

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sıcaklık ve ph Duyarlı Aljinat Bazlı Mikrokürelerin Tasarımı ve İndometasin  
Salımında Kullanımı

Gülcan KÜÇÜKBALCI

EYLÜL 2011

## ÖZET

### SICAKLIK VE pH DUYARLI ALJİNAT BAZLI MİKROKÜRELERİN TASARIMI VE İNDOMETASİN SALIMINDA KULLANIMI

KÜÇÜKBALCI, Gülcan

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doçent Dr. Nuran IŞIKLAN

Eylül 2011, 131 Sayfa

Çalışmada, seryum amonyum nitrat (CAN), azobisisobütüronitril (AIBN) ve hızlandırıcı olarak N,N,N',N'-tetrametilendiamin (TEMED) kullanılarak sulu fazda N-izopropilakrilamid ve N-izopropilakrilamid/akrilik asit ile sodyum aljinatın aşırı kopolimerleri mikrodalga fırında sentezlendi. Sodyum aljinat-aşırı-(N-izopropilakrilamid) ve sodyum aljinat-aşırı-(N-izopropilakrilamid/akrilik asit) kopolimerleri ATR-Fourier transform infrared spektroskopisi, element analizi, termal analiz ve diferansiyel taramalı kalorimetre ile karakterize edildi.

Kontrollü salım çalışması için indometasin içeren sodyum aljinat, sodyum aljinat-aşırı-(N-izopropilakrilamid) ve sodyum aljinat-aşırı-(N-izopropilakrilamid/akrilik asit) küreleri, hidroklorik asit ortamında gluteraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlandı. Hazırlanan küreler tutuklanma verimi, kürelerin şişme dereceleri, partikül

boyutları, kinetik sonuçları ve salım verileri ile karakterize edildi. İndometasinin kürelere kapsüllendikten sonraki kimyasal kararlılığı ATR-Fourier transform infrared spektroskopisi ölçümleri ile doğrulandı. Taramalı elektron mikroskobu verileri kürelerin yüzeyinin pürüzlü ve küresel şekilli olduklarını gösterdi. Kürelerin çapraz bağlanma yeteneğini anlamak için şişme parametrelerinden yararlanılarak çapraz bağlar arasındaki molar kütle değerleri hesaplandı.

Hücre dışı salım çalışmaları, 25 ve 37 °C’de 24 saat süreyle mide sıvısına benzer pH 1,2 hidroklorik asit çözeltisi ve 24 saat süreyle bağırsak sıvısına benzer pH 7,4  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  tamponu ortamlarında gerçekleştirildi. Gluteraldehit derişimi, gluteraldehit ile çapraz bağlama süresi, ilaç/polimer oranı, polimer derişimi ve hidroklorik asit yüzdesi gibi çeşitli etkenlerin indometasin salımına etkisi incelendi. Gluteraldehit derişiminin, gluteraldehit ile çapraz bağlama süresinin, ilaç/polimer oranının, sodyum aljinat üzerine aşıl原因 N-izopropilakrilamid/akrilik asitin ve polimer derişiminin artmasıyla aşıl原因mış kürelerden indometasin salımının azaldığı gözlemlendi. Kinetik parametreler salım sonuçlarından yararlanılarak Peppas, Higuchi, sıfırıncı derece ve birinci derece eşitlikleri ile belirlendi. Difüzyon katsayısı polimerik kürelerden ilacın difüzyonu için hesaplandı ve salım sonuçları ile uyumlu değerler bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı Kopolimer, Kontrollü Salım, İndometasin, Sodyum Aljinat, N-İzopropilakrilamid (NIPAAm), Akriklik asit (AA), N,N,N',N'-Tetrametilendiamin (TEMED), Azobisizobütironitril (AIBN), Seryum Amonyum Nitrat (CAN)

## ABSTRACT

### CONCEPTION OF TEMPERATURE AND pH SENSITIVE ALGINATE BASE MICROSPHERES AND USE OF THEM INDOMETHACINE RELEASE

KÜÇÜKBALCI, Gülcan

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M.Sc. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

September 2011, 131 pages

In the study, sodium alginate graft copolymers with N-isopropylacrylamide and N-isopropylacrylamide/acrylic acid were synthesized in aqueous solutions by using as initiator cerium ammonium nitrate (CAN), azobisisobutyronitril (AIBN) and N,N,N',N'-tetrametilendiamin (TEMED) as accelator in the microwave oven. Sodium alginate-graft-(N-isopropylacrylamide) and sodium alginate-graft-(N-isopropylacrylamide/acrylic acid) graft copolymers were characterized with ATR-Fourier transform infrared spectroscopy, element analysis, thermal analysis and differential scanning calorimetry.

For the controlled release study, sodium alginate, sodium alginate-graft-(N-isopropylacrylamide) and sodium alginate-graft-(N-isopropylacrylamide/acrylic acid) spheres containing indomethacin were prepared by crosslinking with

glutaraldehyde in hydrochloric acid medium. Spheres prepared were characterized with entrapment, swelling degree of the spheres, particle kinetic results and release data of the spheres.

The chemical stability of indomethacine after encapsulation into the spheres was confirmed with ATR-Fourier transform infrared spectroscopy measurements. The scanning electron microscopy data showed that surface of the spheres was rough and spherical shape. In order to understand the ability of crosslinking, molar mass between crosslinks values were calculated by using the swelling parameters.

In vitro release studies were performed in simulated gastric fluid pH 1,2 hydrochloric acid solution and in simulated intestinal fluid pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  buffer solution for 24 hours at 25 ve 37 °C. Effect of various factors on the indomethacin release such as glutaraldehyde concentration, exposure time to glutaraldehyde, drug/ polymer ratio, polymer concentration and the percentage of hydrochloric acid was examined. It was observed that indomethacine release from the grafted spheres decreased with increasing glutaraldehyde concentration, exposure time to glutaraldehyde, drug/ polymer ratio all of the parameters. Kinetic parameters were determined by using release results with Peppas equation, Higuchi equation, zero degree and first degree equations. The diffusion coefficients were calculated for the transport of drug through the polymeric spheres and the results were found in accordance with the release results.

**Key Words:** Graft Copolymer, Controlled Release, Indomethacin, Sodium Alginate, N-Isopropylacrylamide (NIPAAm), Acrylic Acid (AA), N,N,N',N'-Tetrametilendiamin (TEMED), Azobisizobütironitril (AIBN), Cerium Ammonium Nitrate (CAN)

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım çok değerli Danışman hocam Sayın Doç.Dr. Nuran IŞIKLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam süresince tecrübelerinden faydalandığım Merkezi Araştırma Laboratuarında çalışan arkadaşlarıma teşekkürlerimi iletiyorum. Ayrıca bana her konuda yardımcı ve destek olan sevgili aileme şükranlarımı sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET .....</b>	<b>İ</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>İii</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>Vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>Vii</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>Xi</b>
1.1. Çalışmanın Amacı .....	5
1.2. Polimerler.....	5
1.3. Uyarı-Cevap Polimerleri .....	6
1.3.1. pH Duyarlı Polimerler .....	8
1.3.2. Sıcaklık Duyarlı Polimerler.....	9
1.4. Aşı Kopolimerleşme .....	11
1.4.1. Aşı Kopolimerleşme Yöntemleri.....	11
1.4.1.1. Zincir Transfer Tepkimeleri.....	12
1.4.1.2. Doymamış Polimere Radikal Etkisi .....	13
1.5. Mikrodalga Nedir?.....	14
1.5.1. Mikrodalga İle Isıtma.....	14
1.5.2. Mikrodalga ile Isıtmanın Avantajları.....	16
1.6. Kontrollü Salım Sistemleri.....	18
1.6.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik ilaç Salım Sistemlerine Göre Avantajları .....	19
1.6.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre	



Dezavantajları .....	22
1.6.3.Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler.....	23
1.6.3.1. Suda Çözünebilen Polimerler:.....	24
1.6.3.2. Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerler .....	24
1.6.3.3. Biyolojik Olarak Parçalanmayan Polimerler.....	26
1.6.4. Kontrollü Salım Yapan Sistem Çeşitleri ve Salım Mekanizmaları	27
1.6.4.1. Salım Hızı Önceden Programlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler ..	27
1.6.5.Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Taşıyıcı Sistemler	30
1.6.6. Kontrollü Salım Sisteminin Kinetiği ve Salım Mekanizmasının Belirlenmesi.....	31
1.7. Mikroküreler.....	35
1.7.1. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler.....	36
1.7.2. Mikrokürelerin Karakterizasyonu .....	37
1.7.2.1. Büyüklük ve Yüzey Özellikleri .....	37
1.7.2.2. Yüklenen Etkin Madde Miktarı.....	37
1.7.2.3. Etkin Maddenin Salımı .....	37
1.7.2.4. Biyolojik Uyum ve Toksisite .....	38
1.7.2.5. Saklama ve Sterilizasyon .....	38
1.8. Sodyum Aljinat (NaAlg).....	39
1.8.1. Sodyum Aljinat'ın Kullanım Alanları .....	40
1.9. N-İzopropilakrilamid(NIPAAm).....	41
1.10. Akrilik Asit (AA).....	42
1.11. İndometasin(İND).....	43
1.11.1. İndometasin ile İlgili Çalışmalar.....	44
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>45</b>

2.1. Kimyasal Maddeler.....	45
2.2. Cihazlar .....	45
2.3. Mikrodalga Fırında Kopolimerinin Sentezi .....	47
2.4. Viskozite Ölçümleri.....	49
2.5. İndometasin Yüklü Kürelerin Hazırlanması: .....	50
2.6. Tutuklama Verimi (TV).....	55
2.7. Kürelerden İndometasinin Salım Çalışması.....	56
2.8. Kürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini.....	56
<b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
3.1. NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin Karakterizasyonu.....	59
3.1.1. Element Analizi ve Viskozite Ölçüm Sonuçları .....	59
3.1.2. NaAlg, NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin FTIR Sonuçları.....	61
3.1.3. NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	65
3.1.4. NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin Termal Analiz (TGA) Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	67
3.1.5. NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin LCST Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	68
3.2. NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kürelerinin Karakterizasyonu .....	70
3.2.1. NaAlg-aşısı-PNIPAAm ve NaAlg-aşısı-PNIPAAm/AA Kürelerinin FTIR Sonuçları .....	70

3.2.2. NaAg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerinin DSC Sonuçları .....	72
3.2.3. Kürelerin SEM Sonuçları.....	73
3.2.4. NaAlg ve Kopolimerler Kürelerin % Küre Verimi, %Tutuklanma Verimi ve Çaplarının Değişimi.....	80
3.2.5. Aşılama Yüzdelere Göre Kürelerin Şişme Değerleri.....	83
3.2.6. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerin Şişme Değerleri.....	86
3.3. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerinden İndometasin Salım Çalışmaları.....	90
3.3.1. Aşılama Yüzdesinin İndometasin Salımına Etkisi .....	90
3.3.2. İlaç/Polimer Oranının İndometasin Salımına Etkisi.....	92
3.3.3. Çapraz Bağlama Süresinin İndometasin Salımına Etkisi .....	95
3.3.4. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin İndometasin Salımına Etkisi .....	98
3.3.5. HCl Derişiminin İndometasin Salımına Etkisi.....	101
3.3.6. Polimer Derişiminin Salımına Etkisi.....	104
3.3.7. İndometasin Salımına pH'nın Etkisi.....	107
3.3.8. İndometasin Salımına Sıcaklığın Etkisi.....	107
3.4. Çapraz Bağlar Arasındaki Moleküler Kütle ( $M_c$ ) Değerinin Yorumlanması	108
3.5. Kinetik Sonuçlar .....	112
<b>4. SONUÇLAR.....</b>	<b>119</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>121</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-cevap polimer sistemlerinin şematik olarak gösterimi .....	7
1.2. Polimere zincir transfer tepkimesinin şematik gösterimi .....	13
1.3. İzopren üzerinde aktif merkezlerin oluşum reaksiyonu .....	14
1.4. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma .....	15
1.5. Kontrollü salım yapan (A)Uzatılmış etkili (B) Klasik salım yapan (C) salım sistemleri için Etkin madde kan düzeyi-Zaman eğrileri arasındaki farklılık .....	20
1.6. Difüzyon kontrollü membran sisteminde etken madde difüzyonu .....	29
1.7. Difüzyon kontrollü matriks sistemden etken maddenin difüzyonu .....	30
1.8. NaAlg'in yapısı.....	39
1.9. N-İzopropilakrilamid'in yapısı .....	42
1.10. Akrilik asit'in yapısı.....	42
1.11. İndometasinin yapısı .....	43
2.1. Kürelerin hazırlanma sisteminin şematik gösterimi.....	51
3.1. NaAlg, PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA4'ün FTIR spektrumları...63	
3.2. NaAlg, PNIPAAm, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA7'nin FTIR spektrumları .....	64
3.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-NIPAA4 DSC diyagramı .....	66
3.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-NIPAAm/AA7 DSC diyagramı .....	66
3.5. NaAlg, PNIPAAm ve NaAlg-aşı-NIPAAm4 TGA termogramları .....	68
3.6. NaAlg ve kopolimerlerinin faz geçiş diyagramı.....	70
3.7. İndometasin ve NaAlg-aşı-NIPAAm kürelerinin FTIR spektrumunu .....	71

3.8. İndometasin ve NaAlg-aşı-NIPAAm'ın indometasin yüklü küresinin DSC diyagramı .....	72
3.9. İndometasin ve NaAlg-aşı-NIPAAm/AA'nın indometasin yüklü küresinin DSC diyagramı.....	73
3.10. A <sub>3</sub> formülasyonlu kürenin boş ve indometasin yüklü küresinin SEM fotoğrafları.....	74
3.11. A <sub>1</sub> , C <sub>1</sub> ve A <sub>8</sub> formülasyonları kürelerin SEM fotoğrafları .....	75
3.12. E <sub>3</sub> ve E <sub>1</sub> formülasyonlu kürelerinin SEM fotoğrafları .....	76
3.13. G <sub>1</sub> ve E <sub>1</sub> formülasyonlu kürelerinin SEM fotoğrafları.....	77
3.14. A <sub>7</sub> ve A <sub>8</sub> formülasyonlu kürelerinin SEM fotoğrafları .....	78
3.15. Farklı formülasyonlu kürelerinin SEM fotoğrafları.....	79
3.16. Aşılama yüzdesi farklı kürelerden indometasin salımı .....	91
3.17. İlaç/polimer oranının NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	93
3.18. İlaç/polimer oranının NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	94
3.19. Çapraz bağlanma süresinin NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	96
3.20. Çapraz bağlanma süresinin NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımına etkisi .....	97
3.21. Çapraz bağlayıcı derişiminin NaAlg-aşı - PNIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	99
3.22. Çapraz bağlayıcı derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımına etkisi .....	100
3.23. HCl derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	102
3.24. HCl derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımına etkisi .....	103

3.25. Polimer derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	105
3.26. Polimer derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımına etkisi.....	106

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. İnce polimerik film sistemleri için salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit (n) değerleri .....	35
1.2. Mikrokürelerin hazırlanmasında çok sık kullanılan doğal veya sentetik polimerler .....	36
1.3. Mikrokürelere etkin madde salımını etkileyen parametreler .....	38
1.4. Aljinat' ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi .....	40
2.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm'ın indometasin yüklü kürelerini hazırlama koşulları .....	52
2.2. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'nın indometasin yüklü kürelerini hazırlama koşulları .....	53
2.3. NaAlg-aşı-PNIPAAm'ın boş kürelerinin hazırlama koşulları .....	54
2.4. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'nın boş kürelerinin hazırlama koşulları .....	55
3.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerlerin element analiz sonuçları .....	59
3.2. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerlerinin viskozite ölçüm sonuçları değişimi .....	60
3.3. Aşılama yüzdelerine göre Tg değerleri .....	65
3.4. NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin % küre verimi, % tutuklanma verimi ve çaplarının değişimi .....	81
3.5. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinin % küre verimi, % tutuklanma verimi ve çaplarının değişimi .....	82
3.6. Aşı yüzdelerine göre kürelerin şişme değerleri .....	86
3.7. NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin şişme değerleri .....	88
3.8. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinin şişme değerleri .....	89
3.9. NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin MC değerleri .....	110

3.10. NaAlg-aşı-NIPAAm/AA kürelerinin MC değerleri.....	111
3.11. NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri.....	114
3.12. NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımının sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi kinetik eşitliklerine göre r ve k değerleri.....	115
3.13. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri.....	116
3.14. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımının sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi kinetik eşitliklerine göre r ve k değerleri ..	117
3.15. Polimer derişimi ve aşılama yüzdelerine göre indometasin salımının sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi kinetik eşitliklerine göre r ve k değerleri .....	118



## 1. GİRİŞ

Çevreye duyarlı veya uyarıya duyarlı olarak adlandırılan akıllı polimerler; sıcaklık, pH, çözücü özelliği, basınç, iyonik şiddet gibi fiziksel ve kimyasal değişimlere, kritik bir noktaya erişilinceye kadar, makroskopik düzeyde, çökme, faz değişimi veya reaksiyon, geçirgenlik hızında değişimler şeklinde yanıt veren polimerlerdir. Bu makroskopik değişimler, uygulanan etkinin kaldırılması halinde tersinirdir [1]. Akıllı polimerler hidrofilik yapıdan hidrofobik yapıya mikro yapıda hızlı ve tersinir olarak geçiş yaparlar. Biyopolimerlerdeki bu doğrusal olmayan cevaplar partiküllerdeki yüksek etkileşimlerle oluşur. Her bir monomer birimindeki partiküler etkileşim az olmasına rağmen, yüzlerce ya da binlerce monomer biriminin bir araya gelmesi ile bu etkileşimler, bütün sistemde oluşan proseslerin ilerlemesini sağlar [1].

Farklı monomerlerin uyarı-cevap özelliklerinin birleştirilmesiyle oluşturulan birden fazla uyarıya cevap verebilen akıllı polimer sistemleri son yıllarda birçok yeni uygulamada kullanılmaktadır. Bu uygulamalar içinde pH ve sıcaklık duyarlı monomerlerden oluşan uyarı-cevap hidrojelleri geniş yer tutar. Protein çözeltilerinin tuzsuzlaştırılması ve/veya susuzlaştırılması, yapay kaslar ve mikrorobotikler, açık-kapalı immobilize enzim reaktörleri ve ilaç salım sistemleri bu uygulamaların başında gelir [1].

Son yıllarda mikrokapsülleme yöntemi kullanılarak tarım ve farmasötik alanda birçok ilaçlar için kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmaların asıl hedefi, ilaç dozunu minimuma indirmek, ilaç verme aralığını uzatmak ve hastayı ilacın yan etkilerinden koruyarak yaşam kalitesini artırmaktır.

Kontrollü salım sistemlerinin, geleneksel salım sistemlerine göre birçok avantajı vardır [2,3].

Kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişimi, yalnızca sundukları avantajlara bağlanmamalıdır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerektirir. Bu nedenle, ilaç firmaları araştırmalarını, yeni ilaç geliştirmek yerine, var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltirler.

Her ilacın terapötik aralığı denilen minimum ve maksimum kan konsantrasyonu aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç maksimum kan konsantrasyonunun üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan konsantrasyonunun altında ise etkisiz kalmaktadır. Klasik ilaç şekilleri etkin maddeyi hemen salıveren sistemlerdir. Bu yüzden maksimum kan konsantrasyonuna kısa sürede ulaşılır ve hemen plazma düzeyi düşmeye başlar. Etkin maddenin kan konsantrasyonunda dalgalanmalar görülür. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır. Böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur ve plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi düşük dozla sağlanmış olur. Kontrollü salım sistemleri kan plazmasındaki ilacın salım oranını düşürür [4,5].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, hem taşıyıcı olarak hem de sistemde salım hızını kontrol etmek üzere en yaygın olarak kullanılan materyallerden biri doğal polimerlerdir. Doğal polimerlerin en büyük avantajı, biyolojik olarak uyumlu olmaları, toksik etki göstermemeleri, molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, biyolojik olarak parçalanma özelliğinin iyi olması ve etken maddenin salımı bittikten sonra vücuttan uzaklaştırılmasının gerekmemesidir [4,6].

Mikrodalgalar çok kısa radyo dalgalarıdır. Elektromanyetik spektrumda, basit radyo dalgaları ile IR dalgaları arasında yer alırlar. Mikrodalga fırın, 1945 yılında Prey Spencer Raython tarafından icat edilmiş, 1950 yılında ABD’de, bu alanda ilk patent alınmış ve ilk ticari mikrodalga fırın 1947 yılında görülmüştür. Mikrodalga değişik hizmetlerde kullanılmasından dolayı önemli bir ışın haline gelmiştir [7].

Son yıllarda kimya biliminde de kullanılan mikrodalga teknolojisi hemen hemen bir on yıl, kimyasal analizler ile sürdürüldü. 1986 yılında iki grup; ilki Kanada Ontario’da bulunan Laurentian Üniversitesi, Robert Gedye ve grup arkadaşları, diğeri Georgia Üniversitesinden George Majetich ve Mercer Üniversitesinden Raymond Giguere kimyasal sentezde mikrodalga kullanmak için ilk girişimi yaptılar. Mikrodalga ışınla alışımlı ısıtma kaynaklarının yerine kullanıldığında reaksiyonların daha hızlı yürüdüğü görüldü. Organik kimyada da, organik madde sentezinde çeşitliliği artırmasından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır [8]. Mikrodalga ışınlarının çeşitli monomerlerin serbest-radikalik polimerizasyon ve kopolimerizasyon reaksiyonlarında uygulamaları bulunmaktadır. 1983 yılında M. Teffal ve A. Gourdene 2-hidroksietil metakrilatın (HEMA) mikrodalga ve geleneksel koşullar altında polimerleşmesini araştırmışlardır [9].

Günümüzde ise klasik ısıtma yöntemlerine alternatif olarak artık kimyasal sentezlerde mikrodalga ışınlarının ısıtma özelliğinden de faydalanılmaktadır. Mikrodalga ışınları objeye direkt olarak, baştan sona her yerine, hızlı ve eşit olarak etki eder. Mikrodalga ile polimerizasyon hem reaksiyon hızında hem reaksiyonun veriminde hem de maliyeti azaltmada büyük oranda artış sağlamaktadır [8].

Doğal bir polimer olan sodyum aljinat kahverengi su yosunları gibi doğal ya da bakteriyel kaynaklardan elde edilebilen anyonik bir polisakkarittir [10]. Aljinatlar;

$\beta$ -D-mannurat ve  $\alpha$ -L-guluronat birimlerinin blok kopolimerleridir. Günümüzde, vücutta parçalanma özelliği gösterdikleri için oral denetimli salım yapan ilaç formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılmaktadırlar. Kahverengi deniz yosunlarından alkali ile muamele edilerek izole edilen aljinatlar, kalsiyum iyonları gibi iki değerlikli katyonların çoğuyla ve gluteralehit gibi çapraz bağlayıcılarla hidrojel yapısı oluşturabilmektedir [2]. NaAlg çapraz bağlanmış şekliyle gıda endüstrisinde, tarımda, tıpta, plastik cerrahide, dişçilikte, endüstriyel uygulamalarda çok amaçlı olarak kullanılan hidrokolloidlerden biridir. Aljinatlar oldukça düşük maliyetli, pH duyarlı ve biyoyumlu bir polisakkarittir [11-13].

PNIPAAm polimeri çevredeki uyarılara karşı şekil veya hacim değişimiyle karşılık veren yapılardır [1]. Çevreye duyarlı özellikleri biyomedikal ve biyokimyasal alanda kullanım özelliklerini artırmıştır. PNIPAAm yalnız başına kullanılabildiği gibi bir polimer üzerine aşılınarakta kullanılabilir. Kontrollü ilaç salımı, protein saflaştırma, enzim aktivite kontrollü sistemler ve hücre immobilizasyon gibi kullanım alanları vardır [1,14,15].

Akrilik asit tipik bir elektrolittir. Dışarıdan gelen kimyasal uyarıya karşı kullanışlı bir polimerdir [1]. Akrilik asitin zincir konformasyonu sulu ortamın iyonik şiddetine ve pH'sına duyarlıdır [16]. Oda sıcaklığında renksiz ve kokulu bir sıvıdır. Su ve birçok organik çözücü ile karışabilir. Akrilik asitin kullanım alanlarına; tekstil materyallerinin modifiye edilmesinde, plastiklerde, kâğıt imalatında, dış cephe boyalarında, zemin cilalarında, zemin ve duvar kaplamalarında, otomobil, araç-gereç ve mobilya verniklemede, eczacılıkta kontrollü ilaç salım sistemlerindeki gibi örnekler verilebilir.

## 1.1. Çalışmanın Amacı

İndometasin ağız yoluyla vücuda alındığı zaman midede iritasyonlara sebep olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, indometasinin bu tür zararlarını ve ilacın kan seviyesinde görülen dalgalanmaları önleyebilmek için kontrollü salım sistemi geliştirebilmektir. Bu amaçla çalışmamızda kontrollü salım sisteminin destek materyali olarak sodyum aljinat (NaAlg), N-izopropilakrilamid (NIPAAm) ve akrilik asit (AA) aşılınmış NaAlg kullanılmıştır. PNIPAAm'ın sıcaklık duyarlı polimer olmasından faydalanılarak vücut sıcaklığında salımı azaltarak daha uzun sürede daha az ilaç kullanmak hedeflenmiştir. Akrilik asit ise hem sıcaklık duyarlı hemde pH duyarlı polimerdir. Asidik yapıda olması midede salınmasını azaltırken, bağırsakta salınmasını artırarak indometasinin midedeki iritasyonlarını engellemesi ve sindirim kanalında hızlı emiliminin olması hedeflenmiştir. Farklı ilaç/polimer oranlarında indometasin ile karıştırılan destek materyalleri gluteraldehit çapraz bağlayıcı çözeltisi ile küre haline getirilmiştir. Hazırlanan kürelerde i/p oranı, polimer derişimi, çapraz bağlayıcı derişimi, çapraz bağlama süresi ve çapraz bağlayıcı çözeltisindeki hidroklorik asit (HCl) içeriği gibi salımı etkileyen pek çok faktör vardır. Bu parametreler incelenerek optimize edilmiştir.

## 1.2. Polimerler

Proteinler, DNA, RNA ve polisakkaritler gibi polimerler hayvan ve bitki yaşamında hayati roller oynamaktadırlar. Polimerler yaşamın başlangıcından beri doğal olarak bulunmaktadırlar ve en eski zamanlardan beri insanlar giyinme,

dekorasyon, barınak, oyuncaklar, silahlar, yazı materyalleri ve diğer ihtiyaçlarını sağlamak için doğal polimelerden yararlanıyorlardı. Bununla birlikte bugünkü polimer endüstrisinin başlangıcı, doğal polimerlerin modifiye edildiği, önemli keşiflerin yapıldığı 19. yüzyıl olarak kabul edilmektedir [17].

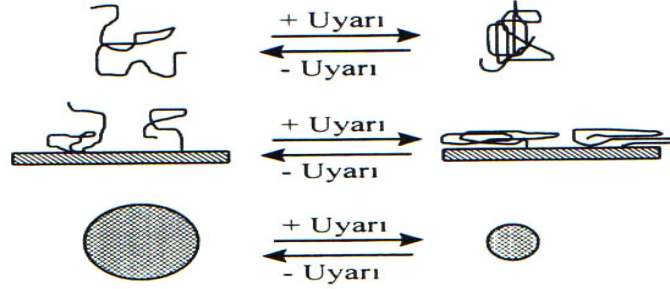
Polimerler genellikle, “mer” veya “monomer” denilen çok sayıda, tekrarlanan basit birimlerden oluşur. Monomer; birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen küçük mol kütleli kimyasal maddeler için kullanılan bir tanımlamadır. Polimerler ise en basit tanımıyla, çok sayıda monomerin kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip, yüksek molekül ağırlıklı makromoleküllerdir [17-19].

### **1.3. Uyarı-Cevap Polimerleri**

Fiziksel veya kimyasal uyarılara, özelliklerinde meydana gelen değişikliklerle tersinir olarak cevap verebilen polimerler, uyarı-cevap polimerleri olarak tanınırlar. Bu polimerler, çözünür, yüzeye kaplanmış veya çapraz bağlanmış formlarda bulunabilir [14,15]. Uyarı-cevap polimerleri, çeşitli kaynaklarda akıllı (intelligent), çevreye duyarlı (environmentally sensitive), uyarıya duyarlı (stimuli sensitive) polimerler olarak da adlandırılmaktadır [1].

Uyarı-cevap polimer sistemlerine uygulanabilen değişik uyarılar vardır. Bu uyarı türleri; sıcaklık, pH, iyonlar, elektrik alanları, çözücüler, reaktantlar, ışık veya mor ötesi ışınım, moleküler tanıma ve manyetik alanlar olabilir [1,14]. Bu uyarılardan biri veya birkaçı polimer sisteminin faz, şekil, optik, mekanik ve moleküler tanıma

özelliklerinde, elektrik alan, yüzey enerjisi, reaksiyon ve geçirgenlik hızında değişikliklere neden olabilir. Şekil 1.1’ de çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-cevap polimer sistemleri şematik olarak gösterilmektedir.



**Şekil 1.1.** Çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-cevap polimer sistemlerinin şematik olarak gösterimleri

Bu polimer sistemlerinin uyarıya cevap olarak keskin ve bazen de sürekli olmayan geçişler göstermesine neden olabilen muhtemelen bir seri moleküler mekanizma vardır. İyonlar arası etkileşimler, iyon alışverişi, iyonlaşma veya nötralleşme, su moleküllerinin hidrofobik olarak bağlanması/ayrılması, zincir hareketliliğinin artması/azalması, kristalleşme/erime, hidrofobik ve hidrofilik formlar arasındaki izomerleşme, elektronların transfer olduğu redoks reaksiyonları gibi mekanizmalar doğal ve sentetik polimerlerde uyarıya karşı cevap verme özelliğine neden olan mekanizmalardan bazılarıdır [1,16]. Moleküler etkileşimler uyarı-cevap polimerlerinin makroskopik boyutunu ve şeklini belirlemektedir. Etkileşimin şekli çevresel etkilerin fonksiyonu olup hacimsel faz geçişi bu etkilerden bir veya birkaçını kontrol ederek ayarlanabilmektedir. Uyarı-cevap polimerleri, immobilize bir biyomolekül içersin ya da içermesinler, birçok farklı biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyolojik aktiviteye sahip birçok

molekül, uyarı-cevap polimerleri ile birleştirilebilir [15]. Bir uyarı-cevap polimerik biyomateryalinin içine veya üzerine immobilize edilebilecek biyomoleküller arasında enzimler, antijenler, proteinler, peptidler, oligosakkaritler, polisakkaritler, fosfolipidler, glikolipidler, ilaçlar, hormon reseptörleri, nükleik asitler, nükleotidler, tek veya çift sarmal DNA ve RNA sayılabilir. Biyomoleküller bir polimerin ana zinciri üzerindeki yan gruplara veya polimer zincirindeki tek bir uç gruba bağlanabilir. Her iki durumda da biyomolekülün bağlandığı polimer, çözünür, katı yüzeye tutturulmuş veya fiziksel olarak adsorbe olmuş yapıda olabilir veya hidrojel içinde bir polimer zincirinin segmenti olabilir [1].

### **1.3.1. pH Duyarlı Polimerler**

pH'daki değişimlere, yapısındaki iyonize olabilen gruplar ile cevap verebilen polimerler, pH duyarlı polimerler olarak adlandırılırlar. pH duyarlı polimerler, asidik ortamlarda şişebilen polibazik, bazik ortamlarda şişebilen poliasidik ve her iki ortamda da şişebilen poliamfolit jeller olmak üzere üçe ayrılırlar [1]. pH duyarlı jeller iyonize olabilen gruplar içerdiğinden polielektrolit jeller olarak da adlandırılırlar. Katyonik polielektrolit jellerin üretiminde amino grup içeren monomerler yaygın olarak kullanılmaktadır [14].

Poliakrilik asit, polimetakrilik asit (PMAA), polietilenimin, poli (L-lisin) ve N-N dimetilaminoetil metakrilamid pH duyarlı polimerlere örnektir. Vücudumuzda meydana gelen pH değişimini gözönüne aldığımızda, gastrointestinal sistem, pH duyarlı polimerlerin uygulanabileceği bir alandır. Gastrik sistem için pH~2 iken, intestinal sistem için pH ~7,4 ya da 7,8' dir [1].



### 1.3.2. Sıcaklık Duyarlı Polimerler

Sıcaklık duyarlı polimerlerin hacim-faz geçisi ilk defa sulu ortamda poli(N-izopropilakrilamid) jel için gözlenmiştir [1]. Sıcaklığın artmasıyla kasılan jeller hidrofobik polimer kullanılarak da sentezlenilmiştir. Jellerdeki sıcaklıkla faz geçisi iki gruba ayrılabilir.

1. Isısal şişme (sıcaklığın artmasıyla genişleme)
2. Isısal kasılma (sıcaklığın artmasıyla kasılma)

Poli(NIPA) sulu çözeltilerde ısısal kasılma gösteren türe bir örnektir. Bunun yanı sıra, ısısal olarak kasılma gösteren polimerler N-metilakrilamid, N-N-dimetilakrilamid gibi monomerler kullanılarak da sentezlenebilmektedir. Sıcaklıkla şişen polimerler akrilamid, akrilik asit ve metakrilik asit gibi çoğunlukla hidrofilik monomerler kullanılarak elde edilmektedir. Sıcaklık duyarlı polimerler, düşük sıcaklıklarda sulu çözeltilerde yüksek çözünürlüğe sahiptirler ancak belirli bir sıcaklığın üzerinde faz oluşturup çözeltilerden ayrılırlar. Sulu polimer çözeltilerinde faz ayrılmasının gözlenmeye başlandığı sıcaklık değeri, bulutlanma sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) olarak adlandırılır. Birçok polimer, sulu çözeltilerde LCST göstermektedir [1,14-16].

Sıcaklık duyarlı polimerlerde ortak olan özellik, polimer yan gruplarında, hidrofilik ve hidrofobik grupların bir denge içinde olmasıdır. Sıcaklığın neden olduğu faz ayrılmasına, hidrofobik olarak bağlanmış suyun yapıdan ayrılması yol açmaktadır. Düşük sıcaklıklarda, polimerdeki hidrofilik gruplar ile su molekülleri arasında oluşmuş kuvvetli hidrojen bağları, hidrofobik grupların su molekülleri ile etkileşmesine bağlı olan istenmeyen serbest enerjiye ağır basarak, polimerin suda çok iyi çözünmesini sağlar. Sıcaklığın artmasıyla birlikte, hidrofobik yan gruplar

arasındaki hidrofobik etkileşimler artarken hidrojen bağları zayıflar. LCST'nin üzerindeki sıcaklıklarda, hidrofobik gruplar arasındaki etkileşmeler baskın gelir ve polimer zincirlerinde entropinin neden olduğu göçme (collapse) ve faz ayrılması gözlenir. Polimer zincirlerinin hareketlerinde azalma, polimerin hidrofobik grupları etrafında yüksek bir düzen içinde yapılanmış su moleküllerinin yerlerinden ayrılması sonucu meydana gelen entropideki artış ile karşılanır. Sıcaklık duyarlı faz ayrılma davranışının temel mekanizmasını açıklayan modelde polimerin hidrofobik grupları etrafında yer alan su moleküllerine sıcaklığın etkisi şu şekilde önerilmiştir; sıcaklığın artması ile hidrofobik gruplar etrafında yapılanmış su moleküllerinin sayısı azalır ve faz ayrılması gerçekleşir. Hidrofobik grupların su moleküllerine maruz kalması nedeniyle oluşan istenmeyen serbest enerji, bu grupları çevreleyen su molekülleri arasındaki hidrojen bağlarının artması ile karşılanır. Su moleküllerinin, hidrofobik gruplar çevresinde yapılanması, bu grupların su içinde stabilizasyonunu sağlar. Böylece sıcaklığın artması ile suyun hidrofobik gruplar etrafındaki yapılanmasındaki azalma, hidrofobik grupların kararlı yapısını bozarak polimer zincirleri arasındaki hidrofobik etkileşimleri artırır ve faz ayrılmasına neden olur. Bu mekanizma, sıcaklık duyarlı çözünür bir polimerin, belirli bir sıcaklığın üzerinde çökmesinin veya katı bir yüzey üzerine fiziksel adsorpsiyonun altında yatan mekanizmadır. Eğer sıcaklık duyarlı polimerin hidrofilik içerikleri artırılır veya azaltılırsa, polimer çözeltisinin LCST değeri, sırasıyla artar veya azalır. Hidrofobik monomerlerin katılmasıyla LCST'nin düştüğü, hidrofilik monomerlerin katılmasıyla da LCST'nin arttığı izlenmiştir [1].

## **1.4. Aşı Kopolimerleşme**

Bir polimerin ana zincirinde zincir sonları dışında zincir boyunca herhangi bir yerde oluşturulan aktif merkeze ikinci bir monomerin bağlanmasıyla oluşan polimere aşı (graft) kopolimer adı verilir. Aşı kopolimerler, bir polimerin bulunduğu ortamda başka bir tür monomerin polimerleşmesi ile elde edilir [20]. Bu şartlarda polimerleşmenin sonunda ortamda aşılınmamış polimer, aşı kopolimer ve aşılana monomerin homopolimerinin bulunduğu bir karışım oluşacaktır. Karışım homopolimeri çözebilen bir çözücüyle yıkanarak, aşı kopolimer ayrılabilir. Aşı kopolimerin çöktürülmesi de polimerleşme sonucu oluşan karışımdan ayrılmasında kullanılan başka bir yöntemdir [19].

Ana zincirde ve yan zincirlerde yer alan monomer türlerinin sayısına bağlı olarak çok değişik yapılarda aşı kopolimerler elde edilebilir. Ayrıca bir aşı kopolimerde kendisini oluşturan polimerlerin üstün özellikleri birleştirilebilir. Bunun için aşı kopolimerlerin polimer kimyasındaki yeri son derece önemlidir.

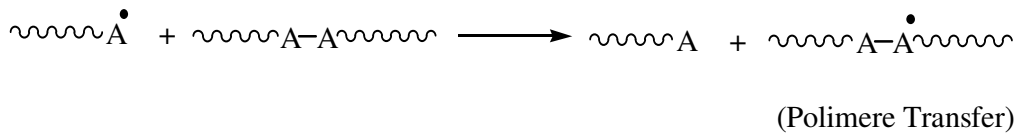
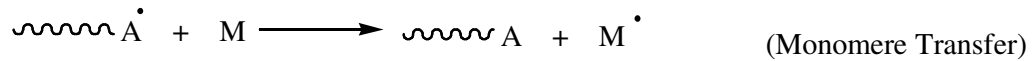
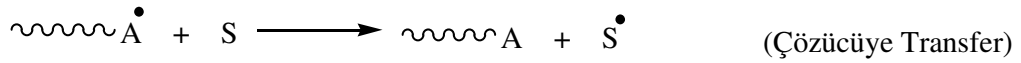
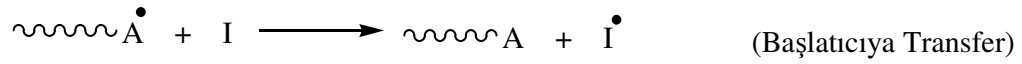
### **1.4.1. Aşı Kopolimerleşme Yöntemleri**

Aşı kopolimerleşme yöntemlerinin temeli, bir polimer zinciri üzerinde aşılama başlatabilecek aktif merkezler oluşturmaya dayanır. Bu aktif merkezler bir serbest radikal olabildiği gibi, anyonik veya katyonik bir merkez ya da kondensasyon polimerleşmesini başlatabilecek bir kimyasal grup olabilir.

Ana polimere radikal etkisi ile aşı kopolimer elde edilmesi zincir transfer tepkimeleri veya doymamış polimere radikal etkisi gibi belli başlı iki mekanizma üzerinden yürür.

### 1.4.1.1. Zincir Transfer Tepkimeleri

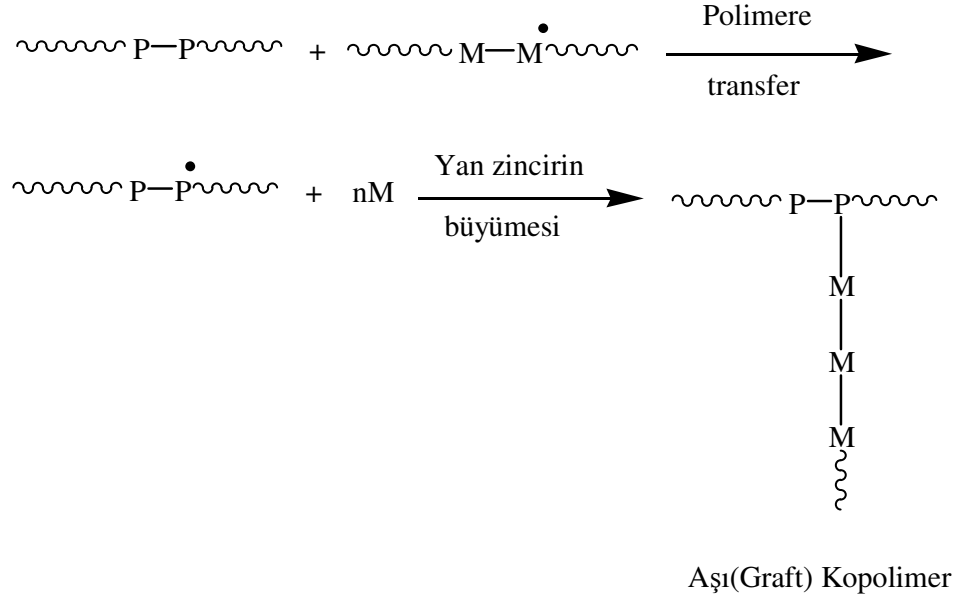
Zincir transfer tepkimelerinden yararlanılarak aşırı kopolimer elde edilmesinin temeli, bir serbest radikalın bir polimer zincirinden bir atom (hidrojen) kopararak aşılama için uygun bir aktif merkez oluşturmasına dayanır. Serbest radikal büyüyen bir polimer zinciri olabileceği gibi bir başlatıcıdan meydana gelmiş radikallerde olabilir. Bu tür zincir transferinin meydana gelmesi için polimerleşme ortamında polimerleşen bir monomer molekülünün, bir polimer zincirinin ve bir serbest radikal kaynağının bulunması gerekir. Genellikle etilenik ya da vinilik monomerlerin serbest radikal katılma polimerleşmesinde gözlenen polimerik radikallerin katıldığı transfer tepkimeleri monomer (M), başlatıcı (I), çözücü (S) ve ölü polimer ile ortamdaki bu polimerik radikal arasında olur. Transfer tepkimelerini;



şeklinde sıralayabiliriz.

Örneğin; bir ölü polimer zinciri (P), farklı bir monomerin (M) polimerleştirildiği ortamda bulunursa, M monomerlerinin zincirlerinden P polimerine

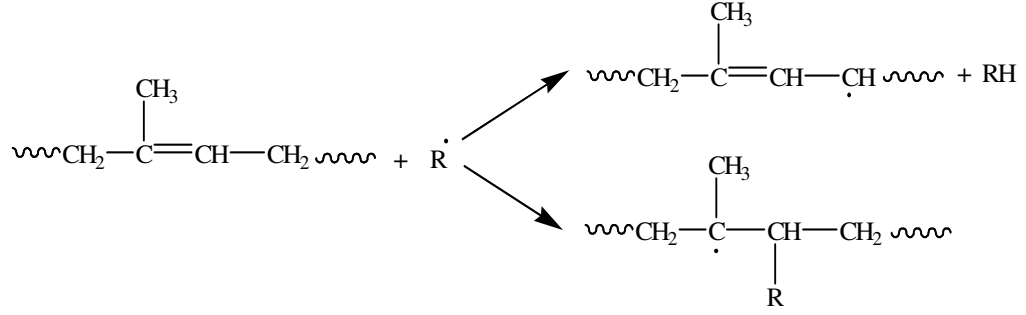
bir zincir transferi olabilir. Polimerin üzerinde oluşan bu aktif merkez monomer katmaya devam edeceği için sonuçta bir aşılı kopolimer meydana gelebilir.



**Şekil 1.2.** Polimere zincir transfer tepkimesinin şematik gösterimi

#### 1.4.1.2. Doymamış Polimere Radikal Etkisi

Polimerler üzerine radikallerin etkisinden yararlanılarak aşılı kopolimer elde etme yöntemlerinden bir diğeri ana polimer olarak doymamış grup (olefinik çift bağ) içeren polimeri kullanmaktır. Doymamışlık ana zincir üzerinde olabileceği gibi ana zincire bağlı olan yan gruplar üzerinde de olabilir. Doymamışlık merkezleri radikalik zincir polimerleşmesi için uygun noktalardır ve ayrıca serbest radikaller tarafından koparılacak atomlara da sahiptirler. Doymamış grup içeren bir polimerin aşılı kopolimerleşmesi iki ayrı aktif merkez üzerinden gerçekleşebilir. Bu durum aşağıdaki gibi poli(izopren) üzerinde gösterilirse aktif merkezler;



**Şekil 1.3.** İzopren üzerinde aktif merkezlerin oluşum reaksiyonu

şeklin de oluşur. Böyle bir durumda ikinci bir aşılama merkezi söz konusu olduğu için polimerleşme bu noktadan da devam ederek aşı kopolimerler meydana gelir.

### 1.5. Mikrodalga Nedir?

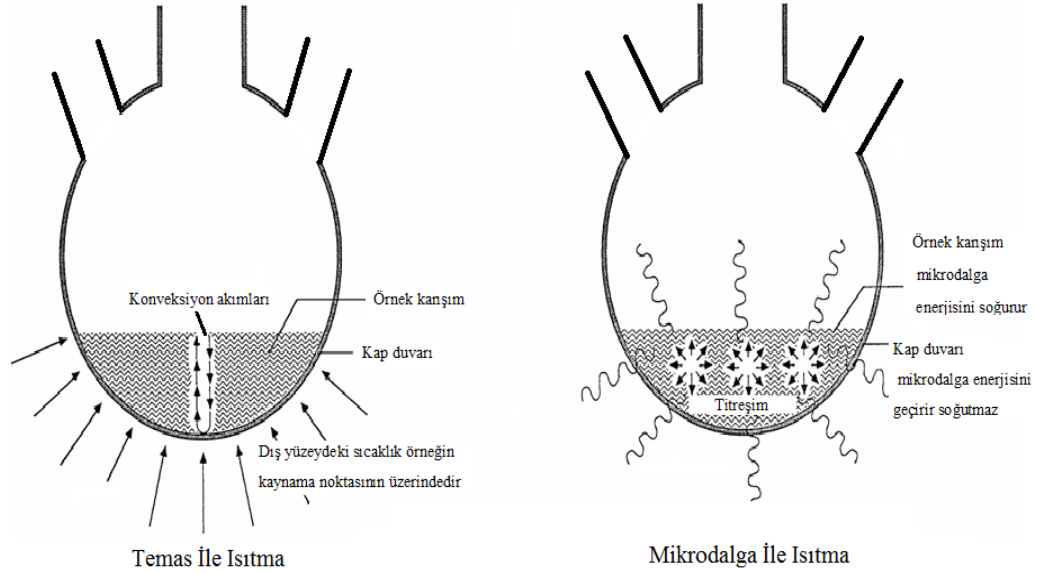
Mikrodalgalar elektromanyetik enerjidir. Mikrodalga enerjisi iyon göçüyle ya da dipollerin dönmesiyle moleküler geçişlere neden olan iyonize olmayan radyasyondur [21]. Ancak molekülün yapısında bir değişikliğe yol açmaz. Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda IR ve radyo dalgaları arasında kalır. Dalga boyu 1cm'den 1m'ye kadar uzanan, frekansı 0,3-300 GHz arasında değişen elektromanyetik ışıdır [21].

#### 1.5.1. Mikrodalga İle Isıtma

Genelde birçok organik reaksiyon geleneksel ısıtma yöntemleri ile ısıtılmaktadır. Bu yöntem reaksiyon kabının ısıtılmasını da içerdiği için enerjiyi

sisteme transfer etmede yavaş ve yetersiz bir yöntemdir. Numunenin merkezinde istenilen sıcaklığa ulaşmak çok fazla zaman almaktadır. Bu da numune içerisinde ısı farklılıklarının oluşmasına yol açar ve özellikle kap yüzeyinde substratın ve reaktifin bozunmasına yol açabilmektedir. İstenen iç sıcaklığa ancak kullanılan materyalin yüzey sıcaklığını gereğinden fazla artırarak ulaşılabilir.

Mikrodalga ısıtmasını gerçekleştirebilmek için ise, birinci şart reaksiyon karışımındaki bileşenlerden birinin mikrodalgayı absorblamasıdır. İkinci olarak, reaksiyonun gerçekleştiği kap mikrodalga geçirgen maddelerden yapılmalıdır. Bu şekilde mikrodalgalar kabın duvarlarından geçer ve sadece ısıtılacak madde ile etkileşir. Reaksiyon kabını ısıtmaz. Hem enerji hem de ısı tasarrufu yapılır. Proses, materyallerin ısı iletkenliklerine bağlı olmadığı için ısıtma anlık gerçekleşir. Yani mikrodalgalar kabı ısıtmadan bütün maddeyi eş anlı olarak ısıtırlar böylece örnek kaynama sıcaklığına çok hızlı bir şekilde ulaşır [22]. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma Şekil 1.4.'de gösterilmektedir.



Şekil 1.4. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma

Polar moleküller içeren maddeler (su gibi) kolayca mikrodalga ile ısıtılabilir. Pozitif yükler kısmi olarak hidrojen atomları ve negatif yükler de kısmi olarak oksijen atomu üzerinde toplandığı için su molekülü polar bir moleküldür. Su bu özelliği sayesinde elektriksel enerjiyi pek çok molekülden daha iyi emebilmektedir. Bu tür maddelere elektrik alanı uygulandığında polar moleküller frekansa bağlı olarak polaritesi hızla değişen elektrik alanı nedeniyle dönme eğilimi (dipol dönmesi) göstermektedir. Ev tipi mikrodalga fırının içerisine konan maddenin molekülleri saniyede 2,5-3 milyar kez titreşir. Bu titreşim sayesinde de maddenin molekülleri ısınır dolayısıyla maddenin kendisi de ısınır. Mikrodalgalar ve radyo dalgaları, frekansa ve malzemenin dielektrik özelliklerine bağlı olarak yansıtılabilir, emilebilir veya malzeme tarafından emilmeden geçirilebilir. Cam, porselen, kâğıt ve ısıya dayanıklı plastik maddeler gibi ambalaj malzemeleri dielektrik ısıtma frekanslarındaki elektromanyetik dalgaları hiç emmeden geçirirler. Mikrodalgalar, duvara çarpan bir topun geri dönmesi gibi, metallere yansıtılarak geri dönerler. İçerisinde başta su molekülleri olmak üzere, yağ, şeker ve tuz içeren maddeler mikrodalgayı emerek ısıya dönüşmesine yol açarlar [23].

### **1.5.2. Mikrodalga ile Isıtmanın Avantajları**

Mikrodalga ile ısıtma işlemi, bilinen diğer yöntemlere göre çok hızlı ve ısıtma hızı kolaylıkla ayarlanabildiğinden kontrolü kolaydır.

Mikrodalga ile ısıtmanın avantajları şunlardır:

- Bilinen diğer yöntemlerle dıştan içe bir sıcaklık farkı oluşurken mikrodalga ile madde içinde düzgün bir ısınma sağlanmaktadır.



- Sadece ısıtılması istenen kütle ısındığından, ısıtma sisteminin duvarına ve etrafına ısı kaybı yoktur. Fırının taşıyıcı bandı ve etrafındaki hava mikrodalga ile ısınmamaktadır. Sistem ısınmadığından, tesis civarında izolasyon veya soğutmaya gerek yoktur.
- Proses kontrolü, diğer yöntemlere göre daha hızlı yapılabilmektedir. Isıtma derecesine anında müdahale edilebilmekte, mikrodalga gücünü değiştirmekle, ısıtma hemen kontrol altına alınabilmektedir. Kontrol işlemi, hızlı, hassas ve etkilidir. Isıtma işlemi çok hızlı olduğundan, kullanılan ısıtıcıların boyutları küçük ve kapladığı alan çok azdır.
- Heterojen kütlelerde seçici ısıtma yapma imkânı vardır. Elektromanyetik alan sadece solvent veya nemi etkilediğinden ana kütlelerin veya taşıyıcının ısıtılması kondüksiyonla ve az miktarda olmaktadır.
- Kütle yüzeyden ısıtılmadığından aşırı ısınmalara ve yüzeyde kabuk oluşmasına ya da yanmalara neden olmamaktadır. Böylece atık azalmakta ve daha kaliteli ürün alınmaktadır.
- Mikrodalga ısıtma uygulamalarında sıcak hava sirkülasyonu, infrared ve vakum sistemleri ile birlikte çalışma imkanı vardır. Böylece işlemin ekonomisi ve kurutmanın verimi artmaktadır. Sirküle eden sıcak hava yüzeye yakın olan serbest suyun kütlede kolaylıkla uzaklaşmasına yardım etmektedir. Mikrodalga ile kütlelerin ortasında serbest hale gelen su buharının dışarıya difüzyonu daha kolay olmaktadır. Böylece kurutmanın maliyeti, işletme ve yatırım masrafları açısından düşmekte ve operasyonun verimi artmaktadır [24,25].

## 1.6. Kontrollü Salım Sistemleri

Uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda klasik ilaç şekillerinin kullanımında görülen bazı aksaklıkların giderilmesi amacıyla arayışlara girilmiş, hastaya daha az miktarda etkin madde verilerek ve daha uzun aralıklarla ilaç alımı sağlayarak tedavilerin gerçekleştirilmesine çalışılmış ve bu alanda çok önemli adımlar atılmıştır.

Kapsüllerin, tabletlerin ağızdan alımı ya da enjeksiyonu, ilaç alımında genellikle kullanılan klasik yöntemlerdir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarla ilaç alımını gerektirirler. Bu yöntemlerde, kandaki ilaç seviyesi bir süre artmakta, sonra istenilen plazma düzeyine ulaşarak kısa bir süre sabit kalarak, hızla azalmaktadır. Klasik ilaç şekillerinin kullanımında görülen bu tür aksaklıkların giderilmesine yönelik yapılan araştırmalara en iyi yanıt veren sistemler kontrollü ilaç salım sistemleridir. Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye, dokuya veya organa ulaştıran sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir. Kontrollü salım sistemleri, ilaçların dozunun azaltılabilmesi, alımının daha uzun aralıklara yayılabilmesi, yan ve zararlı etkilerinden arındırabilmesi ve hedef bölgeye gönderilebilmesi gibi üstünlükleri dolayısıyla son yıllarda klasik ilaç kullanım yöntemlerinin yerini almaktadır [26].

Kontrollü salım yapan ilaç şekillerinin farkı, vücutta etken maddenin salım yerini ve hızını kontrol eden sistemler olmasıdır. Genellikle kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gerekir.

- Sabit etken madde düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için; önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etken madde salımı gerçekleştirebilmelidir.

- İlacın etkisini lokalize etmek için, kontrollü salım sağlayan sistemin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olmalıdır.
- Uygun taşıyıcıların kullanımı ile etken madde hedef bölgelere ulaştırılabilmelidir.

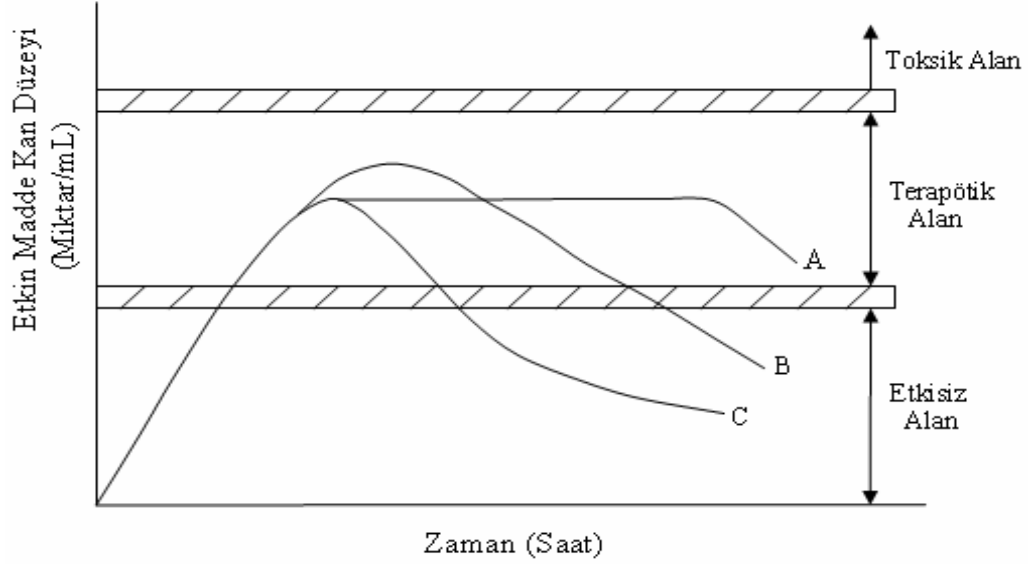
Bir ilacın kontrollü salım sağlayan bir sistem olduğunu söyleyebilmemiz için bu üç özellikten en az birini taşıması gerekmektedir.

### **1.6.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik ilaç Salım Sistemlerine Göre Avantajları**

-Kontrollü salım sistemlerinin vücudun istenilen bölgelerine hedeflendirilebilmesi; etkin madde tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilir.

-İlacın düşük dozda kullanılabilmesi; düşük dozlarda tedavi sağlanabilmesi dolayısıyla etkin maddenin yan ve toksik etkileri çok azalır veya tamamen ortadan kalkabilir.

-Etkin maddenin plazma düzeyinin belirlenen süre sabit kalması; her ilacın terapötik aralığı denilen, minimum ve maksimum kan derişimi aralığını tanımlayan bir aralık vardır. Çeşitli salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri Şekil 1.5.'te verilmiştir. Görüldüğü üzere ilaç maksimum kan derişiminin üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan derişiminin altında ise etkisiz kalmaktadır. Kan düzeyleri bu pencere içinde kaldığı sürece etkili bir tedavi söz konusudur. Kontrollü salım sistemlerinde etkin maddenin plazma düzeyi değişmediği için etkili bir tedavi sağlanmış olur [4].



**Şekil 1.5.** Kontrollü salım yapan (A) Uzatılmış etkili (B) Klasik salım yapan (C) salım sistemleri için Etkin madde kan düzeyi-Zaman eğrileri arasındaki farklılık

-İlaç dozlarının sayısı, sıklığı ve kan plazma düzeyindeki dalgalanmalar azalır; klasik ilaç şekilleri etkin maddeyi hemen salıveren sistemlerdir. Bu yüzden maksimum kan derişimine kısa sürede ulaşılır ve hemen plazma düzeyi düşmeye baslar. İlacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık sık alınması gerekir. Bu sebeple etkin maddenin kan derişimi toksik alana çıkabilir veya etkisiz alana düşebilir. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır. Böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur, plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi oldukça düşük dozla sağlanmış olur ve etkin maddenin kan düzeyindeki dalgalanmalar engellenmiş olur.

-Yarılanma ömrü kısa olan etkin maddenin parçalanmasının önlenmesi veya yarılanma ömrünün uzaması; kontrollü salım sistemlerinde etkin madde vücuda kapalı bir sistem içinde verilmektedir. Bu yüzden istenen hız ve düzeyde salım yaparlar ve ortam şartlarından etkilenmezler. Bu durum hastalar arası farklılıkları en aza indirir ve hasta uyumunu kolaylaştırır.

-Hastaların yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması; tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alınmasına gerek kalmaması hastaya ve hastaya bakan kişilere büyük kolaylıklar sağlar.

-Ekonomik avantajlar; kontrollü salım sistemlerinin kullanımı tedavinin kolay ve düzenli olmasını sağlar. Böylece sağlık hizmetleri daha ekonomik ve verimli olur.

-Uzun süreli kullanımlarda, etkin maddenin birikimini minimuma indirmektedir.

-Kontrollü salım sistemlerinin kullanılması etkin madde miktarının terapötik kan düzeyinde kalmasını sağladığı için hastada uzun süre ve uygun farmakolojik cevap sağlar.

-Önemli avantajlarından biride, etkin madde salımı kontrol altına alındığı için, yüksek derişimlerde mide-bağırsak mukozasını tahriş edebilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılmakta veya önlenmektedir.

## 1.6.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre

### Dezavantajları

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Ancak bu sistemlerin önemli avantajlarının yanı sıra bazı sakıncaları da vardır. Bunlar;

- Vücuda alındıktan sonra istenildiği zaman ilaç salımının durdurulamaması; sistemin imalatı sırasında veya başka bir sebeple yüzeyinde oluşabilecek çatlaklar v.b. nedenlerle hızlı salım olacağından madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilir.
- Doz seçimi limitlidir. Kırılamaz, toz haline getirilemez, suda çözünemez olduklarından belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç şeklinin diğer bazı konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi kişiye göre daha alt birimlerdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.
- İlacın hasta tarafından alınımının unutulmasıyla tedavinin etkisinin azalması, diğer ilaç şekillerinde olandan çok daha fazla olmaktadır.
- Beklenenden daha hızlı veya daha yavaş salım olması tedavinin istenilen şekilde gerçekleşmemesine sebep olabilir.
- Kontrollü salım sistemlerinin birçoğunun yapıtaşı olan polimerlerin ve bu polimerlerin parçalanma ürünlerinin toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk göstermeleri ihtimali de vardır.
- Polimer veya sistemin formülasyonu ve üretimi için gereken harcama diğer ilaç şekillerine göre pahalıdır.

### 1.6.3.Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerde aranan biyolojik özellikler şu şekilde özetlenebilir;

- Polimerin toksik olmaması
- Biyolojik çevreyle uyumu
- Kanserojen etki göstermemesi
- Temas ettiği dokulara zarar vermemesi

Kontrollü salım sistemlerinde polimerde aranan biyolojik özelliklerin yanı sıra mekanik ve fiziksel özellikleri de önem taşır. Bu özellikler;

- Polimerin şişme ve elastik özellikleri
- Yırtılma özelliği
- Çekme, sıkıştırma ve kopma direnci
- Geometrik özelliği

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler;

1. Suda çözünebilen
2. Biyolojik olarak parçalanabilen
3. Biyolojik olarak parçalanmayan

polimerler olarak üç ana grupta incelenebilir [4].

### **1.6.3.1. Suda Çözünebilen Polimerler:**

Polimer zinciri üzerinde  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-OH$  gibi fonksiyonel gruplar içeren polimerlerle hazırlanan salım sistemleri biyolojik sıvılarda çok kısa sürede çözünürler ve etkin madde salımı çok hızlı gerçekleşir. Suda çözünebilir polimerlerle hazırlanan salım sistemleri kimyasal parçalanmaya uğramadan hidratize olarak, iyonlaşarak veya proton alışverişi yaparak vücutta çözünürler. Bu tür polimerler gastrik sıvıya dayanıklıdır ve bu sebeple genellikle ilaç tabletlerinin yüzeyinin kaplanmasında kullanılmaktadırlar. Ayrıca diğer polimerlerle değişik oranlarda karıştırılarak karışımları hazırlanarak kontrollü salım yapan sistemlerde kullanılabilirler.

### **1.6.3.2. Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerler**

Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, biyolojik sıvılarla temas edince fiziksel ve kimyasal değişime uğramaktadırlar. Vücutta parçalanma süreleri suda çözünen polimerlere göre daha uzun olduğu için de etkin madde salımı uzun sürelerde gerçekleşmektedir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılan biyolojik olarak parçalanabilen polimerler şunlardır;

- Poli(laktik asit) (PLA) [27].
- Poli(glikolik asit) (PGA) [28].
- Poli( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL) [29].
- Poli(ortoester) (POE) [30].



- Poli(alkil-2-siyano akrilat) [4,31].
- Polianhidrit [32].

Bu polimerlerin dışında doğal poliamitler (kollajen, jelâtin v.b.) ve pektin, dekstran, kitosan gibi doğal polisakkaritlerde kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır [4]. Fakat doğal poliamitlerin mekanik özelliklerinin zayıf olması, aşınmanın enzimatik olması ve yığın aşınma görülmesi gibi sakıncaları nedeniyle sentetik poliamitler tercih edilmektedir.

Biyolojik olarak parçalanabilen doğal ve sentetik polimerlerin kontrollü salım yapan sistemlerde kullanılmalarının bazı avantaj ve dezavantajları vardır.

Doğal polimerlerin;

- Monodispers olmaları
- Biyolojik olarak parçalanma özelliklerinin iyi olması
- Metabolize edilebilmeleri
- Kararlılıkları
- Molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi
- Suda çözünürlüğü
- Etkin maddelerin yüksek yükleme kapasitesinde olması gibi avantajları vardır [33].

Ancak doğal polimerlerin saflaştırılmaları ve kullanımlarının sınırlı olması gibi eksiklikleri nedeniyle;

- Kolaylıkla sentezlenebilmeleri
- Hazırlama ve saklama süresince kararlı olmaları
- Çok miktarda üretimlerinin kolay ve ucuz olması

gibi üstünlükleri sentetik polimerlerin de geniş kullanım alanlarının olmasını sağlamaktadır.

### 1.6.3.3. Biyolojik Olarak Parçalanmayan Polimerler

Bu tür polimerler biyolojik ortamlarda kimyasal değişime uğramayan inert polimerler olarak bilinmektedirler. Hidrofil ve hidrofob yapıda olmalarına göre iki gruba ayrılırlar.

**Hidrofil polimerler:** Hidrojeller olarak bilinmektedirler. Hidrojeller suda çözünmezler fakat suda şişerler. Hidrojellerin özellikleri iyonik veya nötral yapılarına bağlıdır. İyonik hidrojellerin şişmesinde, yüklü polimer zincirleri ile serbest iyonlar arasındaki iyonik etkileşim rol oynar. İyonik hidrojeller, nötral hidrojellerden daha fazla şişerler.

Hidrojellerden etkin maddenin salımı hidrojelin şişme derecesine ve şişme derecesi ise jelin çapraz bağlanma oranına bağlıdır. Çapraz bağlanma oranındaki artış polimer zincirlerinin hareketini azaltırken, bu durum jelin şişmesini engeller. Bundan dolayı hidrojeldeki çapraz bağlanma miktarı ayarlanarak istenilen yüzdede şişebilen ve buna bağlı olarak salım oranı da ayarlanmış bir hidrojel elde edilebilmektedir [4].

Kontrollü salım yapan sistemlerde en sık kullanılan hidrojeller şunlardır;

- Poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA]
- Poli(vinil alkol) [PVA]
- Poli(N-vinil piroolidon) [PNVP]
- Poli(etilen glikol) [PEG]
- Poli(etilen oksit) [PEO]

Kontrollü salım sistemleri için hidrojeller içinde en çok çapraz bağlanmış PEG, PHEMA ve bunun N-vinil pirolidon, metakrilik asit ve metil metakrilat ile oluşturulan kopolimerleri kullanılmaktadır.

**Hidrofob polimerler:** Vücutta parçalanmayan bu polimerler suda çözünmez ve suda şişmezler. Hidrofob polimerler genellikle çapraz bağ taşımayan matriksler veya membranlar şeklinde kontrollü salımda kullanılırlar. Bu gruba başlıca örnekler; silikonlar ve poli (etilen-vinil asetat) kopolimeridir [4].

#### **1.6.4. Kontrollü Salım Yapan Sistem Çeşitleri ve Salım Mekanizmaları**

İlaç salım sistemleri hazırlanırken, etken maddeyi istenilen doku veya organa taşınması, öngörülen kan derişimine en kısa sürede ulaşarak, bu derişimi istenen süre boyunca kalması amaçlanmaktadır. Kontrollü salım yapan sistemler aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar; [4];

1. Salım hızı önceden programlanan ilaç taşıyıcı sistemler,
2. Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan taşıyıcı sistemler,
3. Kendi kendini kontrol eden ilaç taşıyıcı sistemler,
4. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler.

##### **1.6.4.1. Salım Hızı Önceden Programlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler**

Bu salım mekanizmasında genellikle bir membran veya matriksten etkin maddenin difüzyonu veya etkin maddenin çözünmesiyle salım hızı önceden programlanmaktadır.

**Membran Sistemler:** Bu sistemlerde etken madde, membrandan sistemi çevreleyen ortama difüzenir. Etken maddenin polimerik membrandan difüzyonu hız sınırlayıcı basamaktır ve etken madde salımı Fick difüzyon eşitliği ile tayin edilmektedir. Membran sistemlerden etken madde salımı sıfırıncı derece kinetikle sağlanmaktadır yani maddenin sistemden salımı süresince salım hızı sürekli sabittir, değişmez.

*Fick difüzyon yasası;* difüzyon 1855 yılında Fick tarafından bir yasa olarak ortaya konmuştur. Bu yasaya göre bir katının çözeltiliye geçme hızı olarak tanımlanan difüzyon aşağıdaki eşitlik ile ifade edilmektedir.

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

J : Birim zamanda, birim yüzeyden dikey olarak geçen çözülmüş etkin madde miktarı (akı) ( $\text{g.cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ )

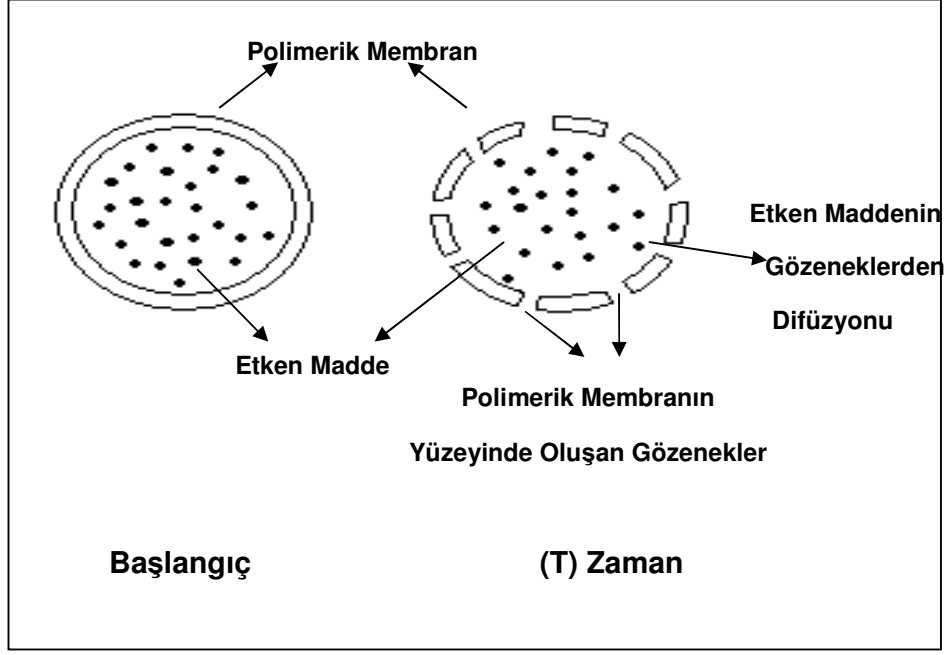
D : Etken maddenin membrandan difüzyon katsayısı ( $\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$ )

$dC/dx$  : Belirli mesafeler arasındaki derişim değişimi

C : Etken madde derişimi

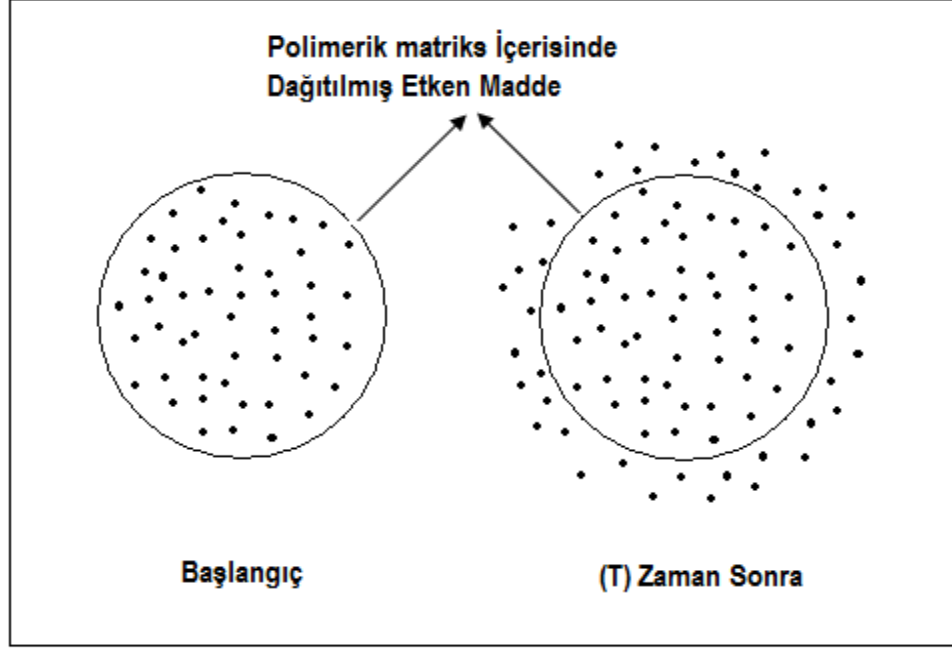
X : Geçiş mesafesi

Bu yasada, sistemin sadece moleküler hareketi içerdęi, sıcaklığın sabit ve difüzyonun tek yönde olduğu, katı madde etrafındaki doymuş bir sıvı çemberinde difüzyon yeteneğinin çözünme hızını yönettiği kabul edilmektedir [34]. Bir difüzyon kontrollü membran sisteminin şematize hali Şekil 1.6 'da verilmiştir.



**Şekil 1.6.** Difüzyon kontrollü membran sisteminde etken madde difüzyonu

**Matriks Sistemler:** Bu sistemlerde etkin madde, bir polimer içinde çözülmüş ya da partiküller şekilde dağılmıştır. Etkin madde başlangıçta polimer matriksin yüzey kısımlarından salınırken, sonrasında matriksin daha iç kısımlarından salınmaktadır. Bu nedenle, bu sistemlerde maddenin salımında, difüzlenirken aynı madde moleküllerinin aldığı mesafeler birbirinden farklı olduğundan salım sıfırıncı derece kinetiğe uymaz. Bir difüzyon kontrollü matriks sisteminin şematize hali Şekil 1.7'de verilmiştir.



**Şekil 1.7.** Difüzyon kontrollü matris sistemden etken maddenin difüzyonu

### 1.5.5. Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Taşıyıcı Sistemler

İlacın taşınmasının fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal işlemlerle aktive edilerek etkin madde salımının sağlandığı sistemlerdir. Verilen enerji ile salım hızı kontrol edilebilir. Bu sistemler şu şekilde aktive edilir.

1. Kimyasal aktivasyon; pH ve iyonizasyon ile sağlanır.
2. Fiziksel aktivasyon; ozmotik basınç, hidrodinamik basınç, buhar basıncı, mekanik, manyetik veya hidrasyon ile sağlanır.
3. Biyokimyasal aktivasyon; enzimle veya biyokimyasal yöntem ile sağlanır.

Şişme kontrollü salım sistemlerinde polimerin şişme durumu ve polimer içindeki çözünme ortamı derişimi etken maddelerin salım davranışlarını kontrol etmektedir [35].

Şişme kontrollü sistemlerde etken madde polimerik matriks içinde çözülmüş ya da dağıtılmış şekilde bulunur. Etken maddenin şişme kontrollü salımı, polimerin kauçuğumsu geçişlerini ve bu geçişle birlikte şişmelerini kullanarak sağlanmaktadır. Katı fazda etken maddenin difüzyonu yoktur, ancak çözünme ortamında çözücünün matriks içine girmesi ile polimer şişmektedir. Şişen polimer, kauçuk benzeri yapısı nedeniyle etken maddenin dışarıya difüzyonuna imkân sağlamaktadır. Şişmenin dengeye geldiği durumlarda kauçuk benzeri sistemlerde difüzyon Fick yasasına uymaktadır, ancak şişmenin dengede olmadığı durumlarda yani polimer şişmeye devam ettiğinde Fick yasasından sapmalar olmaktadır.

Şişme kontrollü sistemlerde yaygın olarak kullanılan hidrojeller poli(hidroksietil metakrilat), poli(vinil alkol), poli(etilen vinil alkol) v.b.'dir. Hidrofilik polimerler olarak selüloz türevleri (hidroksipropil metil selüloz, karboksimetil selüloz v.b.) ve aljinat, kitosan, pektin, agar gibi doğal polimerler kullanılmaktadır [1,4].

#### **1.6.6. Kontrollü Salım Sisteminin Kinetiği ve Salım Mekanizmasının Belirlenmesi**

Kontrollü salım yapan bir sistemde etken maddenin salım mekanizmasının hücre içi veya hücre dışında bir yöntemle belirlenmesi gerekmektedir. Hücre dışı çözünme hızı testleri, kontrollü salım yapan sistemlerin tasarlanması, değerlendirilmesi ve kontrolü için önemli bir yöntemdir. Ayrıca çözünme hızının ölçümü etken maddenin fizyolojik yararlılığını belirleyen bir göstergedir. Çözünme testleri, sistemin hücre içi performansının önceden tayin edilmesi açısından önemli

bir uygulamadır. Sonuçta hücre dışı çözünme testleri daha etkili ve terapötik açıdan düzgün dozaj şekilleri için gerekli bilgiyi sağlamaktadır [34].

Çözünme hızının kontrol edilebilmesi ve değerlendirilmesinde birçok teori bulunmaktadır. Etken madde salım mekanizmalarının yorumlanması için çözünme hızı verilerine çeşitli matematiksel modeller uygulanmaktadır.

*Sıfırıncı derece kinetik:* Matematiksel olarak sıfırıncı dereceden hız ifadesi aşağıdaki eşitlikle verilmektedir.

$$-\frac{dC}{dt} = k_0$$

Bu ifadenin integrali alındığı zaman;

$$C_t = C_0 - k_0 t$$

Eşitliği elde edilir.

$C_t$ : t süre sonunda çözünmeden kalan etken madde miktarı

$C_0$ : başlangıçtaki etken madde miktarı

$k_0$ : sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

Sıfırıncı derece kinetikte, t'ye karşı C değerleri grafiğe geçirildiğinde eğimi  $k_0$  olan bir doğru elde edilir. Bu salım kinetiğine göre her bir zaman aralığında çözülmeye geçen etken madde miktarı sabittir. Salım hızının ayarlanmaya çalışıldığı pek çok kontrollü salım yapan dozaj formları için bu türde salım kinetiğine uymaları istenmektedir.



*Birinci derece kinetik:* Bu kinetiğe göre hız ifadesi şu şekilde verilmektedir.

$$-\frac{dC}{dt} = kC$$

Bu ifadenin integrali alındığı zaman aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir.

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t$$

$C_t$ : t süre sonunda çözünmeden kalan etken madde miktarı

$C_0$ : başlangıçtaki etken madde miktarı

$k_1$ : birinci derece çözünme hız sabiti

$\ln C$  değerleri t'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi  $k_1$  olan bir doğru elde edilir. Bu salım kinetiğine göre zamana karşı çözeltiye geçen etken madde miktarı üssel olarak azalmaktadır. Klasik ilaç şekillerinin çoğu ve uzatılmış etkili salım yapan sistemler bu tür salım kinetiğine uymaktadırlar [33,34].

*Peppas eşitliği:* İlacın salımı gerçekleşmeden önce etken madde polimer içerisinde dağıtılmış ya da çözünmüş olarak bulunmaktadır. İlaç katı polimerden dışarı difüzenemez. Ancak çözücü molekülleri polimerik matrikse girince polimer şişer ve şişen polimer ilacın difüzyonuna izin verir [35].

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan ilaç salımı Peppas tarafından deneysel olarak aşağıdaki şekilde ifade edilmiştir [35];

$$M_t / M_\infty = k t^n$$

Eşitliğin logaritmik şekli ise;

$$\log (M_t / M_\infty) = \log k + n \log t$$

$M_t$ : t zamanında salınan etkin madde miktarı

$M_\infty$ :  $\infty$  zamanda salınacak etkin madde miktarı

k: salım hız sabiti

n: salım mekanizmasını belirleyen difüzyonal sabit

Bu eşitlik salım mekanizması göz önüne alınmaksızın tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etkin madde salımını tanımlamaktadır. Ayrıca yine bu eşitlik etkin madde salımının %60'lık ilk kesri için geçerlidir [36]. Eşitliklerden görüldüğü üzere  $n=1$  olması durumunda ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfırıncı derece kinetiğe uygundur. Çizelge 1.1.'de n sabitinin ince polimerik film sistemleri için alabileceği değerler ve bunlarla ilgili salım mekanizmaları gösterilmiştir [35].

*Higuchi Eşitliği*: Bu kinetiğe göre hız ifadesi şu şekilde verilmektedir

$$Q_t = k_{HT} t^{1/2}$$

$Q_t$  : t zamanında salınan etkin madde miktarı

$k_H$  : Higuchi hız sabiti

$Q_t$  değerleri  $t^{1/2}$ 'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi  $k_H$  olan bir doğru elde edilir. Bu salım kinetiğine göre zamana karşı çözeltiliye geçen etken madde miktarı artmaktadır [37].

**Çizelge 1.1.** İnce polimerik film sistemleri için salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit (n) değerleri

n değeri	İlaç taşınma mekanizması	Zamanın fonksiyonu olarak hız ( $dM_t / dt$ )
0,5	Fick difüzyonu (durum I)	$t_{0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	Fick difüzyon yasasına uymayan (anormal geçiş)	$t_{n-1}$
1,0	Durum II (taşınma)	Zamandan bağımsız (sıfır derece)
$n > 1,0$	Özel durum II	$t_{n-1}$

### 1.7. Mikroküreler

Çapları birkaç  $\mu\text{m}$ ' den birkaç  $\text{mm}$ ' ye kadar değişen, katı, küresel partiküler şeklinde kontrollü salım sağlayan, etken maddenin içlerinde partiküler şekilde dağıldığı ilaç taşıyıcı sistemlerdir [4]. Mikrokürelerde istenen başlıca özellikler şunlardır. Etkin maddeyi kontrollü olarak salması, etkin maddenin yapısını ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddeyi hedef organ, doku veya hücrelere taşınması, hedef bölgeye varana kadar etkin madde salımı yapmaması, hücre içi ve

hücre dışı şartlara dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması, biyolojik olarak parçalanabilmesi, parçalanma ürünlerinin toksik olmaması ve biyolojik olarak uyumlu olmasıdır [4].

Bu mikro taşıyıcıların uygulama alanları oldukça geniştir. Mikro taşıyıcıların kullanım amacına göre; boyut ve boy dağılımı, yoğunluğu, yüzey veya yığın yapısı, gözenekliliği ve biyouyumluluğu uygulama alanı seçiminde önemli ölçütlerdir.

### 1.7.1. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler

Mikrokürelerin hazırlanmasında doğal veya sentetik polimerler kullanılır. Doğal polimerler için aminopolisakkaritler, proteinler, karbonhidratlar, lipitler; sentetik polimerler içinse biyolojik olarak parçalanmayan ve parçalanmayan polimerler sayılabilir. Mikrokürelerin hazırlanmasında çok sık kullanılan doğal veya sentetik polimerler;

**Çizelge 1.2.** Mikrokürelerin hazırlanmasında çok sık kullanılan doğal veya sentetik polimerler

<b>Doğal Polimerler</b>	<b>Sentetik Polimerler</b>
Karboksümetil selüloz Aljinat Kitosan Jelatin Gellan Gum Gum Arabik Nişasta Dekstran Kollajen	Poliakrilamid Polivinilalkol Polietilen Polistiren Polivinil piroolidon Poliakrilik asit Polihidroksietil metakrilat Poliüretan Poliester

## **1.7.2. Mikrokürelerin Karakterizasyonu**

Mikrokürelerin karakterizasyonunda büyüklükleri, yüzey özellikleri, yüklenen madde miktarı, mikroküre verimi, etkin madde salımı, biyolojik uyumu, toksisitesi ve sterilizasyonu incelenir.

### **1.7.2.1. Büyüklük ve Yüzey Özellikleri**

Işık ve elektron mikroskopları, ışık dağılımı ve foton korelasyon spektroskopisi yöntemleriyle mikrokürelerin büyüklükleri saptanır. Mikrokürelerin yüzey özellikleri (gözenekleri, yüzeyindeki etkin madde kristalleri, şekli, iç yapısı) ışık ve elektron mikroskobu ile incelenebilir. Polimer matriks içinde etkin maddenin fiziksel durumu ışık ve elektron mikroskobu, termal analiz ve x-ışını kristaloğrafisi ile incelenir [4].

### **1.7.2.2. Yüklenen Etkin Madde Miktarı**

Mikroküre hazırlanması sırasında doğal ve sentetik kaynaklı polimerler kullanılarak elde edilen mikrokürelerde hapsedilen etkin maddenin miktarında kullanılan polimerlerin ve etkin maddelerin çözünürlükleri, kullanılan çözücüler ve uygulanan yöntemin etkisi bulunmaktadır [4].

### **1.7.2.3. Etkin Maddenin Salımı**

Mikrokürelerden etkin madde salımı inkübasyon yöntemi ya da dinamik diyaliz yöntemi ile incelenebilir. İnkübasyon yönteminde, çözünme ortamında

dağılan mikrokürelerden belirli zaman aralıklarında örnekler alınarak etkin madde miktarı zamanın fonksiyonu olarak belirlenir. Dinamik diyaliz yönteminde ise, mikroküre süspansiyonu diyaliz hücresine yerleştirilir, çözünme ortamına daldırılır ve salım deneyi yapılır. Mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler Çizelge 1.3’de görülmektedir [4].

**Çizelge 1.3.** Mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler

<b>Etkin Maddenin</b>	<b>Polimerin</b>	<b>Mikrokürenin</b>	<b>Çözünme Ortamının</b>
Molekül kütlesi	Molekül ağırlığı	Hazırlama yöntemi	Ph
Çözünürlüğü	Kristal yapısı	Partikül büyüklüğü	Sıcaklık
Partikül büyüklüğü	Biyoparçalanırlığı	Etkin madde miktarı	Karıştırma hızı
Mikroküredeki yerleşimi		Yüzey özellikleri	Emülgatör varlığı
Polimerle etkileşimi		Çapraz bağlayıcı derişimi	Enzim varlığı
		Çapraz bağlanma süresi	

#### **1.7.2.4. Biyolojik Uyum ve Toksikite**

Hazırlanan mikrokürelerin biyolojik olarak uyumlu olup olmadığı kas içinde doku yanıtı, tavşan korneasının yanıtı gibi testlerle incelenebilir [4].

#### **1.7.2.5. Saklama ve Sterilizasyon**

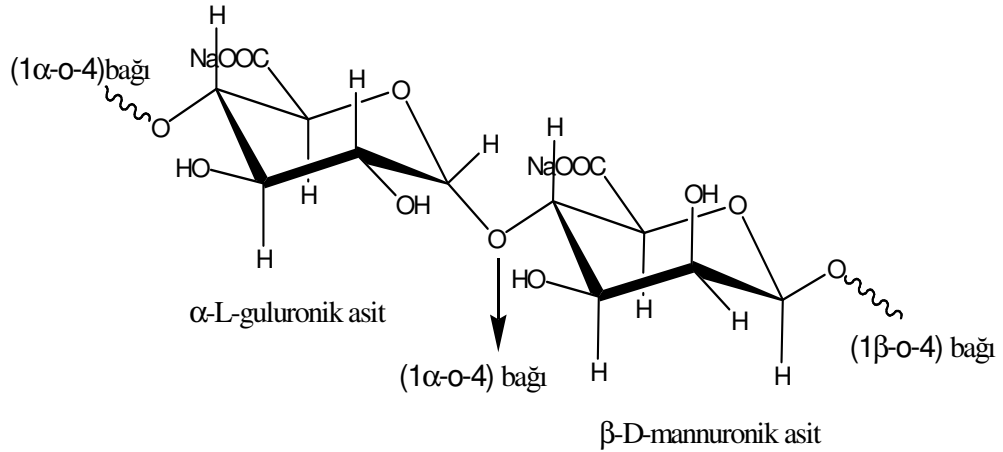
Mikroküreler kurutulduktan sonra, otoklavda ya da  $\gamma$ -radyasyonuyla sterilize edilebilir. Radyasyon ile sterilizasyonun polimerin yapısını etkilediği

yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle de polimerlerin (doğal ya da sentetik) molekül kütlelerini değiştirdiği ve buna bağlı olarak salım profillerinin değiştiği gözlenmiştir.

Bu sakıncaları gidermek için mikrokürelerin steril şartlarda hazırlanması tercih edilmelidir [4].

### 1.8. Sodyum Aljinat (NaAlg)

Aljinat, kahverengi su yosunlarından ekstraksiyonla elde edilen bir polisakkarittir (PAL,2009). Aljinat  $\alpha$ -L-guluronik asit (G) ve  $\beta$ -D-mannuronik asitin kopolimerinden oluşur. Bloklar değişik boyutlardadır ve hem birbirini izleyen G ve M kısımlarından hem de rasgele bloklardan oluşabilir. Yetiştirme koşullarına, yosunun kaynaklarına bağlı olarak G ve M oranı değişebilmektedir.



Şekil 1.8. NaAlg'in yapısı

Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki Çizelge 1.4.'de verilmektedir [38].

**Çizelge 1.4.** Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi

Aljinat Tipi	Molekül Kütlesi	Polimerleşme Derecesi
Düşük viskoziteli aljinat	12000-80000	60-400
Orta viskoziteli aljinat	80000-120000	400-600
Yüksek viskoziteli aljinat	120000-190000	600-1000

Aljinatın, yenilenebilir, biyolojik olarak parçalanabilir, biyolojik olarak uyumlu, bitkisel oluşu ve hayvan kökenli olmaması gibi yararlı özellikleri vardır. Bilinen bütün araştırmalara göre vücut için zararsızdır, oral yolla verildiği zaman vücutta birikim yapmaz ve herhangi bir toksik veya iltihap oluşturucu yan etkiye sebep olmaz. Bununla birlikte enzimlere karşı dayanıksızdır ve bu istenmeyen özelliği aljinatın bazı endüstriyel alanlardaki uygulamalarını sınırlayan yönünü oluşturmaktadır [39-41].

### **1.8.1. Sodyum Aljinat'ın Kullanım Alanları**

Aljinik asit ve tuzlarının, yiyecek ve içecek endüstrisi, eczacılık sektörü, tıp alanında, tekstil ve kâğıt sanayinde, tarımda ve kozmetik alanında yaygın bir kullanımı vardır [34,39,42-44].

*Tıp Alanında Kullanılışı:* Kalsiyum aljinatın cerrahi malzemelerde pıhtılaştırıcı (hemostatik) özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. Ayrıca antiasit özelliğe sahiptir.

*Diş Hekimliğinde Kullanılışı:* Diş tedavisinde dolgu maddesi olarak potasyum aljinat ve trietanolamin aljinattan yararlanılmaktadır.



*Eczacılıkta kullanılışı:* Aljinik asit ve tuzları farmasötik teknoloji alanında oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir.

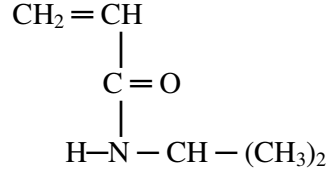
*Gıda Endüstrisinde kullanılışı:* dondurma, şerbet, salça, marmelat, reçel, şekerleme, salata sosu, peynir, margarin, puding ve kremalarda kıvam verici, dispersiyon ajanı ve stabilizatör olarak kullanılmaktadır

*Tekstil ve kağıt sanayinde kullanılışı;* baskı ve boyamada boyaların akış özelliklerini kontrol etmek için kullanılır [45]

### **1.9. N-İzopropilakrilamid (NIPAAm)**

Akıllı molekül olarak adlandırılan moleküller çevreye duyarlı olup, çevreden gelen herhangi bir uyarıya (elektrik, ısı, ışık) karşı tepki gösteren moleküllerdir. Özellikle polimerik yapıdaki doğal ve sentetik büyük moleküllerde bu duyarlılık görülür. Örnek olarak sıcaklık duyarlı, yani termosensitif polimerler bu sınıfın en önemli örnekleridir [1]. NIPAAm olarak kısaltılan N-izopropilakrilamid sıcaklık duyarlı bir polimerdir. Bulanıklaşma noktası (LCST) altında hidrofilik ve suda çözünür, üstünde hidrofobik ve suda çözünmez. Bu LCST 31-32°C'dir. Bu özelliği NIPAAm'a çok üstün özellik kazandırır [14]. Monopolimerler ya da kopolimerler çapraz bağlayıcılar ve başlatıcılar kullanarak mikro ve nano küreler hazırlanabilir [1]. PNIPAAm'ın LCST değeri vücut sıcaklığına yakın olduğundan ve bu değer çeşitli polimerlerle ayarlanabildiğinden biyomedikal uygulamaları yaygındır. PNIPAAm'ın hidrojel, biyokonjugant ve polimerik misel şeklinde ilaç taşıyıcı olarak kullanıldığı yazılmaktadır. N-İzopropilakrilamid DNA, RNA ve

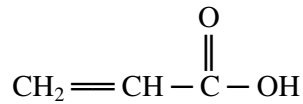
proteinler gibi biyo moleküllerin ayrılması ve saflaştırılması, çeşitli enzimlerin tutuklanmasında da kullanılmaktadır [13,14].



**Şekil 1.9.** N-izopropilakrilamid'in yapısı

### 1.10. Akrilik Asit (AA)

Akrilik asit oda sıcaklığında renksiz ve kokulu bir sıvıdır. Su ve birçok organik çözücü ile karışabilir. Akrilik asit ısıya, ışığa veya metallerle maruz bırakıldığında çok kolay polimerleşir. Bu yüzden kuvvetli bir ekzotermik polimerleşmeden korunmak için ticari akrilik asit içerisine polimerleşme inhibitörü eklenir. Akrilik asitin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri aşağıda sunulmuştur [16].



**Şekil 1.10.** Akrilik asit'in yapısı

Molekül kütlesi (g/mol) 72,0

Donma noktası (°C) 13,5

Yoğunluk (g/mL) 1,045 (25,0 °C )

Normal kaynama noktası (°C) 141,0

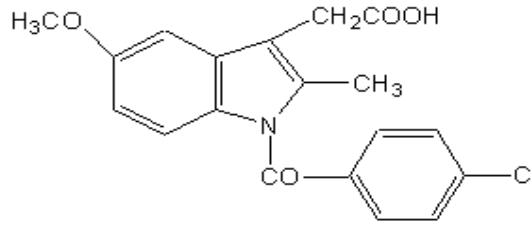
Refraktif indeksi 1,4185 (25,0 °C )

Kinematik viskozitesi (cks) 1,1 (25,0 °C)

Kolayca polimerleşmesi ve hidrofilik özelliklerinden dolayı pek çok uygulama alanına sahiptir [1]. Akrilik asitin kullanım alanlarına; tekstil materyallerinin modifiye edilmesinde, plastiklerde, kâğıt imalatında, dış cephe boyalarında, zemin cilalarında, zemin ve duvar kaplamalarında, otomobil, araç-gereç ve mobilya verniklemede, eczacılıkta kontrollü ilaç salım sistemlerindeki gibi örnekler verilebilir [16].

### 1.11. İndometasin (İND)

İndometasinin kimyasal adı 1-(p-kloro benzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetik asittir ve yapısı Şekil 1.11’de verilmiştir.



Şekil 1.11. İndometasinin yapısı

İndometasin açık sarı renkte, kokusuz, kristal halinde bir tozdur. Üç çeşit (a, b, g) morfolojik kristal yapıya sahiptir. Molekül kütlesi 357 g/mol olup, kristal yapılarının erime noktaları 158-162 °C aralığındadır [46]. İndometasin analjezik ve antipretik özellikleri için kullanılan steroid yapıda olmayan, antienflamatuvar bir ilaçtır. İndometasin genellikle ağız yoluyla alınarak kullanılır. Sindirim kanalında hızla emilir ve maksimum kan plazması düzeyine 2 saatte ulaşır. Özellikle gastrointestinal kanaldaki bölgesel iritasyon etkileri uzun süreli kullanımını sınırlayan yönüdür [47,48].

#### **1.11.1. İndometasin ile İlgili Çalışmalar**

Shi ve arkadaşları indometasinin kalsiyum ile çapraz bağlanmış aljinat-poli(N-izopropilakrilamid) kürelerini elde etmişlerdir. İndometasin salımını pH 2,1 ve 7,4 incelemişlerdir. İndometasin salımına sıcaklığın, pH'nın ve poli(N-izopropilakrilamid) miktarının etkisini çalışmışlardır. Sıcaklığın, pH değerinin ve poli(N-izopropilakrilamid) miktarının artmasıyla indometasin salımının arttığını bulmuşlardır [49]. Işıklan ve arkadaşları sodyum aljinat ve vinil pirolidon aşılansız sodyum aljinat kürelerinden İndometasinin salımını çalışmışlar pH 1,2 HCl çözeltisinde salımın neredeyse hiç olmadığını, pH 7,4 fosfat tamponunda salımın arttığını bulmuşlardır [26].

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Kimyasal Maddeler

Sodyum aljinat (%2'lik çözeltisinin, 25°C'deki viskozitesi 3500 cps) ve indometasin, N-izopropilakrilamid, N,N,N',N'-tetrametilendiamin Sigma firmasından temin edildi.

Seryum amonyum nitrat Fluka firmasından temin edildi

Gluteraldehit ( $\text{HOC}(\text{CH}_2)_3\text{COH}$ ) %25 (v/v) sulu çözeltisi, azobisisobütironitril, akrilik asit, disodyum monohidrojen fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), monosodyum dihidrojen fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), hidroklorik asit, etanol, metanol, fenolftalein, sodyum hidroksit ve aseton Merck A.G. firmasından temin edilmiştir. AIBN asetondan kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır. Diğer bütün kimyasallar alındığı şekliyle kullanılmıştır.

### 2.2. Cihazlar

**Mikrodalga Fırın:** NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin eldesinde, Milestone markalı, Stars model mikrodalga fırın kullanılmıştır.

**FTIR spektrofotometresi:** : NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'in infrared spektrumları Bruker Vertex 70v marka FTIR spektrometresi kullanılarak Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuarında

alınmıştır.

**Element Analizi:** Elde edilen NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerinin C-, H-, N- miktarlarını tayini için element analizi Elementar vario marka MICRO CUBE cihaz ile Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.

**TGA:** NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin, PNIPAAm ve PNIPAAm/pAA homopolimerlerinin termal dayanıklılığını TA marka TGA Q 500 cihaz ile Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

**Peristaltik Pompa:** Kürelerin hazırlanmasında Masterflex marka peristaltik pompa 2 mL/saat akış hızında kullanılmıştır.

**UV spektrofotometresi:** Hazırlanan kürelerden indomethasinin tutuklanma verimi (TV) ve salım çalışmasında salınan madde miktarı Pharmacia Biotech Ultrospec 2000 marka UV/ Visible spektrofotometre kullanılarak ilacın maksimum absorpsiyon verdiği 265 nm dalga boyundaki absorpsiyon şiddetinden ve kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak hesaplanmıştır. LCST ölçümleri Perkin Elmer Lambda 35 marka UV spektrofotometresi kullanılarak 191 nm dalga boyunda absorpsiyon şiddetinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

**Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):** Hazırlanan kürelerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) fotoğrafları JSM 5600 marka taramalı mikroskop ile alınmıştır.

**Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC):** NaAlg-aşı-PNIPAAm, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin ilaç yüklü kürelerinin DSC

termogramları TA marka DSC Q 2000 cihazı ile diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak elde edilmiştir.

Yukarıdaki temel cihazların yanı sıra şu cihazlarda kullanılmıştır;

- Çalkalamalı su banyosu (Medline BS-21)
- Isıtmalı su banyosu (Nüve SI 402)
- Manyetik karıştırıcı (Corning PC-420)
- Dijital mikrometre (Mitutoyo IP.65)
- pH metre (Hanna instruments HI 221)
- Vakum Etüvü (VacuCell VUS-B2V)
- Analitik terazi (Pioneer PA214C)

### **2.3. Mikrodalga Fırında Kopolimerinin Sentezi**

Aşılama işlemi azot gazı atmosferinde, 250 mL'lik üç boyunlu balonda, mikrodalga fırında gerçekleştirilmiştir. %1'lik (m/v) NaAlg çözeltisi saf su içerisinde, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak elde edildi. Aşılama yüzdesi farklı altı kopolimer elde edildi. İlk aşı için çözeltiliye gerekli miktarda PNIPAAm ilave edildi ve 25 °C'de 30 dakika süreyle 500 wattta azot gazı geçirildi. Daha sonra karışıma 10 mL saf suda çözülmüş pH'sı 6,8'e ayarlanan CAN başlatıcısı ilave edilerek toplam çözelti hacmi saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Tepkime süresince ortamdan sürekli azot gazı ve mikrodalga ışınları geçirilmeye devam edildi. Aşılama tepkimesi bir saat süreyle gerçekleştirildi. İkinci aşıya ayrıca başlatıcı hacmi aynı kalmak koşuluyla 0,12 mL hızlandırıcı TEMED ilave edildi. Dördüncü aşının aşılama sıcaklığı 70 °C ve başlatıcısı AIBN olarak değiştirildi.

Beşinci aşı için çözeltiye gerekli miktarda PNIPAAm ve AA ilave edildi ve 25 °C’de 30 dakika süreyle azot gazı geçirildi. Daha sonra karışıma 10 mL saf suda çözülmüş pH’sı 6,8’e ayarlanan CAN başlatıcısı ilave edilerek toplam çözelti hacmi saf su ile 100 mL’ye tamamlandı. Tepkime süresince ortamdaki sürekli azot gazı ve mikrodalga ışınları geçirilmeye devam edildi. Altıncı aşya ayrıca başlatıcı hacmi sabit kalmak koşuluyla 0,12 mL hızlandırıcı TEMED ilave edildi. Yedinci aşının aşılama sıcaklığı 70 °C ve başlatıcısı AIBN olarak değiştirildi.

Başlatıcı ilavesinden sonra bütün aşlar için bir saat süreyle ortamdaki sürekli azot gazı ve mikrodalga ışınları geçirilmeye devam edildi. Aşılama sonunda elde edilen kopolimerler soğuk asetonunda çöktürüldü. Geri soğutucuda 48 saat metanolla yıkanarak homopolimeri uzaklaştırıldı. Kopolimerler vakum etüvünde 40 °C’de sabit tartıma gelene kadar kurutuldu. Aşı kopolimerizasyon koşulları; tepkime süresi 60 dakika, tepkime sıcaklığı (25, 70 °C), başlatıcı derişimleri  $4,2 \times 10^{-3} M$ , NIPAAm derişimi 0,2 M ve NaAlg yüzdesi %1’dir. % Aşılama ve % aşılama verimi aşağıdaki eşitlikler yardımıyla hesaplandı. Kopolimerlerdeki NIPAAm miktarı element analizi ile azot miktarı temel alınarak hesaplandı.

$$\% \text{Aşılama Yüzdesi} = \frac{\%N}{14} \times M$$

$$\% \text{Aşılama Verimi} = \frac{(W_2 - W_1)}{(W_2 - W_1) + W_3} \times 100$$

M = N-İzopropilakrilamid moleköl kütlesi (111 g/mol)

W<sub>1</sub> = Başlangıçtaki NaAlg kütlesi (g)

W<sub>2</sub> = Aşılammış NaAlg kütlesi (g)

W<sub>3</sub> = Homopolimer kütlesi (g)



Kopolimerlerdeki akrilik asit miktarı titrasyon yöntemi ile hesaplandı [50].

$$\text{Akrilik asit (\%)} = \frac{(V_0 - V_1) \times 10^{-3} \times C \times M}{W - (V_0 - V_1) \times 10^{-3} \times C \times M} \times 100$$

Akrilik asit (%) = Aşılama yüzdesi

$V_0$  = Saf polimer (NaAlg) için kullanılan NaOH miktarı (mL)

$V_1$  = Aşılanan kopolimer (NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA) için kullanılan NaOH miktarı (mL)

$C$  = HCl'in molar konsantrasyonu (mol/L)

$M$  = Aşılanan asitin (Akrilik asit) molekül ağırlığı

$W$  = Numunenin ağırlığı (g)

#### 2.4. Viskozite Ölçümleri

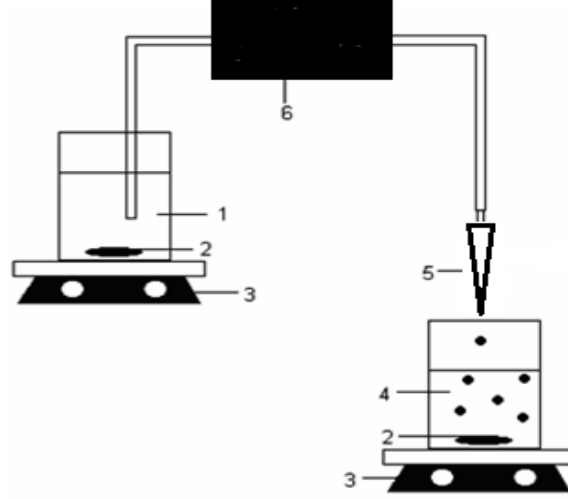
Aşı kopolimer çözeltisinin viskozite ölçümleri 25 °C su banyosunda, Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak, 0,2 M NaCl çözeltisi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Polimer çözeltisinin limit viskozite değerleri  $\ln(\eta_{rel}/c)$  değerlerinin derişime ( $c$ ) karşı çizilen grafiklerinin kesim noktasından hesaplanmıştır. Burada ( $c$ ) derişim değerleri g/dL biriminden alınmıştır. Limit viskozite değerlerinden yararlanılarak aşı kopolimerin viskozite molekül kütlesi ( $M_v$ ) Mark Houwink-Sakurada eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır [20];

$$[\eta] = K(M_v)^a$$

K ve  $\alpha$  Mark Houwink-Sakurada sabitleridir ve değerleri literatürden sırasıyla NaAlg için  $7,97 \times 10^{-5}$  dL/g ve 1,0 olarak alınmıştır [51]. Aşı kopolimerin viskozite ortalama moleköl kütle hesaplanırken, aşılama ile K ve  $\alpha$  sabitlerinin değişmeden kaldığı varsayılmıştır.

## 2.5. İndometasin Yüklü Kürelerin Hazırlanması:

Aşılanmış NaAlg'in ilaç yüklü ve boş küreleri sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. Kürelerin hazırlanma yöntemi şematik olarak Şekil 2.1'de verilmiştir. Kullanılacak polimerler NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA saf suda çözülerek hazırlanmıştır. Elde edilen aş kopolimerlerde bütün aşılama yüzdeleri ile çalışılmış, aşılama yüzdesi en uygun aş kopolimerleri (NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub>) seçilmiştir. Çeşitli ilaç/polimer oranlarında indometasin içeren 25 mL NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub> çözeltileri 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Elde edilen homojen karışım bir peristaltik pompa yardımıyla damlatma kapilerinden, 2-4 (viskozitesine göre) cm yükseklikten, değişik miktarlarda GA ve HCl içeren 50 mL çapraz bağlama çözeltisi (sıcaklığı  $28 \pm 1^\circ\text{C}$ ) içerisine damlatılmıştır.



- 1) Polimer-İlaç çözeltisi, 2) Karıştırıcı balık, 3) Manyetik karıştırıcı, 4) Çapraz bağlama çözeltisi, 5) Damlatma kapileri, 6) Peristaltik pompa

**Şekil 2.1.** Kürelerin hazırlanma sisteminin şematik gösterimi

**Çizelge 2.1.** NaAlg-aşı-PNIPAAm'ın indometasin yüklü kürelerinin hazırlama koşulları

<b>Kod</b>	<b>Polimer</b>	<b>Polimer derişimi (%)</b>	<b>% GA(v/v) + % HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>	<b>i/p oran (m/m)</b>
A <sub>0</sub>	NaAlg	2,5	15	15	1/2
A <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15	1/8
A <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15	1/4
A <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15	1/2
A <sub>4</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15	1/1
A <sub>5</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2	1+1	15	1/2
A <sub>6</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	3	1+1	15	1/2
A <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15	1/2
A <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15	1/2
B <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+0,5	15	1/2
B <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1,5	15	1/2
C <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	0,5+1	15	1/2
C <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1,5+1	15	1/2
D <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	60	1/2
D <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	30	1/2
D <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	5	1/2

**Çizelge 2.2.** NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'nın indometasin yüklü kürelerin hazırlama koşulları

<b>Kod</b>	<b>Polimer</b>	<b>Polimer derişimi (%)</b>	<b>%GA(v/v) + %HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>	<b>i/p oranı (m/m)</b>
E <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15	1/8
E <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15	1/4
E <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15	1/2
E <sub>4</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15	1/1
E <sub>5</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	1,5	1+1	15	1/2
E <sub>6</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2	1+1	15	1/2
E <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15	1/2
E <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15	1/2
F <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+0,5	15	1/2
F <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1,5	15	½
G <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	0,5+1	15	1/2
G <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1,5+1	15	1/2
H <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	60	1/2
H <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	30	1/2
H <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	5	1/2

Oluşan kürelerin çapraz bağlama çözeltisi ile sürekli temasını sağlamak için çözelti manyetik karıştırıcı ile 100 devir/dakika hızda karıştırılmıştır. Ayrıca çözeltinin iğneden düzenli bir şekilde damlamasına ve üst üste damlamamasına dikkat edilmiştir. Karışımın son damlasının düşmesinden sonra küreler çapraz bağlama çözeltisi içinde 15 dakika olgunlaştırılmıştır. Bu süreç sonunda oluşan küreler çapraz bağlama çözeltisinden süzülerek ayrılmış ve her seferinde 100 mL saf su ile 4 kez yıkanmıştır. Elde edilen küreler ilk olarak 24 saat oda sıcaklığında daha sonra sabit tartıma gelene kadar etüvde 40 °C'de kurutulmuştur. Şişme miktarları

belirlemede kullanılacak ilaç yüklü olmayan boş küreler benzer şekilde hazırlanmıştır.

**Çizelge 2.3.** NaAlg-aşı-PNIPAAm'ın boş kürelerinin hazırlanma koşulları

<b>Kod</b>	<b>Polimer</b>	<b>Polimer derişimi (%)</b>	<b>%GA(v/v) + %HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>
A <sub>0</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15
A <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	15
A <sub>5</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2	1+1	15
A <sub>6</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	3	1+1	15
B <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+0,5	15
B <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1,5	15
C <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	0,5+1	15
C <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1,5+1	15
D <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	60
D <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	30
D <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm	2,5	1+1	5

Her bir formülasyona ait olan ilaç yüklü sabit tartıma gelmiş kuru kürelerden 10'ar tane örnek alınarak dijital mikrometre ile kürelerin çapları ölçülmüş, ortalama çapları belirlenmiştir. Elde edilen kürelerin % verimleri aşağıdaki eşitliğe göre belirlenmiştir;

$$\% \text{ Küre Verimi} = \frac{\text{Elde edilen toplam küre kütlesi}}{\text{Alınan polimerin kütlesi} + \text{Eklenen ilacın kütlesi}} \times 100$$

**Çizelge 2.4.** NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'nın boş kürelerin hazırlanma koşulları

Kod	Polimer	Polimer derişimi (%)	% GA(v/v) + % HCl(v/v)	GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)
E <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15
E <sub>5</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	1,5	1+1	15
E <sub>6</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2	1+1	15
E <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15
E <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	15
F <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+0,5	15
F <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1,5	15
G <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	0,5+1	15
G <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1,5+1	15
H <sub>1</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	60
H <sub>2</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	30
H <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA	2,5	1+1	5

## 2.6. Tutuklama Verimi (TV)

Kürelerdeki ilaç miktarının belirlenmesi için yapılan bir işlemdir. İlacın kürelere gerçekte ne kadar yüklendiğinin bir ölçüsüdür. Tutuklanma verimi hesabı için indometasin yüklü kürelerden 50 mg alınarak havanda toz haline gelene kadar ezilmiştir. Elde edilen toz 25 mL pH 7,4 H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>/ HPO<sub>4</sub><sup>-2</sup> tamponunda bir balona alınmış ve 4 saat süre ile geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı yardımıyla ekstrakte edilmiştir. Daha sonra çözelti süzölmüş ve indometasin içeriği UV spektrofotometresi ile ilacın maksimum dalga boyu olan 265 nm'de belirlenmiştir. Tutuklama verimi yüzdesi aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır;

$$\% \text{ TV} = \frac{\text{Küre içerisindeki deneysel indometasin miktarı}}{\text{Küre içerisindeki teorik indometasin miktarı}} \times 100$$

Tutuklanma verimi çalışmaları her bir formülasyondaki ilaç yüklü küreler için üçer defa tekrarlanarak hesaplanmıştır.

## 2.7. Kürelerden İndometasinin Salım Çalışması

İlaç salımı için 50 mg küre alınmış ve küreler 250 mL pH 1,2 HCl ve pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$  çözeltisi içeren cam şişeye konulmuş ve 25 ve 37 °C'de 100 devir/dakika çalkalama hızındaki su banyosuna yerleştirilmiştir. İndometasin salımı sırasıyla, 24 saat pH 1,2 HCl ve pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$  tamponunda gerçekleştirilmiştir. 24 saat sonunda şişelerden örnekler alınarak 265 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde kürelerden salınan indometasin miktarı belirlenmiştir. Şişelere alınan örnek hacmi kadar yeni hazırlanmış HCl veya fosfat tampon çözeltileri çözelti ortamına göre ilave edilmiştir. Salım çalışmaları her bir formülasyondaki ilaç yüklü küreler için üçer defa tekrarlanarak standart sapmalarıyla birlikte % salım değerleri grafiğe dökülmüştür.

## 2.8. Kürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini

Boş kürelerin şişme yeteneklerini belirlemek amacıyla 30 mg örnekler alındı ve 25 mL 0,1 N HCl çözeltisi ve pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$  tamponu içinde 25, 37 ve



47 °C'de şişme dengesine gelene kadar bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda kürelerin yüzeyindeki çözeltiler uzaklaştırılarak şişen küreler tartılmış ve kürelerin şişme derecesi aşağıdaki eşitlik ile belirlenmiştir;

$$\% \text{ Şişme Derecesi} = \frac{\text{Şişmiş küre kütlesi} - \text{Kuru küre kütlesi}}{\text{Kuru küre kütlesi}} \times 100$$

% Şişme miktarı çalışmaları her bir formülasyondaki boş küreler için üçer defa tekrarlanarak % şişme miktarları standart sapmaları ile birlikte verilmiştir

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmamızın birinci aşamasında N-izopropilakrilamid ve akrilik asit, sodyum aljinat üzerine çeşitli başlatıcılar (CAN, AIBN) ve hızlandırıcı olarak TEMED kullanılarak mikrodalga fırında aşılama yapılmıştır. Çalışmamızda birbirinden farklı aşı yüzdesine sahip altı kopolimerler elde edilmiştir. NaAlg'ye farklı başlatıcı ve hızlandırıcı ile N-izopropilakrilamid aşılansarak farklı aşılama yüzdelerinde üç kopolimerler elde edilmiştir. Aynı şekilde NaAlg'a farklı başlatıcı ve hızlandırıcı ile N-izopropilakrilamid/akrilikasit aşılansarak farklı aşılama yüzdelerinde üç kopolimer elde edilmiştir. Bu kopolimerler Element analizi, FTIR, DSC, TGA, LCST ve intrinsik viskozite değerleri ile karakterize edilmiştir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında, sentezlenen kopolimerlerden kontrollü salım çalışması için indometasin içeren NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri hazırlanmıştır. Hazırlanan küreler FTIR, DSC ve SEM ile analiz edilmiştir. Ayrıca, NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub> kürelerin tutuklama verimleri, kürelerin denge şişme dereceleri, çapları, ilaç salımları ve salım kinetikleri incelenmiştir.

### 3.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin

#### Karakterizasyonu

##### 3.1.1. Element Analizi ve Viskozite Ölçüm Sonuçları

Mikrodalga fırında elde edilen kopolimerlerin element analizi sonuçları Çizelge 3.1.'de sunulmuştur.

**Çizelge 3.1.** NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerin element analizi sonuçları

Polimer	Başlatıcı ve Hızlandırıcı	Aşılama AA (%)	Aşılama NIPAAm (%)	Aşılama verimi (%)	%N
NaAlg-aşı-PNIPAAm <sub>1</sub>	CAN -	-	6,37	8,52	0,788
NaAlg-aşı-PNIPAAm <sub>2</sub>	CAN TEMED(0,12mL)	-	23,16	32,54	2,866
NaAlg-aşı-PNIPAAm <sub>3</sub>	AIBN -	-	52,91	45,84	6,546
NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA <sub>5</sub>	CAN -	8,101	12,20	38,49	1,510
NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA <sub>6</sub>	CAN TMED(0,12mL)	15,47	13,94	47,34	1,725
NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA <sub>7</sub>	AIBN -	35,55	50,19	49,57	6,210

NaAlg'ye aşılanan PNIPAAm ve PNIPAAm/AA yüzdesi kullanılan başlatıcılar ve hızlandırıcı miktarının değişmesi ile farklılık göstermiştir. NaAlg'ye

aşıl原因an PNIPAAm ve PNIPAAm/AA yüzdeleri hızlandırıcının miktarının artmasıyla artmıştır.

Aşı kopolimerlerin viskoziteleri, 0,2 M NaCl içinde %0,5'lik (m/V) çözeltileri hazırlanarak, 25 °C'de sabit su banyosunda Ubbelohde viskozimetresi ile ölçülmüş ve sonuçlar Çizelge 3.2'de sunulmuştur.

**Çizelge 3.2.** NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerin viskozite ölçüm sonuçları

Kod	Polimer	Aşıl原因ama yüzdesi (%)	İntrinsic Viskozite [ $\eta$ ],	$M_v$
A <sub>0</sub>	NaAlg	-	7,2239	90638
A <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm <sub>1</sub>	6,19	8,3985	105641
A <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm <sub>2</sub>	22,72	8,4664	106495
A <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm <sub>4</sub>	51,9	8,8458	111267
E <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA <sub>5</sub>	11,97	7,2918	91720
E <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA <sub>6</sub>	13,67	7,2201	90818
E <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA <sub>7</sub>	49,23	7,2004	90571

İntrinsic viskozite, çözeltideki polimerin hidrodinamik hacminin ölçülmesidir. [52]. Çözeltideki polimerin yapısına, molekül kütesine, çözücüye ve ortamın sıcaklığına bağlıdır. Polimer üzerine aşıl原因anmış zincirlerin uzun olması hidrodinamik hacmi ve dolayısıyla intrinsic viskoziteyi arttıracaktır. Aynı şekilde azalması ise polimer üzerine aşıl原因an zincirlerin daha kısa olduğu anlamına gelmektedir. Dolayısı ile aşıl原因ama veriminin arttırılması ile NaAlg üzerinde daha fazla

aktif merkezin olduğu ancak aşılama PNIPAAm'ın daha uzun zincirli olduğu için intrinsik viskoziteyi artırdığı düşünülebilir. Literatürde de benzer sonuçlara rastlanılmıştır [53].

### **3.1.2. NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin FTIR Sonuçları**

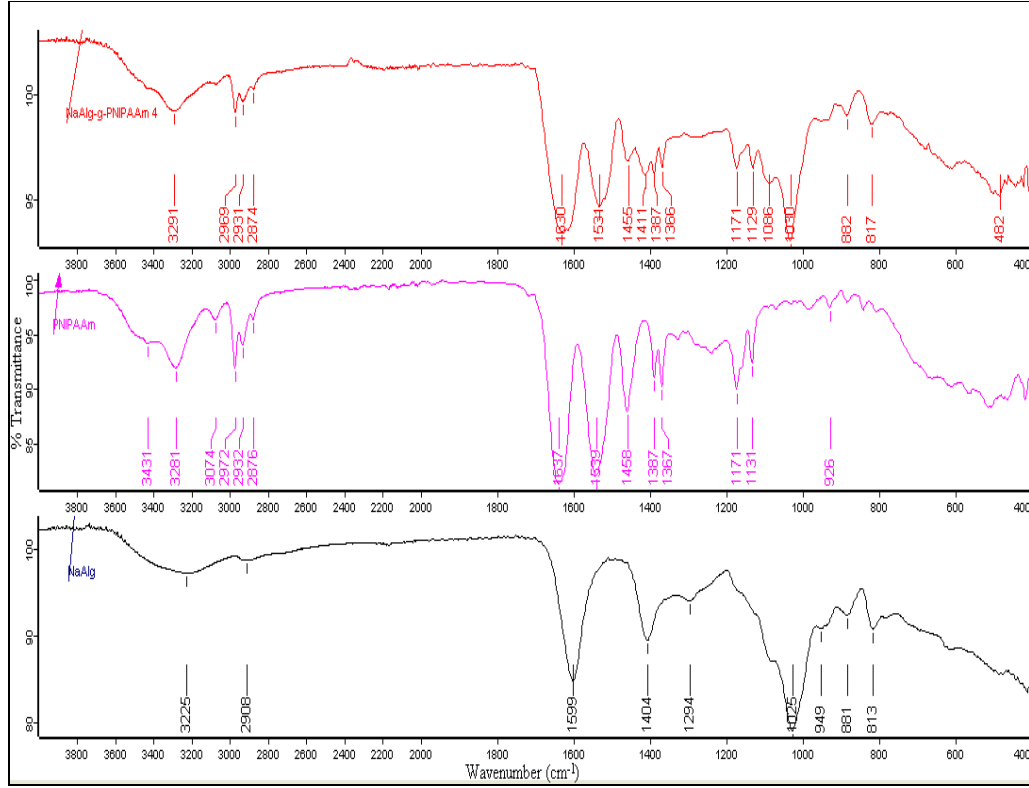
Şekil 3.1'de Sodyum aljinatın, homopolimer PNIPAAm, NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub> (A<sub>8</sub>) FTIR'ı görülmektedir.

FTIR spektrumunda sodyum aljinatın, 3225 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen geniş bandın O-H gerilme titreşimlerine, 1599 ve 1404 cm<sup>-1</sup>'deki keskin ve şiddetli bantların COO<sup>-</sup> grubuna ait asimetric ve simetric gerilmelere, 1294 cm<sup>-1</sup>'deki bandın O-H eğilmesine, 1025 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bandın C-O gerilmesine ait olduğu belirlenmiştir. Hua ve arkadaşları benzer şekilde sodyum aljinatın FTIR spektrumunu incelemişler ve 3446 cm<sup>-1</sup>'deki pikin O-H gerilmelerine, 1612 cm<sup>-1</sup> ve 1417 cm<sup>-1</sup>'deki piklerin asimetric ve simetric COO<sup>-</sup> gerilmelerine, 1032 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikin ise C-O gerilmelerine ait olduğunu saptamışlardır [54]. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlanmıştır [52,55,56].

Şekil 3.1'deki PNIPAAm homopolimerinin FTIR spektrumunda 3000-3500 cm<sup>-1</sup> arasında gözlenen bandların N-H gerilmesine, 2972 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bandın alifatik -CH(CH<sub>3</sub>)'deki -CH gerilmesine, 1637 cm<sup>-1</sup>'deki bandın -N'e bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan C=O gerilmesine (birinci amid bandı), 1539 cm<sup>-1</sup>'deki bandın ise C-N (ikinci amid bandı) eğilmesine karşılık geldiği görülmüştür. Zhang ve arkadaşları PNIPAAm'ın FTIR spektrumunu incelemişler ve

2965  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın alifatik  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$  gerilmesine, 1653  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandın  $-\text{N}'\text{e}$  bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesine (birinci amid bandı) ve 1545  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandın ise  $\text{C}-\text{N}$  (ikinci amid bandı) gerilmesine, 1387 ve 1367  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların izopropil grubuna ait  $\text{C}-\text{H}$  karşılık geldiğini saptamışlardır [57]. Benzer sonuçlara farklı kaynaklardada rastlanmıştır [15,16,58,59,].

Şekil 3.1'de NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub> kopolimerine ait FTIR spekturumda 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların  $\text{N}-\text{H}$  ve  $\text{O}-\text{H}$  gerilmesine, 2969  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın alifatik  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 'deki  $-\text{CH}$  gerilmesine, 1630  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandın  $-\text{N}'\text{e}$  bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesine (birinci amid bandı) ve 1534  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandın ise  $\text{C}-\text{N}$  (ikinci amid bandı) gerilmesine, 1387 ve 1367  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların izopropil grubuna ait  $\text{C}-\text{H}$  karşılık geldiğini saptamışlardır. NaAlg-aşı-NIPAAm<sub>4</sub> kopolimerinde aşılamanın tam olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

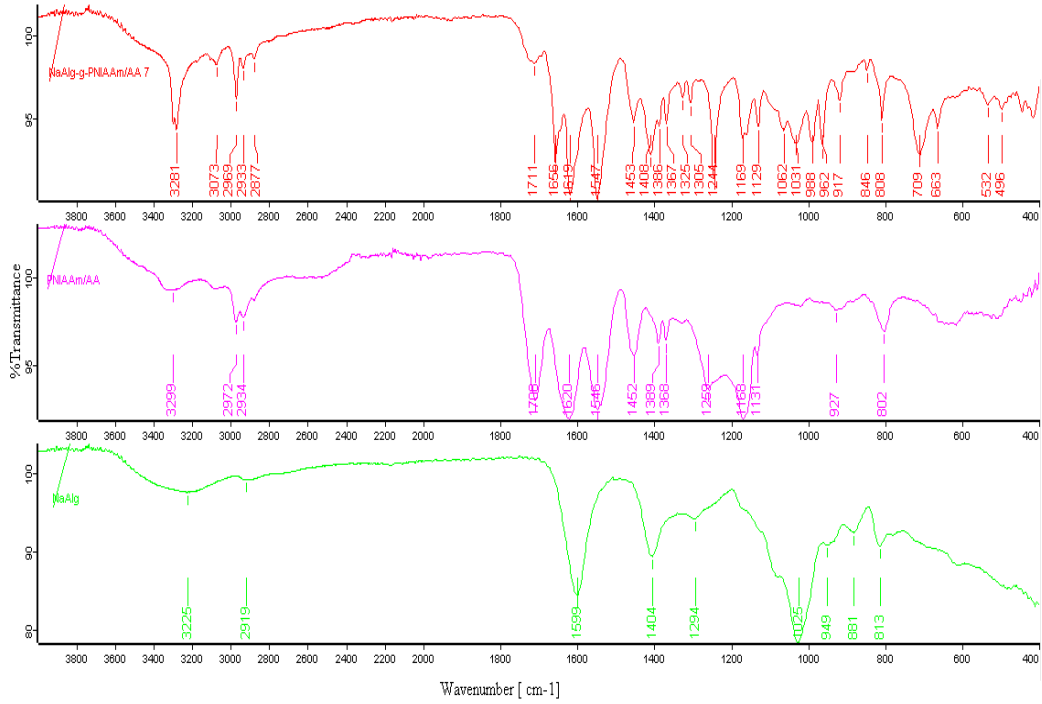


**Şekil.3.1.** NaAlg, PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub>'ün FTIR spektrumları

Şekil 3.2'de sodyum aljinatın, homopolimer PNIPAAm/AA, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>7</sub> kopolimerinin FTIR'ı görülmektedir.

PNIPAAm/AA homopolimerinin FTIR spektrumunda 3000-3500 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantların N-H ve O-H gerilmelerine, 2972 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bandın alifatik -CH(CH<sub>3</sub>)'deki -CH gerilmesine, 1706 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bandın akrilik asitteki asit gruplarının C=O gerilmesine, 1620 cm<sup>-1</sup> deki bandın -N'e bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan C=O gerilmesine (birinci amid bandı) ve 1546 cm<sup>-1</sup>'deki bandın ise C-N (ikinci amid bandı) gerilmesine, 1387 ve 1367 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantların izopropil grubuna ait C-H gruplarına karşılık geldiğini saptamışlardır [68,83,84].

Şekil 3.2'deki NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>7</sub> kopolimerinin FTIR spektrumunda 3000-3500 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantların N-H ve O-H gerilmesine, 2969 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bandın alifatik -CH(CH<sub>3</sub>)'deki -CH gerilmesine, 1711 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bandın akrilik asitteki asit gruplarının C=O gerilmesine, 1619 cm<sup>-1</sup> deki bandın -N'e bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan C=O gerilmesine (birinci amid bandı) ve 1547 cm<sup>-1</sup>'deki bandın ise C-N (ikinci amid bandı) gerilmesine 1387 ve 1367 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantların izopropil grubuna ait C-H gruplarına karşılık geldiği görülmüştür.



Şekil 3.2. NaAlg, PNIPAAm/AA, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>7</sub>'nin FTIR spektrumları

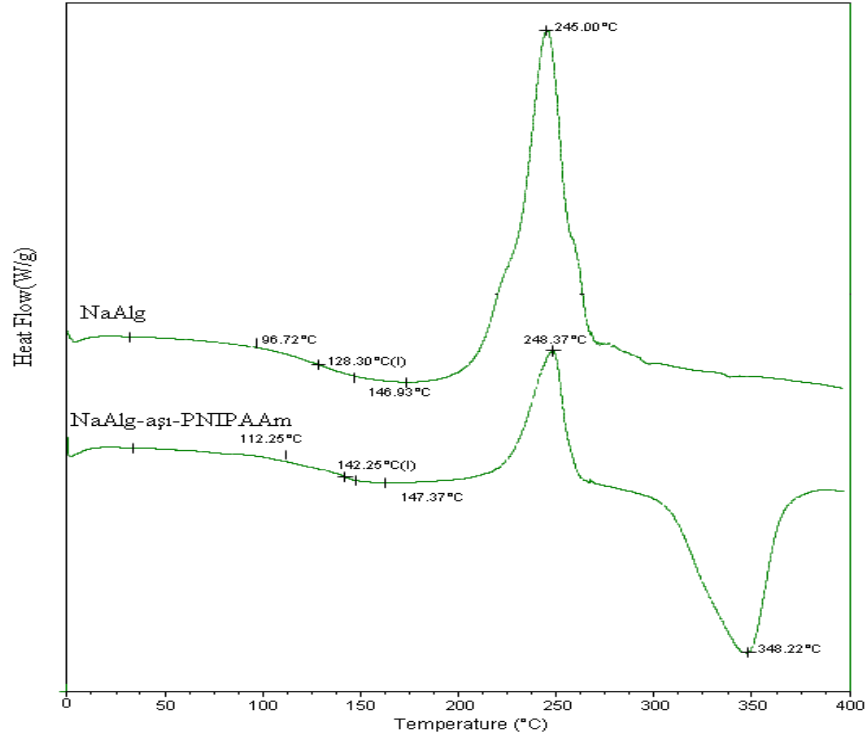


### 3.1.3. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi

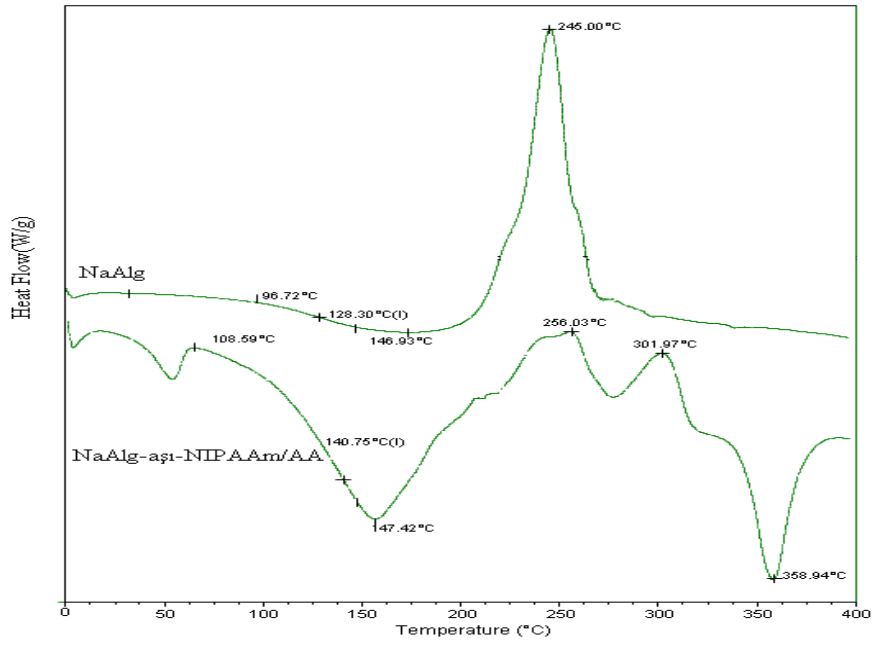
DSC analizleri aşı kopolimerlerin termal davranışını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin termogramları Şekil 3.3 ve Şekil 3.4’de sunulmuştur. DSC termogramında genel olarak 25-110 °C aralığında bir endoterm pik ve yaklaşık 200-270 °C aralığında bir ekzoterm pik gözlenmiştir. DSC diyagramlarından NaAlg’nin  $T_g$  değeri 128,30 °C olarak bulunmuştur. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerinin  $T_g$  değeri Çizelge 3.3’de verilmiştir.  $T_g$  değerinin NaAlg’den genel olarak yüksek olması, aşılama sonucunda amorf bölgelerdeki serbest hacmin azalmasına bağlanabilir. PNIPAAm’ın kopolimerinin  $T_g$  değeri yaptığımız aşılarda 128,99 ile 142,25 arasında değişmektedir. Literatürde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Suhrenbrock ve arkadaşları PNIPAAm’ın  $T_g$  değerini 140, Sai-bo Chena ve arkadaşları 137, Geta David ve arkadaşları 130 olarak bulmuşlardır [60,58,14].

**Çizelge 3.3.** Aşılama yüzdelerine göre  $T_g$  değerleri

<b>Kod</b>	<b>Kopolimer</b>	<b><math>T_g</math> (°C)</b>
A <sub>0</sub>	NaAlg	128.30
A <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-NIPAAm <sub>1</sub>	134.09
A <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-NIPAAm <sub>2</sub>	130.88
A <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-NIPAAm <sub>4</sub>	142,25
E <sub>3</sub>	NaAlg-aşı-NIPAAm/AA <sub>5</sub>	132,62
E <sub>7</sub>	NaAlg-aşı-NIPAAm/AA <sub>6</sub>	128,99
E <sub>8</sub>	NaAlg-aşı-NIPAAm/AA <sub>7</sub>	140,75



Şekil 3.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub> DSC termogramları



Şekil 3.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>7</sub> DSC termogramları

### 3.1.4. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin

#### Termal Analiz (TGA) Sonuçlarının Değerlendirilmesi

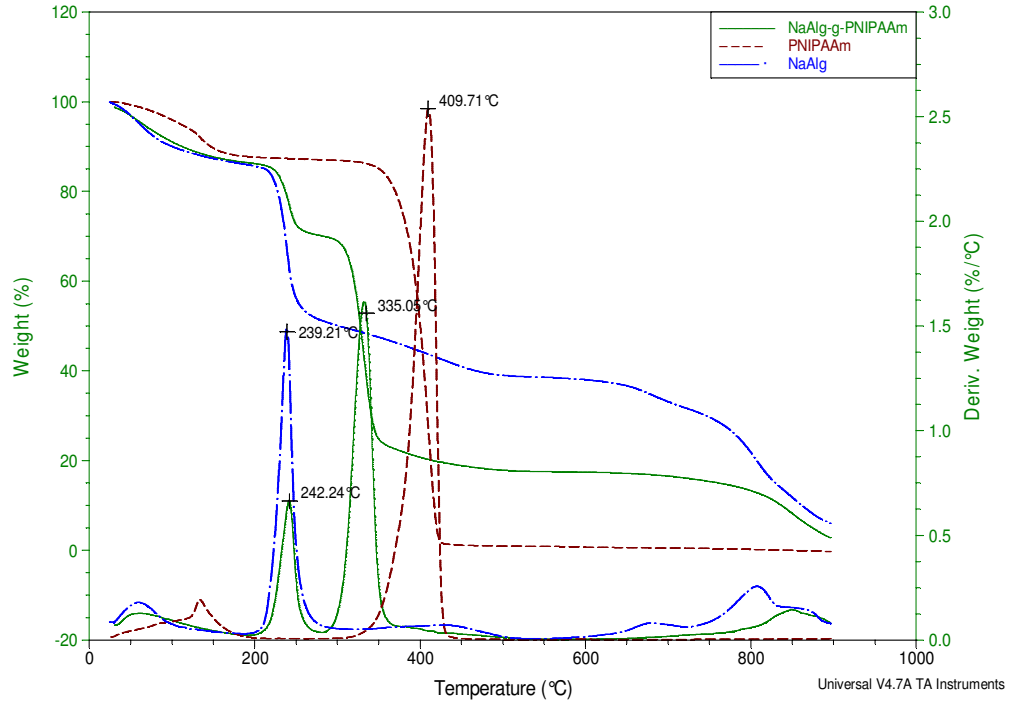
NaAlg, homopolimer PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerlerinin termal özellikleri (TGA) incelenmiştir. TGA termogramları Şekil 3.5’de verilmiştir. TGA eğrileri ile kopolimerlerin içerisinde bulunması muhtemel yapıların hangi sıcaklıklarda ayrıldıkları ve bozunmasına etkileri araştırılmıştır.

PNIPAAm iki basamaklı bozunma davranışı göstermektedir. PNIPAAm’ın bozunma sıcaklığı kaynaklarda 413 °C’e olarak bulunmuştur [85,86]. NaAlg’nin TGA termogramı iki basamaklı bozunma davranışı göstermektedir. 0-160 °C aralığındaki 57,38 °C’deki maksimum bozunma suya atfedilebilir. 200-300 °C aralığındaki 238,14’deki maksimum bozunma sakkarit halkalarının dehidrasyonuna bunun yanı sıra su, CO<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> oluşumuna atfedilebilir [61]. NaAlg’nin % 50 kütle kaybının olduğu sıcaklık 301,54 °C’dir.

NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerinin TGA termogramı üç basamaklı bozunma davranışı göstermektedir. 0-200 °C aralığında 60,61 °C’deki maksimum bozunma suyun yapıdan uzaklaşması olarak düşünülmektedir. 200-280 °C aralığındaki 240,56 °C’deki maksimum bozunma sodyum karbontın dehidrasyonuna bunun yanı sıra su, CO<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> oluşumuna bağlanabilir. 280-400 °C aralığındaki 331,75 °C’deki maksimum bozunma PNIPAAm zincirlerinin bozunmasına atfedilebilir. NaAlg-aşı-PNIPAAm’ın % 50 kütle kaybının olduğu sıcaklık 331,75 °C’dir.

Hou-Feng ve arkadaşları PNIPAAm’ın ısıl bozunmasını incelemişler ve 25-150 °C arasındaki birinci basamağı suya, 360-420 °C arasındaki ikinci basamağı PNIPAAm’ın bozunmasına atfetmişlerdir [57]. Benzer sonuçlara farklı makalelerde

de rastlanmıştır [16,62]. % 50 kütle kaybının olduğu sıcaklık NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerinde NaAlg'e göre yüksek çıkmıştır. Bu PNIPAAm'ın aşılmasıyla dayanıklılığın arttığını göstermektedir. Zhang ve arkadaşları karboksimetilkitosan üzerine PNIPAAm aşılamış ve termal dayanıklılığının arttığını bulmuştur [63].



Şekil 3.5. NaAlg, PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub> TGA termogramları

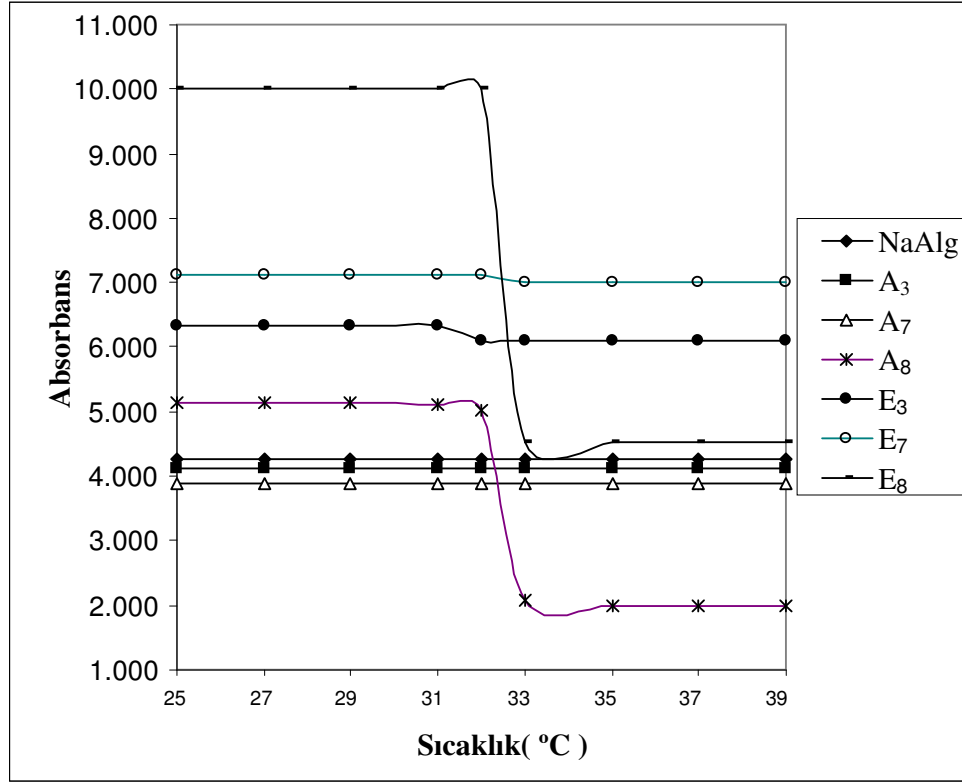
### 3.1.5. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kopolimerlerinin

#### LCST Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sıcaklığa duyarlı polimerlerin hacimsel faz geçişinin gerçekleştiği sıcaklık, hacimsel faz geçisi sıcaklığı “volume phase transition temperature” (VPTT) veya alt kritik çözelti sıcaklığı “lower critical solution temperature” (LCST) olarak

adlandırılmaktadır. NaAlg'ye aşıladığımız PNIPAAm monomeri 32 °C'de LCST değerine sahip olan önemli bir polimerdir. PNIPAAm monomeri sıvı ortamında yüksek sıcaklıkta büzülür düşük sıcaklıkta şişerek hacim faz geçişi davranışı gösterir [14,64]. PNIPAAm'ın düşük sıcaklıkta şişmesi ve yüksek sıcaklıkta büzülmesinin nedeni Van der Waals etkileşimlerinin sebep olduğu faz geçişi olmayıp, PNIPAAm ve su arasındaki hidrofobik etkileşimidir. PNIPAAm ve benzeri polimerlerin suda şişmesinin nedeni su ile yaptıkları hidrojen bağlarıdır. Su molekülleri şişmiş polimerdeki polar olmayan merkezlerle hidrojen bağları oluşturamayıp yeni bir düzen oluşturmak zorunda kalırlar. Hidrofobik etki olarak da adlandırılan bu ikinci oluşum karışma ile birlikte entropinin azalmasıyla ( $-\Delta S$ ) sonuçlanır. Sıcaklığın yükselmesiyle, polimerin polar grupları ile su molekülleri arasında ekzotermik hidrojen bağları oluşumundan daha baskın olan entropi, büzülme için itici güç olur. Serbest enerji teriminin ( $\Delta G$ ), pozitif olması sonucu "lower critical solution temperature" (LCST) üzerindeki sıcaklıklarda polimer-su etkileşimlerinin yerini, polimer-polimer ve su-su etkileşimlerinin alması sonucu büzülme gerçekleşir [1,64].

NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin LCST değerleri ölçülmüştür. Aşılama yüzdesi düşük olan kopolimerlerde bu değer tam olarak gözlenemezken aşılama yüzdesi yüksek olan kopolimerlerde bu değer 32 °C'de gözlenmiştir. Kopolimerlerin LCST grafiği Şekil 3.6'da sunulmuştur. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [14,15,57,64,65].



Şekil 3.6. NaAlg ve kopolimerlerinin faz geçiş diyagramı

### 3.2. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerinin

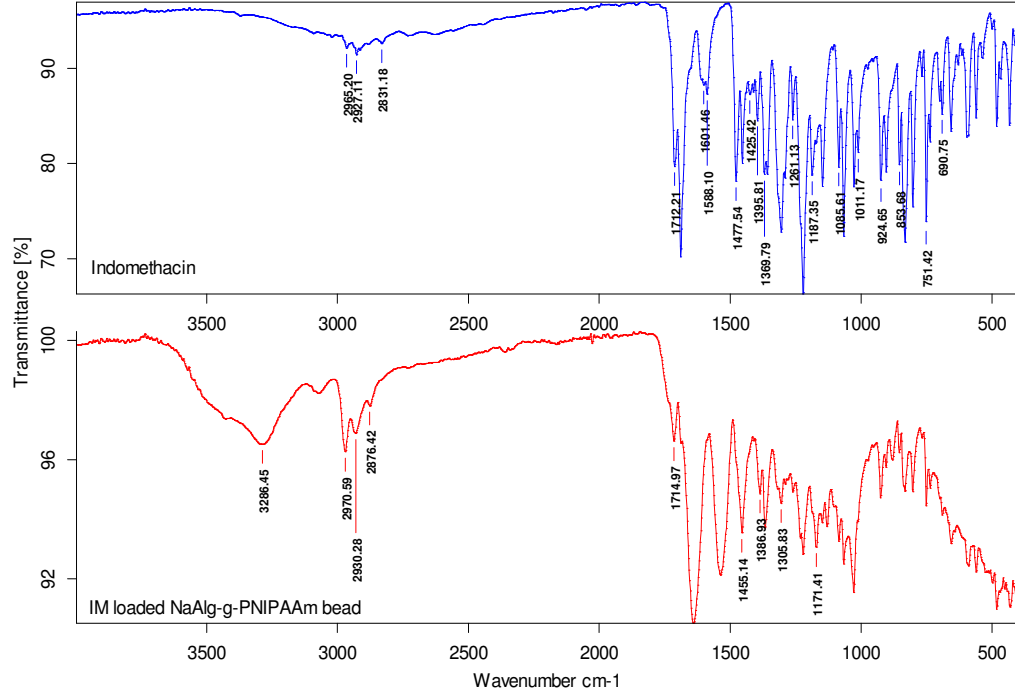
#### Karakterizasyonu

#### 3.2.1. NaAg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerinin FTIR

##### Sonuçları

İndometasin spektrumunda  $3048 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın molekülün benzen halkarındaki aromatik (C-H) gerilmelerine,  $2965$  ve  $2927 \text{ cm}^{-1}$ 'deki bantların alifatik (C-H) gerilmelerine,  $1712$  ve  $1689 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların (C=O) gerilmelerine,  $1588$  ve  $1477 \text{ cm}^{-1}$ 'deki bantların aromatik (C=C)

gerilmelerine, 1453  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandın (O-CH<sub>3</sub>) gerilmesine, 1221  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandın (C-O) gerilmelerine ve 751  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın (C-Cl) gerilmesine karşılık geldiği görülmüştür.(Şekil 3.7) Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [26].



Page 1/1

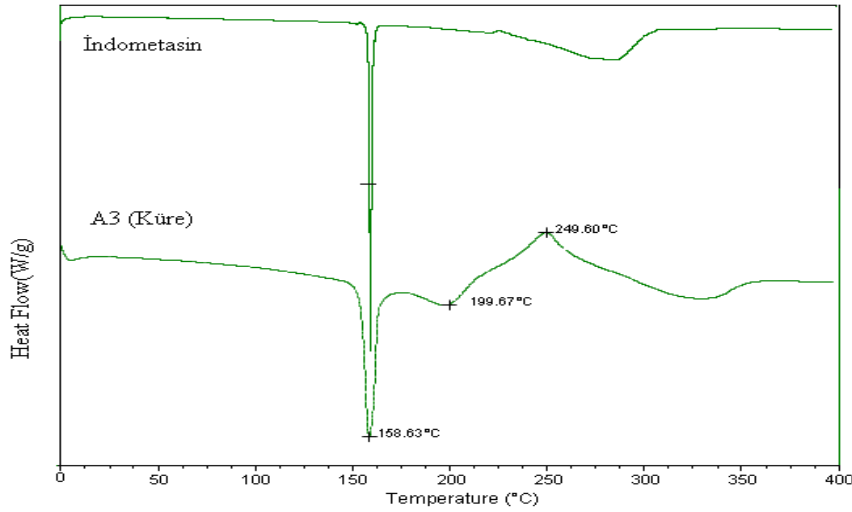
**Şekil 3.7.** İndometasin ve NaAlg-aşı-PNIPAAm küresinin FTIR spektrumu

İndometasin yüklü NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin FTIR spektrumunda ilacın karakteristik piklerinin korunması ilacın NaAlg-aşı-PNIPAAm matriks ile kapsüllendikten sonra kimyasal bileşimini koruduğunu göstermiştir.

### 3.2.2. NaAg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerinin DSC

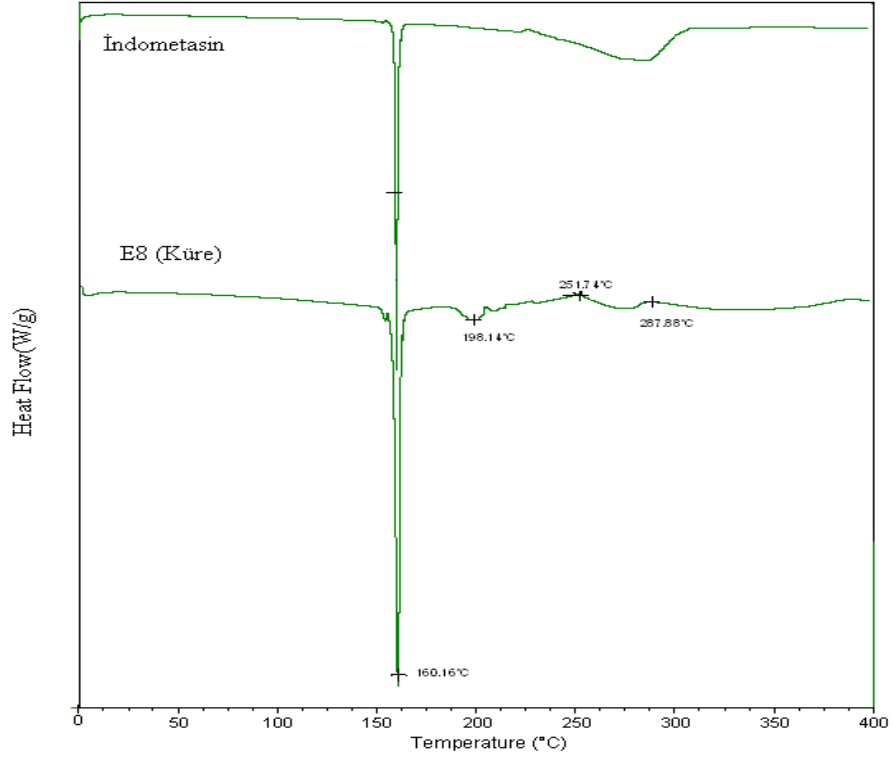
#### Sonuçları

Şekil 3.8 ve Şekil 3.9’da indometasin, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAalg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin ilaç yüklü kürelerinin DSC diyagramları görülmektedir. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimer zincirleri GA ile çapraz bağlandıktan sonra kaymıştır. Bunun sebebinin polimerin matriksin çapraz bağlaması ile çapraz bağ yoğunluğunun artması ve polimer zincirlerinin hareketinin azalmasından kaynaklandığı düşünüldü. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [26]. İndometasin için erime noktasının 160 °C olduğu görülmektedir. NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-NIPAAm/AA küre içine hapsedilen ilacın erime pikinin değişmeden yaklaşık 160 °C’de çıktığı görülmektedir [26,65]. İlaç yüklü kürede de aynı yerde, aynı erime pikinin gözlenmesi ilacın küre içerisinde bozunmadan kristalin şeklinde kaldığını göstermiştir.



**Şekil 3.8.** İndometasin ve NaAlg-aşı-PNIPAAm’ın indometasin yüklü kürelerinin DSC diyagramı





**Şekil 3.9.** İndometasin ile NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'nın indometasin yüklü küresinin DSC diyagramı

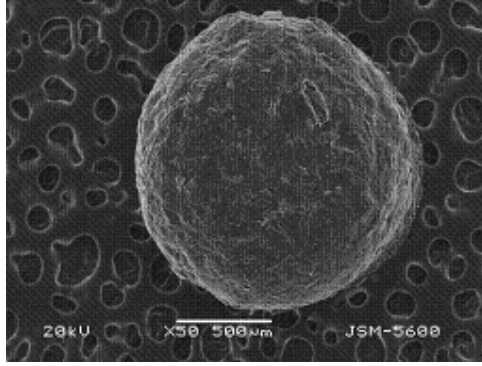
### 3.2.3. Kürelerin SEM Sonuçları

Şekil 3.10. (a) ve (b)'de ilaç yüklü A<sub>3</sub> küresinin 50 ve 2000 büyütme, (c) ve (d)'de boş A<sub>3</sub> küresinin 50 ve 2000 büyütme, Şekil 3.11. (a) ve (b) i/p oranı 1/1 olan A<sub>4</sub> küresinin 50 ve 2000 büyütme, (c) ve (d)'de çapraz bağlayıcı miktarı %0,5 olan C<sub>1</sub> küresinin 50 ve 4000 büyütme, (e) ve (f)'de aşılama oranı % 2'lik A<sub>5</sub> küresinin 50 ve 2000 büyütme SEM fotoğrafları sunulmuştur.

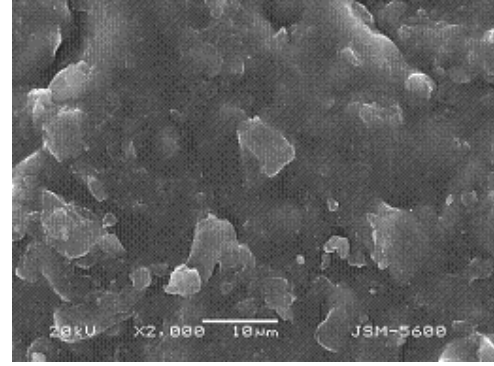
Şekil 3.12 (a) ve (b)'de ilaç yüklü E<sub>3</sub> küresinin 50 ve 2000 büyütme (c) ve (d)'de boş E<sub>3</sub> küresinin 50 ve 2000 büyütme, (e) ve (f) i/p oranı 1/1 olan E<sub>4</sub> küresinin 50 ve 4000 büyütme, SEM fotoğrafları sunulmuştur. Şekil 3.13 (a) ve

(b)'de çapraz bağlayıcı miktarı %0,5 olan  $G_1$  küresinin 50 ve 2000 büyütmeli, (c) ve (d)'de aşılama oranı % 2 olan  $E_8$  küresinin 50 ve 4000 büyütmeli SEM fotoğrafları sunulmuştur.

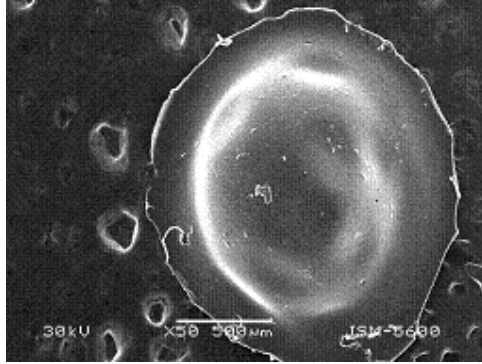
Şekil 3.14'de farklı aşı yüzdelerinden hazırlanan  $A_7$  ve  $A_8$  formülasyonlu kürelerin 50 ve 2000 büyütmeli SEM fotoğrafları sunulmuştur.



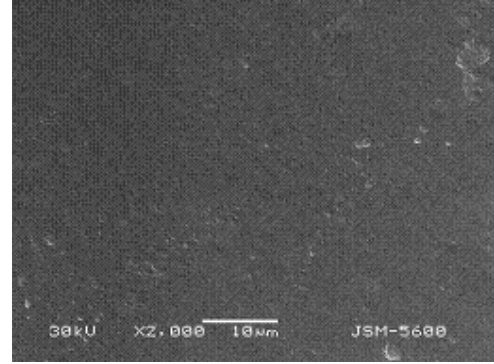
(a)  $A_3$  formülasyonlu ilaç yüklü küre



(b)  $A_3$  formülasyonlu ilaç yüklü küre

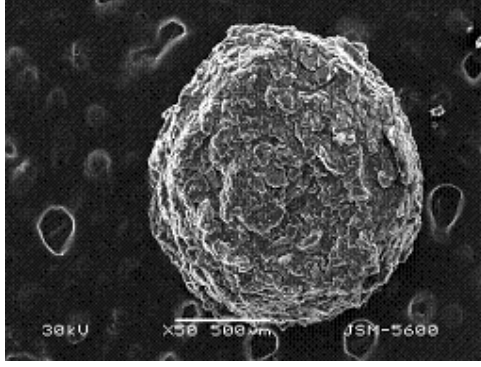


(c)  $A_3$  formülasyonlu boş küre

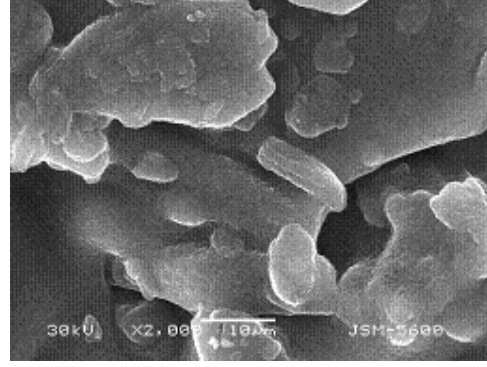


(d)  $A_3$  formülasyonlu boş küre

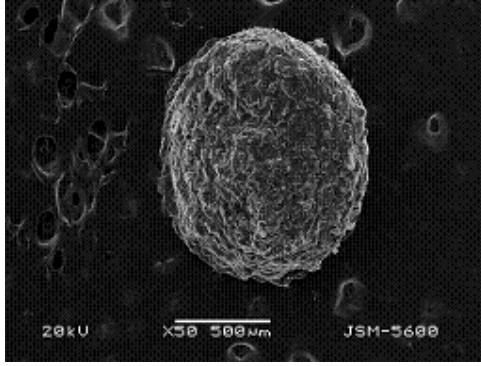
Şekil 3.10.  $A_3$  formülasyonlu kürenin boş ve indometasin yüklü SEM fotoğrafları



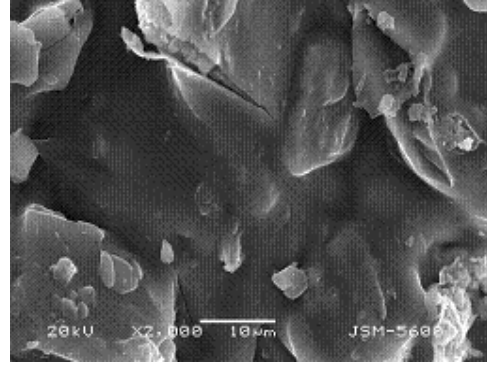
(a) A<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



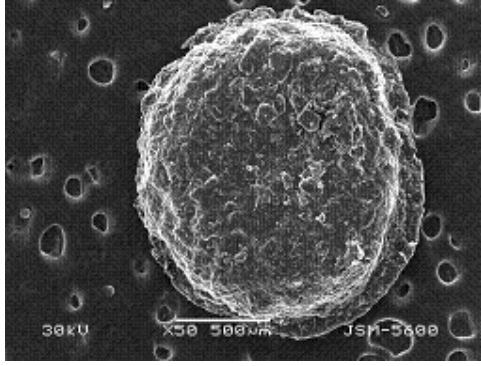
(b) A<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



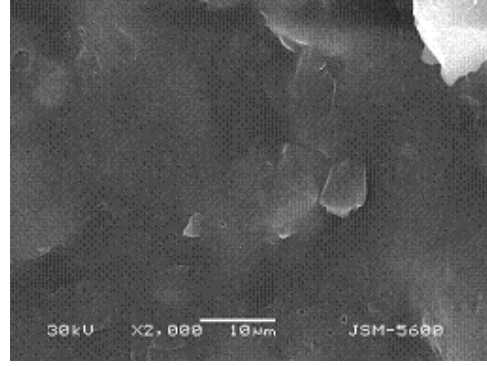
(c) C<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



(d) C<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

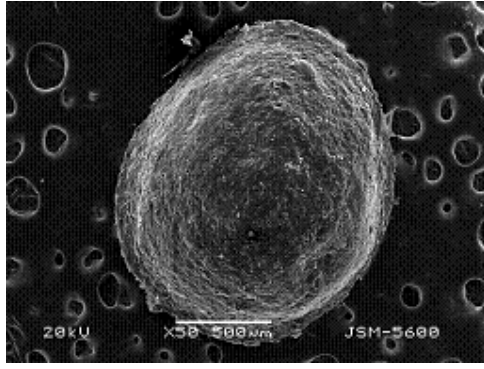


(e) A<sub>8</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

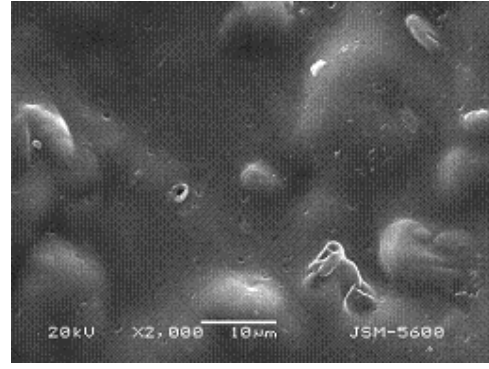


(f) A<sub>8</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

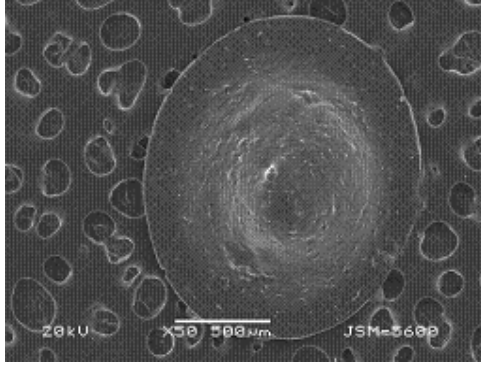
**Şekil 3.11.** A<sub>1</sub>,C<sub>1</sub>,A<sub>8</sub> formülasyonlu kürelerin indometasin yüklü SEM fotoğrafları



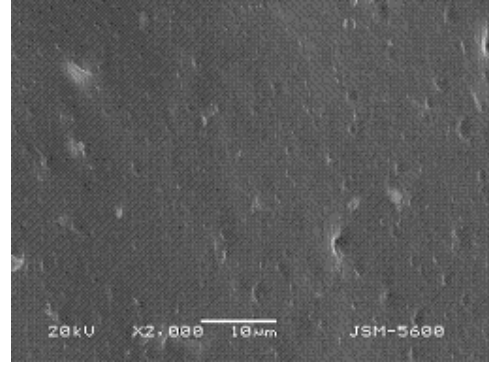
(a) E<sub>3</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



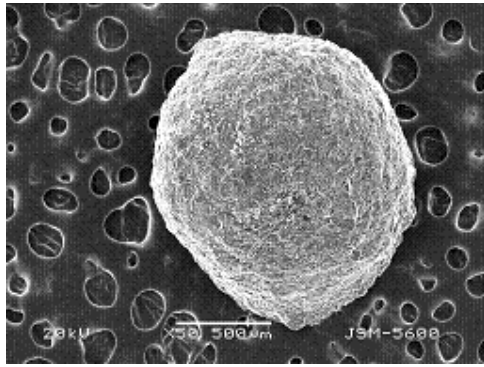
(b) E<sub>3</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



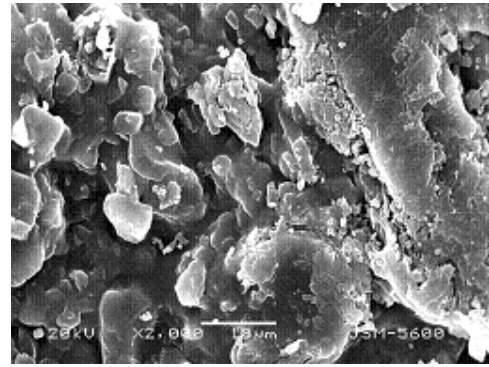
(c) E<sub>3</sub> formülasyonlu boş küre



(d) E<sub>3</sub> formülasyonlu boş küre

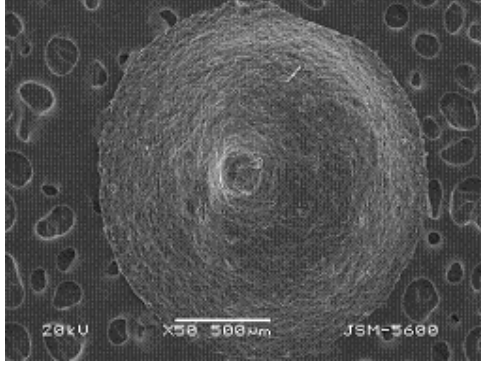


(e) E<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

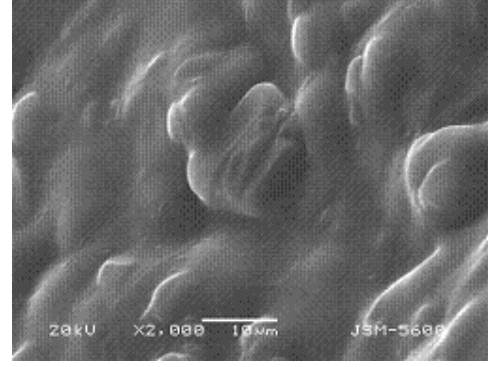


(f) E<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

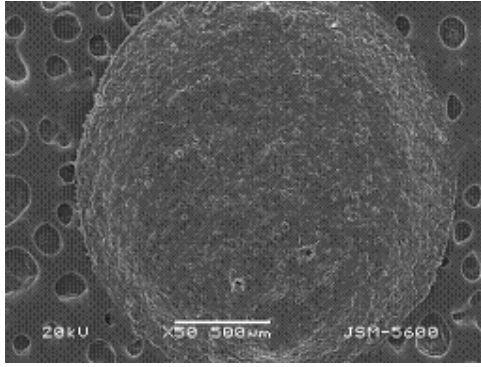
**Şekil 3.12.** E<sub>3</sub> ve E<sub>1</sub> formülasyonlu kürelerin SEM fotoğrafları



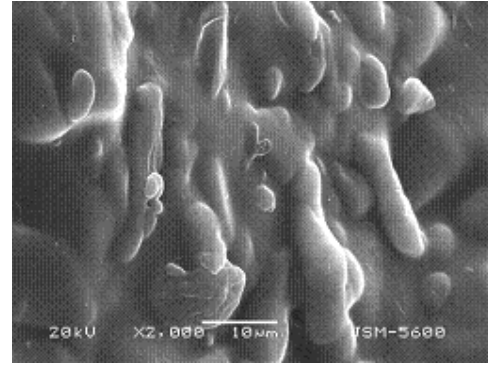
(a) G<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



(b) G<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



(c) E<sub>7</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



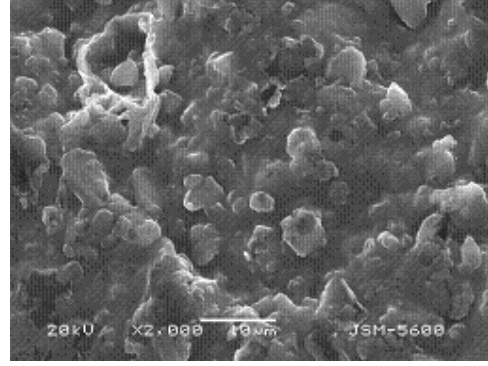
(d) E<sub>7</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

**Şekil 3.13.** G<sub>1</sub> ve E<sub>7</sub> formülasyonlu kürelerin SEM fotoğrafları

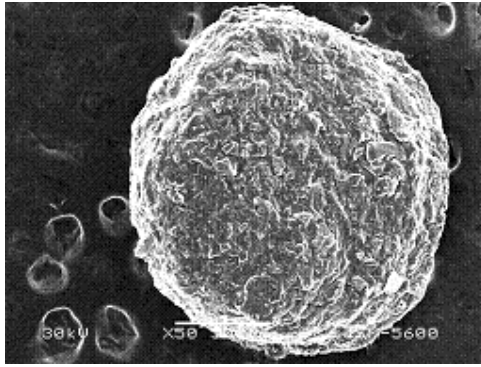
Kürelerinin i/p'nin 1/2'den 1/1'e artmasıyla yüzeydeki pürüzlülüğün ve küreselliğin arttığı gözlenmektedir. İtakonik asit aşıllı nifedifin içeren sodyum aljinat küreleri üzerine çalışmış ve kopolimerlere ilaç yüklenmesiyle yüzey pürüzlülüğünün ve küreselliğin arttığını gözlemlemişlerdir [62].



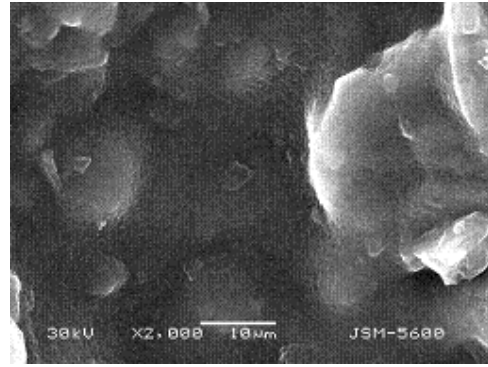
(a) A<sub>7</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



(b) A<sub>7</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



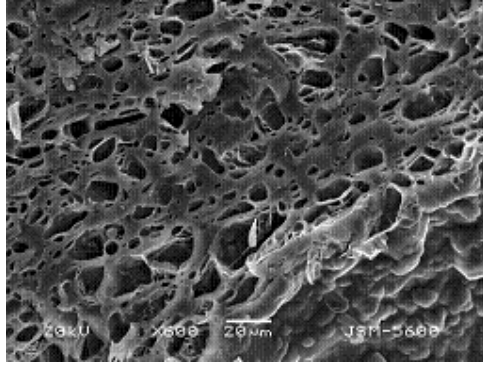
(c) A<sub>8</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



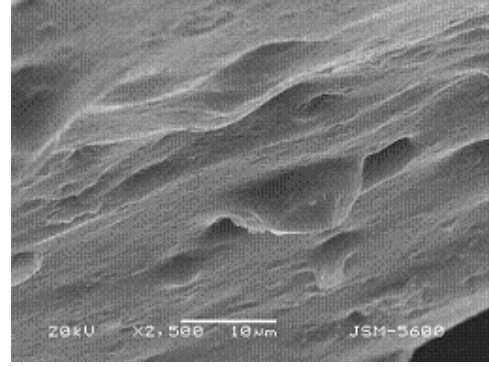
(d) A<sub>8</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre

**Şekil 3.14.** A<sub>7</sub> ve A<sub>8</sub> kürelerin SEM fotoğrafları

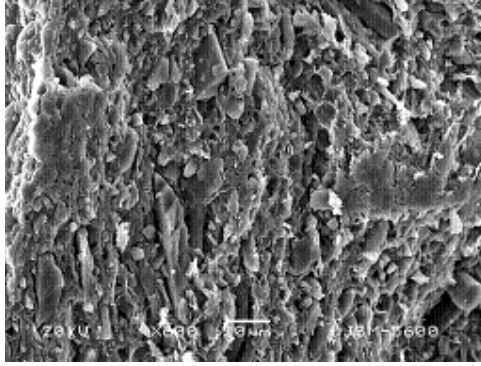
Çapraz bağlayıcı derişimi farklı iki kürenin SEM fotoğrafları kıyaslandığında GA derişiminin artmasıyla yüzeyin daha sıkı hale geldiği, çapının düştüğü (bkz Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6) küreselliğin arttığı görülmektedir ( A<sub>1</sub> ile C<sub>1</sub>). Şanlı ve arkadaşları Polivinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-aşı-polivinil alkol/sodyum aljinat kürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımını çalışmış ve



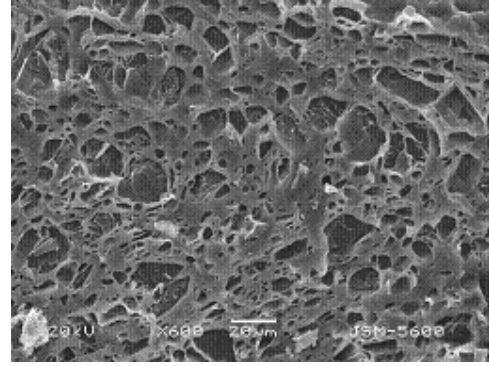
(a) E<sub>3</sub> formülasyonlu ilaç yüklü kürenin iç kesiti



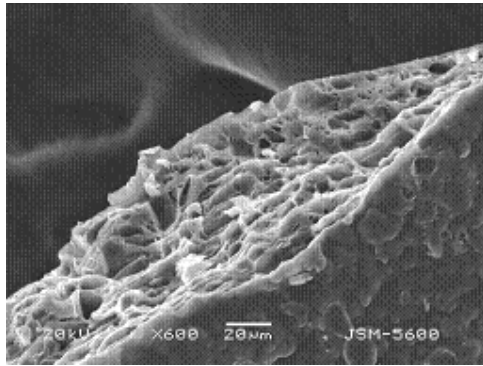
(b) E<sub>3</sub> formülasyonlu boş kürenin iç kesiti



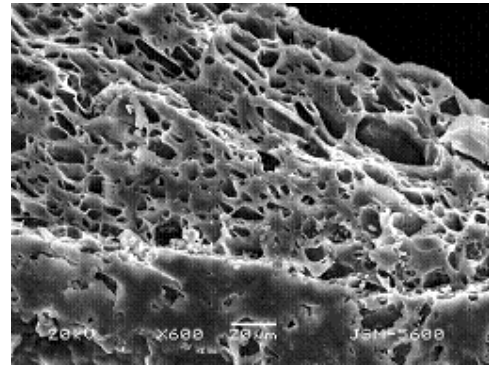
(c) E<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü kürenin iç kesiti



(d) G<sub>1</sub> formülasyonlu ilaç yüklü kürenin iç kesiti



(e) E<sub>7</sub> formülasyonlu ilaç yüklü küre



(f) A<sub>7</sub> formülasyonlu ilaç yüklü kürenin iç kesiti

Şekil 3.15. Farklı formülasyondaki kürelerinin iç kesiti SEM fotoğrafları

çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla yüzeydeki porların azaldığını yüzey sıklığının arttığını rapor etmişlerdir [29].

### **3.2.4. NaAlg ve Kopolimerler Kürelerin % Küre Verimi, %Tutuklanma Verimi ve Çaplarının Değişimi**

Değişik formülasyonda hazırlanan NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinin küre verimi, tutuklanma verimi ve çapları Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5’de sunulmuştur. Hem NaAlg-aşı-PNIPAAm hem de NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinde çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz balğama süresinin artması ile küre çapları belirgin bir şekilde azalmaktadır [26,56,62]. Küre çaplarının azalmasının, kürelerdeki çapraz bağ oranının artmasından ve daha sağlam bir ağ yapısı oluşturmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Ayrıca çapraz bağlanma çözeltisindeki katalizör olarak kullanılan HCl derişiminin azalması ve i/p oranının artması ile her iki kopolimerden oluşturulan küre formlarının çapları artmaktadır.

% Küre verim değerleri NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için 69,9 ile 89,9 aralığında, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için 67,9 ile 83,5 aralığında bulunmuştur. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için küre verim değerlerinin kürelerin formülasyonunun değişmesine bağlı olarak belirgin bir şekilde değişmediği gözlenmiştir.

% Tutuklanma verimi değerlerinin NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için 62,3 ile 97,2 aralığında, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için 77,7 ile 97,9 aralığında değiştiği bulunmuştur. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küre hazırlama formülasyonunun değişmesi ile TV arasında HCl derişiminin azalması ve



çapraz bağlama süresinin azalması ile tutuklanma veriminin azaldığı, çapraz bağlayıcı miktarının ve i/p oranının artmasıyla tutuklanma veriminin azaldığı saptanmıştır. Her iki kopolimerle hazırlanan küreler için HCl derişiminin azalmasıyla TV'nin azalmasının, aktifleşen çapraz bağlayıcı GA moleküllerinin sayısının azalmasına bağlı olarak polimer çapraz bağlanmasını azaltmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Başka bir ifadeyle, çapraz bağ oranı azaldığı için polimerik matriks sıkı bir ağ yapısı oluşturamamış, bu yüzden de küre hazırlama işlemi sırasında ilaç matriksten kolaylıkla çapraz bağlama çözeltilisine difüzenmiştir.

**Çizelge 3.4.** NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin % küre verimi, % tutuklanma verimi ve çapların değışimi

Kod	Küre çapı (mm)	% Küre Verim	% Tutuklanma Verimi
A <sub>0</sub>	1,28±0,02	76,9±0,4	73,7±0,5
A <sub>1</sub>	0,96±0,05	86,9±0,6	74,7±0,5
A <sub>2</sub>	1,11±0,06	89,9±0,9	83,7±0,3
A <sub>3</sub>	1,24±0,03	77,8±1,3	84,9±0,1
A <sub>4</sub>	1,53±0,03	74,6±0,7	88,8±0,7
A <sub>5</sub>	1,31±0,03	82,2±1,5	86,6±0,3
A <sub>6</sub>	1,19±0,03	79,2±1,3	83,1±0,3
A <sub>7</sub>	1,24±0,01	79,8±1,2	86,1±0,2
A <sub>8</sub>	1,21±0,01	80,5±1,4	84,9±0,3
B <sub>1</sub>	1,35±0,03	69,9±1,8	89,7±1,1
B <sub>2</sub>	1,20±0,06	73,7±1,7	85,7±5,7
C <sub>1</sub>	1,33±0,03	80,9±1,3	87,9±0,2
C <sub>2</sub>	1,16±0,04	84,5±1,6	97,2±0,2
D <sub>1</sub>	1,20±0,05	79,5±0,8	94,0±1,4
D <sub>2</sub>	1,32±0,03	86,7±0,6	84,0±7,0
D <sub>3</sub>	1,43±0,02	75,6±0,5	62,0±3,4

**Çizelge 3.5.** NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinin % küre verimi, % tutuklanma verimi ve çapları

<b>Kod</b>	<b>Küre çapı (mm)</b>	<b>% Küre Verimi</b>	<b>% Tutuklanma Verimi</b>
E <sub>1</sub>	0,86±0,02	81,9±0,9	77,7±0,6
E <sub>2</sub>	1,05±0,03	77,9±0,5	87,9±0,3
E <sub>3</sub>	1,16±0,02	71,8±1,4	88,2±0,2
E <sub>4</sub>	1,47±0,01	74,1±0,7	90,1±0,5
E <sub>5</sub>	1,30±0,02	83,2±1,7	86,4±0,3
E <sub>6</sub>	1,35±0,03	79,6±0,8	82,0±0,3
E <sub>7</sub>	1,20±0,03	69,0±1,4	86,5±0,3
E <sub>8</sub>	1,56±0,03	69,1±1,2	79,5±0,3
F <sub>1</sub>	1,27±0,01	67,9±1,8	92,5±0,3
F <sub>2</sub>	1,06±0,03	72,7±1,7	84,1±0,1
G <sub>1</sub>	1,26±0,02	78,9±1,3	88,1±0,2
G <sub>2</sub>	1,06±0,02	83,5±1,6	97,9±0,1
H <sub>1</sub>	1,06±0,02	74,5±1,4	93,2±0,1
H <sub>2</sub>	1,25±0,02	76,7±0,7	89,8±0,2
H <sub>3</sub>	1,32±0,03	75,6±0,8	83,3±0,2

İndometasinin asidik bir bileşik olmasından dolayı asidik ortamda çözünmez. Çapraz bağlayıcıda bağlanma süresinin ve çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla kürelerde oluşan çapraz bağ miktarı artmış ve ilacın tutuklanma verimide buna bağlı olarak artmıştır. Kullanılan polimerlere göre tutuklanma verimleri karşılaştırıldığında NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinin tutuklanma verimlerinin NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi yapıya giren PNIPAAm ve PAA'nın ilaçla etkileşiminin artmasına sebep olduğu düşünülmüştür.

PNIPAAm ve PAA yüzdesinin artması ile küre verimin belirgin bir fark göstermediği ancak tutuklanma veriminin arttığı, küre çaplarının da belirgin olmasa da azalma gösterdiği saptanmıştır. Bu durum NaAlg üzerine PNIPAAm

aşılmasıyla H bağı oluşumuna giren –NH gruplarının sayısının artması sonucu kürenin daha sıkı bir yapının oluşmasıyla küre çaplarının azalmasına sebep olduğu düşünülmüştür [26,33].

### 3.2.5.Aşılama Yüzdelerine Göre Kürelerin Şişme Değerleri

Aşı yüzdelerine göre aynı formülasyonlarda hazırlanan boş kürelerin pH 1,2 ve pH 7,4'de % şişme değerleri Çizelge 3.6'da verilmiştir.

Elde edilen kürelerde denge şişme derecelernin pH'ya bağlı olduğu bulunmuştur. Çalışılan pH'larda en yüksek şişme değerlerine pH 7,4'de ulaşılmış ve pH'nın azalmasıyla şişme değerlerinin de azaldığı gözlenmiştir. Bunun kürelerin yapısında bulunan NaAlg'nin asidik ortamda şişmesinin az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Düşük pH'larda NaAlg aljinik asite dönüşür, üzerindeki (–COOH) ve (–OH) grupları arasındaki hidrojen bağlarından dolayı küreler daha sıkı yapıya sahiptirler ve şişmeleri sınırlıdır. Buna karşın pH arttırıldığında karboksil grupları kısmen iyonlaştığı için oluşan karboksilat anyonları arasındaki elektrostatik itme kuvvetinden dolayı şişmenin arttığı bildirilmiştir [5,13,16,66]. Şişme sonuçlarından hazırlanan kürelerin mide ortamında değil, bağırsakta salıma daha uygun olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla ilacın kontrollü salım sistemleri şeklinde polimerik kürelerle vücuda verilmesi midede sebep olduğu yan etkileri önleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Kopolimerlerin aşılama yüzdelerinin % şişmeye etkisi incelenmiştir. Aşılama yüzdesine göre NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin % şişmeye etkisi karşılaştırıldığında aşılama yüzdesiyle şişme değerlerinin azaldığı, aşılama

yüzdelerine göre NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerlerinin kürelerinin % şişmeye etkisi karşılaştırıldığında aşılama yüzdesiyle şişme değerinin arttığı bulunmuştur. Aşılama yüzdesi arttıkça şişme yavaşlamıştır. Benzer sonuçlara literatürde rastlanmıştır [57,67]. Aşılama yüzdesi arttıkça şişme hızlanmıştır. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [68].

NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerinden yapılan PNIPAAm yüzdesi farklı aşılama yüzdesi farklı şişme davranışları incelenmiştir. Aşılama yüzdesi düşük olan kopolimerlerde şişme davranışı NaAlg polimerinin benzer şişme davranışını göstermiştir. Düşük aşılama yüzdesindeki A<sub>3</sub> ve E<sub>7</sub> formülasyonlu kürelerin 25 °C'deki şişmenin 37 °C'deki şişmeden az olduğu saptanmıştır. Aynı sonuç aşılama yüzdesi düşük olan NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimerinin E<sub>3</sub> ve E<sub>7</sub> formülasyonlu küreleri içinde saptanmıştır. Kürelerin şişme değerlerine sıcaklığın etkisi incelendiğinde sıcaklığın artmasıyla şişme derecelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç sıcaklığının artmasıyla, polimerdeki amorf bölgelerin zincir ve çözelti moleküllerinin hareketliliğinin artmasına, buna bağlı olarak çözeltinin kürelerin içine difüzyonunun kolaylaşmasına atfedilebilir.

Aşılama yüzdesi yüksek olan A<sub>8</sub> ve E<sub>8</sub> formülasyonlu küreleri % şişme değerleri incelenmiştir. Kopolimerdeki aşılama yüzdesi % 49'un üzerine çıktığında şişme davranışı değişmiştir. 25 °C'deki şişme artmış 37 ve 47 °C'deki şişme azalmıştır. NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub>'ün (aşılama %51,9) küresinin 25, 37 ve 47 °C'de sırayla şişme değerleri pH 1,2'de 129,74, 84,47 ve 59,87 pH 7,4'de 1232,32, 931,26 ve 887,22 değerleri bulunmuştur. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA'nın (aşılama % 49,3) küresinin 25, 37 ve 47 °C'de sırayla şişme değerleri pH 1,2'de 144,30, 112,67

ve 89,27 pH 7,4'de 1348,36, 910,95 ve 855,75 değerleri bulunmuştur. Sıcaklık artışıyla şişmenin azaldığı saptanmıştır. Bunun sebebi PNIPAAm molekülünün hidrofilik ve hidrofobik grupları arasında bir denge bulunan ve sulu çözeltilerinde bulanıklaşma noktası (Clouding Point, CP) ya da düşük kritik çözelti sıcaklığı (Lower Critical Solution Temperature, LCST) gösteren yapıda olmasıdır. LCST'nin üzerinde düşük su içeriğine sahiptirler, fakat bu sıcaklığın altında yüksek miktarlarda şişerler ya da çapraz bağlı değillerse çözünürler. Isıl olarak indüklenmiş olan bu faz değişiminin temel mekanizması hidrofobik bağlı suyun salınmasıdır. Düşük sıcaklıkta tamamen sulu ve geniş hacimli bir görünüm sergilemekte, fakat 32 °C'nin üzerinde hidrasyona uğramakta ve oldukça küçük, sık zincir konformasyonuna sahip olmaktadır. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır. Lie Ying ve arkadaşları PAAc-aşı-PVDF/NIPAAm (g/g) blendlerinin şişme davranışlarını incelemiş ve sıcaklığın 27 °C'den 55 °C'ye çıkmasıyla şişmenin 916,1'den 432,3'e düştüğünü bulmuşlardır [69]. Saiga İkrım ve arkadaşlarının AA/NIPAAm kopolimerinin şişme davranışını incelemiştir. Sıcaklık 27, 30, 40 ve 50 °C'deki % şişme sonuçları 402, 390, 304 ve 296 bulunmuştur [70].

**Çizelge 3.6.** Aşı yüzdelere göre kürelerin şişme değerleri

Kod	T(°C)	pH 1,2 ( HCl çözeltisinde şişme değerleri)	pH 7,4 (H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> / HPO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> tampon çözeltisinde şişme değerleri)
A <sub>0</sub>	25	110,4±0,5	1152,2±7,2
A <sub>3</sub>		98,6±0,7	1114,4±13
A <sub>7</sub>		92,1±0,5	1067,5±3,0
A <sub>8</sub>		129,7±4,2	1232,3±24
E <sub>3</sub>		60,6±3,2	836,1±39
E <sub>7</sub>		61,7±3,1	1035,3±6,4
E <sub>8</sub>		144,3±0,2	1348,3±6,4
A <sub>0</sub>	37	142,9±4,0	1348,8±6,7
A <sub>3</sub>		129,4±1,3	1309,6±19
A <sub>7</sub>		123,5±0,9	1271,4±2,0
A <sub>8</sub>		84,4±4,3	931,2±4,8
E <sub>3</sub>		78,4±2,5	1132,5±3,9
E <sub>7</sub>		99,2±7,8	1202,9±1,9
E <sub>8</sub>		112,6±2,0	910,9±3,1
A <sub>0</sub>	47	186,8±1,4	1812,6±9,9
A <sub>3</sub>		186,8±1,3	1714,4±11
A <sub>7</sub>		176,9±0,7	1488,0±3,4
A <sub>8</sub>		59,8±1,1	887,2±2,2
E <sub>3</sub>		115,9±8,3	1438,7±1,7
E <sub>7</sub>		136,7±5,8	1443,7±3,2
E <sub>8</sub>		89,2±1,5	855,7±2,4

### 3.2.6. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerin Şişme Değerleri

NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinin şişme değerleri Çizelge 3.7 ve Çizelge 3.8’de verilmiştir. Çapraz bağlanma süresinin 5 dakikadan 60 dakikaya çıkarılmasıyla ve çapraz bağlayıcı miktarının % 0,5’den % 1,5’e artmasıyla kürelerin şişme değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Şişme değerinin

Çapraz bağlanma süresiyle ve çapraz bağlayıcı miktarı ile azalmasının sebebi kürelerdeki çapraz bağ yoğunluğunun artması ile polimer zincirinin hareketliliğinin kısıtlanması ve küre yüzeyindeki gözeneklerin daralmasına bağlı olarak suyun kürelerin içine difizyonunun zorlağmasından olabileceği düşünüldü.

HCl deriğiminin % 0,5'den % 1,5' artmasıyla kürelerin Şişme değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Çapraz bağlama çözeltisinde küreler oluŐturulurken HCl'nin görevi GA moleküllerini aktifleŐtirerek NaAlg zerindeki (-OH) gruplarıyla çapraz bağ oluŐturmasını sağlamaktır. HCl'nin deriğiminin azalmasıyla aktifleşen GA moleküllerinin sayısının azaldığı ve bunun sonucu olarak kürelerdeki çapraz bağ yoğunluğunun azaldığı dŐnlmŐtir. Çapraz bağ yoğunluğunun azalmasıyla polimer zincirlerinin hareketliliğinin arttığı ve bunun da suyun kürelerin içine daha kolay difzlenmesine sebep olduğu belirlenmiştir.

Kürelerin Şişme değerlerine sıcaklığın etkisi incelendiğinde sıcaklığın artmasıyla Şişme derecelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç, sıcaklığın artmasıyla polimerdeki amorf bölgelerin ve çözelti moleküllerinin hareketliliğinin artmasına, buna bağlı olarak çözeltinin kürelerin içine difzlenmesinin kolaylaşmasına atfedilebilir.

**Çizelge 3.7.** NaAlg-aş1-PNIPAAm kürelerinin şişme değerleri

Kod	T(°C)	pH 1,2( HCl çöztisindeki şişme değerleri)	pH 7,4 (H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> / HPO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> tampon çöztisindeki şişme değerleri)
A <sub>3</sub>	25	98,6±0,7	1114,48±13
A <sub>5</sub>		89,1±0,9	893,12±2,9
A <sub>6</sub>		113,6±0,3	1143,61±2,8
B <sub>1</sub>		105,0±1,1	1207,94±5,3
B <sub>2</sub>		60,6±3,2	836,17±39
C <sub>1</sub>		133,8±4,0	1253,31±8,9
C <sub>2</sub>		65,2±6,1	888,59±3,9
D <sub>1</sub>		61,7±3,0	102,90±13,
D <sub>2</sub>		79,9±3,9	1052,39±8,6
D <sub>3</sub>		180,5±3,0	1778,01±4,0
A <sub>3</sub>	37	129,4±1,3	1309,64±19
A <sub>5</sub>		110,7±0,5	1113,11±3,1
A <sub>6</sub>		145,7±1,5	1362,2±3,1
B <sub>1</sub>		133,3±0,2	2349,95±9,5
B <sub>2</sub>		78,4±2,5	1132,59±3,9
C <sub>1</sub>		204,6±1,2	1623,05±7,0
C <sub>2</sub>		95,3±2,1	1151,42±12
D <sub>1</sub>		99,2±7,8	1202,95±1,9
D <sub>2</sub>		112,5±2,9	1250,11±9,2
D <sub>3</sub>		289,9±7,3	2508,66±2,3
A <sub>3</sub>	47	186,8±1,3	1714,49±11,7
A <sub>5</sub>		155,2±1,6	1387,85±6,3
A <sub>6</sub>		190,9±3,0	1796,2±2,4
B <sub>1</sub>		169,1±2,6	2735,26±3,4
B <sub>2</sub>		115,9±8,3	1438,75±1,7
C <sub>1</sub>		287,9±3,7	1980,89±9,6
C <sub>2</sub>		141,1±11	1454,36±1,9
D <sub>1</sub>		136,7±5,8	1475,39±3,2
D <sub>2</sub>		144,4±6,1	1586,80±2,2
D <sub>3</sub>		332,83±5,0	2959,12±4,7



**Çizelge 3.8.** NaAlg-aş1-PNIPAAm/AA kürelerinin şişme değerleri

<b>Kod</b>	<b>T(°C)</b>	<b>pH 1,2( HCl çöztisindeki şişme değerleri)</b>	<b>pH 7,4 (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>7</sup>/ HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> çöztisindeki şişme değerleri)</b>
E <sub>3</sub>	25	61,3±1,2	754,2±8,9
E <sub>5</sub>		89,1±0,9	815,9±3,4
E <sub>6</sub>		113,6±0,3	825,8±2,3
F <sub>1</sub>		73,3±0,1	890,8±4,2
F <sub>2</sub>		35,2±1,3	521,2±2,3
G <sub>1</sub>		107,1±1,0	981,9±1,1
G <sub>2</sub>		38,9±0,6	538,3±0,3
H <sub>1</sub>		33,1±0,4	401,8±5,4
H <sub>2</sub>		47,2±1,2	734,9±8,0
H <sub>3</sub>		116,1±1,6	1143,7±3,0
E <sub>3</sub>		37	93,9±0,9
E <sub>5</sub>	110,7±0,5		1046,5±3,0
E <sub>6</sub>	133,0±1,4		1108,7±2,7
F <sub>1</sub>	126,9±5,3		1276,7±4,8
F <sub>2</sub>	46,7±2,5		815,7±3,4
G <sub>1</sub>	155,5±0,7		1328,9±3,7
G <sub>2</sub>	62,8±0,7		883,1±1,7
H <sub>1</sub>	43,8±0,6		886,1±1,4
H <sub>2</sub>	80,8±3,0		927,6±3,7
H <sub>3</sub>	154,8±0,7		1240,1±4,5
E <sub>3</sub>	47		147,3±1,2
E <sub>5</sub>		155,2±1,6	1448,0±7,2
E <sub>6</sub>		181,2±0,9	1479,4±1,8
F <sub>1</sub>		159,7±9,6	1799,0±3,4
F <sub>2</sub>		115,7±8,0	1215,9±1,6
G <sub>1</sub>		221,2±0,3	1488,0±3,4
G <sub>2</sub>		94,6±0,3	1170,8±3,0
H <sub>1</sub>		73,1±6,1	1221,9±3,1
H <sub>2</sub>		109,6±0,7	1241,2±2,2
H <sub>3</sub>		237,8±5,0	1694,9±6,9

### 3.3. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA Kürelerinden

#### İndometasin Salım Çalışmaları

Kürelerden indometasin salımı 25 ve 37 °C'de pH 1,2 HCl çözeltisi ve pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  tamponuna konularak 24 saatte gerçekleştirilmiştir. Küreler bütün formülasyonlar için pH 1,2 HCl çözeltisinde ve 25 °C'de düşük salım göstermiş, pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  tamponunda ve 37 °C'de yüksek salım göstermiştir.

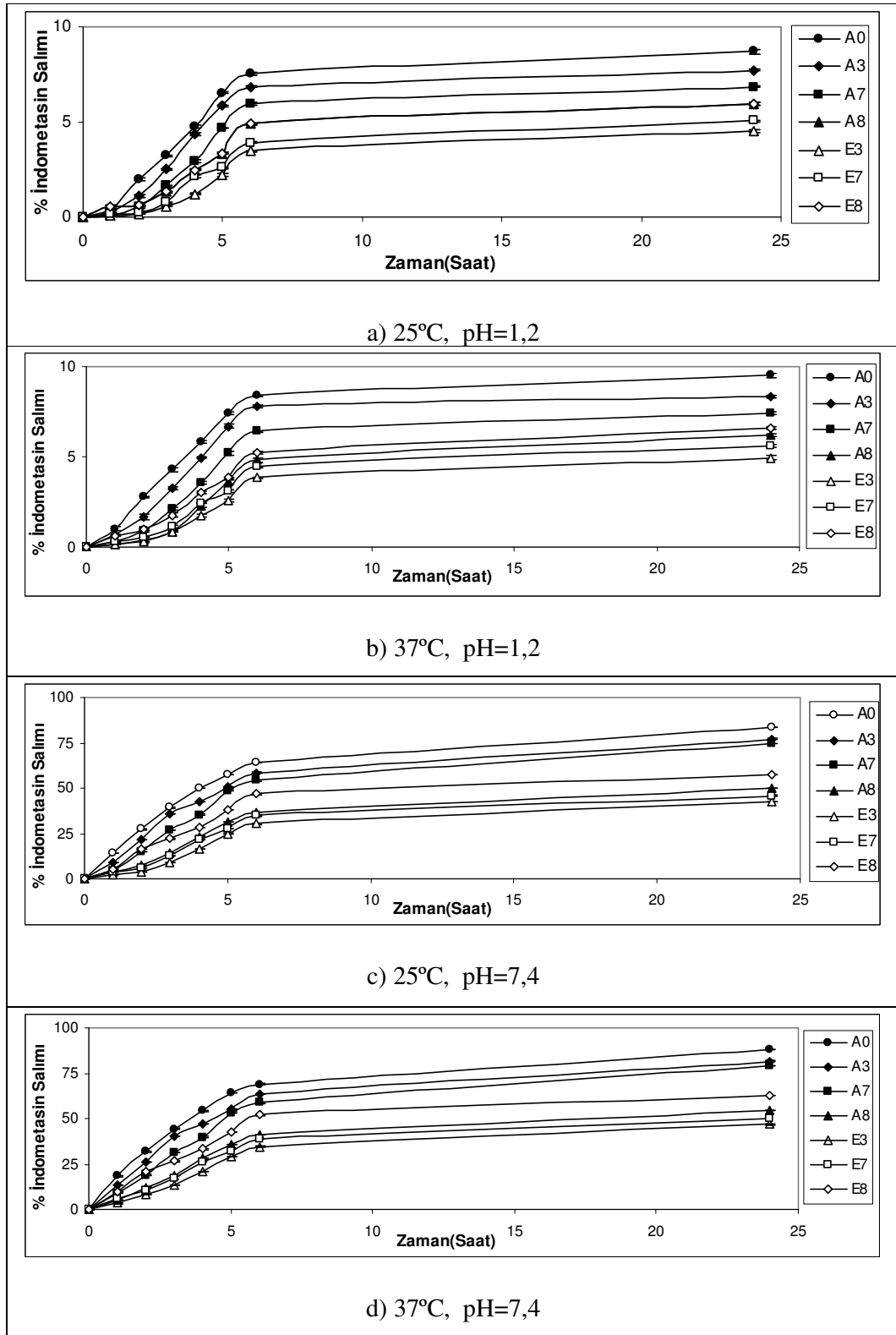
#### 3.3.1. Aşılama Yüzdesinin İndometasin Salımına Etkisi

Farklı aşılama yüzdeleri kürelerden indometasinin kontrollü salımı sonuçları Şekil 3.16'da sunulmuştur.

NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için aşılama yüzdesi arttıkça pH 1,2 HCl ortamında 25 °C'de % salım 7,71'den 5,70'e, 37 °C'de 8,33'den 6,21'e düşmüştür. pH 7,4 tamponunda 25 °C'de % salım 77,20'den 49,88'e, 37 °C'de 81,60'den 54,44'e düşmüştür.

NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için aşılama yüzdesi arttıkça pH 1,2 HCl ortamında 25 °C'de % salım 4,52'den 5,94'e, 37 °C'de 4,94'den 6,59'a yükselmiştir. pH 7,4 tamponunda 25 °C'de % salım 42,48'den 57,48'e, 37 °C'de 46,71'den 62,55'e yükselmiştir.

Akrilik asitle oluşturulan kürelerin salımı N-izopropilakrilamidle oluşturulan kürelerin salımından daha düşük çıkmıştır [72]. Kopolimerlerdeki akrilik asit yüzdesi arttıkça salım artmıştır. Bu akrilik asitin hidrofilik yapısından kaynaklanmaktadır [13].



Şekil 3.16. Aşılama yüzdeleri farklı kürelerden indometasin salımı

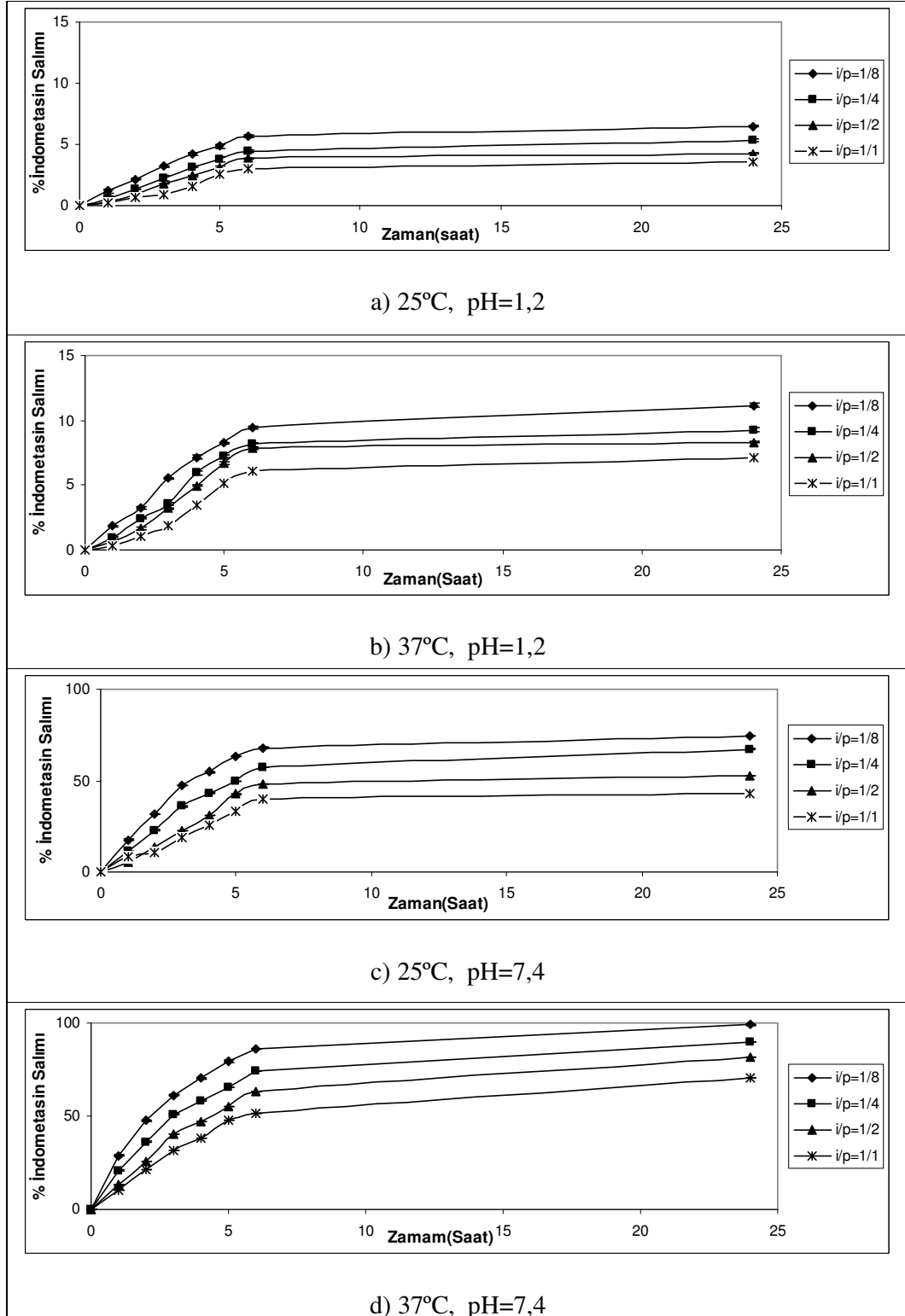
### 3.3.2 İlaç/Polimer Oranının İndometasin Salımına Etkisi

İndometasin salımına ilaç/polimer oranının etkisini incelemek üzere NaAlg-aşı-NIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-NIPAAm/AA<sub>5</sub> kürelerinin i/p oranları 1/8, 1/4, 1/2, 1/1 olan formülasyonları seçildi. Sonuçlar Şekil 3.17 ve 3.18'de sunulmuştur.

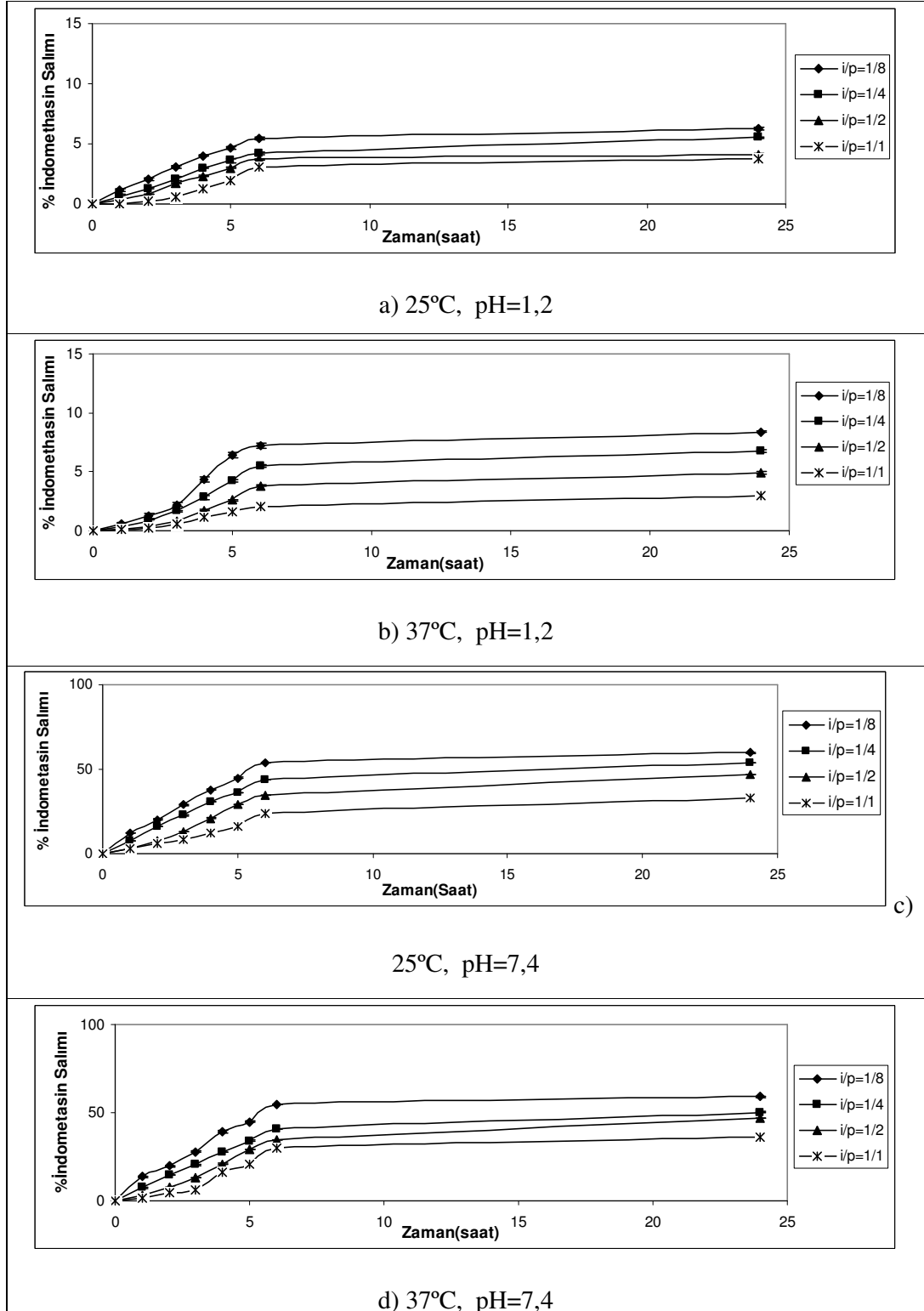
NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için ilaç oranı arttıkça pH 1,2 HCl çözeltisinde 25 °C'de % salım 6,49'den 3,52'ye, 37 °C'de 11,13'den 7,11'e düşmüştür. pH 7,4 tampoununda 25 °C'de 74,42'den 42,85'ye, 37 °C'de 98,98'den 70,69'a düşmüştür.

NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için ilaç oranı arttıkça pH 1,2 HCl asit çözeltisinde 25 °C'de % salım 6,23'den 3,75'e, 37 °C'de 8,38'den 2,95'e düşmüştür. pH 7,4 tampoununda 25 °C'de % salım 59,06'dan 32,70'e, 37 °C'de 59,73'den 36,27'e düşmüştür.

NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinde i/p oranının artırılmasıyla salım miktarı azalmıştır. Kürelerdeki ilaç miktarının artmasıyla çözücü moleküllerinin kürelere difüzlendiği gözeneklerin kapanması ve dolayısıyla kürelerin şişme derecelerinin azaldığı düşünülmüştür. Daha az şişen kürelerden ilaç salımı da daha yavaş gerçekleşmiştir. Hidrofobik bir ilaç olan indometasin pH'nın artmasıyla çözünürlüğünün arttığı gözlenmiştir [2]. Kim ve arkadaşlarının çalışmalarında da ilaç miktarının (kütlece % 5'den % 30'a) artmasıyla salım miktarı % 62,5'den % 20,2'ye düşmüştür. Hidrofobik bir ilaç olan indometasin miktarının artırılması, ilacın fonksiyonel grupları arasındaki etkileşimi arttırdığı ve salımı yavaşlattığını rapor etmişlerdir [72]. Ramesh Babu ve arkadaşları NaAlg-akrilik asit kürelerinden ibuprofen salım çalışmalarında benzer sonuçlara rastlanmıştır [13]. Benzer sonuçlara birçok literatürde rastlanmıştır [26,52,73].



Şekil 3.17. İlaç/polimer orasının NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerden indometasin salımına etkisi



Şekil 3.18. İlaç/polimer orasının NaAlg-aşı-NIPAAm/AA kürelerden indometasin salımına etkisi

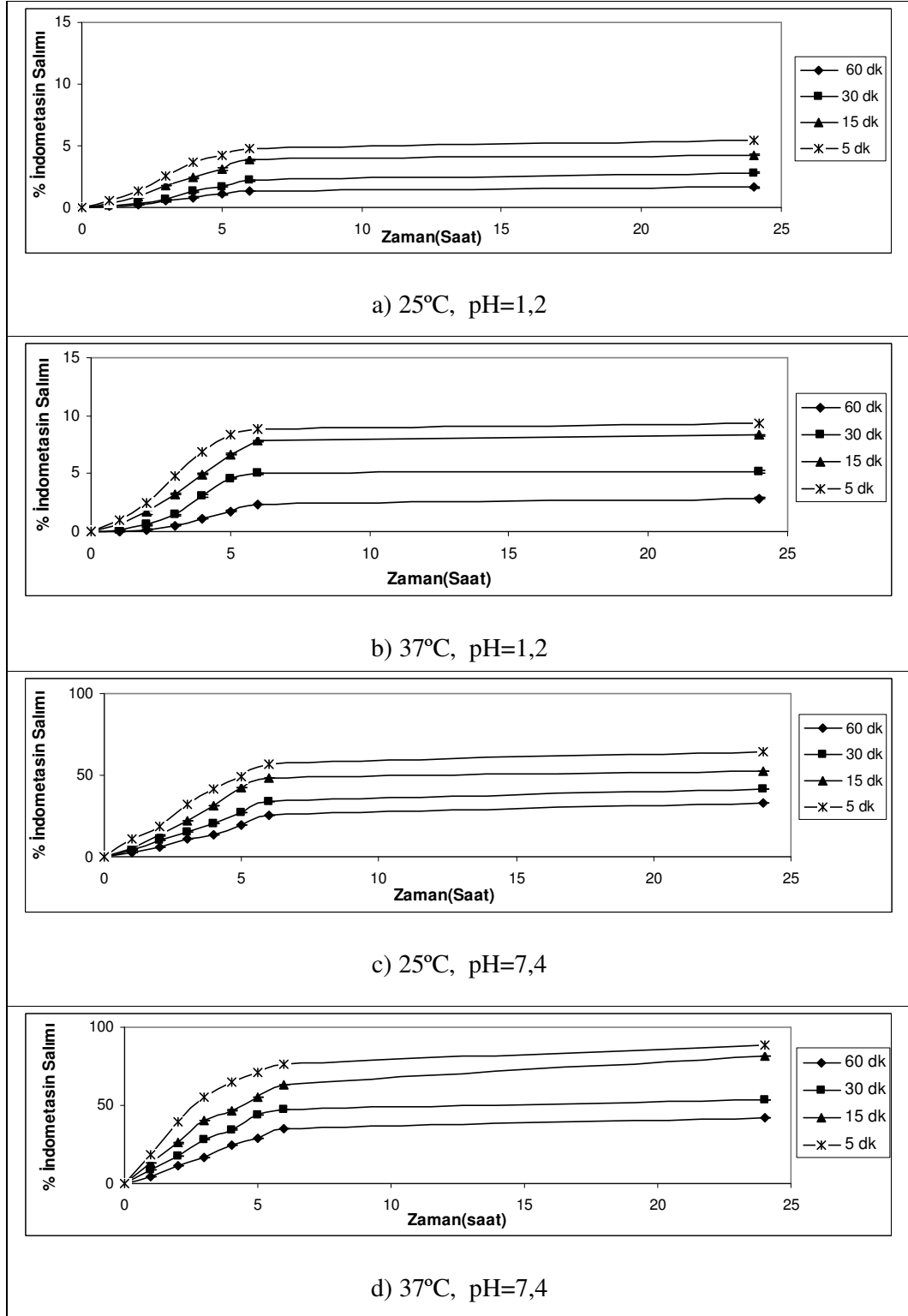
### 3.3.3. Çapraz Bağlama Süresinin İndometasin Salımına Etkisi

İndometasin salımına çapraz bağlama süresinin etkisini incelemek için NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub> kürelerinin çapraz bağlanma süreleri 5, 15, 30 ve 60 dakikada hazırlanan küre formülasyonları seçildi. Sonuçlar Şekil 3.19 ve Şekil 3.20’de verilmiştir.

NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için çapraz bağlama süresi 5’den 60 dakikaya arttıkça pH 1,2 HCl çözeltisinde 25 °C’de % salım 5,45’den 1,64’e, 37 °C’de 9,33’den 2,85’e düşmüştür. pH 7,4 tampionunda 25 °C’de % salım 64,65’den 32,86’ya, 37 °C’de 88,93’den 42,18’e düşmüştür

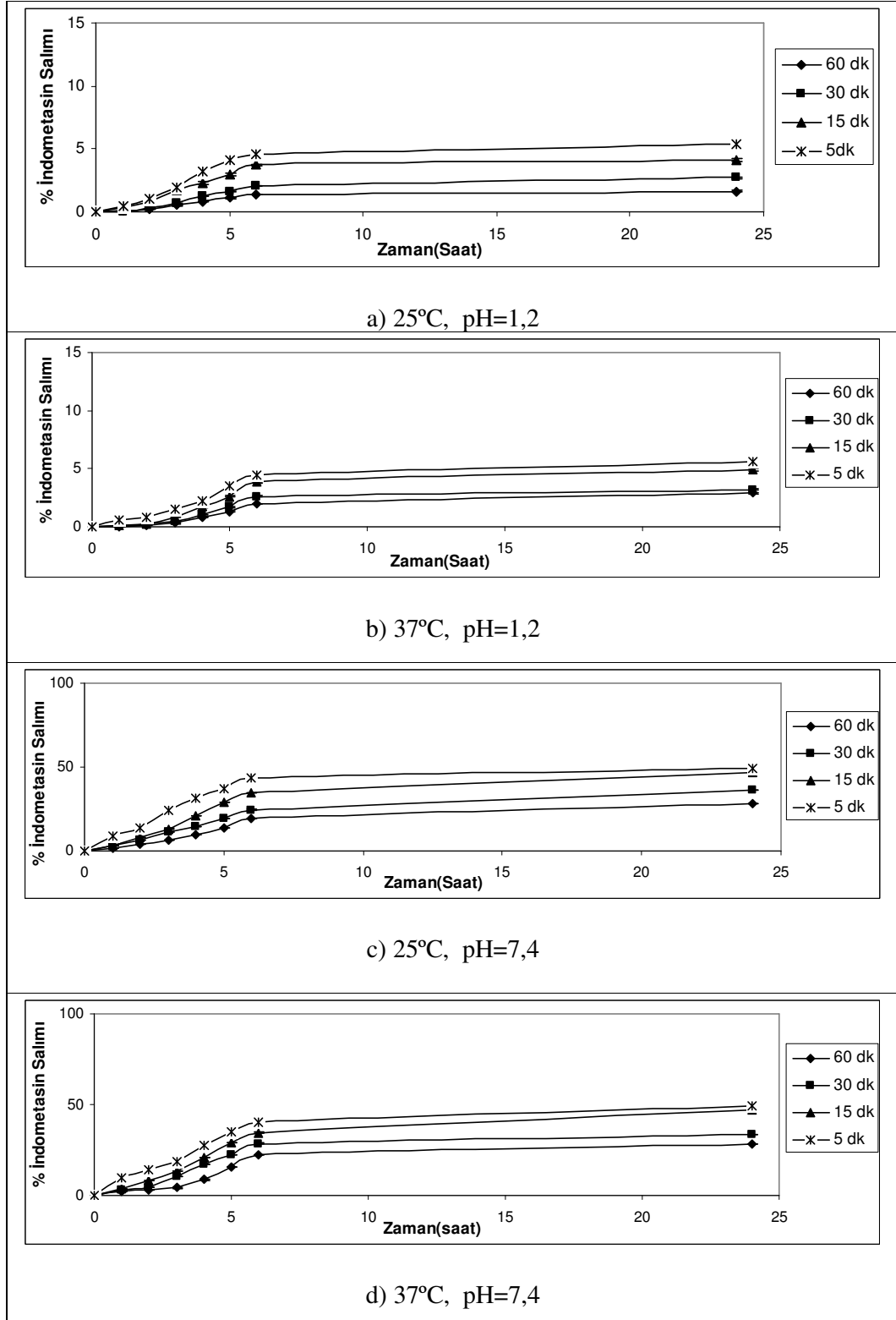
NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için çapraz bağlama süresi arttıkça pH 1,2 HCl çözeltisinde 25 °C’de % salım 5,34’den 1,64’e, 37 °C’de 5,64’den 2,88’e düşmüştür. pH 7,4 tampionunda 25 °C’de % salım 48,90’dan 28,36’ya, 37 °C’de 49,50’den 28,11’e düşmüştür.

Olgunlaşma süresinin artması ile çapraz bağlanma derecesinin arttığı bununlada kürenin daha sıkı bir yapı oluşturduğu düşünülmüştür. Su moleküllerinin küre içine difüzyonu zorlaştığı için kürelerin şişme derecelerinin azaldığı ve buna bağlı olarak dış ortama ilaç geçişinin azaldığı düşünülmüştür [66]. Aminabhavi ve arkadaşları poliakrilamiti PVA’ya aşılıyarak NaAlg ile hazırladıkları blendlerde de benzer sonuçlar gözlemişlerdir [74]. Şanlı ve arkadaşları polivinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-aşı-polivinil alkol/sodyum aljinat kürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımını çalışmış ve çapraz bağlama süresinin uzamasıyla (2,5-5 dakika) salımın azaldığını tespit etmişlerdir [2]. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [75,76].



Şekil 3.19. Çapraz bağlanma süresinin NaAlg-aşı-NIPAAm kürelerden indometasin salımına etkisi





Şekil 3.20. Çapraz bağlanma süresinin NaAlg-aşı-NIPAAm/AA kürelerden indometasin salımına etkisi

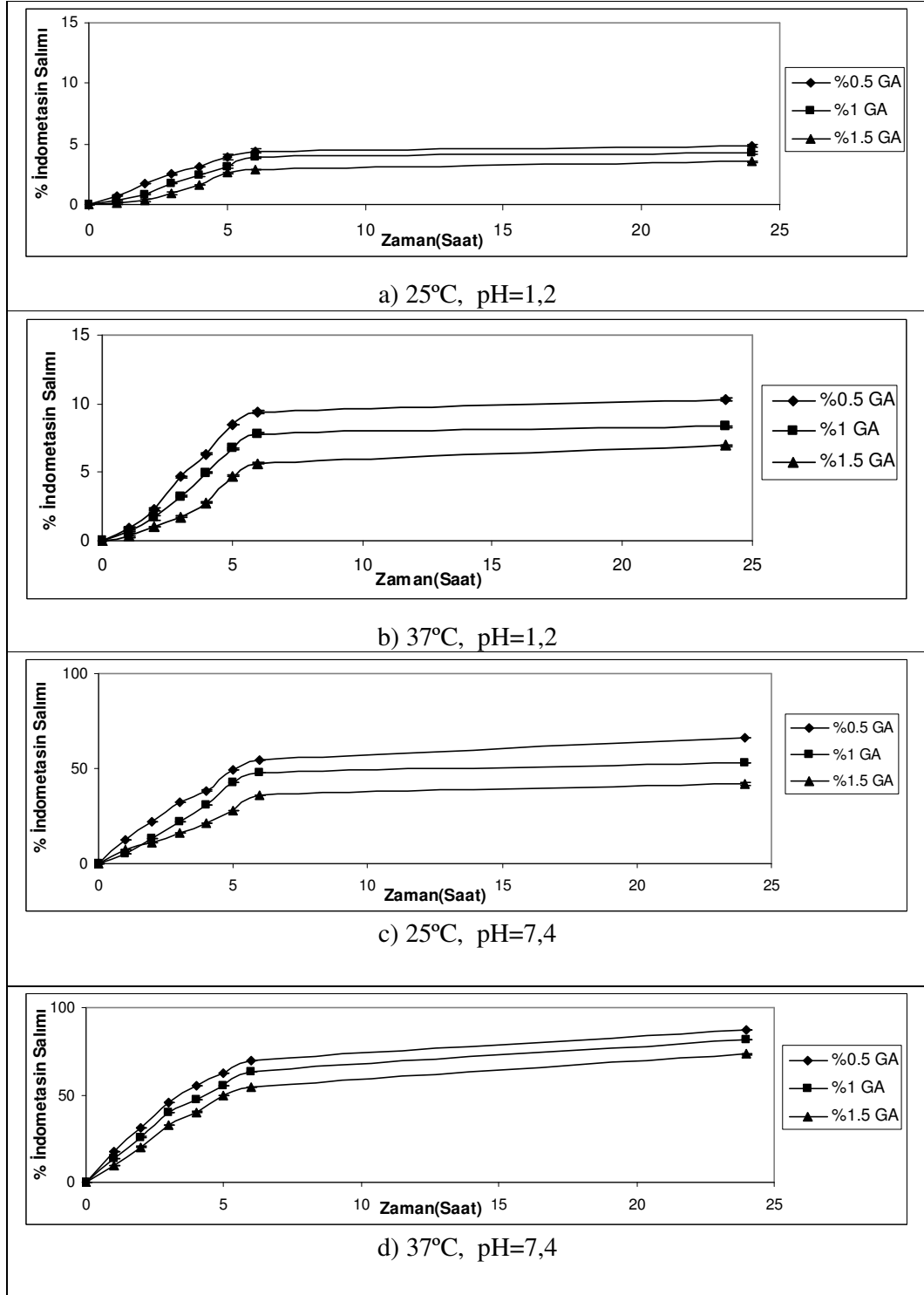
### 3.3.4. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin İndometasin Salımına Etkisi

İndometasin salımına çapraz bağlayıcı derişiminin etkisini incelemek için NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub> kürelerinin çapraz bağlayıcı derişimi % 0,5, % 1, % 1,5 küre formülasyonları seçildi. Sonuçlar Şekil 3.21 ve Şekil 3.22’de sunulmuştur.

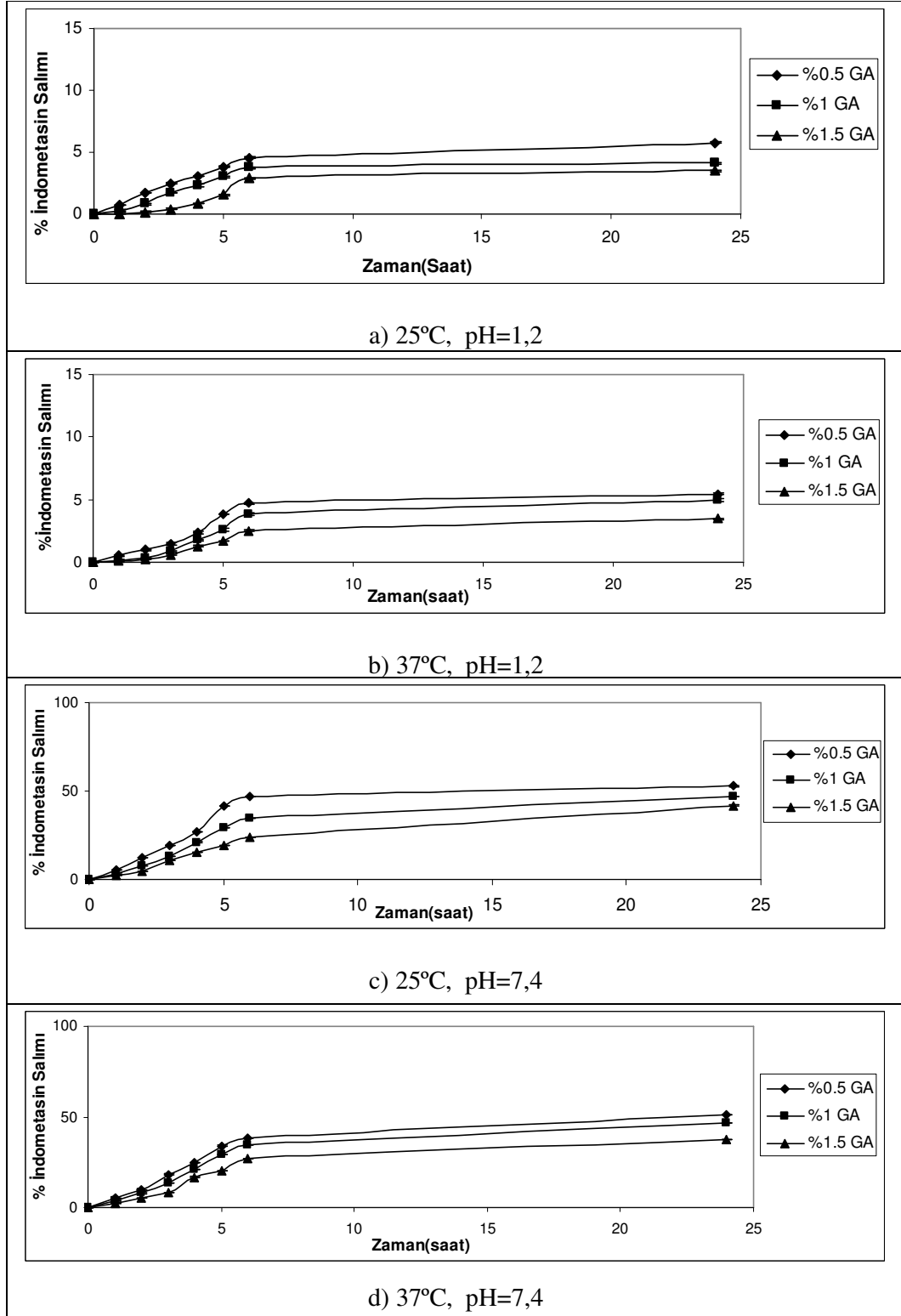
NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin çapraz bağlayıcı derişiminin % 0,5’den % 1,5’e artırılmasıyla pH 1,2 HCl çözeltisinde 25 °C’de % salım 4,86’den 3,52’ye, 37 °C’de 10,7’den 6,93’e düşmüştür. pH 7,4 tampoununda 25 °C’de % salım 66,27’den 41,97’ye, 37 °C’de 87,23’den 73,24’e düşmüştür.

NaAlg-aşı-NIPAAm/AA kürelerinin çapraz bağlayıcı derişiminin % 0,5’den % 1,5’e artırılmasıyla 25 °C’de % salım 5,76’den 3,50’ye, 37 °C’de 5,45’den 3,46’ya düşmüştür. Aynı formülasyonlu kürelerin pH 7,4 tampoununda 25 °C’de % salım 52,72 ‘den 41,71’e, 37 °C’de 49,50’den 37,61’e düşmüştür.

Çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla, çapraz bağ derecesinin arttığı daha sıkı bir ağ yapısı oluştuğu, dolayısı ile hem su hemde ilaç difüzyonu için gerekli hacmin azalmasıyla ilacın difüzyonun azaldığı düşünölmüştür. Babu ve arkadaşları aljinat ve akrilik asit mikrojellerinden ibuprofenin salımını incelemişler ve GA derişiminin 2,5 mL’den 7,5 mL’ye çıkarılmasıyla salımın azaldığını gözlemlemişlerdir. GA’nın polimerik zinciri daha sıkı hale getirdiğini ve salımı azalttığını belirtmişlerdir [2,5,13,26].



Şekil 3.21. Çapraz bağlayıcı derişimim NaAlg-aşı-NIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi



Şekil 3.22. Çapraz bağlayıcı derişiminin NaAlg-aşı-NIPAAm/AA kürelerinden indometasin salıma etkisi

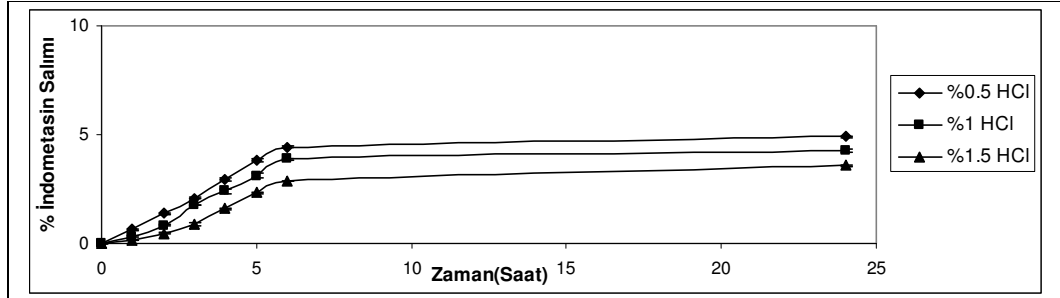
### 3.3.5. HCl Derişiminin İndometasin Salımına Etkisi

İndometasin salımına HCl derişiminin etkisini incelemek için NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub> kürelerinin HCl derişimi % 0,5, % 1, % 1,5 küre formülasyonları seçildi. Sonuçlar Şekil 3.23 ve Şekil 3.24'de sunulmuştur.

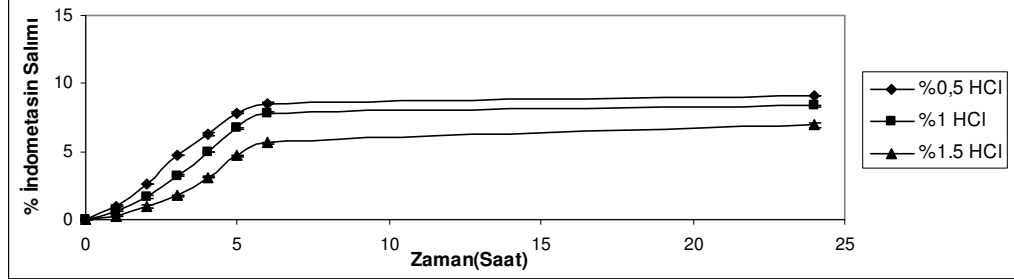
NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için HCl derişiminin % 0,5'den % 1,5'e artmasıyla pH 1,2 HCl asit çözeltisinde 25 °C'de % salım 4,89'dan 3,56'ya, 37 °C'de 9,06'dan 6,96'ya düşmüştür. pH 7,4 tampoununda 25 °C'de 66,95'den 37,67'ye, 37 °C'de 91,82'den 69,08'e düşmüştür

NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için HCl derişiminin % 0,5'den % 1,5'e artmasıyla pH 1,2 HCl asit çözeltisinde 25 °C'de % salım 5,59'den 3,64'e, 37 °C'de 5,72'den 3,25'e düşmüştür. pH 7,4 tamponunda 25 °C'de % salım 50,18'den 38,48'e, 37 °C'de 48,48'den 36,33'e düşmüştür.

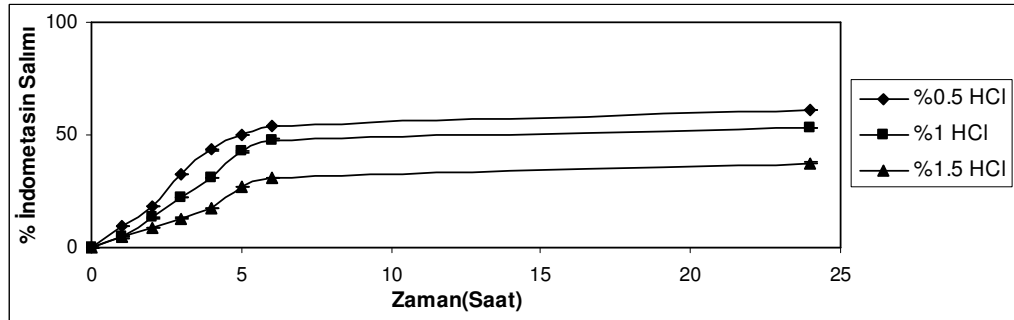
HCl derişiminin azalmasıyla aktifleşen GA moleküllerinin sayısının azaldığı ve buna bağlı olarak da kürelerdeki çapraz bağ yoğunluğunun azaldığı düşünülmüştür. Çapraz bağ yoğunluğunun azalmasıyla polimer zincirlerinin hareketliliğinin ve gözeneklerin genişliğinin arttığı su moleküllerinin kürelerin içine daha kolay taşınmasına bağlı olarak ilacın çözünerek kürelerden difüzyonunun arttığı düşünülmüştür [26,52]. Aynı HCl derişimlerinde elde edilen boş kürelerin şişme değerlerinin elde edilen salım sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.



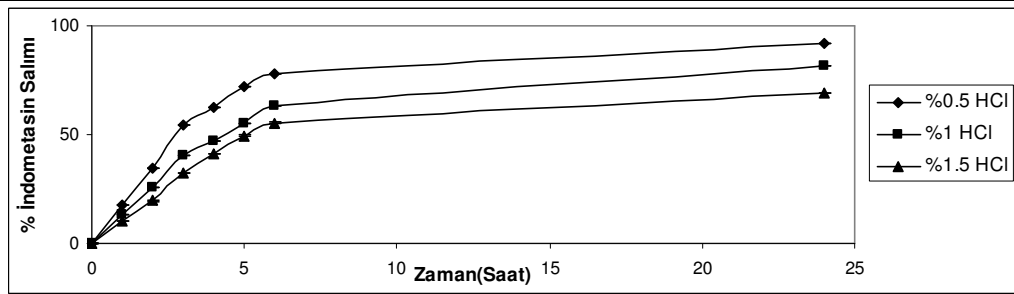
a) 25°C, pH=1,2



b) 37°C, pH=1,2

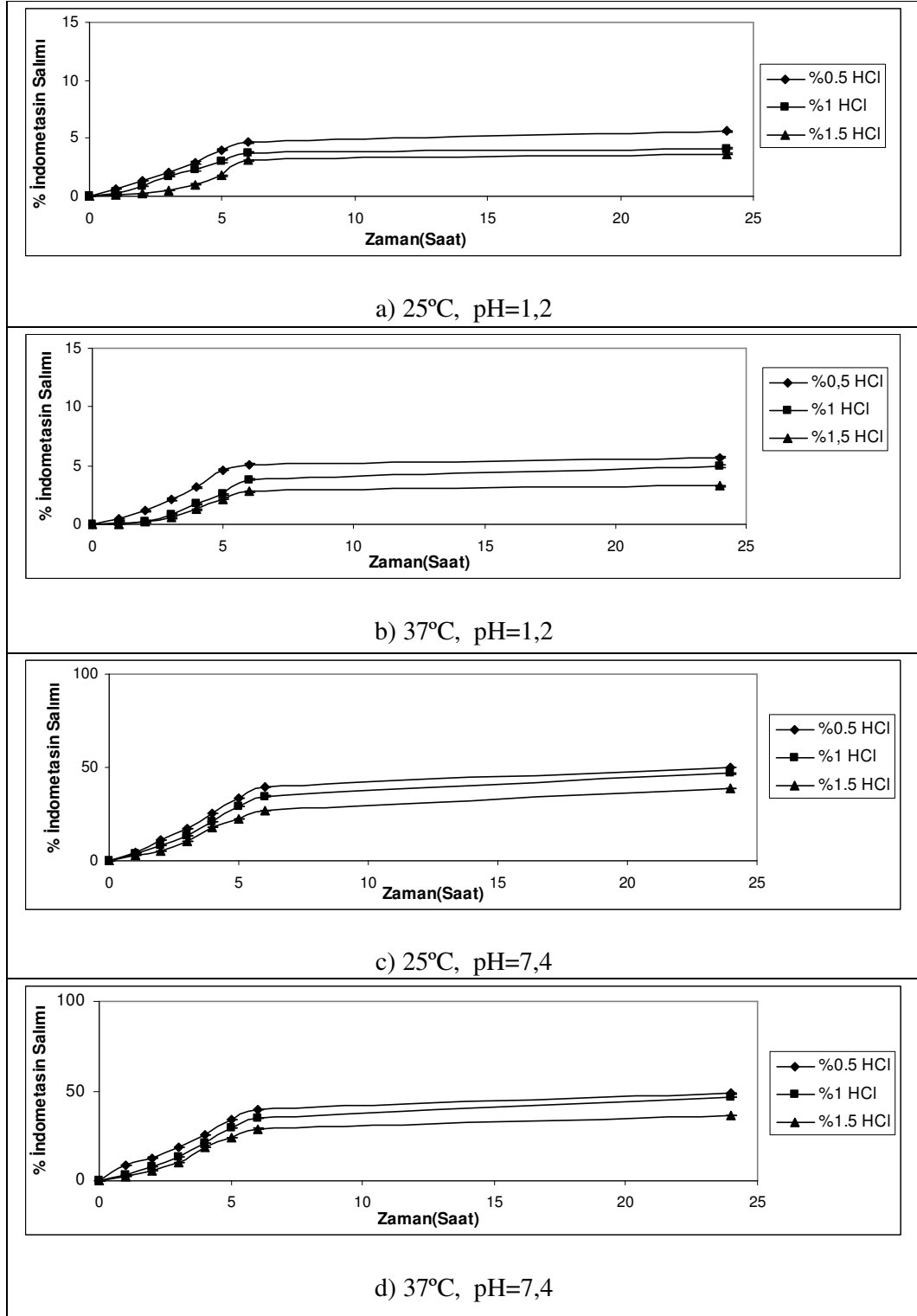


c) 25°C, pH=7,4



d) 37°C, pH=7,4

Şekil 3.23. HCl derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımına etkisi



Şekil 3.24. HCl derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımına etkisi

### 3.3.6. Polimer Derişiminin Salıma Etkisi

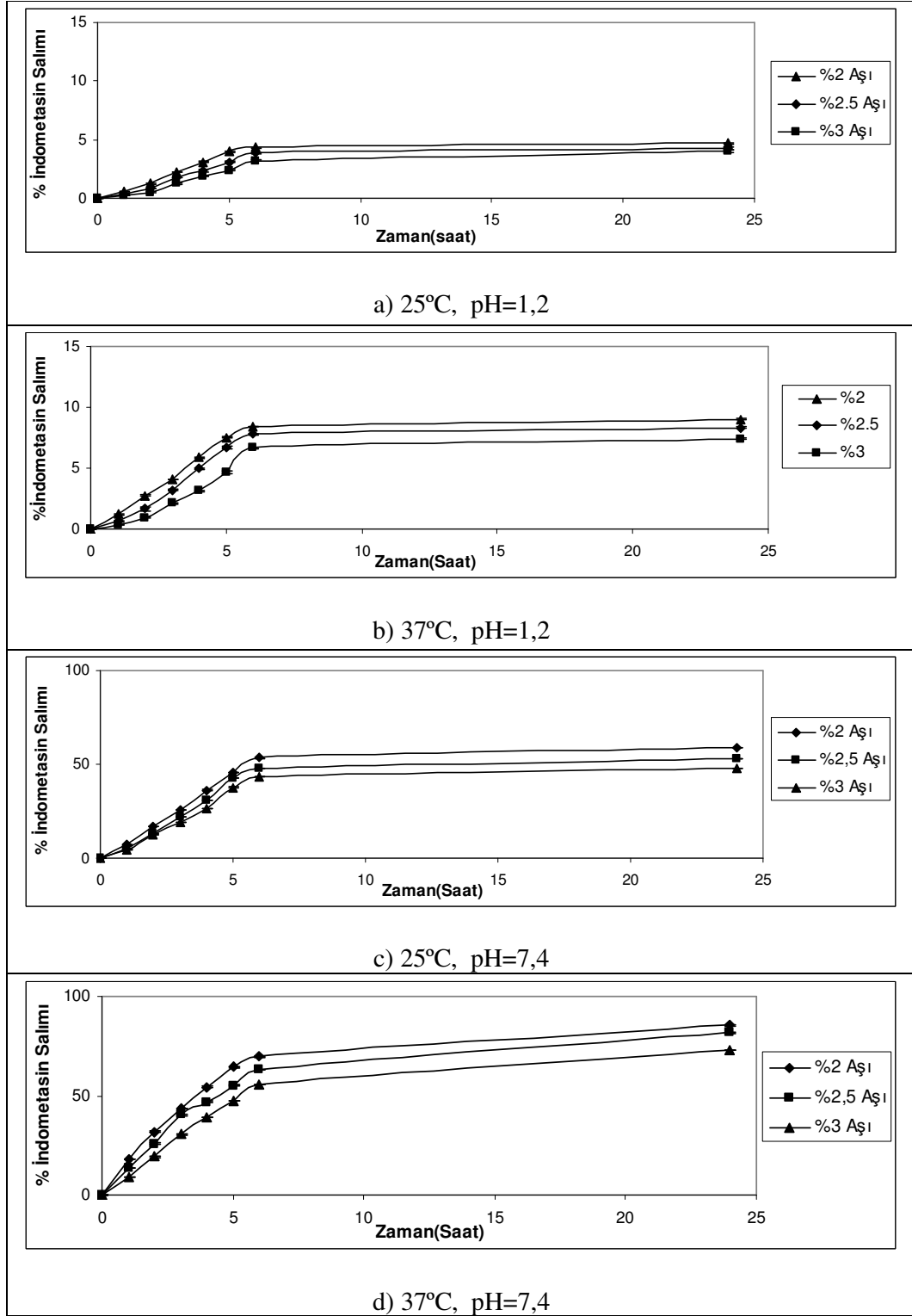
İndometasin salımına polimer derişiminin etkisini incelemek için NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>1</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>5</sub> küreleri için sırasıyla % 3 ,% 2,5, % 2 ve % 2,5 ,% 2, % 1,5 formülasyonları seçildi. Sonuçlar Şekil 3.25 ve Şekil 3.26'da sunulmuştur.

NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için polimer derişiminin % 3'den % 2'ye azalmasıyla 25 °C'de pH 1,2 HCl çözeltisinde % salım 4,00'den 4,69'a, 37 °C'de 7,42'den 9,06'ya yükselmiştir. pH 7,4 tampoununda 25 °C'de % salım 47,61'den 58,57'ye 37 °C'de 72,9'den 85,34'e yükselmiştir

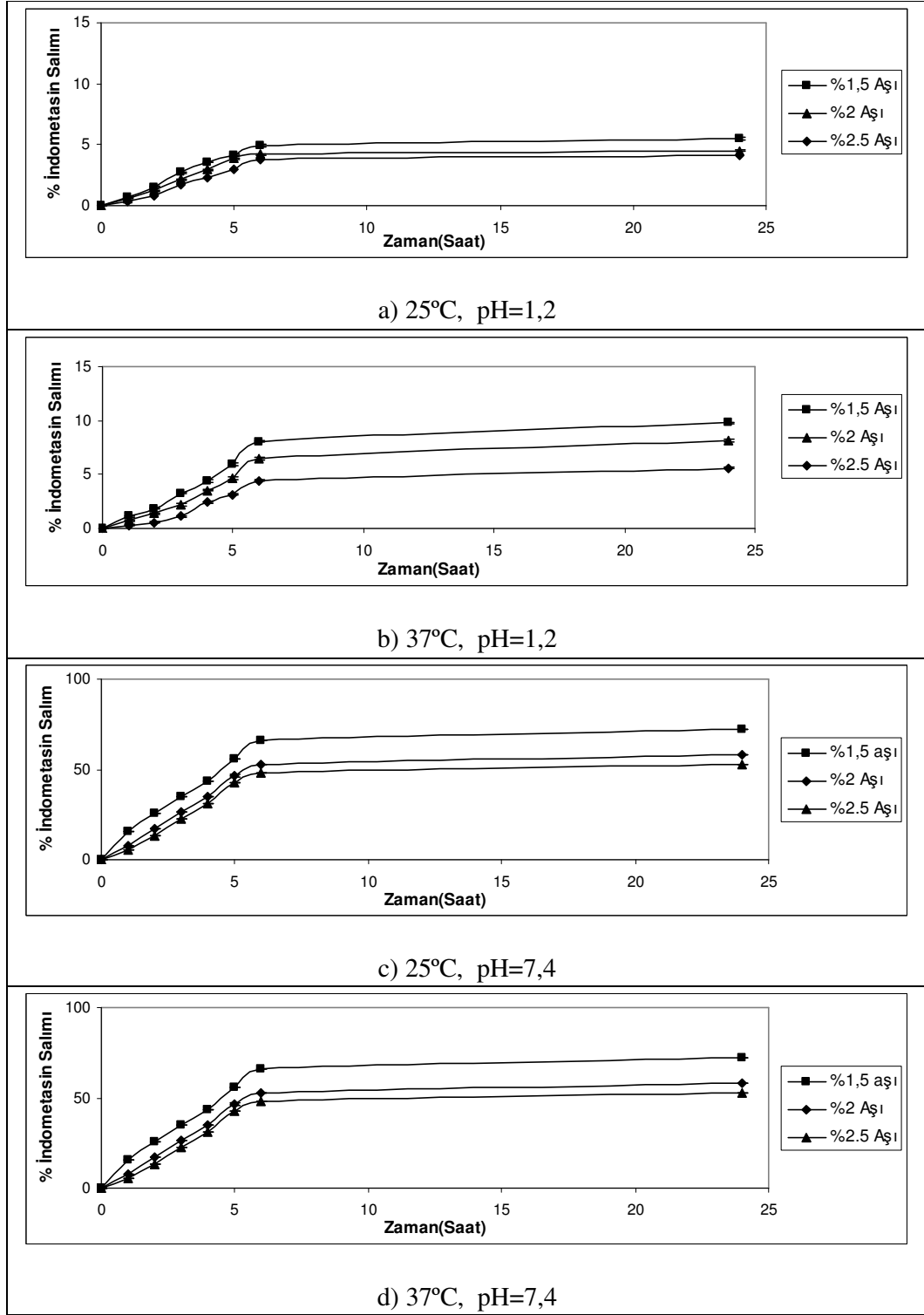
NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için polimer derişiminin % 2,5'den % 1,5'e azalmasıyla 25 °C'de pH 1,2 HCl çözeltisinde % salım 4,10'dan 5,46'ya, 37 °C'de 5,61'den 9,76'ya yükselmiştir. pH 7,4 tampoununda 25 °C'de % salım 52,82'den 72,27'ye, 37 °C'de 46,71'den 60,59'a yükselmiştir.

Bu formülasyonlardan ideal küre şeklini % 2,5'lik polimer çözeltisi vermiştir. Diğer formülasyonlardaki kürelerde viskoziteden kaynaklanan şekil bozuklukları meydana gelmiştir. % 2 ve % 1,5'lik polimer çözeltisinden düşük viskoziteden dolayı yayvan küreler oluşurken, % 3'lük polimer çözeltisinden ise viskozite yüksekliğinden dolayı kuyruklu küreler oluşmuştur. En ideal salımı ve küreselliği % 2,5'lik polimer çözeltisinden oluşturulan küreler vermiş, salım sonuçları da bunu desteklemiştir. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [60].





Şekil 3.25. Polimer derişiminin NaAlg-aşı-NIPAAm kürelerinden indometasin salıma etkisi



Şekil 3.26. Polimer derişiminin NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerden indometasin salımına etkisi

### 3.3.7. İndometasin Salımına pH'nın Etkisi

İndometasinin salım çalışması 24 saat süreyle pH 1,2 HCl çözeltisi ve pH 7,4  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  tamponunda gerçekleştirilmiştir. Bütün formülasyonlarda hem NaAlg-aşı-NIPAAm hem de NaAlg-aşı-NIPAAm/AA kürelerinde indometasinin pH 1,2 HCl çözeltisinde çok az salındığı, salımın pH 7,4 fosfat tamponunda gerçekleştiği görülmüştür. Bunun indometasinin asidik bir bileşik olmasından dolayı asidik ortamda çözünürlüğünün az olmasından, yüksek pH'larda ise çözünürlüğünün artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [13,16,66,78]. Shi ve arkadaşları kalsiyum aljinata N-izopropilakrilamid aşılama ve indometasin salımını çalışmış ilacın salımını pH 2,1 ve 7,4'de incelemiştir. 37 °C'de pH'nın artmasıyla salımda % 20'den % 98'e yükseldiği bulunmuştur [49]. Ayrıca düşük pH'da salımın az olmasının diğer bir sebebinin de NaAlg'nin asidik ortamda şişmesinin az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

### 3.3.8. İndometasin Salımına Sıcaklığın Etkisi

İndometasinin salım çalışması 24 saat süreyle 25 °C ve 37 °C'de çalışılmıştır. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinde indometasinin 25 °C'de az salındığı, salımın 37 °C'de daha fazla gerçekleştiği görülmüştür. Shi ve arkadaşları kalsiyum aljinata N-izopropilakrilamid aşılama ve indometasin salımını çalışmış ve ilacın salımını 25 ve 37 °C'de incelemiştir. Sıcaklığın 25 °C'den 37 °C'ye artmasıyla salımda % 20'den % 95'e yükseldiği bulunmuştur [77]. Benzer sonuçlara makalelerde de rastlanmıştır [26,52,64,69].

### 3.4. Çapraz Bağlar Arasındaki Moleküler Kütle ( $M_c$ ) Değerinin Yorumlanması

Polimerik matriksten ilacın salımı çapraz bağlanma derecesinin bir fonksiyonudur. Ağ yapılı polimerlerde  $M_c$ 'nin hesaplanması, polimerik ağdaki çapraz bağların anlaşılması için önemlidir.  $M_c$  değerlerinin hesaplanması polimerin bir çözücüdeki şişmesinden yararlanılarak yapılır. Polimer bir çözücü içerisindeyken, polimer zincirlerinin gerilmesi yüzünden elastiklik kuvvetine bağlı olarak ozmotik basınç kadar şişer.  $M_c$  değeri ne kadar büyükse, çapraz bağlar arasında kalan polimer zincirlerinin kütlesi o kadar büyüktür ve polimerik ağ da o kadar elastiktir ve bir sıvıyla etkileştiği zaman son derece hızlı bir şekilde şişer.  $M_c$  değeri Flory-Rehner eşitliği ile verilir [79,80].

$$M_c = -\delta_p V_s \phi^{1/3} [\ln(1-\phi) + \phi + \chi \phi^2]^{-1}$$

$\phi$ , şişmiş polimerin hacim kesri olup aşağıdaki şekilde hesaplanır;

$$\phi = \left( 1 + \frac{\delta_p}{\delta_s} \left( \frac{M_a}{M_b} \right) - \frac{\delta_p}{\delta_s} \right)^{-1}$$

Burada  $\delta_p$  ve  $\delta_s$  sırasıyla polimer ve çözücünün yoğunlukları,  $M_b$  ve  $M_a$  ise şişmeden önce ve şiştikten sonra kürelerin kütleleridir.  $V_s$  şişme çözeltisinin hacmidir. Etkileşim parametresi olarak verilen  $\chi$  çeşitli yayınlarda aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır [94].

$$\chi = [\phi(1-\phi)^{-1} + N \ln(1-\phi) + N\phi] \times [2\phi - \phi^2 N - \phi^2 T^{-1} (d\phi/d\phi)^{-1}]^{-1}$$

$$N = (\phi^{2/3}/3 - 2/3) (\phi^{1/3} - 2\phi/3)^{-1}$$

(  $d\phi / d\phi$  ) , hacim kesri-sıcaklık ( $\phi - T$ ) grafiğinin eğimi olarak ifade edilir.

Sıcaklık Kelvin cinsinden alınmıştır.

$M_c$  değerleri, kürelerin pH 1,2 HCl çözeltisinde şişme derecelerinden yararlanılarak 25, 37 ve 47 °C için üç farklı sıcaklıkta hesaplanmış ve  $M_c$  değerleri Çizele 3.9 ve Çizele 3.10'da verilmiştir. Sıcaklığın artmasıyla  $M_c$  değerlerinin arttığı bulunmuştur. Küre formülasyonlarında her iki polimerle elde edilen küreler içinde GA derişiminin, çapraz bağlama süresinin ve HCl derişiminin artmasıyla  $M_c$  değerlerinin azaldığı bulunmuştur. Bunun polimerik matriksdeki çapraz bağ yoğunluğunun artmasından, polimerin daha sıkı bir ağ yapısı oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. İndometasinin salım sonuçları bulunan bu değerleri doğrulamaktadır. Benzer türde sonuçlara çeşitli makalelerde de rastlanmıştır [26,52].

**Çizelge 3.9.** NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinin  $M_c$  değerleri

Kod	Kürelerin şişme sıcaklığı( $T^{\circ}C$ )	$\phi$	N	$\chi$	$M_c$
A <sub>0</sub>	25	0,1897	-1,2421	0,5699	169258
	37	0,1424	-1,3473	0,5499	332712
	47	0,1066	-1,4676	0,5362	728642
A <sub>3</sub>	25	0,3417	-1,0693	0,6911	3597
	37	0,2627	-1,1392	0,6326	8855
	47	0,1838	-1,2531	0,5847	27516
A <sub>5</sub>	25	0,3765	-1,0467	0,7220	2482
	37	0,3055	-1,0975	0,6635	5199
	47	0,2202	-1,1928	0,6061	15302
A <sub>6</sub>	25	0,2982	-1,1039	0,6491	8148
	37	0,2342	-1,1735	0,6083	18591
	47	0,1798	-1,2607	0,5784	42922
A <sub>7</sub>	25	0,3739	-1,0483	0,7301	1981
	37	0,2830	-1,1181	0,6541	5145
	47	0,2002	-1,2240	0,5989	15328
A <sub>8</sub>	25	0,2822	-1,1189	0,7079	1871
	37	0,4206	-1,0234	0,8724	513
	47	0,5734	-0,9743	1,1631	159
B <sub>1</sub>	25	0,3214	-1,0844	0,6666	5981
	37	0,2553	-1,1474	0,6217	13354
	47	0,2025	-1,2201	0,5910	28140
B <sub>2</sub>	25	0,5424	-0,9811	0,9726	385
	37	0,4251	-1,0213	0,8015	1015
	47	0,2923	-1,1093	0,6718	3700
C <sub>1</sub>	25	0,2543	-1,1486	0,6245	11151
	37	0,1681	-1,2849	0,5745	41823
	47	0,1201	-1,4163	0,5508	111200
C <sub>2</sub>	25	0,5060	-0,9909	0,9141	506
	37	0,3529	-1,0616	0,7262	1934
	47	0,2415	-1,1641	0,6343	6617
D <sub>1</sub>	25	0,5333	-0,9833	0,9639	395
	37	0,3395	-1,0708	0,7156	2137
	47	0,2491	-1,1548	0,6411	5799
D <sub>2</sub>	25	0,4177	-1,0248	0,7779	1307
	37	0,3008	-1,1016	0,6694	4170
	47	0,2362	-1,1709	0,6231	9018
D <sub>3</sub>	25	0,1900	-1,2415	0,5719	171204
	37	0,1193	-1,4191	0,5416	375287
	47	0,1041	-1,4780	0,5362	681400

**Çizelge 3.10.** NaAlg-aş1-PNIPAAm/AA kürelerinin  $M_c$  değerleri

Kod	Kürelerin şişme sıcaklığı(T°C)	$\phi$	N	$\chi$	$M_c$
E <sub>3</sub>	25	0,2079	-1,2114	0,5880	104052
	37	0,1526	-1,3207	0,5609	293245
	47	0,1022	-1,4862	0,5388	1015957
E <sub>5</sub>	25	0,2339	-1,1738	0,6037	55390
	37	0,1819	-1,2566	0,5762	126891
	47	0,1250	-1,3999	0,5493	415841
E <sub>6</sub>	25	0,1768	-1,2667	0,5574	73907
	37	0,1481	-1,3322	0,5470	123789
	47	0,1056	-1,4717	0,5321	304668
E <sub>7</sub>	25	0,3597	-1,0571	0,7262	4080
	37	0,2018	-1,2213	0,6039	26495
	47	0,1402	-1,3535	0,5677	76915
E <sub>8</sub>	25	0,1321	-1,3771	0,6018	24809
	37	0,1744	-1,2717	0,6390	11479
	47	0,2283	-1,1813	0,6913	5314
F <sub>1</sub>	25	0,2954	-1,1064	0,6631	9270
	37	0,1560	-1,3125	0,5730	68660
	47	0,1211	-1,4128	0,5549	140244
F <sub>2</sub>	25	0,4292	-1,0195	0,8298	1545
	37	0,3966	-1,0355	0,7905	2039
	47	0,1362	-1,3650	0,5725	55326
G <sub>1</sub>	25	0,1889	-1,2435	0,5775	172924
	37	0,1247	-1,4008	0,5478	739052
	47	0,0853	-1,5701	0,5315	2219685
G <sub>2</sub>	25	0,3769	-1,0465	0,7705	2376
	37	0,3579	-1,0582	0,7504	2822
	47	0,2181	-1,1959	0,6281	13501
H <sub>1</sub>	25	0,4655	-1,0045	0,8576	1361
	37	0,3246	-1,0819	0,7020	4918
	47	0,1772	-1,2659	0,5924	32346
H <sub>2</sub>	25	0,3920	-1,0379	0,7631	2740
	37	0,2039	-1,2179	0,6072	23122
	47	0,1446	-1,3413	0,5715	63102
H <sub>3</sub>	25	0,2312	-1,1775	0,5958	212025
	37	0,1663	-1,2889	0,5639	1539849
	47	0,1286	-1,3881	0,5478	4281323

### 3.5. Kinetik Sonuçlar

NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için kinetik değerler Peppas, Higuchi, sıfırncı ve birinci derece eşitlikleri kullanılarak hesaplanmıştır. Değişik formülasyonlarda hazırlanmış kürelerin salım sonuçlarının kinetik değerlendirmesi ile elde edilen salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit, n, salım hız sabiti, k ve korelasyon sabiti, r değerleri izelge 3.11-15'de verilmiştir. Bu değerler bölüm 1.6.6'da verilen eşitlikler kullanılarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde indometasin salımının hem NaAlg-aşı-PNIPAAm hem de NaAlg-g-PNIPAAm/AA kürelerinde Fick yasasına uymadığı, salım mekanizmalarının genelde sıfırncı derece kinetiğe uyduğu görülmektedir. Fick yasasında NaAlg-aşı-PNIPAAm küreleri için n değerleri 0,6879 ile 1,2550 aralığında deşirken, NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinde ise 0,7920 ile 1,3388 aralığındadır. Her iki kopolimer ile elde edilen küre formları için salım değerlerinin azalmasıyla difüzyonel st olan n değerlerinin azaldığı gözlenmiştir [26,52]. Bunun salımın azalmasıyla ilacın kürelerden difüzyonunun azalmasına bağlı olduğu dşnlmştir. Kürelerden ilaç salımı aynı zamanda difüzyon katsayısı (D) değerlerinin hesaplanması ile karakterize edildi. D değerleri (t) zamanı sonunda kürelerden salınan ilaç miktarlarından (Mt) yararlanarak aşağıdaki eşitlik ile hesaplandı [82].

$$D = \left( \frac{r\theta}{6M_{\infty}} \right)^2 \pi$$

Burada  $\theta$ ,  $Mt/M_{\infty} \cdot t^{-1/2}$  grafiğinin eğimi, r kürelerin yarıçapları,  $M_{\infty}$  ise kürelerdeki salınabilecek maksimum ilaç miktarıdır. D değerlerinin NaAlg-aşı-PNIPAAm



küreleri için  $0,88 \times 10^5$  ile  $47,7 \times 10^5$   $\text{cm}^2/\text{s}$ , NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA küreleri için  $0,44 \times 10^5$  ile  $24,2 \times 10^5$   $\text{cm}^2/\text{s}$  aralığında değiştiği bulunmuştur. Her iki kopolimerle de elde edilen küreler için çapraz bağlayıcı derişiminin, çapraz bağlanma süresinin, HCl derişiminin ve i/p oranının artmasıyla ilaç salımının azalmasına bağlı olarak D değerlerinin azaldığı gözlenmiştir [26,52].

**Çizelge 3.11.** NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri

Kod	$D \times 10^5$ ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )	$k \times 10^3$ ( $\text{min}^{-n}$ )	n	r	pH	Sıcaklık ( $T^{0C}$ )	Difüzyon Mekanizması
A <sub>0</sub>	6,01	4,27	0,8614	0,9947	7,4	25	Fick'e Uymayan
A <sub>1</sub>	39,6	5,97	0,7692	0,9887			Fick'e Uymayan
A <sub>2</sub>	10,4	2,68	0,9216	0,9943			Fick'e Uymayan
A <sub>3</sub>	4,16	2,61	1,0201	0,9934			Durum II
A <sub>4</sub>	1,41	1,97	0,8928	0,9966			Fick'e Uymayan
A <sub>5</sub>	3,55	0,28	1,2550	0,9983			Durum II
A <sub>6</sub>	4,43	70,3	1,1351	0,9984			Durum II
A <sub>7</sub>	5,45	0,16	1,4030	0,9932			Durum II
A <sub>8</sub>	3,68	0,12	1,3639	0,9970			Durum II
C <sub>1</sub>	1,47	2,50	0,9069	0,9601			Fick'e Uymayan
C <sub>2</sub>	0,88	5,97	0,6302	0,9127		Fick'e Uymayan	
B <sub>1</sub>	5,16	1,74	0,9888	0,9929		Fick'e Uymayan	
B <sub>2</sub>	1,09	4,70	0,7012	0,9122		Durum II	
D <sub>1</sub>	0,81	1,74	0,9888	0,9929		Durum II	
D <sub>2</sub>	1,89	2,12	0,8473	0,9840		Durum II	
D <sub>3</sub>	11,3	3,63	1,0020	0,9547		Fick'e Uymayan	
A <sub>0</sub>	6,27	8,60	0,7531	0,9981		37	Fick'e Uymayan
A <sub>1</sub>	47,7	17,4	0,6879	0,9997			Fick'e Uymayan
A <sub>2</sub>	13,4	9,92	0,7489	0,9950			Fick'e Uymayan
A <sub>3</sub>	5,20	3,03	0,9291	0,9928			Fick'e Uymayan
A <sub>4</sub>	2,36	2,06	0,9593	0,9979	Fick'e Uymayan		
A <sub>5</sub>	5,00	1,39	1,0256	0,9979	Durum II		
A <sub>6</sub>	5,65	6,84	0,8002	0,9997	Fick'e Uymayan		
A <sub>7</sub>	5,55	1,25	1,0527	0,9985	Fick'e Uymayan		
A <sub>8</sub>	3,13	0,41	1,1805	0,9986	Fick'e Uymayan		
C <sub>1</sub>	6,71	5,60	0,8411	0,9989	Durum II		
C <sub>2</sub>	3,93	1,71	0,9937	0,9950	Durum II		
B <sub>1</sub>	9,50	4,90	0,8332	0,9897	Durum II		
B <sub>2</sub>	4,37	2,00	0,9657	0,9976	Durum II		
D <sub>1</sub>	1,86	0,42	1,1505	0,9033	Fick'e Uymayan		
D <sub>2</sub>	3,85	1,57	0,9835	0,9957	Durum II		
D <sub>3</sub>	9,39	4,42	0,9200	0,9905	Durum II		

**Çizelge 3.12.** NaAlg-aşı-PNIPAAm kürelerinden indometasin salımının birinci derece, ikinci derece ve Higuchi kinetik eşitliklerine göre r v k değerleri

Kod	pH	Sıcaklık (T <sup>0</sup> C)	Sıfıncı derece kinetik r ve k değerleri	Birinci derece kinetik r ve k değerleri	Higuchi r ve k değerleri		
A <sub>1</sub>	7,4	25	0,9833 1,32×10 <sup>3</sup>	0,9919 17,23	0,9956 0,6686		
A <sub>2</sub>			0,9785 4,07×10 <sup>6</sup>	0,9886 92,10	0,9984 0,6160		
A <sub>3</sub>			0,9844 2,87×10 <sup>11</sup>	0,9801 317,46	0,9898 0,5203		
A <sub>4</sub>			0,9933 8,93×10 <sup>17</sup>	0,9902 827,56	0,9757 0,6505		
C <sub>1</sub>			0,9811 8,87×10 <sup>12</sup>	0,9829 329,38	0,9958 0,6502		
C <sub>2</sub>			0,9823 3,68×10 <sup>11</sup>	0,9825 386,18	0,9711 0,7033		
B <sub>1</sub>			0,9939 1,05×10 <sup>11</sup>	0,9904 320,55	0,9924 0,5717		
B <sub>2</sub>			0,9936 1,5×10 <sup>11</sup>	0,9985 305,77	0,9711 0,6799		
D <sub>1</sub>			0,9907 5,8×10 <sup>12</sup>	0,9850 361,99	0,9769 0,7053		
D <sub>2</sub>			0,9860 3,63×10 <sup>11</sup>	0,9752 295,59	0,9851 0,6726		
D <sub>3</sub>			0,9844 2,61×10 <sup>8</sup>	0,9876 154,41	0,9931 0,5706		
A <sub>1</sub>			37	37	0,9817 353,18	0,9983 15,72	0,9977 0,8173
A <sub>2</sub>					0,9841 4,9×10 <sup>5</sup>	0,9968 75,24	0,9974 0,7153
A <sub>3</sub>					0,9879 2,64×10 <sup>10</sup>	0,9979 281,64	0,9980 0,6144
A <sub>4</sub>	0,9909 1,2×10 <sup>17</sup>	0,9909 1,21×10 <sup>17</sup>			0,9979 0,6350		
C <sub>1</sub>	0,9876 2,0×10 <sup>10</sup>	0,9876 3×10 <sup>10</sup>			0,9985 0,6462		
C <sub>2</sub>	0,9912 2,98×10 <sup>12</sup>	0,9914 2,9×10 <sup>12</sup>			0,9981 0,5825		
B <sub>1</sub>	0,9823 1,05×10 <sup>10</sup>	0,9823 1×10 <sup>11</sup>			0,9944 0,5753		
B <sub>2</sub>	0,9936 1,5×10 <sup>11</sup>	0,9936 1,5×10 <sup>11</sup>			0,9965 0,5787		
D <sub>1</sub>	0,9959 5,84×10 <sup>12</sup>	0,9959 5,84×10 <sup>12</sup>			0,9933 0,6575		
D <sub>2</sub>	0,9737 5,0×10 <sup>10</sup>	0,9719 262,72			0,9964 0,6271		
D <sub>3</sub>	0,9675 1,9×10 <sup>7</sup>	0,9912 116,41			0,9881 0,6562		

**Çizelge 3.13.** NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri

Kod	$D \times 10^5$ ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )	$k \times 10$ ( $\text{min}^{-n}$ )	n	r	pH	Sıcaklık ( $T^{0}\text{C}$ )	Difüzyon Mekanizması
E <sub>1</sub>	24,1	0,408	0,8248	0,9987	7,4	25	Fick'e Uymayan
E <sub>2</sub>	5,54	0,018	0,9535	0,9986			Fick'e Uymayan
E <sub>3</sub>	2,02	$7,56 \times 10^5$	1,2311	0,9933			Durum II
E <sub>4</sub>	0,45	$1,09 \times 10^3$	1,2461	0,9875			Durum II
E <sub>5</sub>	5,01	$8,52 \times 10^4$	1,1000	0,9986			Durum II
E <sub>6</sub>	3,23	0,026	0,5454	0,9906			Fick'e Uymayan
E <sub>7</sub>	1,89	0,05	1,1340	0,9929			Durum II
E <sub>8</sub>	5,83	0,58	1,1395	0,9906			Durum II
F <sub>1</sub>	2,68	$2,95 \times 10^3$	1,2269	0,9996			Durum II
F <sub>2</sub>	1,32	$1,07 \times 10^3$	1,3323	0,9919			Durum II
G <sub>1</sub>	4,07	$2,31 \times 10^5$	1,2350	0,9835			Durum II
G <sub>2</sub>	0,67	$7,86 \times 10^6$	1,3175	0,9858			Durum II
H <sub>1</sub>	0,44	$17,8 \times 10^3$	1,2988	0,9937			Durum II
H <sub>2</sub>	0,96	$1,16 \times 10^3$	1,2519	0,9999			Durum II
H <sub>3</sub>	3,73	0,018	0,9505	0,9938			Fick'e Uymayan
E <sub>1</sub>	24,2	0,49	0,7920	0,9909			7,4
E <sub>2</sub>	4,83	0,152	0,9490	0,9998	Fick'e Uymayan		
E <sub>3</sub>	2,18	0,0145	1,3233	0,9962	Durum II		
E <sub>4</sub>	0,91	$2,24 \times 10^3$	1,5934	0,9789	Durum II		
E <sub>5</sub>	6,38	$9,97 \times 10^4$	1,0357	0,9991	Durum II		
E <sub>6</sub>	4,55	$2,24 \times 10^3$	0,9746	0,9962	Fick'e Uymayan		
E <sub>7</sub>	2,18	0,05	1,1349	0,9922	Durum II		
E <sub>8</sub>	6,03	2,82	0,8808	0,9951	Fick'e Uymayan		
F <sub>1</sub>	2,12	0,212	0,8779	0,9878	Fick'e Uymayan		
F <sub>2</sub>	1,57	$5,65 \times 10^3$	1,4563	0,9948	Durum II		
G <sub>1</sub>	2,78	0,0324	1,2150	0,9973	Durum II		
G <sub>2</sub>	0,85	$6,44 \times 10^3$	1,4117	0,9928	Durum II		
H <sub>1</sub>	0,62	$6,19 \times 10^3$	1,3419	0,9391	Durum II		
H <sub>2</sub>	1,48	0,0104	1,3388	0,9841	Durum II		
H <sub>3</sub>	2,80	0,343	0,7989	0,9838	Fick'e Uymayan		

**Çizilge 3.14.** NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinden indometasin salımının birinci derece, ikinci derece ve Higuchi kinetik eşitliklerine göre r v k değerleri

Kod	pH	Sıcaklık (T <sup>0</sup> C)	Sıfırncı derece kinetik r ve k değerleri	Birinci derece kinetik r ve k değerleri	Higuchi r ve k değerleri		
E <sub>1</sub>	7,4	25	0,9995 2049,7	0,9961 18,125	0,9928 0,6532		
E <sub>2</sub>			0,9984 8,6×10 <sup>6</sup>	0,9978 94,102	0,9951 0,6602		
E <sub>3</sub>			0,9957 1,93×10 <sup>12</sup>	0,9918 343,79	0,9788 0,6038		
E <sub>4</sub>			0,9753 5,1×10 <sup>18</sup>	0,9978 268,90	0,9460 0,7498		
F <sub>1</sub>			0,9988 5,57×10 <sup>12</sup>	0,9955 381,06	0,9877 0,5904		
F <sub>2</sub>			0,9937 4,05×10 <sup>11</sup>	0,9925 293,42	0,9789 0,6686		
G <sub>1</sub>			0,9904 1,99×10 <sup>12</sup>	0,9817 369,74	0,9729 0,5274		
G <sub>2</sub>			0,9938 2,60×10 <sup>13</sup>	0,9940 405,13	0,9824 0,7108		
H <sub>1</sub>			0,9808 6,25×10 <sup>12</sup>	0,9750 360,49	0,9504 0,7601		
H <sub>2</sub>			0,9984 1,48×10 <sup>12</sup>	0,9959 323,81	0,9835 0,7365		
H <sub>3</sub>			0,9995 2049,7	0,9961 18,125	0,9928 0,6532		
E <sub>1</sub>			37	37	0,9966 2108,1	0,9913 18,499	0,9851 0,6537
E <sub>2</sub>					0,9996 9,6×10 <sup>6</sup>	0,9974 93,950	0,9931 0,6717
E <sub>3</sub>					0,9957 1,93×10 <sup>12</sup>	0,9918 343,79	0,9788 0,5921
E <sub>4</sub>	0,9621 2,81×10 <sup>19</sup>	0,9542 976,11			0,9294 0,6197		
F <sub>1</sub>	0,9947 1,86×10 <sup>12</sup>	0,9893 345,93			0,9761 0,6804		
F <sub>2</sub>	0,9933 5,88×10 <sup>11</sup>	0,9912 305,70			0,9753 0,6631		
G <sub>1</sub>	0,9964 1,93×10 <sup>12</sup>	0,9945 335,58			0,9870 0,5999		
G <sub>2</sub>	0,9876 4,38×10 <sup>13</sup>	0,9837 426,18			0,9652 0,6623		
H <sub>1</sub>	0,9469 1,18×10 <sup>13</sup>	0,9395 382,73			0,8991 0,7016		
H <sub>2</sub>	0,9919 4,38×10 <sup>13</sup>	0,9883 348,49			0,9700 0,6508		
H <sub>3</sub>	0,9881 6,93×10 <sup>10</sup>	0,9820 254,74			0,9763 0,7148		

**Çizelge 3.15.** Polimer derişimleri ve aşılama yüzdelerine göre indometasin

salımının birinci derece, ikinci derece ve Higuchi kinetik

eşitliklerine göre r v k değerleri

Kod	pH	Sıcaklık (T <sup>0</sup> C)	Sıfırncı derece kinetik r ve k değerleri	Birinci derece kinetik r ve k değerleri	Higuchi r ve k değerleri
A <sub>0</sub>	7,4	25	0,9935 2,3×10 <sup>10</sup>	0,9995 273,46	0,9992 0,6065
A <sub>5</sub>			0,9967 9,97×10 <sup>11</sup>	0,9917 339,70	0,9856 0,5571
A <sub>6</sub>			0,9993 1,95×10 <sup>11</sup>	0,9968 312,82	0,9940 0,5279
A <sub>7</sub>			0,9962 8,1×10 <sup>11</sup>	0,9948 362,15	0,9931 0,4611
A <sub>8</sub>			0,9941 3,5×10 <sup>11</sup>	0,9913 301,36	0,9793 0,5757
E <sub>5</sub>			0,9985 4,80×10 <sup>11</sup>	0,9958 336,04	0,9940 0,5279
E <sub>6</sub>			0,9988 2,33×10 <sup>10</sup>	0,9862 284,64	0,9856 0,5571
E <sub>7</sub>			0,9849 3,2×10 <sup>12</sup>	0,9800 355,46	0,9678 0,5985
E <sub>8</sub>			0,9959 5,8×10 <sup>01</sup>	0,9910 265,82	0,9769 0,5895
A <sub>0</sub>			37	0,9899 8,2×10 <sup>9</sup>	0,9987 260,13
A <sub>5</sub>	0,9978 2,87×10 <sup>11</sup>	0,9986 325,16		0,9976 0,5604	
A <sub>6</sub>	0,9918 8,4×10 <sup>9</sup>	0,9988 264,72		0,9988 0,6435	
A <sub>7</sub>	0,9961 2,4×10 <sup>11</sup>	0,9936 335,35		0,9923 0,5145	
A <sub>8</sub>	0,9975 1,8×10 <sup>11</sup>	0,9961 287,80		0,9898 0,5897	
E <sub>5</sub>	0,9988 3,58×10 <sup>11</sup>	0,9978 306,12		0,9988 0,6435	
E <sub>6</sub>	0,9917 5,10×10 <sup>10</sup>	0,9972 267,11		0,9976 0,5604	
E <sub>7</sub>	0,9957 1,9×10 <sup>12</sup>	0,9918 343,79		0,9825 0,6119	
E <sub>8</sub>	0,9959 1,9×10 <sup>10</sup>	0,9893 244,45		0,9879 0,6463	

#### 4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Mikrodalga fırında elde edilen aşı kopolimerlerde monomer ve başlatıcı derişimi sabit tutularak başlatıcı (CAN'dan AIBN'ye) değişikliği ile aşılama yüzdesi her iki kopolimer içinde artmıştır. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimeri için aşı verimi % 6,37'den % 52,91'e artmıştır. NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kopolimeri için % 12,20'den % 50,19'a artmıştır.
2. NaAlg üzerine NIPAAm ve NIPAAm/AA aşılama ile elde edilen kürelerin tutuklanma veriminin NaAlg kürelerine oranla arttığı bulunmuştur.
3. Kürelerden ilaç salımının ortamın pH'sından etkilendiği ve pH değeri arttıkça ilaç salımının arttığı gözlemlendi ve elde edilen kürelerin pH duyarlılığı ve bağırsakta salım yapabilen sistemler olduğu bulunmuştur.
4. PNIPAAm aşılama yüzdesinin artmasıyla % şişme değerlerinin azaldığı, PNIPAAm/AA aşılama yüzdesinin artmasıyla % şişme değerinin arttığı bulunmuştur.
5. AIBN ile yapılan NaAlg-aşı-PNIPAAm<sub>4</sub> ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA<sub>7</sub> aşılarda aşı yüzdesinin artmasıyla PNIPAAm'ın özelliğini göstererek düşük sıcaklıkta % şişme değeri artmıştır.
6. Çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin artması ile indometasin salımının azaldığı belirlenmiştir.
7. NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm/AA kürelerinde i/p oranının artırılmasıyla indometasin salımı azalmıştır.

- 8.** Sıcaklığın 25 °C'den 37 °C'ye artmasıyla indometasin salımının arttığı ve kürelerin pozitif sıcaklık duyarlı olduğu belirlenmiştir.
- 9.** HCl derişiminin azalmasıyla indometasin salımının arttığı belirlenmiştir.
- 10.** En ideal salımı ve küreselliği % 2,5'lik polimer çözeltisinden oluşturulan küreler vermiş, % 3, % 2 ve % 1,5'lik polimer çözeltilerinde viskoziteden kaynaklanan şekil bozuklukları meydana gelmiştir.
- 11.** Çalışmamızda sentezlenen kopolimerik kürelerin mideye yan etkisi olan ve kısa yarılanma ömürlü ilaçların kontrollü salım çalışmalarında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.
- 12.** NaAlg'ye PNIPAAm'ın aşılmasıyla termal dayanıklılığının arttığı TGA sonuçlarından bulunmaktadır.
- 13.** PNIPAAm'ın aşılama yüzdesi yüksek olanlarda LCST değeri gözlenmiştir.
- 14.** Çalışmanın kinetik sonuçları incelendiğinde kürelerden ideal salımın sıfırıncı derece kinetiğe daha uygun olduğu görülmüştür.



## KAYNAKLAR

- [1] Y. Yalaz, pH Duyarlı Lateksilerin Sentezi Ve Florometrik Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [2] O. Şanlı, N. Ay, N. Işıklan, Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)-grafted-poly(acrylamide)/sodium alginate blend beads. *European Journal of Pharmaceutics and Piopharmaceutics*. 65(2): 204-214, 2007.
- [3] Uhrich K.E, Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., Shakesheff, K.M., Polymeric systems for controlled drug release, *Chem. Rev.*, 99(11): 3181-3198, 1999.
- [4] A. Z. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 2002.
- [5] Babu V.R., Krishna Rao, K.S.V., Sairam, M., Kumar Naidu, B.V., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M, pH Sensitive interpenetrating network microgels of sodium alginate-acrylic-acid for the controlled release of ibuprofen, *J Appl Polym Sci*, 99(5): 2671-2678, 2006.
- [6] N. Yükselen, T. Baykara, Nikardipin Hidroklörürün Kontrollü Salım Yapan Mikrokürelerinin Hazırlanması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 1995.
- [7] S. Kuşlu, Mikrodalga Enerjisinin Kimyasal Reaksiyonlar Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 2001.
- [8] Zhang J., S. Zhang, K. Yuan, Y. Wang, *Pure and Applied Chemistry*, 44, 881-885, 2007

- [9] O. Oktay, Polymerization of 2,4,6 Trichlorophenol By Microwave Initiation, Middle East Technical University, Ankara, 2006.
- [10] Patel G. M., Patel C. P., Trivedi H. C. Ceric-Induced grafting of acrylonitrile onto sodium salt of partially carboxymethylated sodium alginate. European Polymer Journal, 35(2): 201-208, 1999.
- [11] D. Onur, İndometasinin, glüteraldehit ile çapraz bağlanmış NaAlg ve poli(vinilalkol)/NaAlg mikrokürelerden kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2005.
- [12] Y. Liu, L. Yang, J. Li, J., Grafting of Methly Methacrylate OntoSodium Alginate İnitiated By Potasium Ditelluratoargentate(III), J.Appl. Polym. Sci., 97(4), 1688, 2005.
- [13] V. Ramesh Babu, K.S.V. Krishna Rao, M. Saram, B. Vijaya Kumar Naidu, Kallappa M. Hosamani, Tejrj M. Abinabhavi, PH Sensitive interpenetrating network microgels of Sodium Alginate-Acrilic Acid fort he controlled release of Iboprofen. J.Appl. Polym. Sci., 99(5): 2673-2677, 2005.
- [14] Junzhang Song, Rentong Yu, Lei Wang, Sixun Zheng, Xiuhong Li, Poly(N-vinylpyrrolidone)-grafted Poly(N-isopropylacrylamide) Copolymers: Synthesis, Characterization and Rapid Deswelling and Reswelling Behavior of Hydrogels. Polymer Accepted Manuscript, 30-38, 2011.
- [15] Fernando Carrillo, Boris Defays, Xavier Colom, Surface modification of lyocell fibres by graft copolymerization of thermo-sensitive poly-N-isopropylacrylamide. European Polymer Journal 44(11): 4020-4024, 2008.
- [16] J.Zhang, Q.Wang, A.Wang, In situ of sodium alginate/hydroxyapatite nanokomposite beads as drug-controlled release matrices. Acta Biomaterialia, (6): 445-454, 2009.

- [17] Young R. J.; Lovell P. A., Introduction to Polymers, Chapman & Hall, London, Pp:1-11, 1991.
- [18] Arslan M., Cu(II) İyonlarının 4-Vinil Piridin Aşılınmış Poli (Etilen Teraftalat) Lifler Üzerine Adsorpsiyon Özelliğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2000.
- [19] Kurbanova R., Polimer Kimyası Deneyler ve Analizler, Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Konya, 1995.
- [20] Saçak M., Polimer Kimyası, Gazi Kitapevi, Ankara, Pp:15, 2002.
- [21] G. B. Çelik, Microwave-Assisted Simultaneous Novel Synthesis Of Poly(Dibromophenylene Oxide)S, Poly(Dibromophenylene Oxide)S(P), Conducting (CP) And /Or Croslinked (CLP) And/Or Radical Ion Polymers (RIP), Middle East Technical University, Ankara, 2007.
- [22] X. Zhu, J. Chen, N. Zhou, Z. Cheng, J. Lu., Emulsion polymerization of methyl methacrylate under pulsed microwave irradiation. European Polymer Journal, 39: 1187-1193, 2003.
- [23] Topkara, Y.Ö., Mikrodalga ile Hızlandırılmış Kürün Uçucu Küllü Harç Özelliklerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, 2009.
- [24] Topal T., Mikrodalga Enerjisi İle Yeni Ftalosiyanimlerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, 2008.
- [25] LOUPY A., Microwaves in Organic Synthesis, Wiley-VCH, Pp:449 2002.
- [26] M.İnal, Sodyum Aljinat Ve Vinil Prolidon Aşılınmış Sodyum Aljinat Kürelerinden, İndometasininin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2007.

- [27] Raman C., Berkland C., Kim K. Modeling small-molecule release from PLG microspheres: effects of polymer degradation and nonuniform drug distribution. *Journal of Controlled Release*, 103: 149-158, 2005.
- [28] Siegel S. J., Kahn J. B., Metzger K. Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64: 287-293, 2006.
- [29] Sintzel M. B., Bernatchez S. F., Tabatay C., Gurny R. Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 42: 358-361, 1996.
- [30] Merklı A., Heler J., Tabatay C., Gurny R., *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 4(5), 505-516, 1993.
- [31] R. K. PACA, B. Mishra, S. Garg, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26, 695, 2000.
- [32] Leong K. W., Diamore P., Marletta M., Langer L. Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices . II. Biocompatibility and chemical reactivity. *Journal of Biomedical Materials Research*, 20: 51-64, 1986.
- [33] Ay N., Poli(Vinil Alkol/Sodyum Aljinat Ve Akrilamid-Aşı-Poli(Vinil Alkol/Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Diklofenak Sodyumun Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2004.
- [34] Karaca İ., Poli(Vinil Alkol/Sodyum Aljinat Ve Poli(Vinil Alkol)/Kitosan Mikrokürelerden Salisilik Asitin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [35] Peppas N. A., "Difüzyon kontrollü sistemler" Kontrollü ilaç serbestleştirici sistemler, Tekno Grafik Ada Ofset Matbaası, İstanbul, 1989.

- [36] Ritger P. L., Peppas N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5: 37-42, 1987.
- [37] H.İ.Özgündüz. Akriik Asit-Akriamid-Poli(Vinil Alkol) İçeren Yarı-İpn Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri Ve Lipaz Salım Davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [38] Kelco A., Alginate Products for Scientific Water Control, Division of Merck & Co. Inc., England, Pp:9-10, 1992.
- [39] Liu Y., Yang L., Li J. Grafting of methyl methacrylate onto sodium alginate initiated by potassium ditellurate(III). *Journal of Applied Polymer Science*, 97: 1688-1694, 2005.
- [40] Ueng S. W. N., L. J. Yuan , Lee N. In vivo study of biodegradable alginate antibiotic beads in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*. 22: 592-599, 2004.
- [41] Lin Y. H., Liang H. F., Chung C. K. Physically crosslinked alginate N,O-carboxymethyl chitosan hydrogels with calcium for oral delivery of protein drugs. *Biomaterials*, 26: 2105-2113, 2005.
- [42] Biswal D. R., Singh R. P. The flocculation and rheological characteristics of hydrolyzed and unhydrolyzed grafted sodium alginate in aqueous solutions. *Journal of Applied Polymer Science*, 94: 1480-1488, 2004.
- [43] Kulkarni A. R., Soppimath K. S., Aminabhavi T. M. Glutaraldehyde crosslinked sodium alginate beads containing liquid pesticide for soil application. *Journal of Controlled Release*, 63, 97-105, 2000.

- [44] Kulkarni A. R., Soppimath K. S., Aminabhavi T. M. Controlled release of diclofenac sodium from sodium alginate beads crosslinked with gluteraldehyde. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 74: 29-36, 1999.
- [45] Z. Kabaş, İndometasininin, Kalsiyum Klorür İle Çapraz Bağlanmış Sodyum Aljinat Ve Poli(Vinil Alkol) / Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [46] Yang W., Zhang L., Wu L., Li J., Wang J., Jiang H., Li Y., Synthesis and characterization of MMA–NaAlg/hydroxyapatite composite and the interface analyse with molecular Dynamics, *Carbohydrate Polymers*, 77, 331–337, 2009.
- [47] Sanchuan Yu, Zhenhua Lü, Zhihai Chen, Xuesong Liu, Meihong Liu. Congjie GaocSurface modification of thin-film composite polyamide reverse osmosis membranes by coating N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid copolymers for improved membrane properties. *J.Appl. Polym. Sci.* 371, 297-299, 2011.
- [48] Işıklan N., İnal M., Kurşun F, Ercan G., pH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipine, *Carbohydrate Polymers* , 84, 933–943, 2011.
- [49] Jun Shi, Natalia M. Alves, Joao F. Mano. Drug release of Ph/Temperature-ResponsiveCalcium Alginate/Poly(N-isopropylacrylamide) Semi-IPN Beads, *Inter Science*, 358-362, 2006.
- [50] Ay N. Poli(Vinilalkol)/Sodyum Aljinat ve Akrilamid-aşı-Poli(Vinilalkol) Sodyum Aljinat Mikrokürelerinden Diklofenak Sodyumunun Kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2004.
- [51] Brandrup J., Immergut E. H., Grulke E. A., *Polymer Handbook*, Volume 2, John Wiley & Sons, New Jersey, USA, Pp: Section VII, Page 43, 1999.

- [52] Işıklan, N., İnal, M., Yiğitoğlu M., Synthesis and Characterization of Poly (N-Vinyl-2-Pyrrolidone ) Grafted Sodium Alginate Hydrogel Beads for the Controlled Release of Indomethacin, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol, 110: 481-493, 2008.
- [53] S.G. Kumbar, K.S. Soppimath, T.M. Aminabhavi, Synthesis and characterization of polyacrylamide-grafted chitosan hydrogel microspheres for the controlled release of indomethacin, *J. Appl. Polym. Sci.* 87: 1525-1536, 2003.
- [54] Hua S., Ma H., Li X., Yang H., Wang A., pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca<sup>2+</sup> crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium, *International Journal of Biological Macromolecules*, 46: 517–523, 2010.
- [55] Yang W., Zhang L., Wu L., Li J., Wang J., Jiang H., Li Y., Synthesis and characterization of MMA–NaAlg/hydroxyapatite composite and the interface analyse with molecular Dynamics, *Carbohydrate Polymers.* 77: 331–337, 2009.
- [56] Bruno Sarmento, Domingos Ferreira, Francisco Veiga, Antonio Ribeiro. Characterization of insulin-loaded alginate nanoparticles produced by ionotropic pre-gelation through DSC and FTIR studies. *Carbohydrate polymers.* 66: 1-7, 2006.
- [57] Hou-Feng Zhang, Hui Zhong, Li-Li Zhang, Sai-Bo Chen, Yi-Jiang Zhao, Yu-Lan Zhu, Synthesis and characterization of thermosensitive graft copolymer of N-isopropylacrylamide with biodegradable carboxymethylchitosan. *Carbohydrate Polymers.* 77: 787-789, 2009.

- [58] Trong-Ming Don, Hann-Ru Chen. Synthesis and characterization of AB-crosslinked graft copolymers based on maleilated chitosan and N-isopropylacrylamide. *Carbohydrate Polymers* 61: 334-347, 2005.
- [59] Cunxian duan, Dianrui Zhang, Feihu Wang, Dandan Zheng, Lejiao Jia, Feifei Feng, Yue Liua, Yancai Wang, Keli Tian, Fengshan Wang, Qiang Zhang. Chitosan-G-Poly(N-Isopropylacrylamide) Based Nanogels For Tumor Extracellular Targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011
- [60] Geta Devid, Valentina Alupei, Bogdan C.Simionescu, Sevil Diçer, Erhan Piskin. Poly(N-isopropylacrylamide)/poly((N-acetylimino)ethylene) tehermosensitive block and graft copolymers. *European Polymer Journal*. 39: 1209-1213, 2002.
- [61] R. Huang, L.K. Kostanski, C.D.M. Filipe, R. Ghosh, Environment-responsive hydrogel-based ultrafiltration membranes for protein bioseparations, *J. Membr. Sci.* 336: 42-49, 2009.
- [62] Nuran Işıklan, Fatma Kurşun, Murat İnal. Graft copolymerization of itaconic acid onto sodium alginate using benzoyl peroxide, *Carbohydrate Polymers*. 79: 665-672, 2009.
- [63] H.-F. Zhang, H. Zhong, L.-L. Zhang, S.-B. Chen, Y.-J. Zhao, Y.-L. Zhu, Synthesis and characterization of thermosensitive graft copolymer of N-isopropylacrylamide with biodegradable carboxymethylchitosan, *Carbohydr. Polym.* 77: 785-790, 2009.
- [64] Manuela Curcio, U. Gianfranco Spizzirri, Francesca Iemma, Francesco Puoci, Giuseppe Cirillo, Ortensia I. Parisi, Nevio Picci, Grafted thermo-responsive gelatin microspheres as delivery systems in triggered drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 76: 49-52, 2010.



- [65] Daniel Wandera, S.Ranil Wickramasinghe, Scott M. Husson. Stimule-reponsive membrans. *Journal of Membrane Science*. 357: 48-51, 2010.
- [66] J.Zhang, Q.Wang, A.Wang. In situ of sodium alginate/hydroxyapatite nanokomposite beads as drug-controlled release matrices. *Acta Biomaterialia* 6: 449-451, 2009.
- [67] Lorena García-Uriostegui, Guillermina Burillo, Emilio Bucio. Radiation grafting of NIPAAm and acryloxysuccinimide onto PP films and sequent crosslinking with polylysine. *European Polymer Journal*. 46: 1080-1081, 2010.
- [68] Inderjeet Kaur, Raj Kumar, Neelam Sharma. A comparative study on the graft copolymerization of acrylic acid onto rayon fiber by a ceric ion redox system and a c-radiation method. *Carbohydrate Research*. 345: 2164-2171, 2010.
- [69] Lei Ying, E.T. Kang, K.G. Neoh Characterization of membranes prepared from blends of poly(acrylic acid)-graft-poly(vinylidene fluoride) with poly(*N*-isopropylacrylamide) their temperature and pH-sensitive microfiltration. *Journal of Membrane Science* 224, 98- 103, 2003.
- [70] Saiqa Ikram, Mamta Kumari, Bhuvanesh Gupta Thermosensitive membranes by radiation-induced graft polymerization of *N*-isopropyl acrylamide/acrylic acid on polypropylene nonwoven fabric. *Radiation Physics and Chemistry* 80: 53-54, 2010.
- [71] Taşdelen Betül, Kayaman Apohan N., Misirli Z., Güven O., Baysal B.M., Preparation characterization and drug-release properties of poly(*N*-isopropylacrylamide) micro shepers having poly(itaconic acid) graft chains. *Interational Journal of Aplied Polymer Science*. 97: 1115-1124, 2005.
- [72] J. H. Kim, Pyung-Kyu Park, Chung-Hak Lee, Heock-Hoi Kwon. Surface modification of nanofiltration membranes to improve the removal of organic

- micro-pollutants (EDCs and PhACs) in drinking water treatment: Graft polymerization and cross-linking followed by functional group substitution. *Journal of Membrane Science*, 321(2): 194-197, 2008.
- [73] M. J. MC Gann, C. L. Higginbotham, L. M. Geever, M. J. D. Nugent, The synthesis of novel pH-sensitive poly(vinyl alcohol) composite hydrogels using a freeze/thaw process for biomedical applications. *Int. J. Pharm.* 372: 154–161, 2009.
- [74] M. O'brien, J. Mc Cauley, E. Cohen, *Analytical Profiles of Drug Substances*. Vol. 13, Academic Press, Newyork, 1984.
- [75] V. R. Babu, K. M. Hosamani, T. M. Aminabhavi, Preparation and in-vitro release of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-N,N'-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres, *Carbohydr. Polym.* 71: 208–217, (2008)
- [76] O. Şanlı, İ. Karaca, N. Işıklan, Preparation, characterization, and salicylic acid release behavior of chitosan/poly(vinyl alcohol) blend microspheres, *J. Appl. Polym. Sci.* 111: 2731-2740, (2009)
- [77] Öz G. Sıcaklığa duyarlı poli(N-İzopropilakrilamid) Kopolimerinin Sentezi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2005.
- [78] Liwei Ma, Mingzhu Liu, Hongliang Liu, Jun Chen, Dapeng Cui, In vitro cytotoxicity and drug release properties of pH- and temperature-sensitive core-shell hydrogel microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 385(2): 88, 90, 2009.
- [79] S. L. J. Tomić, M. M. Mičić, J. M. Filipović, E. H. Suljovrujić, Synthesis, characterization and controlled release of cephalexin drug from smart poly(2-

hydroxyethyl methacrylate/poly(alkylene glycol) (meth) acrylates hydrogels, Chemical Engineering Journal. 160: 801-809, 2010.

- [80] Flory, P. J. Principles of Polymer Chemistry; Cornell University Press: Ithaca, New York, 1953.
- [81] U. S. Aithal, T. M. Aminabhavi, Sorption and diffusion of organic solvents in polyurethane elastomers, Polymer 31: 1757-1762, 1990
- [82] Agnihotri, S. A.; Aminabhavi, T. M. Novel interpenetrating network chitosan poly(ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine, Int. J. Pharm.324: 103-115, 2006.
- [83] Baljit Singh, Vikrant Sharma, Design of psyllium–PVA–acrylic acid based novel hydrogels for use in antibiotic drug delivery. International Journal of Pharmaceutics, 389: 97-100, 2010.
- [84] Bo Deng, Yangyu, Bowu Zhang, Xuanxuanyang, Linfan Li, Ming Yu, Jingye Li, Graft polymerization of acrylic acid and methacrylic acid onto poly(vinylidene fluoride) powder in presence of metallic salt and sulfuric acid. Radiation Physics and Chemistry. 80: 160-163, 2010.
- [85] K. Kimura, H. Sakamoto, T. Nakamura, Application of photoresponsive polymers carrying crown ether and spirobenzopyran side chains to photochemical valve, J. nanosci. Nano Lett. 6: 1741-1749, 2006.
- [86] T.M. Don, H.R. CHEN, Synthesis and characterization of AB-crosslinked graft copolymers based on maleilated chitosan and N-isopropylacrylamide, Carbohy. Polym. 61: 334-347, 2005.

