

Kitozan Filmlerden Hidrofobik Etkin Madde Salımı Üzerine Etki Eden Parametrelerin İncelenmesi

Investigation of Parameters Affecting the Release of Hydrophobic Active Substance from Chitosan Films

^{a,b} Tuğba EREN BÖNCÜ,

^b Nurten ÖZDEMİR

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Kayseri

^bFarmasötik Teknoloji AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 02.02.2018

Received in revised form: 12.03.2018

Accepted: 23.03.2018

Available online: 04.06.2018

Correspondence:

Nurten ÖZDEMİR

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY

nozdemir@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Amaç: İbuprofen, analjezik ve antipiretik etkili hidrofobik karakterde bir etkin maddedir. Çalışmanın amacı, ibuprofen içeren kontrollü salım yapan kitozan filmler hazırlamak ve hazırlanan filmlerdeki kitozan konsantrasyonu ve molekül ağırlığının, plastifiyan olarak kullanılan polietilen glikol (PEG) konsantrasyonu ve molekül ağırlığının ibuprofenin in vitro salımına etkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu amaçla çözücü uçurma yöntemiyle elde edilen filmler, tripolifosfat (TPP) çözeltisinde bekletilerek çapraz bağlanmış ve hazırlanan filmlerden etkin madde salımları statik yöntem kullanılarak pH 7.2 fosfat tamponu içinde incelenmiştir. Filmlerden etkin madde salımları sıfır derece, Higuchi ve Korsmeyer–Peppas kinetiklerine uyumları yönünden değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmada sonuç olarak; hazırlanan filmlerde kitozan konsantrasyonu ve molekül ağırlığındaki artışla etkin madde salım hızları yavaşlamıştır. Plastifiyan olarak kullanılan PEG miktarının artışıyla çalışmada kullanılan oranlarda etkin madde salımında belirgin bir fark görülmezken, PEG molekül ağırlığının artmasıyla ise etkin madde salım hızının arttığı tespit edilmiştir. **Sonuç:** Çalışmada kitozan filmlerden ibuprofenin kontrollü salım yapan preparatlarının hazırlanabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kontrollü salım; kitozan film; çözünme hızı; çözücü uçurma yöntemi

ABSTRACT Objective: Ibuprofen is an hydrophobic active ingredient which is used for analgesic and antipyretic purposes. The aim of the study is to prepare chitosan films containing ibuprofen with controlled release and investigate the effect of concentration and molecular weight of chitosan and polyethyleneglycol (PEG) on the in vitro release of ibuprofen. **Material and Methods:** For this purpose, the films obtained by solvent evaporation method were cross-linked in a tripolyphosphate (TPP) solution and the in vitro release studies were examined using static method in a medium containing pH 7.2 phosphate buffer. Data obtained from in vitro drug release studies were plotted in various kinetic models: zero order, Higuchi and Korsmeyer–Peppas models. **Results:** As a result of this study, it has been found that the ibuprofen release is decreased by the increase of the chitosan concentration and molecular weight. The in vitro release rate of ibuprofen is decreased with an increasing the amount of PEG and with decreasing the molecular weight of PEG used as a plasticizer in the films. **Conclusion:** In the study, it has been observed that controlled release films of ibuprofen can be prepared by controlling the parameters while preparing the chitosan films.

Keywords: Controlled release; chitosan film; dissolution rate; solvent evaporation method

Kitinin asetillenmiş türevi olan kitozan, biyoparçalanır ve biyouyumlu, iyi mekanik özellikleri nedeniyle farmasötik alanda çok ilgi gören doğal bir polisakkarit olup;¹

a) Biyoparçalanır özelliğinden dolayı implant olarak uygulandığında çıkarmak için ikinci bir cerrahi işlem gerektirmemesinden,

b) Seyreltik asit çözeltisinde çözünerek formüllerin hazırlanması aşamasında organik solvan kullanımını gerektirmemesinden,¹

c) Çeşitli modifikasyonlarla özelliklerinin geliştirilebilmesinden dolayı,^{2,3}

kontrollü salım yapan implante sistemlerin hazırlanmasında sıklıkla tercih edilmektedir¹

Kırılğan yapısı nedeniyle kitozan filmlerin yapısına film üretiminde filmin esnekliğini arttıran ve film oluşumunu kolaylaştıran plastifiyan maddelerin ilavesi gerekmektedir. Polietilen glikol (PEG)'ler bu amaçla kullanılan en önemli maddelerdir.

Plastifiyanlar, düşük molekül ağırlıklı, polimer endüstrisinde sıklıkla kullanılan uçucu olmayan bileşiklerdir.² Polimerlerin camsı geçiş sıcaklığını (Tg) ve polimer zincirleri arasındaki intermoleküller kuvvetleri azaltmakta, polimerlerin elektrik iletkenliği, biyolojik degradasyona direnç, kristal ve optik özellikleri gibi birçok fiziksel özelliklerini de değiştirmektedirler.^{4,5} Bu maddeler, polimerin esnekliğini ve akışkanlığını arttırmalarının, film oluşumunu ve polimerle çalışmayı kolaylaştırmalarının yanısıra polimerde por oluşumuna yol açmaları nedeniyle etkin madde salımını da etkilemektedir.³

Bu çalışmada; toksik ve antijenik olmayan, suda ve birçok çözücüde kolay çözünebilen, FDA tarafından onaylı etilen oksitin tekrarlı ünitelelerinden meydana gelen PEG'ün farklı oranlarda ve farklı molekül ağırlıklarında plastifiyan olarak kullanımının, kitozan filmlerden etkin madde salımı üzerine etkileri incelenmiştir.

Kontrollü salım sistemlerinde matris materyali olarak kullanılan polimerler etkin madde salım mekanizmaları ve salım hızları üzerine doğrudan etkilidirler. Çalışmada istenen salım profilini elde edebilmek için farklı molekül ağırlıklı kitozanların farklı konsantrasyonları matris materyali olarak kullanılarak formüller hazırlanmış; etkin madde olarak ibuprofenin kullanıldığı filmlerden etkin madde salımı üzerine kitozanın molekül ağırlığı ve konsantrasyonunun etkileri hazırlanan farklı film formülleri ile incelenmiştir.

Kitozan filmlerin hazırlanmasında çapraz bağlayıcı ajan olarak farmasötik alanda sıklıkla kullanılan pozitif yüklü kitozana iyonik bağlarla

bağlandığı bilinen, filmin esneklik ve su absorblama özelliklerini geliştiren negatif yüklü tripoli-fasfat (TPP) kullanılmıştır.⁴

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kullanılan materyallerin hepsi analitik ve farmasötik kalitede olup; ibuprofen Eczacıbaşı, Türkiye'den temin edilmiştir. Farklı molekül ağırlığında kitozanlar (Aldrich, Almanya) ve PEG'ler (Sigma Aldrich, Almanya) ve sertleştirici TPP (Sigma, Almanya) satın alınmıştır.

Filmler OV-12 model vakumlu etüv kullanılarak kurutulmuştur. Etkin madde miktarlarının tayini için Spekol UV-Vis UV spektrofotometre kullanılmıştır. İn vitro etkin madde salım çalışmaları GFL-1083 çalkalayıcı su banyosunda yapılmıştır.

KİTOZAN FİMLERİN HAZIRLANMASI

Kitozan filmler çözücü uçurma yöntemiyle hazırlanmıştır. Bu amaçla %1 h/h asetik asit çözeltisi içerisinde %1, %2 ve %3 a/h yüksek molekül ağırlıklı (HMW), orta molekül ağırlıklı (MMW) ve düşük molekül ağırlıklı (LMW) kitozan çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilere kitozanın %5-50'si oranında farklı molekül ağırlıklarına sahip PEG eklenmiştir.⁵ Ancak PEG oranı %5-25 aralığında olan formüllerde homojenite sağlanamadığı ve filmlerin aşırı kırılğan olduğu görüldüğünden bu formüller Tablo 1'de verilmemiştir.

İbuprofenin homojen çözelti oluşturabileceği maksimum etkin madde miktarı cm²'de 20 mg ibuprofen olarak belirlenmiştir. Çapı 5 cm olan 19,625 cm² petrilere döküldüğünde cm²'sinde 20 mg ibuprofen içerecek şekilde 392,5 mg ibuprofen ilave edilerek hazırlanan kitozan çözeltileri 2 saat süreyle manyetik karıştırıcıda homojenize edildikten sonra ultrasonik su banyosunda hava kabarcıkları giderilmiştir. Petriye dökülen filmler 24 saat süreyle 50°C'lik etüvde kurutulduktan sonra filmler 1 cm²'lik diskler halinde kesilmiştir. Kesilen filmler %1 a/h TPP çözeltisi içinde 1 saat bekletilerek çapraz bağlanma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada hazırlanan formüller Tablo 1'de verilmiştir. HMW kitozan ile %3 a/h'lik çözeltiler hazırlanmadığından; LMW kitozanla hazırlanan filmlerle

TABLO 1: Çalışmada hazırlanan film formülasyonları.

| Formülasyon kodu* | LF1 | LF2 | LF3 | LF4 | LF4 | LF4 | MF1 | MF2 | MF3 | MF4 | MF5 | MF6 | MF7 | HF1 | HF2 | HF3 | HF4 |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-------|-----|-----|-----|-----|
| Polimer Konsantrasyonu (a/h) | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Plastifiyan Madde Tipi | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG | PEG |
| | 200 | 400 | 600 | 200 | 400 | 600 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 4000 | 10000 | 400 | 400 | 400 | 400 |
| Plastifiyan Madde | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 | 25 | 50 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 | 25 |
| Konsantrasyonu (a/h) | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*Formül kodları başında yer alan L, M, H harfleri sırasıyla düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitozanın kullanıldığını ifade etmektedir.

ise homojenliğin sağlanamaması ve çatlama kırılma gibi filmlerin kesilmesinde karşılaşılan güçlükler nedeniyle, çözünme hızı çalışmalarına temel olarak MMW kitozanla hazırlanan filmlerle devam edilmiştir.

FİLMLERDEN ETKİN MADDE SALIMI

1 cm²'lik diskler şekilde kesilen filmlerden etkin madde salımları ibuprofen için sink koşulun sağlandığı hacim olan 50 ml pH 7,2 fosfat tamponu içeren kapaklı erlenlerde, 37°C'de dakikada 50 salım yapan çalkalayıcı su banyosunda 10 saat süre ile statik yöntem kullanılarak tayin edilmiştir. Belirlenen zaman aralıklarında 2'şer ml numune alınmış ve ortama aynı miktarda tampon eklenmiştir. Numunelerin absorbansları UV spektrofotometrede okunmuştur. Her formülasyon için aynı koşullarda 3 farklı paralel şekilde çözünme hızı deneyi yürütülmüştür.

HAZIRLANAN FİLMLERDEN ETKİN MADDE MİKTAR TAYİNİ

İbuprofenin pH 7,2 fosfat tamponu içerisinde konsantrasyonu bilinen berrak çözeltilerinin 200-400 nm aralığında UV spektrumları alınmış ve maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyu (λ_{max}) 222 nm olarak tespit edilmiştir. Bu dalga boyunda yapılan kalibrasyon denklemi kullanılarak etkin madde miktar tayinleri yapılmıştır. 1 cm² kesilen filmlerin içerdiği ibuprofen miktar tayinleri için, filmler %1 h/h asetik asit ile çözündürülüp süzildükten sonra, pH 7.2 fosfat tamponu ile 50 ml'ye tamamlanmış ve UV spektrofotometre ile etkin madde miktarı tayin edilmiştir. 3 paralel şekilde yapılan deney sonuçlarının ortalaması alınarak, filmlerdeki etkin madde miktarı belirlenmiştir.

FİLMLERİN SU ABSORBLAMA VE ŞİŞME YETENEĞİ

Hazırlanan filmlerin su absorblama kapasitelerinin ölçülmesi için filmler tartılmış ve içinde pH 7,2 fosfat tamponu bulunan kapaklı erlenler içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında ortamdan çıkarılan filmlerin üzerindeki fazla su uzaklaştırıldıktan sonra filmler tartılarak su absorblama kapasiteleri aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmıştır.^{9,10}

$$\% \text{ Şişme} = (A_1 - A_0) \times 100 / A_0$$

A₁: Şişen filmin ağırlığı

A₀: Kuru filmin ağırlığı

BULGULAR

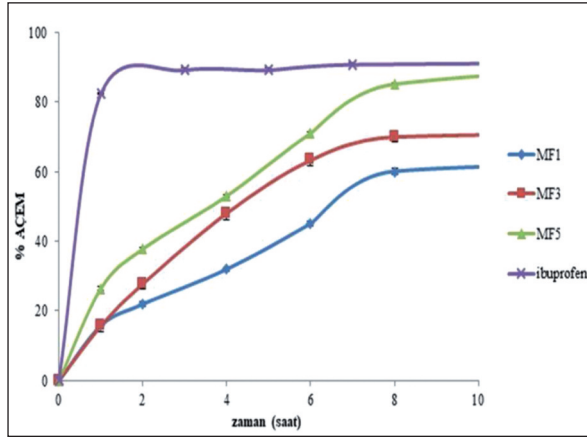
İN VİTRO SALIM PROFİLLERİ

Kitozan Konsantrasyonunun ve Molekül Ağırlığının Etkin Madde Salımına Etkisi

Formüllerde yer alan kitozan konsantrasyonu arttıkça etkin madde salımı yavaşlamıştır (Şekil 1).

Şekil 1'den de görüldüğü gibi saf etkin madde'nin %85'i ilk 120 dakikada açığa çıkarken, %3 MMW kitozan içeren MF1 formülünde bu değer %22, %2 MMW kitozan içeren MF3'de %28, %1 MMW kitozan içeren MF5'de ise %38 olarak bulunmuştur. Bunun kitozan konsantrasyonundaki artışın viskoziteyi arttırmasından ve etkin madde difüzyonunu zorlaştırmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.^{11,12}

Kitozanın molekül ağırlığı; polimer-plastifiyan ve polimer-çözücü arası ilişkileri, filmlerin fizikokimyasal özellikleri ve etkin madde salım profilleri üzerine etki etmektedir.^{13,14} HMW kitozanda etkin



ŞEKİL 1: Kitozan konsantrasyonunun etkin madde salımına etkisi (MF1: %3 MMW, %50 PEG 400; MF3: %2 MMW, %50 PEG 400; MF5: %1 MMW, %50 PEG 400), AÇEM: Açığa çıkan etkin madde.

madde salımının MMW kitozana göre daha yavaş olduğu gözlenmiştir (Şekil 2 ve 3).

Kitozan molekül ağırlığındaki artış sonucu oluşan yüksek viskozite, kitozanın TPP ile etkileşimini artırarak, çapraz bağlanmayı arttırmaktadır ve oluşan yüksek çapraz bağlanma kitozan filmin su alarak şişme yeteneğini azaltmakta, etkin madde salımında azalmaya neden olmaktadır.^{11-12,15} Düşük molekül ağırlıklı kitozanın polimer zincirinin daha kısa olması kitozanın TPP ile etkileşimini azaltmakta ve bu da etkin madde salımının daha hızlı olmasına yol açmaktadır.¹¹

Şekil 2 ve 3'te de görüldüğü gibi saf etkin maddenin ilk 120 dakikada %85'i açığa çıkarken %50 PEG400 ve %2 kitozan içeren formüllerde; HMW kitozan içeren HF1 için bu değer %19 iken MMW kitozan içeren MF3 için %28'dir. Aynı değerler %25 PEG içeren formüllerde HF2 formülünde %18 iken, MF4 formülünde %38 olarak bulunmuştur.

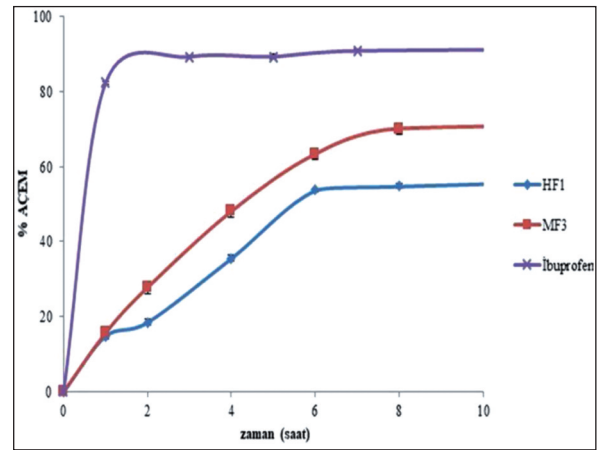
Plastifiyan Olarak Kullanılan PEG Konsantrasyonunun ve Molekül Ağırlığının Etkin Madde Salımına Etkisi

Ön formülasyon çalışmaları ile uygun film oluşumu için ilave edilmesi gereken minimum kitozan:PEG oranı %25 olarak belirlenmiştir.

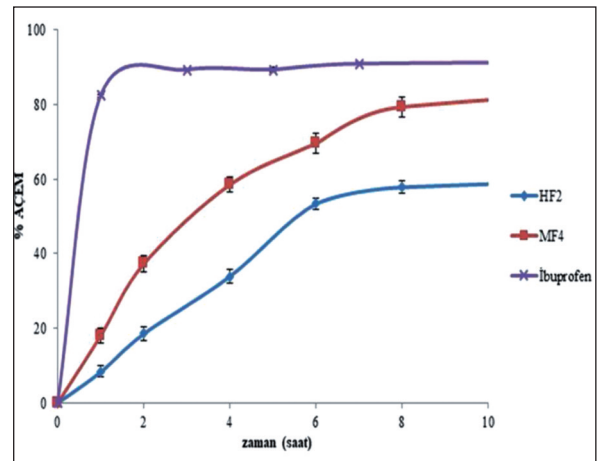
Plastifiyanların film içerisine su girişini sağlama özellikleri vardır. Plastifiyan olarak kullanılan PEG konsantrasyon ve molekül ağırlığı filmin hidrofil karakteri üzerine etki ederek etkin madde salımını etkilemektedir.¹² Kullanılan PEG miktarı

arttırıldığında, daha poröz yapı oluşmakta ve oluşan porların boyutları artmaktadır.¹³ PEG hidrofil bir madde olduğundan sulu ortamda çözünen por oluşturur. Bu nedenle de filmdeki PEG miktarının artması matris filmde etkin madde salımını arttırmaktadır.¹ Fakat çalışmamızda yapıya ilave edilen PEG konsantrasyonlarının %25'den %50 oranına arttırılması beklenenin aksine etkin madde salımlarında belirgin bir farklılık oluşturmamıştır (Şekil 4).

Çalışmamızda plastifiyan konsantrasyonundaki değişim etkin madde salımı üzerinde anlamlı fark yaratmasa da filmin esnekliğini arttırmaları ve kırılabilirliğini azaltmaları nedeniyle filmlere eklenmelidir.¹⁴ %25 PEG içeren filmlerde etkin madde-



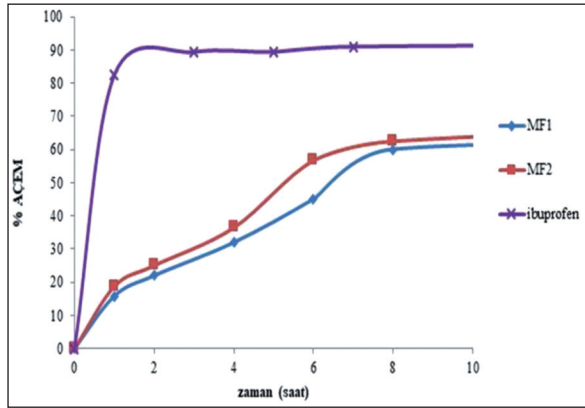
ŞEKİL 2: Kitozan molekül ağırlığının etkin madde salımına etkisi (HF1: %2 HMW, %50 PEG 400; MF3: %2 MMW, %50 PEG 400 kitozan içeren film), AÇEM: Açığa çıkan etkin madde.



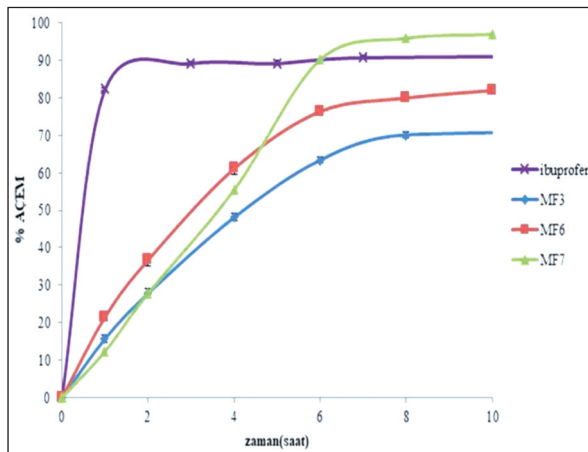
ŞEKİL 3: Kitozan molekül ağırlığının etkin madde salımına etkisi (HF2: %2 HMW, %25 PEG 400; MF4: %2 MMW, %25 PEG 400), AÇEM: Açığa çıkan etkin madde.

nin salınan miktarının daha fazla olmasına rağmen film oluşumunda problemler gözlenmesi ve bazı filmlerin morfolojilerinin uygun olmaması nedeniyle formülasyon açısından optimum PEG konsantrasyonu %50 olarak belirlenmiştir.

PEG molekül ağırlığındaki artışlarda belirli bir süreden sonra etkin madde salımlarında artış gözlenmiştir. Bu büyük molekül ağırlıklı PEG'ün yapıya daha fazla su çekerek belirli bir süre sonunda etkin madde difüzyonuna yol oluşturacak içi su dolu porların oluşumuna neden olmasının bir sonucudur¹⁵ (Şekil 5). Formüllerin su absorblama ve şişme yetenekleri incelendiğinde de PEG'ün molekül ağırlığı artışı ile filmlerin su absorblama miktarlarının arttığı gösterilmiştir (Şekil 6).



ŞEKİL 4: PEG miktarının etkin madde salımına etkisi (MF1: %3 MMW, %50 PEG 400; MF2: %3 MMW, %25 PEG 400), ACEM: Açığa çıkan etkin madde.



ŞEKİL 5: PEG molekül ağırlığının etkin madde salımına etkisi (MF3: %2 MMW, %50 PEG 400; MF6: %2 MMW, %50 PEG 4000; MF7: %2 MMW, %50 PEG 10000), ACEM: Açığa çıkan etkin madde.

Bu çalışma sonucunda PEG 10000 kullanılan filmlerde sıfır derece kinetikle salım gözlenmiş ve uygun PEG molekül ağırlığının seçimi ile kontrollü salım yapan sistem geliştirilebilmiştir (Şekil 5).

Filmlerin Su Absorblama ve Şişme Yetenekleri

PEG zincir uzunluğunun artışı filmin hidrofilyk özelliğini arttırdığı için PEG'ün molekül ağırlığı artışı ile filmin su absorblama ve şişme yeteneği artmıştır (Şekil 6).¹⁵ PEG ilavesi ile filmlerin şişme yeteneklerinin artması sonucu in vitro etkin madde salımı hızlanmıştır (Şekil 5).

MMW kitozan ile hazırlanan filmin su absorblama ve şişme yetenekleri HMW kitozan ile hazırlanan filme göre daha yüksektir (Şekil 7). Bu yeteneğin yüksek olması MMW kitozan ile hazırlanan filmlerden etkin madde salımının daha hızlı olmasına yol açmaktadır (Şekil 3).

Formülasyonların Salım Kinetiklerinin İncelenmesi

Filmlerden etkin madde salımları statik yöntem kullanılarak pH 7.2 fosfat tamponu içeren ortamda incelenmiş ve formüllerden etkin madde salımları sıfır derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetiklerine uyumları yönünden değerlendirilmiştir.

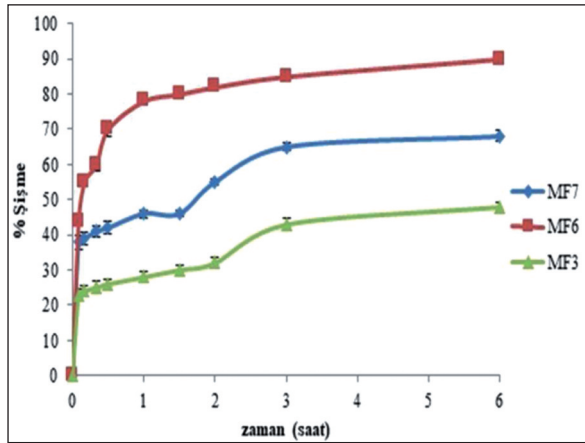
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Kitozan ve PEG kullanılarak hazırlanan düşük maliyetli, kolay hazırlanabilir, mekanik ve biyolojik özellikleri ve biyoyumluluğu yüksek polimerik filmlerden hidrofob etkin madde olan ibuprofenin in vitro salımının incelendiği bu çalışmada sonuç olarak;

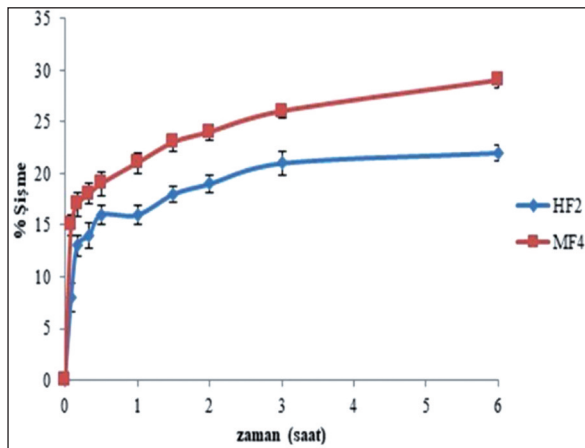
Kitozan konsantrasyonu ve molekül ağırlığındaki artışın filmin viskozitesinde artışa neden olmasıyla etkin madde salımı yavaşlamıştır.

Plastifiyan olarak kullanılan PEG film içerisine su girişini artırarak filmin su çekme yeteneği üzerine etki etmektedir. Kullanılan PEG konsantrasyonundan ziyade PEG molekül ağırlığının matris içine su çekme ve poröz yapı oluşturmada daha etkin olduğu bulunmuştur.

PEG molekül ağırlığı artışı ile filmlerin su çekme yeteneği ve etkin madde salım hızları büyük oranda artmıştır. PEG konsantrasyonunun artışıyla,



ŞEKİL 6: PEG Molekül Ağırlığının Filmlerden Su Absorblama ve Şişme Yeteneklerine Etkisi (MF3: %2 MMW, %50 PEG 400; MF6: %2 MMW, %50 PEG 4000; MF7: %2 MMW, %50 PEG 10000).



ŞEKİL 7: Kitozan molekül ağırlığının filmlerden su absorblama ve şişme yeteneklerine etkisi (HF2: %2 HMW, %25 PEG 400; MF4: %2 MMW, %25 PEG 400).

TABLO 2: MMW Kitozan içeren formülasyonların salım kinetikleri.

| Kinetik mekanizma | Formül kodları | Formül kodları | | |
|-------------------|--------------------------------|----------------|--------|--------|
| | | MF3 | MF6 | MF7 |
| Sıfır Derece | $k_0(\text{mg}/\text{sa}) r^2$ | 1,901 | 2,191 | 3,081 |
| | | 0,992 | 0,982 | 0,997 |
| Higuchi | $k(\text{sa}^{-1}) r^2$ | 33,126 | 38,376 | 52,945 |
| | | 0,999 | 0,999 | 0,976 |
| Korsmeyer-Peppas | $k_p r^2 n$ | 15,959 | 21,827 | 12,589 |
| | | 0,999 | 0,997 | 0,999 |
| | | 0,782 | 0,715 | 1,091 |

in vitro etkin madde salımında önemli bir fark oluşmamasına rağmen %25 PEG içeren filmlerde

film oluşumunda sorunlar yaşanması nedeniyle hazırlanan kitozan filmlerde ideal PEG oranının %50 olduğuna ve MMW kitozanla hazırlanan filmlerin kontrollü salım için daha uygun olduğuna karar verilmiştir.

%50 oranında PEG 400, 4000 ve 10000 içeren MMW filmlerden etkin madde salım kinetikleri incelenmiştir (Tablo 2). Hazırlanan filmlerden etkin madde salımlarının etkin maddenin sudaki düşük çözünürlüğü nedeniyle büyük ölçüde sıfır derece kinetiğe uyum göstermesi beklenirken, MF3 ve MF6 kodlu formüllerde “n” değeri 0,5-1 arasında çıkmış olup, bu sıfır derece kinetiğe uyumda söz konusu olan çözünürlük kontrollü partiyon ile salımdan ziyade anomali/difüzyonel etkin madde salımının göstergesidir. Bunun nedeninin matris içine su çekmenin ve por oluşumunun artmasından ve/veya kullanılan PEG ile olası bir katı dispersiyon oluşumundan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

MF7 kodlu film formülasyonunda sıfır dereceye ve Peppas kinetiğine uyum MF3 ve MF6 formülasyonlarına göre daha yüksek çıkmıştır. Bu formülün Peppas kinetiğine uyumuna bakıldığında “n” değerinin ~1 çıkması MF7 kodlu filmde sıfır derece kinetiğe uyan salım gerçekleştiğinin göstergesidir.

Saf ibuprofenin %82,4’ü 60 dakikada salınırken, sıfır derece kinetikle 6 saat süreyle etkin madde salımı yapan (k_0 : 3 mg/sa) MF7 formülasyonu ideal kontrollü salım yapan formülasyon olarak belirlenmiştir.

Hazırlanan kitozan film ile hidrofob etkin madde olan ibuprofenin, formülasyon kontrollü sıfır derece kinetikle salım yapması sağlanmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Wang Q, Dong Z, Du Y, Kennedy JF. Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend films. *Carbohydr Polym* 2007;69(2):336-43.
2. Vieira MGA, da Silva MA, dos Santos LO, Beppu MM. Natural-based plasticizers and biopolymer films: a review. *Eur Polym J* 2011;47(3):254-63.
3. Rahman M, Brazel CS. The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges. *Prog Polym Sci* 2004;29(12):1223-48.
4. Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Peppas NA, Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57(1):19-34.
5. Hashemi Doulabi A, Mirzadeh H, Imani M, Samadi N. Chitosan/polyethylene glycol fumarate blend film: physical and antibacterial properties. *Carbohydr Polym* 2013;92(1):48-56.
6. Gupta KC, Jabrail FH. Effect of molecular weight and degree of deacetylation on controlled release of isoniazid from chitosan microspheres. *Polym Adv Technol* 2008;19(5):432-41.
7. Bof MJ, Bordagaray VC, Locaso DE, García MA. Chitosan molecular weight effect on starch-composite film properties. *Food Hydrocoll* 2015;51:281-94.
8. Gan Q, Wang T. Chitosan nanoparticle as protein delivery carrier--systematic examination of fabrication conditions for efficient loading and release. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2007;59(1):24-34.
9. Vandenberg GW, Drolet C, Scott SL, de la Noüe J. Factors affecting protein release from alginate-chitosan coacervate microcapsules during production and gastric/intestinal simulation. *J Control Release* 2001;77(3):297-307.
10. Ko JA, Park HJ, Hwang SJ, Park JB, Lee JS. Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. *Int J Pharm* 2002;249(1-2):165-74.
11. Sezer AD, Akbuğa J. Comparison on in vitro characterization of fucospheres and chitosan microspheres encapsulated plasmid DNA (pGM-CSF): formulation design and release characteristics. *AAPS PharmSciTech* 2009;10(4):1193-9.
12. Kibria G, Roni MA, Absar MS, Jalil RU. Effect of plasticizer on release kinetics of diclofenac sodium pellets coated with Eudragit RS 30D. *AAPS PharmSciTech* 2008;9(4):1240-6.
13. Zeng M, Fang Z, Xu C. Effect of compatibility on the structure of the microporous membrane prepared by selective dissolution of chitosan/synthetic polymer blend membrane. *J Memb Sci* 2004;230(1-2):175-81.
14. Jantrawut P, Chaiwarit T, Jantanasakulwong K, Brachais CH, Chambin O. Effect of plasticizer type on tensile property and in vitro indomethacin release of thin films based on low-methoxyl pectin. *Polymers (Basel)* 2017;9(7):289.
15. Paun IA, Moldovan A, Luculescu CR, Staicu A, Dinescu M. MAPLE deposition of PLGA:PEG films for controlled drug delivery: influence of PEG molecular weight. *Appl Surf Sci* 2012;258(23):9302-8.