise serbest haldedir. Böylece küçük, yüksüz, hidrofilik moleküller serbest suya rağmen, difüze olabilirken, büyük moleküllerin difüzyonları engellenebilmektedir. Örneğin, pepsin mucus jele penetre olamamaktadır (48, 49).

Düşük yoğunluktaki mukus glikoproteinleri çözelti şeklindedir ve kritik yoğunluğa eriştiklerinde, jel oluşturmaya başlamaktadırlar. Daha yüksek yoğunluktaki glikoproteinler, karbonhidratların yan zincirlerinin iç içe geçişini sağlayarak ve esas önemli olan kovalan olmayan zayıf bağların oluşumuna öncülük etmektedir (48).

Mukus ile ilgili patolojik durumlarda, mukusun hipersekresyonu ve hiposekresyonu birlikte görülmektedir. Bu duruma güzel bir örnek, kronik bronşittir. Kuru göz bahsedilen bu olayı temsil etmektedir. Hipersekresyon durumu, bir enflamatuvar cevap ile birlikte, solunum yollarındaki ilk belirti ise bezler ve goblet hücreleri tarafından salgılanan mukusun tipindeki değişiktir. Normal mukus glikoproteinleri, eksi yüklü son grupların % 50'sini taşır ve bu oran hastalığın erken dönemlerinde artmaktadır. Bunu yüzey epitelinde bulunan goblet hücrelerinin sayısındaki artış takip etmektedir. Sonrada submukozal bezlerin boyutlarında büyüme meydana gelmektedir. Tüm bahsedilen bu olaylar genellikle solunum yolu içine mukus hipersekresyonu şeklinde son bulmaktadır. Hipersekresyonu, temizlenmeden sorumlu olan silial hücrelerin sayısındaki azalma takip etmektedir. Sonuç olarak, solunum yollarının temizliği anlamına gelen öksürük meydana gelecektir (48).

Bulgular yeteri kadar açık olmasada, öyle görülmektedir ki hastalık durumunda, diğer mukus salgılayan bölgelerde de durum aynıdır. Kistik fibrosis'li hastaların sindirim kanalındaki mukus hipersekresyonu malabsorpsiyon sendromuna neden olmaktadır. Buna benzer şekilde, yüksek düzeyde viskoelastik mukus salgılayan kadınlarda, mukus spermatozoaya sızacağından böyle kadınlar gebe kalamayabileceklerdir (48).

Son olarak, bir epitele bağlanması istenen bir madde veya yapının, mukus tabakasına yapışmış olması gerekmektedir. Bu tabaka kişinin hastalık haline bağlı olarak değişebilecektir ve yine bu tabaka taşıyıcı ilaç sistemin kendisinden de etkilenebilecektir (48).

2.2.4. Biyoadhesiv polimerler ve kopolimerler

Smart ve ark. tarafından Tablo 2.1'de görüldüğü gibi, biyo (mu-

ko)adhesiv gücüne göre, bilinen tüm biyo(muko)adhesiv polimerlerin sınıflandırılması yapılmıştır (33, 34, 37, 85).

Tablo 2.1.: Biyoadhesiv polimerlerin sınıflandırılması

Polimer	Ortalama Adhesiv Güç *	Standart Sapma	Kalitatif Biyo(muko)adhesiv Özellik
Sodyum karboksimetilselüloz	192.4	12.0	Mükemmel
Poli(akrilik asit)	185.0	10.3	
Tragacantha (Kitre zamkı)	154.4	7.5	
Poli(metilvinileter ko-maleik anhidrit)	147.7	9.7	
Poli(etilen oksit)	128.6	4.0	
Metilselüloz	128.0	2.4	
Sodyum aljinat	126.2	12.0	Başarılı
Hidroksipropilmetilselüloz	125.2	16.7	
Karaya zamkı	125.2	4.8	
Metiletiselüloz	117.4	4.2	İyi
Çözünen nişasta	117.2	3.1	
Jelatin	115.8	5.6	
Pektin	100.0	2.4	Zayıf
Poli(vinilprolidon)	97.6	3.9	
Poli(etilen glikol)	96.0	7.6	
Poli(vinil alkol)	94.8	4.4	
Poli(hidroksimetilmetakrilat)	88.4	2.3	
Hidroksipropilselüloz	87.1	13.3	

* % 100 Pektine göre

Yüksek molekül ağırlığına sahip bütün polimerler biyoadhesiv olarak denenmiş veya kullanılmıştır. Çözünen polimerlerin molekül ağırlığı dağılımı, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle tayin edilebilmektedir. (Ör, son grup analizi, koligatif özellikler, ultrasantrifüj, ışık yayılması, seyreltik çözelti halinde viskozluk ölçümü).

Doğal polimerler hariç, polimerler genellikle çapraz bağlı ajanlarla veya çapraz bağlı ajanlar olmaksızın monomerlerin polimerizasyonu ile sentezlenmektedir. Sonunda düz zincirli veya çapraz bağlı polimerler elde edilmektedir.

Biyo(muko)adhesiv makromoleküllerin, moleküler özelliklerinin tanımına göre aşağıdaki noktalar gözönünde bulundurulmalıdır:

* Hidrofilik fonksiyonel gruplar:

Biyoadhesivler genellikle hidrojen bağlar oluşturabilen, pek çok sayıda hidrofilik fonksiyonel gruplardan oluşan makromoleküler organik hidrokolloidlerdir.

* Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu, yapısı (konformasyonu):

Polimerin molekül ağırlığı 100.000 Daltonun üzerinde olunca biyoadhesiv güç artacaktır. Sarmal (helazon) konformasyon uygundur.

* Moleküler esneklik:

Polimer zincirlerin interpenetrasyonu ve dolaşıklılığı, hareketliliği ve esnekliği önemli değişkenlerdir.

Robinson ve ark. tarafından geliştirilen floresans işaretleme yöntemi ile nötral, anyonik, katyonik polimerler sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Bu yöntem de yağ tabakası hücresine piren molekülü bağlandıktan sonra polimer çözeltisi ile karıştırılıp floresans değişimi ölçülmüştür. Robinson ve ark. hücreler ile polimer arasındaki bağ gerilimi ile ilgili olan, eksimer / monomer oranını ölçerek polimerleri biyoadhesiv

özelliği bakımından değerlendirmiştir. Eksimer/monomer oranı yüksek olan polianyonların, biyoadhesiv özelliği polikatiyonlardan daha fazla bulunmuştur. Yine polianyonlardan poliakrilik asit en iyi biyoadhesiv özelliği göstermiştir. Ayrıca yüksek biyoadhesiv potansiyele sahip polimerler için eksimer/monomer oranı çok fazla önemli değildir (19, 66).

Robinson ve Park daha sonra polikarbofil grubundan, anyonik şişebilen, çapraz bağlı polimerleri sentezledikten sonra ex-vivo olarak polimerlerin biyoadhesiv özelliğini değerlendirmiştir. Tablo 2.2' de görüldüğü gibi poli (akrilik asit / divinil benzen), polikarbofil ve poliakrilik asit - 2,5 dimetil - 1,5 hegzadien'in çok yüksek biyoadhesiv özellik gösterdiği gösterilmiştir. Oysa poli (2 - hidroksi etil) metakrilat veya poli (HEMA), Amberlit 200 ve jelatinin zayıf hatta hiç biyoadhesiv özelliğinin olmadığı da saptanmıştır (19, 67).

Tablo 2.2.: Karbofil grubundan, anyonik çapraz bağlı, şişebilen polimerlerin biyoadhesif özellikleri:

Test materyali	Kopma için gerekli ağırlık (mg)	Kuvvet (dyn)	Kuvvet/Alan (dyn/cm ²)
Polikarbofil	855 ± 55	838 ± 54	1061 ± 68
Akrilik asit polimeri/ divinilbenzen	876 ± 57	858 ± 58	1086 ± 71
Metakrilik asit polimeri/ divinil benzen	306 ± 45	300 ± 44	380 ± 56
Akrilik asit polimeri/ 2,5 dimetil - 1,5 hegzadien	864 ± 56	847 ± 55	1061 ± 68
Poli (HEMA) poli (2-hidroksietil metakrilat)	30 ± 8	29 ± 8	37 ± 10
Amberlit 200 reçine taneleri	0	0	0
Çapraz bağlı jelatin mikrokapsülleri	0	0	0

Polimerlere divinil benzen ve 2,5 dimetil-1,5 heksadien çapraz bağlama ajanı olarak ilave edilmişlerdir. Hidrofobik özelliği fazla olan poli(HEMA) gibi polimerler kendi içlerinde bağlanma eğilimleri olduğundan, mukus tabakası ile olan etkileşimleri zayıf olmaktadır. Yine Amberlit ve çapraz bağlı jelatinin biyoadhesiv özelliğinin olmaması zincirin yeterince esnek olmamasına dayanmaktadır. Müsin moleküllerinin yarattığı fiziksel engel için bu esneklik gereklidir (19).

Gürsoy ve arkadaşları poliakrilik asit (PAA) ve karboksimetilselüloz (CMC) veya kitre zankı içeren tablet formülasyonları hazırlayarak burun, yanak ve vajinal mukozaya yapışma gücünü araştırmışlardır. En iyi biyoadhesiv güce sahip polimerin PAA olduğunu göstermişlerdir (23).

Mukoadesiv polimerler 2 kategoriye ayrılmışlardır (22):

1. Suda çözünen, lineer ve rastgele seçilmiş polimerlerden oluşan bileşikler,
2. Suda çözünmeyen bileşikler. Bunlar çapraz bağlı ajanlarla birleştirilmiş, şişebilen ağ yapısı oluşturan bileşiklerdir.

Bazı polimerlerin özellikleri biyoadhezyon oluşumunda önemlidir. Bu özellikler aşağıda anlatılmaktadır.

2.2.4.1. Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu, çapraz bağ yoğunluğu

Chen ve Cyr adlı araştırmacılar, polimerlerin molekül ağırlığı 100.000 ve üzerinde olduğunda biyoadhesiv gücün arttığını göstermişlerdir. Anlamlı sayılacak bir biyoadhezyon için kritik bir molekül ağırlığı istenmektedir. Sodyum karboksimetilselüloz (NaCMC)'un belirgin biyoadhezyon sağlaması için molekül ağırlığının 78.600'ü aşması gerekmektedir. Böylece makromolekülün molekül ağırlığının ve zincir uzunluğu, biyoadhezyon prosesi için önemli bir parametredir. Suda şişebilen çözünmeyen polimerlerin lineer (düz) zincirleri, çapraz bağlı ajanla birleştirilmiştir.

Buna iyi bilinen mukoadhesiv olan polikarbofil örnek verilebilir. Polikarbofil, divinil glikol ile çapraz bağlı bir poliakrilik asittir. Polikarbofilin çapraz bağ yoğunluğunun mukoadhezyonu etkilediği sanılmaktadır. Şöyle ki verilen hacim içinde poliakrilik asidin zincirlerinin gerçek sayısı ve bunların zincir parçalarının hareketliliği mukoadhezyonu etkilemektedir. Mukoadhezyon gücünün çapraz bağ yapıcı ajanın konsantrasyonundaki artış ile azaldığı bulunmuştur. Çapraz bağlanmanın yoğunluğundaki artış, difüzyon katsayısını azalttığı şeklindeki düşünce, kısmen bu olayı açıklamaktadır. Zincir parçasının esnekliği ve hareketliliği ile penetrasyon azalacaktır (22).

2.2.4.2. Yükler ve iyonizasyon

Anyonik, katyonik ve doğal polimerlerle, floresan mil tekniği kullanılarak yapılan çalışmada, biyoadhezyon için yük işareti ve dansitenin önemli elemanlar olduğu gösterilmiştir. Polianyonik polimerler, polikasyonik ve doğal polimerlere tercih edilmektedir. Biyoadhesiv gücü ve selüler toksisitesi bakımından polianyonikler daha üstün özelliklere sahiptir. Daha ilerisi, karboksil gruplar ile polianyonların beraberliği, sülfat gruplar ile polianyonların beraberliğinden daha iyidir kanısına varılmıştır (22).

2.2.4.3. Hidrofilik fonksiyonel gruplar ve hidrasyon

Biyoadhesiv polimerler genellikle çok sayıda, hidrojen bağı oluşturabilen hidrofilik fonksiyonel gruplar, karboksil, hidroksil, amid, sülfat grupları içeren makromoleküllerdir. Makromoleküler ağ yapıda bu sabit yüklerin varlığı şişme kuvveti, şişme basıncı veya bir çeşit osmotik basınç oluşturmaktadır ki bu basınç çözücüyü jel halindeki polimer içine göndermektedir. Mukoadhesiv çalışmalarda, çözeltideki iyonik kuvvet ve karşı yüklü iyonların miktarı, gözönünde bulundurulması gereken önemli parametrelerdir (22).

Ayrıca adhesiv ve substrat yüzeyi arasındaki ara yüzeyde bulunan su miktarı biyoadhezyonu etkileyen önemli bir faktördür. Mukoadhesivin hidrate olması ile, şişen jel yeterli büyüklükte porlar meydana getirerek, interpenetrasyon için tüm esnek polimer zincirleri harekete geçirmektedir (22).

2.2.4.4. Zincir parçasının hareketliliği ve ağ yapısının genişlemesi

Polimerin yeterliliği ve müsin zincirlere interpenetrasyonu eşitlik 21'deki gibi difüze olma yeteneği ile tahmin edilebilmektedir:

$$D = D_0 \cdot \exp. (-E / RT) \quad (21)$$

D_0 : Sabit bir değerdir ve sıcaklıktan bağımsızdır.

E : Difüzyon ve segment zincirlerinin hareketliliği için deneysel aktivasyon enerjisidir.

RT : Gaz sabitesi ve Kelvin derecesinin çarpımı

Difüzyon, belli sıcaklıkta, zincir parçasının hareketliliği ile artacaktır. Yine zincir parçasının hareketliliği, hidrasyon derecesi ile ve çapraz bağdaki azalmayla artabilecektir. Bu yapısal özelliklerdeki değişimler mukoadhezyona yardım etmektedir. Ayrıca uygulanan basınçtaki artış, yakın teması sağlar ve mukoadhezyon gücünün artmasına neden olmaktadır. Mukoadhezyon amacıyla kullanılan polimerler Tablo 2.3'de gösterilmektedir (22, 51).

Tablo 2.3.: Mukozal adhesiv polimerler

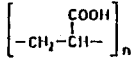
- * Hidroksi propil selüloz (HPC)
- * HPC ve poliakrilik asit kombinasyonu
- * Poliakrik asit
- * Polimetilmetakrilat
- * Na karboksimetilselüloz
- * Metilselüloz, metilhidroksietilselüloz, hidroksietilselüloz, hidroksipropilselüloz, polivinilprolidon, polivinil alkol, agar agar.
- * Hidroksipropilselüloz ve poliakrilik asit kombinasyonu ve polietilen glikol
- * Çözünmeyen çapraz bağlı poliakrilik asit polimerler (polikarbofil tipi polimerler).

Tablo 2.4'de önemli biyo(muko)adhesiv polimerlerin strüktür formülleri verilmiştir (34).

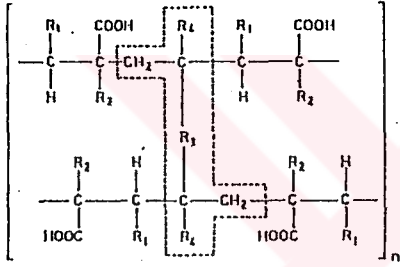
Tablo 2.4.: Önemli biyo(muko)adhesiv polimerler

Poliakrilik asit
deriveleri

Poliakrilik asit

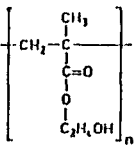


Polikarbofil



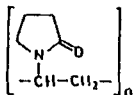
Polimer	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	H	H	-CHOHCHOH-	H
2	H	H	(p)-C ₂ H ₄	H
3	H	CH ₃	-CHOHCHOH-	H
4	H	CH ₃	(p)-C ₂ H ₄	H
5	H	-CH ₂ COOH	-CHOHCHOH-	H
6	COOH	H	-CHOHCHOH-	H
7	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
8	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃

Poli (hidroksietil) metakrilat



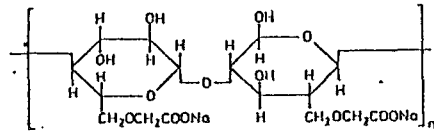
Diğerleri

Polivinilprolidon

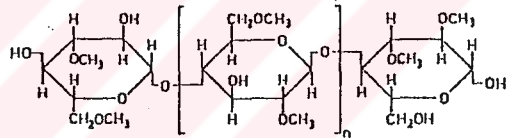


Selüloz ve diğer şeker
deriveleri

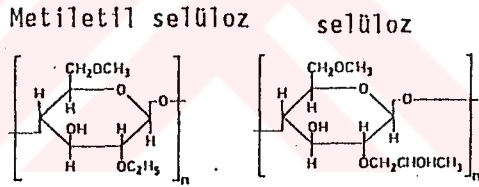
Sodyum-karboksimetil selüloz



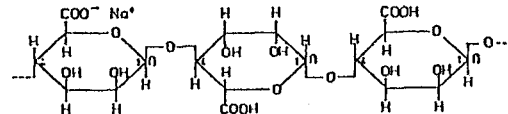
Metil selüloz



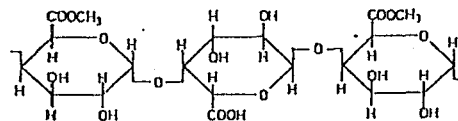
Hidroksipropilmetil selüloz



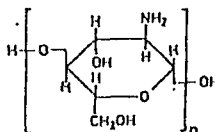
Sodyum alginat



Pektin



Kitosan



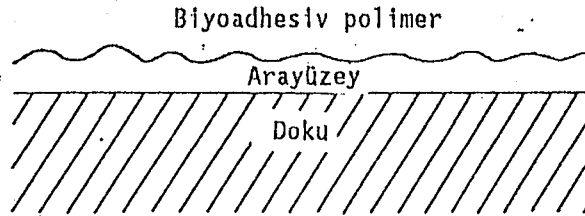
2.2.5. Biyoadhezyon mekanizması ve teorileri

Biyoadhezyon, iki biyolojik yapı arasında meydana gelen ve yüzeylerarası kuvvetlerin etkileşmesi olayıdır. Biyoadhesiv sistemler diş hekimliğinde, ortopedide, oftalmolojide ve cerrahi uygulamalarda kullanılmıştır. Son yıllarda da biyoadhesivlerin, kontrollü ilaç salıveren sistemlerde kullanımı yaygınlaşmıştır. Sentetik polimerler, hidrokolloidler veya bunların karışımının bir biyolojik yüzeyle (özellikle bir yumuşak doku ile) adhezyonuna ait olayların esasları araştırılmıştır. Biyoadhezyona ait mekanistik ve yapısal kavramlar üzerinde durularak yeni moleküler teoriler geliştirilmiştir (55).

2.2.5.1. Biyoadhezyon mekanizmaları

A. Biyoadhesiv arayüzey

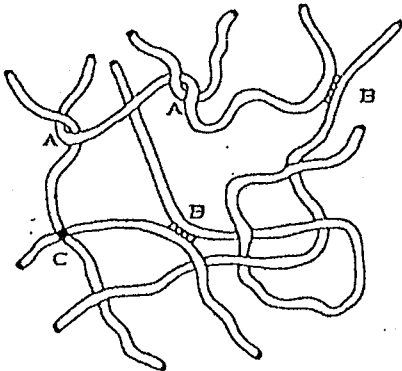
Bir polimer ve yumuşak doku arasındaki adhesiv bağların oluşumu, güçlü biyoadhesiv polimer yüzeyi ile doğal dokunun ilk tabakası ve adhesivle doku arasındaki yüzeylerarası tabakanın birbirleriyle karşılıklı etkileşmelerine bağlıdır (Şekil 2.2) (55).



Şekil 2.2.: Bir yumuşak doku ile temas halindeki biyoadhesiv sistemin basit geometrisi

Son yıllarda, biyoadhezyon kavramının esasları üzerinde detaylı bilgiler verilmektedir. Bağların oluşumu hakkında özel mekanizmalar ve yeni teoriler geliştirilmektedir.

Mukus, 5-200 μ m. arasında değişen, ortalama 80 μ m. kalınlığında, epitel yüzeyi kaplayan, viskoz bir sıvıdır. Mukus tabakasının anabilesenleri, glikoproteinler veya müsinler, inorganik tuzlar, proteinler, lipidler, mukopolisakkaritler olup, bileşimide onun asıl kaynağına bağlıdır. Müsinin bileşimi aynı zamanda patolojik şartlara da bağlıdır ve müsinlerin anormal dokular tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Bu tümörler tarafından salgılanan müsinler farklı histokimyasal özelliklere sahiptir. Bu konu özellikle kanserli dokulara kontrollü salıveren sistemlerin hedeflendirilmesinde önemlidir. Müköz glikoproteinler, kovalan olarak bağlanmış yan zincirler ile protein çekidekten oluşmaktadır. Glikoproteinler yaklaşık olarak % 20 protein ve % 80 şeker içermektedir ve molekül ağırlığı 2×10^6 Daltondur. Yaklaşık % 25 oranındaki polipeptit temel yapıdır, kalanı yoğun bir şekilde glikolize olmuştur ve bu bölgelerin konformasyonu oldukça farklıdır. Dallanmış oligosakkaritler, o-glikozidik bağlarla serin ve treonin aminoasit bileşenlerine bağlanmışdır. Şeker kalıntılarının sayısı 2-20 arasında değişmektedir, ortalama değer ise 8'dir. Her karbonhidrat zinciri bir sialik asit grubunda sonlanmaktadır. pK_a değeri 2.6'ya eşittir ve yine bu karbonhidrat zincir bazende L-fukoz grubu ile sonlanmaktadır. Bu arada müsin molekül, pH değerinin 2.6'dan büyük olması için, özellikle anyonik polielektrolit gibi davranmaktadır. Müköz jel, birincil (disülfid bağları) veya ikinci bağlar (elektrostatik ve hidrofobik etkileşmeler) ile bir arada tutulmaktadır. Şekil (2.3), mukusun glikoproteinik makro moleküler yapısını göstermektedir (19, 55).



- A. Fiziksel engelleri (dolaşıklıkları) kapsayan olası birleşme yerleri
- B. Moleküler birleşmeler
- C. Kimyasal çapraz bağlar

Şekil 2.3.: Mukus ağın çapraz bağlı yapısının şematik görünümü

Kimyasal ve fiziksel etkileşmeler:

Dokulara polimerlerin adhezyonu birincil iyonik veya kovalan kimyasal bağlar 1., ikincil kimyasal bağlar 2., fiziksel veya mekanik bağlar 3., ile gerçekleşmektedir (55).

Birincil kimyasal bağlar, substrat ile adhesiv maddenin fonksiyonel gruplarının kimyasal reaksiyonu sonucu meydana gelmektedir. Yarı kalıcı adhesiv bağ gücünün bir kaç dakika ile, bir kaç saat içinde sonlanması gerekmektedir (55).

İkincil kimyasal bağlar, biyoadhesiv bağ oluşumuna yardım eden Van der Waals etkileşmeler veya hidrojen bağları şeklindedir. Van der Waals kuvvetler şöyle sınıflandırılabilir (55):

1. Debye kuvvetleri; sürekli dipol - indüklenmiş dipol etkileşmelere bağlı kuvvetler,
2. Keesom kuvvetleri; sürekli dipol - dipol etkileşmelere bağlı kuvvetler,
3. London kuvvetleri; indüklenmiş dipol-indüklenmiş dipol etkileşmelere bağlı kuvvetlerdir.

Hidrojen bağlar biyoadhezyonda önemlidir. Hidrojen bağları oluşturan hidrofilik fonksiyonel gruplar, hidroksil gruplar (-OH), karboksil gruplar (-COOH) sülfat grupları (-SO₄H), aminogruplar (-NH₂) ve diğerleri şeklindedir. Fiziksel veya mekanik bağlar, dokunun yarıklarının içine adhesiv maddenin alınması ile oluşmaktadır. Bu yüzden substratın pürüzlü oluşu, biyoadhezyonda önemli bir faktör olarak görülmektedir (2, 55).

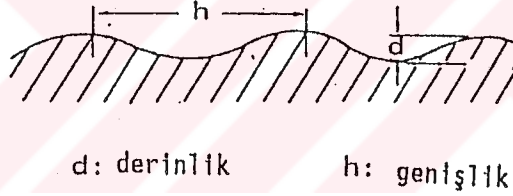
Biyoadhezyon mekanizmasının oluşum basamakları şu şekilde özetlenebilir (19):

- a. Çok Yakın Temas: Reseptör doku ve biyoadhesiv arasında çok yakın temas oluşmalıdır. Bu yakın temas biyoadhezyon yüzeyinin iyi ıslanması veya biyoadhesivin şişmesiyle sağlanmaktadır.

- b. Interpenetrasyon: Temas sağlandıktan sonra, doku yüzeyindeki yarıkların içine biyoadhesiv maddenin penetrasyonu meydana gelmektedir.
- c. Kimyasal Etkileşmeler: Son olarak, mukusun tamamının biyoadhesiv zincirlerin içine girmesi ile zayıf kimyasal bağlar oluşacaktır.

2.2.5.1.1. Çok yakın temas

Biyoadhesiv madde uygulandığı bölgede, dokunun yarıklarına penetre olmaktadır. Bundan dolayı doku yüzeyinin şekli veya kabalığı (pürüzlülüğü) biyoadhezyon için önemli faktördür. Pürüzlü yüzeyin, maksimum derinliği (d) ve maksimum genişliği (h) değerlerinin önceden belirlenmesi gerekmektedir (Şekil 2.4) (19).



Şekil 2.4.: Yumuşak dokunun yüzey kabalığı (pürüzlülüğü)

Adhesiv amaçlar için yüzey çok fazla pürüzlü olmamalıdır. Bu d/h değerinin 1/20'den küçük olması önerilmektedir. Bu arada viskozite ve ıslanma gücü biyoadhezyonun gerçekleştirilmesinde çok büyük önem taşımaktadır (19).

A. Islanma:

Islanma teorisine göre, sıvının yayılma katsayısı S_b , doku substratı t, gastrik bölge g, olmak üzere aşağıdaki eşitlik (22) ile verilebilmektedir (19):

$$S_{b/g} = \gamma_{gt} - \gamma_{bt} - \gamma_{bg} \quad (22)$$

$S_{b/g}$: Sıvının yayılma katsayısı

γ_{gt} : Gastrik içerik ve doku arasındaki yüzey gerilimi

γ_{bt} : Biyoadhesiv madde ve doku arasındaki yüzey gerilimi

γ_{bg} : Biyoadhesiv madde ve gastrik içerik arasındaki yüzey gerilimi

Yayılma katsayısının pozitif olması beklenmektedir, çünkü iyi ıs-
lanma başarılı bir biyoadhezyon sağlayacaktır (2).

B. Şişme:

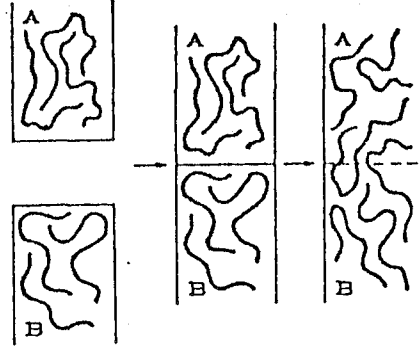
Biyoadhezyon mekanizmasında katı madde için, suyun rolü başlan-
gıçta önemlidir. Chen ve Cyr adlı araştırmacılar maksimum adhezyon için
olması gereken su içeriğini saptamışlardır. Gerçekten kolloid hidrasyonu
ve moleküllerin birbirlerine dolaşmaları, bükülme veya gevşemesi sonucun-
da yeni bağlar oluşacaktır. Su molekülleri olası fonksiyonel grup etki-
leşmelerine karşı, koruyucu çift tabaka olarak görev yapmaktadır. Zincir
içi ve zincirlerarası birleşmelerdeki kopmalar ve makromoleküllerin hare-
ketliliği, su moleküllerinin varlığı ile artmaktadır. Ayrıca yüzey yarık-
larından penetrasyonda suyun varlığı ile kolaylaşmaktadır (19).

Ayrıca Robert ve arkadaşları şişmenin etken maddenin çözünürlüğü-
nün bir fonksiyonu olduğunu savunmuşlardır. Buna bağlı adhesiv mikroküre
partiküllerinden salıverilmenin kinetik davranışını incelemişlerdir (76).

2.2.5.1.2. Interpenetrasyon

Biyoadhesiv polimerden zincirlerin interpenetrasyonu Voyutskii
tarafından ortaya atılan teoriye benzetilmektedir. Şekil 2.5'de görüldüğü
gibi zincirlerin interpenetrasyonu boyunca, biyoadhesiv moleküller ve

glikoproteinik ağ arasında çok yakın temas meydana gelmektedir. Daha sonra biyoadhesiv polimer zincirlerinin, konsantrasyon gradyanına bağlı, belli hızda ve çapraz bağlı mukus ağa doğru penetrasyonu gerçekleşmektedir (19).



Şekil 2.5.: Mukus (B) ile, polimerin (A) biyoadhezyon boyunca zincir interpenetrasyonunun moleküler modelinin şematik görünümü

Biyoadhezyon süresi için, karakteristik zamanın tayin edilmesi mümkün olabilmektedir (Eşitlik 23) (19):

$$t = \frac{l^2}{D_b} \quad (23)$$

l : İnterpenetrasyon derinliği

D_b : Mukusa doğru biyoadhesiv maddenin difüzyonuna ait katsayı

2.2.5.1.3. Kimyasal etkileşmeler

Adhezyon bağları birincil veya ikincil tiptedir. Birincil kimyasal bağlar kovalan yapıya sahiptir. Bunların kuvvetli oluşu biyoadhezyonda istenmeyen sürekli bağların meydana gelmesine neden olmaktadır. İkincil kimyasal bağlar, farklı çekim kuvvetine sahip bir grubu kapsamaktadır. Bunlar elektrostatik kuvvetler, Van der Waals kuvvetler, hidrojen bağı ve hidrofobik bağlardır. Elektrostatik çekimler, farklı yüklü mole-

küller arasındaki "Coulomb" kuvvetlerine bağlıdır. Van der Waals kuvvetler yüksüz moleküller arasındaki tüm etkileşimlerdir. Bunların oluşumu 3 farklı etkiye bağlanmaktadır (19, 45).

1. Polar (veya Keesom) kuvvetler,
2. İndüksiyon (veya Debye) kuvvetler,
3. Dispersiyon (veya London) kuvvetler şeklindedir.

Polar kuvvetler, iki molekülde sürekli dipollerin uyumu ile ortaya çıkmaktadır. İndüksiyon kuvvetleri, diğer molekülde bir sürekli dipolden doğmaktadır. Dispersiyon kuvvetleri polar olmayan moleküllerin etrafında yük dağılımındaki ani değişimlerden meydana gelmektedir. Hidrojen bağları ve bunun yanında sulu çözeltilerde polar olmayan grupların birbirleriyle birleşmelerinden meydana gelen hidrofobik bağlar, ikincil kimyasal bağların kapsamına girmektedir ve bunların biyoadhezyonda çok önemli rolü yoktur (19, 45).

2.2.5.1.4. Biyoadhezyondan sonra yüzey ayrılması

Adhesiv bağ kuvveti nedeni ile, adhezyondan sonra iki yüzeyin ayrılma güçlüğünü ifade eden teori, kırılma teorisidir. Kırılma kuvveti (σ), biyoadhesiv bağ kuvvetine eşit olup, aşağıda verilen eşitlik (24) ile hesaplanabilmektedir.

$$\sigma = \sqrt{\frac{E \epsilon}{L}} \quad (24)$$

E : Esnekliğin Young's modülü

ϵ : Kırılma enerjisi,

L : İki yüzeyin ayrılmasında kritik çatlak (yarık) uzunluğu.

Böylece maddenin sertliği (esneklik modülü), biyoadhezyonun ölçülmesinde kullanılmaktadır (19).

2.2.5.1.5. Kırılma ve interpenetrasyon

Peppas, biyoadhezyonda kimyasal etkileşme teorisi ve fonksiyonel polimer grupları (poliakrilik asit) ve mukusta polimer zincirlerin interpenetrasyonu teorisini göstermiştir. Bunun ötesinde dinamik analiz yöntemi ile polimer zincirlerinin gevşeme zamanı tayin edilmiştir, bu yöntem polimerin biyoadhesiv davranışının en iyi göstergesidir (19).

2.2.5.2. Biyoadhezyon teorileri

Polimer - polimer adhezyonunun teorik çerçevesi, biyolojik yüzeyle, polimerik maddenin biyoadhezyonunun tanımlanmasında kullanılmaktadır. Biyoadhezyonun tanımlanmasında geçerli olan uygun teoriler: elektronik, adsorpsiyon, ıslanma, difüzyon ve kırılma teorileridir (55).

2.2.5.2.1. Elektronik teori

Derjaguin ve Smilga tarafından kurulan bu teori, biyoadhesiv yüzeyler arasında elektrik yüklü çift tabakanın oluşumuna neden olan ve farklı elektronik yapılardan oluşan, biyoadhesiv polimer ve glikoprotei-
nik ağıın teması ile meydana gelen olası elektron transferi şeklinde tanımlanmaktadır. Derjaguin ve arkadaşları tarafından biyoadhezyonun elektrostatik ve moleküler bileşenleri ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Mukoadhesiv polimer ve müsün glikoproteinleri farklı elektronik yapılara sahiptir. Temas meydana geldiğinde uygun şekilde elektron transferi oluşmaktadır. Elektron transferi, adhezyonu takiben adhesiv yüzeyler arasında elektriksel çift tabakanın oluşumuna neden olacaktır. Buarada, adhesiv / müsün ara yüzeyi kondansatör olarak davranmaktadır. Yakın teması takiben iki yüzey yüklenecektir. Adhesiv ve müsün ayrıldığında da yük boşalmaktadır (22, 55, 68).

2.2.5.2.2. Adsorpsiyon teorisi

Adsorpsiyon teorisine göre, biyoadhesiv sistemler Van der Waals, hidrojen bağları ve ilgili kuvvetler nedeni ile dokuya yapışmaktadırlar. Bu teori en iyi Kinloch ve Huntsberger tarafından incelenmiştir. Bu teo-
rinin bir başka tanımı, ikincil kuvvetler olarak bilinen bir grup etki-
leşmelerin temeline dayanan, biyolojik doku ile adhesivlerin bağlanması-
dır. Yüksüz moleküllerin çekim kuvvetlerinin hepsi Van der Waals kuvvet-
leridir. Bu çekim kuvvetleri 3 etki ile ortaya çıkmaktadır. a) Polar veya
Keesom kuvvetler, iki molekülde sürekli dipollere yönelme ile ortaya çık-
maktadır. b) İndüksiyon veya London kuvvetleri, indüklenmiş dipol veya
sürekli dipol etkileşimi ile meydana gelmektedir. c) Dispersiyon veya
London kuvvetleri, polar olmayan moleküllerin etrafında yük dağılımındaki
değişmelerden ortaya çıkmaktadır. Hidrojen bağları, iki polar olmayan mo-
lekül arasında ve su moleküllerine eğilime bağlı oluşmaktadır. Bazen de
iyonize karboksil gruplar ile yüzeyler arasında hidrojen bağları meydana
gelmektedir (22, 55).

2.2.5.2.3. Islanma teorisi

Güçlü adhesiv bağın geliştirilmesi için çok yakın temas gerekli-
dir. Bu teo-
rinin anlaşılabilmesi için, ıslanma dengesinin ve mukus ile
aday biyoadhesiv maddenin dinamik davranışı araştırılmalıdır. Sıvı biyo-
adhesiv maddelerin bazı önemli özellikleri (Sharpe-Schonhorn kriteri): 1)
0 veya 0'a yakın temas açısı, 2) göreceli düşük viskozite, 3) çok yakın
temas'dır (55).

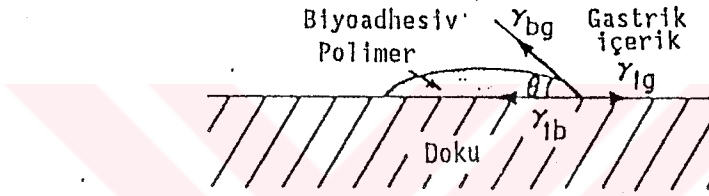
Bir biyoadhesiv kontrollü salıveren sistem (b) ile doku (t) ara-
sındaki spesifik adhezyon işi (W_{bt}), iki yüzey geriliminin toplamına eşit
(γ_b, γ_t) ve yüzeylerarası gerilimden (γ_{bt}) daha küçük olduğu Dupre
eşitliği (25) ile açıklanmıştır (55).

$$W_{bt} = \gamma_b + \gamma_t - \gamma_{bt} \quad (25)$$

Bu arada yüzeylerarası enerjiler iki yüzeyin teması ve adhesiv güçten sorumludur. Yayılma katsayısı [$S_{b/g}$] statik durumda, olası adhesiv davranışı göstermektedir (Şekil 2.6). Buna ait eşitlik (22) ise daha önce Bölüm 2.2.5.1.1'de verildiği şekildedir.

$$S_{b/g} = \gamma_{gt} - \gamma_{bt} - \gamma_{bg} \quad (22)$$

Biyoadhesiv maddenin kendiliğinden dokuya yapışmasında yayılma katsayısı pozitif olabilecektir (55).



Şekil 2.6.: Yumuşak doku üzerine bir sıvı biyoadhesiv formülasyonun yayılması

Good ve Girifalco yüzeylerarası gerilimin, γ_{bt} hesaplanmasında bir ilişki bulmuşlardır ve bunu biyoadhesiv sistemlere uygulamışlardır. γ_{bt} yüzeylerarası gerilim, eşitlik (26)'daki gibi olup (55):

$$\gamma_{bt} = \gamma_b + \gamma_t - 2 \phi (\gamma_b \gamma_t)^{1/2} \quad (26)$$

ϕ parametre değeri sabit bir değerdir. İyi bilindiği gibi yüzeylerarası gerilimi γ , dispersiyon (d) ve polar (p) bileşenler ile beraber eşitlik (27) ile ifade edebiliriz (55):

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^p \quad (27)$$

Böylece yüzeylerarası gerilimler γ_{bt} , γ_{bg} ve γ_{gt} aşağıda eşitlik (28, 29, 30)'da verildiği gibidir:

$$\gamma_{bt} = [(\gamma_b^d)^{1/2} - (\gamma_t^d)^{1/2}]^2 + [(\gamma_b^p)^{1/2} - (\gamma_t^p)^{1/2}]^2 \quad (28)$$

$$\gamma_{bg} = [(\gamma_{bd})^{1/2} - (\gamma_{gd})^{1/2}]^2 + [(\gamma_{bp})^{1/2} - (\gamma_{gp})^{1/2}]^2 \quad (29)$$

$$\gamma_{gt} = [(\gamma_{gd})^{1/2} - (\gamma_{td})^{1/2}]^2 + [(\gamma_{gp})^{1/2} - (\gamma_{tp})^{1/2}]^2 \quad (30)$$

İki tane karışmayan polimerin yüzeylerarası özellikleri Helfand ve Tagami tarafından çalışılmıştır. Bu araştırmacılar, yüzeylerarası gerilimi (γ_{bt}) , $\chi^{1/2}$ ye göre ayarlamışlardır. Burada eşitlik (31)'de verilen polimer-polimer Flory etkileşim parametresidir (55).

$$\gamma_{bt} \sim \chi^{1/2} \quad (31)$$

Böylece faktörünün düşük değeri, biyoadhesiv polimerin ve mukus glikoproteinlerinin yapısal benzerliklerine uymaktadır, buda adhezyon işinde yüksek değer elde edilmesine neden olmaktadır (55).

2.2.5.2.4. Difüzyon teorisi

Bu teori Voyutskii tarafından ilk olarak tartışılmıştır. Difüzyon teorisi, yeterli derinlikte substrat (müsin) ve mukoadhesiv polimerin interpenetrasyonu ve yarı geçirgen adhesiv bağın yaratılmasını tanımlamaktadır. Yeterli mukoadhezyonun sağlanmasında penetrasyonun tam derinliği bilinmelidir. Bununla birlikte, ortalama difüzyon yolunun uzunluğu s , eşitlik (32) ile tahmin edilebilmektedir (22, 41, 68).

$$s = (2 t D)^{1/2} \quad (32)$$

D: Difüzyon katsayısı

Difüzyon katsayısı, polimerin molekül ağırlığına bağlı bulunmuştur. Ayrıca çapraz bağ yoğunluğundaki artış ile belirgin şekilde difüzyon katsayısı azalmaktadır. İnterdifüzyonun kontrolünde mukus glikoprotein molekülleri ve mukoadhesiv polimerin zincir uzunluğu, hareketliliği ve esnekliği önemli parametreler olarak gösterilmektedir. Polimer ve mukus zincirlerinin interpenetrasyonu, zincirlerin yeterli derin tabaka oluş-

turmasına neden olmaktadır. İnterpenetrasyonun anlaşılmasında Prager, Tirrell, de Gennes, Mikos ve Peppas tarafından çalışmalar yapılmaktadır (55).

Zincir interpenetrasyonu boyunca, polimer molekülleri ve glikoproteirik ağ yapıda zincirlerin asılı durması yakın temas ile meydana gelmektedir. Konsantrasyon gradyanına ve polimerin difüzyon katsayısına bağılı olarak biyoadhesiv polimer zincirleri, çapraz bağılı ağ yapıya doğru penetre olmaktadır. Polimerin mukusun glikoproteirik ağ yapısına doğru difüzyonunda, difüzyon katsayısının tipik değeri $10^{-10} - 10^{-16} \text{ cm}^2/\text{s}$ arasında değişebileceği, Peppas ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Glikoproteinlerin çapraz bağılı gevşek ağ yapıya doğru düzenli difüzyonu ve uzun polimer zincirlerin biyoadhesiv yüzeylerarasına geçişi aynı araştırmacılar tarafından gözden geçirilmektedir (55).

Bunun dışında topolojik özellikler (üç boyutlu cisimlerin bazı durumlarda değişmeyen özellikleri) dışında, mukusun biyoadhesiv ortamda çözünürlüğünün iyi olması adhezyonun gerçekleştirilmesinde istenmektedir (55).

Peppas ve arkadaşları difüzyon olayında, glikoproteinlerin konsantrasyonunun, mukus ağında iki birleşme arasındaki molekül ağırlığının, çapraz bağı oranının ve mukusun yapısının etkili parametreler olduğunu göstermişlerdir (Eşitlik 33) (19):

$$\frac{D_{in}}{D_{iw}} = kc_m^{-1/3} \bar{M}_j \exp - \left[\frac{k' r_j^2}{\left(\frac{1}{c_m} - \bar{v} \right)} \right] \quad (33)$$

D_{in} : Etken maddenin mukus ağına doğru difüzyon katsayısı,

D_{iw} : Suda difüzyon katsayısı,

c_m : Mukusta glikoprotein konsantrasyonu,

\bar{M}_j : Mukusta iki birleşme arasındaki ortalama molekül ağırlığı,

r_i : Etken madde difüzyonunda moleküler yarıçap,

\bar{v} : Glikoproteininin spesifik hacmi,

k, k' : Sabiteler.

Mukus tabakasına doğru difüzyonda, etken maddenin fiziko-kimyasal özellikleri de önemlidir. Bunlar molekül ağırlığı, molekül yükü, hidrojen bağlarının oluşabilmesi ve yine bu bağların hidrate olma oranıdır. Çok fazla etken madde özellikle antibiyotikler mukusla çok fazla etkileşebilmektedir (19).

Ayrıca kontrollü salıveren sistemlerde konvansiyonel (klasik) difüzyon tanımının kullanımının tam anlamıyla mümkün olmadığını bazı teorileri ile açıklayan Wesselingh adlı araştırmacı, adhesiv sistemler içinde aynı düşüncesini vurgulamaktadır. Bu araştırmacıya göre Fick kanunu, difüzyonu tanımlamada yeterli değildir. Maxwell-Stefan eşitliğinin, çok komponentli difüzyon olaylarını açıklamada gözönünde bulundurulması gerektiğini ileri sürmüştür (99).

2.2.5.2.5. Kırılma teorisi

Biyoadhezyonun kırılma teorisi, adhesiv bağ kuvveti ile ilişkili olarak, adhezyondan sonra iki yüzeyin ayrılma güçlüğüünün ifadesidir. Son zamanlarda bu olgunun analiz edilmesinde yeni bir yol teklif edilmiştir. Ponchel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mekanik (tensile) yaklaşım kullanılmıştır. Kırılma modeli, polimerin ve glikoproteinlerin yapısal özelliklerinin bir fonksiyonu olarak kırılma enerjisini ifade etmektedir. Mikos ve Peppas adlı araştırmacılar polimerin kırılma özellikleri ve kırılma enerjisi üzerine zincir dolaşıklıklarını araştırarak tahmini bir model geliştirmişlerdir. Polimerin molekül ağırlığı ile kırılma gücü ve kırılma enerjisinin değişiminde teorik yaklaşımlar, deneysel ölçümlerle en iyi şekilde anlaşılabilmiştir (55).

Gerilim kırılma gücü σ_F , biyoadhesiv bağ gücüne eşittir ve aşağıdaki eşitlik (34) ile hesaplanabilmektedir. E: Young esneklik modülü, G_F : kırılma enerjisi, L: iki yüzeyin ayrılmasında yarık uzunluğudur.

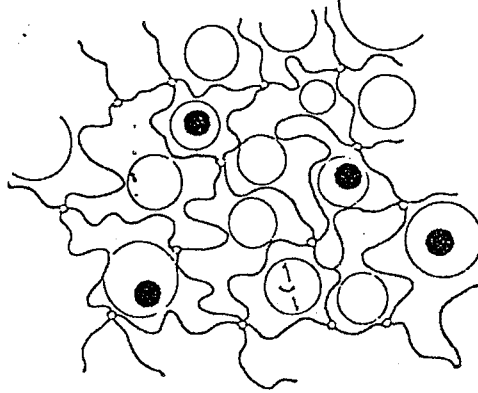
$$\sigma_F = \left(\frac{2 E G_F}{\pi L} \right)^{1/2} \quad (34)$$

Böylece maddenin kabalığı (ör, elastik modülü) biyoadhezyonun ölçülmesinde kullanılmıştır. Bu teorilerin daha ileri analizi Peppas ve Buri, Mikos ve Peppas, Duchene ve arkadaşları, Robinson ve arkadaşları tarafından yapılmaktadır (55).

2.2.5.3. Biyoadhezyonda yeni difüzyon modelleri ve ölçü kavramları

2.2.5.3.1. Biyoadhezyonun ölçü kavramları

Ölçü analizi polimer olgusunun gösteriminde göreceli yeni yaklaşımlardandır. Ölçü kavramları, polimerlere difüzyon yolu ile geçiş ve yapı arasındaki ilişkinin anlaşılmasında kullanılmıştır. Şekil 2.7'de bir polimer jelden katı maddenin difüzyonu için etkili alan ve birbirleriyle bağlantılı kısımların ortalama büyüklüğü gösterilmiştir (55).



Şekil 2.7.: Bir polimer jelden bir katı maddenin difüze olduğu etkili alan (Koyu renkli daireler katı maddeyi, açık renkli halkalar etkili difüzyon alanını göstermektedir).

Ayrıca Gennes adlı araştırmacı tarafından kuruluş olan, su karcılığı (Blob) modeli, polimerin şişme derecesinin hesaplanmasında kulla-

nılmaktadır. Bir polimer ve müsin jel arasında biyoadhesiv bağ oluşumu, polimer difüzyonu ve gevşemesinin ölçüsüne ait kavramlar kullanılarak açıklanmıştır. Daha sonra arayüzeyde makromoleküllerin interpenetrasyonu ve iki biyomateryal arasında köprülerin oluşumu ile bağ oluşumunun tamamlandığı ileri sürülmüştür (55).

Adhezyon, temas süresinde, kırılma enerjisi $G_F(t)$ terimi ile tanımlanır. Kırılma enerjisi $G_F(t)$, birim alan başına düşen etkili polimer çapraz zincir sayısı $[N_{eff}(t)]$ ile orantılıdır (Eşitlik 35):

$$G_F(t) \sim N_{eff}(t) \quad (35)$$

N_{eff} değeri, polimerin yapısal özelliklerinin bir fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır. Son zamanlarda, ölçü kavramları kullanılarak biyoadhezyonun detaylı analizi yapılmıştır (55).

Polimer zincirin polimerizasyon derecesinin (N), dolaşıklıkların (N_e) polimerizasyon derecesinden daha büyük olduğu gözlenmiştir. Zincir bir tüpe hapsedilmiştir. Tüp çapı (ξ) dolaşıklıkların arasındaki mesh büyüklüğüne eşittir ve tüp uzunluğu $L_t(N)$ olup, g_t dolaşıklıklar arasındaki monomerlerin sayısıdır. Aradaki bağıntı aşağıdaki eşitlik (36) ile verilmiştir.

$$L_t(N) = \left(\frac{N}{g_t}\right) \xi_t \quad (36)$$

Orijinal tüpün bir parçasının kırılması ile polimer zincirin difüzyonu meydana gelir, yeni oluşan tüpün uzunluğu $L_t(n)$ olup, zincir parçalarının polimerizasyon derecesi eşitlik (37)'de gösterildiği gibidir (55).

$$L_t(n) = \left(\frac{n}{g_t}\right) \xi_t \quad (37)$$

t zamanında yeni tüpün uzunluğu, eşitlik (38)'de verilmiştir.

$$L_t(n) = (2 D_t t)^{1/2} \quad (38)$$

D_t , tüp difüzyon katsayısı aşağıdaki eşitlik (39)'da tanımlanmıştır.

$$D_t = D_b \left(\frac{g_b}{N} \right) \quad (39)$$

D_b , su kabarcığı (blob) difüzyon katsayısı ve g_b , her su kabarcığı başına monomerlerin sayısıdır. Böylece yeni eşitlik (40) elde edilmiştir.

$$L_t(n) \cong g_b^{1/2} D_b^{1/2} \bar{N}^{1/2} t^{1/2} \quad (40)$$

Yeni tüpün hacmi, eşitlik (41)'de verildiği şekildedir.

$$V_t(n) \cong L_t(n) \xi t^2 \quad (41)$$

İki polimerik madde temas ettirildiğinde, makromoleküler zincirler arayüzeye penetre olmaya başlar. İnterpenetrasyon kalınlığı (d) hesaplandığında, eşitlik (42) elde edilmiştir (55).

$$d \cong \xi_t \left(\frac{n}{g_t} \right)^{1/2} \cong g_b^{1/4} \xi_t^{1/2} D_b^{1/4} \bar{N}^{1/4} t^{1/4} \quad (42)$$

Tüplerin toplam sayısı $N_{tot}(t)$ olup, t zamanında, birim arayüze-ye geçiş aşağıdaki eşitlik (43)'de verilmiştir, (55):

$$N_{tot}(t) \cong \phi_e d \quad (43)$$

ϕ_e parametresi, tüp uçlarının hacim fraksiyonudur ve v_2 , polimer hacim fraksiyonu ile ilişkilidir. N polimer zincirlerinin polimerizasyon derecesidir. (Eşitlik 44) (55).

$$\phi_e = \frac{v_2 \phi_f}{N} \quad (44)$$

ϕ_f , polimer ağ içinde tutulan serbest zincirlerin hacim fraksiyonudur. Çapraz bağlı olmayan polimerlerin ϕ_f değeri 1'dir. Tüplerin

fraksiyon hacmi ϕ_t olup, $N_{(tot)}$ terimi arayüze geçiş ile tanımlanmaktadır (Eşitlik 45) (55).

$$\phi_t \cong \frac{N_{tot}(t) V_t(n)}{d} \quad (45)$$

Bu arada her birim arayüz başına tüp sayısı, t zamanında N_{eff} değerine eşittir (Eşitlik 46) (55).

$$N_{eff}(t) \cong \frac{\phi_t}{\xi_t^2} \quad (46)$$

N_{eff} , N_{tot} oranı çapraz tüp sayısı $v(t)$ 'nin ara yüze geçişi, eşitlik (47)'de verilmiştir.

$$v(t) = \frac{N_{eff}(t)}{N_{tot}(t)} = \left(\frac{n}{g_t}\right)^{1/2} \quad (47)$$

Etkin çapraz zincir sayısı, eşitlik (48)'de verilmiştir (55).

$$N_{eff}(t) \cong v^2 \phi_f g_b^{1/2} D_b^{1/2} N^{-3/2} t^{1/2} \quad (48)$$

Polimer zincirlerin tüp boyunca difüze olma zamanı, son gevşeme zamanı τ_r ile eşitlik (49)'da tanımlanmıştır (55).

$$\tau_r = \frac{L_t^2(N)}{2 D_t} \quad (49)$$

Bu eşitlik modifiye edildiğinde eşitlik (50) elde edilmiştir (55):

$$\tau_r \cong g_b^{-1} g_t^{-2} D_b^{-1} N^3 \quad (50)$$

Temas zamanının da τ_r , polimer zincirleri ve arayüzde çapraz tüp sayısının maksimum denge değeri eşitlik (51)'de gösterildiği gibidir (55).

$$N_{\text{eff}}(\tau_r) \cong \nu_2 \phi_f g_{t-1} \xi_t \quad (51)$$

$N_{\text{eff}}(t)$ parametresi, $N_{\text{eff}}(\tau_r)$ değerinin bir fonksiyonu olarak yazılabilmekte ve son olarak eşitlik (52) elde edilmektedir (55).

$$\frac{N_{\text{eff}}(t)}{N_{\text{eff}}(\tau_r)} = \left(\frac{t}{\tau_r}\right)^{1/2} \quad (t \leq \tau_r) \quad (52)$$

2.2.6. Biyoadhezyon test yöntemleri

Adhezyon yine kısaca iki yüzeyin yüzeylararası kuvvetlerle birarada tutulduğu durum olup, yapışan yüzeylerin biri yada ikisi biyolojik tabiatlı ise adhezyon "biyoadhezyon" olarak tanımlanmıştır. Ayrıca biyolojik bir materyalle etkileşebilen ve uzun bir zaman periyodu süresince onunla bir arada kalabilen bir maddeye "biyoadhesiv madde" adı verilmektedir (65).

Pek çok biyoadhezyon olayı vardır. Biyoadhesivler ve biyoadhezyon, kolaylık bakımından biyoadhezyon mekanizmalarından çok, doğal olayların incelenmesi esas alınarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 biyoadhezyon suni maddeler olmaksızın, biyolojik nesnelere arasında meydana gelen adhezyon olarak tanımlanmaktadır. Hücre birleşmesi, hücrelerin biraraya toplanması Tip 1 biyoadhezyonun en iyi örnekleridir. Tip 2 biyoadhezyon, suni substratlara biyolojik materyallerin adhezyonunu göstermektedir. Tip 2 adhezyona örnek olarak, kabuklu deniz hayvanlarının metallere, tahtalara ve diğer değişik sentetik materyale yapışması verilebilmektedir. Son olarak Tip 3 biyoadhezyon biyolojik substratlara suni maddelerin adhezyonudur. Bizim çalıştığımız adhezyon Tip 3 biyoadhezyondur (65).

Tip 3 biyoadhesivler oldukça uzun bir zaman farklı isimlerle kullanılmışlardır. Doku boşluklarını doldurmak veya birleştirmek için kullanılan dikişlere ilaveten veya bunların yerine kullanılan doku adhesivleri, klinik adhesivler, biyolojik zamlar, tıbbi polimer adhesivleri gibi

pek çok kimyasal adhesivler bulunmaktadır. Bazı sentetik ve doğal polimerler de deri adhesivleri, dental adhesivler ve mukoadhesivler olarak kullanılmaktadır (65).

Biyolojik adhesivler non toksiktir, gerekirse parçalanabilir özelliktedir ve aynı zamanda dayanıklıdır. Bunların benzerleri ve daha iyileri yapılmaya çalışılmaktadır. Yeni bir biyoadhesivin geliştirilmesinde ve bunun uygulanabilir olmasında, özellikle biyoadhesivin kullanım gereksiniminin çok iyi bilinmesi, bunun yanısıra biyoadhezyon mekanizmasının çok iyi anlaşılması şart koşulmaktadır. Biyoadhezyon mekanizmasının tam olarak kavranması ise yeni aday maddelerin biyoadhesiv performansının en iyi şekilde değerlendirilmesi ile anlaşılmaya başlanacaktır. Böylece biyoadhesiv özelliklerin değerlendirilmesi, yeni biyoadhesivlerin geliştirilmesine temel teşkil etmektedir. Biyoadhesivlerin yenilerinin tasarımı için ve yine biyoadhesivlerin biyoadhezyon performansının test edilebilmesi için biyoadhezyon yöntemleri ve parametreleri tanımlanmalıdır (65).

2.2.6.1. Biyoadhesiv özelliklerin değerlendirilmesi

2.2.6.1.1. Biyoadhezyon değerlendirme yöntemleri

Fiziksel yapıları ve biyolojik substratları farklı olduğundan biyoadhesivlerin özelliklerinin değerlendirilmesi çok kompleks ve çeşitlidir. Bir biyoadhezyon testinde, biyoadhesivin kendisi, biyolojik substratlar ve diğer deneysel şartlar dahil, pek çok komponentin özellikleri test edilmektedir. Yanlız eğer testin şartları ve deneysel işlemler sabit tutulabilirse, biyoadhesivlerin özelliklerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması mümkün olabilecektir. Biyoadhezyon testi, biyoadhesivin belli özelliğini ölçer. Biyoadhesivin gerçek in-vivo performansı, birbirleriyle bağlantılı pekçok değişik özelliklere bağlıdır. Biyoadhesiv madde

in-vivo teste tabi tutulabilmektedir. Ancak aynı şartların taklid edilmesi oldukça zordur. Buna rağmen bazı in-vivo test yöntemlerinin gerçek biyoadhesiv performansı daha iyi gösterebileceği tahmin edilmektedir (65).

2.2.6.2. Standart test yöntemleri

Biyoadhesivlerin bazı özelliklerinin ölçülmesinde birkaç tane farklı test metodu kullanılmıştır. Her araştırmacının kendi test yöntemlerini kullanma eğilimi olduğu gözlenmiştir. Biyoadhesivlerin bazı özelliklerinin ölçülmesinde özellikle tasarımılanan test yöntemleri yoktur. Ayrıca standart test yöntemlerinin eksikliği araştırmacılar arasında kargaşa yaratmaktadır. Farklı laboratuvarlarda oluşturulan datalarda karşılaştırılmaz ve böylece açıklanan test değerleri gerçek anlamda transfer edilemez. Araştırmacılar arasında iletişim kurulabilmesi için standart test yöntemlerinin tasarımılanması bir gereksinim olmasına karşın, bu gereksinimin tamamlanması zaman alacaktır. Şimdilik deneysel verilerin toplanması ve değişik test yöntemlerinin çalışılmasından başka çare yoktur (65).

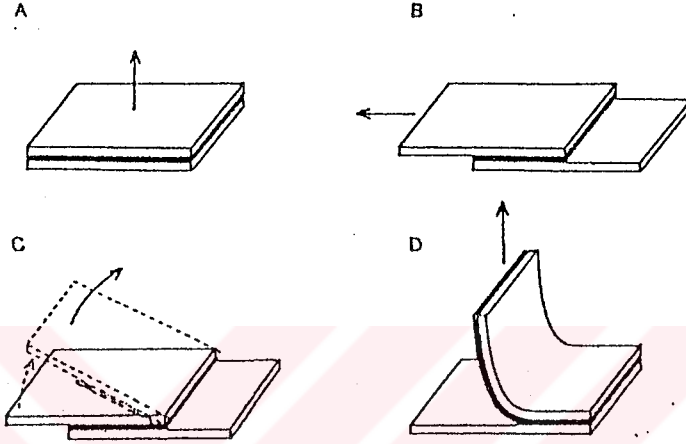
2.2.6.3. Biyoadhesiv özelliklerin ölçülmesi

Biyoadhesiv performans, adhezyon kuvveti, adhezyon sayısı, adhezyon süresi gibi değişik parametrelerle değerlendirilmektedir (65).

2.2.6.3.1. Adhezyon kuvveti:

Bir biyoadhesivin mekanik özelliklerinin ölçülmesi, biyoadhesiv performansın miktarının belirlenmesinde en doğru yol olarak gösterilmektedir (65).

Biyoadhesiv birleşmelerin kuvvetinin ölçülmesinde kullanılan 3 tip iç direnç vardır: Bunlar Şekil 2.8'de görüldüğü gibi gerilme, kesme veya soyma direncidir. Bunlar popüler olanlarıdır, diğerleri ile karşılaştırıldığında çabuk ve basit olarak yapılabilir. Bunlar diğer zayıf ölçüm yöntemlerinin kullanımının kısıtlanmasına da neden olmaktadır (65).



Şekil 2.8.: Gerilme (A), Kesme (B), Soyma (C ve D) yöntemleri ile adhesiv bağ gücünün test edilmesi

Gerilme yükünde kuvvetler, birleşme yüzeyine diktir, kesme yükünde ise, birleşme yüzeyine paraleldir. Her iki durumda da kuvvet birleşme yüzeyi üzerine tekdüze olarak yayılmaktadır. Soyma testi mekanik adhesivlik özelliğinden çok soyma kuvvetlerine karşı koyma yeteneğini ölçmektedir (65).

2.2.6.3.2. Adhezyon sayısı

Biyoadhesiv madde çok küçük partiküllerden oluşmuşsa, adhezyon kuvvetinin ölçülmesinde gerilme, kesme veya soyma (tensile, shear, peel) testlerinin kullanılması oldukça zordur. Bu durumda adhesiv özelliklerin ölçülmesinde adhezyon sayısı kullanılmaktadır. Adhezyon sayısı N_a ; belli kopma kuvvetinin uygulanmasından sonra kalan partiküllerin sayısı N ile, test yüzeyinde orijinal olarak bulunan partiküllerin sayısı N_0 arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Adhezyon sayısı, genellikle eşitlik (53)'deki gibi yüzde olarak ifade edilmektedir (65).

$$N_a = (N / N_0) / 100 \quad (53)$$

Adhesiv kuvvet, adhezyon sayısı ile değerlendirilmektedir. Kopma kuvveti, adhezyon kuvvetine zıt, fakat sayısal olarak eşittir. Adhezyon sayısının kullanımı, değişik biyoadhesiv partiküllerin özelliklerini karşılaştırma ve değerlendirmede yeterli olabilmektedir (65).

2.2.6.3.3. Süreklilik

Biyoadhesivlerin en önemli özelliği, istenen zaman periyodunda biyoadhezyon performansının yeterli ve sürekli oluşudur. Biyoadhesivin sürekliliği en son parametre olmaktadır. Süreklilik yalnız başına adhesiv kuvvete bağlı değildir, diğer bazı faktörlerde sürekliliği etkileyebilecektir. Bu faktörlerin tanımlanması ve tayin edilmesi gereklidir. Biyoadhesivlerin sürekliliği, biyoadhesiv doku birleşmelerinde deneysel şartlar değiştirilerek değerlendirilmektedir. Örneğin, pH değişimi, sıcaklık, iyonik kuvvet, su içeriği gibi. Chen ve Cyr adlı araştırmacılar kurdukları bir sistem yardımı ile in - vitro olarak intraoral bandajların adhezyon sürekliliğini ölçmüşlerdir. "Orahesive^R" bandaj için adhezyon süresi in-vitro testte 4-25 dakikadır. Gerçek klinik şartlarda, bu değer 6-24 saattir (65).

Park K., ve Park H., adlı araştırmacılar in-vitro, ex-vivo ve in-vivo test yöntemlerini derlemiştir. Bilinen test yöntemleri özellikle, biyoadhesiv doku sistemleri için standart test metodları değildir. Bu yöntemler diğer uygulamalar için modifiye edilebilmektedir. Tip 3 biyoadhezyon ile ilgili bu test yöntemleri, dişeti, deri veya gastrointestinal mukus tabakası gibi biyolojik substratlara sentetik maddelerin adhezyonunu değerlendirmektedir (65).

I. Biyoadhezyonun in-vivo ve ex-vivo olarak değerlendirilmesi (61, 65):

A. Kalitatif değerlendirme (Nitel değerlendirme)

1. İntraoral bandajlar
2. Mukozal adhesiv merhem

B. Kantitatif değerlendirme (Nicel değerlendirme)**1. Tensile (Gerilme Direnci) testi**

- a. Doku adhesivleri
- b. Diğe ait adhesivler

2. Peel (Soyma) Testi

- a. İnaoral bandajlar
- b. Protez deriler

C. Dolaylı değerlendirme**II. Biyoadhezyon gúcünün in-vitro değerlendirilmesi****A. Tensile (Gerilme direnci) testi**

1. Doku adhesivleri
2. Gastrik adhesivler
3. İnaoküler lensler
4. İnaoral tabletler
5. Dental adhesivler

B. Kesme Testi

1. Özefagusa ait adhesivler
2. Mukoadhesivler
3. Gastrik adhesivler
4. Dental adhesivler

C. Biyolojik olmayan substratlarla in-vitro biyoadhezyon testi

1. İnaoral bandajlar
2. Gastrik adhesivler

III. Diğer in-vitro biyoadhezyon test yöntemleri

- A. Adhezyon ağırlığı yöntemi
- B. Floresans işaretleme metodu (Robinson Yöntemi)
- C. Akış kanalı yöntemi
- D. Düşen sıvı film yöntemi
- E. Kolloidal altın-müsin konjugat çifti yöntemi

Biyoadhesivler ve Tip 3 biyoadhezyon üzerine çalışmalar yeni de ğildir. Sadece son zamanlarda, her nasılsa kontrollü ilaç taşınmasında biyoadhesivlerin kullanımı kavramı gelişmiştir. Biyoadhesivlerin de ğerlendirilmesi araştırmaları erken dönemlerindedir. Evrensel test yöntemlerinin henüz bulunmayışı ise biyoadhezyon mekanizmasının az anlaşılır olmasına neden olmaktadır. Mükemmel test yöntemlerinin olmamasına karşın, eski bilinen test yöntemleri modifiye edilmeye çalışılmaktadır. Sonunda en uygun test yöntemi bulunacaktır (65).

2.2.6.4. Mukus ile polimerin biyoadhesiv bağlanma kuvvetini tayin etmek üzere kullanılan deneysel yöntemler

Uygun polimerin seçimi, bunların adhesiv özelliklerinin sistematik olarak tayin edilmesinde, deneysel yöntemler geliştirilmiştir. Bu deneysel yöntemler in-vitro, in-situ (veya ex-vivo) ve in-vivo olarak sınıflandırılmıştır (65).

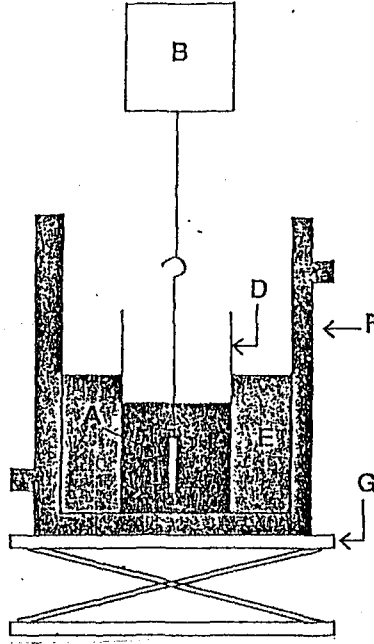
İn-situ veya ex-vivo yöntemler biyoadhesiv bağ kuvvetinin analizinde en çok istenen yöntemlerdir. Bu yöntemlerden bazıları, bağ gücünün mutlak de ğerini tayin etmek üzere kullanılırken di ğerleri adhesiv özelliklere göre polimerlerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Tüm durumlarda kullanılan doku veya mukus hayvanlardan elde edilerek kullanılabilir. Genellikle saf müsin çözeltisi tercih edilmektedir (65).

2.2.6.4.1. In-vitro biyoadhezyon tayininde kullanılan test yöntemleri

A. Kellaway yöntemi:

Biyoadhesivliği ölçmek için Smart ve Kellaway'ın geliştirdikleri yöntem, "Wilhelmy tablası" yüzey gerilimi ölçme aletinin modifiye edilmiş şeklidir. Şekil 2.9'da görülen alet, cam tabak (A), mikroterazi (B), dilüe müsün çözeltisini (C) taşıyan bir kap (D) ve bu kabın oturtulduğu su banyosu (E) ve sabit sıcaklık kaynağından (F) oluşmaktadır. Tüm sistem bir platforma (G) yerleştirilmiştir. 11 mm genişlikte asılı duran mikroterazi ve cam bir tabaktan oluşan alet, derinliği 33 mm, iç çapı 20 mm olan, 5 ml hacimdeki ufak bir cam şişe içinde mukus örneğini içermektedir. Bu cam şişe 20°C'deki su banyosunda oturtulmuştur. Sistem dakika da 1 mm hızla aşağı yukarı mekanik olarak hareket edebilen platforma yerleştirilmiştir. Platform, mukus (veya model jel) cam tabağa penetre oluncaya kadar yükseltilmektedir. Tabak 7 dakika mukus ile temas ettirilir. Tabak mukustan ayrıldığında maksimum kuvvet, mikroterazi yardımıyla kaydedilmektedir. Böylece mukus ile polimer arasındaki adhesiv kuvvet de tayin edilmektedir (19, 37, 69).

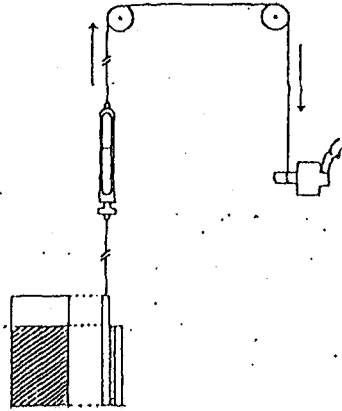
Bu yöntem nispeten ucuz ve hızlı olduğundan avantajlıdır. Biyoadhesiv kuvvetin hesaplanmasındaki matematiksel ifade oldukça basittir. Ayrıca deneyler farklı konsantrasyonlarda ve pH'larda yapılabilmektedir. Bu sırada değişik çözeltiler ile müsün çözeltisi kolayca yer değiştirebilmektedir. Bu yöntemin dezavantajlarından biri, kapiler kuvvetlerin deneysel ölçümlerde etkili olmasıdır. Ayrıca son zamanlarda Peppas adlı araştırmacı ise yöntemin matematiksel analizinin komplike olduğunu savunmaktadır (37, 69).



Şekil 2.9.: Kellaway yönteminde kullanılan aletin şematik görünümü

B. Biyoadhesiv merhemler için geliştirilen yöntem

Oral mukozaya uygulanan merhemlerin adhesivliğinin ölçülmesinde Nagai ve arkadaşları tarafından basit bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 2.10). Sistem 0.3 - 0.4 mm kalınlığında merhem içeren 2.5 x 5 cm'lik cam tabaktan oluşmaktadır. 140 cm/dak hızla başka bir cam tabak merhem üzerinde kaydırılarak, kesme kuvveti ölçülmektedir (19).

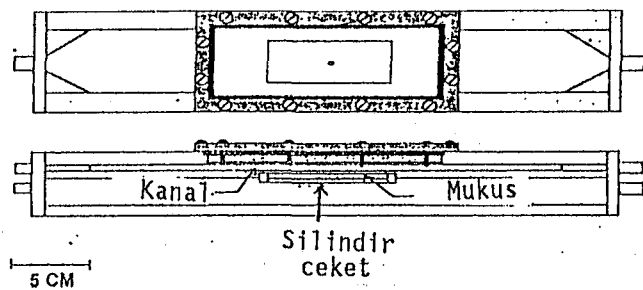


Şekil 2.10.: Nagai ve arkadaşları tarafından merhemlerin adhesivliğini ölçmek için geliştirilen aletin şematik görünümü

C. Akış kanalı yöntemi

İlginç bir başka yöntem ise Purdue ve Geneva üniversiteleri arasında işbirliği sonucu meydana getirilmiştir. Sistem daha çok gastrointestinal kanalda uygulanan biyoadhesiv sistemin mukoza üzerindeki gerçek davranışını taklit etmektedir. Bu sistemi geliştiren araştırmacılar Peppas ve Mikos, bu yöntemin kontrollü salıveren uygulamalar için kullanılan adhesiv polimerleri, diğer yöntemlerden daha hassas ve doğru bir şekilde değerlendirebildiğini ileri sürmektedirler (19).

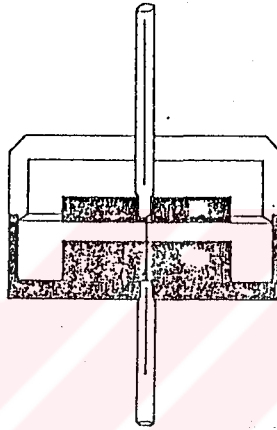
Şekil 2.11'de alet gösterilmiştir. Kanal 29.9 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 0.4 cm yüksekliğindedir ve bir termostat yardımıyla sıcaklığı ayarlanmıştır. Ayrıca kanal saydam bir materyalle donatılmıştır. İçindeki cam boruya jel veya doğal mucus doldurulmuştur. Sistem, gaz veya viskoelastik bir sıvı kaynağı ile birleştirilmiştir. Daha sonra kanal optik bir mikroskop üzerine yerleştirilmiştir. Bilinen ağırlıkta tek bir küresel polimer partikül, mucus yüzeyi üzerine yerleştirilmiş ve bu amaçla da "Pasteur pipeti" kullanılmıştır. Hızlı kamera ile partiküllerin hareketi izlenmiştir, hareketin tipi (yuvarlanma, kaydırma, atlama) saptanmıştır. Partikül ile mucus arasındaki adhesiv kuvvet, partikülü koparmak için gerekli dönme momenti ve hidrodinamik kuvvet ile hesaplanmaktadır. Ayrıca kopma zamanı da tayin edilmektedir. Bu yöntem kullanılarak mukoza ile 200 μ m. çapında katı polimerik mikropartiküllerin arasındaki adhesiv kuvvetler tayin edilebilmiştir (19, 54, 65, 69).



Şekil 2.11.: Akış kanalı yönteminde kullanılan aletin şematik görünümü

D. Gurny ve arkadaşlarının geliştirdiği biyoadhezyon yöntemi

Gurny ve arkadaşları, sublingual (veya bukkal) kontrollü salıveren sistemler için, adhesiv bağ gücünün ölçümünde bir yöntem geliştirmişlerdir. Şekil 2.12'de görülen sistem, özel bir hücre ve Instron aletinden oluşmuştur. Instron aleti, dikey kollara uygun hücreler yardımıyla birleştirilerek sistem modifiye edilmiştir. Adhesiv diskler hücrelerin arasına yerleştirilmiştir. 0.1 mm/dakika hızda diskler çekilerek, gerilme/burulma eğrileri kaydedilmiştir. Ölçülen adhesiv kuvvet, maksimum elastik modülün bir fonksiyonudur (19, 69).



Şekil 2.12.: Gurny ve arkadaşlarının kullandığı modifiye hücrelerin şematik görünümü

E. Robinson yöntemi I

Robinson ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu yöntem, biyoadhesiv kuvvetin tayininde dolaylı floresan tekniğidir. Bu testte konjuktival epitel hücreler, mukus yerine kullanılmıştır. Hücreler piren ve floresein izotiyosiyanat ile işaretlendikten sonra biyoadhesiv polimer çözeltileri ile karıştırılmıştır. Eksimerler, uyarılmış ve uyarılmamış moleküllerden oluşan kompleks moleküllerdir. Eksimer/monomer oranı kolayca ölçülebilmektedir ve bu oran adhesiv bağ kuvveti ile ilişkilidir (19, 66, 69).

Kültüre alınmış, insan konjuktivasının epitel hücrelerinin süspansiyonu, hücre membranının yağ tabakasına yerleştirilen ve floresan veren, yağda çözünen bir maddeye ilave edilmektedir. Bunlara polimerin ilave edilmesinden sonra hücre membranı ile bağlanma meydana gelmektedir ve

polimerle bağlanmayla orantılı olarak hücre membranında değişmeler olmaktadır. Hücre membranında meydana gelen değişmelerde, floresansın değişimine neden olacaktır. Işıyla uyarılan piren molekülün reaksiyona girmesiyle uyarılmamış monomer komplekse dönüşecek ve eksimer oluşacaktır. Eksimerin verdiği floresan, monomerin verdiği floresandan kolayca ayırt edilmektedir (19, 66, 69).

Eksimer oluşumu difüzyon kontrollü bir işlemdir. Monomeri (M) ve eksimeri (E) harfi ile gösterirsek, monomerin eksimere dönüşümü difüzyon katsayısı ile ilişkilidir. Böylece E/M oranı, polimerin mukozaya bağlanması ile azalacaktır. Bu azalma miktarı $[\Delta (E/M)]$ aşağıda görülmektedir (19).

$$\Delta (E/M) = (E/M)_{\text{kontrol}} - (E/M)_{\text{mukozaya bağlanan}}$$

Ölçülen $\Delta (E/M)$ oranı kantitatif olarak polimerin biyoadhesiv yeteneğinin karşılaştırılmasında uygun bir parametredir. Robinson tarafından bu $\Delta (E/M)$ oranı P_y değeri olarak verilmektedir. Yukarıda bahsedilen yöntem kullanılarak $\Delta (E/M)$ veya P_y değerinin ölçümü yapılabilmektedir. Yine bu değerlere bakılarak, pek çok sayıda polimer, biyoadhesiv özelliğine göre sınıflandırılmaktadır. Nötral, anyonik, katyonik polimerlerin bu şekilde sınıflandırılması hiç de kolay olmamıştır. Bununla beraber Robinson, toksisite ve biyoadhesivlik açısından polimerleri karşılaştırmış ve polikatyonlardan çok polianyonların daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir. Polianyonlar arasında, poliakrilik asit en iyi biyoadhesiv özelliği göstermektedir. Nötral polimerlerden biride jelatin olup, (E/M) değeri düşüktür. Bu da jelatinin biyoadhesiv özelliğinin düşük olmasının kanıtıdır. Ancak biyoadhesiv potansiyeli fazla olan polimerler için $\Delta (E/M)$ oranı veya P_y değeri çok fazla önemli değildir (19, 66).

Moleküler etkileşim esasına dayalı bu adhesiv bağ gücünü tayin yönteminin avantajı, doğru ve hassas sonuçlar vermesidir. Dezevantajı ise, Park ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır. Buna göre eksimer/monomer oranı biyoadhezyona katkıda bulunan tüm kuvvetleri temsil edemebilmektedir. Ayrıca bu yöntem, mukus üzerinde kontrollü salıveren biyoadhesiv sistemlerin biyoadhezyonunu taklit eden bir yöntem değildir (4, 19, 69).

F. İn-vitro çalışmalarda kullanılan yapay biyolojik ortam

Smart ve Kellaway domuz barsağından elde edilen saf mukus örneğini homojenize edip, mukus preparatı hazırlamışlardır. Mukus örneğini eşit miktarda distile su ile karıştırıp, santrifüje etmişlerdir (19).

Suni tükrük Fujiyama adlı araştırmacı tarafından tanımlanmıştır.

Bu içerik (19):

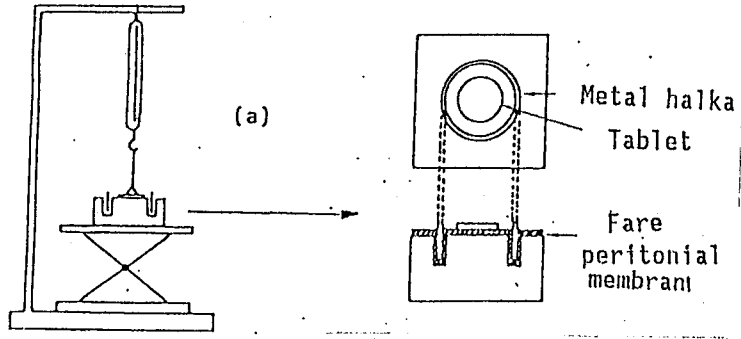
Na ₂ S	0.0008 g
Mg ₂ P ₂ O ₇	0.0008 g
Müsin	2.0000 g
Na ₂ HPO ₄	0.3000 g
Ca Cl ₂	0.3000 g
KCl	0.2000 g
Na Cl	0.2000 g
Distile su ... q.s.	500 ml

2.2.6.4.2. Ex-vivo biyoadhezyon tayininde kullanılan test yöntemleri

A. İnsülinin katı dozaj şeklinin biyoadhesivliğini ölçen

Ex-vivo yöntem

Nagai adlı araştırmacı tarafından oral mukozada, insülinin katı dozaj şeklinin adhesivliğini ölçmek amacıyla bir alet geliştirilmiştir (Şekil 2.13). İnsülin içeren adhesiv praperat, 10 dakika boyunca fare peritonuna ait membranla birleştirilmiş ve daha sonra yaylı terazi ile bükerek koparılmıştır. Bu şekilde adhesiv bağ gücü ölçülmüştür (19).

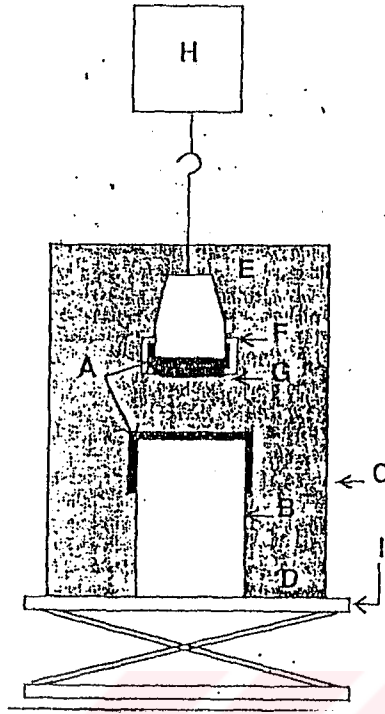


Şekil 2.13.: Nagai ve arkadaşları tarafından geliştirilen, ex-vivo biyoadhezyon tayininde kullanılan sistemin şematik görünümü

B. Robinson yöntemi II

Robinson ve arkadaşları Nagai'nin yukarıda bahsedilen yöntemine benzer şekilde, tavşan mide mukozasını kullanarak bir sistem daha geliştirmiştir (Şekil 2.14). Tavşan mide mukozası taze olarak kesildikten sonra polimer ile temas ettirilmiştir. Polimerin mukustan ayrılması için gerekli kuvvet ölçülmüştür. Bu yöntemde göre, doku parçası (mukoza) (A), cam ufak bir şişenin (B) üzerine, bu cam şişede başka bir kaba (C) uygun şekilde yerleştirilmelidir. Bu kap, USP'de belirtilen ve mide sıvısını taklit eden bir sıvı (D) içermektedir. Dokunun diğer kısmında kauçuk tıpa (E) yer almaktadır. Kauçuk tıpa, ortası delik bir şişe kapağı (F) ile tespit edilmiştir. Bir kaç mg hidrate olmuş polimer (G) kauçuk tıpanın üzerindeki doku yüzeyine yayılmış durumdadır. Bu sistem tıpa aracılığı ile bir teraziye (H) asılmıştır. Daha sonra, mukustan polimeri kopartmak üzere ve mukus ile polimerin teması tamamen kesilinceye kadar artan sabit bir hızda (10 mg/sn) kuvvet uygulanmıştır. Bu çalışmada polimer ile mukusun birbiriyle temas süresi 1 dakikadır. Bu yöntemde adhesiv ve kohesiv kuvvetlerin her ikisinde ölçümlerde etkili olmaktadır (19, 28, 69).

Robinson'un II. yönteminin bir değişik örneğinde, du Noüy gerilim ölçme aleti kullanılmıştır ve bu yöntemde Robert ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada biyoadhesiv polimer mukus membran ile 30 saniye kadar temas ettirilmiştir. Mukus ile polimerin ayrıldığı andaki gerilme kuvveti ölçülmüştür (69).



Şekil 2.14.: Robinson ve Ch'ng adlı araştırmacılar tarafından geliştirilen bu ex-vivo biyoadhezyon yönteminde kullanılan aletin şematik görünümü

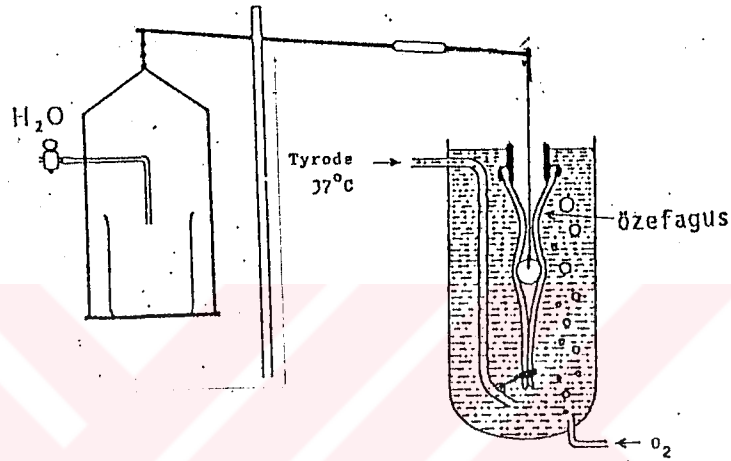
C. Özefagusa adhezyonu ölçen Ex-vivo yöntem

Marvola ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu sistem, değişik dozaj şekillerinin özefagusa adhezyonunu ölçmektedir. Ayrıca bir çok oral dozaj şeklinin özefagusa adhezyonun özefajit ve ülserasyona neden olduğu bulunmuştur. Bu sistem yardımıyla çeşitli formda (şeker kaplama, film kaplama, sert jelatin kapsül) katı oral dozaj şekillerinin özefagusa adhezyonu incelenmiştir (19, 65).

Bu sistem yukarıdada bahsedildiği gibi sadece özefagusa özel katı dozaj şekilleri için tasarlanmıştır (Şekil 2.15). Sistemde 2 farklı banyo bulunmaktadır. Her ikisinde de domuz özefagusu ve bu özefagusu beslemek üzere 37°C lik oksijenle havalandırılan Tyrode çözeltisi kullanılmaktadır. Birinci banyo 60 ml hacme sahip olup, özefagus bir ucu açık bir tüpe konmuştur. İkinci banyonun hacmi 200 ml olup, özefagus iki ucu açık bir tüpe yerleştirilmiştir. Sistem bir terazi ile birleştirilmiştir. Katı dozaj şekli özefagusa yerleştirildikten sonra

denge tablasının ters tarafındaki yük artışı ile kopma meydana gelmektedir. Bu yöntem kullanılarak plasebo tableti domuz özefagusundan koparmak için gerekli kuvvet $0.24-0.26 \text{ N/cm}^2$, potasyum klorür tabletler için $0.056 - 0.075 \text{ N/cm}^2$, sert jelatin kapsüller için ise bu değer $0.36 - 0.40 \text{ N/cm}^2$ arasında bulunmuştur (4, 19).

Bu konuda AL-Dujaili ve arkadaşlarının (1), Swisher ve arkadaşlarının (86) yaptığı araştırmalarda bilinmektedir.



Şekil 2.15.: Marvola ve arkadaşları tarafından özefagusu özel geliştirilen ve ex-vivo biyoadhezyon ölçümünde kullanılan aletin şematik görünümü

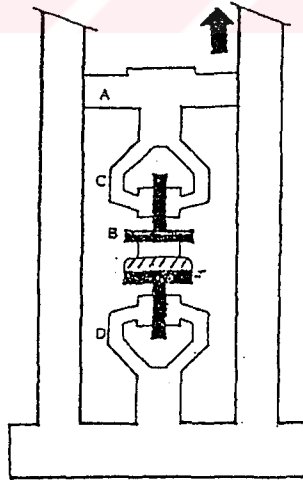
D. Tensile (gerilme direnci) yöntemi

Bu teknik Ponchel ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, tensile (gerilme direnci ölçme) aleti esas alınmıştır. Klasik gerilme deneylerinin bir modifikasyonu silindir metal destekler yardımıyla oluşturulmuştur. Bu silindir destekler, en üstte haç şeklindeki kol ve alt tabana yerleştirilmiştir. Mukus ile kaplı biyolojik materyal alt bölüme, adhesiv materyal üst bölüme yerleştirilmektedir. Bunlar genellikle sabit bir kuvvetle (0.5 N) bir arada tutulmaktadır. 10 dakika temas ettirildikten sonra, sabit çekme hızı tamamen ayrılma meydana gelinceye kadar tatbik edilmektedir. Adhezyon işi, kuvvet uzama eğrisinin altında kalan alandan hesaplanabilmektedir (65, 70, 72).

Ponchel ve arkadaşları tarafından geliştirilen alet şekil 2.16'da görüldüğü gibidir. A ile gösterilen dikey pozisyondaki mobil (hareketli)

haç şeklindeki bölüm, makas köprü yapı ile donatılmıştır. C ile tanımlanan pnömatik kıskaç (mengene), B ile tanımlanan üniteyi taşımaktadır. Pnömatik kıskaç, hava basıncı ile çalışan veya içerisinde sıkıştırılmış hava bulunan kısımdır. 2. kıskaç (mengene) D ile tanımlanmıştır ve aşağıdan itibaren ilk standa (ayağa) direk olarak birleştirilmiştir. Bu sistem % 60 relatif nem ve 25°C'lik klima düzeni olan bir odada yer almaktadır. Tablet ve mukoza siyanoakrilat tip yapıştırıcı ile 12 mm çapında, bakır silindirik taşıyıcılara yapıştırılmaktadır. Mukozayı taşıyan kısım alt kıskaçta, tableti taşıyan kısım üst kıskaçta tutturulmaktadır. Bu amaçla tablet ve mukoza yüzeyi tamamen paralel olarak yerleştirilmelidir. 15 μ l tampon çözelti mukoza yüzeyine yayılmaktadır. Haç şeklindeki parça aşağı indirilerek, tablet ve mukoza temas ettirilir ve 10 dakika sonunda, üst bölüm sabit hızla (5 mm/dakika) yükseltilmektedir. Kopma kuvveti, yukarıda bahsedildiği şekilde iki yüzeyin tamamen birbirinden ayrılmasının fonksiyonu olarak kaydedilmektedir. Adhezyon işi, kopma-uzama için uygulanan kuvvet ve eğri altında kalan alan ile hesaplanmaktadır. (40, 69, 70, 71).

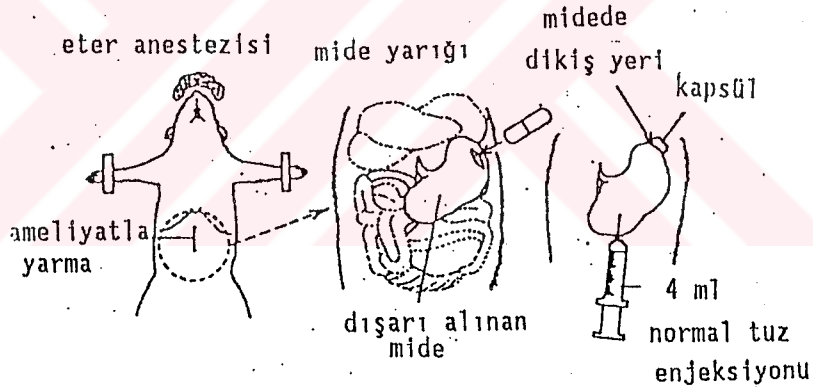
Bir başka çalışmada Anlar ve arkadaşları aynı tekniği kullanarak farklı Carbopollerin maksimum kopma kuvvetlerini karşılaştırmışlardır (5).



Şekil 2.16.: Instron gerilme direnci ölçme aletinin şematik görünümü

2.2.6.4.3. In-vivo biyoadhezyon tayininde kullanılan test yöntemleri

Robinson adlı araştırmacı biyoadhesiv partiküllerin gastrointestinal mukozaya geçişini araştırmak üzere sıçanlarda in-vivo bir yöntem (Robinson Yöntemi III) geliştirmiştir (Şekil 2.17). Sıçanlara anestezi uygulanmasından sonra, karın bölgesine ensizyon (yarma) yapılmaktadır. Mide, abdominal (karın) boşluktan dikkatlice kaldırılıp, bir kaç mm kadar açılmaktadır. ^{51}Cr ile işaretli biyoadhesiv materyal veya kontrol için bir kapsül mideye yerleştirilmektedir. Daha sonra mide abdominal bölgeye yeniden yerleştirilip, açılan yarık birleştirilmektedir. Mide içine 4 ml normal tuz çözeltisi enjekte edilmektedir. Dışarıdan yapılan ensizyon kapatıldıktan sonra, anestezi işlemine son verilmektedir. Uygun zaman aralıklarında sıçanlar öldürülüp, mide ve ince barsaklar çıkarılmaktadır. En son olarak, mide ve barsak 20 eşit parçaya kesildikten sonra, her parçadaki radyoaktivite ölçülmektedir (19).



Şekil 2.17.: In-vivo biyoadhezyon tayininde kullanılan Robinson III. Yöntemi

Davis adlı bir başka araştırmacı sintigrafik yöntem ile biyoadhesiv materyalden, gastro-intestinal kanala geçişi izlemiştir. Bu araştırmacı, biyoadhesiv sistemin tam olarak yerleştirilememesi halinde, biyoadhezyon olgusunda karışıklık meydana geldiğini de vurgulamıştır (19).

Ayrıca Wilson ve arkadaşları özefagusta tabletlerin adhezyonunu in-vivo yöntemle test etmişlerdir (95).

2.2.6.4.4. Test yöntemlerinin karşılaştırılması

Özel bazı yöntemlerin kullanımı, ya da seçimi biyoadhesivlik ölçüm çalışmalarının amacına bağlıdır. Ponchel ve arkadaşlarının ve daha eski olan Robinson ve grubunun geliştirdiği yöntemler, en çok tavsiye edilen yöntemlerdir. Değişik polimerlerin biyoadhesiv gücünün hızlı bir şekilde sınıflandırılmasında Robinson'un II. yöntemi tercih edilmektedir (69).

Ayrıca akış kanalı yöntemi, G.İ. kanalı ve nazal boşluğu daha iyi taklit edebildiği için tavsiye edilebilmektedir. İlaç taşımada, biyoadhesiv kontrollü sistemlerdeki gelişmeler henüz çok yenidir. Bu sebeple biyoadhesiv bağ gücünün tayininde, bilinen deneysel yöntemler henüz iyice olgunlaştırılamamıştır. Bu güçlükler rağmen, değişik polimerlerin biyoadhesiv özellikleri bakımından sınıflandırılması yapılmış bulunmaktadır. Biyoadhesiv güç ölçümlerinde, belkide en geçerli, hassas ve doğru olan yöntemler, in-vivo teknikler olup, bunlar henüz geliştirilmektedir. Bunların arasında sintigrafi yöntemi son yıllarda, Davis adlı araştırmacı tarafından tanımlanmaktadır. Bu yöntem polimerlerin biyoadhesiv özelliklerinin tayin edilmesinde ümit verici bir yöntem olarak düşünülmektedir (17, 69).

2.2.7. Biyoadhezyonu etkileyen faktörler

Her biyoadhezyon deneyinin sonuçlarının pek çok değişkene bağlı olduğu bilinmektedir. Deneysel değişkenlerin kolayca kontrol edilmemesi sonuçlarda tutarsızlığa neden olabilmektedir, hatta bazı değişkenlerin kontrolü oldukça güçtür. Örneğin testlerde kesip çıkarılan yumuşak dokular kullanıldığında, deney boyunca dokunun ne kadar değişime uğradığı tam olarak bilinemez. Kontrol edilemeyen böyle değişkenlerin etkileri pek çok sayıda doku örneklerinin kullanımı ile minimuma indirilebilmektedir. Aşağıda anlatılan bu faktörler kontrol edilebilmektedir, fakat biyoadhezyon deneylerinde görmemezlikten gelinmektedir. Voyutskii adlı araştırmacı kitabında faktörlere ait detayları anlatmıştır (65).

2.2.7.1. Deneysel şartlar

2.2.7.1.1. Başlangıç temas süresi

Biyoadhesiv gücünün değerlendirilmesinde biyoadhesivlerin ve doku yüzeylerinin adhesiv gücünün ölçülmesinde önce belli bir zaman boyunca temas ettirilmesine izin verilmesi normal bir işlemdir. Optimum başlangıç temas süresi, pek çok değişkene bağlı olarak maksimum adhezyon kuvvetine neden olabilmektedir. Bu değişkenler, biyoadhesivlerin, dokuların doğal yapısı, başlangıç basıncı ve su içeriği gibidir (65).

Adhesiv siyanoakrilat olduğu zaman, başlangıç teması en azından polimerizasyon meydana gelinceye kadar sürdürülmek zorundadır. Böylece farklı monomerlerin polimerizasyon süresi farklı olduğundan, optimum başlangıç temas süresinde monomerin tabiatına bağlı olarak farklı olacaktır. Eğer biyoadhesiv tabletler kullanılmış ise, tablet üzerine tatbik edilen su miktarı kadar, başlangıç temas süresinde önemlidir. Ya da adhesiv olarak hidrojeller kullanılmış ise, jellerin ıslak doku ile temasıyla devamlı olarak şişmesi biyoadhezyonda çok fazla etkili olabilecektir. Hatta eşit miktarda şişme özelliğine sahip hidrojeller, başlangıç temas süresine bağlı olarak farklı biyoadhesiv özellik gösterebilmektedir. Kısaca, temas süresi arttırıldığında, doku glikoproteinleri ve biyoadhesiv polimer zincirler arasında etkileşim ve karşılıklı engelleme güçlü bir şekilde artabilmektedir (19, 65).

2.2.7.1.2. Başlangıç basıncı

Adhesiv maddeleri dokularla temas ettirmede uygulanan basınç, ölçümlerde ve sonuçlarda tutarsızlıklara neden olmaktadır. Park ve Robinson adlı araştırmacılar, gastrik doku tabakaları ile değişik hidrojelleri temas ettirmek üzere uygulanan basıncın etkisini test etmişlerdir. Adhezyon gücünün belli düzeye kadar, uygulanan kuvvetle lineer olarak arttığı gözlenmiştir (65).

Uygulanan basınç ve gerilme kuvveti arasındaki lineer ilişki dik-kate alınarak intrinsik biyoadhesivlik ölçülmüştür. Hatta sürpriz, fakat mantıklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, poli(hidroksietil metakrilat) ile gastrik mukus tabakası arasında negatif adhezyon elde edilmiştir. Diğer bir deyişle, uygulanan basınç olmadığında bunlar birbirlerine yapışmazlar. Oral dozaj şekilleri için bu bilgiler oldukça önemlidir. Çünkü G.İ. yolda dış basınç uygulama olasılığı yoktur. Diğer taraftan dış basınç oral ve deri biyoadhesivlerine kolayca tatbik edilebilmektedir (65).

2.2.7.1.3. Test hızı

Test hızı, test boyunca, kullanılan düzeneğin hareketinin görece-li hızıdır. Test hızı, sabit hızlı bir sürücü kullanılarak devam ettiril-mektedir. Hız denenerek genellikle seçilmektedir ve 1 mm/dak 5 cm/s ara-sında değişmektedir. Voyutskii'ye göre adhezyon işi, substrattan adhesi-vin ayrılma hızındaki artış ile büyümektedir (65).

2.2.7.1.4. Sıcaklık

Pek çok biyoadhezyon deneyinde sıcaklık oda sıcaklığı veya 37°C'de sabit tutulmuştur. Voyutskii tarafından belirtildiğine göre, bi-yoadhezyon kuvveti üzerine sıcaklığın iki farklı etkisi vardır ve adhesiv bağ oluşumunda sıcaklığın etkisi ile kopma kuvvetinin ölçümü üzerine sı-caklığın etkisi kesinlikle ayırt edilmelidir. Gerçekte, biyoadhesivin uy-gulanması oda sıcaklığında, kopması 37°C'de olmaktadır. Adhezyon kuvveti-nin ölçümünde sıcaklıkta yapılan ani değişmeler, biyoadhesivliğin devam-lılığını değerlendirmede yararlı olabilmektedir (65).

2.2.7.1.5. pH

Polimer tarafından suyun absorpsiyonu ve bundan dolayı büyük oranda polimerin şişmesi pH ile ilişkilidir. Bu yüzden bazı araştırmacı-

lar biyoadhezyonu pH ile ilişkili bulmaktadır. Bu araştırmacılara göre pH artışı ile şişme olayı artmaktadır ve pH 5-6 olduğunda biyoadhezyon maksimum değerine ulaşmaktadır. Tavşan mide dokusuna polikarbofilin biyoadhezyonu üzerine pH'nın etkisi konusunda yapılan çalışmada, pH'nın artışı ile, kopma için gereken kuvvetin azaldığı gösterilmiştir. Optimum pH'nın 5-6 olduğunu savunan araştırmaların yanısıra, pH değerinin adhezyon için dominant faktör olmadığını iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır (19, 67).

2.2.7.1.6. İyonik gerilim

İyonik gerilim biyoadhesiv çalışmalarda gözönünde bulundurulması gereken önemli bir parametredir. Park ve Robinson tarafından yapılan çalışmada pH 2 ve pH 7'de farklı iyonik gerilimlere sahip çözeltiler hazırlanmış ve iyonik gerilimin fonksiyonu olarak denge halindeki görünür şişme hacmi ölçülmüştür. Bu çalışmada elde edilen veriler, polikarbofilin görünür şişme hacminin, ortamın iyonik gerilimine bağlı olarak düştüğünü göstermektedir (3).

2.2.7.2. Biyolojik faktörler

2.2.7.2.1. Dokunun davranışı

Siyanoakrilat ve akrilat adhesivlerin deriye adhezyonu, deri yüzeyindeki su içeriğine bağlıdır. Akrilik adhesivler ıslak yüzeye yapışmazken, siyanoakrilatlar kuru deriye yapışmazlar. Ön polimer, silikon elastomer gibi bazı polimerlerin biyoadhesiv özellikleri doku yüzeyinin hidrofobikliğine bağlıdır. Böylece hidrofobik ajanlar veya su ile doku yüzeyinin hazırlanması maksatlı veya değil, biyoadhesivlerin değerlendirilmesinde önemli etkisi var gibi görünmektedir. Gastrik mukus tabakasına akrilik hidrojelilerin adhezyonunun bir parça, müsin moleküllerinin esnekliğinde bağlı olduğu bilinmektedir. Park ve Robinson'a göre, N-asetil sistein ile işlem gören gastrik mukus tabakasının, tahminen müsin mole-

küllerinin esnekliğinin artmasına bağlı olarak, adhezyon gücü % 40'ın üzerine çıkmaktadır. Aynı şekilde glutaraldehit ile işlem gördüğünde adhezyon gücünde % 30 oranında azalma meydana gelmektedir (65).

2.2.7.2.2. Müsin devri

Biyoadhesivlerin in-vivo uygulamasında, doku yüzeyinde müsinin doğal devri gözönünde bulundurulmalıdır. Örneğin, G.İ. kanalda doğal müsin devri çözünen müsin moleküllerinin oluşumuna neden olabilmektedir. Teng ve Ho'ye göre, pratik çalışmalarda polimer kaplı partiküllere mukus kontaminasyonu, barsak mukozasına biyoadhezyon için olumsuz etkilere neden olabilmektedir (65).

2.2.7.3. Polimere ait faktörler

2.2.7.3.1. Molekül ağırlığı

Biyoadhesiv polimerin molekül ağırlığı ile biyoadhesiv gücün arttığı gözlenmiştir. Bu molekül ağırlık 100.000 veya üzerinde olduğunda, biyoadhesiv özelliğın fazla değişmediği de gözlenmiştir. Zincir interpenetrasyonu için, polimer molekülü uygun uzunlukta olmalıdır. Ayrıca yine polimer molekülün konfüğürasyonu ve büyüklüğü de gözönünde bulundurulmalıdır. Bundan dolayı polietilen oksit örneğinde olduğu gibi, molekül ağırlığı 4.000.000 olunca, biyoadhesiv güç artmaktadır. Molekülün lineer konfüğürasyonunun fazla olmasının, inter penetrasyona yardımcı olacağı iyi bilinmektedir. Diğer taraftan dekstran ile yapılan bir çalışmada, dekstranın molekül ağırlığı 19.500.000 olduğunda, molekül ağırlığı 200.000 olandan daha iyi biyoadhesiv özellik göstermediği bulunmuştur (19).

2.2.7.3.2. Polimerin konsantrasyonu

Bremecker, başarılı bir biyoadhezyon için uygun polimer konsantrasyonunun bilinmesi gerektiğini savunmaktadır. Yüksek polimer konsantrasyonuna sahip sistemlerde adhesiv güç anlamlı şekilde azalmaktadır. Bu sonuçların az çok sıvı biyoadhesiv formlar için enteresan olduğuda belirtilmiştir. Duchene ve Peppas, tabletler gibi katı dozaj şekilleri için yüksek polimer konsantrasyonun güçlü biyoadhezyon oluşturmada gerekli olduğunu göstermişlerdir (19).

2.2.7.3.3. Polimerin şişmesi

Şişme özelliği, polimerin kendisi ve çevresi ile ilişkilidir. Daha önce bahsedildiği gibi, zincirlerin interpenetrasyonu, serbest etkileşimler ve polimer zincirlerin serbest bırakılması ile kolaylaşmaktadır. Şişme hem polimer konsantrasyonuna hemde suyun varlığına bağlı bir olgudur. Çok fazla şişme olduğunda biyoadhezyonda azalma olduğu görülmüştür. Buna rağmen şişme, biyoadhesiv sistemin kolayca kopmasına izin verirken, etken maddenin de kolayca serbest hale geçmesine neden olacaktır (19).

2.2.8. Mukoadhesiv uygulamalar

Mukozaal adhesiv dozaj şekilleri, etkin ve emniyetli tedavi sağlamak üzere, haricen kullanılan yeni preparat şekilleridir. Bunlar yalnızca topik hastalıkların tedavisi için değil aynı zamanda sistemik amaçlı da kullanılmaktadırlar. Nemli dokuya uygulanan bu dozaj şekillerinin formüle edilmesinde adhesiv özelliklere sahip polimerler kullanılmaktadır. İnsan vücudunda bulunan değişik mukozalara, bu mukoadhesiv dozaj şekilleri verilebilmektedir. Bu yönüyle farklı uygulamalardan söz etmek mümkündür.

2.2.8.1. Oküler uygulamalar

Göze topik olarak ilacın uygulanması oldukça zor bir iştir, çünkü gözde pek çok koruyucu mekanizma vardır. Bu mekanizmalar, ön kısımda gözün serbestliğini sürdürebilmek ve aynı zamanda gözü yabancı maddelerden korumak için bulunmaktadır. Bir diğer problem ise, gözün insan vücudunda en fazla sinir yoğunluğuna sahip kornea tabakasını içermesidir. Hastalar bu yüzden ağrıyı hemen algılayarak normalden çok daha düşük şiddette uyarılardan bile rahatsız olurlar (77, 80).

Bu arada olağan hasta uyuncu problemi, ağrı ve hastalık bir araya geldiğinde problem daha da büyümektedir. Gözyaşı salgısı (lakrimasyon) ve göz kırpmadaki artış ile taşıyıcı sistemin veya etken maddenin hızla kaybı söz konusu olabilmektedir. Etken maddenin sulu fazdan oluşan damla şeklindeki kullanımının biyoyararlılığı % 10 veya daha düşüktür. Dakika-daki hızı % 16 oranında olan göz yaşının yeniden oluşumu prosesi, özellikle harici hastalıkların tedavisinde, sık sık ilaç kullanımını gerektirmektedir. İşte bütün bu nedenlerden dolayı göz hastalıklarının tedavisinde sürekli salıveren taşıyıcı sistemlerin kullanımı üzerinde günümüzde önemle durulmaktadır. Böylece hasta uyuncunu arttırmak ve oküler dokuda ilaç düzeyini daha iyi kontrol etmek mümkün olabilecektir (77, 80).

Sürekli salıveren topik oküler taşıyıcı sistemlere ait farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlardan ilki erozyona uğramayan, 'non-erodible insert' dediğimiz ve en bilinen örneği 'Ocusert' olan sistemlerdir. İkinci yaklaşım erozyona uğrayan 'erodible insert' ler olup 'Lacrisert ve SODI system' en bilinen örnekleridir. Üçüncü yaklaşım ise 'Pilogel' örneğinde olduğu gibi jel sistemlerdir. Dördüncü ve son yaklaşım ise merhemlerdir ve bazı antibiyotikler bu şekilde uygulanmaktadır. Bu sistemlerin, hasta uyuncunun zayıf oluşu, uygulama, uzaklaştırma güçlüğü, sistemin gözde hareketli oluşu ve sınırlı etken madde için kullanılabilirliğinin olması şeklinde bazı problemleri vardır (77).

Bu dezavantajlar gözönünde bulundurularak uzun bir zaman periyodu gözün ön bölümüyle temasta kalacak sistemler geliştirilmiştir. Etken maddenin korneal absorpsiyonu ile yarışan pek çok proseste göz ardı edilme-

melidir. Çünkü bunlar gözün çalışma fonksiyonlarını oluşturmaktadırlar ve kesinlikle engellenemezler. Bazılarından yukarıda bahsedildiği üzere bu prosesler, göz yaşı salgılanması (lakrimasyon), çözeltinin drenajı, göz yaşı oluşumu, ilaç-protein bağlanması, konjüktival absorpsiyon şeklindedir (80).

Saettone adlı araştırmacıya göre, bilinen oküler dozaj şekilleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (80):

- Sıvılar (çözeltiler, süspansiyonlar)
- Yarı katılar (merhem ve hidrojeller)
- Katılar (spreyler, biyoadhesivler, nanopartiküller)
- Lateksler (kauçuk ham maddesi).

Yukarıda bahsedilen örneklerden en umut verici yaklaşım biyoadhezyondur. Etken madde oküler biyoadhesiv taşıyıcı sistemlerden gözyaşı, müsin veya diğer hücre tabakaları ile etkileşerek penetre olabilmektedir. Bu arada müsin tabakası çok vizkozdur ve kornea epitelyumunun altında mikrovilluslar ile sıkı temas halindedir. Burada adhesiv materyal müsin ve hücre yüzeyine kuvvetle bağlanmaktadır. Bu yüzden adhesiv ilaç taşıyıcı sistemler, klasik adhesiv olmayan dozaj şekillerinden daha uzun süre gözün ön bölümünde kalabilmektedir. Adhesiv sistemler gözde 'cul de sac' dediğimiz bölgede toplanma eğilimi göstermektedir (80).

Adhesiv bir polimere etken maddenin yüklenmesi dozaj şeklinin fiziksel durumuna bağlı olup, bu tipik bir polimerizasyon işlemidir. Etken madde polimere bir yardımcı madde gibi ilave edilmekte ve daha sonra polimerizasyon gerçekleştirilmektedir. Etken maddenin çözeltisine polimerin emdirilmesi şeklinde başka bir işlemde uygulanmaktadır. Bir diğer alternatif yaklaşım ise sulu bir sıvağ içindeki etken madde ile polimerin fiziksel karışımının hazırlanması işlemidir. Formülasyon gözyaşında in-situ olarak jelleşiyor. Böylece bu jel haline gelen sıvağın, etken madde partiküllerini alıkoyması ile gözde çok fazla etken madde tutulması sağlanmaktadır (53).

Biyoadhesiv polimerik sistemlerle ilacın taşınması ile ilgili in-vitro ve in-vivo testler gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda sink

koşulu belkide prekorneal alanda tutulan etken madde için doğal bir şekilde oluşmaktadır. Çünkü dakikada % 16 kadar olan gözyaşı oluşumu bu sink koşulunu sağlayabilmektedir (53).

Davies adlı bir araştırmacı, tavşanlarda oftalmik ajanlar için sıvağ olarak muko-adhesiv polimerlerin kullanımını gama sintigrafi yöntemi ile çalışmıştır. Göze yerleştirilen sulu çözeltilerin drenaja bağlı kaybı söz konusudur. Çalışmada, muko-adhesiv çözeltiler (Carbopol 934) ile muko-adhesiv olmayan çözeltilerin (polivinil alkol) gama sintigrafi yöntemi ile prekorneal klerensi karşılaştırılmıştır. Carbopol 934'ün 60 cps vizkozluaktaki çözeltisi, polivinil alkol ve fostat tuz tamponunun her üçü de radyoaktif madde (Indium 113 - m) ile işaretlenmektedir. Daha sonra tavşanların konjunktiva kesesinin alt fornixine 20µl kadar tatbik edilmesini takiben, tavşana elle göz kırpmaya hareketi verilerek korneada çözeltinin yayılması sağlanmaktadır. Prekorneal drenaj hızı gama kamera yardımı ile ayarlanmaktadır. Analizde, zamanın fonksiyonu olarak kalan % aktivite grafiğe geçirildiğinde, en fazla Carbopol 934 ile hazırlanan çözeltinin, kornea ve 'inner canthus' gibi ilgili bölgelerde tutulduğu saptanmıştır. Bu arada çözeltinin drenajı çalışmaları sonucu viskoz çözeltinin prekorneal klerensinin fosfat tamponuna göre daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Korneal epitelyum ve inner canthusun glikoproteinleri ve müsin ile muko-adhesiv polimer arasında bazı etkileşmelerden söz edilebilir. Sonuçlar mukoadhesiv polimerin oftalmik ilaç formülasyonları için uygun olduğunu göstermiştir (16).

Robinson ve arkadaşları, suda çözünürlüğü az olan florometalonun biyoadhesiv oküler dozaj şeklini hazırlamışlar ve değerlendirmişlerdir. Bu yeni formülasyonla verilen ilacın oküler biyoyararlılığı geliştirilip, kontrollü çözünme ve uzatılmış etki elde edilmiştir. Klinik çalışmalarda az sayıda gönüllü hastaya verilen bu ürünün rahat kullanılabilir olduğu gösterilmiştir. Florometalon gözde alerjik durumlarda kullanılan bir kortikosteroid olup, hazırlanan mukoadhesiv süspansiyonda florometalon dozu 25µl iken, sulu süspansiyonun dozu 50µl'dir. Bu hazırlanan adhesiv süspansiyonun dozu aynı zamanda iki günlük merhem dozuna eşittir. Mukoadhesiv florometalon süspansiyonu ile, ortalama olarak gözde kalma süresinde 1.7 oranında artış elde edilmiştir. Ayrıca adhesiv süspansiyon ile

prekorneal bölgede aköz hümörde, etken madde 8 saatten fazla kalabilmektedir. Uygun pH ve iyonik kuvvette hazırlanan bu adhesiv süspansiyon formülü, tipik bir süspansiyon ve losyon görünümündedir ve gözyaşında hemen jel haline gelebilecek bir yapıya sahiptir. Böylece etken madde partikülleri gözde tutulabilecektir. Bu sulu bazdan oluşan ve şişebilen mukoadhesiv jellerin insan gözü için uygun olduğu gözlenmiştir (53).

Saettone adlı araştırmacının yaptığı bir seri çalışmada, hiyaluranik asit (HA) bazlı oftalmik sıvağların in-vitro aktiviteleri ve muko-adhesiv özellikleri araştırılmıştır. Etken madde olarak tropikamid ve pilokarpin kullanılmıştır. Hazırlanan hiyaluranik asit preparatlarında mükemmel biyoadhesiv özellikler elde edilmiştir. Oküler biyoadhesiv taşıyıcı sistemlerde ilacın-fiziko kimyasal özelliklerinin etkisi de araştırılmıştır. Etken maddenin iyonik bağa sahip olması, preoküler tutulma bakımından tercih edilir olduğu sonucuna varılmıştır. Daha sonra sentetik, yarı sentetik ve doğal orijinli suda çözünen polianyonik polimerler içeren mukoadhesiv sistemler hazırlanmıştır. Bu polimerler hiyaluranik asit (HA), poli/galakturanik asit (PGA), mukopolisakkarit karışımı bir kompleks olan masoglikan (MG), karboksimetil sitin (CMCh) ve farklı molekül ağırlığındaki iki karbovinil polimer (PAA1 ve PAA2) dir. Etken madde olarak pilokarpin (pi) ve pilokarpin nitrat seçilmiştir. Tavşanlar üzerinde miyotik etki test edildiğinde mukoadhesiv tüm çözeltilerde etki artışı gözlenmiştir. Özellikle pilokarpin-hiyaluranik asit ve pilokarpin-masoglikan ile ve pilokarpin poli/galakturanik asit komplekslerinden oluşan çözeltiler daha etkili bulunmuştur. Pilokarpinde, pilokarpin nitrata göre daha başarılıdır. Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine vizkozluğun etkin olmadığı vurgulanmıştır. Etki artışının nedeni olarak, polimerlerin mukosakkarit yapısı gösterilmiştir. Özellikle hiyaluranik asidin yapısı ile ilişkili olarak, mukusun glikoproteirik ağ yapısı ile güçlü bir etkileşimde bulunduğu bilinmektedir. Pilokarpin sıvağdan hızla difüze olup, prekorneal alandan kolayca uzaklaşmaktadır. Bu durum muko-adhesiv sıvağlar için pilokarpinin en iyi model etken madde olduğunu da yeniden ispatlamıştır (81, 82).

Saettone adlı araştırmacının yaptığı bir çalışmada in-vitro olarak mukoadhesiv oküler sistemlerin adhesiv özellikleri test edilmiştir. Poliakrilik asit jeller ve hiyaluranik asit çözeltilerinin mukoadhesiv

özellikleri, müsin kaplı yüzey ile adhesiv örnek arasındaki kopma gücü ölçülerek saptanmıştır. Bu amaçla kullanılan aletin orijinali Ch'ng ve arkadaşları tarafından 1985 yılında geliştirilmiş olup, Saettone ve arkadaşları tarafından daha sonra modifiye edilmiştir(81).

Muko-adhesiv sistem, gözün yuvarlağında, konjunktival yüzeyin müsin tabakasına gereksinim duymaktadır. Korneanın yüzeyinde de ayrıca müsin vardır, fakat burada müsin tabakası, konjunktivaya göre epidermal yüzeye daha zayıf olarak bağlanmıştır. Hem suda çözünebilir, hem de suda çözünmeyen mukoadhesiv polimerler gözde kullanılabilir. Polimerler müsin tabakasına kovalan olmayan bağlarla bağlanabilir. Suda çözünen mukoadhesivler yavaşça çözünüp, göz yaşı ile kolayca uzaklaşabilecektir. Oysa suda çözünmeyen polimerler tahminen insanda 15-20 saat kadar (yani müsin tabakası kendisini yenileyinceye veya göz kırpmasının, sistemin yerinden çıkmasına sebep oluncaya kadar) kalabilir. Etken madde ve suda çözünen polimer içeren bu sistemler kullanılmadan hemen önce oluşturulmalı ve çok kısa zaman içinde uygulanmalıdır. Sistemin şişede stabilite problemi çözümlenememiştir. Etken madde sulu ortamda ve şişe içinde kolayca salıverilmektedir (77).

Mukoadhesiv polimerler esasen oküler taşıyıcı sistemlerin değerini arttırmaktadır. Yanlızca bir kaç tane etken madde için bu sistemler kullanılabilir. Bu yüzden etken maddenin özelliklerine bağlı, dozaj şeklinin manipülasyonuna gidilmesi gerekmektedir.

2.2.8.2. Nazal uygulamalar

İnsanlarda nazal mukozal alan yaklaşık 150 cm^2 dir. Bu nedenle yoğun bir şekilde damar ağ yapısı gelişmiştir. Bu yapı ilaç absorpsiyonu için iyi bir pencere oluşturmaktadır. Bu bölge, lokal hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır (Örneğin, nazal alerji veya enflamasyon gibi). Son yıllarda, peptit ve protein gibi sistemik etkili ilaçlar için alternatif bir yol olarak yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Peptit ve proteinler oral olarak zayıf absorbe olması yanında, gastrointestinal kanalda yoğun

bir şekilde metabolize olmaktadır yani karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Yine bazı etken maddeler, örneğin propranolol, progesteron, enkefalinler, luteinize edici hormon salan hormon, oksitosin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) nazal mukozaya doğru etkili bir şekilde absorbe olmaktadır. Fiziko-kimyasal olarak nazal mukozal membran özellikle bir lipofilik geçiş bariyeri olarak düşünülmektedir. Nazal absorpsiyonu hızlandırmada, sürfaktanlar, safra tuzları kullanılmıştır. Moses adlı araştırmacı insülinin nazal verilmesi için, taurodihidrofusidatı absorpsiyon arttırıcı olarak kullanmıştır. Bunun gibi absorpsiyon arttırıcıların etkisi araştırılmıştır. Kolesterol ve trigliseritler, proteinlerin mukus viskozluğunda azalmaya neden olduğu için, etken maddenin membrana penetrasyonu kolaylaşmaktadır. Bunun dışında safra tuzları membranda enzimlerin aktivitesini inhibe etmektedir. Nazal mukoza, vücudun en duyarlı parçasıdır ve sürfaktanların iritan etkisi ile de zarar görebilmektedir. Etken maddenin absorpsiyonu hızlandırıldığında bu iritan etkide fazlalaşacaktır. Bu yüzden nazal dozaj şekillerinde absorpsiyon arttırıcıların kullanımı tercih edilmez, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde istenmezler. Diğer bir yaklaşıma göre, ilacın nazal absorpsiyonundaki artış için, nazal boşluktan dozaj şeklinin veya etken maddenin klerensinin önlenmesi girişimidir. Mukoza yüzeyinde silial hücreler dakikada 5 ml hızla, salgılanan müköz sıvının taşınmasını sağlamaktadır. İlaç basit sıvı veya toz şeklinde uygulandığında etken madde absorpsiyon bölgesinden kolayca uzaklaşmaktadır. Bu yüzden klerens hızı uygulama şekline bağlı bulunmuştur. Adhezyon ile ilacın uzaklaştırılması güçleşmektedir, buna ilaveten az veya hiç absorpsiyon arttırıcı kullanmadan daha az iritan etki meydana gelecektir. Tüm bunlar etken maddenin nazal absorpsiyonu için olumlu sonuçlardır. Hızlı mukosilier klerens mekanizması, nazal boşlukta gözönünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür. Illum ve arkadaşları biyoadhesiv mikroküre şeklinde, nazal taşıma sistemleri geliştirmişlerdir. Adhesiv mikroküre sistemlerin formülasyonu için albumin, nişasta gibi bazlar kullanılırken, Rose bengal, sodyum kromoglisat model ilaç olarak seçilmiştir. Bu sistemlerde bileşiklerin kontrollü olası salıverilmesi sağlanmıştır (29, 30, 58).

Nagai ve arkadaşları tarafından insülinin intranazal verilmesi için, adhesiv toz dozaj şekilleri geliştirilmiştir. İnsülinin enjeksiyonu 'diabetesin' tedavisi için etkilidir, ancak enjeksiyon hastada fiziksel

rahatsızlıklara ve mental baskıya neden olmaktadır. Bunun ötesinde insülinin uzun süreli enjeksiyonu alerjiye sebep olmaktadır. Bu bakış açısıyla insülinin yeni dozaj şekilleri geliştirilmesi çalışmaları başlamıştır. İnsülinin enjeksiyonundan başka olası yolların, örneğin intestinal, rektal, solunum mukazası, oral mukoza, nazal mukoza, deri hatta göze ait çalışmaların bulunduğu bilinmektedir. Biyoyararlılık düşük olmasına karşın, adhesiv tablet şeklindeki insülin bukkal mukozaya absorbe olmaktadır. Nazal mukozadan insülinin absorpsiyonu için, sirkülasyon veya püskürtme ile, çözelti şeklinde uygulamalar yapılmıştır. Bu çözeltiler, absorpsiyon arttırıcı olarak sodyum glikolat veya sürfaktanlar içermektedir. Bundan sonraki çalışmalar, en az miktarda absorpsiyon arttırıcı içeren, biyoadhesiv bazların kullanıldığı toz dozaj şekillerinin geliştirilmesi şeklindedir. Toz dozaj şekillerinden insülinin absorpsiyonu köpeklerde incelenmiştir. Toz örneği 2 mm çaplı polietilen tüp içinde olacak şekilde, burun deliğinden 2 cm kadar sokularak sistem burna yerleştirilmiştir. Daha sonra özel bir sprej yardımıyla püskürtülmüştür. Daha sonra sıvı ve toz dozaj şekilleri arasında karşılaştırmalı absorpsiyon testleri gerçekleştirilmiştir. Hem kristal insülin, asidik şartlarda dondurarak kurutulmuş insülin, nötral şartlarda kurutulmuş insülin hem de bu toz dozaj şekillerinin, çözelti şeklindeki formülleri deneyde kullanılmıştır. Plazma glukoz düzeyindeki değişmeler göz önünde bulundurulduğunda, toz şeklinde insülin verilmesi ile çözelti halindeki insülinde daha yüksek biyoyararlılık elde edilmiştir. Tüm toz preparatlarında, plazma glukoz düzeyinde hemen hemen aynı büyüklükte bir azalma gözlenmiştir. Bunlar arasında dondurarak kurutulmuş insülin preparatları biraz daha iyi sonuçlar vermiştir. Dondurarak kurutulmuş insülin ile birlikte farklı yardımcı maddeler kullanılmıştır. Laktoz içeren formül ile plazma glukoz düzeyinde en düşük azalma elde edilmiştir. Çünkü insülin laktoz ile mukus tarafından yıkanıp uzaklaştırılabilmektedir. Kristal selüloz içeren formülde ise absorpsiyon en fazladır. Plazma glukoz düzeyinde % 49 kadar azalma, 30. dakikada elde edilmiştir. Bu insülin preparatı nazal mukoza ile direk temas edebilmektedir, çünkü kristal selüloz mukozada çözünmemektedir. Hidroksipropil selüloz (HPC) içeren diğer insülin preparatı ve Carbopol (CP) içeren formül ile etki süresi uzatılmıştır. CP ve HPC mukoza ile temasta viskoz hale gelmektedir, jel şeklindeki bu iki insülin preparatı nazal mukozada uzun bir zaman kalabilmektedir. Araştırmanın sonuçları kısaca;

- * Dondurularak kurutulanan insülin göreceli olarak daha iyi biyoyararlılık göstermektedir.
- * Absorpsiyonda pH bağımlılığı toz preparatlarda sıvı form ile karşılaştırıldığında, o kadar belirgin değildir.
- * HPC ve CP gibi yardımcı maddelerin kullanımı ile sürekli etki elde edilmektedir. Çünkü bu polimerler mukus ile viskoz hale geçerek jel form elde edilmektedir.

Bu arada insülin ve Carbopol'ün sulu çözeltisi dondurarak kurutulularak nötral özelliği olan örnek hazırlanmıştır. Partikül büyüklüğü 100-200 mesh arasında değişen kristal selüloz formülde yer almıştır. İnsülinin bu adhesiv toz dozaj şekillerinin 3 IU/kg dozda verilmesi ile, 0.5 IU/kg dozda i.v. verilmesinden 2 kat daha etkili bulunmuştur. Bu arada i.v. verilmeyle aynı etkiyi oluşturmak için, nazal tozda insülinin dozu üç katı artırılmıştır.

İnsülinin mukozal adhesiv toz preparatının hazırlanma yöntemi şematik olarak aşağıda verildiği şekildedir (58):

Kristal insülin (10 mg)

|<— 200 µl 0.1 M HCl

|<— 200 ml distile su

İnsülin çözeltisi

|<— x mg CP

|<— 0.01 M NaOH ile pH 7.4'e ayarlanır

Vizkoz insülin çözeltisi

|<— 48 saat, dondurarak kurutma

Dondurarak - kurutulmuş insülin / CP

|<— y mg kristal selüloz (100-200 mesh)

Mukozal adhesiv toz dozaj şekli

Formüller	x	y
H	0	90
I	10	80
J	50	40
K	90	0

Bu mukozal toz adhesiv şeklinin trakeanın altına inhale olmadığı, köpeklerde yapılan absorpsiyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Köpeklerde elde edilen sonuçlardan emin olmak için tavşanlarda da benzer çalışmalar yapılmıştır. Çünkü insülinin absorpsiyon davranışının hayvan türleri arasında farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Bu arada tavşanlar ve köpekler ile elde edilen sonuçlar kabaca aynıdır. Çünkü yeterli karşılaştırma deneyi yapılamamıştır. Aynı toz dozaj şekli kullanılarak, insanlarda plazma glukoz düzeyinde azalma gözlenmiştir, ancak ne yazık ki sonuçlar oldukça değişkendir. Bu farklı sonuçların nedeni olarak da nazal mukozada peptidaz aktivitesindeki farklılıklar gösterilmiştir (58).

Nazal alerji için adhesiv toz spreyleri Nagai ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Nazal sprey beklometazon dipropiyonat (BDP) içeren piyasa preparatının, mükemmel terapetik etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Bununla beraber BDP'nin dozunun daha da azalmasına olanak tanıyan ve etki artışında sağlayacak yeni bir BDP preparatı geliştirilmiştir. Hazırlanan bu yeni formülde adhesiv baz olarak HPC kullanılmıştır. Hazırlanan toz karışımı kapsüle konmaktadır. Bu biyoadhesiv ilaç taşıyıcı sistem özel bir aplikatör (Puvlizer^R) ile uygulanmaktadır. Mukozal membrana tatbik edilen toz şişerek yapışacaktır. Uygulamadan sonra da 6 saat mukozada kalabilmektedir. Tritium ile işaretli BDP kullanılarak yapılan çalışmalarda, etken maddenin konvansiyonel şekillerden daha uzun süre nazal mukozada kalabildiği gösterilmiştir. Yine nazal mukozada yapılan 30 günlük iritasyon testi çalışmalarından sonra dokuda hiç bir değişiklik gözlenmemiştir. Biyoadhesiv sistemde HPC'nin kullanımı ile sağlanan avantajlardan bazıları; doz küçülürken, yan etkiler azalmakta ve uzun süreli etki elde edilmektedir. Bunun yanısıra biyoadhesiv BDP preparatının dozu varolan konvansiyonel preparatın 1/4'ü kadardır (100 µg/günde). Adhesiv toz sprey ile piyasada bulunan tabletlerin karşılaştırmalı sonuçlarına göre, biyoyararlılık ve yan etki insidansı bakımından adhesiv preparat üstün bulunmuştur. Bu preparat ruhsat almıştır ve şu anda Japon piyasasındadır (58).

Ayrıca Ohwaki ve arkadaşları, pH, doz ve osmolaritenin nazal absorpsiyon üzerine etkilerini araştırmışlardır (64).

2.2.8.3. Vajinal mukoza ve uterusu ait uygulamalar

Vajina ve uterus kadınların seks organları olduğundan bu organların spesifik özelliği ve fonksiyonu ile ilişkili ilaçların yani sadece kontraseptiv, antifungal, antibakteriyal ajanların taşınması ile bu bölge sınırlı kalmaktadır. Kontraseptiv ilaç taşıma için spesifik örnek PROGESTASERT^R dir. Sistem uterus boşluğuna yerleştirilmektedir. Vajinaya ilaç taşınmasında genellikle supozituarlar, jeller, effervesan tabletler şeklindeki farmosötik uygulamalar bilinmektedir. Bunlar bölgede iritan etki oluşturabilecektir. Bu yüzden bazı özel dozaj şekillerinin bölgeye uygulanması istenmektedir. Bu bakış açısıyla biyoadhesiv dozaj şekilleri geliştirilmiştir (59).

Japonya'da uterus kanserlerinin % 95'ini servikal kanserler oluşturmaktadır. Hastalığın basamakları düşünülmesinin uterusun alınması ile bu hastalık tedavi edilmektedir. Ancak servikal kanserin erken dönemlerinde kanser hücreleri epitelyumda kalabilmektedir. Antikanser ilaçların uygun topik uygulamaları ile tedavi mümkün olabilmektedir. Böylece biyoadhesiv ve sürekli salıveren özelliklere sahip yeni topik dozaj şekilleri tasarlanmıştır. Bu yeni dozaj şekillerinde uygun sıvağlara gereksinim duyulmaktadır. Direk olarak basılabilen polimerler, düz yüzü 13 mm çaplı zımba ile tablet haline getirilmiştir. Bu tabletler % 1'lik agar jel tabaklara yerleştirilir (burada model mukoza olarak agar jel kullanılmıştır). Araştırmalar HPC, CP 934 kombinasyonunun sıvağ olarak uygun olduğunu göstermiştir. Nagai ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, 30 mg Bleomisin (BLM) ve farklı miktarlarda HPC:CP polimer karışımı içeren tabletler hazırlanmıştır. HPC miktarındaki artış ile salıverilen BLM miktarında artmaktadır. Yine tabletlerin absorbe ettiği su miktarı, CP miktarı ile paralel olarak artmaktadır. Absorblanan su miktarı biyoadhesiv performans ile yakından ilişkilidir. Klinik uygulamalarda önce, BLM içermeyen ve HPC : CP (1:1) polimer karışımını içeren biyoadhesiv tabletler gönüllü hastaların 'portio vaginalis'ine yerleştirilir. Tabletler mukozada hiç bir şekilde iritan etki yapmaksızın, mukozaya kolayca yapışmaktadır. Böylece tabletin güvenilirliği ve biyoadhesiv özelliği ispatlanmıştır. Daha sonra yine gönüllü hastalara, 30 mg BLM ve HPC:CP (1:1) veya (1:2) polimer karışımı içeren tabletler uygulanmaktadır (46, 59).

Etken madde içeren tabletlerin uygulanmasını takiben lezyona ait bulgular, kanser odağına ait kalıntıların sayısı ve pozisyonu gözlenmiştir. Ayrıca lokal kemoterapiden sonra uterusun alınması ile yapılan histolojik bulgular değerlendirilmiştir. Sonuçta lokal kemoterapiyi takiben, BLM içeren biyoadhesiv tablet ile 9 hastadan 3'ünde hiç bir şekilde kanser odağı bulunamamıştır. Kanser odağının kaybolma oranı % 33 olarak gösterilmiştir. Böylece uterus alınmadan uterus serviks kanserinin tedavisi mümkün olabilmektedir. Daha sonraki çalışmalarda, BLM içeren biyoadhesiv tabletin daha uzun zaman periyodunda, devamlı verilmesi planlanmaktadır (46).

Uterusa yapılan uygulamardan bir diğeri de çubuk (stick), şeklindeki biyoadhesiv dozaj şekilleridir. Servikal kanaldaki kanser odaklarının tedavisi için, bu çubuk şeklindeki preparatlar hazırlanmıştır. Etken madde olarak carboquone = karbazikinin (CQ), 5-florourasil (5-FU), bleomisin (BLM) kullanılmıştır. Çapı 2 mm, ağırlığı 150 mg veya çapı 4 mm, ağırlığı 300 mg olan, 40 mm uzunluğunda çubuk şeklinde adhesiv preparatlar, uygun mühre ve zımba yardımıyla hazırlanmışlardır. Tablo 2.5'de, klinik deneyler ve ilacın salıverilmesi çalışmalarında kullanılan çubukların bileşimi görülmektedir (4, 59).

Tablo 2.5.: Klinik deneyler ve ilacın salıverilmesi çalışmalarında kullanılan çubuk (stick) bileşimi

Stick (çap mm)	Etken madde miktarı (mg)	Total ağırlık (mg)	Sıvı (HPC:CP)
BLM (2)	25	150	3 : 1
(4)	50	300	3 : 1
CQ (2)	6	150	5 : 1
(4)	12	300	5 : 1
5-FU (2)	75	225	3 : 1
(4)	150	450	3 : 1

İlacın salıverme özellikleri 'Keramifilter' yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Keramifilter poröz silindirik yapıda filtredir. Esas olarak Al_2O_3 den yapılmıştır, boyutları 100 mm uzunluğunda ve 4 mm kalınlığında olacak

şekilde tasarımılanmıştır. Kısa sürede verilerin tekrarlanabilirliği açısından iyi sonuç veren bir yöntemdir. Salıverilmeye ait sonuçlar kısaca şöyledir; BLM ve 5-FU içeren ve 2 mm'lik çubuklardan ilacın salıverilmesi, 4 mm çaplı çubuklardan daha fazladır. Küçük çaplı çubuk, hızla suyu alarak suda çok çözünen ilaçlar (BLM ve 5-FU) için hızlı salıverilmeye neden olmaktadır. CQ içeren çubuklardan 2 mm ve 4 mm çaplı olanlar arasında, 24. saat dışında salıverilme hızı bakımından fark bulunamamıştır. Klinik uygulamalar için, çubuklar ameliyat öncesi gönüllü hastaların servikal kanalına yerleştirilmiştir. Çubuk tipli biyoadhesiv dozaj şekilleri kanser odaklarını azaltabilmektedir. Aynı zamanda düşük dozda antikanser etken maddelerle, daha az sıklıkta yan etkilerin olduğu gözlenmektedir. Karşılaştırma için Witepsol ile hazırlanan çubuk tip suppozituarlar kullanılmıştır. BLM ve CQ çubuk tipi adhesiv preparatlar uterus kanserlerinde lokal kemoterapi için klinik olarak uygulanmıştır. Çubuklar uterus boşluğuna yerleştirildikten sonra tümör dokuda ve hücrelerdeki morfolojik değişimler, uterus kanserinin erken dönemlerinde tedavinin mümkün olabileceğini göstermiştir. Ayrıca kemik iliği, karaciğer, böbrek, kalp, akciğerde hiç bir şekilde yan etkiler gözlenmemiştir (59).

Uterus kanserlerinin tedavisi için Nagai ve arkadaşları tarafından çift tabakalı çubuk (stick) tip başka bir biyoadhesiv dozaj şekli tasarımılanmıştır. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, sadece bir hafta için bir kere bu çubukların uygulanması ile kanser hücreleri tamamen kaybolmaktadır. 40 mm uzunluğunda, 2 mm çapında çekirdek çubuk, 3 gramlık toz karışımının uygun mühre ve zımbalar kullanılarak 400 kg/cm^2 basınçla basılmasıyla oluşturulmuştur. Çekirdek çubuk için, HPC : CP (3:1) polimer karışımı, sıvağ olarak kullanılmıştır. Çekirdek çubuk, 4 mm'lik başka zımba yardımıyla toz karışımı ile uygun şekilde birleştirilerek, çift tabakalı, biyoadhesiv çubuk şeklindeki preparat hazırlanmıştır. Model madde olarak "brilliant blue" FCF (BB) kullanılmıştır. Dış tabakanın ağırlığı 300 mg'dan 500 mg'a değiştirilerek, etken maddenin salıverilmesi geciktirilmiştir. Dış tabakanın ağırlığı 500-600 mg arasında olduğunda ise salıverilmeye değişiklik gözlenmemiştir. Bu yüzden dış tabaka 500 mg olacak şekilde sabit bırakılmıştır ve HPC : CP oranı 5:1 olarak seçilmiştir. 2 metil - 5 vinil piridin metilakrilat - metakrilik asit kopolimeri ile yapılan kaplamanın sayısı arttırılarak BB'nin salıverilmesi geciktirilmiştir.

tir. Bundan sonra dış tabakada 20 mg BLM içeren çift tabakalı 30 mg'lik çubuk şeklinde preparatlar hazırlanmıştır. Çift tabakalı çubuktan, BLM'nin salıverilmesi kaplı olmayan ve 3 kez kaplı olan preparatlar için çalışılmıştır. Çift tabakalı adhesiv çubuktan BLM'nin salıverilmesi, aynı boyutlarda tek tabakalı çubuk ile karşılaştırıldığında, çift tabakalı çubuk ile sürekli etki elde edildiği gözlenmiştir. Bunun dışında çekirdeğin kaplandığı çift tabakalı preparatta ise daha fazla gecikme sağlanmıştır. Uterus kanserinin tedavisi için çekirdek çubuğun kaplanmış veya kaplanmamış olan çift tabakalı ve BLM içeren adhesiv preparatın kullanımının uygun olabileceği düşünülmektedir (59).

Nagai ve arkadaşları intrauterin uygulanacak olan, y/s tipi krem şeklinde bir adhesiv dozaj şekli daha geliştirmişlerdir. Yine uterus kanserinin kometerapisi için çubuk tip biyoadhesiv dozaj şekli tasarlanmıştır. Çubuk şeklindeki antikanser ilaçlar, tümör doku ve hücrelerde morfolojik değişmelere neden olmuştur. Klinik çalışmalarda çubuk yapıştırılan bölgede lezyon üzerinde dikkate değer doku nekrosu gözlenmiştir. Bu arada HPC ile hazırlanan yarı katı preparatların uterus kanserinin lokal tedavisinde ki teropatik etkinliği araştırılmıştır. Sıvağ olarak susam yağı ve HPC, etken madde olarak BLM kullanılarak y/s tipi krem hazırlanmıştır. Kremin uygun formülü hazırlandıktan sonra, penetrasyonu, yayılabilirlik derecesi ve etken maddenin salıverilmesi çalışılmıştır. Sonuçta, HPC için % 5 en uygun konsantrasyon olarak seçilmiştir. HPC çözeltisi ve susam yağı için 5:1 oranına karar verilmiştir. 5 mg/g BLM içeren kremden 24. saat sonunda sadece % 40 oranında etken madde salıverildiği, agar jel tabak deneyi ile bulunmuştur. Bu yarı-katı preparat daha önce tasarlanmamış sistemler ile karşılaştırıldığında zayıf biyoadhesiv özelliğe sahip olup, uygulama kolaylığından söz etmek mümkündür. Yine suda çözünmeyen etken madde CQ kullanılarak benzer kremler hazırlanmıştır. 2 mg/g CQ içeren kremlerin salıverme profilleri, özel tasarlanmış difüzyon hücresi kullanılarak selüloz membran yöntemi ile saptanmıştır. CQ kremle yeterli salıverilme gözlenmiştir. Bu dozaj şekline ait klinik çalışmalar henüz tamamlanmamıştır. Ancak kremin yağlı fazında kısmen çözünen ve disperse haldeki CQ'nun metastazı önleyici etkinliği olabileceği düşünülmektedir (59).

Morimoto ve arkadaşları vajinal absorpsiyon hızı üzerine jel preparatların etkisini araştırmışlardır. Poliakrilik asit sulu jel bazda % 1 konsantrasyonda ve pH 6.5'de süspand edilmiş insülinin vajinal jel tipi preparatı diabetli tavşanlara ve sıçanlara tatbik edilmiştir. Poliakrilik asit jel bazında insülinin verilmesini takiben vajinal absorpsiyonda artış gözlenirken, ilk 30 dakikada önemli hipoglisemik etki kaydedilmiştir. Plazma insülin düzeyi 1 saat sonunda hızla azalırken, 3. saat sonunda plazma düzeyi başlangıçtaki değerine geri dönmektedir (33).

2.2.8.4. Rektal uygulamalar

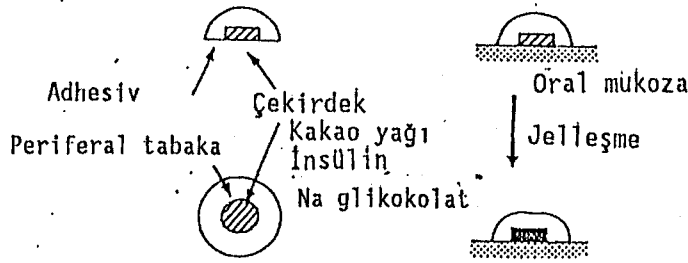
İlaç verilmesinde rektal yol diğerleri kadar yaygın değildir. Ancak insülinin rektal mukozadan absorpsiyonu konusunda pek çok araştırma gerçekleştirilmiştir. Nishihata ve arkadaşları akciğer ve parotid bezlerden elde edilen, 58 aminoasitten oluşan bir polipeptit olan aprotininin absorpsiyon artırıcı etkisini gözlemişlerdir. Sodyum salisilat, aprotinin ve insülin içeren preparatın rektal verilmesini takiben plazma glukoz düzeyinde büyük bir azalma gözlenmiştir. Ancak aprotininin yalnız başına, rektal absorpsiyonu direk olarak arttırıcı etkisi yoktur. Ayrıca rektumda insülinin degradesyonunu inhibe ederek dolaylı şekilde absorpsiyon arttırıcı etkisini ancak sodyum solisilat ile birlikte gösterebilmektedir (63).

Başka bir çalışmada, insülinin rektal verilmesinde absorpsiyon arttırıcı etki, uzun zincirli yağ asitler (oleik asit, linolik asit ve linoleik asit) ile elde edilmiştir. Morimoto ve arkadaşları poliakrilik asit kullanarak hazırladıkları jel tipi preparat ile insülinin rektal verilmesinde, değişik absorpsiyon arttırıcıların etkisini araştırmışlardır. % 1 h/h oranında uzun zincirli yağ asitleri içeren jel preparat ile güçlü hipoglisemik etki elde edilmiştir (33).

2.2.8.5. Bukkal ve gingival uygulamalar

İlaç verililişinde bukkal mukoza her tip dozaj şekli için uygun bir bölgedir. Etken maddenin absorpsiyonunda, etken madde önce mukoadhesiv bazla daha sonra bunun üç katı mukoza ile etkileşimde bulunacaktır. İkinci kısım oldukça karmaşıktır. Bukkal mukozal ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımılanmasında, ilacın tadı da göz önünde bulundurulmalıdır. Oral mukoadhesivlerin verililişi, sistemik, topik ve yarı topik uygulamalar şeklindedir.

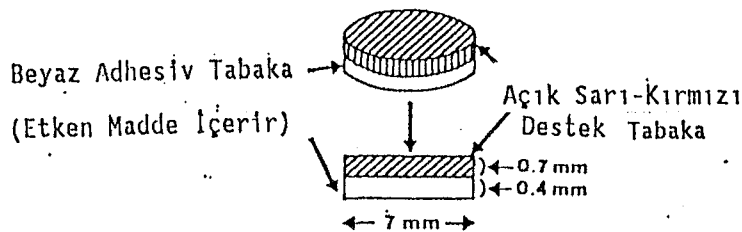
Sentetik ve doğal kaynaklı pek çok biyoadhesiv polimer bulunmakla beraber, formasötik amaçlı kullanım gözönünde bulundurulduğunda, böyle maddelerin sayısı sınırlıdır. Yüksek viskozluğa sahip hidrokispropil selüloz (HPC), mukozal membranlara topik uygulamalarda, uygun adhesivliğe sahip bir polimer örneğidir. Nagai ve arkadaşları insülinin oral mukozal verililişi için hidrokispropil selüloz ve Carbopol (HPC/CP) kombinasyonundan sürekli etki ve uygun adhesiv özellik elde etmişlerdir. İlk aşamada insülin, HPC/CP karışımı direk olarak basılmıştır, bu şekilde hazırlanan disk şeklindeki preparattan insülin absorblanamamıştır. Daha sonra adhesiv periferel tabaka ile kakao yağı içeren çekirdekten oluşan iki fazlı tabletler hazırlanmıştır (Şekil 2.18). Bu arada kakao yağının kullanım nedeni, kakao yağlı suppozituarlar içinde insülinin rektal mukoza yolu ile iyi absorbsorblanmasıdır. Hazırlanan bu iki tabakalı disk köpeklere uygulanmıştır. Bu disk köpek oral mukozasına yapışmaktadır ve disk şeklini 6 saatten fazla koruyabilmektedir. Çekirdek kısım sadece kakao yağı içerdiğinde insülin absorbe olmamaktadır. Bu yüzden saponin, propilen glikoller ve sodyum glikokolat gibi absorpsiyon arttırıcı yardımcı maddelerin kullanımı araştırılmıştır. Sodyum glikokolat, insülinin absorpsiyonunun arttırılmasında etkili bulunmuştur, ancak bu arttırıcı etkinin mekanizması detaylı bir şekilde araştırılmaktadır (31, 60).



Şekil 2.18.: İnsülinin yeni mukozal dozaj şeklinin ve mukozal membranlara uygulanışının şematik görünümü

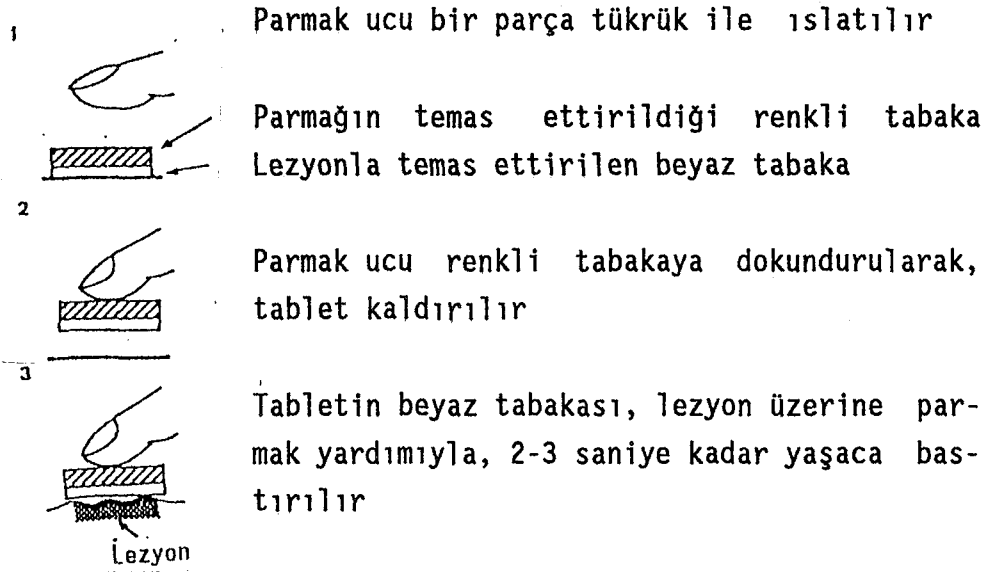
İnsülinin mukozal dozaj şekli, i.m. uygulama ile karşılaştırıldığında, biyoyararlılığının, ancak % 0.5 düzeyinde kaldığı görülmektedir. Çekirdek baz da gliserit kullanımı ile % 0.75 oranında bir iyileşme kaydedilmiştir. Bu oran yeterli olmamakla birlikte, oral mukozaya insülinin absorpsiyonunda bu sistemin ilk örnek olduğuda göz önünde bulundurulmalıdır (31, 60).

Nagai ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışma, 'Aphthous Stomatitis'in tedavisi için geliştirilen ve bukkal uygulanan mukoadhesiv dozaj şeklidir. Etken maddesi triamsinolon asetonit (TAA) olan, çift tabakalı tablet formülasyonu tasarımlanmıştır (Şekil 2.19). Üst taşıyıcı tabaka esas olarak laktoz içermektedir ve adhesiv özelliği olmayan bu tabaka renklendirilmiştir. Adhesiv tabaka, HPC/CP karışımı ve TAA içermektedir. Tritium ile işaretli TAA ($^3\text{H-TAA}$) içeren merhem ve adhesiv tablet formülasyonu, sıçan diline uygulanmaktadır. Adhesiv tablet formülasyonu ile etken madde dil yüzeyinde daha uzun süre kalabilmektedir ve daha yüksek konsantrasyonda etken madde salıverilmektedir (56, 60).



Şekil 2.19.: Aft tedavisinde kullanılan adhesiv tablet

Tabletin tatbik edilişii Şekil 2.20'de görölmektedir.



Şekil 2.20.: Aft tedavisinde kullanılan adhesiv tabletin uygulanması

Tablo 2.6'da adhesiv tablet ve merhem şeklindeki preparatların klinik uygulamalarına ait sonuçlar özetlenmiştir (56, 60).

Tablo 2.6.: Aft tedavisinde kullanılan merhem ve adhesiv tablet formülasyonlarına ait karşılaştırmalı klinik sonuçlar

	Adhesiv tablet	Merhem
Tatbik edilen ortalama miktar ($\mu\text{g/gün}$)	47.5	495.0
İyileşme oranı (%)	92.0	67.4
Fayda oranı (%)	92.0	72.1
Yan etkiler	—	—

Adhesiv tablet ve merhem dozaj şekilleri arasında zamanın fonksiyonu olarak gümüş partiküllerinin dağılımı karşılaştırılarak, etken madde salım profili gözden geçirilmiştir. Bu amaçla dil dokusundan alınan mikrootodi-yagramlara göre adhesiv tablet dozaj şeklinde, gümüş partiküllerinin 30 dakika süre ile damakta kalıp, devamlı şekilde bağ dokusuna penetre olduğu gözlenmiştir. Gümüş partikülleri uzun bir zaman periyodu boyunca kas tabakasına dağılmaktadır. Merhem dozaj şeklinde ise daha başlangıçta, gümüş partikülleri dil yüzeyinden kolayca uzaklaşmaktadır. Sonuç olarak ad-

hesiv dozaj şekli ile, merhem tedavisinde kullanılan dozdan daha düşük dozla etki sağlanabilmektedir. Buna ek olarak klinik çalışmalarda da enteresan sonuçlar elde edilmiştir. Etken madde ile % 90-95 oranında iyileşme sağlanırken plasebo çalışma ile % 79.8 oranında iyileşme kaydedilmiştir. Japonya'da aft tedavisinde kullanılan adhesiv tabletin 'Aftach' isimli ticari preparatı bulunmaktadır (56, 60).

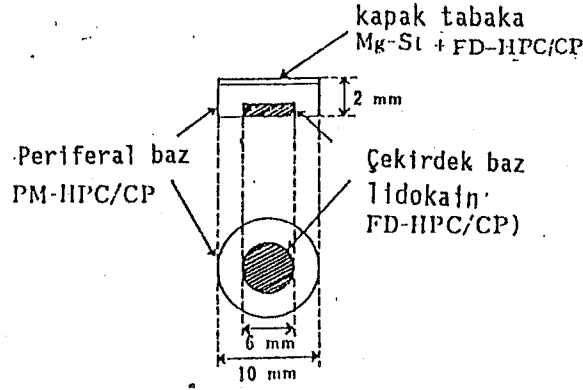
Yine Nagai ve arkadaşları tarafından ağız iltahaplarında kullanılmak üzere yeni bir sprej tipi dozaj şekli geliştirilmiştir. 'Lichen planus' diye isimlendirilen ağız içi iltahaplarının tedavisinde beklometason dipropiyonat içeren bir mukoadhesiv dozaj şekli tasarlanmıştır. Mukoadhesiv baz olarak HPC kullanılmıştır. Özel bir sprej (Puvlizer^R) yardımı ile bu toz şeklindeki preparat iltahap olan bölgeye püskürtülmüştür. Mukoadhesiv bazın teropatik etkisi uzun bir süre devam etmektedir. Bu preparata ait olumlu klinik sonuçlar: 1. Uygulaması kolaydır, 2. Uygulamada ağrı oluşturmaz, 3. Devamlı kullanımda problem yaratmaz, 4. Etken maddenin etkinliği de arttırılmıştır. Bu preparat "Salcoat" ismiyle ruhsat alarak, 'Rhinocort' isimli diğer mukoadhesiv dozaj şekli ile birlikte ilaç piyasasındaki yerini almıştır (60).

Nagai ve arkadaşları tarafından diş ağrısının tedavisi için lokal anestezi madde olan lidokain ile bir adhesiv dozaj şekli daha geliştirilmiştir. Günümüzde diş ağrısının tedavisi için, losyonlar, viskoz sıvılar, merhemler kullanılmaktadır. Bu dozaj şekilleri sürekli etki sağlamazlar ve oral boşluğun diğer bölgelerinde de etkilidirler. Model etken madde olarak lidokainin, baz olarak ise HPC:CP polimer karışımının kullanıldığı adhesiv bir dozaj şekli hazırlanmıştır. Bu dozaj şeklinin insan diş etine yapışabilirliği, çözünme özellikleri ve absorpsiyonu araştırılmıştır. Tablo 2.7'de mukozal dozaj şeklinin formülü ve Şekil 2.21'de yine bu dozaj şeklinin şematik görünüşü verilmiştir. Lidokain ile dondurarak kurutulmuş (freeze-dried) HPC/CP karışımı (FD-HPC/CP) (1:2) oranında 6 mm çapta, 1 mm kalınlıkta ve silindirik şekilde basılarak çekirdek kısım oluşturulmuştur. Çekirdek ile HPC ve CP'nin fiziksel karışımı, 10 mm çaplı zımba yardımı ile direk olarak basılmıştır. En sonunda, kapak kısmı oluşturacak olan FD-HPC/CP ve magnezyum stearat (Mg-St)'ın fiziksel karışımının ilavesi ile adhesiv disk hazırlanmıştır. Bu dozaj şekli insan diş etine kolayca tatbik edilmektedir. Alt tabaka dişetine sıkıca yapışırken,

kapak kısım sayesinde yanak mukozasına yapışmaya engel olunmuştur. CP yapışkandır ve statik yüke neden olmaktadır, bu yüzden CP'nin yalnız başına, az miktarda etken madde ile karışması kolay olmamaktadır. Bu probleme engel olmak üzere çekirdek bazda FD-HPC/CP karışımı kullanılmıştır. Dondurarak kurutulmuş ürünün yapışma özelliği daha zayıftır, bu yüzden bir miktar çekirdek kısma ilave edilmiştir. Ayrıca FD-HPC/CP karışımının jelleşme hızının HPC/CP fiziksel karışımından daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni ise, dondurarak kurutma ile küçük partiküller şeklinde CP dispersiyonunun, jel tabakasının viskozluğunu azaltmasıdır. FD-HPC/CP karışımının, PH 7.38'de 1/15 M'lik fosfat tamponu içinde % 1'lik çözeltisinin viskozitesi 4 cps'dır. HPC/CP'nin fiziksel karışımının viskozluğu ise, aynı şartlarda 2200 cps'dır. Bu yüzden periferik baz olarak, HPC/CP'nin fiziksel karışımının kullanımı daha uygundur. Lidokain lipofilik bir ilaçtır, oral mukozadan hızla absorbe olabilmektedir. Çekirdek bazda FD-HPC/CP'nin kullanımı ile lidokainin hızlı absorpsiyonu ve uzatılmış etki elde edilmiştir. Bu çalışmalarda tabletler dişetine uygulanmıştır. 3 tane gönüllü hastaya, 1/6, 1/2, 1, 2, 3, 4, 6. saatlerde ve her defasında bir tablet uygulanmıştır. Lidokainin absorplanan miktarı, dişetinden koparılıp alındıktan sonra dozaj şeklinde kalan miktardan hesaplanmaktadır (32, 60).

Tablo 2.7.: Lidokainin mukozal dozaj şeklinin formülü

Çekirdek baz	Lidokain FD-HPC/CP	5 mg x mg ^a
Periferik baz	HPC/CP fiziksel karışımı	100 mg
Kabak tabaka	Mg-St + FD-HPC/CP	50 mg
^a x: 5, 10, 15, 20, 30 mg (çözünme hızı testi) 5, 10, 20, mg (absorpsiyon testi).		

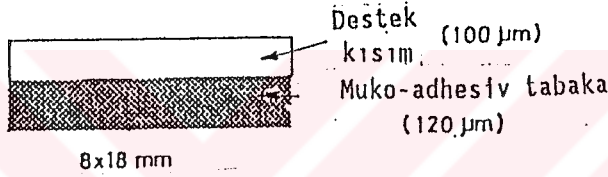


Şekil 2.21.: Lidokainin mukozal adhesiv dozaj şeklinin şematik görünümü

Kiddie ve Kaye adlı araştırmacılar, lidokainin 5. dakikada absorpsiyonunun pH 5'de, % 10.5 iken pH 6'da ise % 25.6 olduğunu göstermişlerdir. Beckett ve Triggs adlı araştırmacılar, lidokain çözeltisinin pH'sındaki artış ile lidokainin absorpsiyonunun arttığını göstermişlerdir. Lidokainin absorpsiyonu oral mukozanın pH'sıyla yakından ilişkilidir. HPC/CP karışımının, 1/15 M'lik fosfat tamponundaki %1'lik çözeltisinin pH'sı 7.4-5.8 arasındadır. Bu arada hazırlanan dozaj şeklinin, pH'sı 6.2 - 7.6 arasında değişen tükürük ile temas ettirilmesiyle oral mukozasının pH'sı, CP jel tabakasının asidik özelliğine de bağlı olarak 5-6 arasında olmaktadır. Deney sonuçlarına göre, bu dozaj şekli ile 10 dakika sonunda, etken maddenin % 15-20 kadarının absorplandığı bilinmektedir. Oral mukozanın pH'sını arttıracak yardımcı maddelerin ilavesi ile, lidokainin absorpsiyonu iyileştirilebilecektir. Lidokainin absorplanan miktarı ile uygulama periyodu arasındaki ilişkiye göre, 5-10 mg FD-HPC/CP içeren preparatlarda, 1 saat sonunda % 30 kadar absorpsiyon meydana gelmektedir. Daha sonra 1 saatte absorplanan miktarın da % 10 kadar arttığı gösterilmiştir. FD-HPC/CP'nin 20 mg ilavesi ile absorpsiyon hızı geciktirilmiştir. Kısacası, bu dozaj şekli ile diş ağrısı için uzatılmış bir anestezi etkisi oluşturabileceği tahmin edilmektedir. (32, 60).

Ortodontik diş hareketi için, Nagai ve arkadaşları tarafından prostoglandin $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) ile adhesiv gingival bir plaster hazırlanmıştır. Ortodontik diş hareketi devamlı kuvvet uygulandığında oluşturulmaktadır.

Bu proses oldukça pahalı ve rahatsızdır. Prosesin tamamlanması için genellikle 2 yıl gereklidir. Buna rağmen ortodontik işlemlerde istenen sonuçların elde edilmesi için, çok iyi bir şekilde tasarımılanmış olması ve bu prosesin hızlandırılması düşünülmektedir. Bir grup PG'nin, dişlere kuvvet uygulandığında ortodontik diş hareketinin yeniden oluşturulmasında gerekli olduğu ispatlanmıştır. PGE enjeksiyonu ile ortodontik diş hareketi hızlandırılmıştır. Ancak PG yüksek konsantrasyonda ağrıya oluşturabilmektedir. Bu işlem için eğitilmiş personele gereksinim vardır. Ortodontik diş hareketinde $PGF_{2\alpha}$ ve E_2 'nin rolü enteresandır. Bu amaçla Nagai ve arkadaşları tarafından $PGF_{2\alpha}$ ile adhesiv gingival plasterler formüle edilmiştir (Şekil 2.22). Bu plasterler, PG'nin gingivaya yavaşça salıverilmesi ile hızlandırılmış diş hareketi meydana getirmektedir (57).



Şekil 2.22.: $PGF_{2\alpha}$ 'nın adhesiv gingival plasterinin şematik görünümü

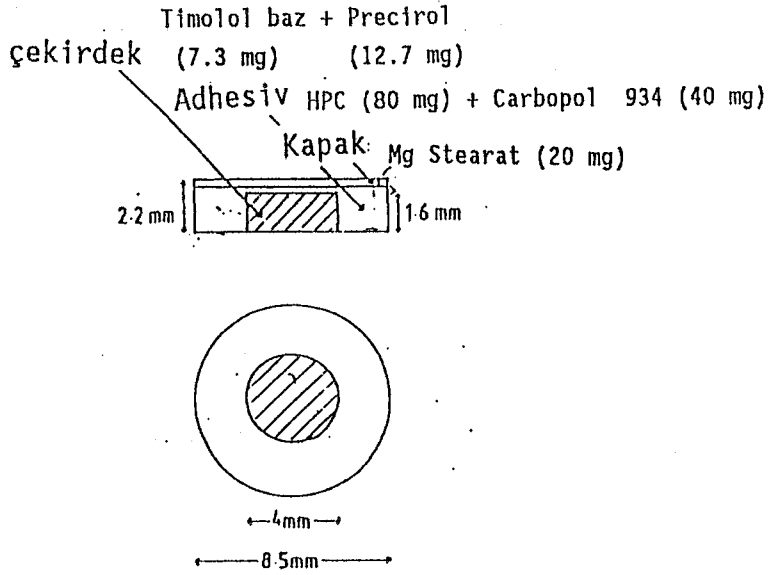
Bu dozaj şekli, hızlandırılmış diş hareketi için maymunlarda denenmiştir. Bu plasterin ortodontik prosesi hızlandırdığı ve bu prosesin meydana gelmesi için gerekli olan süreyi de kısalttığı gösterilmiştir. Bu plasterlerin ^{14}C ile işaretli $PGF_{2\alpha}$ içerecek şekilde, yanak içine uygulamasını takiben otoradyografik, histolojik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Yamanın uygulanmasından sonra bağ dokularda ve kaslarda PG'nin yayıldığı ve sistemin 8 saat süre ile yapıştırıldığı bölgede kalabildiği gösterilmiştir. Adhesiv plasterin tasarımı önemlidir. Esas formülasyonda, $PGF_{2\alpha}$ ile birlikte bulunan komponentler sentetik reçine, nötral zambak, hidrofobik polimerler (PVA, PVP, CMC ve diğer polimerler), polietilen glikol, gliserin, agar, hint yağı ve diğerleridir. Çalışmalarda değişik prostoglandinler kullanılmıştır. Bu arada PGE, DNA üzerinde süpresif etkilere sahiptir. $PGF_{2\alpha}$ 'nın yüksek dozu, alkalen fosfataz oluşumuna neden olmaktadır. Ancak $PGF_{2\alpha}$ 'nın diğerleri ile karşılaştırıldığında osteositlerde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Adhesiv dişeti plasterleri $50\mu g/cm^2$ $PGF_{2\alpha}$ içerecek şekilde formüle edilmişlerdir. Oda sıcaklığında

PGF_{2α} 'nın plaster içinde dayanıklı olduğuda gösterilmiştir. Bu plasterler ile in-vitro çalışmak oldukça zordur. İn-vitro salıverme deneyleri 2 tanedir (57, 60):

1. Fizyolojik tuz içinde % 1'lik agar jel tabakası üzerine plasterin yerleştirilmesini takiben PGF_{2α} 'nın jel tabakasındaki konsantrasyonu bulunarak, in vitro olarak salıverme test edilmiştir.
2. Fosfat tamponu çözeltisinde, döner sepet yöntemi ile in-vitro olarak salıverme deneyi gerçekleştirilmiştir.

İn-vivo absorpsiyon çalışmaları, erkek 2 tane gönüllü hastaya dişetine 4 parça halinde plasterin tatbik edilmesini takiben yürütülmektedir. Etken maddenin doku dağılımının incelenmesi için, sıçanların yanak içi mukozasına ¹⁴C ile işaretli PGF_{2α} içeren plasterler yapıştırılmıştır. Otoradyografik histolojik araştırmalar göstermiştir ki, bağ dokusu ve kas içine, total dozun % 5-8'i kadar işaretli komponent yayılmaktadır. Yamanın uygulanmasından sonra 8 saat süreyle plasterin kalabildiği de bu çalışma ile gösterilmiştir. Bu yamanın uygulanması ile mukozal yüzeyde hiç bir şekilde iritan etki gözlenmemiştir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda da, PGF_{2α} plasterlerinin devamlı uygulanması ile hızlandırılmış ortodontik diş hareketi elde edilmiştir. Yine plasterin bir günlük uygulanması ile ortodontik prosesin hızlandırılacağı ümit edilmektedir. Diş hareketinin meydana getirilmesi için gerekli sürenin de kısaldığı gösterilmiştir. PGF_{2α} 'nın adhesiv dişeti plasterinin bazı klinik uygulamaları, Kawata ve Yamashita tarafından çok az hastada gerçekleştirilmiştir. En az hastaların % 70'inde, ortodontik diş hareketi hızlandırılmıştır (57, 60).

Deasy ve O'Neill adlı araştırmacılar, hipertansiyon, anjina gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan timolol içeren bir biyoadhesiv dozaj şekli geliştirmişlerdir (Şekil 2.23). Konvansiyonel oral tedavi ile absorpsiyonda komplikasyonlar ve ilk geçiş etkisi görülmektedir. Etken maddenin oral mukoadhesiv sistemi şeklinde verilmesi ile daha homojen ilaç absorpsiyonu ve homojen plazma düzeyleri elde edilirken, ilk geçiş etkisinden kaçmak da mümkün olmaktadır. Aynı zamanda düşük dozda ve daha az sıklıkta ilaç uygulanması sağlanmaktadır.



Şekil 2.23.: Timolol içeren biyoadhesiv sistem

Yapılan çalışmaların sonuçları şu şekilde özetlenebilir: Timolol bazın iyonizasyon sabiti 9.03 olup, tükürük sıvısında (pH 6.6) % 99 oranında iyonize halde bulunacaktır. Dolayısıyla oral mukozadan yüksek oranda geçirgenlik gözlenebilir. Ancak iyonize olmayan bazın partiyon katsayısı düşük olacağından, oral mukozanın lipofilik bölgelerinden daha fazla geçirgenlik gözlenecektir. Squier ve Hall adlı araştırmacılar, bukkal mukozanın, polar maddelere daha geçirgen olduğunu gözlemişlerdir ve gingiva (dişeti) en az geçirgen olan bölgedir. Hazırlanan polimer disklerde şişme testide yapılmıştır. Biyoadhesiv polimerin aşırı şişmesi, hidrokolloidlerin su içeriğindeki artış, adhesiv kuvvetin düşmesine ve biyoadhesiv sistemin kopmasına neden olmaktadır. Bu yüzden hazırlanan adhesiv sistemin şişmesi kontrol edilmektedir. CP disklerinin şişmesi, 1 saat sonra belli düzeye kadar yükselip, o düzeyde kalma eğilimindedir. HPC diskleri ise 2 saat sonra orta derecede şişmektedir. Difüzyon hızını incelemek için, model ilaç olarak metilen mavisi kullanılmıştır. Agar tabakların üzerine, hazırlanan adhesiv diskler yerleştirildikten sonra, metilen mavisinin difüzyon zonunun ortalama çapı ölçülmüştür. Kapak kısmındaki çatlamalardan dolayı hem CP, hem HPC ve hem de NaCMC içeren biyoadhesiv sistemlerden dışarıya istenmeyen difüzyon meydana gelebilmektedir. Machida ve Nagai aynı deneyi kırmızı kalem boyası olan rosanilin hidroklorür kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak biyoadhesiv tip polimer ile boyanın difüzyon hızı arasında küçük

farklılıklar görülürken, yalnızca CP içeren biyoadhesiv disk ile daha yavaş difüzyon kaydedilmiştir. Bu arada difüzyon hızını izlemek için agar tabakların fotoğrafları kullanılmaktadır. NaCMC disklerin kapak kısmında yoğun kırılma gözlenirken, CP içeren disklerde 2 saat içinde kısmen kırılma olmaktadır. HPC içeren disklerde hiç bozulma olmamaktadır ve kapaktan dışarıya boya difüzyonu meydana gelmemektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda HPC'nin yalnız başına oral mukozaya yeterli bağlanamadığı gözlemlendiğinden, ileriki çalışmalarda HPC:CP (2:1) oranında polimer karışımı kullanılmıştır. Bu polimer karışımı kullanıldığında, kapakta kırılma olmaksızın yeterli biyoadhezyon sağlanmıştır ve ilk üç saatin sonunda da ortalama salıverme hızı $0.75 \text{ mg.saat}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Köpeklerde yapılan çalışmalarda, ortalama absorplanan timolol baz miktarı, 1. saat ve 2. saat sonunda sırasıyla % 29.8 ve %51.8 olarak bulunmuştur. Köpeklerde çok fazla tükrük üretimi olduğundan, gerçek sonuçlar tahminlerin üzerinde olabilmektedir. Ayrıca 24 saat sonunda ve biyoadhesiv sistemin uzaklaştırılmasından sonra, mukozada hiç bir şekilde iritasyon meydana gelmemiştir. Bunun yanında hiç bir köpekte lokal iritasyon belirtileride gözlenmemiştir. İnsanlarda yapılan karşılaştırmalı sonuçlara göre, yüklenen etken maddenin % 34'ü üç saat içinde 0 derece kinetikle absorplanmaktadır. Bu değer köpeklerden daha düşüktür, bunun nedeni ise insan dişetinin, köpek oral mukozasından daha zayıf geçirgenliğe sahip olmasıdır. Ayrıca çekirdek kısma % 0.1 oranında sodyum laurilsülfat ilave edilerek, üç saat içinde absorplanan etken madde miktarı % 61'e yükseltilmiştir. Sodyum laurilsülfat penetrasyon arttırıcı görevini yerine getirmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, diskin uzaklaştırılmasından sonra sodyum laurilsülfat içeren disklerle çok hafif lokal iritasyon üç denekte gözlenmiştir. Ancak bu hafif iritasyon 24 saat içinde kaybolmaktadır. Ayrıca penetrasyon arttırıcı varlığında, iritasyon hiçbir bireyde oluşmamıştır (18).

Bremecker ve arkadaşları 'Lichen planus' adıyla bilinen, mantar hastalığının tedavisinde kullanılan etken madde olarak A vitamini içeren ve bukkal mukozaya tatbik edilen adhesiv merhem şeklinde bir preparat hazırlamışlardır. Polimer olarak nötrale polimetakrilik asit kullanılmıştır. Bu preparatın merhem bazı olarak kullanılan polimetilmetakrilat aktif madde A vitamini ile kolayca birleştirilebilmiştir. Ayrıca klinik ça-

lışmalarla sistemin vajinal mukozaya uygulanmasında yeterli ve uygun bulunmuştur (9).

Veillard ve arkadaşları peptit yapıda etken maddelerin oral mukozadan (bukkal, sublingual, gingival) verilmesini köpeklerde çalışmışlardır. Hazırladıkları yama şeklindeki bu adhesiv dozaj şekillerinin, ilaç taşımada ümit verici sistemler olduğunu öne sürmüşlerdir (97).

Brook ve arkadaşlarının, biyoadhesiv sistemlerin dental analjezide kullanılabilirliği üzerine yaptıkları çalışmada, bu sistemlerin iyi tolere edilebildiği ve anestezi uygulanan dişlerde, yapılan elektrikli pulpa testinde de yanıtın uzadığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada elde edilen bulgular yumuşak dokuda sağlanan anestezinin infiltratif anesteziyle sağlanana eşdeğer olduğu belirtilmiştir. Ayrıca lidokainin maksimum kan düzeyinin dental blok anestezilerde bulunan değerden 5-10 kez daha küçük olduğu da gösterilmiştir. Enjeksiyonla sistemik dolaşıma geçen lidokainin maksimum kan düzeyi 0.5-47µg/ml iken biyoadhesiv sistemlerle yapılan uygulamalarda bu değer 7-94 ng/ml olarak saptanmıştır (10).

2.2.9. Bukkal ve gingival uygulamalarda bazı klinik sonuçlar

Bukkal verilmiş topik ve sistemik tedavide şimdi klinik olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 'dental caries' (dişte yenirce) diye bilinen hastalığa karşı, daha sonra oral ameliyatlarda dental analjezi için, periodental hastalıklara karşı ve dişeti enfeksiyonlarının tedavisinde adhesiv bukkal sistemler denenmiştir. Ancak klinik veriler eksik ve yetersiz bulunmuştur. Sistemik uygulamalarda yoğun klinik deneyler yapılmaktadır, özellikle 'anjina pectoris' tedavisi için yeterli bulgularda elde edilmiştir (21).

Asıl sistemler, bir taraftan homojen veya tabakalı matris tabletler, yamalar, diğer taraftan jel halinde kullanılan biyolojik olarak parçalanabilen mikroküreler şeklindedir. Bu sistemlerde polimerler yalnız başına veya kombine halde kullanılmaktadır. Biyoadhesiv

sistemlerin ortak özelliği müköz dokuya bağlanabilme yeteneğidir. Adhesiv özelliği dışında bu sistemlerin iyonik kuvvet yükünün ve yüzey pH'sının kontrolünde önemli olduğu bulunmuştur. Ayrıca bukkal tedaviye uyum ve toleransı kesin olarak istenmektedir. Tablo 2.8'de değişik etken madde gruplarının, bukkal verilmesine ait bazı örnekler gösterilmiştir (21).

Tablo 2.8.: Bukkal uygulamalara ait değişik etken madde grupları ve bunlara ait farmasötik dozaj şekilleri

Etken Madde Grubu	Farmasötik Dozaj Şekli	Gönüllüler
<u>Analjezikler</u> Morfin	Matris tablet (Synchron TM , Forest)	Hastalar
<u>Antibiyotikler</u> Metronidazol Minosiklin Tetrasiklin	Adhesiv parça (slab) lif, (Periodontal sistem TM , Alza)	Hastalar
<u>Antiemetikler</u> Proklorperazin	Matris tablet (Buccastem TM)	Hastalar
<u>Kardiyoaktifler</u> Nitrogliserin Verapamil	Matris tablet (Synchron TM Forest) Tablet	Hastalar Sağlıklı gönüllüler
<u>Lokal anestezipler</u> Lidokain	Yama Matris tablet	Sağlıklı gönüllüler
<u>Peptitler</u> Prostaglandin F _{2α} Protirelin (TRH)	Yama Yama	Hastalar Sağlıklı gönüllüler
<u>Diğer ilaçlar</u> Klorhekzidin Nikotin Sodyum florür	Adhesiv parça (slab) Enfiye Matris tablet	Hastalar Hastalar Hastalar

2.2.9.1. Topik uygulamalar

2.2.9.1.1. Dental caries (Dişte yenirce)

Bu hastalığı önlemek amacıyla bir araştırmacı grup tarafından sodyum florür içeren, aşınabilen, yuvarlak formda, yavaş salıveren, matris tablet geliştirilmiş ve kullanımı araştırılmıştır. Sonuçlar ümit verici bulunmuştur (21).

2.2.9.1.2. Dental analjezi (Diş ağrısı)

Bu amaçla hazırlanan taşıyıcı sistem, lidokain içeren 2 cm x 1 cm ve 0.5 cm boyutlarında adhesiv yamadır. Polimer olarak poliüretan kullanılmıştır. Bu sistemin pulpada analjezi meydana getirmesi amaçlanmıştır. Sistem üst premolar üzerine yerleştirildikten sonra, tek yönlü olarak etken maddenin salıverilmesi sağlanmıştır. Yama sağlıklı gönüllülerden oluşan küçük bir grupta başarı ile test edilmiştir. Bir başka çalışmada, lidokain içeren 10 mm'lik adhesiv tablet hazırlanarak aynı başarı elde edilmiştir. Araştırmacılar tarafından, bu dozaj şeklinin diş ağrılarının tedavisinde uzun süreli anastezik etki için yeterli olduğu öne sürülmüştür (21).

2.2.9.1.3. Periodontal hastalık

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)'nın ortodontik diş hareketi prosesinde rolü çalışılmıştır. Bu amaçla peptit adhesiv band, diş etine tatbik edilmiştir. Diş hareketi, bu dozaj şekli ile en az %70 oranında hızlandırılmıştır (21).

2.2.9.2. Sistemik uygulamalar

2.2.9.2.1. Kanserin neden olduğu ağrılar

İlerlemiş kanser nedeniyle hastalarda meydana gelen kronik ağrıların tedavisinde etkili analjezik morfin kullanılmaktadır. Morfinin tükürük pH'sında çok iyi absorbe olduğu anlaşıldıktan sonra bukkal morfin tabletleri hazırlanmıştır. Morfinin oral biyoyararlılığı % 11-45 arasında değişmektedir (21).

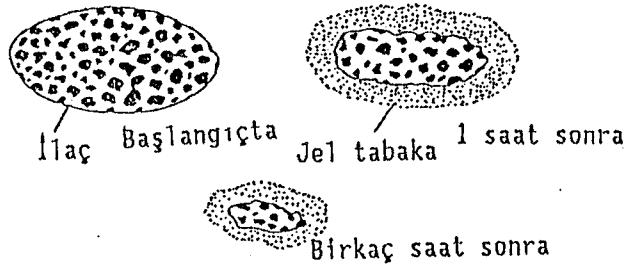
Bukkal ve i.m. morfinin analjezik etkileri, 40 hasta üzerinde karşılaştırılmalı olarak çalışılmıştır. Bukkal mukozada jelleşen matris tabletler, üst dudak ve kesici ön dişin arasında, dişeti üzerinde bir yere yerleştirilmektedir (Şekil 2.24). Mukozaya matris tablet veya jelin yapışmasını kolaylaştırmak için, uygulamadan önce bölge nemlendirilmektedir. Bu çalışmada zamana karşı, morfinin plazma konsantrasyonu eğrisi elde edilmiştir. Sonuç olarak i.m. uygulanan morfinin plazma konsantrasyonunun eğri altında kalan alanı daha büyük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, ilk 4 saatte i.m. uygulanmanın ağrının azalmasında daha etkili olduğu ve 4 saatten sonra i.m. morfinin daha fazla analjezik etki meydana getirdiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte istatistik olarakta belirgin bir fark bulunamamıştır. İki veriliş yolunun, birbirine yakın derecede postoperatif analjeziyi oluşturduğu kanısına varılmıştır. Ağrı derecesinde ve ağrı nöbeti skorundaki azalmada çalışılmıştır ve birbirine yakın sonuçlar alınmıştır. Bu arada endişe (anksiyete) ve uyanıklık derecesindeki değişmelerde test edilmiştir. Bukkal ve i.m. verilen morfinin 2 farklı grup hasta arasında istenmeyen etkilerdeki farklılıkları takip edildiğinde, tabletin tadının kötü olması nedeniyle enjeksiyon yoluyla veriliş, hasta tarafından daha fazla tercih nedeni olmaktadır (21).



Şekil 2.24.: Adhesiv bukkal tabletin yerleştirilmesi

2.2.9.2.2. Angina pectoris

Bukkal nitrogliserin tabletler, anginal ataklara karşı proflaktik amaçlı olarak son yıllarda kullanılmaktadır. Bu amaçla jelleşebilen modifiye hidroksipropilmetilselülozdan oluşan matris tablet hazırlanmıştır (Suscard^R) (Şekil 2.25). Tablet dudak ile üst ön diş arasına yerleştirilmiştir. Müköz membrana zayıf biyoadhezyon, hastayı konuşurken veya yemek yerken oluşan hareketten korumaya yardım etmektedir. Başlangıçta nitrogliserinin hızla salıverilmesini takiben 4-5 saatlik zaman periyodunda etken madde kontrollü difüzyon ile salıverilmektedir (21).



Şekil 2.25.: Hidrofilik jel içeren tablet

Bir çalışmada, sürekli angina rahatsızlığı olan 126 hastaya bukkal ve sublingual nitrogliserin tabletler verilerek karşılaştırma yapıldı.

mıştır. Hastalara 0.25 veya 0.5 mg'lık dozlar uygulanmıştır. Akut angina-
da her iki dozaj formuda eşit derecede etkili bulunmuştur. Bununla bir-
likte, bukkal tedavi proflaksi bakımından daha üstün bulunmuştur. Bukkal
tabletlerde anginal vakalarda etki daha uzun süre devam etmektedir ve
aşağıda belirtildiği gibi bukkal kullanımın tercih edilmesi daha yüksek
bulunmuştur (21).

Akut atakların tedavisinde;

- * % 39 Sublingual tablet tercih edilmektedir,
- * % 42 Bukkal tablet tercih edilmektedir,
- * % 19 Hiç tercih yapılmamıştır.

Proflaktik kullanımda;

- * % 81 Bukkal tablet tercih edilmektedir,
- * % 4 Sublingual tablet tercih edilmektedir,
- * % 15 Hiç tercih yapılmamıştır (21).

Daha sonra, bukkal tedavide aktivite düzeyinin belirgin şekilde
yüksek olduğu, farklı periyotlarda tedavi edilmiş akut anginal atakların
sayısı ile gösterilmiştir (21).

Nitrogliserin bukkal tabletin kabul edilebilirliği;

- * Bukkal tabletin uygulama kolaylığı ve üst dudağın altında tutulabilmesi
dikkate alınarak, % 96 oranında kabul edilmiştir.
- * % 2 gibi bir oran dışında, tadı yönünden de uygun bulunmuştur.
- * Bukkal tablet ağızdayken konuşmanın kolay olduğu, büyük bir çoğunluk
tarafından kabul edilmiştir.
- * Birşey yemeğe çalışırken % 48, bir şeyler içmeye çalışırken % 78 ora-
nında kabul görmüştür.

* % 9 oranında da tabletin uzaklaştırma güçlüğü olduğu düşünülmüştür (21).

Bukkal tabletle etkinin başlaması, sublingual tablet kadar çabuktur. Bukkal tablet 3 saat sonrasında, hale hastanın ağızındadır ve etkilidir. Uygulamadan 1-3 saat sonra sublingual tablet ise etkisiz bulunmuştur (21).

Nitrogliserinin bukkal taşınmasında klinik uygulama yoğun bir şekilde yapılmaktadır. Bukkal dozaj şeklinin kabul edilebilirliği yüksektir. Etken maddenin biyoyararlılığı artar ve hepatik ilk geçiş etkisine uğramaz. Bukkal mukozanın mükemmel içine girilebilme ve tehlikeli durumlarda kolayca uzaklaştırılabilme imkanı vardır (21).

2.2.10. Ora1 mukoza

2.2.10.1. Mukus terminolojisi

Mukus glikoprotein molekülünü oluşturan elemanları tanımlamada kullanılan terminoloji ne yazık ki karmakarışıktır. Bilim adamları mukusu, bir çok yöntemle incelemektedir. Tanımlamalar biyokimya için uygun olduğunda, histoloji için uygun olamayabilmektedir. Bundan kaçınmak için, bu alanda çalışanlar tarafından benimsenen bir terminoloji geliştirilmiştir (49).

Bunlar;

- * Mukus - Epitel yüzeyler üzerinde bulunan heterojen salgı için kullanılan genel terimdir.
- * Müsin - Mukusun boyanabilen unsurlarını tanımlayan histoloji terimidir.

- * Mukus glikoproteini - Mukusun temel biyokimyasal bileşenidir (büyük molekül ağırlıklı olup, yüksek oranda glikolize durumdadır.
- * Apomüsin - Karbonhidratın kimyasal olarak alt biriminden ayrılmasından sonra kalan peptit bileşenidir (49).

2.2.10.2. Oral mukozanın anatomi ve fizyolojisi

Ağız boşluğu nispeten kalın, yoğun ve çok katlı, damardan zengin yapıdaki müköz zar ile kaplanmaktadır. Membrana penetre olan etken madde, artan kapiler ağlar aracılığı ile sistemik dolaşıma giriş yolu bulabilmektedir (51).

Çok katlı yapısından dolayı oral mukoza nazal mukozaya göre etken maddenin penetrasyonuna çok daha fazla direnç göstermektedir. Nazal mukozaya ise etken maddenin penetre olabileceği az miktarda hücre katmanlarından oluşan ince yapısı nedeniyle daha avantajlı gözükmektedir (51).

Ağız boşluğu epiteli temelde deriye benzemekte olup, keratinizasyon ve yüzeyi boyunca yayılmış olan koruyucu mukus yapısı itibariyle farklılıklar göstermektedir. Toplam yüzey alanı yaklaşık 100 cm² kadardır. Toplam yüzeyinin yaklaşık üçte biri olan bukkal kısım (yanak), 0.5 mm kalınlıkta epitel ile döşelidir ve geri kalanı 0.25 mm kalınlıktadır. Ağız mukozasının çok katlı yapısı başlıca bazal tabakada görülmektedir. Jarrett tarafından belirtildiği gibi, ağız boşluğu mukozası üç fonksiyonel bölgeye ayrılabilir. Birincisi mukus salgılayan bölge, yumuşak damak, ağız tabanı, dilin alt yüzü, labial ve bukkal mukozayı içerir. Bu bölge normalde keratinize olmamış epitele sahiptir ve ağız boşluğunda ana emilim bölgesini temsil etmektedir. İkinci bölge sert damak ve gingiva gibi çiğnemekle ilgili mukoza bölgeleridir ve normal keratinize epitele sahiptir. Üçüncü bölge, dudakların kenarları ve ileri derecede keratinizasyona sahip, dilin dorsal yüzeyi olan özelleşmiş bölgedir (51).

Oral mukozanın müköz bir zar olarak önemli özelliği de 3-8 gün arasında olan değişim hızıdır. Bu hız, epidermisinkinden (30 gün) oldukça büyüktür. Bu nedenledir ki, mukozanın bütünlüğü ve işlevini yerine getirmede önemli bir faktör, kısmen keratinize veya keratinize olmayan hücrelerin mutlak yenilenmesidir (51).

Epitel hücrelerin ortalama boyutları ve keratinizasyonu zıt bir ilişki içindeymiş gibi gözükmemektedir. Keratinize damak hücreleri için ortalama kesit alanı $133\mu\text{m}^2$ iken, yanak hücrelerinin alanı $263\mu\text{m}^2$ 'dir. Sert damağı oluşturan bazal hücreler, keratinize olmayan bukkal epiteli oluşturan bazal hücrelerden pek farklı değildir. Ancak yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde değişiklikler gözlenebilmektedir, bukkal mukozada daha çok glikojen granülleri ve çok sayıda ribozomlar görülmektedir (51).

Bukkal membranın bir diğer özelliği, onun dayanıklılığını, esnekliğini sağlayan liflerin dermis tabakasında bulunmasıdır. Bu lifler ilaç moleküllerinin dolaşım sistemine difüzyonunda engel teşkil etmektedirler (51).

Sert damak bölgesindeki epidermis ve dermis arasındaki bölgenin yapısı, bukkal ve labial mukoza bölgesinden farklıdır. Bukkal mukozanın kollojen lifleri, sert damak dermisindekiler ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha az yoğun ve polimerize olmamış durumdadır (51).

Müköz membranın yüzeyi, tükürük bezlerine sağlanan 0.5-2 lt'lik tükürük sıvısı ile devamlı olarak yıkanmaktadır. Ana bezler, parotis, submaksiller ve sublingual olmak üzere üç çifttir. Birinci bez kulakların önünde yerleşmiş olup, kanalları ile yanağın iç yüzüne açılmaktadır. Submaksiller bezler, alt çene altına uzanıp her iki tarafta bir kanal içine tükürük salgılamaktadırlar. En son olarak sublingual bezler ağız tabanına açılan kanallar ile dilin altına yerleşmişlerdir. Bu ana bezlere ek olarak dil, yanak ve sublingual mukozaya dağılmış çok çeşitli tükürük bezleri bulunur. Minör tükürük bezleri ağız boşluğunun bukkal, palatal ve retromolar (azı dişinin arka bölümü) gibi bölgelerinde yerleşmişlerdir. Bu bölgelerde müsin, müsin içeriği ve salgılanma tipleri açısından büyük farklılıklar vardır (51).

Ağız boşluğunun yüzeyi karmaşık mikrobial floranın yerleşim yeridir. Bunun içeriği, yüzeyin bölgesel tipine bağlı olarak oldukça farklılık göstermektedir. Bukkal mukoza ile dil, gingiva ve diş yüzeyi arasında büyük farklılıklar vardır (51).

İlaçların oral mukozadaki taşınımının temel olarak keratinize olmayan bölümlerde olduğu genelde kabul edilmektedir. Penetrasyona karşı etkili ilk engel, oral epiteli kaplayan müsün tabakasıdır. Müsün oral mukoza tarafından salgılanan glikoproteinleri içermektedir. Nemli ortama uygun şekilde tüm epitel hücreler, maksimum geçirgenliği sunmak üzere tamamen hidrate durumdadır. İki transport yolu, gözükmektedir. Bunlar: 1. Hücre zarını geçerek, 2) İnterselüler alanı kullanarak taşımadır. İkinci bahsedilen yolu, küçük moleküller ve iyonlar için tipik geçişin oluşturduğu varsayılmaktadır. Düzenli etken madde molekülleri için ana yol, hücrelerin çift katlı lipid tabakasına ve oradan da hücrelerin içine geçişi ve dağılmasıdır. Ancak peptit gibi orta ve büyük hidrofilik moleküllerin, hücrelerin çift katlı lipid tabakasından büyük miktarda geçişi olası değildir. Bununla beraber çift katlı lipid tabakasının daha polar kısımlarından geçiş meydana gelebilmektedir. Ancak büyük moleküllerin oral mukozaya belli derecede penetre olduklarına ait bazı kanıtlar vardır (51).

Tükrük bezleri, mukoza yüzeyi, mikrobial flora tarafından oluşturulan mukus tabakasında, tükrükle var olan peptitaz aktivitesinin peptit emilimi üzerine etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Peptitaz aktivitesinin aynı zamanda hücrelerin içinde ve aralarında bulunduğu kabul edilmektedir ve bu da peptidin mukozadan penetrasyonunu etkileyebilmektedir (51).

İlaç taşıyıcı sistemlerin yer alacağı oral mukoza dokuları Tablo 2.9'da verilmiştir (96):

Tablo 2.9.: İlaç taşıyıcı sistemlerin yer aldığı oral mukozal doku ve bunların bulunduğu bölge

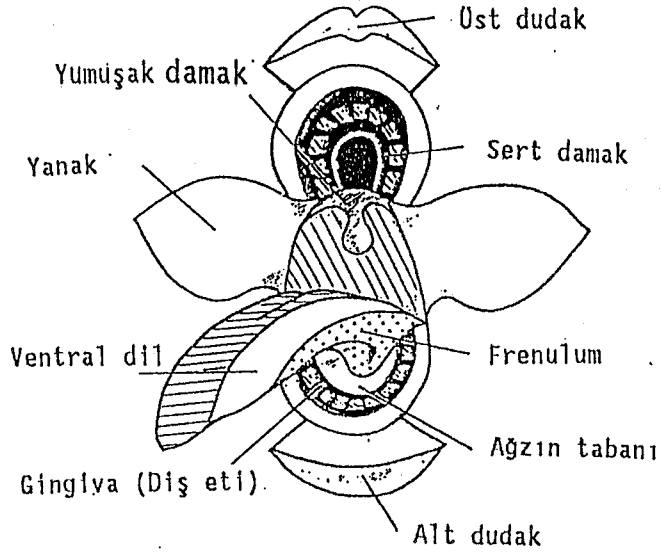
Doku:	Bölge:
Bukkal doku	Yanak Alt ve üst dudak
Sublingual doku	Ventral dil (Frenulum) Ağzın tabanı
Gingival doku	Dişeti
Palatal (Damak) doku	Ağzın üstü

İnsan epiteline ait bazı özellikler Tablo 2.10'da özetlenmiştir.

Tablo 2.10.: İnsan epiteline ait bazı özellikler

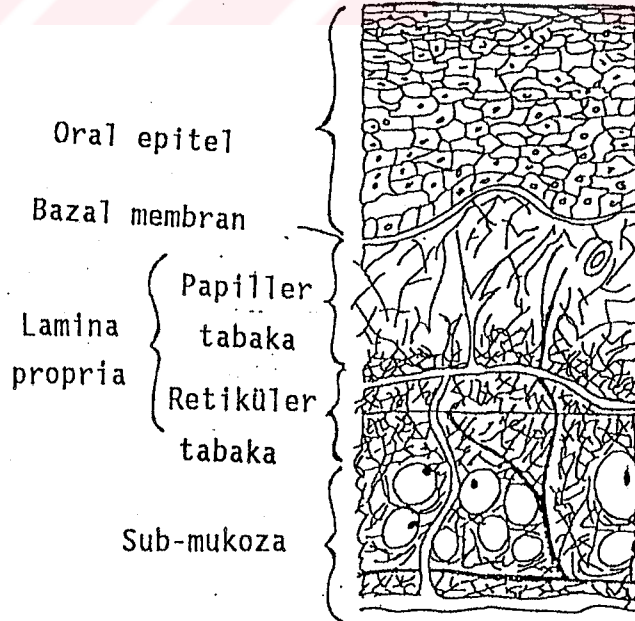
Bölge	Kalınlık (μm)	Keratinizasyon	İnterselüler Yağlar
Bukkal	500-600	Yok	polar
Sublingual	100-200	Yok	polar
Gingival	200	Var	polar olmayan
Palatal	250	Var	polar olmayan
Deri	100-120	Var	polar olmayan

Aşağıdaki şekil 2.26'da açılmış şekilde bir insan ağı ve kısımları görülmektedir (96).



Şekil 2.26.: Açılmış insan ağı

Şekil 2.27'de ise, oral mukozanın yapısı görülmektedir (96).

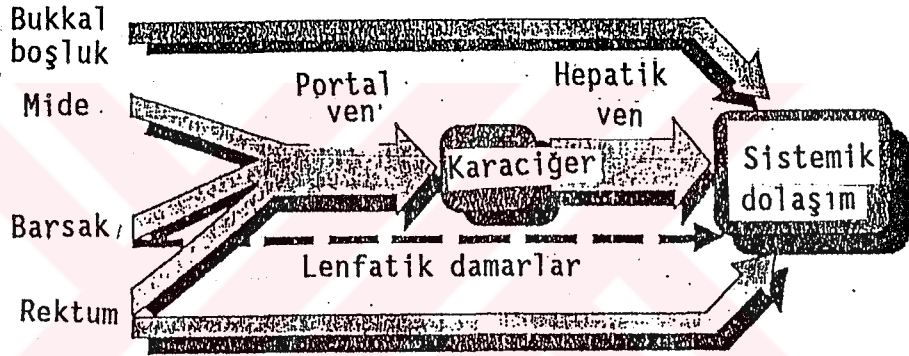


Şekil 2.27.: Oral mukozanın yapısı

2.2.11. Oral mukozal uygulamalar için, biyoadhesiv dozaj şekillerinin tasarımı

2.2.11.1. Oral boşluk ve taşıyıcı sistemler

Oral boşluğa verilen ilaç dil altında veya ağız içinde tutulmaktadır. Ağız kan damarlarınınca zengin bir alan oluşturduğundan dolayı etken madde absorpsiyonu için çok iyi bir bölgedir ve etken madde sistemik dolaşıma ilk geçiş etkisine uğramadan geçebilmektedir (Şekil 2.28) (44).



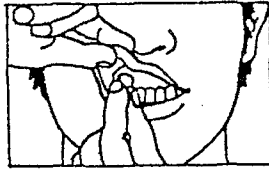
Şekil 2.28.: Gastro-intestinal kanalın farklı bölümlerinden sistemik dolaşıma giriş yolları

Böylece oral boşluğa ilaç verilmesi göz ardı edilemeyecek avantajlara sahiptir. Özellikle karaciğerde metabolize olan ve gastro-intestinal (GI) kanalın fizyolojik ortamında dayanıksız olan etken maddeler için oral boşluk büyük bir avantaj sağlamaktadır. İlaç taşıyıcı sistemlerin tatbik edilmesinde oral mukoza çok fazla tercih edilen bir bölgedir. Fakat yüzey alanı itibarıyla karşılaştırıldığında absorpsiyon küçük bir alanda meydana gelebilecektir. Epitelyum kalınlığı bakımından mukozal bölgeler farklılık göstermektedir. Bukkal mukoza, dudakların iç kısımları ve yanakların iç kısımlarıdır. Ağız tabanı iç kısımlarına oranla daha kalındır, yaklaşık kalınlık farkı 100-900µm. kadardır. Bukkal mukoza kalın olmasına rağmen keratinize olmamıştır ve genel olarak deriden daha geçirgendir. Absorpsiyon etken maddenin fiziko-kimyasal özelliklerine bağlıdır ve küçük lipofilik moleküller daha kolay absorbe olabilmektedir (44).

Bukkal ve sublingual verilışı takiben yapılan biyoararlılık çalışmaları, ilacın belirli bir kısmının kaçınılmaz olarak yutulabileceğini göstermiştir, yani GI kanalın diğer bölgelerinin de absorpsiyona katkısı olduğu verilerle kanıtlanmıştır. İlaç taşıyıcı sistemler olarak basit tablet ve zeltiller kullanılmıştır. Örneğin metiltestesteron ve izosorbit dinitrat oral olarak alındığında çok fazla ilk geçiş etkisine uğramaktadır ve mukozal yolla alındığında, çok hızlı teropatik etken madde seviyelerine ulaşılmıştır (44).

Geleneksel klasik sublingual tabletler genellikle çok küçüktür ve oldukça yumuşaktır. Bunlaryle formüle edilmişlerdir ki, dağılmazlar ancak 15-30 dakikada znrler. Bukkal ve sublingual yol ile, nitratlar, buprenorfin ve son yıllarda da proklorperazin, nifedipin gibi etken maddeler verilebilmektedir. Sublingual gliseril trinitrat (GTN) tabletler anginal nöbetlerde hızlı bir rahatlama sağlamaktadır (44).

Adhesiv bukkal tabletler diş eti ve üst dudak arasında en üst noktada bir yerde yer almalıdır. Tablet yumuşamalı, diş etine yapışmalı ve çözünme işlemi tamamlanıncaya kadar bu pozisyonda kalabilmelidir. Daha hızlı etken madde salıverilmesi için, tabletin ağızdakinceki pozisyonunu kaybetmeden, hiç hareket etmemesi istenmektedir. Ayrıca takma diş takan hastalarda dudak ve diş eti arasında uygun bir yerde tablet yer almalıdır. Genel olarak adhesiv uygulamalarda köpekte üstteki ilk azı dişine yakın oral mukoza kullanılmaktadır. İnsanda da ilk azı dişinin altında yer alan diş etine tatbik yapılmaktadır. Adhesiv bukkal tabletin mukozada yer alışı şekil 2.29'da görülmektedir (44).



şekil 2.29.: Adhesiv bukkal tabletin bukkal mukozadaki yeri

Ticari adı 'Suscard Buccal' olan GTN adhesiv tablet 3-5 saat gibi bir zaman periyodunda yavaşça salıverilen bir preparattır. Bu preparat böylece uzatılmış etki oluşturmak üzere anginal nöbetler için kullanılmaktadır (44).

Nikotin bukkal mukozadan kolay absorbe olmaktadır. Bu nedenle nikotin içeren çiğneme sakızı hazırlanarak, sigarayı bırakmak isteyen hastalarda bu preparat uygulanmaktadır (44).

2.2.11.2. Bu konudaki diğer gelişmeler

Özellikle aft ve diş ağrıları gibi bazı oral problemlerin tedavisi amacıyla, mukozaya yapışabilen birkaç tane yeni formülasyon geliştirilmiştir. Bu yeni formülasyonlar, anastezik, steroid ve antibiyotik maddeleri içermektedir ve genellikle lokal etki için tasarlanmıştır. Antibiyotik ile doymuş polimerden oluşan lif sistemi, dişeti enfeksiyonlarının tedavisi için tasarlanmıştır. (Periodontal Sistem-ALZA).

Adhesiv bukkal yamalar, sistemik dolaşıma etken maddelerin taşınması için araştırılmaktadır. Bilinen bukkal taşıyıcı sistemlerle maddeler mukozaya, ağız içine ve tükrüğe salıverilmektedir. Bu arada bazen de ilaç yutulabilmektedir (44).

Tablo 2.11'de GI, oral ve rektal mukozal yolla ilaç taşımının karşılaştırılması verilmiştir (44).

Tablo 2.11.: Gİ, oral ve rektal mukozal yolla ilaç taşıyıcı sistemlerin karşılaştırılması

	Rektal Mukoza	Oral Mukoza	Gİ. Yol
1.	Gastrik boşalmadan bağımsız	Gastrik boşalmadan bağımsız	Absorpsiyon gastrik ve intestinal geçişe bağlı
2.	Absorpsiyon için küçük bir alan	Absorpsiyon için küçük bir alan	Absorpsiyon için geniş bir alan
3.	Hasta uyuncu zayıf	Pek çok hasta tarafından kabul edilebilir	Pek çok hasta tarafından kabul edilebilir
4.	Defekasyon ile doz kaybedilebilir	Bazı ilaçların yutulabilme ihtimali var	Aynı zamanda yiyecek alınması absorpsiyonu etkileyebilir
5.	İlaç portal veya sistemik dolaşıma geçebilir	İlaç direk olarak sistemik dolaşıma geçebilir	İlaç portal dolaşıma geçebilir ve ilk geçiş etkisine uğrayabilir

Peptitlerin verilisinde, parenteral uygulama dışında nazal, bukkal, vajinal, rektal hatta oküler mukozal yollar akla gelmektedir. Genellikle en popüler olanı nazal yoldur çünkü peptitlerin nazal bölgeden geçişi en fazla olduğundan tercih edildiği bilinmektedir. Bununla birlikte uzun süreli tedavide nazal mukozada bazı patolojik değişiklikler olabilmektedir. Ayrıca mukus sekresyonu ve devrinde büyük bireysel farklılıklar sonucu değişen nazal absorpsiyon hızında, tartışma konusudur. Nazal mukozada veya mukusta bulunan proteaz ve peptidaz enzimlerinin varlığı peptit absorpsiyonunda bariyer oluşturduğu da bilinmektedir (51, 52).

Pek çok konvansiyonel ilaç için oral mukoza uygun bir absorpsiyon bölgesi olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda, oral mukozanın özellikle vazopressin analogları, insülin gibi küçük peptitler içinde uygun bir absorpsiyon bölgesi olduğu keşfedilmiştir (51, 52).

Bukkal mukozanın en büyük dezavantajı hidrofilik etken maddeler için geçirgenliği oldukça düşüktür. Bu nedenle emin ve etkili absorpsiyon arttırıcıların kullanımını gerektirmektedir. Diğer taraftan mukoadhesiv polimerlerle hazırlanan adhesiv yamalar şeklindeki dozaj şekillerinin ta-

sarımlanmasında, bukkal mukoza tercih edilmektedir. Yamalar büyüklüğünün değişik olarak hazırlanılabilir olması, adhezyonunu uzun süre koruması gibi avantajları yönüyle kullanışlı ve faydalıdır (51, 52).

Intra-oral taşımanın (yani bukkal, labial, sublingual mukozaya geçişin) güçlü avantajları özetle şunlardır (51, 52):

- * Hasta uyuncunun iyi olması, hasta tarafından kabul edilebilirliğin iyi olması,
- * Mukozanın epitel yapısının güçlü ve sağlam olması,
- * Mükemmel ve kolayca içine girilebilir olması,
- * Lokal olarak kontrollü ve yüksek absorpsiyonun sağlanabilmesi,
- * Uygulama kolaylığı ve uygulanan ilaç taşıyıcı sistemin kolayca uzaklaştırılabilir olması,
- * Lokal bir baskı veya zedelenme sonrasında hızlı bir şekilde selüler yenilenmenin meydana gelebilmesi,
- * Etken maddenin GI kanal veya karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramayıdır.

Oral mukozanın kolayca içine girilebilir olması nedeni ile uygun dozaj şekilleri kolayca uygulanabilmektedir. Bunun ötesinde uygulama çoğunlukla ağrısızdır. Genellikle hastalar ilaçların oral verilmesine iyi adapte olmaktadır. Oral mukozanın oldukça kuvvetli olduğu da tahmin edilmektedir. Formülasyonda kullanılan etken maddelerin, absorpsiyon arttırıcı yardımcı maddelerin ve dozaj şeklinin oral mukozada oluşturabileceği zarar veya geri dönüşü olmayan iritasyon eğilimi de azdır (51, 52).

Spesifik olarak bukkal taşımada olası bazı dezavantajlar (21):

- * Tükrük veya mukozanın pH'sı,
- * Tadı,

- * İlaç bileşenlerinin iritasyon kapasitesi,
- * Formülasyonların iyon kuvveti,
- * Formülasyonun yüzey pH'sı,
- * Mukoza kalınlığı şeklindedir.

Nazal, rektal, vajinal mukozanın hiç şüphesiz doğal yüksek geçirgenliğine rağmen intra-oral mukozal yol oldukça çekicidir. Ayrıca uygun dozaj şekilleri hazırlanması bakımından intra-oral mukozal yol uygundur. Fakat bukkal mukozanın geçirgenliğini arttırabilmek için etkili absorpsiyon arttırıcıların kullanımı gerekli olabilmektedir (51, 52).

2.2.11.3. Oral mukozal uygulamalar için dozaj şekilleri

2.2.11.3.1. Konvansiyonel dozaj şekilleri

Konvansiyonel anlamda oral mukozaya ilaç taşıma, çözeltiler veya aşınabilen bukkal, sublingual tabletler ve kapsüller gibi formasötik formlarla sınırlı kalmaktadır. Bunların imalatı, uygun ekspiyanlar ve bağlayıcıların kullanımı ile iyi bilinen teknikler esasına dayanmaktadır. Bu dozaj şeklinin tamamının veya bir kısmının istemsiz olarak yutulmasına bağlı ve bu dozaj şeklinde süspande olmuş veya çözülmüş etken maddenin devamlı tükrük salgısıyla seyrelmesi ile büyük bir risk oluşmaktadır. Bu risk bu dozaj şekillerindeki etken maddenin büyük bir bölümünün istenildiği gibi absorbe olmamasıdır. Bundan başka konvansiyonel bukkal, sublingual tabletlerin ve kapsüllerin kullanımı, hastanın kolayca yemek yemesi veya içmesine izin vermez. Ya da en azından hastanın konuşması için engel teşkil etmektedir. Ayrıca böyle ilaç verilmesi, kontrollü salıveren formülasyonlar için uygun değildir ve kullanımı belli zaman periyodları için sınırlıdır (51, 52).

2.2.11.3.2. Adhesiv dozaj şekilleri

A. Adhesiv polimerler

Adhesiv dozaj şekillerinin geliştirilmesinde adhesiv polimerlerin kullanımı dominant rol oynamaktadır. Dozaj şekillerinin bukkal, sublingual veya gingival mukozayla sıkıca bağlanması ile bu dozaj şekli oral boşlukta kalabilmektedir ve böylece absorpsiyon bölgesiyle yakın temas kurulabilmektedir. Uygun dozaj şekilleri adhesiv tabletler, adhesiv jeller, adhesiv yamalar şeklindedir (51, 52).

Bu amaçla kullanılan polimerler (52):

- * Selüloz deriveleri (metilselüloz, hidroksietilselüloz, hidroksipropilselüloz, sodyumkarboksimetilselüloz),
- * Doğal zamlar, guar zankı, karaya zankı, agar agar,
- * Suda çözünebilir poliakrilatlar poli(metilmetakrilik asit) ve poli(akrilik asit) deriveleri,
- * Çapraz bağlı poliakrilatlar, örneğin poli (akrilik asit) esaslı çapraz bağlı hidrojel,ler,
- * Diğer polimerler (polivinilpirolidon, polivinilalkol, jelatin, poli(etilenglikol)).

Deneylerde kullanılan polimerler polimerizasyon ve çapraz bağlama ile elde edilmektedir. Monomer toksisite problemleri gözden geçirilmektedir. Ayrıca polimerlerin oral-mukoadhezyon süresi ve adhezyon derecesi oldukça değişkendir. Planlı bir şekilde bu polimerler optimize edilmek zorundadır. Güçlü ve sürekli mukoadhezyon için kısmen nötralize poliakrilatlar önerilmektedir. Çapraz bağlı polimerler ile mukoadhezyonun kaybolmaması için çapraz bağlamanın derecesi dikkatli bir şekilde optimize edilmelidir (52).

B. Adhesiv tabletler

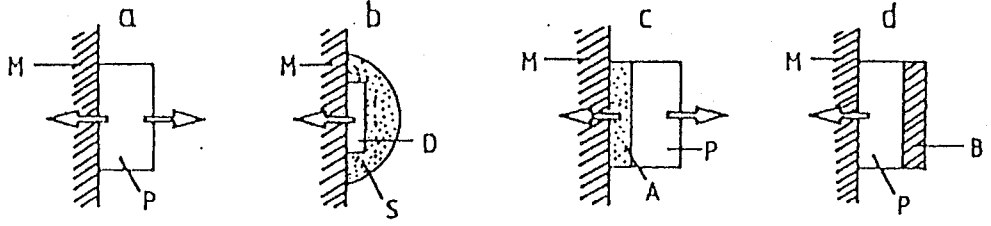
Bukkal ve sublingual veriliş için adhesiv tabletler önerilmektedir. Bu amaçla erozyana uğrayabilen (aşınabilen) hidrokolloid ve dolgu maddesi içeren adhesiv tabletler kullanılmaktadır. Davis ve ark. tarafından, hidroksipropil selüloz ve laktoz ile etken madde karıştırılarak tablet şeklinde basılmıştır. Diğer bir çalışmada, adhesiv bukkal nitrogliserin tabletler hazırlanmıştır. Bazı problemleri dışında adhesiv tabletler, konvansiyonel tabletlere benzemeksizin, hastanın yiyip, içmesine izin vermektedir (51, 52).

C. Adhesiv jeller

Oral mukozal dozaj şekli olarak, viskoz adhesiv jeller etken maddeleri bukkal, sublingual ve gingival mukozaya taşımada kullanılabilir. Poliakrilik asit ve polimetilmetakrilat polimerler, jel oluşturan polimerlerdir. Jeller çözeltilerle karşılaştırıldığında, oral mukozada çok uzun süre kalabilmektedir. Etken maddenin sürekli salıverilmesine izin vermektedir, buda absorpsiyonu iyileştirmektedir (51).

D. Adhesiv yamalar

Adhesiv yamalar eczacılıkta nispeten yeni teknoloji rolü oynamaktadır. Tasarımı ve üretimi kısmen polimer teknolojisinden türetilmiştir. Adhesiv yamaların formülasyonu farklı yaklaşımları içerebilmektedir. Şekil 2.30'da adhesiv yamaların oluşturduğu ve farklı yaklaşımlardan 4 değişik durumun hepsi bir arada verilmiştir. Böyle yamalar basit adhesiv disklerden, tabakalı sistemlere kadar uzanmaktadır. Adhesiv polimer ilaç taşıyıcı olarak rol oynayabilmektedir. Diğer taraftan polimer, mukoza ile etken madde yüklü tabaka arasında adhesiv zincir görevi yapabilmektedir (51, 52).



M: Mukoza

B: Geçirgen olmayan destek tabaka

P: Polimer ile etken madde

D: İlaç deposu

S: Adhesiv siper (koruyucu tabaka)

A: Adhesiv tabaka

Şekil 2.30.: Bukkal taşıyıcı sistem şeklindeki, adhesiv yamaların 4 farklı tipinin şematik görünümü

a: Difüzyon veya çözünme ile adhesiv yamadan 2 yönlü salıverme

b: Adhesiv koruyucu tabakaya gömülen etken maddeden oluşan sistemden tek yönlü salıverme

c: Tabakalı yamadan iki yönlü salıverme

d: Tabakalı yamadan tek yönlü salıverme

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Agar agar (Pharmachemic Anversantwerpen)

Aseton (Merck)

Asetonitril (Merck)

Carbopol 934 (Takeda Chemical)

Hidroksipropil selüloz (Takeda Chemical)

Hidroksipropilmetil selüloz (Takeda Chemical)

Hidroksipropil metil selüloz SH 65 (Takeda Chemical)

Kloroform (Merck)

Lidokain (Eczacıbaşı)

Magnezyum stearat (Riedel)

Metilen mavisi (Hoechst)

MPH [5 - (p - metil fenil) 5 fenil hidantoin] (Aldrich Chemie)

o - fosforik asit (Merck)

Parafin mumu (BDH Chemicals)

Potasyum dihidrojen fosfat (Merck)

Serum fizyolojik (Eczacıbaşı)

Sodyum klorür (Riedel)

Sodyum lauril sülfat (Merck)

3.1.2. Kullanılan alet ve aygıtlar

Agat havan (Cole Parmer)

Etüv (Heraeus, type 5042)

- Desikatör (Cole Parmer)
Elek takımı (Prüfsieb)
Elek takımı (Retsch, Type ASTM, DIN 4188)
Hidrolik pres (Ayaşlı Üçler)
Instron gerilme ölçme aleti (Instron Table Model 1102)
Karıştırıcı (Medingen type LR 40)
Liyofilizatör (Lyovac GT3 - Leybold Heraeus)
pH-Metre (Orion Research, Model 701 A)
Su banyosu (Haake)
Terazi (Microwa Swiss 5540)
Terazi (Sartorius)
Terazi (Mettler H 10, P 1200)
Ultrasonik banyo (Branson 5200 Model)
Vakumlu etüv (Heraeus)
Vitalometre (Philips)
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (Waters Associates)
- Çözücü programlayıcısı (Model 660, Waters)
 - Çözücü taşıyıcı sistem (Model 6000, Waters)
 - Detektör (Model 450, Waters)
 - Enjektör (Model U6K, Waters)
 - Kolon (Bondopak C-18, 3.9 x 300 mm)

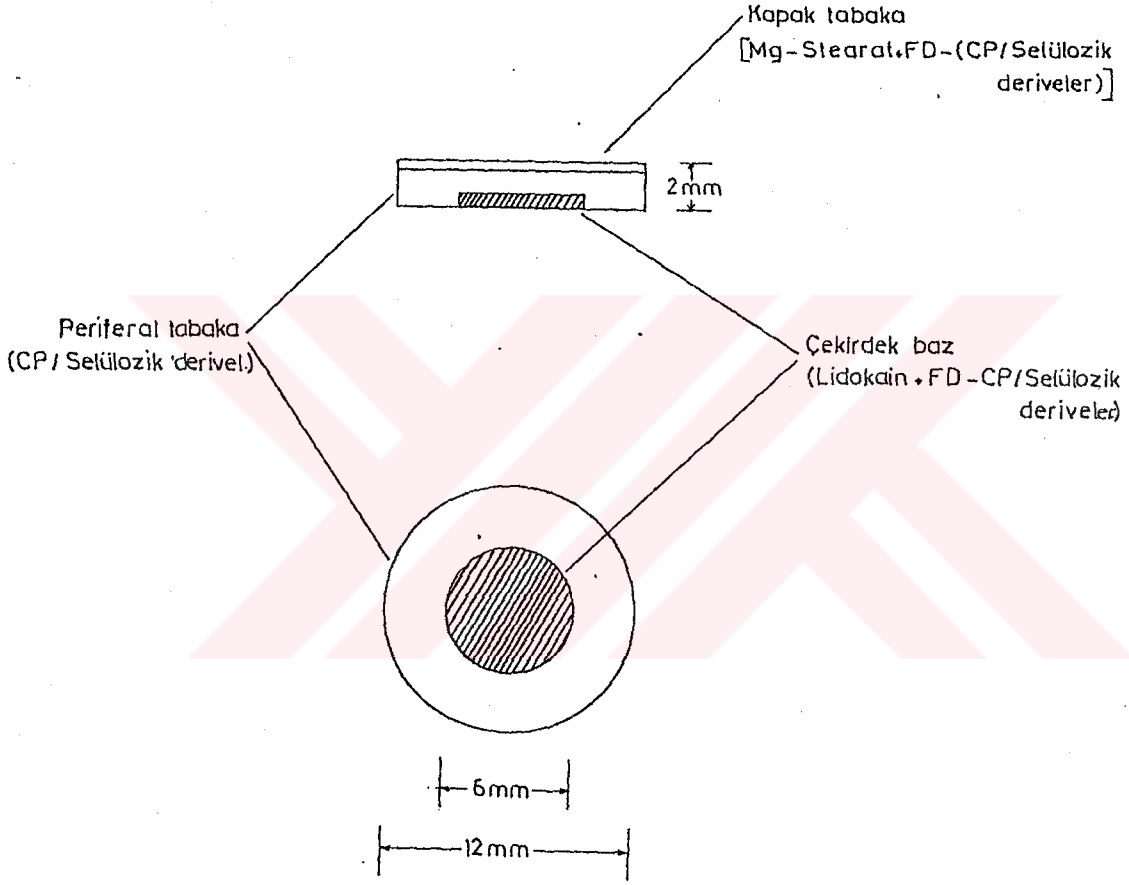
3.2. YÖNTEMLER VE YAPILAN ÇALIŞMALAR

3.2.1. Biyoadhesiv dozaj şeklinin hazırlanması

Biyoadhesiv diskler, değişik polimerler kullanılarak hazırlanmıştır. Carbopol 934 (CP) ana polimer olup, bunun yanında selüloz deriveleri yani, hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropilmetil selülozun (HPMC-TC, HPMC-SH), ana polimerle belli oranda karışımları formülasyonda yer almaktadır. Ayrıca hazırlanan disklerde adhesiv polimer karışımının dondurarak kurutulmuş ürünüde kullanılmıştır.

3.2.1.1. Lidokain içeren biyoadhesiv dozaj şeklinin formülasyonu çalışması

Hazırlanan diskler, çekirdek, periferal baz ve adhesiv olmayan kapak tabakadan oluşmaktadır. Biyo(muko)adhesiv dozaj şekillerinin boyutları ve şematik görünümü Şekil 3.1'de gösterildiği gibidir.



FD-Freeze Dried

CP/Selülozik derive - Carbopol 934/Selülozik derive

Mg stearat - Magnezyum stearat

Şekil 3.1.: Biyo(muko)adhesiv dozaj şeklinin şematik görünümü

Tablo 3.1 ve 3.2’de lidokain içeren biyoadhesiv disklerin formül tasarımları verilmiştir.

Tablo 3.1.: Lidokain içeren biyoadhesiv disklerin formülleri I (A, B, C)

Formülasyon Kodu	A	B	C
Çekirdek Baz	Lidokain (50 mg)	Lidokain (50 mg)	Lidokain (50 mg)
Periferal Baz	CP:HPC (1:2) (135 mg)	CP:HPMC (1:2) (135 mg)	CP:HPMC-SH (1:2) (135 mg)
Kapak Tabaka	Mg Stearat (25 mg) + FD-CP:HPC (2:1) (10 mg)	Mg Stearat (25 mg) + FD-CP:HPMC (2:1) (10 mg)	Mg Stearat (25 mg) + FD-CP:HPMC-SH (2:1) (10 mg)

Tablo 3.2.: Lidokain içeren biyoadhesiv disklerin formülleri II (D, E, F)

Formülasyon Kodu	D	E	F
Çekirdek Baz	Lidokain (50 mg) + Na laurilsülfat* (0.125 mg) + FD-CP:HPC (2:1) (15 mg)	Lidokain (50 mg) + Na laurilsülfat (0.125 mg) + FD-CP:HPMC (2:1) (15 mg)	Lidokain (50 mg) + Na laurilsülfat (0.125 mg) + FD-CP:HPMC-SH (2:1) (15 mg)
Periferal Baz	CP:HPC (1:2) (135 mg)	CP:HPMC (1:2) (135 mg)	CP:HPMC-SH (1:2) (135 mg)
Kapak Tabaka	Mg Stearat (25 mg) + FD-CP:HPC (2:1) (10 mg)	Mg Stearat (25 mg) + FD-CP:HPMC (2:1) (10 mg)	Mg Stearat (25 mg) + FD-CP:HPMC-SH (2:1) (10 mg)

* Na laurilsülfat (Sodyum laurilsülfat)

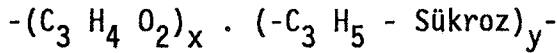
Etken madde ile liyofilize polimer, çekirdek bazı oluşturmak üzere karıştırılarak, 6 mm çapında düz yüzlü zımba ve hidrolik pres yardımıyla hafifçe sıkıştırılmaktadır. Oluşturulan çekirdek, 12 mm çapındaki zımbanın mührü boşluğuna yerleştirilerek, periferel bazı oluşturan polimer karışımı ile birlikte yine hafifçe (sabit bir basınçla) sıkıştırılmaktadır. En son olarak kapak kısmı oluşturan polimer ve Mg stearat karışımı, ilave edildikten sonra, 30 saniye süre ile 105 kg/cm^2 basınçla sıkıştırılarak, küçük silindir biyo(muko)adhesiv diskler oluşturulmaktadır.

3.2.1.2. Çalışmada kullanılan adhesiv polimerler

3.2.1.2.1. Carbopol (karboksivinil polimer)

Çalışmada kullanılan adhesiv polimerlerden en önemlisi Carbopol 934 dir. Carbopol çok sıklıkla kullanılan ticari ismidir. Carbopol (karboksipolimetilen; karboksivinil polimer) aktif grubu karboksil gruplar olan bir vinil polimerdir. Hafif asidik beyaz toz olan Carbopol (=Carbomer) bir akrilik asit polimeridir (25, 87).

* Amirik Formülü (25):



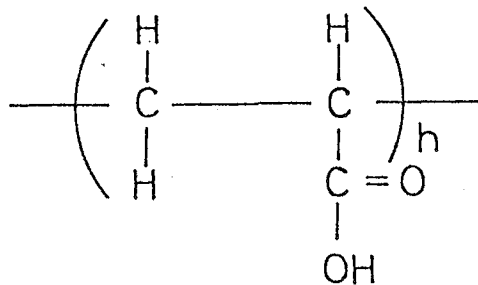
* Molekül Ağırlıkları (25):

$$\text{Carbopol 934} : 3 \times 10^6$$

$$\text{Carbopol 940} : 4 \times 10^6$$

$$\text{Carbopol 941} : 1 \times 10^6$$

* Strüktür Formülü:



Çalışmada kullandığımız adhesiv polimer, Carbopol 934'ün özellikleri (Takeda Chemical Ind. Ltd.):

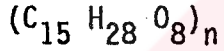
Carbopol 934

Dansite	: 1.41
pH (% 1'lik sudaki çözeltisi)	: 2.5-3.0
pH (% 0.5'lik sudaki çözeltisi)	: 2.7-3.5
Vizkozite (% 0.5 a/h lik sudaki çözeltisi)	: 2.94×10^4 - 3.94×10^4 cps
Nem	: % 2

3.2.1.2.2. Hidroksipropil selüloz (HPC)

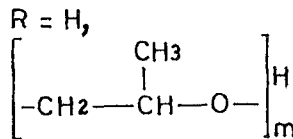
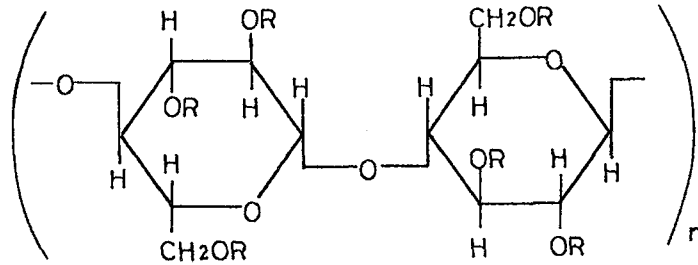
HPC'nin, selüloz 2- hidroksipropil eter kimyasal adı olup, hafif sarımsı kokusuz, tatsız bir tozdur. 130° de yumuşar ve pekçok organik poler çözücüde çözünür. Hidroksipropil selülozun sinonimi "Klucel" dir (25).

* Ampirik Formülü (25):



* Molekül Ağırlığı : 50.000 - 1.250.000

* Strüktür Formülü:



Hidroksipropil selülozun (HPC-M) özellikleri (Takeda Chemical Ind. Ltd.):

HPC - M

Vizkozite (% 2'lik sudaki çözeltisi, 20°C) : 150-400 cps

Nem : % 5

Dansite : 1.22

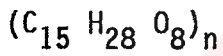
Klorür içeriği : % 0.142

Ağır metal : 20 ppm

3.2.1.2.3. Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC)

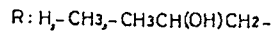
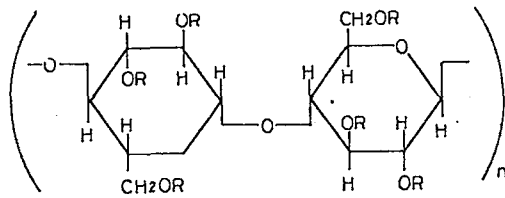
HPMC'nin, selüloz 2-hidroksipropil metil eter kimyasal adı olup, beyaz toz maddedir. Soğuk suda yavaşça çözünür, sıcak suda çözünmez jel oluşturur. Pek çok çözücüde çözünür. Hidroksipropilmetil selülozun sinonimi "Methocel" veya "Metolose" dur (25, 87).

* Ampirik Formülü:

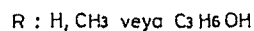
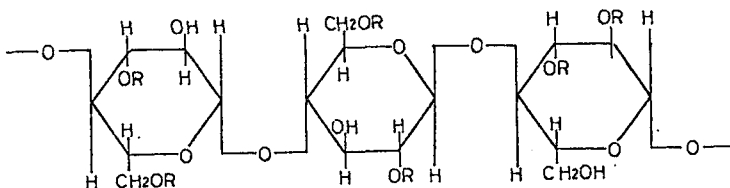


* Strüktür Formülü:

HPMC TC-5R



HPMC 65 SH-50



Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC TC-5R, HPMC 65 SH-50) polimerlerinin özellikleri (Takeda Chemical Ind. Ltd.):

HPMC TC-5 R

Görünümü	: Beyaz toz
pH	: 5-8
Vizkozite (% 2'lik sudaki çözeltisi, 20°C'de)	: 6 cSt
Nem	: % 5
Klorür içeriği	: 0.284
Ağır metal	: 10 ppm
Metoksil grubu	: % 28-30
Hidroksipropoksil grubu	: % 7-12

HPMC 65 SH-50

SH tip Metalose (HPMC), diğer HPMC tipleri ile karşılaştırıldığında jelleşme sıcaklığı yüksek olanlarından. İçerdiği hidroksipropoksil grupları azaltılmıştır ve hidrofilik özelliğe sahiptir. Tipik HPMC özelliklerini de taşımaktadır.

Vizkozite (%2'lik sudaki çözeltisi, 20°C'de)	: 40-60 cps
Nem	: % 5
Metoksil grubu	: % 27-29
Hidroksipropoksi gruplar	: % 4-7.5
Termojelleşme sıcaklığı (% 2 a/h)	: 65°C
Klorür içeriği	: 0.284
Ağır metal	: 10 ppm

3.2.1.3. Liyofilizasyon çalışmaları

3.2.1.3.1. Liyofilizasyon işlemi

Liyofilizasyon (=Dondurarak kurutma) dondurulduktan sonra, üründen suyun süblime olması şeklindeki kurutma prosesinin adıdır (74, 93).

Bu işlemin formasötik, biyolojik bazı önemli avantajları vardır. Bunlar (74):

- * Sulu çözelti halinde dayanıklılığı nispeten düşük olan ürünün, dondurarak kurutma ile kap içindeki dayanıklılığı artmaktadır,
- * Sıcaklık yükseltilmeden, kurutulmasıda bir diğer avantaj olarak gösterilmektedir,
- * Ters termal etkilere maruz kalmadığı için stabilite problemleri minimum düzeyde kalmaktadır,
- * Dondurarak kurutulan ürün daha fazla ve hızlı bir şekilde çözünmektedir,
- * Vakum altında kurutulmaları nedeni ile, disperse haldeki ürünün oksidasyonla bozulma riski düşük olmaktadır.

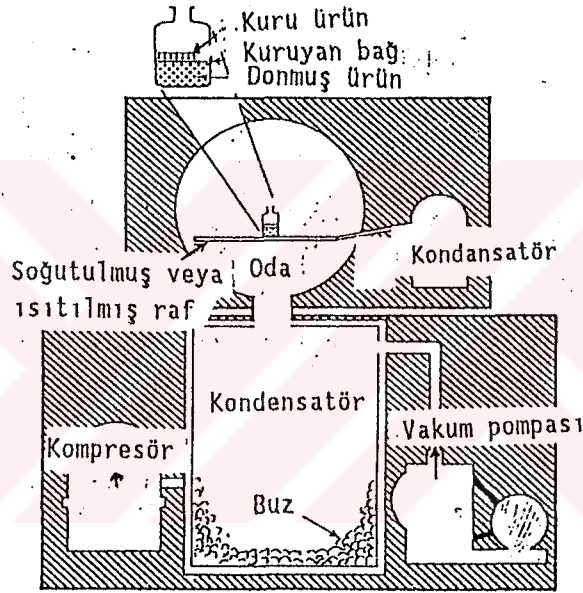
Aletlerin pahalı oluşu, yöntemin zaman alması nedeniyle, liyofilizasyon işleminin uygulanması, sadece kuru şekilde saklandığında belirgin şekilde stabiliteilerinin arttığı gözlenen ürünler ile sınırlı tutulmaktadır (74).

II. Dünya Savaşı boyunca insan plazmasının dondurarak kurutulması, bu işlemin uygulanması ve hızlı gelişimi için bir dürtü oluşturmuştur. Liyofilizasyonun tarihi, mumyalama işlemini yapan eski Mısırlılara, balıkları donduran Vikinglere hatta Güney Amerika'da "chuno" diye adlandırılan patates ununu donduran İnkalara dayanmaktadır. Altman 1890'da doku ve organları ilk donduran kişi olmuştur. Yine Rey adlı araştırmacı 1960'da liyofilizasyonun diğer olasılıklarını tanımlayan kişi olmuştur (50).

Dondurarak kurutma işleminin özellikleri (74):

- * Sulu ürün ötektik sıcaklığın altındaki sıcaklıkta dondurulur,
- * Odanın hava basıncı 0.1 torr (100 μ m Hg P)'a kadar düşürülür (Yani vakum oluşturulur).

- * Düşük sıcaklıkta buz, soğuk yoğunlaştırma yüzeyinde süblime olur (Bu arada ürün, yoğunlaştırma yüzeyinin bulunduğu odada veya onunla bağlantılı bir başka odada bulunmaktadır).
- * Kontrollü şartlarda odaya ısı girmektedir, bu arada ürüne, ötektik sıcaklığının altında kalmak üzere tasarılanmış, süblimasyon için gerekli enerji temin edilmektedir. Şekil 3.2'de liyofilizasyon işleminin ana komponentleri görülmektedir (74).



Şekil 3.2.: Liyofilizasyon işleminin ana komponentleri

Sistemde, önce kompresör yardımıyla raftaki boruda dolaşan soğutucu madde ile (genellikle, freon, amonyak ve etilen glikol) odada f üzerinde duran ürün dondurulmaktadır. Donma işleminden sonraki bir ç saat kaçınde vakum pompası ile oda ve kondenserin havası boşaltılmaktadır. Kondensatör yüzeyi, kompresörden sirküle edilen soğutucu madde ile soğutulmaktadır (74).

Isı, elektrik rezistans bobinler ile veya dolaşan sıcak su, likon siveya glikol ile raflardan ürüne ulaşmaktadır. İşlem, ürün kuyuncaya kadar devam etmektedir (Genellikle istenen nem % 1 veya daha olmalıdır).

Farmasötik ve biyolojik sıvı ürünlerin sterilizasyonu filtrasyonla yapılmaktadır ve ondan sonra aseptik olarak kaplara doldurulmaktadır. Makaplar kuruma prosesi süresince açık kalmalı, ancak ürün kontaminasyondan korunmalıdır.

Liyofilizasyon işlemini etkileyen faktörler (74):

- * Kap içindeki ürünün yüksekliği arttıkça, kurutma işlemi süresi uzayabilmektedir.
- * Yine soğutma rafı üzerinde kabın yerine göre ürün dondurulabilmektedir ve kaplar daha önceden planlanan ve sınırlı bir derinliğe kadar doldurulmalıdır.
- * Büyük hacimli bir çözelti işlem görüyorsa, yüzey alanı arttırılmalı ve çözeltinin dondurulduğu derinlik ile eğim azaltılmalıdır.
- * Bu kurutma prosesini oluşturan, kurutma işleminin yapıldığı yüzeydeki buhar ve yoğunlaştırıcı üzerinde bulunan buzun buhar basıncı arasındaki diferansiyel buhar basıncıdır.
- * Ürünün ötektik sıcaklığının altında, kaba ve donmuş materyele doğru ısı iletilmekte ve bu ısı korunmaktadır. Ayrıca genellikle zayıf termal kondüktörlerle, kuruyan bağlara ısı iletilmektedir. Kuruyan poröz ürünün yüksekliğindeki artış engel teşkil etmektedir.
- * Bu arada ürünlerdeki katı madde miktarı, partikül büyüklüğü ve ısı iletkenliği kuruma oranını etkileyebilecektir. Daha fazla katı varlığı su buharının kaçmasına neden olacaktır. Küçük partikül büyüklüğü (kristal büyüklüğü) daha hızlı kuruma sağlayacaktır. Üründe katıların zayıf termal iletim hızı, donmuş materyelden kuruma bağlarına doğru daha yavaş ısı transferine neden olabilecektir.
- * Kurutma hızı genellikle yavaştır. İşlemin tamamlanması için genellikle 24 saat veya daha uzun bir süre gereklidir (74).

Pek çok farmosötik ürünün etken maddesi daha çok küçük miktarlardadır. Bunlar yalnız başına dondurularak kurutulmak istenir ancak bunların daha sonra varlığının çıplak gözle görülebilmesi güç olacaktır. Katı miktarını arttırmak için yardımcı maddeler ilave edilmektedir (Kurutulmuş ürüne yaklaşık % 5-25 oranında yardımcı maddeler ilave edilmektedir). Sodyum veya potasyum fosfat, sitrik asit, tartarik asit, jelatin, manitol, dekstroz gibi maddeler, bu amaçla en fazla yararlanılanlarıdır. Yardımcı maddeler ürünün görünüm özelliklerine katkıda bulunur. Örneğin donuk, sünger gibi emici, ıslak ve yumuşak olması veya canlı, parlak, kırılabilir oluşu veya büzülebilir, homojen görünümde olması gibi (74).

Alet ve proseste bazı modifikasyonlar: Bazı örneklerde ürün kapatılmamış kapta veya tepsilerde dondurulmaktadır. Çok büyük hacimli ürünler işlem gördüğünde bu arzu edilmektedir. Çok kaplı ürünlerde ısının iletilmesi zordur. Çok fazla miktarda materyal işlem gördüğünde ejeksiyon pompalarından faydalanılmaktadır. Bu pompalar pahalıdır, ancak büyük düzenlemeler için pratikdir. Kullanışlı dondurarak kurutucular, küçük laboratuvar ünitelerinden büyük endüstriyel modellere kadar değişik büyüklüklerde olabilmektedir. Alet seçimi bazı faktörler gözönünde bulundurulurken yapılmaktadır. İhtiyaç duyulan tepsi alanı, suyun hacmi, işlemin aseptik oluşu veya olmayışı, gibi değişik faktörler etkili olabilmektedir (74).

Dondurarak kurutma prosesi, insan dokusunun korunmasında, araştırma amacıyla bugünlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Besin endüstrisinde de kullanımı artmıştır. Dondurarak kurutmadaki yeni gelişmeler hem alet, hem işlem ile ilgili olabilmektedir. Liyofilizasyon kolayca bozulabilen ürünlerin stabilizasyonu için sıklıkla kullanılmaktadır (74).

3.2.1.3.2. Polimerlerin liyofilizasyonu çalışması

Liyofilizasyon siklusu 3 dönemden oluşmaktadır (93):

1. Dondurma
2. İlk kurutma
3. İkinci kurutma

Birinci basamakta materyal tamamen donuncaya kadar soğutulur. Bu işlem sıvıyı tamamen katıdan ayırır. İlk kurutma üründen buzun süblime olmasını kapsar. Genellikle odada basıncın azaltılması ile bu başarılmaktadır. Böylece ürüne ısı transferi sağlanmaktadır. Son basamakta sorbe olan su uzaklaştırılmaktadır. Süblimasyon fazının tamamlandığı anlaşıldıktan sonra odadaki basınç daha da azaltılır. Üründen nemin desorpsiyonunu kolaylaştırmada raf sıcaklığı yükseltilmelidir (93).

Liyofilizasyon için bu çalışmada kullanılan alet Lyovac GT3 (Leybold Heraeus) olup, Şekil 3.3'de fotoğrafı görülmektedir. Çalışmada ısıtma ve soğutma işlemi için silikon kullanılmıştır. Dondurularak kurutulacak olan polimer karışımlarından HPC:CP (1:2), HPMC:CP (1:2) veya HPMC-SH:CP (1:2) 1.5 gram kadar tartılıp 100 ml distile suda süspande edilmiştir. Dondurarak kurutma işleminin ilk basamağı olan dondurma işlemi 1 atm basınçta gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık yavaş yavaş azaltılmaya başlanmıştır. İkinci basamak vakumda kurutma olayıdır. Kondansatör açılmıştır. Basınç 10^{-1} mBar (= $10 P_a$)'ın altında tutulmaya çalışılmıştır. 24 saat bu işlem devam etmiştir. Daha sonra ürün 60°C 'de, % 100 relatif nemde desikatör yardımıyla 24 saat süre ile etüvde bekletilir. Ertesi gün vakumda (200 mm HgP)'da ikinci kurutma işlemi yapılır. Kurutma süresi kurutma kabına göre değişmektedir. En sonunda ürün agat havanda ezilir ve 200 mesh (0.074 mm)'lik elekten geçirilir.

Liyofilizasyon işleminin basamakları:

1. HPC:CP (1:2)
HPMC:CP (1:2)
HPMC-SH:CP (1:2) } → karışımından 1.5 g, 100 ml
distile suda süspande edilir.
2. 24 saat iyice karıştıncaya kadar bekletilir.
3. Liyofilizasyon işlemi için küçük flakonlara 0.5-1 cm kadar yükseklikte doldurulur.
4. Dondurarak kurutma işlemi gerçekleştirilir (Sıcaklık $T = -34^{\circ}\text{C}$ 'dir ve bu işlemin süresi 2 gündür).
5. Dondurularak kurutulmuş ürün 60°C , % 100 relatif nemde etüvde bekletilir.
6. Vakumda (200 mm HgP) ikinci kurutma gerçekleştirilir.
7. Agat havanda ezilip, 200 mesh (0.074 mm)'lik elekten geçirilir.
8. Liyofilize ürün elde edilir.



Şekil 3.3.: Dondurarak kurutma işleminde kullanılan liyofilizatörün fotoğrafı

3.2.2. In-vitro çalışmalar

Çalışmanın in-vitro bölümü, metilen mavisinin difüzyonu, kompakt oluşumunun izlenmesi, polimerlerin şişme potansiyelinin ölçülmesi, lidokainin HPLC yöntemi ile miktar tayini ve yine çözünme hızının tayin edilmesi çalışmalarını içermektedir.

3.2.2.1. Difüzyon çalışmaları, kompakt oluşumun değerlendirilmesi

Daha önce (3.2.1.1) bölümünde anlatıldığı şekilde, fakat etken madde yerine model madde olarak metilen mavisi içeren ve 160 mg ağırlıkta kompakt diskler hazırlanmıştır. Birinci grup diskler, polimer olarak yalnız CP, HPC, HPMC veya HPMC-SH içermektedir. İkinci grup diskler ise, çekirdek bazda metilen mavisi ile, periferik bazda CP:HPC (1:2), CP:HPMC (1:2) veya CP:HPMC-SH (1:2) polimer karışımlarını içermektedir. Tablo 3.3'de bu çalışmada kullanılan disk formülleri verilmiştir. Bu kompakt diskler hazırlandıktan sonra, biyoadhesiv sistemin bütünlüğü, kompakt oluşumu ve metilen mevisinin difüzyonu gözle izlenmiştir. Bu amaçla 37°C de etüv içerisinde ve % 2 konsantrasyonda agar bulunan petri kutularının ortasına bu diskler yerleştirildikten sonra belli zaman aralıklarında difüzyon zonları ölçülmüştür ve gözle diskler izlenmiştir. Petri kutularının fotoğrafları çekilerek difüzyon hızı ve kompakt oluşumu değerlendirilmiştir.

Tablo 3.3.: Difüzyon çalışmasında kullanılan disk formüllerinin içerikleri

Formülasyon Kodu	Çekirdek Baz	Periferik Baz	Kapak Tabaka
a	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	Carbopol (120 mg)	Mg Stearat (20 mg)
b	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	HPC (120 mg)	Mg Stearat (20 mg)
c	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	HPMC (120 mg)	Mg Stearat (20 mg)
d	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	HPMC-SH (120 mg)	Mg Stearat (20 mg)
e	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	Carbopol (40 mg) + HPC (80 mg)	Mg Stearat (20 mg)
f	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	Carbopol (40 mg) + HPMC (80 mg)	Mg Stearat (20 mg)
g	Metilen mavisi (10 mg)+ Mg Stearat (10 mg)	Carbopol (40 mg) + HPMC-SH (80 mg)	Mg Stearat (20 mg)

3.2.2.2. Biyoadhesiv polimerlerin şişme potansiyeline ait çalışmalar

Çalışmada kullanılan diskler yalnız başına veya karışım halinde 120 mg polimer içermektedir. Polimer karışımı, 10 mm çapında düz yüzlü zımba kullanarak, hidrolik pres yardımıyla ve 105 kg/cm^2 basınçla sıkıştırılmıştır. Oluşturulan diskler 1 mm. kalınlıktadır. İç çapı 1 cm olan dereceli cam tüpe diskler yerleştirilerek üzerine 3 ml pH'sı 7.2 olan izotonik çözelti ilave edilmektedir. Bu deney etüvde ($37^\circ\text{C}\pm 1$) yürütülmüştür. Daha sonra disklerin yan kalınlığındaki artış, belli zaman aralıklarında (yani 10.,20.,30.,45.,60.,90.,120., dakikalar ve bundan sonra 1 saat arayla, 12. saatin sonuna kadar takip edilerek) şişme indeksi elde edilmiştir.

Şişme potansiyeli çalışması araştırmacıların farklı değerlendirmeleri göz önünde bulundurularak ve bazı modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir (11, 18, 84).

Şişme indeksi: Zamana bağlı olarak disklerin lateral kalınlığının mm cinsinden artma miktarıdır (18).

3.2.2.3. Lidokainin HPLC yöntemi ile miktar tayini çalışması

Çalışmada lidokainin miktar tayini için HPLC yöntemi kullanılmıştır (58).

Çözücü programlayıcısı: Model 660, Waters

Çözücü taşıyıcı sistem: Model 6000, Waters

Dedektör : Model 450, Waters

Kolon : Bondopak C-18 (3.9 x 300 mm)

Mobil faz : 156 g asetonitril + 344 g tampon (yani tampon çözelti içinde % 31.2 a/a asetonitril)

Tampon çözelti : 1 litre su içinde 6.66 g. KH_2PO_4 (Potasyum dihidrojen fosfat) ve 4.8 g % 85'lik o - fosforik asit içermektedir (Çözelti pH sı 2.3'e ayarlanmıştır).

Akış hızı : 1 ml / dakika

Dalga boyu : 220 nm (UV)

Referans madde : MPH =[5 (p - metilfenil) - 5 fenilhidantoin]

Kalibrasyon denkleminin elde edilmesi:

Stok çözelti: Mobil faz içinde lidokain konsantrasyonu: 21.7 mg/50 ml

MPH (internal standart) konsantrasyonu : 22.5 mg/50 ml

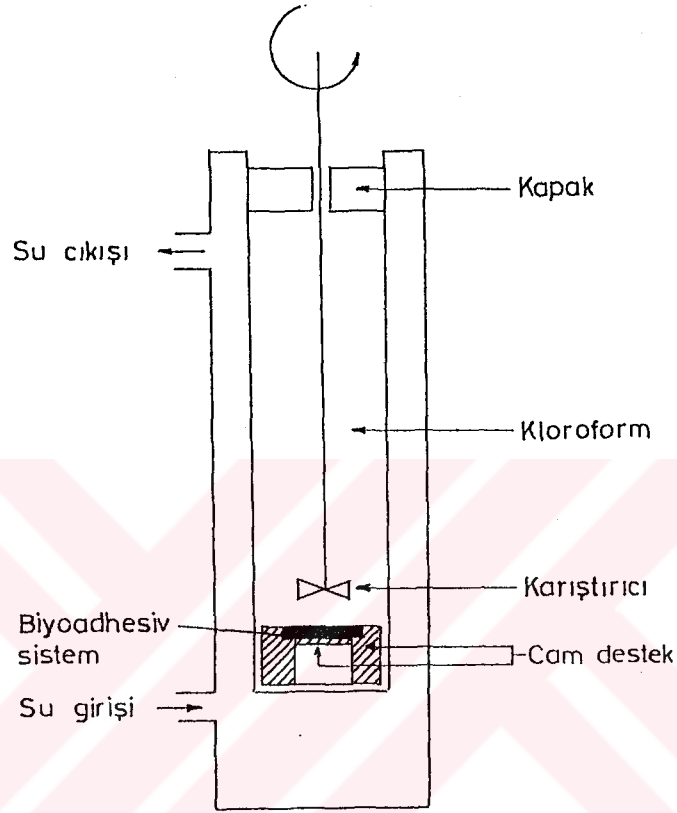
Kalibrasyon denklemi oluşturulmak üzere 7 farklı konsantrasyonda, 10 μ l çözelti yukarıdaki özelliklere sahip HPLC sistemine enjekte edilmektedir. 10 μ l çözelti içinde, 4.34, 8.68, 13.02, 17.36, 21.70, 26.04, 30.38 g lidokain içerecek şekilde enjeksiyonlar hazırlanmıştır. 220 nm'de, lidokaine ve MPH'a (internal standart) ait alanlar detektörde kaydedilmiştir.

Disklerin içerdiği lidokainin miktarının hesaplanması için, diskler önce 2 ml kloroform ile çalkalandıktan sonra ve vakumlu etüvde kloroform uzaklaştırılmaktadır. Kalıntı üzerine 25 ml mobil faz ilave edildikten sonra, ultrasonik banyoda karıştırılarak çözelti hazırlanır. Çözelti fitre edildikten sonra süzülür ve uygun seyreltmeleri takiben, hazırlanan 10 μ l çözelti sisteme enjekte edilir ve 220 nm'de lidokain ve MPH'a ait alanlar detektöre kaydedilir. Daha sonra lidokain ve MPH'a ait alanlar yardımıyla konsantrasyon hesabı yapılmaktadır.

3.2.2.4. Lidokainin biyoadhesiv dozaj şeklinden in-vitro çözünme hızı tayini çalışması

Bu amaçla uygun boyutlarda tarafımızdan yaptırılan modifiye çözünme hızı aleti kullanılmıştır. Aletin şematik görünümü Şekil 3.4'de gösterilmiştir. Modifikasyon, Deasy (18) ve Nagai (32) isimli araştırma-

cıların aynı dozaj şekli için geliştirdikleri çözünme hızı aletleri örnek alınarak yapılmıştır.



Şekil 3.4.: Çözünme hızı aletinin şematik görünümü

Bölüm 3.2.1.1'de genel dizaynı verilen kompakt diskler 50 mg lidokain içermektedir. Çözünme hızı aletine, diskler cam kapak üzerine siyanoakrilat yapıştırıcıyla ve kapak kısmı aşağı gelecek şekilde yerleştirilmektedir. Kap 27°C de 50 ml kloroform içerirken, 50 RPM'de sabit hızla dönen cam palet yardımıyla karıştırılmaktadır. Disklerin çekirdek kısmında bulunan lidokain, 50 ml'lik çözünme ortamında açığa çıkmaktadır. 1 ml örnek, periyodik aralıklarla (5,10,15,30,60 dakika) alınmaktadır. Daha önce, yine Bölüm 3.2.2.3'de anlatılan HPLC yöntemi ile miktar tayini yapılmaktadır. Her örnek alınışından sonra çözünme ortamı 1 ml olarak yerine konmaktadır.

3.2.3. Ex-vivo çalışmaları

3.2.3.1. Polimerlerin ve polimer karışımların ex - vivo olarak biyoadhesiv bağ gücünün tayin edilmesi çalışmaları

Çalışmamızda, biyoadhesiv bağ gücünün ölçülmesinde, Ponchel ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan "Tensile Testing" (Gerilme Direnci Ölçme) yöntemi esas alınmıştır (19, 65, 69).

Kullandığımız alet "Instron Table Model 1102" olup uygun silindir şeklinde metal destekler ile bu amaçla kullanılmak üzere tarafımızdan kısmen modifiye edilmiştir. Çalışmanın yürütülmesi ve basamakları:

3.2.3.1.1. Biyoadhesiv disklerin hazırlanması

Carbopol 934 (CP) ve selülozik deriveler (HPC, HPMC, HPMC-SH) ile bu polimerlerin değişik oranlardaki karışımlarından diskler oluşturulmuştur. Bu amaçla yukarıda bahsedilen polimerler ve karışımları 10 mm çapında düz yüzlü zımba ve hidrolik pres yardımıyla, 105 kg/cm^2 basınçla sıkıştırılarak, 120 mg ağırlığında diskler hazırlanmıştır.

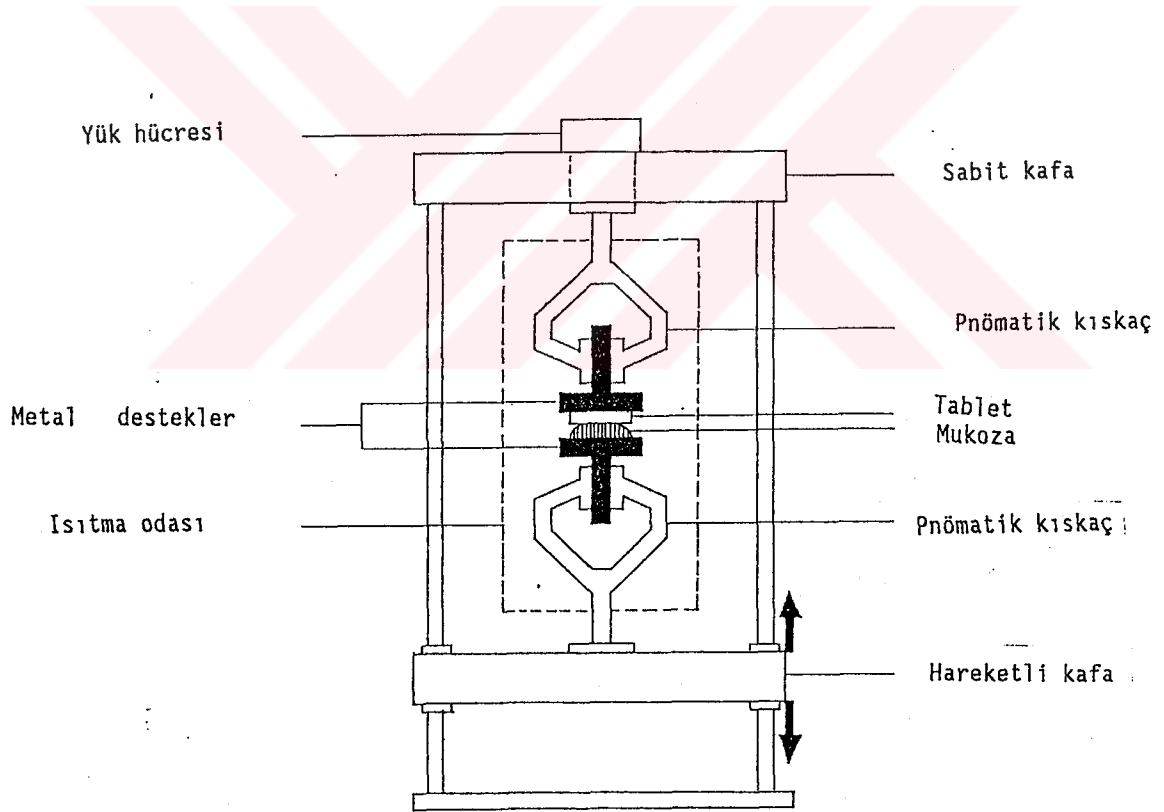
3.2.3.1.2. Biyolojik dokunun hazırlanması

Biyolojik doku, sığır bukkal mukozası olup "Et ve Balık Kurumundan" temin edilmiştir. Hayvanların kesilmesinden sonra örnek mukoza alınıp -20°C 'de dondurulur ve dondurma işleminin hemen öncesinde de kas dokusundan ayrılır. Biyoadhesiv bağ gücünün ölçülmesi çalışmasında

kullanılmak üzere, dondurulmuş mukozanın pH : 7.2'de izotonik çözelti içinde buzları çözülmetedir. Bu işlem çalışmanın hemen öncesinde gerçekleştirilmektedir.

3.2.3.1.3. Instron gerilme ölçme aleti ve disklerin biyoadhesiv gücünün ölçülmesi

Bu çalışmada kullanılan Instron gerilme direnci ölçme aletinin şematik görünümü şekil 3.5'de verilmiştir.



Şekil 3.5.: Instron gerilme direnci ölçme aletinin şematik görünümü

Alet, dikey pozisyonundaki hareketli ve sabit haç şeklindeki kafalar, makas köprü yapı ile donatılmıştır. Pnömatik kıskaç metal destekleri, dolayısıyla tablet ve mukoza örneğini taşımaktadır. Sistem, klima düzeni olan ısıtma odası dediğimiz ünite içinde bulunmaktadır. Biyoadhesiv disk ve mukoza siyanoakrilat tip yapıştırıcı ile 15 mm çapındaki metal silindir taşıyıcılara yapıştırılmaktadır. Mukozayı taşıyan kısım alt kıskaçta, diski taşıyan kısım üst kıskaçta tutturulmaktadır. Burada, disk ve mukoza yüzeyi tamamen paralel olacak şekilde yerleştirilmektedir. 0.1 ml kadar izotonik çözelti (pH 7.2'de) mukoza yüzeyine yayıldıktan sonra, disk ve mukoza sabit bir kuvvetle biraraya getirilmektedir. 10 dakika sonunda üst bölüm sabit çekme hızıyla, (5 mm/dak) mukus ve disk tamamen ayrılincaya kadar yükseltilmektedir. Çalışma $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de yürütülmektedir. Kopma kuvveti yazıcıya kaydedildikten sonra, gerekli hesaplar yapılarak sonuçlar P_a ($1 P_a = 10 \text{ dyn/cm}^2$) cinsinden elde edilmektedir.

Instron gerilme direnci testinin hesaplamaları:

Örnek Tanımı:

Disk çapı (cm)	: 1 cm
Disk yarıçapı (cm)	: 0.5 cm
Çapraz kesit alanı (cm^2) (ÇKA) (r^2)	: 0.785 cm^2
Çekme hızı	: 0.5 cm/dakika

Yük kalibrasyonu:

$$D : 4.9 \times 10^3 \quad (100 \text{ g'lık yük için})$$

$$Dt = D/\text{ÇKA}$$

$$Dt = \frac{4.9 \times 10^3}{0.785}$$

$$Dt = 6.242 \times 10^3$$

(D, Dt: sabiteler)

Gerilme direnci (P), yük (B) olup ($P = \text{dyn/cm}^2$, B cm),

$$P = D_t \times B \quad (1 P_a = 10 \text{ dyn/cm}^2)$$

Ex - vivo çalışmalar, Instron aletinin bulunduğu Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya bölümünde gerçekleştirilmiştir.

3.2.4. In-vivo çalışmalar ve bazı klinik değerlendirmeler

3.2.4.1. Adhesiv diske ait hasta uyuncu, toleransı, tat ve mukozal irritasyon skoru ile ilgili bazı kriterlerin değerlendirilmesi

Çalışmanın bu aşaması Hacettepe Üniversitesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerahisi A.B.D.'da gönüllü denekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gönüllülere içinde etken madde bulunan veya bulunmayan diskler uygulanmıştır. Uygulama bölgesi olarak, bukkal sulcusun premolar-canin dişler bölgesindeki en derin yeri seçilmiştir. Bu aşamada deneklere biyo-adhesiv diskler hakkında çeşitli testler uygulanmıştır ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Bölüm 3.2.1.1. ve Tablo 3.1'de formülasyon içerikleri ve hazırlanmaları anlatılan diskler kullanılmıştır (Formülasyon kodları A,B,C'dir). İstatistiksel olarak değerlendirme aşağıda gösterildiği şekilde yapılmıştır.

Tabletin ağızda bıraktığı tat:

0. Tat bırakmadı
1. Güzel
2. Orta
3. Fena değil
4. Kötü

Hasta tarafından tolere edilebilmesi:

0. Çok rahat
1. Rahat
2. Hafif rahatsız edici
3. Orta derecede rahatsız edici
4. Çok rahatsız edici

Mukozal irritasyon değerlendirmesi :

0. İritasyon yok
1. Hafif iritan, hiperemi gözlendi

2. Orta derecede irritan (hiperemi + yanma hissi)
3. Çok şiddetli irritasyon (aftöz lezyon benzeri görünüm, kimyasal yanık)

İrritasyon olup olmadığı disk çıkarıldıktan hemen sonra ve 24 saat sonra olmak üzere iki kez kontrol edilmiştir.

Yapışma süresi:

Hastanın (gönüllerin) mukozasına disk yapıştırıldıktan sonra diskin mukozada yapışık kalması için geçen süre saptanacaktır.

Yapışık kaldığı süre:

Eşit sayıda kız ve erkek denek üzerinde diskler yapıştırıldıktan sonra bırakılacak ve kendiliğinden düşene kadar geçen süre saptanacaktır.

Hastada uyandırdığı his:

Hastaya herhangi bir rahatsızlık duyup duymadığı, disklerin kullanılırken zorluk yaratıp yaratmadığı şeklinde sorular sorulmuştur.

Bu çalışmanın değerlendirilmesinde, Collins ve Deasy adlı araştırmacıların çalışmasından da faydalanılmıştır (13).

3.2.4.2. Elektrikli pulpa testi ile ağrı eşiğindeki farklılaşmanın ölçülmesi

Yine H.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerahisi A.B.D'da üzerinde restorasyon olmayan periodontal olarak sağlıklı dişlere sahip 30 denek üzerinde 50 mg lidokain içeren diskler Bölüm 3.2.4.1'de belirtildiği şekilde uygulanmaktadır. Uygulanan disklerin yine Bölüm 3.2.1.1, Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de formülasyon içerikleri verilmiştir. (Formülasyon kodları A,B,C,D,E,F'dir).

Canin-Premolar düzeyinde vestibüler sulkusa lidokain içeren diskler yerleştirildikten sonraki 5,10,15,20,30 ve 60. dakikalarda elektrikli pulpa testiyle (vitalometre ile) ağrı eşiği düzeyindeki farklılaşma ölçülmüştür. Disklerin çıkarılmasını takiben test tekrarlanmış gönüllülerin ağrı eşiği test edilmiştir. Bu değer kişisel farklılıklar gösterdiğinden ağrı eşiğindeki fark skoru 3,2,1 şeklinde sayısal olarak değerlendirmeye alınmıştır. (3-zayıf veya hiç anesteziik etki olmadığını, 2 orta derecede, 1- yeterli derecede, anesteziik etkiyi tanımlamaktadır).

3.2.4.3. İnsan gingivasından lidokainin in-vivo absorpsiyon çalışması

Diskler gönüllülerin gingivasına (dişetine) tatbik edilmektedir. 5. 10. 15. 30. 60. dakikalarda her biri farklı kişilere uygulanan diskler geri alınarak disklerde kalan lidokain miktarı, Bölüm 3.2.2.3' de anlatılan Daldrup ve arkadaşları tarafından geliştirilen HPLC yöntemiyle test edilmiştir (15).

İnsan gingivasından absorblanan lidokain miktarı böylece hesaplanabilmektedir. Elde edilen verilerden faydalanılarak kinetik değerlendirmeler yapılmıştır. Bu çalışmada Bölüm 3.2.1.1, Tablo 3.1 ile Tablo 3.2'de yer alan disk formülasyonları kullanılmıştır. (Formülasyon kodları A,B,C,D,E,F'dir). Diskler 5 ml kloroform ile çalkalandıktan sonra kloroform uzaklaştırılır. Kalıntı üzerine 25 ml mobil faz ilave edildikten sonra, ultrasonik banyoda karıştırılarak çözelti hazırlanmaktadır. Çözelti filtre edildikten sonra süzülür ve uygun seyreltmeleri takiben, hazırlanan 10µl çözelti sisteme enjekte edilir ve 220 nm'de lidokain ve MPH'a [5 - (p-metil fenil) 5 fenil hidantoin) ait alanlar yardımıyla konsantrasyon hesabı yapılmıştır.

3.2.4.4. İn-vitro, in-vivo korelasyon çalışması

Kontrollü salıveren sistemlerin çözünme hızı davranışlarının ve absorpsiyon çalışmalarının değerlendirilmesine ait modeller geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları:

- * Model 1 = Weibull fonksiyonu (98),
- * Model 2 = El-Yazigi fonksiyonu (20),
- * Model 3 = Hill fonksiyonu (47),
- * Model 4 = Makoid-Banakar fonksiyonu (47),
- * Model 5 = Weibull fonksiyonunun modifiye şekli (9, 28),
- * Model 6 = Makoid fonksiyonunun modifiye şeklidir (47).

Bu modellerden Model 3 kullanılarak, çözünme hızı deneyi ve absorpsiyon çalışması değerlendirilmiştir.

Makoid - Banakar fonksiyonunun kullanımı (47):

- a- Bütünüyle ve görünen salıverme, absorpsiyon hızı,
- b- Test sonuçlarının Makoid Banakar modeline uygunluğu ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplanması,
- c- İn vitro - in vivo korelasyon çalışması.

Makoid - Banakar Modeli:

$$F = B * T * (\text{EXP} (-C) * T)$$

Bağımsız değişken : ZAMAN

Bağımlı değişken : F

Parametreler : A,B,C,

$$T = (\text{ZAMAN} - A) * \text{ÜNİTE} (\text{ZAMAN} - A)$$

$$FL = \text{ÜNİTE} (T - 1/C)$$

$$FE = B * T * \text{EXP} ((-C) * T)$$

$$FM = B/C * 0.36788$$

$$F = (1 - FL) * FE + FL * FM$$

Makoid fonksiyonu basit olarak 0 . derece kinetiğin 1. derece kinetik ile değiştirildiği bir model olarak tanımlanmaktadır.

Fonksiyonun Parametreleri :

A : Düzeltmiş zaman

B : 0. derece salıverme hızı

C : 1. derecenin dönüştürüldüğü hız

Gerçek süre (TIME) dediğimiz data, A değerinden faydalanılarak (T) dediğimiz düzeltilmiş süre ile yer değiştirmektedir.

0 derece fonksiyon için, T değerinin tepe (peak) değeri hesaplanabilmektedir.

$$T_{\text{peak}} = 1/C$$

Bu durumda maksimum salıverme hızı aşağıda gösterildiği şekilde hesaplanmaktadır.

$$F_{\text{max}} = B/C * [\text{EXP} (-1)]$$

3.2.5. Kinetik değerlendirmeler

Çözünme hızı deneyi ve absorpsiyon çalışmasını takiben elde edilen sonuçların kinetik değerlendirilmesi yapılmıştır. Çözünme hızı mekanizması herhangi bir katı maddenin içinde az veya çok çözüldüğü sıvı ile etkileşmesidir. Çözünme hızı deneyi kloroform içinde ve 27°C' de gerçekleştirilmiştir. Absorpsiyon çalışmaları ise, gönüllülerin dişetine yapıştırılan adhesiv diskin belirli aralıklarla geri alınmasını takiben yapılan miktar tayini ile, kalan lidokain miktarı dolaylı olarak saptanmıştır. Sonuçlar istastiki olarak değerlendirilmiştir.

Bu şekilde adhesiv diskten etken maddenin salıverilmesinin bu 6 formül için hangi modele uygunluk gösterdiği bulunmuştur. (Kinetik modeller: sıfır, birinci derece, Hixson-Crowell, Higuchi kinetik fonksiyon denklemleridir).

3.2.5.1. Sıfır derece kinetik model

Çözünme hızı sabiti veya absorpsiyon hız sabiti etken madde konsantrasyonundan bağımsızdır. (%) Çözünen madde miktarı zamana karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eğimi çözünme hızı sabitini vermektedir (38).

Konsantrasyon hızındaki azalma denklemi: (Eşitlik 54)

$$-\frac{dC_a}{dt} = k \quad (54)$$

C_a : A maddesinin konsantrasyonu

k : Reaksiyon hız sabiti (Sıfır derece)

t : Süre

x : A maddesinin reaksiyona giren miktarı olup (Eşitlik 55, 56),

$$\frac{dx}{dt} = k \quad (55)$$

$$x = kt + \text{sabite} \quad (56)$$

Biz bunu sıklıkla aşağıdaki formülle gösteririz: (Eşitlik 57) (14).

$$C = C_0 - kt \quad (57)$$

C : t zamanında çözünmeden kalan madde miktarı

C_0 : başlangıçta bulunan madde miktarı

t : zaman

k : sıfır derece hız sabiti (mg. dak^{-1})

3.2.5.2. Birinci derece kinetik

Burada çözünme hızı, reaksiyona giren (çözünen) maddelerden birinin konsantrasyonuna bağlı yada orantılıdır (38).

Çözünen madde miktarındaki azalma (Eşitlik 58, 59, 60, 61);

$$-\frac{d C_a}{dt} = k C_a \quad (58)$$

$$-\frac{d C_a}{C_a} = k dt \quad (59)$$

$$-\ln C_a = kt + i \quad (60)$$

i : integrasyon sabitidir veya;

$$-\log C_a = \frac{k}{2.303} t + \text{sabite} \quad (61)$$

k : Birinci derece hız sabiti (dak^{-1}) olup, hesaplamalarda sıklıkla kullanılan eşitlik (Eşitlik 62) (14):

$$k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{C_0}{C} \quad \text{şeklindedir.} \quad (62)$$

3.2.5.3. Higuchi modeli

Matematiksel hesaplamalarda kullanılan en basit Higuchi eşitliği aşağıda gösterildiği gibidir (Eşitlik 63) (14):

$$W = 100 k \sqrt{t} \quad (63)$$

W : t anında çözünmeden kalan madde miktarı

k : çözünme hızı sabiti ($\text{mg}/\sqrt{\text{dak}}$)

t : süre

Higuchi'nin geliştirdiği model matris tipi preperatlardan salıverilmenin ifade edilmesinde daha çok kullanılmıştır (Eşitlik 64) (26):

$$Q = \sqrt{Dt (2A - C_s) C_s} \quad (64)$$

Q : t zamanında birim yüzey alandan salıverilen madde miktarı

D : homojen matriste etken maddenin difüzyon sabiti

A : matriste bulunan total etken madde miktarı

C_s: matriste ilacın çözünürlüğü

3.2.5.4. Hixson – Crowell modeli

Çözünme hızı modellerinden en bilinenlerden bir tanesi Hixson Crowell modeli olup aşağıda verilen eşitlikle ifade edilmektedir (Eşitlik 65) (14, 27):

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = kt \quad (65)$$

W₀ - W : t zamanında çözünen madde miktarı

k : çözünme hızı sabiti (% mg^{1/3}. dak⁻¹)

3.2.5.5. İstatiksel olarak değerlendirme

Bu yukarıda verilen kinetik modellere uyum kontrolü için lineer regresyon analizi yapılarak determinasyon katsayıları (r²) hesaplanır. En yüksek r² değerine sahip kinetik esas alınmıştır. Ayrıca rezidüel varyans analizi de yapılmıştır (14, 24).

Doğru denklemi (Eşitlik 66);

$$Y = a + by X \quad (66)$$

a : regresyon eşitliğinde sabite

by : y ve x değerlerine bağlı doğrunun eğimi (Eşitlik 67)

$$by = \frac{\sum XY}{\sum X^2} \quad (67)$$

r, korelasyon katsayısının hesaplanması (Eşitlik 68),

$$r = \frac{\sum XY/n - \bar{X} \bar{Y}}{\sqrt{(\sum X^2/n - \bar{X}^2) (\sum Y^2/n - \bar{Y}^2)}} \quad (68)$$

Daha sonra (Eşitlik 69, 70, 71, 72) elde edilir.

$$Y' = \bar{Y} + r \frac{S_y}{S_x} (X - \bar{X}) \quad (69)$$

$$Y' = a + by X \quad (70)$$

$$a = \bar{Y} - by \bar{X} \quad (71)$$

$$by = r (S_y / S_x) \quad (72)$$

Sy, Sx örneğin standart sapması (Eşitlik 73, 74);

$$S_x = \sqrt{\frac{\sum X^2}{N}} \quad (73)$$

$$S_y = \sqrt{\frac{\sum Y^2}{N}} \quad (74)$$

(N: Örnek sayısı)

Determinasyon katsayısı (r^2) (Eşitlik 75);

$$r^2 = \frac{\sum (Y' - \bar{Y})^2}{\sum (Y - \bar{Y})^2} \quad (75)$$

Rezidüel varyans denklemi (Eşitlik 76);

$$S^2_{\text{esty}} = \frac{\sum (Y - Y')^2}{n-2} \quad (76)$$

S^2 : Örneğin varyansı

$n-2$: Serbestlik derecesi



4. BULGULAR

4.1. İN - VİTRO ÇALIŞMALAR

4.1.1. İn - vitro difüzyon çalışmaları ve kompakt oluşumunun değerlendirilmesine ait sonuçlar

Bölüm 3.2.2.1 de anlatıldığı şekilde yürütülen ve farklı biyoadhesiv disk formüllerinden (Tablo 3.3), metilen mavisinin difüzyonunu takiben oluşan zonların çaplarının mm cinsinden değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Şekil 4.1'de ise CP içeren biyoadhesiv diskten metilen mavisinin agar tabakta difüzyonu sırasındaki fotoğrafı görülmektedir.

Şekil 4.1.: CP içeren biyoadhesiv diskten metilen mavisinin agar tabakta difüzyonunun fotoğrafı

Tablo 4.1.: Değişik biyoadhesiv disklerden metilen mavisinin difüzyonu ile oluşan zonların ortalama çapı (mm cinsinden) (n=3)

Süre (saat) — Formülasyon Kodu*	Difüzyon zonunun ortalama çapı (mm)											
	1 ss**		2 ss		3 ss		4 ss		5 ss		12 ss	
a	0.1	0.00	0.2	0.00	0.3	0.00	0.4	0.00	0.5	0.00	0.8	0.10
b	0.1	0.00	0.2	0.00	0.3	0.00	0.6	0.00	0.7	0.00	0.9	0.05
c	0.1	0.00	0.2	0.00	0.2	0.00	0.6	0.05	0.7	0.00	0.9	0.10
d	0.1	0.00	0.3	0.05	0.4	0.00	0.7	0.05	0.7	0.00	0.9	0.05
e	0.1	0.00	0.1	0.00	0.2	0.05	0.3	0.00	0.5	0.05	1.1	0.10
f	0.1	0.00	0.3	0.00	0.6	0.00	0.7	0.00	0.7	0.05	1.1	0.00
g	0.1	0.00	0.2	0.05	0.4	0.00	0.6	0.00	0.7	0.00	1.1	0.00

* Tablo 3.3'de yer alan formülasyonlara ait kodlardır

** ss: standart sapma

4.1.2. Biyoadhesiv polimerin şişme potansiyeline ait çalışmaların sonuçları

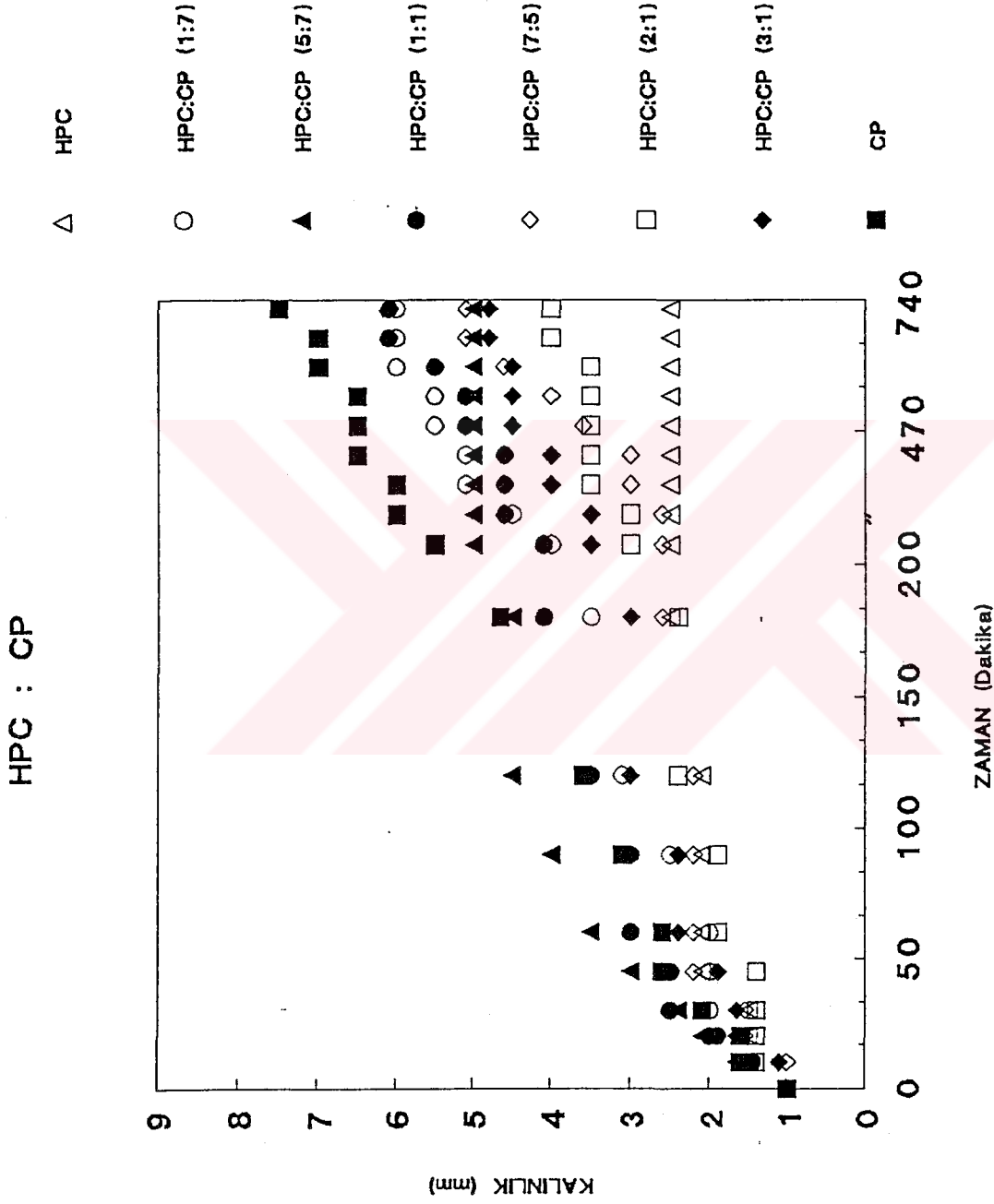
Bölüm 3.2.2.2'de yer alan adhesiv polimerlerin şişme potansiyeline ait çalışmaların sonuçları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de özetlenmiştir. Şekil 4.2, 4.3, 4.4'de ise sonuçlar grafiğe aktarılmıştır.

Tablo 4.2.: Zamana bağlı oluşan biyoadhesiv disklerin, mm cinsinden lateral kalınlığı I (n=3)
 ss : standart sapma

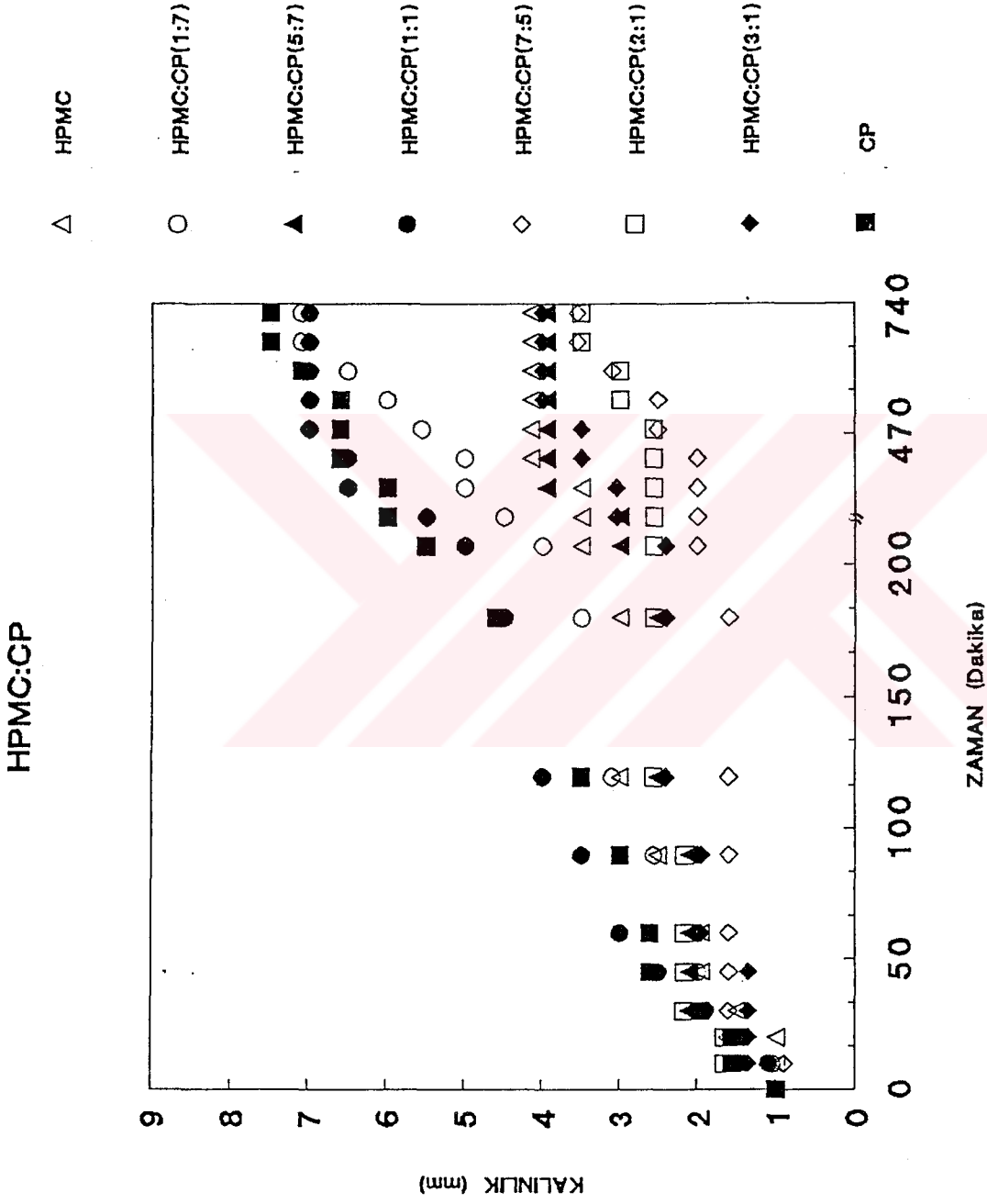
Biyoadhesiv	Süre (Dakika)																		
	0	10	20	30	45	60	90	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	
CP	0.10	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20
HPC	0.10	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20
HPMC	0.10	0.00	0.10	0.02	0.10	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20
HPMC SH	0.10	0.00	0.10	0.02	0.10	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.15	0.00	0.20
HPC:CP (1:7)	0.10	0.00	0.15	0.00	0.20	0.02	0.20	0.00	0.20	0.02	0.25	0.04	0.30	0.00	0.35	0.04	0.45	0.04	0.50
HPC:CP (5:7)	0.10	0.00	0.15	0.00	0.20	0.02	0.30	0.02	0.35	0.04	0.40	0.04	0.45	0.00	0.50	0.07	0.50	0.08	0.50
HPC:CP (1:1)	0.10	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.25	0.04	0.30	0.00	0.30	0.00	0.35	0.05	0.40	0.04	0.45	0.08	0.50
HPC:CP (7:5)	0.10	0.00	0.10	0.00	0.15	0.02	0.20	0.04	0.20	0.00	0.20	0.00	0.25	0.02	0.25	0.00	0.30	0.08	0.30
HPC:CP (2:1)	0.10	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.20	0.02	0.20	0.00	0.25	0.00	0.30	0.07	0.35	0.04	0.35
HPC:CP (3:1)	0.10	0.00	0.10	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.20	0.00	0.25	0.04	0.30	0.04	0.35	0.04	0.40	0.08	0.40

Tablo 4.3.: Zamana bağlı olarak şişen biyoadhesiv disklerin mm cinsinden lateral kalınlığı II (n=3)
 ss : standart sapma

Biyoadhesiv	Süre (Dakika)																		
	0	10	20	30	45	60	90	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	
HPMC-SH:CP (1:7)	0.10 0.00	0.15 0.00	0.20 0.00	0.25 0.00	0.30 0.00	0.35 0.00	0.40 0.02	0.45 0.02	0.50 0.02	0.50 0.02	0.60 0.02	0.65 0.02	0.70 0.02	0.75 0.08	0.80 0.08	0.80 0.08	0.80 0.08	0.80 0.08	0.80 0.00
HPMC-SH:CP (5:7)	0.10 0.02	0.15 0.00	0.20 0.00	0.25 0.00	0.30 0.00	0.35 0.02	0.40 0.02	0.50 0.00	0.60 0.00	0.70 0.02	0.80 0.02	0.80 0.02	0.80 0.04	0.80 0.06	0.80 0.06	0.80 0.06	0.80 0.06	0.80 0.06	0.80 0.00
HPMC-SH:CP (1:1)	0.10 0.00	0.15 0.00	0.20 0.00	0.25 0.00	0.30 0.02	0.35 0.02	0.40 0.00	0.45 0.02	0.45 0.02	0.50 0.00	0.55 0.00	0.60 0.08	0.60 0.02	0.60 0.05	0.60 0.04	0.60 0.02	0.60 0.02	0.60 0.04	0.60 0.02
HPMC-SH:CP (7:5)	0.10 0.07	0.10 0.00	0.15 0.00	0.15 0.00	0.20 0.04	0.20 0.04	0.20 0.02	0.25 0.02	0.25 0.04	0.25 0.00	0.30 0.04	0.30 0.08	0.30 0.04	0.30 0.04	0.35 0.02	0.35 0.02	0.35 0.02	0.40 0.02	0.40 0.04
HPMC-SH:CP (2:1)	0.10 0.04	0.10 0.00	0.15 0.00	0.15 0.04	0.20 0.00	0.20 0.02	0.25 0.00	0.25 0.06	0.25 0.00	0.25 0.02	0.30 0.02	0.30 0.04	0.30 0.04	0.30 0.04	0.35 0.04	0.35 0.04	0.35 0.04	0.40 0.02	0.40 0.08
HPMC-SH:CP (3:1)	0.10 0.00	0.15 0.02	0.20 0.00	0.25 0.02	0.25 0.00	0.30 0.02	0.30 0.04	0.35 0.08	0.35 0.02	0.40 0.02	0.40 0.08	0.45 0.08	0.45 0.04	0.50 0.04	0.55 0.08	0.60 0.08	0.60 0.02	0.60 0.02	0.60 0.02
HPMC:CP (1:7)	0.10 0.02	0.10 0.02	0.15 0.00	0.20 0.00	0.20 0.00	0.20 0.02	0.25 0.02	0.30 0.08	0.35 0.02	0.40 0.02	0.45 0.02	0.50 0.02	0.50 0.02	0.55 0.04	0.60 0.04	0.65 0.08	0.70 0.00	0.70 0.08	0.70 0.08
HPMC:CP (5:7)	0.10 0.00	0.15 0.00	0.15 0.02	0.20 0.02	0.20 0.04	0.20 0.02	0.20 0.04	0.25 0.04	0.25 0.02	0.30 0.00	0.30 0.00	0.40 0.02	0.40 0.04	0.40 0.04	0.40 0.02	0.40 0.04	0.40 0.02	0.40 0.02	0.40 0.02
HPMC:CP (1:1)	0.10 0.00	0.10 0.00	0.15 0.04	0.20 0.02	0.25 0.04	0.30 0.02	0.35 0.02	0.40 0.02	0.45 0.02	0.50 0.04	0.55 0.02	0.65 0.08	0.65 0.02	0.70 0.04	0.70 0.02	0.70 0.08	0.70 0.00	0.70 0.08	0.70 0.02
HPMC:CP (7:5)	0.10 0.00	0.10 0.00	0.15 0.00	0.15 0.02	0.15 0.02	0.15 0.02	0.15 0.00	0.15 0.02	0.15 0.04	0.20 0.02	0.20 0.00	0.20 0.08	0.20 0.02	0.25 0.02	0.25 0.00	0.30 0.02	0.35 0.00	0.35 0.04	0.35 0.04
HPMC:CP (2:1)	0.10 0.00	0.15 0.00	0.15 0.02	0.20 0.02	0.20 0.00	0.20 0.02	0.20 0.02	0.25 0.00	0.25 0.00	0.25 0.02	0.25 0.04	0.25 0.04	0.25 0.02	0.25 0.02	0.30 0.00	0.30 0.02	0.35 0.02	0.35 0.02	0.35 0.02
HPMC:CP (3:1)	0.10 0.00	0.15 0.04	0.15 0.00	0.15 0.02	0.15 0.02	0.20 0.02	0.20 0.02	0.25 0.02	0.25 0.02	0.25 0.00	0.30 0.00	0.30 0.08	0.35 0.02	0.35 0.02	0.40 0.04	0.40 0.04	0.40 0.04	0.40 0.04	0.40 0.02

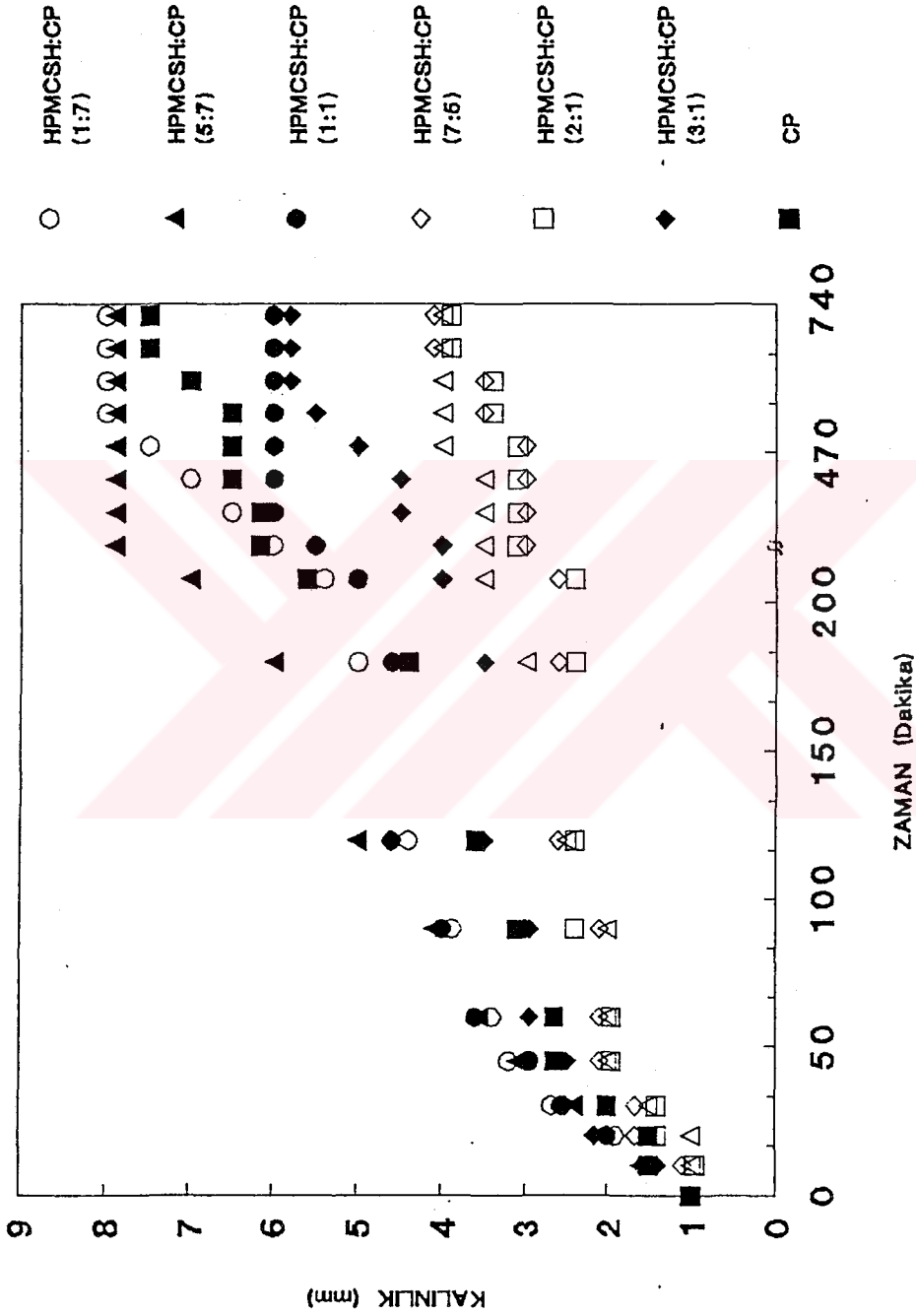


Şekil 4.2.: HPC:CP içeren biyoadhesiv disklerin 37°C'de ve izotonik çözelti içinde, zamana bağlı olarak lateral kalınlığındaki artma miktarı.



Şekil 4.3.: HPMC:CP içeren biyoadhesiv disklerin 37°C'de ve izotonik çözelti içinde, zamana bağlı olarak lateral kalınlığındaki artma miktarı

HPMCSH : CP



Şekil 4.4.: HPMC-SH:CP içeren biyoadhesiv disklerin 37°C'de izotonik çözelti içinde, zamana bağlı olarak lateral kalınlığındaki artma miktarı

4.1.3. Lidokainin HPLC yöntemi ile miktar tayini sonuçları

Ayrıntıları Bölüm 3.2.2.3'de yer alan HPLC yöntemi kullanılarak 220 nm'de, lidokainin değişik konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinin verdiği alanının, MPH'ın (internal standart) yine değişik konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinin verdiği alana oranı (A lid/A MPH), lidokain konsantrasyonuna ($\mu\text{g}/10\text{ ml}$) karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon denklemi elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.4 ve Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.: Lidokainin kalibrasyon denklemine ait veriler (doğru denklemi $y=mx+n$, $y= A \text{ lid}/A \text{ MPH}$, $x=\text{konsantrasyon}$ $m=\text{eğim}$, $n=\text{kesişim değeri}$)

x Lidokain Konsantrasyonu ($\mu\text{g}/10\ \mu\text{l}$)	y (A lid / A MPH)
4.34	0.3115
8.68	0.5344
13.02	0.9274
17.36	1.185
21.70	1.519
26.04	1.801
30.38	2.164

Kalibrasyon denklemi ve regresyon analizi sonuçları:

$$y= 0.07145X - 0.03429$$

y: konsantrasyon ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

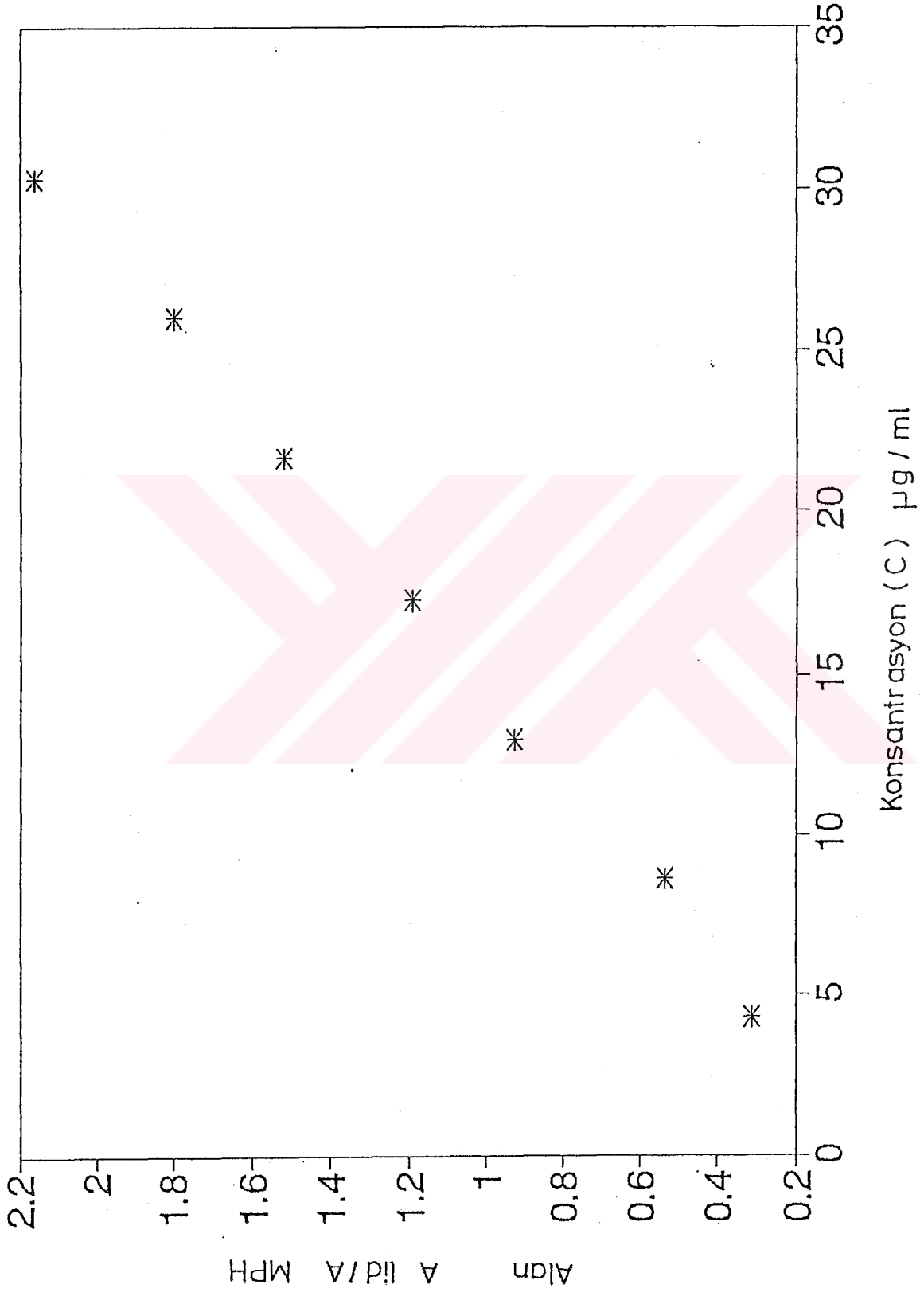
x= Alan (Lidokain A / MPH A)

r : 0.9987

r^2 : 0.9975

n : -0.03429

m : 0.07145



Şekil 4.5.: Lidokainin kalibrasyon denklemine ait grafik

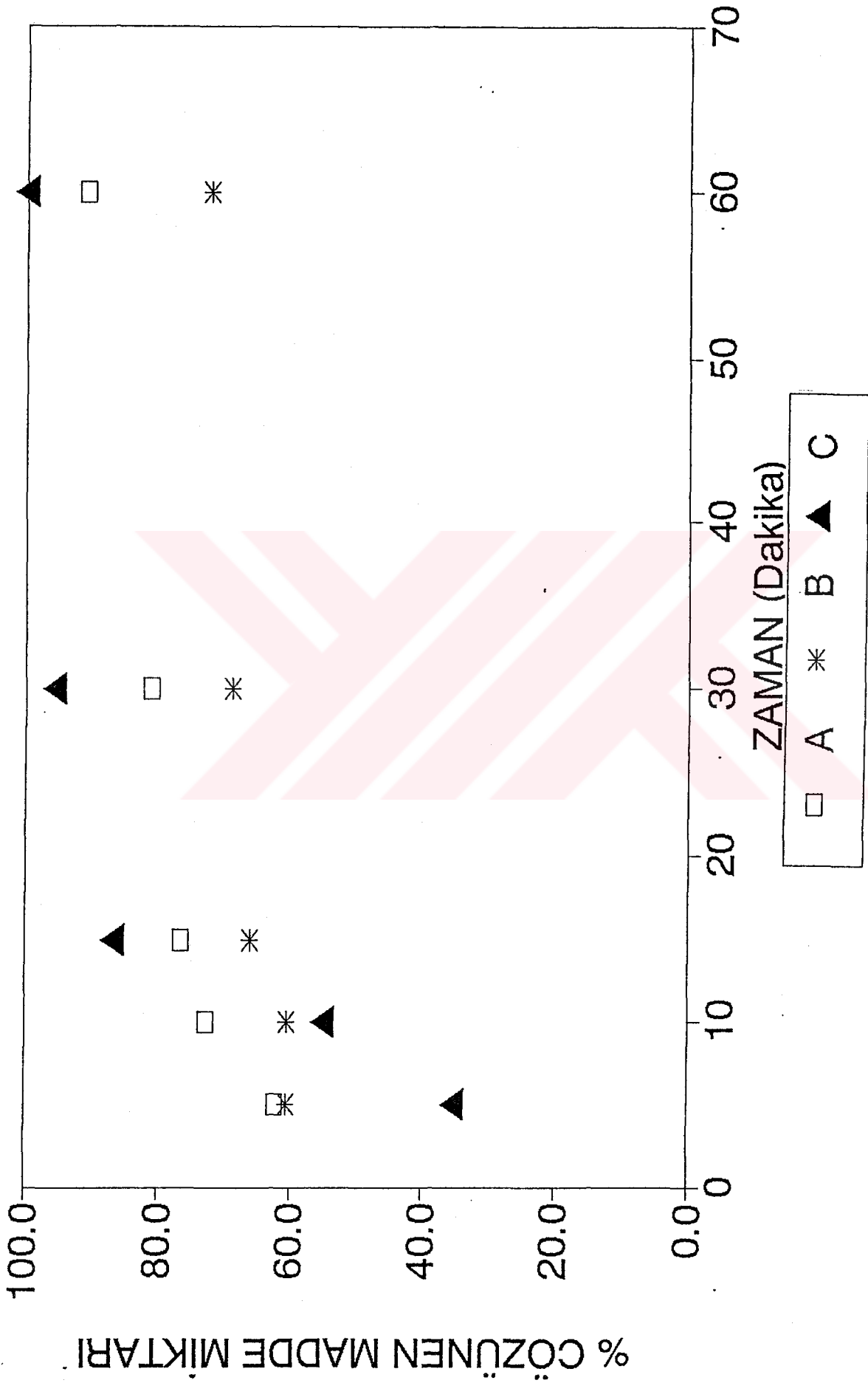
4.1.4 Lidokainin biyoadhesiv dozaj şeklinden in-vitro çözünme hızı deneyi sonuçları

Bölüm 3.2.2.4'de anlatılan, Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de formülasyonları verilen kodları A,B,C,D,E,F olan adhesiv disklere ait çözünme hızı deneyinin sonuçları Tablo 4.5 ve Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

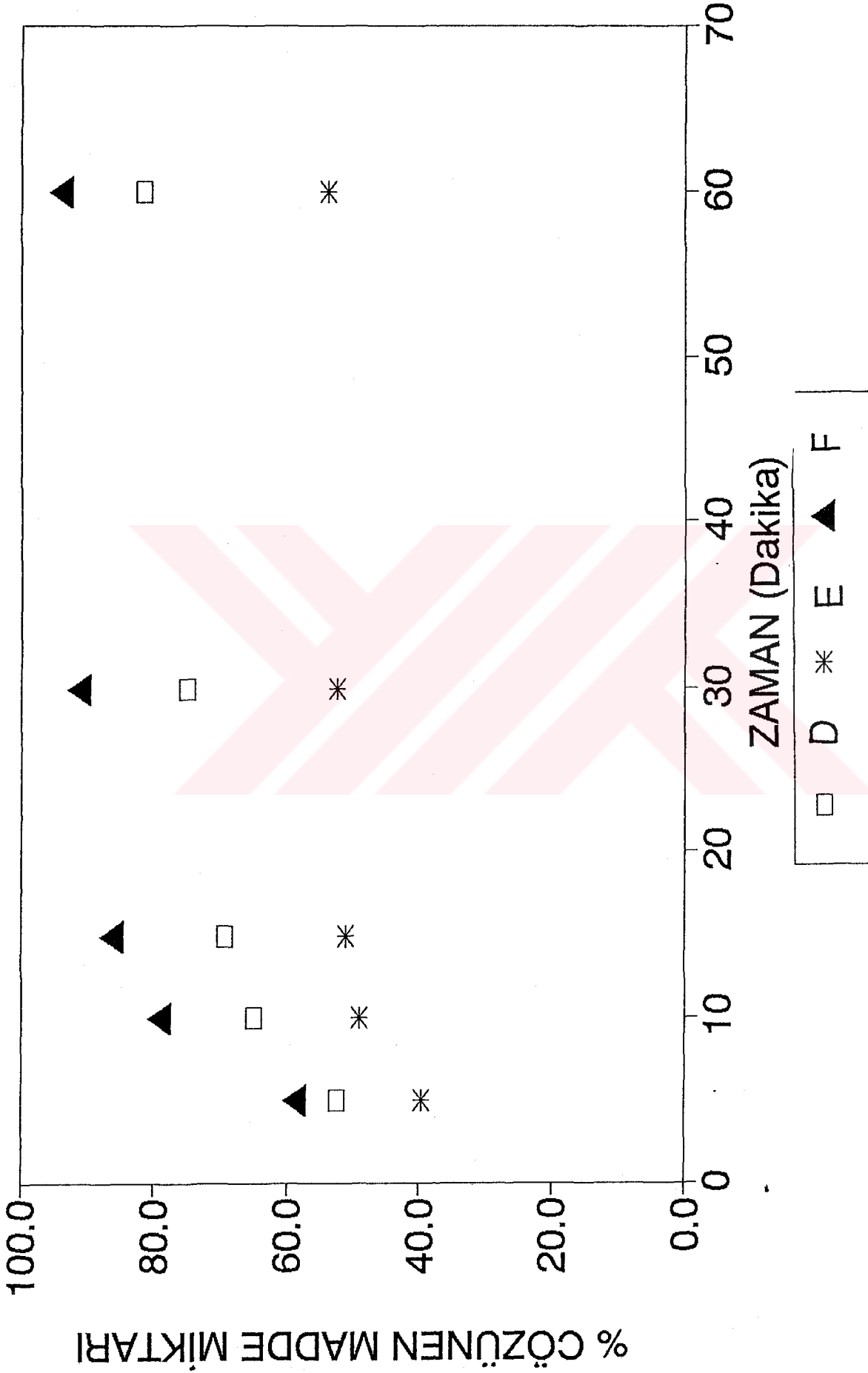
Tablo 4.5.: Çözünme hızı deneyi sonuçları (n=3)

Formülasyon Kodu	% Çözünen Lidokain Miktarı											
	A		B		C		D		E		F	
Süre (Dakika)	ss*		ss		ss		ss		ss		ss	
5	62.20	2.6	60.36	2.5	35.20	5.5	52.40	4.1	39.70	6.7	58.76	4.2
10	72.71	1.1	60.50	3.6	54.86	4.8	65.06	5.1	48.90	5.4	79.16	3.6
15	76.56	5.6	66.16	2.7	86.70	2.6	63.30	3.4	51.00	4.6	86.20	4.5
30	81.10	2.2	69.06	4.1	95.60	1.4	75.00	3.2	52.40	5.1	91.16	5.6
60	90.70	1.2	72.30	1.2	100.00	1.0	81.36	4.3	53.80	3.2	93.96	3.4
120	93.00	3.1	75.00	1.1	100.00	0.8	83.42	5.7	56.30	2.3	94.08	4.2

ss*: Standard Sapma

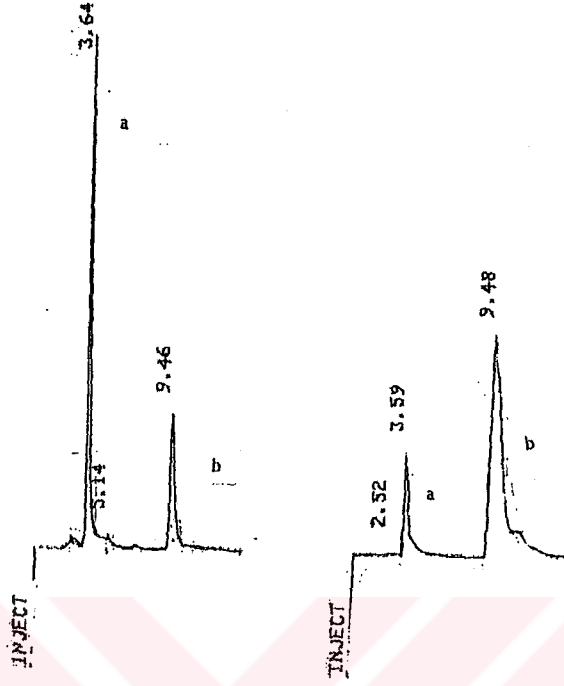


Şekil 4.6.: Kloroform içinde 27°C'de, biyoadhesiv disklerden Lidokainin in-vitro salıverilmesi (Formül A, B, C)



Şekil 4.7.: Kloroform içinde 27°C, de biyoadesiv disklerden lidokainin in-vitro salıverilmesi (Formül D,E,F)

HPLC yönteminde detektörden yazıcıya kaydedilen kromotogram örneği Şekil 4.8'de görülmektedir.



Şekil 4.8.: Kromotogram örneği
a. Lidokain b. MPH (internal Standart) pikleri

4.2 EX-VİVO ÇALIŞMALAR

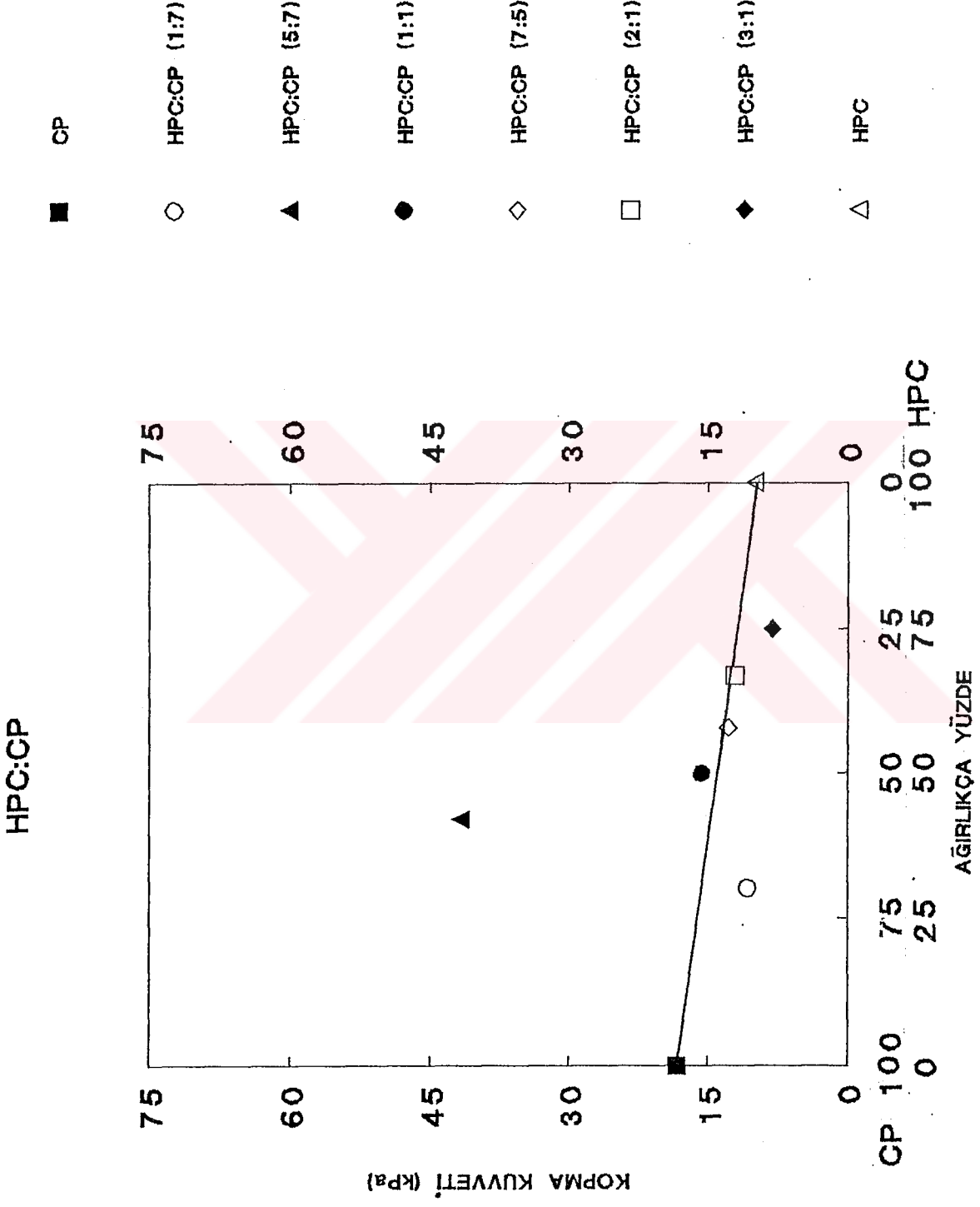
Bölüm 3.2.3'de ayrıntıları verilen ex-vivo biyoadhesivlik ölçüm çalışmalarında elde edilen sonuçlar Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6.: Tensile (Gerilme Direnci Ölçme) yöntemi ile sığır mukozasında adhesiv disklerin biyoadhesiv kopma kuvveti değerleri (kPa)

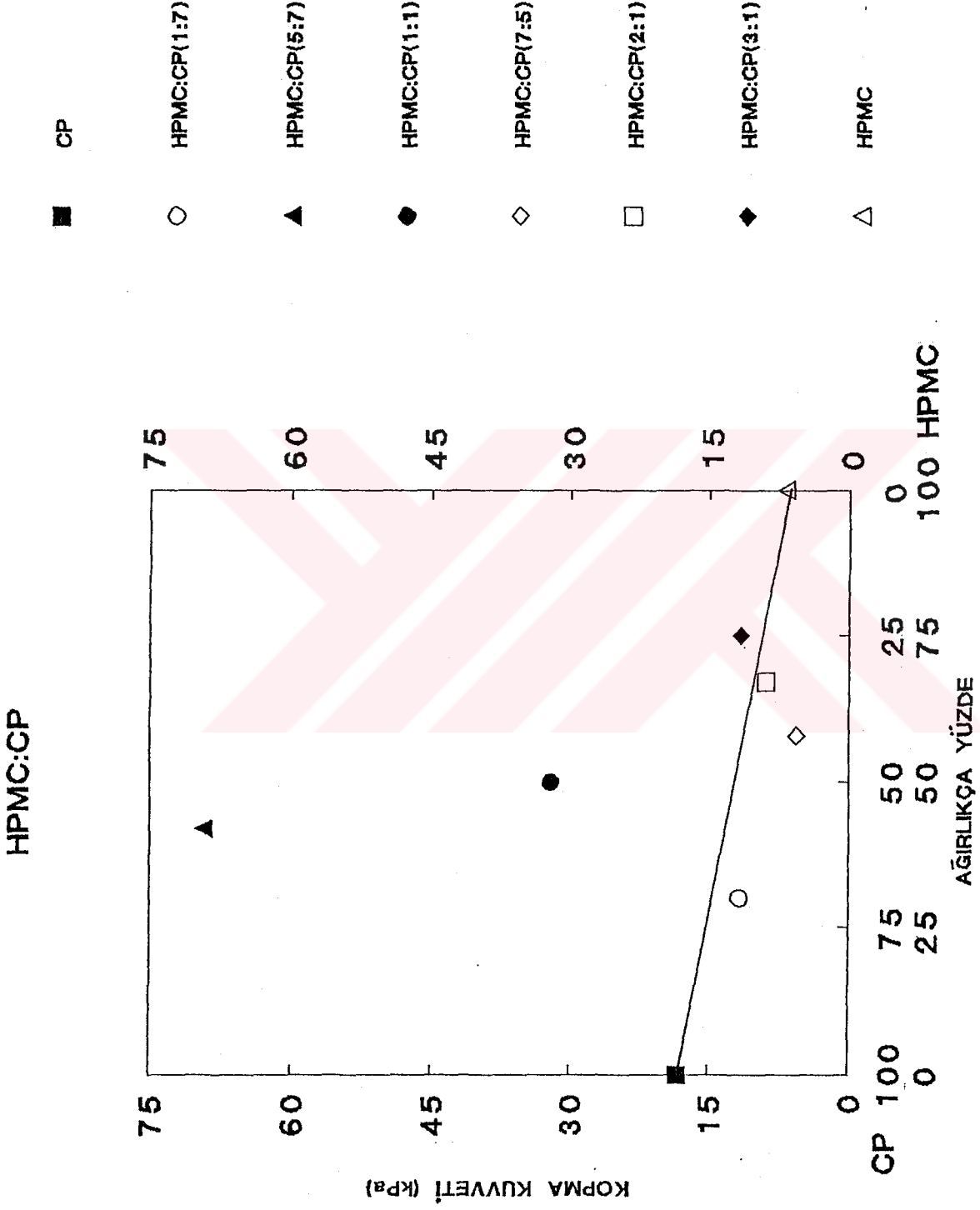
Polimerler ve Polimer Karışımları	Ağırlık Fraksiyonu	%CP	Ortalama Kopma Kuvveti (kPa) ss*
CP	-	100	18.3 ± 2.20
HPC	-	0	10.0 ± 1.60
HPMC	-	0	6.80 ± 2.20
HPMC-SH	-	0	8.00 ± 1.00
HPC:CP	3:1	25	8.10 ± 3.20
HPC:CP	2:1	33	12.2 ± 2.90
HPC:CP	7:5	42	12.8 ± 4.20
HPC:CP	1:1	50	15.7 ± 9.30
HPC:CP	5:7	58	41.8 ± 26.2
HPC:CP	1:7	70	10.8 ± 4.70
HPMC:CP	3:1	25	11.6 ± 2.30
HPMC:CP	2:1	33	8.90 ± 1.50
HPMC:CP	7:5	42	5.60 ± 2.30
HPMC:CP	1:1	50	32.1 ± 11.1
HPMC:CP	5:7	58	69.3 ± 32.9
HPMC:CP	1:7	70	11.7 ± 3.40
HPMC-SH:CP	3:1	25	10.6 ± 4.80
HPMC-SH:CP	2:1	33	11.2 ± 3.40
HPMC-SH:CP	7:5	42	4.60 ± 2.30
HPMC-SH:CP	1:1	50	17.3 ± 3.40
HPMC-SH:CP	5:7	58	41.4 ± 7.70
HPMC-SH:CP	1:7	70	27.1 ± 2.90

*ss: Standart Sapma

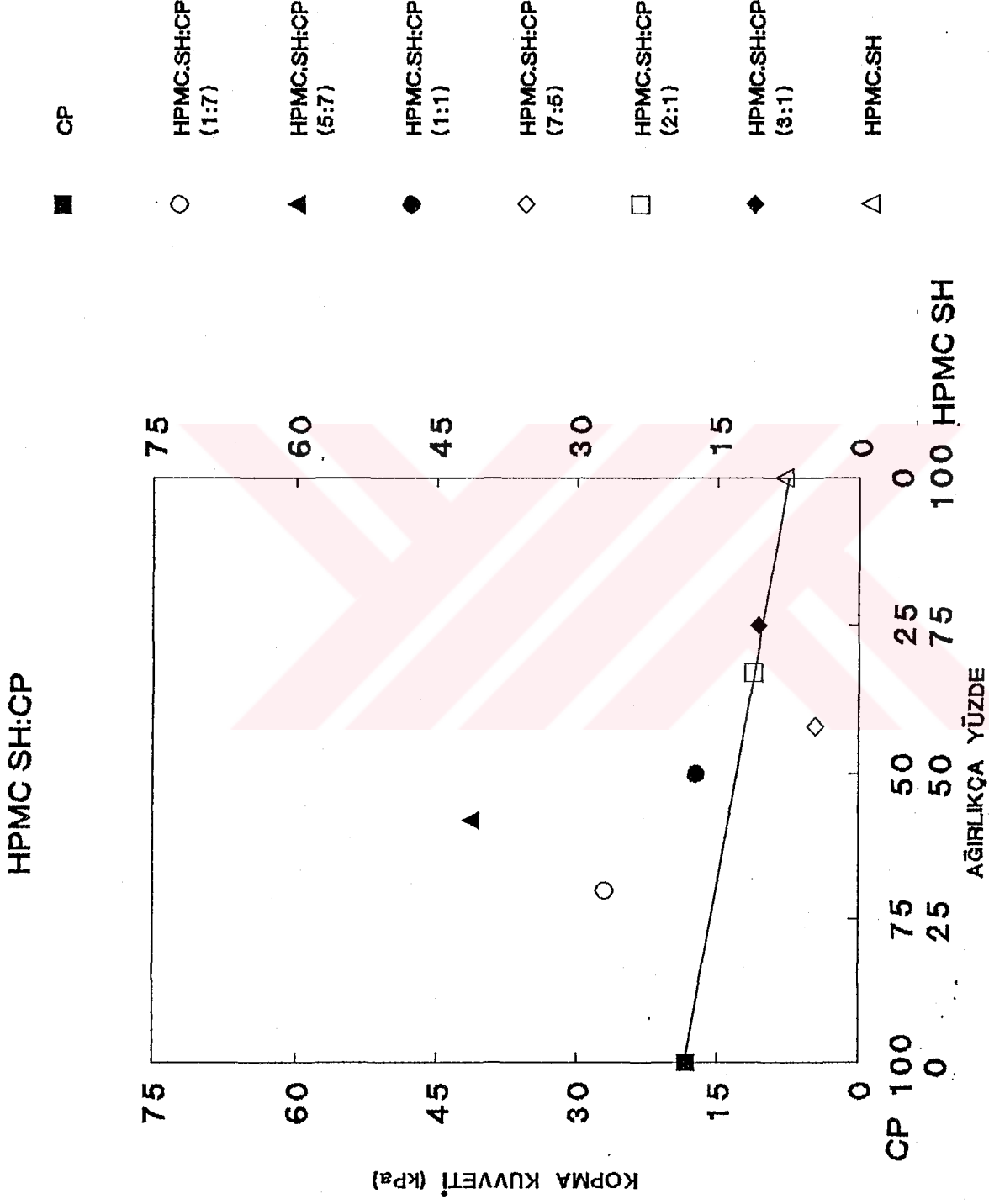
Şekil 4.9, 4.10 ve 4.11'de adhesiv disklerin kopma kuvvetlerine ait grafikler gösterilmiştir. Şekil 4.12 ve 4.13'de gerilme direnci ölçme aletinin çalışma sırasındaki fotoğrafı görülmektedir.



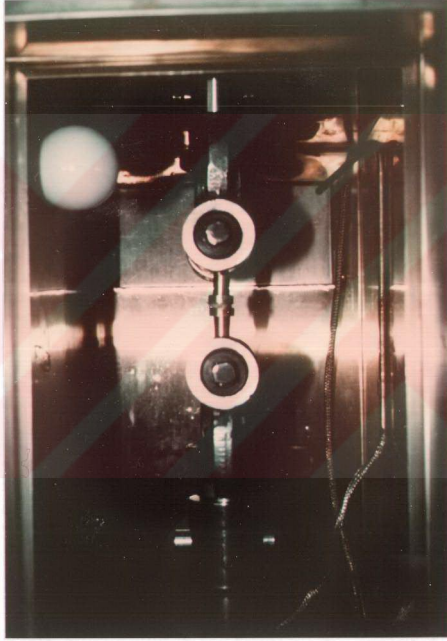
Şekil 4.9.: HPC:CP içeren disklerin kopma kuvveti (kPa)



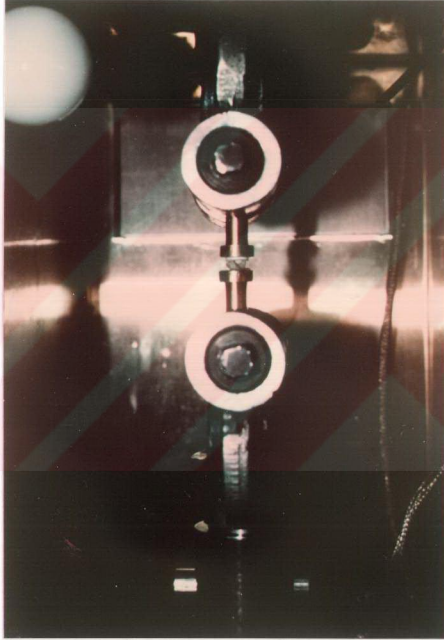
Şekil 4.10.: HPMC:CP içeren disklerin kopma kuvveti (kPa)



Şekil 4.II.: HPMC-SH:CP içeren disklerin kopma kuvveti (kPa)



Şekil 4.12.: Gerilme direnci ölçme aletinin çalışma sırasındaki fotoğrafı I



Şekil 4.13.: Gerilme direnci ölçme aletinin çalışma sırasındaki fotoğrafı II

4.3. İN-VİVO ÇALIŞMALAR VE BAZI KLİNİK DEĞERLENDİRMELERİN SONUÇLARI

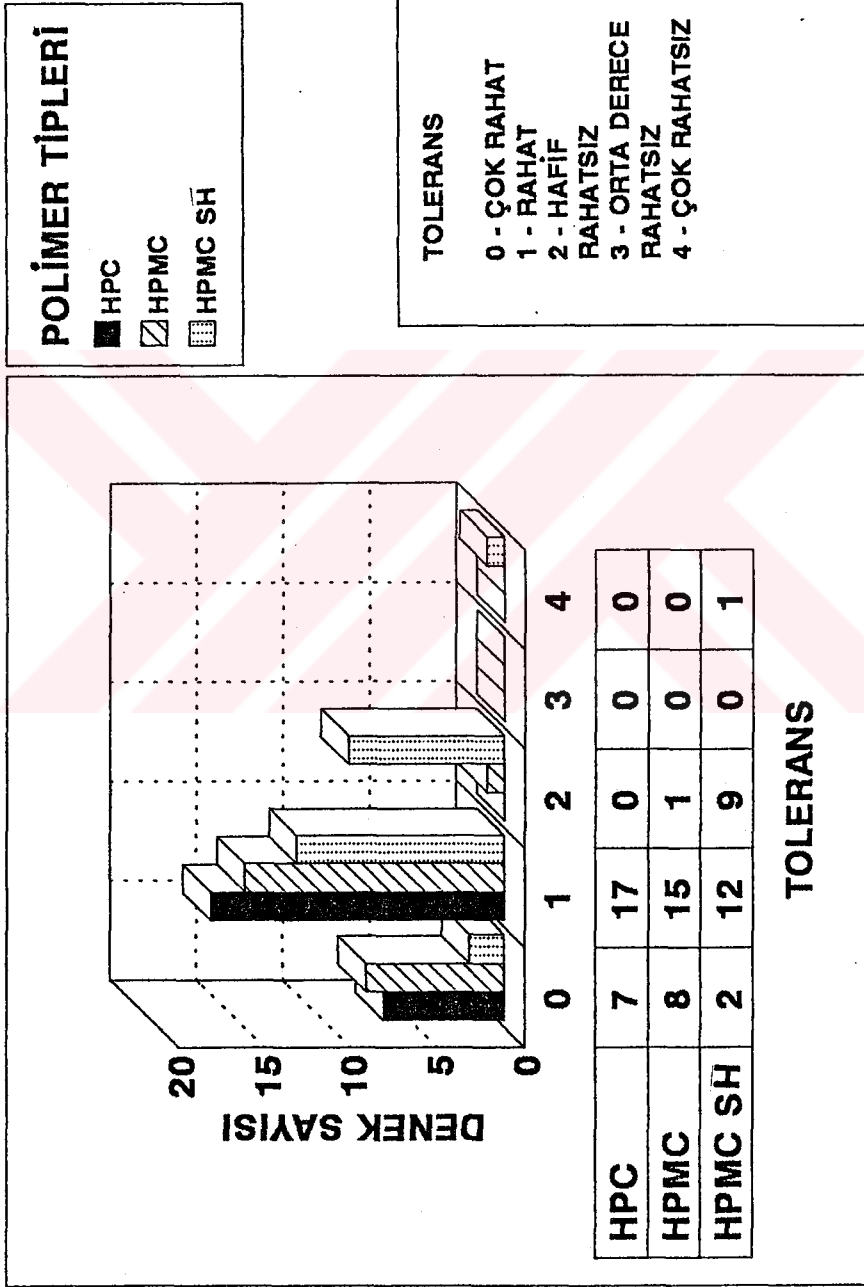
4.3.1. Adhesiv diske ait hasta uyuncu, toleransı, tat ve mukozal irritasyon skoru ile ilgili bazı kriterlerin değerlendirilmesi takiben elde edilen sonuçlar

Polimer ve hasta uyuncu, toleransı arasındaki ilişki Şekil 4.14' de görüldüğü gibi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gönüllüler iki cinsten (kız - erkek) ve eşit sayıda seçilmiştir. Polimer - tat ilişkisi Şekil 4.15'de gösterildiği şekilde istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Yine gönüllüler her iki cinsten (kız - erkek) ve eşit sayıda seçilmiştir.

Polimer irritasyon ilişkisine ait eşit sayıda kız ve erkek gönüllülerden oluşan grupta ve istatistiksel olarak yapılan değerlendirmenin sonuçları Şekil 4.16'de görülmektedir.

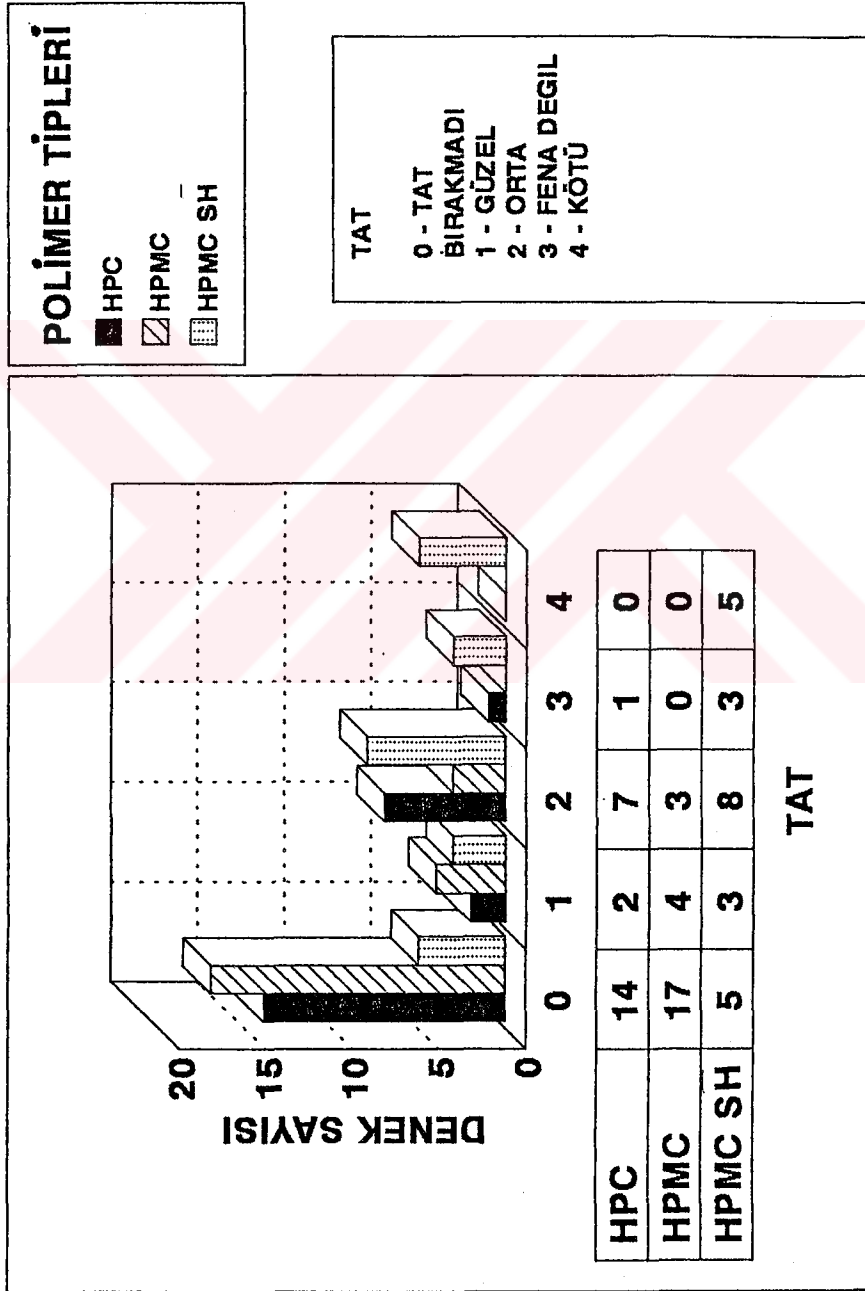
Disklerin yapışması için 10-15 saniye kadar parmak yardımıyla hafif bir kuvvet uygulanmaktadır. Disklerin yapışık kaldığı süre 30 kadar (eşit sayıda kız-erkek) gönüllüde test edilmiştir. Kız, erkek farkının olmadığı ve sürenin 10-15 saat arasında değiştiği saptanmıştır.

POLİMER - TOLERANS İLİŞKİSİ



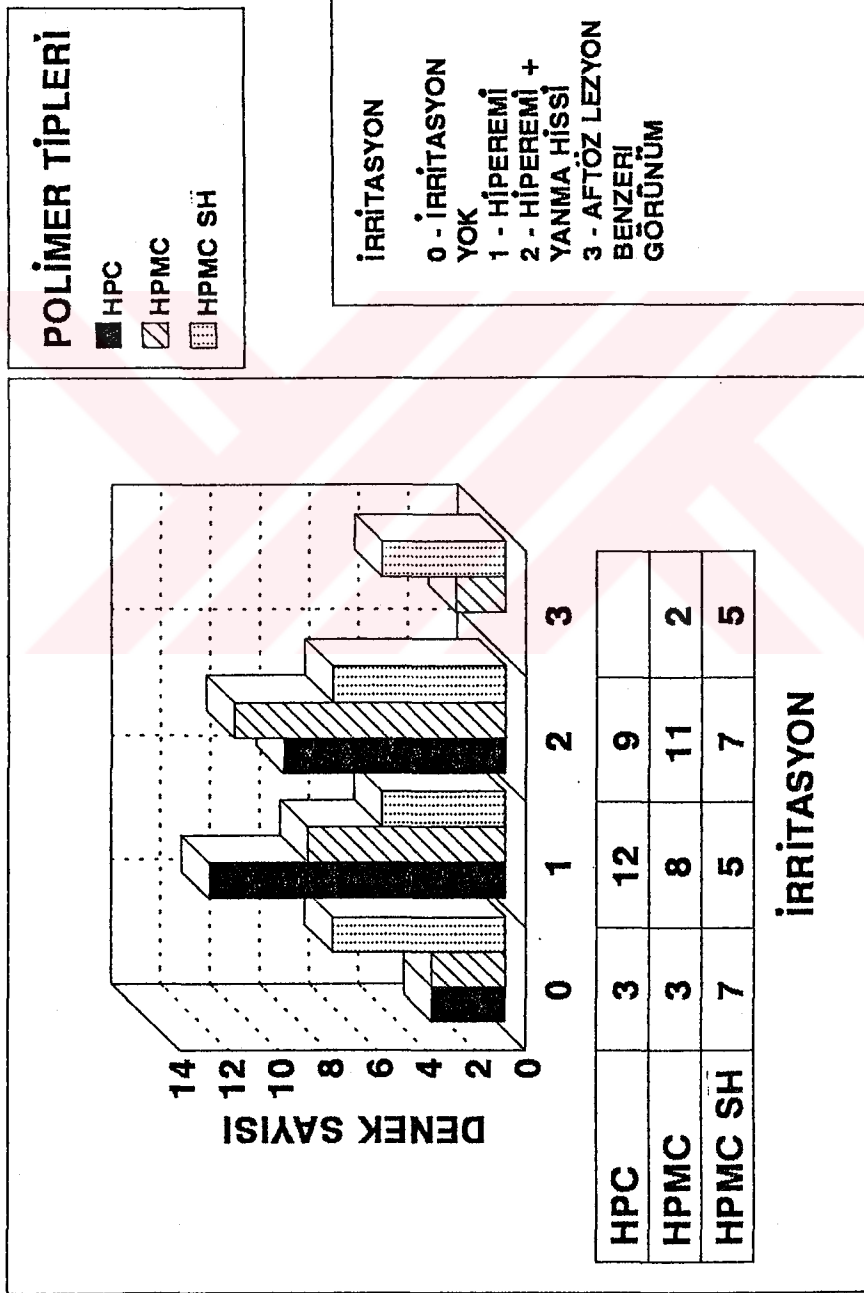
Şekil 4.14.: Polimer - tolerans ilişkisi

POLİMER - TAT İLİŞKİSİ



Şekil 4.15.: Polimer - tat ilişkisi

POLİMER - İRRİTASYON İLİŞKİSİ



Şekil 4.16.: Polimer -irritasyon ilişkisi

4.3.2 Elektrikli pulpa testinin sonuçları

Polimer ve anestezi etkisi arasındaki ilişki ağrı skorundaki azalma ile belirlenmiştir. Tablo 4.7, 4.8 ve 4.9'da bu ilişki görülmektedir. Ağrı eşikindeki azalma skoru 3,2,1 sayıları ile belirlenmiştir:

3 tane gönüllüden (kız veya erkek) oluşan grupta bu değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 4.7.: Polimer anestezi etkisi ilişkisi I.
(HPC:CP içeren adeziv disk örnekleri formül A,D)

POLİMER - ANESTEZİK ETKİ İLİŞKİSİ

SÜRE (dk)	A	D	HPC:CP	
5	3	3	3	ZAYIF
10	3	3		
15	3	2		
20	3	1	2	ORTA
30	1	1		
60	1	1	1	İYİ

Tablo 4.8.: Polimer - anestezi etkisi ilişkisi II
(HPMC:CP içeren adeziv disk örnekleri formül B,E)

POLİMER - ANESTEZİK ETKİ İLİŞKİSİ

SÜRE (dk)	B	E	HPMC:CP	
5	3	3	3	ZAYIF
10	3	3		
15	3	2		
20	2	1	2	ORTA
30	1	1		
60	1	1	1	İYİ

Tablo 4.9.: Polimer - anestezi etki ilişkisi III
(HPMC-SH:CP içeren adhesiv disk örnekleri formül C,F)

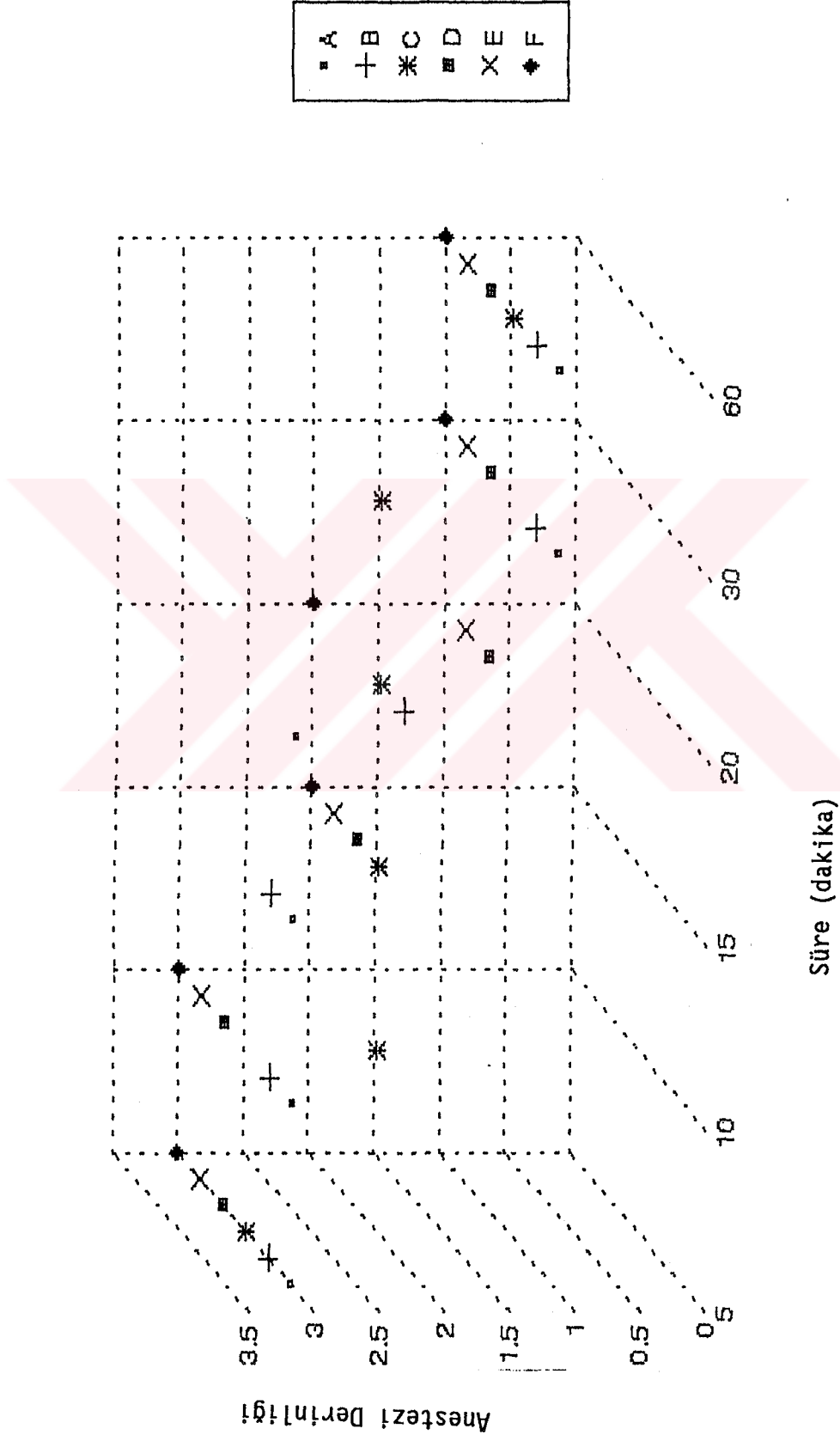
POLİMER - ANESTEZİK ETKİ İLİŞKİSİ

SÜRE (dk)	C	F	HPMC.SH:CP
5	3	3	
10	2	3	3 ZAYIF
15	2	2	2 ORTA
20	2	2	
30	2	1	1 İYİ
60	1	1	

Şekil 4.17'de anestezi derinliğinin zamana karşı grafiği görülmektedir.

4.3.3. İnsan gingivasından (dişetinden) lidokainin in - vivo absorpsiyonu çalışmasının sonuçları

Bölüm 3.2.2.3'de verilen HPLC test yöntemi ile yine Bölüm 3.2.4.3'de ayrıntıları anlatılan absorpsiyon çalışmasının sonuçları Tablo 4.10 ve Şekil 4.18 ve Şekil 4.19'da görülmektedir.

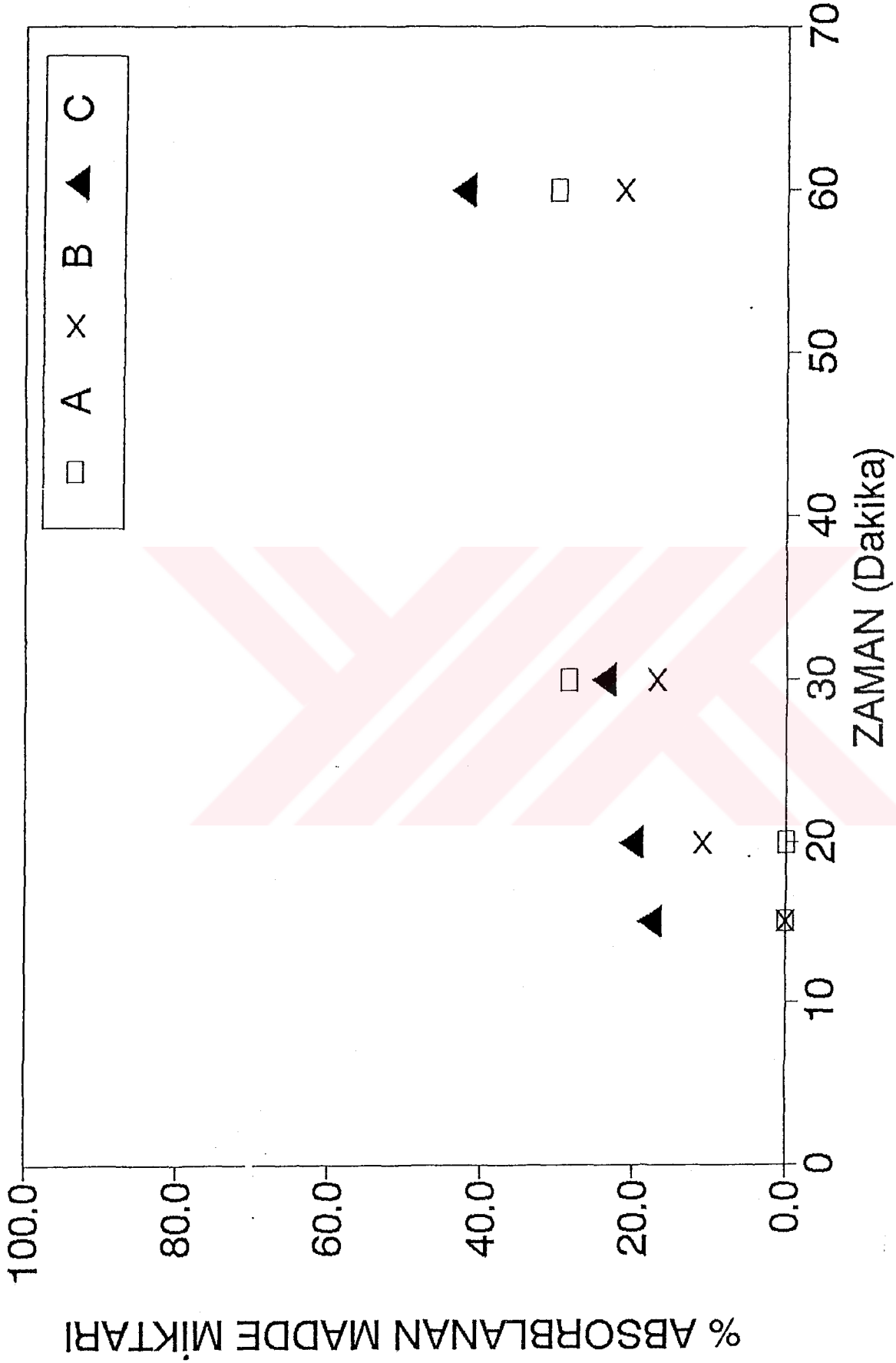


Şekil 4.17.: Anestezi derinliğinin zamana karşı grafiği

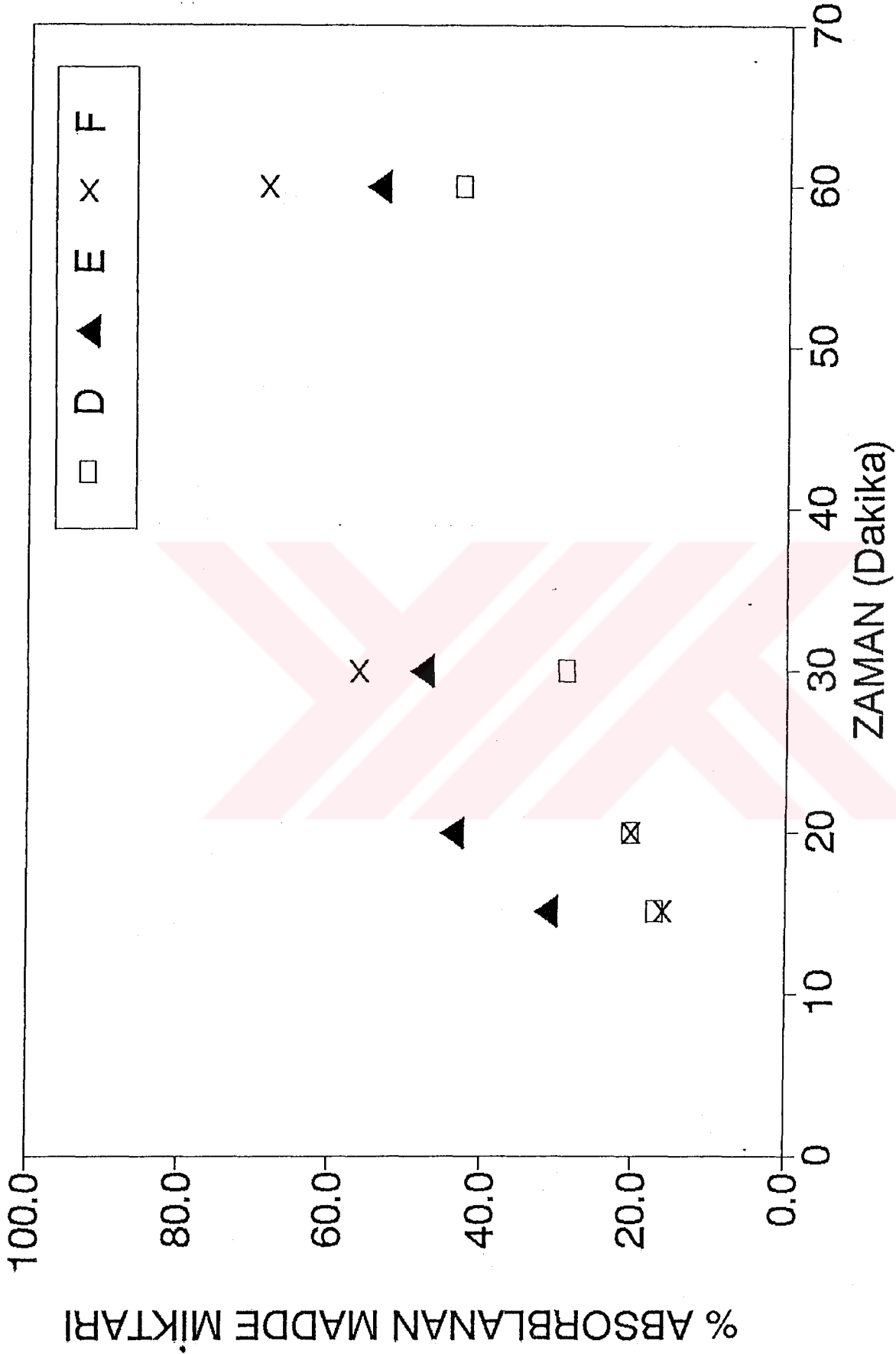
Tablo 4.10.: Lidokainin insan dişetinden absorpsiyonuna ait sonuçlar (n=3)

Süre (Dakika) — Adhesiv Diskin Formülasyon kodu	% Absorplanan Madde Miktarı					
	15	20	30	60	SS	SS
A	0.00	0.00	28.48	30.00	3.7	3.8
B	0.00	10.98	16.84	21.22	2.4	4.2
C	17.84	20.28	24.02	42.46	6.9	4.7
D	17.20	20.44	28.88	42.82	2.5	7.3
E	31.40	43.88	48.02	54.08	3.9	5.1
F	16.00	20.28	56.28	68.52	5.8	3.8

ss*: Standart Sapma



Şekil 4.18.: Lidokainin insan dişetinden absorpsiyon profili (formül A,B,C)



Şekil 4.19.: Lidokainin insan dişetinden absorpsiyon profili (Formül D,E,F)

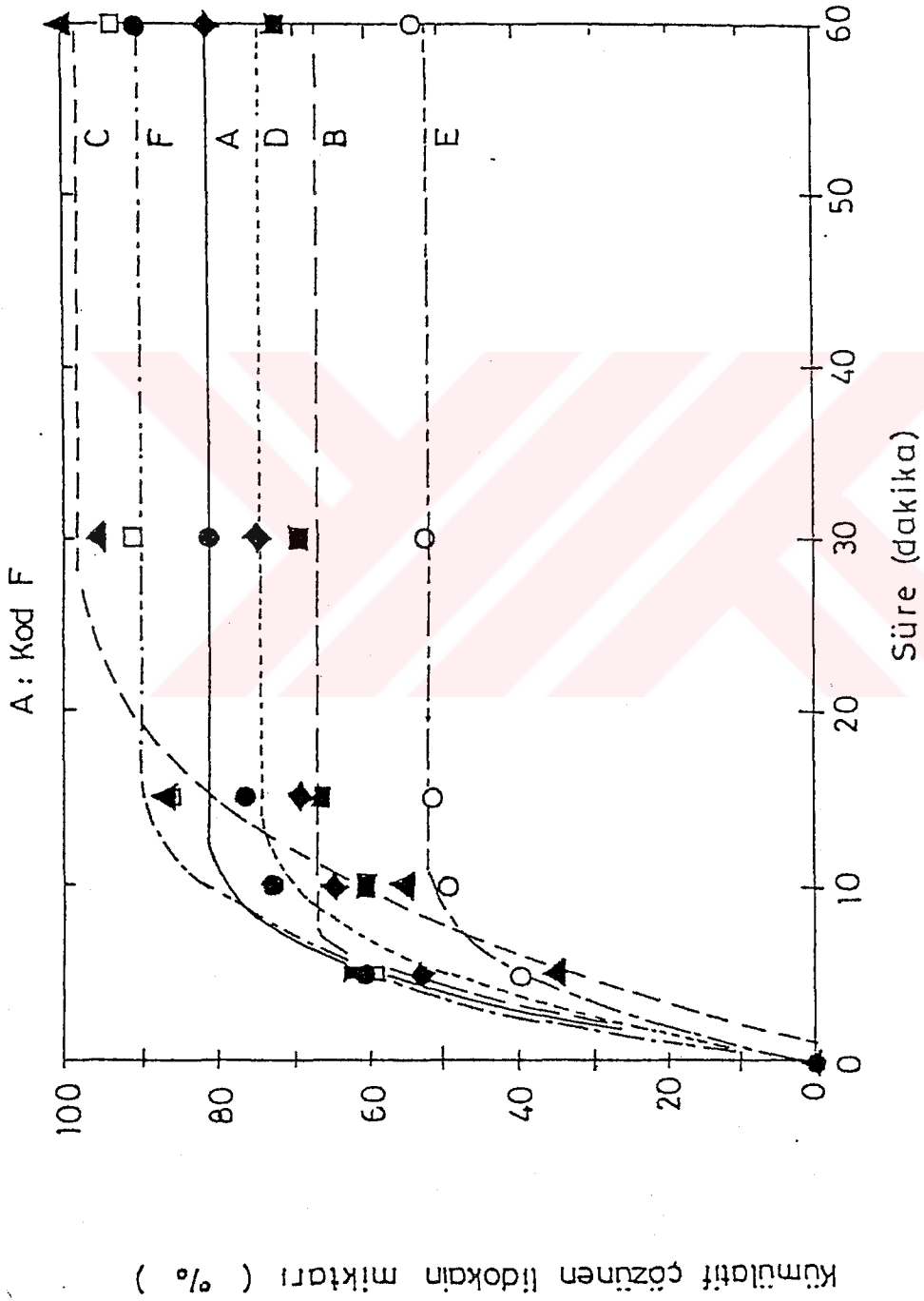
4.3.4 İn-vitro — in-vivo korelasyon çalışmalarının sonuçları

Çözünme hızı verilerinin Bölüm 3.2.4.4'de ayrıntıları anlatılan Makoid-Banakar Modeline uygunluğu test edildiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 4.11'de ve buna ait grafik Şekil 4.20'de görülmektedir.

Tablo 4.11.: Çözünme hızı verilerinin Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait sonuçlar [$F=(1-FL)*FE+FL+FM$]

Formülasyon Kodu	B	r*	Determinasyon Katsayısı (r^2)
A	0.175	0.9845	0.9692
B	0.222	0.9898	0.9797
C	0.095	0.9935	0.9870
D	0.137	0.9878	0.9956
E	0.118	0.9976	0.9976
F	0.151	0.9965	0.9930

*r : Korelasyon katsayısı



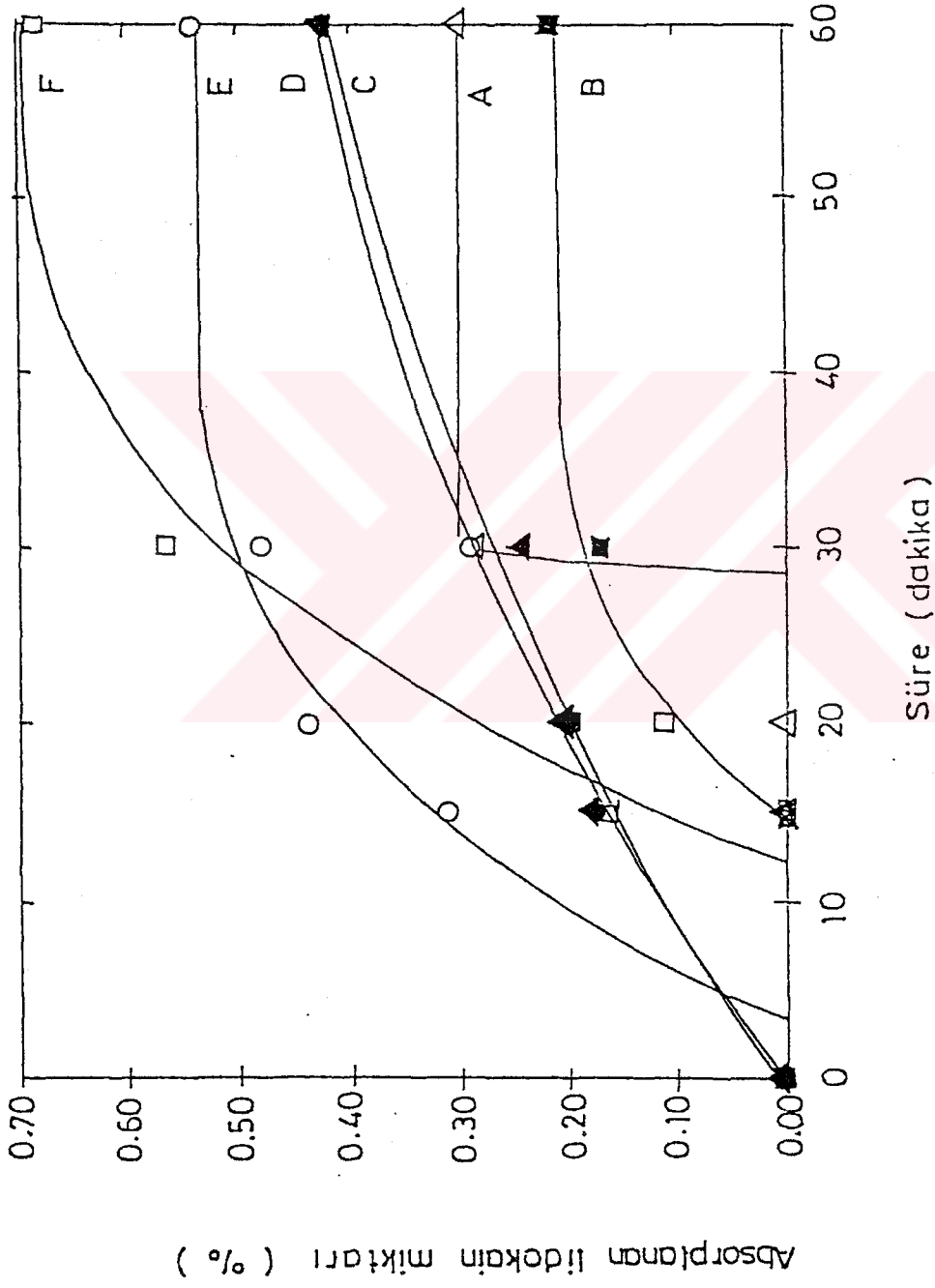
Şekil 4.20.: Çözünme hızının Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait grafik

Yine insan dişetinden lidokainin absorpsiyonuna ait verilerin Bölüm 3.2.4.4'de ayrıntıları anlatılan Makoid-Banakar modeline uygunluğu test edildiğinde de elde edilen sonuçlar Tablo 4.12 ve Şekil 4.21'de görülmektedir.

Tablo 4.12.: Absorpsiyon verilerinin Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait sonuçlar

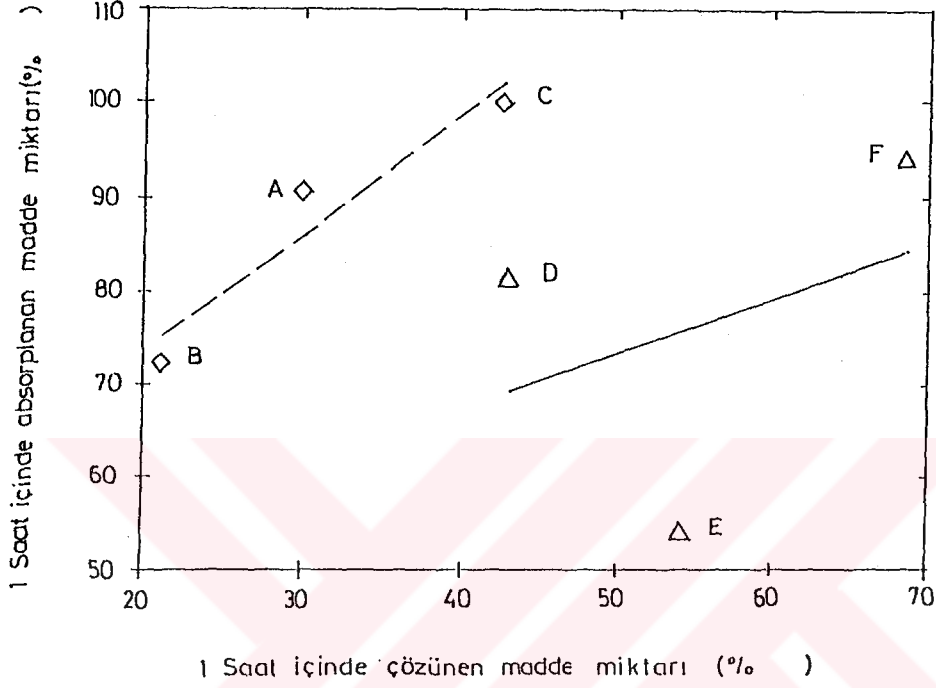
Formülasyon Kodu	B	r*	Determinasyon Katsayısı r ²
A	0.377	1.0000	1.0000
B	0.021	0.992	0.985
C	0.011	0.992	0.984
D	0.013	0.999	0.999
E	0.038	0.996	0.991
F	0.043	0.983	0.967

*r: Korelasyon katsayısı

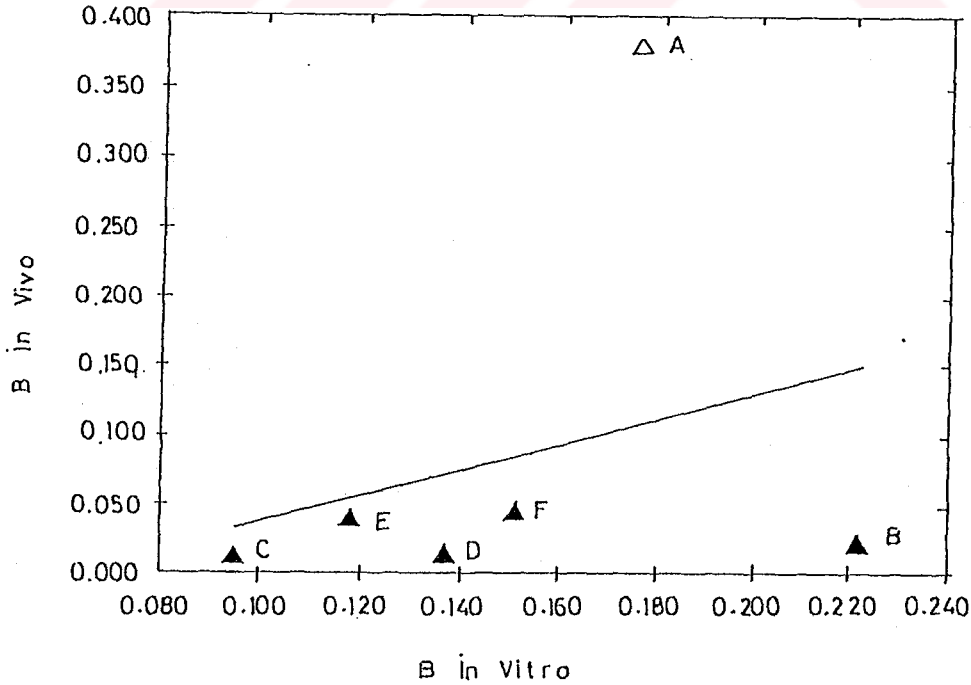


Şekil 4.21.: Absorpsiyon verilerinin Makoid-Banakar modeline uygunluğuna ait grafik

İn-vitro in-vivo korelasyon için % çözünen miktar % absorplanan miktara karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen grafik Şekil 4.22'de görülmektedir. Şekil 4.23'de ise "B" parametresine göre (hız sabiti) in-vitro in-vivo korelasyon grafiği görülmektedir.



Şekil 4.22.: İn-vitro—in-vivo korelasyon grafiği



Şekil 4.23.: B Parametresi için in-vitro—in-vivo korelasyon grafiği

4.4. KİNETİK DEĞERLENDİRMELERİN SONUÇLARI

Bölüm 3.2.5.'de anlatılan formülasyonların (A,B,C,D,E,F) kinetik modellere uygunluğu regresyon analizi yapılarak test edilmiştir. In-vitro çözünme hızı deneyine ait verilerin regresyon analizi sonuçları Tablo 4.13 ve 4.14'de görülmektedir.

Şekil 4.24'de çözünme hızı verilerinin Higuchi profiline uygunluğuna ait grafik görülmektedir. Hixson-Crowell modeline uygunluğuna ait grafik ise Şekil 4.25'de verilmiştir.



Tablo 4.13.: In-vitro çözünme hızı verilerinin kinetik modellere uygunluğuna ait sonuçlar (Formül A,B,C)

Formülasyon Kodu	A			B			C		
	k*	r ^{2**}	$\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$ ***	k	r ²	$\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$	k	r ²	$\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$
Kinetik Model									
Sıfır Derece									
C = Co - kt	0.438	0.8562	21.2	0.217	0.8402	5.89	0.993	0.6120	411
Birinci Derece									
$\ln C_a = kt + i$	0.00567	0.8025	24.7	0.00327	0.8314	6.48	0.0150	0.5485	574
Hixson Crowell									
$W_0^{1/3} - W^{1/3} = kt$	0.00799	0.8176	0.00920	0.00450	0.8536	0.00230	0.0198	0.5639	0.200
Higuchi									
$W = 100 - k \sqrt{t}$	4.68	0.9328	9.86	2.31	0.9084	3.36	11.2	0.7460	269

*k : Reaksiyon hız sabiti

r² : Determinasyon katsayısı* $\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$: Rezidüel varyans değeri

n-2

Tablo 4.14.: In-Vitro çözünme hızı verilerinin kinetik modellere uygunluğuna ait sonuçlar (Formül D,E,F)

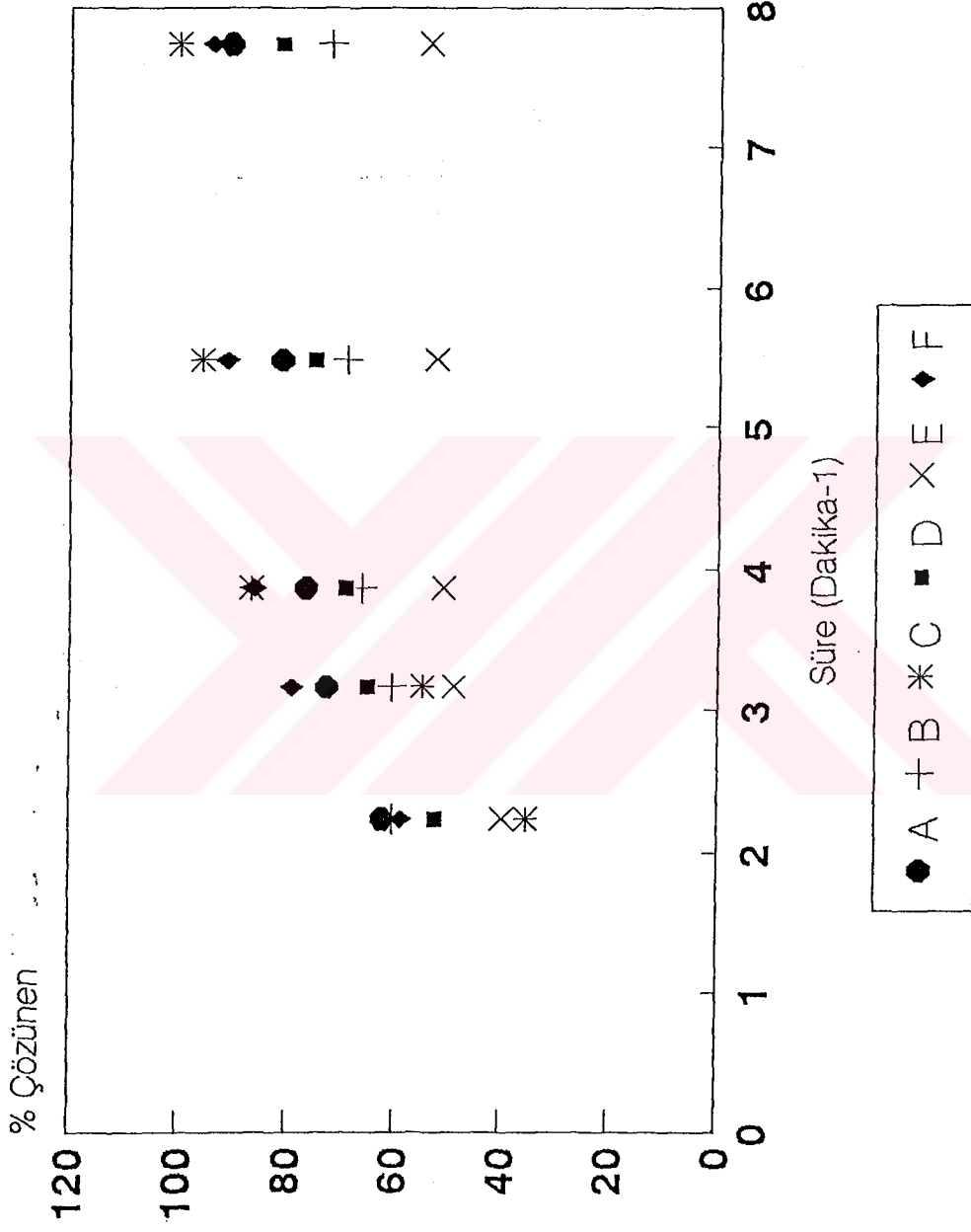
Formülasyon Kodu	D			E			F		
	k^*	r^{2**}	$\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$	k	r^2	$\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$	k	r^2	$\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$
Kinetik Model									
Sıfır Derece									
$C = C_0 - kt$	0.431	0.7632	37.8	0.179	0.5069	20.5	0.472	0.5528	118
Birinci Derece									
$\ln C_a = kt + i$	0.00629	0.6969	43.6	0.00388	0.4903	21.7	0.00602	0.4929	130
Hixson Crowell									
$W_0^{1/3} - W^{1/3} = kt$	0.00856	0.7147	0.0192	0.00462	0.4899	0.0141	0.00865	0.5259	0.0454
Higuchi									
$W = 100 - k \sqrt{t}$	4.72	0.8722	20.4	2.07	0.6421	14.9	5.40	0.6921	81.4

*k : Reaksiyon hız sabiti

** r^2 : Determinasyon katsayısı*** $\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}$: Rezidüel varyans değeri

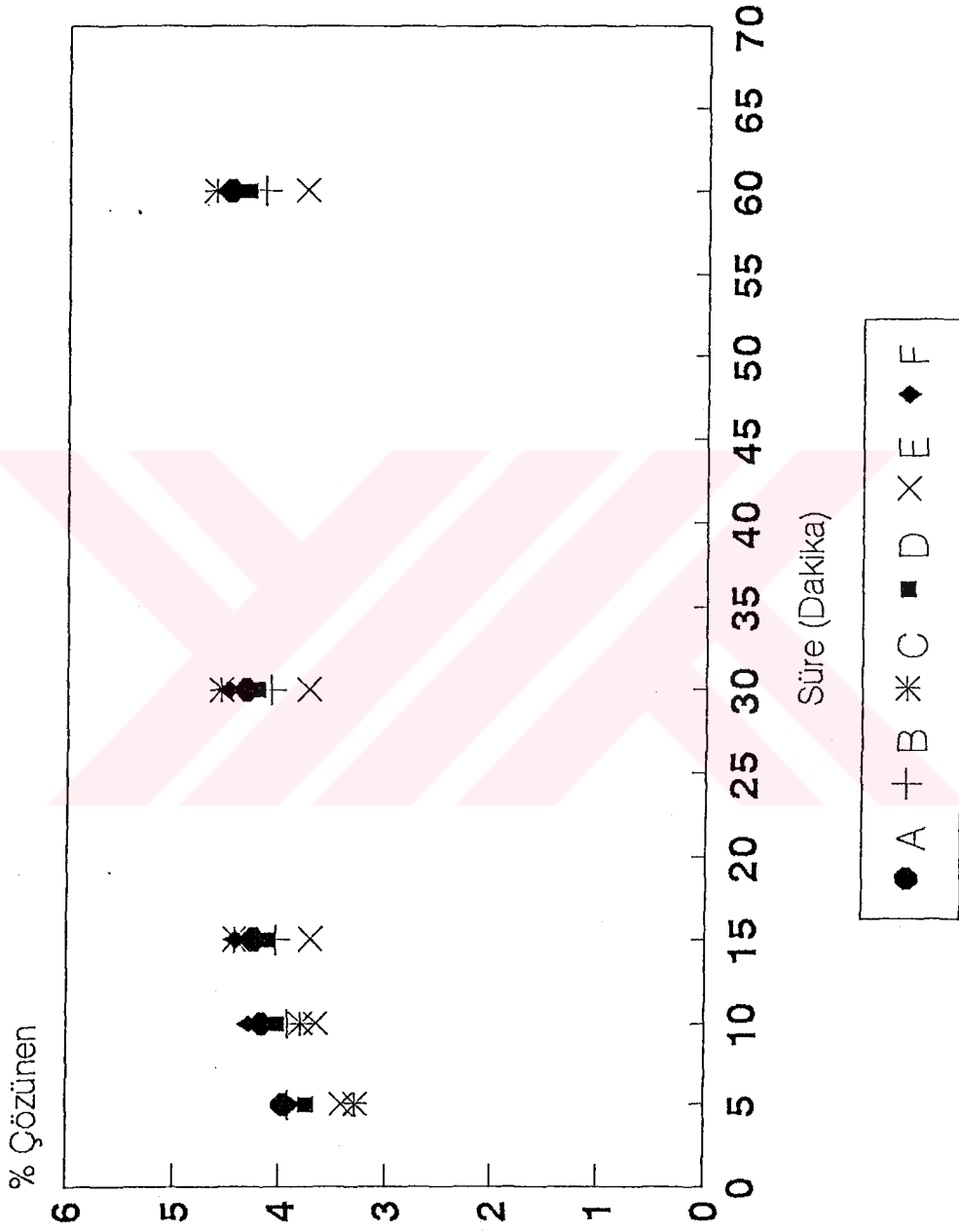
n-2

HİGUCHİ PROFİLİ



Şekil 4.24.: Çözünme hızı verilerinin Higuchi profiline uygunluğuna ait grafik

HIXSON-CROWELL



Şekil 4.25.: Çözünme hızı verilerinin Hixson - Crowell modeline uygunluğuna ait grafik

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. ADHESİV DİSKLERİN FORMÜLASYONLARININ TARTIŞILMASI

Bu tez çalışmasında Deasy ve arkadaşları, Nagai ve arkadaşları ile Brooke ve arkadaşlarının geliştirdikleri biyoadhesiv sistemler örnek alınarak, insan gingivasına uygulanmak üzere ve lokal anestezi amaçlı lidokain içeren disk formülasyonları hazırlanmıştır (10, 18, 32).

Formülasyonlarda yine, Nagai ve arkadaşları, Deasy ve arkadaşları, Duchene ve arkadaşlarının çalışmalarında ki polimer karışımları gözönünde bulundurularak, Carbopol 934'ün biyoadhesiv ajan olarak, selüloz derivelerinin ise hidrofilik matris olarak kullanıldığı polimer karışımları tercih edilmiştir (18, 19, 32).

Genel olarak CP: HPC, CP: HPMC ve CP: HPMC-SH karışımlarından oluşan diskler formüle edilmiştir. Çalışmada HPMC-SH bu amaçla ilk kez denenmiş olup, özelliği diğer HPMC'lerden daha az oranda (% 4-7.5) hidrokspipoksil gruplar ($-OC_3H_6OH$) içermesi ve hidrofilik özelliğinin de fazla olmasıdır.

Hazırlanan disklerin üst tabakası Mg Stearat içermektedir, böylece oral mukozaya yapışma olmamaktadır. Ayrıca yalnızca gingivaya (dişetine) disk yapışarak sadece bu bölgeden absorpsiyon beklenmektedir. Böylece tükürük sıvısına karışarak lokal anestezi maddenin sistemik dolaşıma geçmesi engellenmektedir.

CP adhesiv özelliği fazla olan bir polimerdir ve formülasyon sırasında statik yüklenme meydana gelebilecektir. Bu problemin ortadan kaldırılmasında dondurarak kurutulmuş polimer karışımlarının kullanımı uygun bulunmuştur. Bu dondurarak kurutulmuş CP:HPC karışımı daha az adhesiv özellik göstermektedir. Yine dondurarak kurutulmuş polimer karışımının

jelleşme hızı da daha fazladır. Çünkü dondurarak kurutulan CP polimeri küçük partiküller şeklinde disperse edilmiş durumdadır. Yine dondurularak kurutulmuş polimerin viskoziteside daha düşüktür. Bütün bunlar jel tabakasının viskozitesinde de azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle periferal bazda dondurarak kurutulan polimerin kullanımı uygun değildir. Ancak çekirdek bazda etken madde ile 15 mg kadar karıştırılacak olan dondurarak kurutulmuş polimer karışımı etken maddenin salıverilmesini bir miktar geciktirecektir. Dondurularak kurutulan ürünün adhesiv özelliği zayıf, statik yüklenmesi de zayıf olacağından çekirdek baza karıştırılmasının uygun olduğu düşünülmüştür. Lidokain lipofil bir madde olup oral mukozadan absorpsiyonu hızlıdır. Ancak kullanılan polimerler nedeniyle bir miktar salıverme yavaşlamaktadır. Lidokainin lokal anestezik etkisinin kontrollü, fakat daha fazla salıverilmesi düşünüldüğünden, biyoyararlılığı arttırmak amacıyla bazı formülasyonlara 0.125 mg Na laurilsülfat ilave edilmesi uygun bulunmuştur. Na laurilsülfat yüzey aktif madde olup penetrasyon arttırıcı olarak kullanılmıştır. Ancak yüzey aktif maddelerin toksik etkilerinden dolayı, kullanımı çok fazla tercih edilmemektedir.

Bukkal mukozanın polar maddelere daha geçirgen olduğu da gözlenmiştir. Gingiva (dişeti) en az geçirgen olan bölgedir. Ancak etken maddelerin partiyon katsayılarının yüksek oluşu yani lipofilik özelliğinin fazla olması da oral mukozadan absorpsiyonu arttıracaktır. Ayrıca yüzey aktif maddenin (Na laurilsülfat) kullanımı ve böylece polaritenin artması ile bukkal mukozadan absorpsiyon hızlanmaktadır.

Bilindiği gibi lipid yapıda ve iyonize olmayan yapıda maddelerin lipid membranları aşması kolaydır ve absorpsiyonu yani biyoyararlılığı fazladır. Lidokainin genel olarak tuzları kullanılmaktadır ve bunlar mukozanın alkali ortamında (pH: 7.4) hemen hidrolize olmaktadır. Ayrıca maddenin etkili olabilmesi için hidrolize olması gerekmektedir. Gingiva'nın pH'sı aside kaymışsa, doku iltihaplı ise iyonize forma dönüşüm olabilecektir. Çalışmada baz lidokainin kullanımı tercih edilmiştir. Bunun yanısıra kullanılan CP'nin pH'sının 5-6 olması nedeniyle gingiva pH'sıda bir miktar değişecektir (pH: 6-7). Dolayısıyla etken maddenin absorpsiyonunda azalacaktır.

5.2 İN-VİTRO ÇALIŞMALARIN SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Bölüm 4.1.1'de anlatılan biyoadhesiv disklerin difüzyonu ve kompakt oluşumu çalışmalarında, model madde olarak metilen mavisi kullanıldığında disklerde difüzyon esnasında çatlama meydana geldiği ve istenmeyen şekilde maddenin difüze olduğu gözlenmiştir. Tablo 4.1' de görülen metilen mavisinin agar tabakta difüzyon zonlarının ortalama çaplarına bakıldığında, biyoadhesiv polimer tipi ile boyanın difüzyon hızı arasında küçük farklılıklar gözlenmiştir. Yalnız başına Carbopol içeren disklerden metilen mavisi biraz daha yavaş difüze olmaktadır. 2-3 saat içinde CP içeren disklerde kısmen çatlama, kırılmalar meydana gelirken, yalnız başına HPC içeren diskler hiç bozulmadan kalmaktadır ve diskin üst kısmından dışarıya hiç bir şekilde difüzyon olmamaktadır. HPMC ve HPMC-SH içeren disklerde 2 saat sonra kısmen çatlama olmaktadır.

Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4'de HPC:CP, HPMC:CP ve HPMC-SH:CP içeren disklerin şişme davranışı görülmektedir. Orijinal lateral kalınlığı 1 mm olan CP, HPC, HPMC ve HPMC-SH içeren disklerde ilk 30 dakika sonunda, % 50 gibi yüksek bir oranda hızlı bir şişme meydana gelmektedir.

Adhesiv polimerin aşırı şişme potansiyeli göstermesi iki nedenden dolayı istenmez. Birincisi; aşırı ıslanma nedeniyle adhesiv kuvvette düşme meydana gelmektedir. Bu da, biyoadhesiv sistemin aniden kopmasına neden olmaktadır. İkincisi; biyoadhesivin diferansiyel genişlemesiyle diskin üst tabakasında çatlama meydana gelecektir. Böylece tükrük sıvısına geçen etken madde nedeniyle istenmeyen kayıplar ve hastada fiziksel rahatsızlık hissi doğacaktır.

Çalışmada, yalnız HPC, HPMC ve HPMC-SH içeren disklerin kalınlığında % olarak maksimum artış sırasıyla, % 250, 400 ve 400 şeklindedir (12. saatin sonunda). Yalnız CP içeren diskler şişme sonucu, 30 dakika sonunda orijinal boyutlarının iki katına ulaşmaktadır. 12 saatin sonunda kalınlığı yaklaşık 7.5 mm kadar olmaktadır. Bu değer % 750 oranında artış anlamına gelmektedir.

HPC: CP polimerlerinden oluşan disklerde, 12. saat sonunda % 400-600 oranında şişme meydana gelmektedir. 1:7 ve 5:7 karışımları içeren diskler en fazla şişme özelliğine sahiptir ve bu değer % 600'dür. 1:1 ve 7:5 oranındaki diskler orta derecede şişme özelliğindedir ve bu oran % 500 kadardır. 2:1 ve 3:1 oranındaki diskler ise en düşük şişme özelliği göstermiştir, bu değerlerde sırasıyla % 400-450'dir.

HPMC: CP polimerlerinden oluşan disklerden 1:1 ve 1:7 oranları için, 12 saatin sonunda % 600 gibi en yüksek şişme yüzdesi elde edilmiştir. 7:5, 5:7 ve 3:1 karışımlarına ait diskler, % 500 gibi orta derecede şişme özelliği gösterirken, 2:1 ve 7:5 oranlarındaki diskler ile, % 400 şeklinde en düşük şişme yüzdesi elde edilmiştir.

HPMC-SH: CP karışımlarından oluşan disklerden 1:7 ve 5:7 oranları için, 12. saatin sonunda en yüksek şişme değerleri elde edilmiştir. Bu değer % 700-800 kadardır. 3:1 ve 1:1 oranlarındaki diskler % 600 gibi orta derecede, 2:1 ve 7:5 oranlarındaki diskler ise % 400 gibi düşük derecede şişme yüzdelere sahiptir. HPMC-SH: CP hidrofilik özelliği fazla olan bir polimer karışımı olduğundan, genel olarak şişme değerleri diğerlerinden biraz daha yüksek bulunmuştur.

Genel olarak sonuçlara baktığımızda, CP ve selülozik derivelerin 2:1 oranındaki karışımlarından oluşan disklerde tutarlı, yeterli ve aynı zamanda düşük şişme değerleri elde edilmiştir. 1:7 ve 5:7 oranlarında polimer içeren diskler, her şekilde fazla şişme özelliğine sahiptir. Sadece HPMC: CP disklerinin 1:7 ve 1:1 oranları için yüksek oranda şişme değerleri elde edilmiştir.

Bölüm 4.1.4'de, Tablo 4.5'de in-vitro çözünme hızı deneyi sonuçlarına baktığımızda, formülasyonlar arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Na laurilsülfat, formülasyonlara absorpsiyon arttırıcı görevi nedeniyle katılmıştır. Ancak in-vitro çözünme deneyi ile Na laurilsülfat içeren formüllerin çözünme hızında diğerlerinden farklı bir davranış beklenmemektedir.

Ayrıca dondurarak kurutulan polimer karışımı ilave edilerek, disklerden lidokainin kontrollü salıverilmesi ve absorpsiyonun iyileşti-

rilmesi düşünülmüştür. Bu çözünme hızı deneyi sonuçlarına göre ilave edilen yardımcı maddeler sadece çözünmeyi geciktirmiştir. Bununda ötesinde çözünme hızı bir miktarda azaltılmıştır.

Şekil 4.6 ve 4.7'de grafiklerden anlaşıldığı şekilde hidrofilik özelliği fazla olan HPMC-SH içeren C ve F formüllerinde çözünen lidokain miktarları diğerlerinden daha fazladır. 30 dakikada bu iki formülasyon için % 90'nın üzerinde çözünme elde edilmiştir. HPC içeren A ve D formülasyonlarında 60. dakikada sırasıyla % 90 ve % 80 kadar lidokain çözünmektedir. HPMC içeren B ve E formülleri için oldukça düşük değerler elde edilmiştir ve 60. dakikada bu formüllerden çözünen lidokain miktarı sırasıyla % 70 ve % 50 kadardır. Ancak formülasyonların gerçek değerlendirilmesi, absorpsiyon çalışmaları ile yapılabilmektedir.

Çözünme hızı deneyi, formülasyonlar hakkında ve absorpsiyon çalışması için ön fikir edinme amacıyla gerçekleştirilmiştir. Genellikle bir etken maddenin çözünme hızı artınca absorpsiyon hızı da artacaktır. Çözünme ortamı olarak kloroform kullanıldığından lidokain çok kolay çözünmektedir. Ancak bukkal mukoza membranında pH değişiklikleri nedeniyle her zaman çözünme hızı ile absorpsiyon hızı paralel gitmemektedir.

5.3. EX-VİVO ÇALIŞMALARIN SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Bölüm 4.2'de yer alan Tablo 4.6, Şekil 4.9, 4.10 ve 4.11'de sonuçları verilen farklı polimer karışımlarının kopma kuvveti değerleri 6 veya daha fazla sonucun ortalamalarıdır. Bu değerler ortalamadan oldukça yüksek ve düşük olabilmektedir. Sonuçlardaki bu büyük sapmalar büyük bir olasılıkla sıgır oral mukozasının, yüzey özelliklerinde ki farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda deneysel hatalarda, özellikle elde edilen çok küçük kopma değerlerindeki sapmalar için geçerli bir neden olarak gösterilebilmektedir.

Yalnız başına CP ve selülozik derivelere ait kopma kuvveti değerleri referans doğruları oluşturacak şekilde birleştirilmiştir. (Şekil 4.9, 4.10 ve 4.11). Bu referans doğrular deneysel olarak elde edilen ve

çalışılan oranlarda farklı karışımlara ait kopma kuvveti verilerinin, tahmin edilen değerlerine ne kadar yakın veya uzak olduğunun anlaşılmasına yardımcı olabilmektedir. Bu arada selülozik derivelerin matris komponent olarak kullanılmasına karşın, aynı zamanda biyoadhesiv özelliklere de sahip olduğu unutulmamalıdır. Bu yüzden zaman zaman sinerjik etki gözlenmesi olağandır.

Yalnız başına CP, HPC, HPMC ve HPMC-SH içeren disklerin kopma kuvvetleri sırasıyla 18.3, 10.0, 6.8 ve 8.0 (kPa) olarak bulunmuştur.

Şekil 4.9'da sonuçları görülen, HPC:CP karışımlarından 1:1, 7:5 ve 2:1 oranlarında olanlarında, referans doğruya yakın kopma değerleri elde edilmiştir. 3:1, 1:7 karışımlarına ait veriler, referans doğrunun altında değerlerdir. 5:7 karışımının kopma değeri (41.8 kPa) büyük bir değerdir. Ancak oldukça değişken bir veridir (Standart sapma: 26.2).

Şekil 4.10'da yine sonuçları görülen HPMC:CP karışımlarından 2:1 ve 3:1 oranlarına ait kopma kuvveti değerleri referans doğruya yakındır. 7:5, 1:7 karışımlarında referans doğrunun altında sonuçlar elde edilirken, 1:1, 5:7 karışımlarında kopma kuvveti değerleri referans doğrunun üstünde bulunmuştur. 5:7 karışımı, HPC:CP karışımında olduğu gibi çok yüksek ve oldukça değişken bir veridir. Bu karışımın kopma kuvveti 69.3 kPa kadardır.

Şekil 4.11'de HPMC-SH:CP karışımlarına ait sonuçlar görülmektedir. Buna göre, 2:1 ve 3:1 oranlarında, referans doğruya yakın kopma kuvveti değerleri elde edilmiştir. 7:5 karışımı referans doğrudan daha aşağıda kopma kuvveti değerini vermektedir. 1:7, 5:7, 1:1 karışımlarında, referans doğrunun üstünde değerler elde edilmiştir. HPC:CP ve HPMC:CP karışımlarında olduğu gibi, HPMC-SH:CP'nin 5:7 oranındaki karışımı için oldukça yüksek bir değer elde edilmiştir ancak bu veri onlar gibi değişken değildir. Bu karışımın kopma kuvveti ise 41.4 kPa kadardır.

Genel olarak baktığımızda, HPC:CP (1:1) HPMC-SH:CP (1:1), HPMC:CP (3:1) karışımlarında hafif sinerjik etki gözlenmektedir. Bunun nedeni olarak, selülozik derivelerinde bir miktar adhesiv özelliğinin olması

gösterilebilmektedir. 5:7 oranındaki tüm karışımlarda beklenmedik şekilde çok yüksek adhezyon değerleri elde edilirken bu değerlerin ikisi için, HPC:CP (5:7) ve HPMC:CP (5:7) karışımlarında standart sapma değeride oldukça yüksektir (Bu standart sapma değerleri sırasıyla 26.2 ve 32.9 şeklindedir). Bu sapma değerlerinin deneysel hatalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu arada, HPC:CP (1:7) ve HPMC:CP (1:7), ile HPMC:CP (7:5) ve HPMC-SH:CP (7:5) karışımları çok zayıf adhesiv özelliğe sahiptir. Bunların kullanımı da yeterli adhezyon sağlanamayacağından sakıncalı olabilmektedir. Bu da diskin zamanından önce kopma riskidir.

Ayrıca, HPC:CP, HPMC:CP ve HPMC-SH:CP karışımlarından hazırlanan disklerden 5:7 oranında olanı sıgır oral mukozasından beklenmedik şekilde yüksek kopma kuvveti ile koparılabildiğinden, güçlü adhesiv etkiye sahiptir. Bu karışımların uzun süreli uygulamalarda kullanılabileceği düşünülebilir. Bu yüksek kopma değerleri adhesiv diskin kullanımı ve oral mukozadan uzaklaştırılmasında, hasta açısından uygun olmayabilecektir.

Bunun dışında şişme ve adhesivlik çalışmalarına genel olarak baktığımızda, HPC:CP için 7:5 ve 2:1 karışımlarının şişme değerleri düşük, kopma kuvveti değerleri de referans doğru üzerinde bulunmuştur. Yeterli adhesiv özellik polimer karışımının şişme özelliğinin az oluşu ile paralellik göstermektedir.

HPMC:CP için 2:1 karışımı sadece referans doğruya en yakın kopma kuvveti değerini vermiştir. Bu polimer karışımının şişme özelliği yine HPC:CP karışımında olduğu gibi zayıftır. Sonuç olarak, yeterli adhesiv özellik bu polimer karışımı içinde şişme özelliğinin zayıf oluşu ile beraber gözlenmektedir.

HPMC-SH:CP için 2:1 ve 3:1 karışımlarının kopma kuvveti değerleri referans doğru üzerindedir. Ancak sadece 2:1'in şişme özelliği yukarıdaki polimer karışımları gibi zayıf bulunmuştur.

Sonuç olarak referans doğru üzerindeki kopma kuvveti değerine sahip 2:1 oranındaki bütün polimer karışımları, yeterli adhesiv özelliğe

sahiptir. Bu polimer karışımlarının şişme potansiyellerinin ise genel olarak düşük olduğu da göze çarpmaktadır.

Bir başka sonuç ise, hidrofilik özelliği fazla olan HPMC-SH polimer ile ilişkilidir. HPMC-SH:CP (5:7) karışımı diğerleri gibi en yüksek kopma kuvveti değerini verirken, diğerlerinden farklı olarak çok fazla şişme potansiyeline sahiptir. HPMC:CP ve HPC:CP (5:7) karışımları ise orta derecede şişme özelliği göstermektedir.

Genel olarak selüloz derivelerinde, CP ile 2:1 oranlarında hazırlanan disklerinde en düşük şişme oranı gözlenirken, 2:1 oranındaki bu disklerin sıgır oral mukozasına biyoadhezyonu ise yeterli bulunmuştur. Sonuçlar şu şekilde özetlenebilir; HPC:CP (2:1) karışımı için şişme değeri % 400 olup, adhesiv kopma kuvveti değeri 12.2 kPa kadardır. HPMC:CP (2:1) karışımı için şişme oranı yine % 400 kadar olup, kopma kuvveti değeri 8.9 kPa'dır. HPMC-SH:CP (2:1) karışımı için şişme oranı diğerleri ile aynı olup, % 400 kadardır. Kopma kuvveti değeri ise 11.2 kPa olarak bulunmuştur.

HPC: CP, HPMC: CP ve HPMC-SH: CP karışımlarının 2:1 oranları yeterli adhesiv kuvvete sahip olduğu için, klinik çalışmalarda gönüllülerde denenmiştir. Bu sonuçlar kısaca 2:1 karışımlarının hepsinin oral mukozal uygulamalarda kullanımının uygun olduğunu göstermektedir.

5.4. İN-VİVO ÇALIŞMALARIN SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Biyoadhesiv disklerin uygulama bölgesi, bukkal vestibüler sulcusun premolar-canin dişler bölgesindeki en derin yeridir. Bu bölgede sinirler yüzeye yakın olduğundan, anestezi etkide artmaktadır. Gönüllülere etken madde içeren veya içermeyen diskler uygulanmıştır. Bu aşamada uygulanan diskler, formülasyon kodu A,B,C olanlardır. Disklerin uygulanması diş doktoru tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada uygulanan diskler, formülasyon kodu A,B,C olanlarıdır. Diskler gönüllülerin gingivasına

parmak yardımıyla hafif bir kuvvet ile uygulanmaktadır (10-15 saniye süre ile). Yaklaşık 10 dakika sonra anestezi etki başlamaktadır. Disklerin yapışık kaldığı sürenin, yaklaşık olarak 10-15 saat arasında değiştiği saptanmıştır. Ayrıca bireyler arası gingivanın yapısı ve metabolizma farklılıklarından kaynaklanan, değişik yapışma süreleri gözlenmiştir. Bu arada gingivanın pH'sı diyet ve dokunun harabiyeti veya sağlam oluşu ile ilgili olarak biyoadhezyonda farklılıklar olabilmektedir.

Bölüm 4.3'de yer alan Tablo 4.14'de sonuçlarını gördüğümüz polimer tolerans ilişkisine baktığımızda HPC içeren yani A kodlu disklerin % 71 oranında rahat ve % 28 oranında ise çok rahat kullanılabilir olduğu sonucu alınmıştır.

HPMC içeren yani B kodlu disklerin ise % 63 oranında rahat ve % 33 oranında ise çok rahat kullanılabilir olduğu öğrenilmiştir. % 4 oranında ise hafif rahatsız olduğu belirlenmiştir.

En son olarak HPMC-SH içeren C kodlu disklerin ise % 50 oranında rahat % 8 oranında çok rahat kullanılabilir olduğu sonucu alınmıştır. C kodlu preparatın absorpsiyonun yüksek olduğu düşünülürse hasta toleransının düşük olması beklenen bir sonuçtur. Disklerin kullanılabilirliğinin % 38 oranında hafif rahatsız olduğu belirtilmiştir. Sadece % 4 oranında çok rahatsız olduğu söylenmiştir.

Genel olarak değerlendirirsek; disklerin % 24 oranında (72 gönüllüden 17 si) çok rahat, % 61 oranında (72 gönüllüden 44'ü) rahat kullanılabilir olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Rahat ve çok rahat değerlendirmelerini birlikte ele alındığında, % 85 gibi yüksek oranda disklerin gönüllüler tarafından tolere edilebileceği şeklinde bir sonuç elde edilmiştir.

Bölüm 4.3'de yer alan Tablo 4.15'de polimer-tat ilişkisine baktığımızda, A kodlu HPC içeren disklerin % 58 oranında ağızda "hiç bir tat bırakmadığı", % 8 oranında "tadının güzel olduğu" belirtilmiştir. Gönüllülerin % 29'u disklerin tadını "orta" ve % 4'ü ise "fena değil" şeklinde değerlendirmişlerdir.

HPMC içeren B kodlu diskler için % 71 oranında "hiç bir tat bırakmadığı", % 17 oranında "tadının güzel olduğu" şeklinde yanıt alınmıştır. Gönüllüler % 12 oranında tadı "orta" şeklinde tanımlamışlardır.

HPMC-SH içeren C kodlu disklerinden elde edilen sonuçlar biraz daha farklıdır. % 21 oranında "tat bırakmadığı", % 13 oranında "tadının güzel olduğu" şeklinde yanıtlar alınırken, % 33 oranında "orta", % 13 oranında "fena değil", % 21 oranında "kötü" olduğu söylenmiştir.

Bu sonuçlara göre tadı yönüyle, HPC ve HPMC içeren A ve B kodlu diskler daha olumlu olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak polimer-tolerans ilişkisinde olduğu gibi, C kodlu disklerin absorpsiyonunun fazla oluşunun yine bu sonucu etkilediği düşünülebilmektedir.

Genel olarak, 72 gönüllüden 36'sı (% 50 oranında) disklerin "tat bırakmadığını" ileri sürmektedir. Yine 72 gönüllüden 9'u (yani % 13'ü) disklerin "tadının güzel olduğunu" söylemiştir. 72 gönüllüden 18'i (yani % 25'i) "tadının orta olduğu" şeklinde yanıt vermişlerdir. Son olarak 72 gönüllüden 4'ü (yani % 5'i) disklerin "tadının fena olmadığını", 72 gönüllüden 5'i (yani % 7'si) "kötü olduğunu" söylemişlerdir. Bütün bu yanıtlara bakarak disklerin tadı yönüyle hastayı çok fazla rahatsız etmediği kanısına varılmıştır.

Bölüm 4.3'de yer alan Tablo 4.16'da polimer-irritasyon ilişkisini değerlendirirsek, HPC içeren A kodlu diskler de % 13 oranında iritan etki görülmemiştir. % 50 oranında hiperemi meydana gelirken, % 37 oranında hiperemi ve yanma hissi birlikte gözlenmiştir. A kodlu disklerde aftöz lezyon benzeri görünümle karşılaşılmamıştır.

HPMC içeren B kodlu disklerde % 13 oranında irritasyon gözlenirken, % 33 oranında hiperemi, % 46 oranında ise hiperemi ile birlikte yanma hissi belirlenmiştir. Sadece % 8 oranında aftöz lezyon benzeri görünümle karşılaşılmıştır.

HPMC-SH içeren C kodlu disklerin % 29 oranında iritan etkisinin olmadığı görülmüştür. % 21 oranında hiperemi, % 29 oranında hiperemi ile

birlikte yanma hissi, % 21 oranında aftöz lezyon benzeri görünümle karşılaşılmıştır.

Genel olarak, polimer-irritasyon ilişkisi değerlendirildiğinde, %18 oranında (72 gönüllüden 13'ü) irritasyon gözlenmiştir. % 35 oranında (72 gönüllüden 25'i) hiperemi, % 38 oranında (72 gönüllüden 27' si) hiperemi ile birlikte yanma hissi meydana gelmiştir. 72 gönüllüden 7'sinde aftöz lezyon benzeri görünümle karşılaşılmıştır. Ve bu oran % 9 kadardır.

Gingivaya uygulamanın etken maddenin mukozayla direk teması yönüyle bir miktar güç olduğu bilinmektedir. Bu değerlendirmeler, bu tip uygulamaların bu yönüyle mukozaya kullanım sırasında biraz zarar verebileceğini göstermiştir. Ancak disklerin geri alınmasından 24 saat sonra gönüllüler takip edildiğinde, mukozadaki tahribatın kalıcı olmadığıda gözlenmiştir.

Canin-premolar vestibüler sulkusa lidokain içeren diskler yerleştirildikten sonraki 5,10,15,20,30 ve 60. dakikalarda elektrikli pulpa testiyle ağrı eşiği düzeyindeki farklılaşma ölçülmüştür. Disklerin çıkarılmasını takiben, test tekrarlanmış olup, sonuçlar Bölüm 4.3.2'de yer alan Tablo 4.7, 4.8, 4.9'da ve Şekil 4.17'de özetlenmiştir. Ağrı eşiği değeri bireysel farklılıklar gösterdiğinden, ağrı eşiğindeki fark skoru 3,2,1, şeklinde değerlendirilmiştir. 3- zayıf veya hiç anesteziik etki olmadığını, 2- orta derecede, 1- yeterli derecede anesteziik etkiyi tanımlamaktadır. Elektrikli pulpa testi, absorpsiyon çalışması birlikte yürütülmüş olup, her zaman dilimi bir hasta üzerinde gerçekleştirilerek, üç paralel sonuç alınmıştır.

A kodlu disk ile 30. dakikada yeterli anesteziik etki gözlenirken, D kodlu disk ile aynı sonuç 20. dakikada elde edilmiştir (Tablo 4.7). B kodlu disk ile yine 30. dakikada yeterli anesteziik etki elde edilmiştir. E kodlu disk ile aynı sonuç yine 20. dakikada gözlenmiştir (Tablo 4.8). Tablo 4.9'da C kodlu ve F kodlu disklere ait sonuçlar görülmektedir. C kodlu disk ile yeterli anesteziik etki 60. dakikada gözlenirken, F kodlu disk ile aynı sonuç 30. dakikada elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre bütün formülasyonlarda yüzey aktif madde ilavesi ile, lidokainin anesteziik etkinliğinin arttığı gözlenmiştir.

Ayrıca A formülasyonu ile anesteziik etki, 30. dakika, D formülasyonu ile 15. dakikada başlamaktadır. Yine B formülasyonu için bu süre, 20. dakika, E formülasyonu için 15. dakikadır. Son olarak C formülasyonu için 10. dakika, F formülasyonu için 20. dakikadır.

Bütün bu sonuçlara göre, C, F formülasyonları HPMC-SH içerdiğinden daha fazla hidrofilik özelliğe sahiptir bu yüzden üç tane avantajı da beraberinde getirmektedir. Bunlar; disklerin gingiva mukozasına hızlı ve yeterli adhezyonu, anesteziik etkinin başlama süresinin kısaltılmış olması, yeterli ve etkili anesteziik etkinin oluşturulması şeklinde sıralanmaktadır. Bu formülasyonlarda daha önce bahsedilen Na laurilsülfatın absorpsiyonu hızlandırıcı etkisi gözlenmiştir. Bu yüzden F formülasyonunda yeterli anesteziik etkiye 30. dakikada ulaşılmaktadır.

Bu sonuçlar kesinlikle, absorpsiyon çalışması verilerinin bir devamıdır. Birbirinden bağımsız düşünülüp değerlendirilemez. Fakat bireysel farklılıklar da göz ardı edilmemelidir. Hastanın ağrı eşiğinin düşük ve yüksek oluşu gibi. Anesteziik etkinin oluşturulmasında hastanın özel durumu atlanmamalıdır.

Bölüm 4.3.3'de yer alan Tablo 4.10'da, insan gingivasından lido-kainin in-vivo absorpsiyonu çalışmasının sonuçları görülmektedir. Diskler dental analjezi amacıyla düşünüldüğünden klinikte, en geç 60. dakikada anesteziik etki oluşturulması planlanmıştır. A formülasyonun ile ve 60. dakikada % 30 oranında etken maddenin absorplandığı gözlenmiştir. B formülasyonu ile yine 60. dakikada etken maddenin sadece % 21'i absorplanmaktadır. C kodlu diskler ile 60. dakikada % 42 oranında, D kodlu disklerle aynı sürede hemen hemen aynı oranda (% 43) etken maddenin absorbe olduğu gözlenmiştir. E ve F kodlu diskler için, sırasıyla yaklaşık % 54 ve % 69 oranında absorpsiyon değerleri elde edilmiştir.

Bu sonuçlara göre yine daha önce belirtildiği şekilde Na laurilsülfat ilavesi ile absorpsiyon artmaktadır. D formülasyonu ile % 40, E formülasyonu ile % 157, F formülasyonu ile % 62 oranında artış meydana gelmektedir.

HPMC-SH içeren formülasyonlar ile lidokainin gingivadan absorpsiyonunun diğer disk formülasyonlarından daha fazla ve hızlı olduğu sonucu elde edilmiştir. Buna neden olarak, yine polimerin hidrofilik özelliğinin fazla olmasını gösterebiliriz. Bu özellikten dolayı, daha sonra diskin mukozaya teması ve etken maddenin absorpsiyonu kolaylaşmaktadır, kısacası biyoyararlılık iyileşmektedir.

5.5. İN-VİTRO — İN-VİVO KORELASYON ÇALIŞMALARININ SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Bir formülasyonu değerlendirirken, etken maddenin fiziko-kimyasal özellikleri ve formülasyonu oluşturan komponentlerin fonksiyonu dışında etken maddenin in-vitro ve in-vivo performansı göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç taşıyıcı sistemin geliştirilmesi programının ilk çerçevesini, etken maddenin istenen sürede aktivitesini göstermesi ve yine istenen salıverilme hızı ve oranına sahip olması oluşturmaktadır. Aslında ilaç taşıyıcı sistemin başarısını en basit olarak, etken maddenin çözünmesini takiben, istenen sürede absorpsiyonu oluşturmaktadır.

Genel olarak salıverilme prosesi zamanın fonksiyonu olarak grafiğe geçirildiğinde, zaman profili asimptotik olarak bir plato değere ulaşır. Bir etken maddenin bir sistemden salıverilmesi basamak basamak;

- * Başlangıçta mekanik olarak gecikme zamanı
- * Dozaj şeklinin ıslanması
- * Çözünme ortamından dozaj şeklinin penetrasyonu
- * Dağılma
- * Dozaj şeklinin bütünlüğünün bozulması
- * Çözünme
- * Dozaj şeklinden etken maddenin bir kısmının absorpsiyonu şeklindedir. Çalışmada çözünme ve absorpsiyon verileri grafiğe geçirildiğinde genel olarak sigmoid bir eğri elde edilmiştir.

İn-vivo ve in-vitro korelasyon çalışmasını değerlendirirken;

- * $T = 0$ başlangıç anında çözünme ve absorpsiyon değeri % 10 olarak kabul edilmiştir.
- * 60. dakika, etken maddenin maksimum çözündüğü veya absorbe olduğu süre olarak kabul edilmiştir ($T_{max} = 1$ saat olduğunda, F_{max} meydana gelmektedir).
- * C parametresinin değeri, 0.017'dir.
- * A parametresi 0 olarak kabul edilmiştir.

Bölüm 4.3.4'de yer alan, Makoid-Banakar modeline uygunluğu ve in-vitro in-vivo korelasyon çalışmasının, sonuçlarını basamak, basamak özetlersek ;

- * 6 formülasyonun (A, B, C, D, E, F) hem çözünme hem de biyoyararlılık verileri Makoid Banakar modeline iyi uyum göstermiştir.
- * Korelasyon ve determinasyon katsayılarınının 0.98 üzerinde olması sonuçların güvenilir olduğunu göstermektedir. (Tablo 4.11, 4.12 ve Şekil 4.20, Şekil 4.21).

Sonuç olarak etken maddenin çözünmesi ve salıverilmesi, Makoid-Banakar modeli ile tam olarak ve sıkı bir şekilde ilişkili bulunmuştur.

- * İn-vitro, in-vivo korelasyon çalışmasında A,B,C ve D,E,F şeklinde 2 grup halinde formülasyonlar değerlendirilmiştir. Birinci grup için korelasyonun daha iyi olduğunu söyleyebiliriz (Şekil 4.22).
- * B parametresi yönünden değerlendirme yaparsak (B parametresi minimum 60. dakikada bütünüyle çözünme ve absorplanma oranıdır). İn-vitro, in-vivo sonuçlar birbiriyile ilişkilidir. Ancak A formülasyonu diğerlerine göre çok farklı davranmaktadır (Şekil 4.23).
- * Çalışmaya bütün olarak baktığımızda korelasyon zayıftır ve bunun pek çok sebebi vardır: Bunlardan birincisi sürenin 60 dakika ile sınırlandırılmasından dolayı çok net bir değerlendirme yapılamamıştır. Tez ça-

lışmasının kısıtlı süresinde yeterli sayıda gönüllü bulmak çok zor olduğundan, absorpsiyon çalışması 4 farklı zaman dilimi ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca absorpsiyon ve çözünme hızı verileri aynı zaman dilimlerinde elde edilememiştir. Deneysel hatalar ve eksikliklerinin sonucu etkilediği düşünceyim. Ancak veriler kesinlikle Makoid-Banakar modeline tam bir uyum göstermiştir. Makoid-Banakar modeli ve diğerleri genel olarak lineer olmayan regresyon analizi ve istatistiksel işlemleri içermektedir.

5.6. KİNETİK DEĞERLENDİRMELERİN SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Çözünme hızı verileri farklı kinetik modellere uygunluğu bakımından değerlendirilmiştir (Tablo 4.13 - 4.14). Regresyon analizinde determinasyon katsayısı 1'e yakın olan formülasyon o kinetik modele uyumlu olarak gösterilmiştir. Çözünme hızı çalışmasına ait veriler değerlendirildiğinde tüm formülasyonların Higuchi modeline uyumlu olduğu öğrenilmiştir. Yine determinasyon katsayısı 0.9328 olan A formülasyonu, Higuchi modele en fazla uyumu göstermektedir (Şekil 4.24).

Çözünme hızı verilerinin rezidüel varyans analizinde, tüm formülasyonlar için en küçük rezidüel varyans değerleri, Hixson-Crowell modeline aittir. B formülasyonunun rezidüel varyans değeri 0.00230 olup, bu bütün formülasyonların içinde en küçük veridir (Şekil 4.25).

Çözünme hızı verilerinin en fazla uyum gösterdiği Higuchi modelinde çözünme hızı sabiti ("k" değeri), C formülasyonu için nu için 11.2 mg / $\sqrt{\text{dak}}$ olup, bu bütün formülasyonlar içinde en büyük değerdir.

5.7 SONUÇ

Tablo 5.1'de A kodlu formülasyonun çözünme hızı verilerinin kinetik değerlendirme sonuçları [determinasyon katsayısı (r^2)] görülmektedir. Buna göre A kodlu formülasyon Higuchi modeline iyi uyum göstermektedir.

Tablo 5.1.: A kodlu formülasyonun kinetik değerlendirme sonuçları

Kinetik Model	Determinasyon Katsayısı (r^2)
Sıfır derece	0.8562
Birinci derece	0.8025
Hixson-Crowell	0.8176
Higuchi	0.9328

Ayrıca C ve F kodlu formülasyonlar içinde yer alan HPMC-SH, hidrofilik özelliği fazla olduğundan disklerin mukoza ile temasında uyumlu davranmaktadır. Bütün HPMC-SH içeren formülasyonların anesteziğin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak HPMC-SH içeren (C, F) formülasyonlarının iritasyon etkisinin de fazla olduğu gözlenmiştir. Bu formülasyonların aynı zamanda hasta uyuncunun bir miktar zayıf olduğu gösterilmiştir. Ayrıca C, D, E, F formülasyonlarının absorpsiyonu yüksek olmasına karşın, hasta uyuncu zayıf bulunmuştur. Ancak bunun yine absorptanan etken madde konsantrasyonunun yüksek oluşu ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada, HPMC-SH:CP şeklindeki polimer karışımının biyoadhesiv sistemlerde kullanılabileceği gösterilmiştir. Gerek biyoadhesiv performansı, gerekse mukozayla uyumluluğu göze çarpmaktadır. En az HPC:CP polimeri kadar biyoadhesiv performansa sahip olduğu da gösterilmiştir.

Bu çalışma ile dental analjezi amacıyla kullanılan lokal anestetik madde lidokainin, biyoadhesiv disk şeklindeki bu sisteminin güvenilirliği ve kullanılabilirliği yönüyle gelecekteki çalışmalara yeni veriler sunulmuştur.



ÖZET

Biyoadhesiv sistemler diş hekimliğinde, ortopediklerde, oftalmolojide ve cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır. Kontrollü salıveren polimer yapıda taşıyıcı sistemler, vücutta spesifik bölgelere ilaçların hedeflendirilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Biyoadhesiv kontrollü salıveren sistemler ise, topikal hastalıkların tedavisinde olduğu kadar sistemik olarak da kullanılabilen etkili, güvenilir yeni preparatlardır.

Bu çalışmada etken madde olarak lidokainin kullanıldığı, biyoadhesiv diskler geliştirilmiştir. Diskler değişik oranlarda, adhesiv komponent olarak, poliakrilikasit (Carbopol 934 = CP) matris komponent olarak hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropilmetil selüloz (HPMC TC, HPMC SH) içermektedir. Bu çalışmada formülasyon kodu A, B, C, D, E, F olan 6 tip formülasyon hazırlanmıştır.

İlk olarak disklerin biyoadhesiv gücü ve şişme özellikleri çalışılmıştır. Bu çalışmanın amacı, yeterli adhesiv özelliğe ve minimum şişme potansiyeline sahip biyoadhesiv diskleri geliştirmektir. Disklerin biyoadhesiv bağ gücü gerilme ölçme aletinin modifiye şekli kullanılarak, sıgır oral mukozasında (biyolojik matris), test edilmiştir. Disklerin şişme özellikleri izotonik tuz çözeltisinde çalışılmıştır. Zamana karşı biyoadhesiv disklerin kalınlığındaki artış şişme indeksi olarak verilmiştir.

2:1 oranındaki tüm karışımların biyoadhesiv bağ gücü (12 k Pa) orta ve şişme oranları ise minimum düzeydedir. CP ve selülozik polimerlerin 2:1 oranındaki karışımları, oral uygulamalar için en uygun olanlarıdır.

Lokal anestezi madde lidokain dental analjezi amacıyla kullanılmıştır. Çalışma adhesiv diskin güvenilirliğini ve aynı zamanda hasta uyuncunun iyileştirilmesini kapsamaktadır. Adhesiv disklerin kapladığı yüzeyden lidokainin salıverilmesi için bunlar gingival mukozaya yapışacak şekilde tasarlanmıştır. Lidokain içeren disk, gingival mukozada üst

premolar–canin dişler bölgesinin ortasında bir yere yerleştirilmiştir. Pulpada, klinik olarak mukozal anestezi de başarılı olunmuştur. Formülasyon F matris komponent olarak CP:HPMC–SH (1:2) içeren ve pulpada mukozal anestezi de en başarılı olan formül olarak gösterilebilir.

Lidokainin çözünme profili ve uygulamadan sonraki absorpsiyonu araştırılmıştır. Lidokain miktarı HPLC yöntemi ile tayin edilmiştir. İlk 1 saat içinde ve gingival verilisi takiben oral mukozada lidokainin verilen dozunun yaklaşık olarak % 70'i absorplanmaktadır.

Ayrıca sonuçlar D,E,F formülasyonlarından ilk 1 saat içinde gingival verilisi takiben, lidokainin daha fazla absorplandığını göstermektedir. Bu formülasyonlar Na laurilsülfat içermektedir.

Tüm formülasyonların çözünme hızı ve absorpsiyon verilerinin Ma-koid–Banakar fonksiyonuna uyumu da değerlendirilmiştir. Veriler bu modele iyi uyum göstermektedir. İn-vitro, in-vivo korelasyon ise zayıftır. Formülasyonlar A–C ve D–F şeklindeki 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grubun korelasyonu, ikinci gruptan daha iyi bulunmuştur.

Çözünme hızı verilerinin kinetik eşitliklerle (birinci derece, sıfır derece, Higuchi, Hixson–Crowell) olan ilişkisi test edilmiştir. Tüm formülasyonların Higuchi eşitliğine uyumu daha fazladır.

Çalışmada öncelikle disklerin adhezyonu sağlanmıştır. (Yaklaşık 30 saniye sonra) Bu diskler kendi kendilerine mukozada kalabilmektedir. Hasta tarafından diskler iyi tolere edilebilmektedir. Mukozal anestezi klinik olarak istenen ilk 1 saat içinde başarılmıştır. Adhesiv diskin konvansiyonel dozaj şekillerine olan avantajları: hasta uyuncunun iyileştirilmesi, sistemin kolayca uzaklaştırılabilmesi, lidokain içeren adhesiv diskin karaciğer de ilk geçiş etkisine uğramayışı şeklinde sıralanmaktadır.

SUMMARY

Bioadhesive systems have been used for many years in dentistry and orthopedics well as in ophthalmology and for surgical applications. Controlled release polymeric systems for drug delivery are often designed in order to target drugs in specific areas of the body. Bioadhesive controlled release systems are a new type of preparation that can render treatment more effective and safe, not only for topical diseases, but also for systemic ones. In the study we developed a bioadhesive disc using lidocaine as an active ingredient. Discs were prepared at various ratios of polyacrylic acid (Carbopol 934) (CP) adhesive component, hydroxypropyl cellulose (HPC) and hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC-TC, HPMC-SH) matrix component. There were 6 types of formulations. The formulation codes were A, B, C, D, E, F).

Firstly, bioadhesive strength and swelling properties of discs were examined. The purpose of this study was to develop a bioadhesive disc exhibiting sufficient adhesive properties and minimal swelling. The bioadhesive bond strength of the discs was examined in a modified tensile strength apparatus using bovine oral mucosa as the biological matrix. The swelling properties of the discs were examined in an isotonic saline solution. The increase in the lateral thickness of the bioadhesive discs against time was used as an index of swelling. The adhesive bond strength of the all 2:1 mixtures were intermediate (12 kPa) and the swelling was minimal. It was suggested that 2:1 mixtures of CP and cellulosic polymers may be most suitable for oral applications.

Lidocaine as a local anaesthetic agent used in dental analgesia. This study was designed to establish the safety of an adhesive disc (lidocaine) for dental analgesia. These also include improved patient compliance. The adhesive discs were designed to adhere to the gingival mucosa, releasing lidocaine from their occlusive surface. Lidocaine disc was placed on the gingival mucosa centred around the first upper premolar tooth. The results obtained from electrical stimulation were expressed.

Mucosal anaesthesia of the pulp was achieved in clinically. The formulations F which was containing CP:HPMC-SH (1:2) as a matrix component was the best one for achieving mucosal anaesthesia of the pulp.

The dissolution profile of lidocaine was investigated and the absorption when this dosage form was applied. Lidocaine amount measured by high performance liquid chromatography (HPLC). The results indicate that the absorption of lidocaine from the oral mucosa following the gingival administration is approximately 70 % of the administered dose with formulation F.

The results also indicates, the absorption of lidocaine is higher that of the formulations D, E, F, in the first 1 hr period after gingival administration due to the addition of Na laurylsulphate into the formulations.

When the Makoid-Banakar function was employed to evaluate the in-vitro, in-vivo correlation and the test goodness of fit at 95 % confidence. The data provided did fit the model well. And also overall the in-vitro, in-vivo correlations were poor. But there were two set of formulations namely, formulations A-C and D-F. The correlation for the former class is better than the latter.

The relations of the outputs of dissolution test with kinetic equations (first order, zero order, Higuchi, Hixson-Crowell) have been analyzed. A good linear relationship has also been established between all of the formulations and Higuchi equation.

In the study once adhesion of the discs had occurred (after approximately 30 s). They were self-retaining and well-tolerated. Mucosal anaesthesia was achieved desired the first 1 hr period in clinically. Adhesive disc has several potential advantages over conventional delivery techniques, these include improved patient compliance, disk can be removed easily, the adhesive disc of lidocaine is capable of by-passing the hepatic "first-pass" metabolism.

KAYNAKLAR

1- Al-Dujaili, H., Florence, A.T., Salole, E.G.: The adhesiveness of proprietary tablets and capsules to porcine oesophageal tissue. *Int. J.Pharm.*, 34: 75-79, 1986.

2- Ali, S.F.: Denture adhesives: A review and guideline for formulation and evaluation methods. *Pharm. Technol.*, 45-54, 1988.

3- Anlar, Ş., Çapan, Y., Hıncal, A.A.: Biyoadhesiv salım sistemleri I. Biyoadhezyonun temelleri. *FABAD Farm. Bil. Der.*, 17: 203-218, 1992.

4- Anlar, Ş., Çapan Y., Hıncal, A.A.: Biyoadhesiv salım sistemleri II. Mukus ile polimer arasındaki biyoadhesiv kuvvetin tayininde kullanılan deneysel metodlar ve biyoadhesiv dozaj formları. *FABAD Farm. Bil. Der.*, 17: 277-297, 1992.

5- Anlar, Ş., Çapan, Y., Hıncal, A.A.: Physico-chemical and bioadhesive properties of polyacrylic acid polymers. *Pharmazie*, 48: 285-287, 1993.

6- Bodeé, H.E.: Principles of bioadhesion. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470, 1989.

7- Bodeé, H.E., De Vries, M.E., Junginger, H.E.: Mucoadhesive polymers for the buccal delivery of peptides, structure-adhesiveness relationships. *J. Controlled Release*, 13: 225-231, 1990.

8- Bodeé, H.E., Lehr, C.M., De Vries, M.E., Bouwstra, J.E., Junginger, H.E.: Basic Criteria for Bioadhesion. In: Hıncal, A.A.: in Minutes on 5th International Pharmaceutical Technology Symposium on New Approaches to Controlled Drug Delivery. Paris, Editions de Santé, pp. 108-130, 1990.

9- Bremecker, K.D., Stempel, H., Klein, G.: Novel Concept for a mucosal adhesive oinment. J. Pharm. Sci., 73: 548-552, 1984.

10- Brook, I.M., Tucker, G.T., Tuckley, E.C., Boyes, R.N.: A lignocaine patch for dental analgesia safety and early pharmacology. J. Controlled Release, 10: 183-188, 1989.

11- Brophy, M.R., Deasy, P.B.: Influence of coating and core modifications on the in vitro release of methylene blue from ethylcellulose microcapsules produced by pan coating procedure. J. Pharm. Pharmacol., 33: 495-499, 1981.

12- Clarke's Isolation and Identification of Drugs. 2th ed., London, The Pharmaceutical Press, pp. 705-706, 1986.

13- Collins, A.E., Deasy, P.B.: Bioadhesive lozange for the improved delivery of cetylpyridinium chloride. J. Pharm. Sci., 79: 116-119, 1990.

14- Çapan, Y.: Sürekli salıveren tablet formülasyonları. Doktora ders notları, H.Ü., Ecz. Fak., Ankara, 1992.

15- Daldrup, T., Michalke, P.: A screening test for pharmaceuticals drugs and insecticides with reversed phase liquid chromatography - Retention data of 560 compounds. Chromotogr. Newslett., 10: 1-7, 1982.

16- Davies N.M., Farr, S.J., Hadgraft, J., Kellaway, I.W.: The effect of a mucoadhesive polymer on the bioavailability of pilocarpine. Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 15: 388-389, 1988.

17- Davis, S.S.: Evaluation of the gastro-intestinal transit of pharmaceutical dosage forms using the technique of gamma scintigraphy. STP Pharma, 2: 1015-1022, 1986.

18- Deasy, P.B., O'Neill, C.T.: Bioadhesive dosage form for peroral administration of timolol base. Pharm. Acta Helv., 64: 231-235, 1989.

19- Duchene, D., Touchard, F., Peppas, N.A.: Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14: 283-318, 1988.

20- El-Yazıgı, A.: Disintegration-dissolution analysis of percent dissolved-time data. *J. Pharm. Sci.*, 70: 535-537, 1981.

21- Graffner, C.: Some Clinical Results with Respect to Buccal Administration. In: Duchene, D.: Minutes on European Symposium on Buccal and Nasal Administration as an Alternative to Parenteral Administration. Paris, Editions de Santé, pp. 191-203, 1992.

22- Gupta, P.K., Leung, S.S., Robinson, J.R.: Bioadhesives / Mucoadhesives in Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract. In: Lenaerts, V., Gruny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 65-92, 1990.

23- Gürsoy, A., Sohtorik, İ., Uyanık, N.: Bioadhesive Potential of bioadhesive tablets. *FABAD Farm. Bil. Der.*, 17: 33-38, 1992.

24- Haber, A., Runyon, R.P.: General Statistics. London, Addison Wesley Publishing Company, Inc., pp. 133-172., 1973.

25- Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association, APHA, 10th ed., Rahway, New Jersey, Merck and Co. Inc., 1986.

26- Higuchi, T.: Mechanism of Sustained - Action Medication. *J. Pharm. Sci.*, 52: 1145-1149, 1963.

27- Hixson, A.W.: Crowell, J.H.: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. I- Theoretical consideration. *Ind. Eng. Chem.*, 23: 923-931, 1931.

28- Hui, H., Robinson, J.R.: Ocular delivery of progesterone using a bioadhesive polymer. *Int. J. Pharm.*, 26: 203-213, 1985.

29- Illum, L., Farraj, N., Critchley, H., Davis, S.S.: Nasal administration of gentamisin using a novel microsphere delivery system. *J. Pharm. Sci.*, 46: 261-265, 1988.

30- Illum, L., Jorgensen, H., Bisgaard, H., Krogsgaard, O., Rossing, N., Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system. *J. Pharm. Sci.*, 39: 189-199, 1987.

31- Ishida, M., Machida, Y., Nambu, N., Nagai, T.: New mucosal dosage form of insülin. *Chem. Pharm. Bull.*, 29: 810-816, 1981.

32- Ishida, M., Nambu, N., Nagai, T.: Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and Carbopol. *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 980-984, 1982.

33- Junginger, H.E.: Bioadhesive polymer systems for peptide delivery. *Acta Pharm. Technol.*, 36: 110-126, 1990.

34- Junginger, H.E., Lehr, C.M.: Bioadhesive arzneistoffabgabesysteme und arzneiformen für perorale und rektale anwendung. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 130: 791-801, 1990.

35- Kayaalp, O.S.: Tıbbi Farmakoloji. 4. baskı, Feryal matbaacılık san. ve tic. ltd. şti., s. 1658-1681, 1988.

36- Keenaghan J.B.: The determination of lidocaine and prilocaine in whole blood by gas chromatography. *Anesthesiol.*, 29: 110-112, 1968.

37- Kelleway, I.W.: In vitro test methods for the measurement of mucoadhesion. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470, 1989.

38- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.

39- Lehr, C.M., Bouwstra, J.A., Bodeé, H.E., Junginger H.E.: A surface energy analysis of mucoadhesion: contact angle measurements on

polycarbophil and pig intestinal mucosa in physiologically relevant fluids. *Pharm. Res.*, 9: 70-75, 1992.

40- Lejoyeux, F., Ponchel, G., Wouessidjewe, D., Peppas, N.A., Duchene, D.: Bioadhesive tablets influence of the testing medium composition on bioadhesion. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15: 2037-2048, 1989.

41- Leung, S.S., Robinson, J.R.: Polymer structure features contributing to mucoadhesion. II. *J. Controlled Release*, 12: 187-194, 1990.

42- Leung, S.S., Robinson, J.R.: The contribution of anionic polymer structural features to mucoadhesion. *J. Controlled Release*, 5: 223-231, 1988.

43- Lindberg, R., Salonen J.S., Laurikainen E.: Improved liquid chromatographic determination of lidocaine and its desethylated metabolites in serum. *Clin. Chem.*, 29: 1572-1573, 1983.

44- Livingstone, C., Livingstone, O.: Buccal and rectal routes. *Pharm. J.*, 21: 68-69, 1989.

45- Longer, M.A., Robinson, J.R.: Fundamental aspects of bioadhesion. *Pharm. Int.*, 7: 114-117, 1987.

46- Machida, Y., Masuda, H., Fujiyama, N., Ito, S., Iwata, M., Nagai, T.: Preparation and phase II clinical examination of topical dosage form for treatment of carcinoma colli containing bleomycin with hydroxypropyl cellulose. *Chem. Pharm. Bull.*, 27: 93-100, 1979.

47- Makoid, M.C., Dufour, A., Banakar, U.V.: Modelling of dissolution behaviour of controlled release systems. *STP Pharma Pratiques*, 3: 49-58, 1993.

48- Marriott, C.: Mucus physiology and pathology. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470, 1989.

49- Mariott, C., Gregory, N.P.: Mucus Physiology and Pathology. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 1-24, 1990.

50- Mellor, J.D.: Fundamentals of Freeze - Drying. London, Academic Press, pp. 1-14, 1978.

51- Merkle, H.P., Anders, R., Wermerskirchen, A.: Mucoadhesive Buccal Patches for Peptide Delivery. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca, Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 105-136, 1990.

52- Merkle, H.P., Wolany, G.J.M.: Muco-adhesive Patches for Buccal Peptide Administration. In: Duchene, D.: Minutes on, European Symposium on Buccal and Nasal Administration as an Alternative to Parenteral Administration. Paris, Editions de Santé, pp. 110-124, 1992.

53- Middleton, D.L., Robinson, J.R.: Design and evaluation of an ocular bioadhesive delivery system. STP Pharma, 3: 200-206, 1991.

54- Mikos, A.G., Peppas, N.A.: Bioadhesive analysis of controlled release systems. IV an experimental method for testing the adhesion of microparticles with mucus. J. Controlled Release, 12: 31-37, 1990.

55- Mikos, A.G., Peppas, N.A.: Scaling Concepts and Molecular Theories of Adhesion of Synthetic Polymers to Glycoproteic Networks. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 25-42, 1990.

56- Nagai, T.: Adhesive topical delivery system. J. Controlled Release, 2: 121-134, 1985. 57- Nagai, T., Konishi, R.: Buccal / Gingival drug delivery systems. J. Controlled Release, 6: 353-360, 1987.

58- Nagai, T.: Machida, Y.: Bioadhesive Dosage Forms for Nasal Administration. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 169-178, 1990.

59- Nagai, T., Machida, Y.: Bioadhesive Dosage Forms for Vaginal and Intrauterine Application. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 214-221, 1990.

60- Nagai, T., Machida, Y., Konishi, R.: Bioadhesive Dosage Form for Buccal / Gingival Administration. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., pp. 137-152, 1990.

61- Nakabayashi, N., Masuhara, E.: Preparation of Hard Tissue Compatible Materials: Dental Polymers. In: Goldberg, E.P., Nakajima, A.: Biomedical polymers. Newyork, Academic Press, Inc., pp. 85-111, 1980.

62- Nation, R.L., Peng, G.W., Chiou W.L.: High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of lidocaine and its N-dealkylated metabolites in plasma. J. Chromatogr., 162: 466-473, 1979.

63- Nishihata, T. Liversidge, G., Higuchi, T.: Effect of aprotinin on the rectal delivery of insulin. J. Pharm. Pharmacol., 35: 616-617, 1983.

64- Ohwaki, T., Ando, H., Kakimoto, F., Uesugi, K., Watanabe, S., Miyake, Y., Kayano, M.: Effects of Dose, pH and osmolarity on nasal absorption of secretin in rats II: Histological aspects of the nasal mucosa in relation to the absorption variation due to the effects of pH and osmolarity. J. Pharm. Sci., 76: 695-698, 1987. 65- Park K., Park H.: Test Methods of Biohesion. In: Lenaerts, V., Gurny, R.: Bioadhesive Drug Delivery Systems. Boca Raton, Florida, CRC Pres, Inc., pp. 43-64, 1990.

66- Park, K., Robinson, J.R.: Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion. Int. J. Pharm., 19: 107-127, 1984.

67- Park, H., Robinson, J.R.: Physico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin / epithelial adhesion. J. Controlled Release, 2: 47-57, 1985.

68- Peppas, N.A.: Kinetics of mucus-polymer interactions. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470, 1989.

69- Peppas, N.A., Mikos, A.G.: Experimental methods for determination of bioadhesive bond strength of polymers with mucus. STP Pharma, 5: 187-191, 1989.

70- Peppas, N.A., Ponchel, G., Duchene, D.: Bioadhesive analysis of controlled-release systems. II. Time-Dependent bioadhesive stress in poly (acrylic acid) containing systems. J. Controlled Release, 5: 143-149, 1987.

71- Ponchel, G., Touchard, T., Duchene, D., Peppas, N.A.: Bioadhesive analysis of controlled-release systems. I. Fracture and interpenetration analysis in poly (acrylic acid) containing systems: J. Controlled Release, 5: 129-141, 1987.

72- Ponchel, G., Touchard, F., Wouessidjewe, D., Duchene, D., Peppas, N.: Bioadhesive analysis of controlled-release systems. III. Bioadhesive and release behavior of metronidazole-containing poly (acrylic acid) - hydroxypropyl methylcellulose systems. Int. J. Pharm., 38: 65-70, 1987.

73- Rader, B.R., Aranda, E.S.: Quantitative determination of some single and multiple component drugs by gas-liquid chromatography. J. Pharm. Sci., 57: 847-851, 1968. 74- Remington's Pharmaceutical Sciences. 17th ed., Easton, Mack Publishing Comp., 1985.

75- Reynolds, F., Beckett, A.H.: The determination of bupivacaine, lignocaine and mepivacaine in human blood. J. Pharm. Pharmacol., 29: 704-708, 1968.

76- Robert, C.C.R., Buri, P.A., Peppas, N.: Influence of the drug solubility and dissolution medium on the release from poly (2-hydroxyethylmethacrylate) micro. Spheres. J. Controlled Release, 5: 151-157, 1987.

77- Robinson, J.R.: Ocular delivery systems. International Association for pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, course No. 470, 1989.

78- Robinson J.R.: Rationale of bioadhesion. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470, 1989.

79- Rodriguez F., Arama, E.; Magbi, M., Paulin T., Rouffiac, R.: Application de la fonction de Weibull à l'étude des corrélations in vivo / in vitro. J. Pharm. Belg., 45: 173-183, 1990.

80- Saettone, M.F.: Recent Developments in Ocular Delivery Systems. In: Hincal, A.A.: Minutes on 5th International Pharmaceutical Technology Symposium on New Approaches to Controlled Drug Delivery. Paris, Editions de Santé, pp. 192-200, 1990.

81- Saettone, M.F., Chetoni, P., Toracca, M.T., Burgalassi, S., Giannaccini, B.: Evaluation of muco-adhesive properties and in-vivo activity of ophthalmic vehicles based on hyaluronic acid. Int. J. Pharm., 51: 203-212, 1989.

82- Saettone, M.F., Monti, D., Toracca, M.T., Chetoni, P., Giannaccini, B.: Muco-adhesive liquid ophthalmic vehicles evaluation of macromolecular ionic complexes of pilocarpine. Drug Dev. Ind. Pharm., 15: 2475-2489, 1989. 83- Seavone, J.M., Greenblatt, O.J. Fraser, D.G., The bioavailability of intranasal lignocaine, Br. J. Clin. Pharmacol., 28: 722-724, 1989.

84- Smart, J.D.: Some formulation factors influencing the rate of drug release from bioadhesive matrices. Drug Dev. Ind. Pharm., 18: 223-232, 1992.

85- Smart, J.D., Kellaway, I.W.: Worthington, H.E.C.: An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. J. Pharm. Pharmacol. 36: 295-299, 1984.

86- Swisher, D.A., Sendelbeck, S.L., Fara, J.W.: Adherence of various oral dosage forms to the esophagus. *Int. J. Pharm.*, 22: 219-228, 1984.

87- The Merck Index. Merck and Co. Inc., 11th ed., Rahway, New Jersey, 1989.

88- The United States Pharmacopeia (USP XXI). 20th Rev., The National Formulary (NF XVI) 16th ed., Easton, Rockville, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1985.

89- Tucker, G.T.: Determination of bupivacaine (marcaine) and other anilide-type local anesthetics in human blood and plasma by gas chromatography. *Anesthesiol.*, 32: 255-258, 1970.

90- Tucker, G.T., Mather, L.E.: Clinical pharmacokinetics of local anesthetics. *Clin. Pharmacokin.*, 4: 241-278, 1979.

91- Özalp, E.A.: Dişhekimliği Kliniğinde Farmakoloji, İstanbul, İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, Taş matbaası, s. 213-244, 1985.

92- USP Dispensing Information (USP DI), 8th ed., Easton, Pennsylvania, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1988. Mack Printing Comp. 93- Williams, N.A., Polli, G.P.: The lyophilization of pharmaceuticals: A literature review. *J. Parent. Sci. Technol.*, 38: 48-58, 1984.

94- Willis, C.R., Greenblatt, D.J., Benjamin, D.M., Abernethy, D.R.: Simultaneous determination of lidocaine and its deethylated metabolites using gas - liquid chromatography with nitrogen phosphorus detection. *J. Chromatogr.*, 307: 200-205, 1984.

95- Wilson, C.G.: In vivo testing of bioadhesion. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470. 1989.

96- Veillard, M.M.: Buccal and gastro-intestinal drug delivery systems. International Association for Pharmaceutical Technology (APV), May 22-24, Course No. 470, 1989.

97- Veillard, M.M., Longer, M.A., Mortens T.W., Robinson, J.R.: Preliminary studies of oral mucosal delivery of peptide drugs. J. Controlled Release, 6: 123-131, 1987.

98- Weibull, W.: A statistical distribution function of wide applicability. J. Applied Mechanics, 9: 293-297, 1951.

99- Wesselingh, J.A.: Controlling diffusion. J. Controlled Release, 24: 47-60, 1993.

100- Yagiela, J.A.: Local Anesthetics. In: Neidle, E.A., Yagiela, J.A.: Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. St. Louis, The C.V. Mosby Comp., pp. 230-248, 1989.