

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SODYUM ALJİNAT VE VİNİL PİROLİDON AŞILANMIŞ
SODYUM ALJİNAT KÜRELERDEN
İNDOMETHASİNİN KONTROLLÜ SALIMI

MURAT İNAL

HAZİRAN 2007

ÖZET

SODYUM ALJİNAT VE VİNİL PİROLİDON AŞILANMIŞ SODYUM ALJİNAT KÜRELERDEN İNDOMETHASİNİN KONTROLLÜ SALIMI

İNAL, Murat

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

Ortak Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nuran IŞIKLAN

Haziran 2007, 86 Sayfa

Çalışmada ilk olarak, azobisisobütironitril başlatıcısı kullanılarak sulu fazda N-vinil-2-pirolidon ile sodyum aljinatın aşılı kopolimeri hazırlandı. Sodyum aljinat-g-poli(vinil pirolidon) aşılı kopolimeri fourier transform infrared spektroskopisi, element analizi ve diferansiyel taramalı kalorimetre ile karakterize edildi.

Kontrollü salım çalışması için indomethasin içeren sodyum aljinat ve sodyum aljinat-g-poli(vinil pirolidon) küreleri, hidroklorik asit ortamında gluteraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlandı. Hazırlanan küreler tutuklanma verimi, kürelerin şişme kapasiteleri, partikül boyutları ve salım verileri ile karakterize edildi. İndomethasin kürelere kapsüllendikten sonra kimyasal kararlılığı 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 moleküler kütle değerleri hesaplandı.

Hücre dışı salım çalışmaları, başlangıçta 2 saat süreyle mide sıvısına benzer pH 1,2, hidroklorik asit çözeltisi ve ardından 4 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 ve hidroklorik asit yüzdesi gibi çeşitli etkenlerin indomethasin salımına etkisi incelendi. Gluteraldehit derişiminin, gluteraldehit ile çapraz bağlama süresinin, ilaç/polimer oranının ve hidroklorik asit yüzdesinin artmasıyla indomethasin salımının azaldığı, bununla birlikte sodyum aljinat üzerine N-vinil-2-pirolidon aşılmasıyla indomethasin salımının arttığı gözlemlendi. Kinetik parametreler salım sonuçlarından yararlanılarak Peppas eşitliği ile belirlendi. Difüzyon katsayısı polimerik kürelerden ilacın difüzyonu için hesaplandı ve salım sonuçları ile uyumlu değerler bulundu.

Anahtar Kelimeler: Aşı Kopolimer, Kontrollü Salım, İndomethasin, Sodyum Aljinat, N-Vinil-2-Pirolidon

ABSTRACT

CONTROLLED RELEASE OF INDOMETHACIN FROM SODIUM ALGINATE AND VINYL PYRROLIDONE GRAFTED SODIUM ALGINATE BEADS

İNAL, Murat

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M.Sc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

Co-Supervisor: Asst. Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

June 2007, 86 pages

In the study, first, graft copolymers of sodium alginate with N-vinyl-2-pyrrolidone were prepared in aqueous solutions using azobisisobutyronitrile as initiator. The sodium alginate-g-poly(vinyl pyrrolidone) graft copolymer was characterized with fourier transform infrared spectroscopy, elemental analysis and differential scanning calorimetry.

For the controlled release study, sodium alginate and sodium alginate-g-poly(vinyl pyrrolidone) beads containing indomethacin were prepared by crosslinking with glutaraldehyde in hydrochloric acid medium. Prepared beads were characterized by considering the percentage entrapment efficiency, swelling capacity of beads, particle size and their release data. Chemical stability of the indomethacin after encapsulation into beads was confirmed by fourier transform infrared

spectroscopy measurements. The scanning electron microscopy data indicated that the surface structure of the beads are rough and spherical. In order to understand the crosslinking ability, molar mass between crosslinks values was calculated using the swelling parameters.

In vitro release studies were performed in simulated gastric fluid at pH 1,2, hydrochloric acid solution for the initial 2 h, followed by simulated intestinal fluid at pH 7,4, $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ buffer for 4 h. Effects of variables such as, glutaraldehyde concentration, exposure time to glutaraldehyde, drug/polymer ratio and percentage of hydrochloric acid on the release of indomethacin were investigated. It was observed that, indomethacin release from the beads decreased with increasing glutaraldehyde concentration, exposure time to glutaraldehyde, drug/polymer ratio and percentage of hydrochloric acid, whereas it increased with grafting of N-vinyl-2-pyrrolidone onto sodium alginate. Kinetic parameters were determined by using release results with Peppas Equation. The diffusion coefficients were calculated for the transport of drug through the polymeric beads and the results were found in consistence with the release results.

Key Words: Graft Copolymer, Controlled Release, Indomethacin, Sodium Alginate, N-Vinyl-2-Pyrrolidone

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana her türlü imkânı sağlayan ve değerli bilgileriyle yol gösteren danışman hocalarım Prof. Dr. Mustafa YIĞITOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Nuran IŞIKLAN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne kadar bana sürekli destek olan ve benden hiçbir desteği esirgemeyen aileme teőekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Polimerler.....	4
1.2. Aşı Kopolimerleşme.....	4
1.2.1. Aşı Kopolimerleşme Yöntemleri.....	5
1.2.1.a. Zincir Transfer Tepkimeleri.....	5
1.2.1.b. Doymamış Polimere Radikal Etkisi.....	7
1.3. Kontrollü Salım Sistemleri.....	8
1.3.1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre Avantajları.....	9
1.3.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre Dezavantajları.....	12
1.3.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hazırlanmasında Dikkat Edilecek Hususlar.....	13
1.3.4. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler.....	14
1.3.4.1. Suda Çözünebilen Polimerler.....	15
1.3.4.2. Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerler.....	16
1.3.4.3. Biyolojik Olarak Parçalanmayan Polimerler.....	17

1.3.5. Kontrollü Salım Yapan Sistem Çeşitleri ve Salım Mekanizmaları.....	18
1.3.5.1. Salım Hızı Önceden Programlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler.....	19
1.3.5.2. Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Taşıyıcı Sistemler.....	22
1.3.6. Kontrollü Salım Sisteminin Kinetiği ve Salım Mekanizmasının Belirlenmesi.....	24
1.4. Mikroküreler.....	27
1.4.1. Mikroküre Hazırlama Yöntemleri.....	28
1.5. Sodyum Aljinat (NaAlg).....	29
1.5.1 Sodyum Aljinatın Kullanım Alanları.....	30
1.6. N-Vinil Prolidon (N-VP).....	31
1.7. İndomethasin (İND).....	33
1.8. İND ile İlgili Çalışmalar.....	34
1.9. Çalışmanın Amacı.....	36
2.MATERYAL VE YÖNTEM.....	37
2.1. Kimyasal Maddeler.....	37
2.2. Cihazlar.....	37
2.3. NaAlg-g-PVP Aşı Kopolimerinin Sentezi.....	38
2.4. Viskozite Ölçümleri.....	39
2.5. İND Yüklü Kürelerin Hazırlanması.....	40
2.6. Tutuklama Verimi (TV).....	42
2.7. Kürelerden İND Salım Çalışması.....	42
2.8. Kürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini.....	43
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	44
3.1. NaAlg-g-PVP Kopolimerinin Karakterizasyonu.....	44

3.1.1. FTIR Sonuçları.....	44
3.1.2.Element Analizi ve Viskozite Ölçüm Sonuçları.....	46
3.1.3. DSC Sonuçları.....	47
3.2. NaAlg ve NaAlg-g-PVP Kürelerinin Karakterizasyonu.....	48
3.2.1. NaAlg ve NaAlg-g-PVP Boş ve İlaç Yüklü Kürelerinin FTIR Spektrumları.....	48
3.2.2. NaAlg ve NaAlg-g-PVP İlaç Yüklü Kürelerinin DSC Sonuçları.....	54
3.2.3. Kürelerin SEM Sonuçları.....	55
3.2.4. Değişik Formülasyonlarda Hazırlanan Kürelerin %Verimleri, %Tutuklanma Verimleri ve Çaplarının Değişimi.....	56
3.2.5. Hazırlanan Kürelerin Denge Şişme Değerleri.....	58
3.3. NaAlg ve NaAlg-g-PVP Kürelerden İND Kontrollü Salımı.....	61
3.3.1. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin Salıma Etkisi.....	61
3.3.2. Çapraz Bağlama Süresinin Salıma Etkisi.....	63
3.3.3. i/p Oranının Salıma Etkisi.....	65
3.3.4. Çapraz Bağlayıcı GA Çözeltisindeki HCl Derişiminin Salıma Etkisi.....	67
3.3.5. Salım Ortamının pH'sının Salıma Etkisi.....	69
3.3.6. NaAlg Üzerine N-VP Aşılmasının Salıma Etkisi.....	69
3.4. Çapraz Bağlar Arasındaki Moleküler Kütle (M_c) Değerlerinin Yorumlanması.....	70
3.5. Kinetik Sonuçlar.....	72
4. SONUÇ.....	74
KAYNAKLAR.....	76
EK-1.....	81

EK-2..... 82

EK-3..... 83

EK-4..... 84

EK-5..... 85

EK-6..... 86

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

1.1. Suda çözünebilen polimerlere örnekler ve çözündükleri pH değerleri.....	15
1.2. İnce polimerik film sistemleri için salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit (n) değerleri.....	27
1.3. Mikroküre hazırlama yöntemleri.....	28
1.4. Aljinatın viskozite, molekül kütlesi ve polimerizasyon derecesi arasındaki ilişki.....	30
3.1. Elde edilen NaAlg-g-PVP kopolimerlerinin element analizi ve viskozite ölçüm sonuçları.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

1.1. Polimere zincir transfer tepkimesinin şematik gösterimi.....	7
1.2. İzopren üzerinde aktif merkezlerin oluşumu.....	8
1.3. Kontrollü salım yapan (A) Uzatılmış etkili (B) Klasik salım yapan (C) salım sistemleri için Etkin madde kan düzeyi-Zaman eğrileri arasındaki farklılık.....	10
1.4. Difüzyon kontrollü membran sistemden etken maddenin difüzyonu.....	21
1.5. Difüzyon kontrollü matriks sistemden etken maddenin difüzyonu.....	22
1.6. Şişme kontrollü salım sistemlerinden etken maddenin salım mekanizması.....	24
1.7. NaAlg'nin molekül yapısı.....	29
1.8. N-VP ve PVP'nin molekül formülü.....	32
1.9. İND'nin molekül yapısı.....	33
2.1. Kürelerin hazırlanma sisteminin şematik gösterimi.....	41
3.1. NaAlg, N-VP ve NaAlg-g-PVP'nin FTIR Spektrumları.....	45
3.2. NaAlg, PVP ve NaAlg-g-PVP'nin DSC diyagramları.....	48
3.3. İND ile boş ve ilaç yüklü NaAlg kürelerinin FTIR spektrumları.....	49
3.4. NaAlg'nin GA ile çapraz bağlanma tepkimesi.....	51
3.5. İND ile boş ve ilaç yüklü NaAlg-g-PVP kürelerinin FTIR spektrumları.....	53
3.6. İND ile ilaç yüklü NaAlg ve NaAlg-g-PVP'nin DSC diyagramları.....	54
3.7. A ₂ fomülasyonu ile hazırlanan kürelerin SEM fotoğrafı.....	55
3.8. E ₂ fomülasyonu ile hazırlanan kürelerin SEM fotoğrafı.....	56
3.9. NaAlg kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı derişiminin etkisi.....	63

3.10. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı derişiminin ekisi..	63
3.11. NaAlg kürelerden İND salımına çapraz bağlama süresinin etkisi.....	65
3.12. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına çapraz bağlama süresinin etkisi.....	65
3.13. NaAlg kürelerden İND salımına i/p oranının etkisi.....	66
3.14. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına i/p oranının etkisi.....	67
3.15. NaAlg kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı GA çözeltilindeki HCl derişiminin etkisi.....	68
3.16. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı GA çözeltilindeki HCl derişiminin etkisi.....	68
3.17. NaAlg üzerine N-VP aşılmasının İND salımına etkisi.....	70

1. GİRİŞ

İlaç alanındaki çalışmaların asıl amacı hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül bulabilmektir. Fakat yeni bir ilacın geliştirilmesinin uzun zaman alması, her zaman istenilen sonucu vermemesi ve büyük bir ekonomik yük getirmesi gibi sebeplerden dolayı alternatif araştırmalara başlanmıştır. Bu araşışlardaki asıl hedef, ilaç dozunu minimuma indirmek, ilaç verme aralığını uzatmak ve hastayı ilacın yan etkilerinden koruyarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaçla kontrollü salım sistemleri uygulanmaktadır. Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişmesinin asıl sebebi klasik ilaç salım şekillerindeki sakıncaların yanında yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınmasının 10 yıldan daha uzun bir süre gerektirmesidir. Bu nedenle ilaç firmaları araştırmalarını yeni ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltmişlerdir.

Kontrollü salım sistemlerinde ilaçlar bir polimerik matriks veya membran içinde mikroküre, mikrokapsül, mikrosünger veya nanopartikül şeklinde verilebilmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde genel olarak kullanılan polimerler doğal polimerler, modifiye edilmiş doğal polimerler ve sentetik polimerlerdir.

Doğal polimerler biyolojik olarak uyumludurlar, biyolojik sıvılarla temas edince fiziksel ve kimyasal değişime uğrarlar ve bu sayede vücutta kolaylıkla metabolize edilebilirler. Doğal polimerlerin kontrollü salım sistemlerinde kullanılmasının en büyük avantajları, kararlılıkları, molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, düşük maliyetleri, biyolojik olarak parçalanma özelliklerinin iyi olması, polimerin kendisinin ve parçalanma ürünlerinin toksik etki göstermemesi ve ilacın yüksek yükleme kapasitesinde olmasıdır^(1,2).

Modifiye edilmiş doğal polimerlerin tıp, eczacılık, gıda, polimer endüstrileri, biyoteknoloji, çevre ve su teknolojileri gibi pek çok uygulamada kullanım alanı vardır. Kontrollü salım sistemlerinde ise sentetik polimerlerle modifiye edilmiş doğal polimerler sıklıkla kullanılmaktadır. Doğal polimerlerin (özellikle polisakkaritler), düşük fiyatları, biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, toksik olmamaları ve kopmaya karşı gösterdikleri dirençlerinin oldukça yüksek olması avantajlı yönleridir. Buna karşılık sentetik polimerlerin geniş kullanım alanları olmasına rağmen, biyolojik olarak parçalanabilir olmamaları gibi onların kullanımlarını sınırlayan bazı eksiklikleri vardır. Son zamanlarda doğal polisakkaritlerin sentetik polimerlerle aşî kopolimeri oluşturularak modifiye edilmesi yeni materyallerin hazırlanması için ümit verici bir metottür. Modifikasyon doğal polimerin, elastiklik, sorpsiyon yeteneği, iyon değiştirme yeteneği, termal dayanıklılık ve mikrobiyal etkilere karşı direnç gibi çoğu farklı özelliklerinin iyileşmesine imkân sağlar. Doğal polimerlerin modifikasyonunda sıklıkla vinil monomerleri ile aşılama yöntemi kullanılmaktadır. Bu aşî kopolimerlerde özellikle bu maddelerin en iyi özellikleri birleştirilmektedir. Bu nedenle, aşî kopolimerler polisakkarit zincirinin varlığı yüzünden bir dereceye kadar biyolojik olarak parçalanabilir ve ayrıca katı polisakkarit zinciri üzerine esnek, sentetik polimerin katılması yüzünden de kopma direncinin oldukça arttığı bulunmuştur⁽³⁻⁷⁾.

Sodyum aljinat (NaAlg) kahverengi su yosunları gibi doğal veya bakteriyel kaynaklardan elde edilebilen anyonik, hidrofilik ve biyolojik olarak parçalanabilen bir polisakkarittir. Kalsiyum iyonları gibi iki değerlikli katyonların çoğuyla ve gluteralehit gibi çapraz bağlayıcılarla hidrojel yapısı oluşturabilmektedir. NaAlg çapraz bağlanmış şekliyle gıda, dericilik, tekstil, kâğıt, kozmetik sanayinde, tıpta, diş hekimliğinde, organik karışımların ayrılmasında pervaporasyon çalışmalarında,

tarımsal uygulamalarda ve eczacılıkta farmasötik teknoloji alanında kullanılmaktadır^(2,8). NaAlg tek başına, başka bir polimerle karışımı hazırlanarak veya modifiye edilerek çapraz bağlanmış şekliyle, özellikle kontrollü salım sistemi olarak tarımda pestisitlerin, farmasötik teknoloji alanında ise ilaç, protein, hücre, DNA, antijenlerin kapsüllenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NaAlg'nin steroid yapıda olmayan, antienflamatuvar ilaçların salım çalışmalarında, kontrollü salım sistemleri ile hazırlanan formülasyonlarda özellikle ilacın yan (toksik etki v.b.) ve bölgesel zararlı (mide veya bağırsak iritasyonları v.b.) etkilerini azalttığı rapor edilmiştir⁽⁹⁻¹⁵⁾.

N-vinil pirolidon (N-VP) monomer haliyle toksik olmasına rağmen, poli(vinil pirolidon) (PVP) toksik olmayan, suda ve diğer polar çözücülerde çözünebilen, biyolojik olarak parçalanabilen hidrofilik bir polimerdir. PVP yalnız başına kullanılabilirdiği gibi bir polimer üzerine aşılansak da çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. PVP insanlar için tamamen inert olduğu için eczacılıkta kullanılan ilaç tabletlerinin çoğunda kaplama maddesi olarak, gıda endüstrisinde stabilizatör olarak, çapraz bağlanmış şekliyle atık sulardan metal iyonlarının uzaklaştırılmasında, fotoğrafçılıkta, şampuan, diş macunu, boyalar, posta pulları, zarflar, kontak lensler, jöleler gibi ürünlerin üretiminde, çelik sanayinde ve moleküler biyolojide kullanılmaktadır^(16,17).

İndomethasin (İND) steroid yapıda olmayan, analjezik, antipretik ve antienflamatuvar bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda İND çeşitli romatizma türleri, akut gut, dismenore, baş ağrısı, migren ve ateşlenme gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle ağız yoluyla alınmaktadır. İND asidik bir molekül olduğundan mide mukozası ile direkt etkileştiğinde midede iritasyonlara sebep

olmakta ve mide bulantısı, kusma, ülser, mide kanamaları, gibi yan etkiler meydana getirebilmektedir. Bu tür yan etkilerinden dolayı enterik kaplı formülasyonlar şeklinde kontrollü salım sistemi olarak vücuda verilmektedir^(18,19).

1.1. Polimerler

DNA, RNA, proteinler ve polisakkaritler gibi polimerler insan, hayvan ve bitki yaşamında hayati roller oynamaktadırlar. Polimerler yaşamın başlangıcından beri doğal olarak bulunmaktadırlar. İnsanlar giyinme, dekorasyon, barınma, oyuncak, silah, yazı materyalleri ve diğer ihtiyaçlarını sağlamak için doğal polimerlerden yararlanmıştır. Bununla birlikte bugünkü polimer endüstrisinin başlangıcı, doğal polimerlerin modifiye edildiği, önemli keşiflerin yapıldığı 19. yüzyıl olarak kabul edilmektedir⁽²⁰⁾.

1.2. Aşı Kopolimerleşme

Bir polimerin ana zincirinde zincir sonları dışında zincir boyunca herhangi bir yerde oluşturulan aktif merkeze ikinci bir monomerin bağlanmasıyla oluşan kopolimere aşı (graft) kopolimer adı verilir. Aşı kopolimerler, bir polimerin bulunduğu ortamda başka bir tür monomerin polimerleşmesi ile elde edilir⁽²¹⁾. Bu şartlarda polimerleşme 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⁽²²⁾.

Bir aşu kopolimer genelde homopolimerler arasında bir davranış gösterir. Ayrıca bir aşu kopolimerde kendisini oluşturan polimerlerin üstün özellikleri birleştirilebilir. Bunun için aşu kopolimerlerin polimer kimyasındaki yeri son derece önemlidir^(23,24).

1.2.1. Aşu Kopolimerleşme Yöntemleri

Aşu kopolimerleşme yöntemlerinin temeli, bir polimer zinciri üzerinde aşlamayı 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^(23,24).

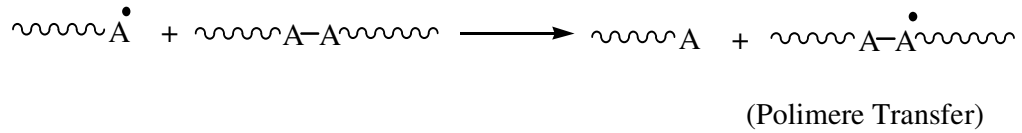
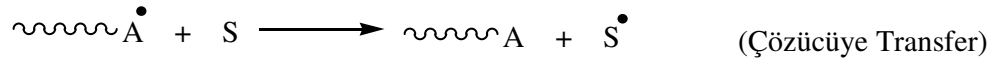
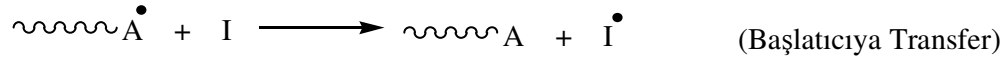
Ana polimere radikal etkisi ile aşu kopolimer eldesi, zincir transfer tepkimeleri veya doymamış polimere radikal etkisi gibi belli başlı iki mekanizma üzerinden yürür.

1.2.1.a. Zincir Transfer Tepkimeleri

Zincir transfer tepkimelerinden yararlanılarak aşu kopolimer eldesinin temeli, bir serbest radikalın bir polimer zincirinden bir atom (hidrojen) kopararak aşılama için uygun bir aktif merkez oluşturmaya 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⁽²³⁾.

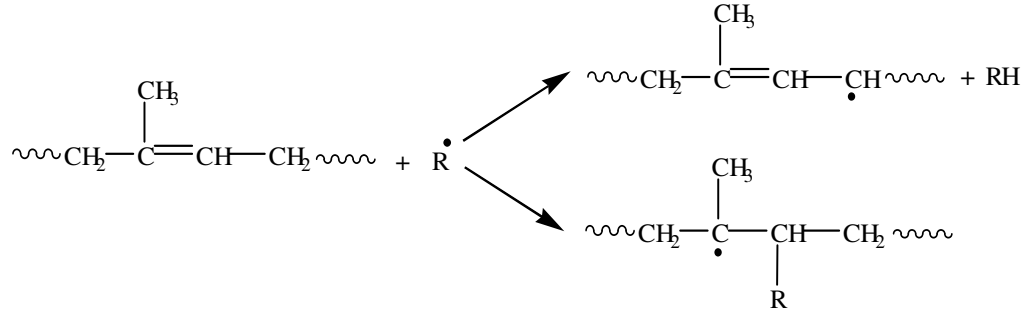
Genellikle etilenik yada vinilik monomerlerin serbest radikal katılma polimerleşmesinde gözlenen polimerik radikallerin katıldığı transfer tepkimeleri

monomer (M), başlatıcı (I), çözücü (S) ve ölü polimer ile ortamdaki bu polimerik radikal (\dot{A}) 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 aşırı kopolimer meydana gelebilir. Şekil 1.1'de polimere zincir transfer tepkimesinin şematik gösterimi görülmektedir.



Şekil 1.2. İzopren üzerinde aktif merkezlerin oluşumu

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

1.3. Kontrollü Salım Sistemleri

Tabletlerin, kapsüllerin 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.

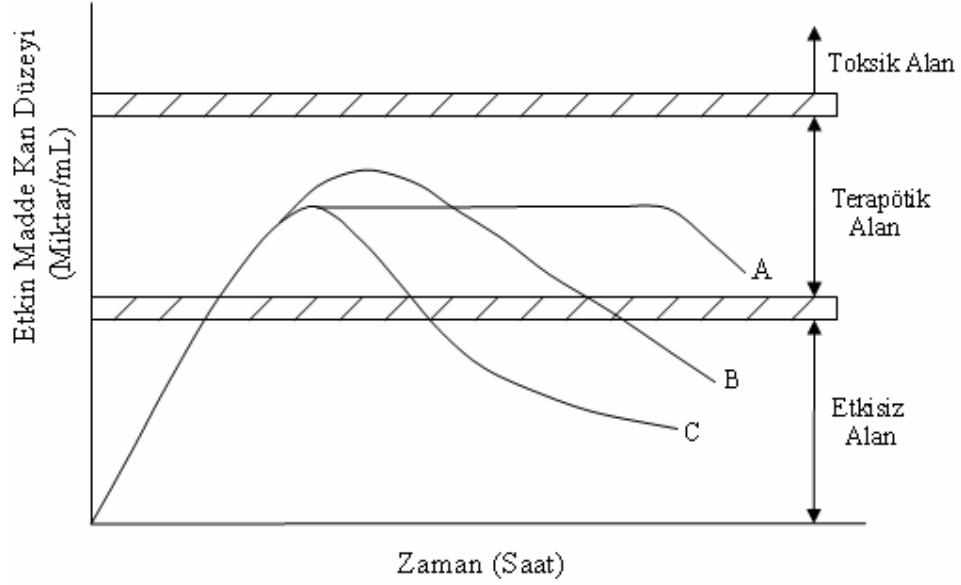
Kontrollü salım yapan ilaç şekillerinin klasik ilaç salım sistemlerinden farkı vücutta etkin maddenin salım yerini ve hızını kontrol eden sistemler olmalarıdır. Genellikle kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gerekir;

- Vücutta kan plazmasında sabit etken madde düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için sistemden önceden belirlenen hızda ve istenilen süre kadar etken madde salımı gerçekleştirilebilmelidir.
- İlacın etkisini arttırabilmek için, kontrollü salım sağlayan sistemin hastalıklı doku, organ veya sisteme yerleştirilebilir olması gerekir.
- Uygun taşıyıcı madde kullanımı ile etken maddenin hedef bölgelere ulaştırılması söz konusu olabilir.

Bir ilacın kontrollü salım sağlayan bir sistem olduğunu söyleyebilmemiz için bu üç özellikten en az birini taşıması gerekmektedir⁽²⁵⁾.

1.3.1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre Avantajları

- 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 1.3'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⁽²⁶⁾. Kontrollü salım sistemlerinde etkin maddenin plazma düzeyi değişmediği için etkili bir tedavi sağlanmış olur.



Şekil 1.3. 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 başlar. 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.

- İlacın düşük dozda kullanılabilmesi; düşük dozlarda tedavi sağlanabilmesi dolayısıyla etkin maddenin yan ve toksik etkileri çok azalır veya tamamen ortadan kalkabilir.
- 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.
- Kontrollü salım sistemlerinin vücudun istenilen bölgelerine hedeflendirilebilmesi; etkin madde tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilir.
- 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, etken maddenin birikimini minimuma indirmektedir.
- Kontrollü salım sistemlerinin kullanılması etken madde miktarının terapötik kan düzeyinde kalmasını sağladığı için hastada uzun süre ve uygun farmakolojik cevap sağlar.

- Etkin madde salımı kontrol altına alındığı için, yüksek derişimlerde mide-bağırsak mukozasını tahriş edebilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılmakta veya önlenebilmektedir.

1.3.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre Dezavantajları

- Polimerin kendisinin veya parçalanma ürünlerinin toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk göstermesi; kontrollü salım sistemlerini polimerler oluşturur ve etkin madde salım hız ve süreleri yine polimerlerle ayarlanır. Polimerlerle ilgili ne kadar inceleme yapılırsa yapılsın polimer vücutta toksik ürünlere dönüşebilir veya biyolojik uyumsuzluk gösterebilir.
- Sistem 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.
- Her ilaç için kontrollü salım sistemi hazırlanamaması ve her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi olmaması; dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler gibi) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz, çünkü ilave edilen maddelerle sistemin boyutları çok artmaktadır. Ayrıca yarılanma ömrü çok kısa (1 saatten az, penisilin G gibi) veya çok uzun (12 saatten fazla, diazepam gibi) olan ilaçlar için de uygun bir sistem değildirler. İdeal olarak yarılanma ömrü 4 saat olan ilaçlar için en uygun sistemlerdir.
- Polimer veya sistemin formülasyonu ve üretimi için gereken harcama diğer ilaç şekillerine göre pahalıdır.

- Formülasyonlarda kullanılan etken madde miktarı yüksek olduğu için herhangi bir sebeple madde sistemden hızlı salınırsa vücutta toksik olaylara neden olabilir.
- Kontrollü salım sistemi formülasyonlarının kompleks oluşu dolayısıyla beklenenden daha hızlı veya daha yavaş salım olması tedavinin istenilen şekilde gerçekleşmemesine sebep olabilir.
- İlacın hasta tarafından alınımının unutulmasıyla tedavinin etkisinin azalması, diğer ilaç şekillerinde olandan çok daha fazla olmaktadır.

1.3.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hazırlanmasında Dikkat Edilecek Hususlar

Kontrollü salım dozaj şekillerinin ortak özelliği etkin maddeyi belirli bir planlama ile belirli bir süreç içinde salmalarınıdır. Herhangi bir kontrollü salım dozaj şekli hazırlamak için şu parametrelere dikkat etmek gerekir;

- Etkin maddenin farmakokinetik davranışı; bir ilacın farmakokinetik davranışı onun yarı ömrü ile bağlantılıdır. Kimi etkin maddenin (nitrogliserin gibi) biyolojik yarı ömrü birkaç dakika iken, kimininki de (fluoksetin gibi, 220 saat) bir haftadan fazla olmaktadır. Bu yüzden biyolojik yarı ömrü çok uzun veya çok kısa olan bir etkin maddenin uzun bir süre de salınması çok anlamlı olmamaktadır.
- Etkin maddenin uygulanacak doz miktarı; uzun süre de salım yapan dozaj şekilleri çok geniş bir aralıkta doz içerir. Bu yüzden her dozaj şekli her etkin madde için uygun olmayacaktır.
- Etkin maddenin terapötik aralığı; her etken maddenin etkili olduğu bir plazma aralığı vardır ve buna terapötik pencere adı verilir. Kan düzeyleri terapötik aralıkta kaldığı sürece tutarlı ve yararlı bir tedavi söz konusudur.

Bu sebeplerden dolayı kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında etken maddenin farmakokinetik parametrelerinden hareket ederek söz konusu terapötik pencere de göz önüne alınarak ve de verilecek dozaj da ortaya konarak bir kontrollü salım tasarımı yapılması gerekir⁽¹⁾.

1.3.4. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

Bir kontrollü salım yapan sistem oluştururken kullanılan polimerlerde aranan biyolojik özellikler şu şekilde özetlenebilir;

- *Polimerin biyolojik çevreyle uyumu*
- *Temas ettiği dokulara zarar vermemesi*
- *Kanserojen veya teratojen etki göstermemesi*
- *Toksik olmaması*

Polimerin biyolojik özelliklerin yanı sıra fiziksel ve mekanik özellikleri de salım sistemlerinin imalatında büyük önem taşır. Bu özellikler;

- *Geometrik özellikler*
- *Şişme ve elastik özellikleri*
- *Çekme, sıkıştırma ve kopma direnci*
- *Yırtılma özelliği*

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler;

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

polimerler olarak üç ana grupta incelenebilir.

1.3.4.1. Suda Çözünebilen Polimerler

Bu tür polimerler, polimer zinciri üzerinde –OH, –NH₂ ve –COOH gibi fonksiyonel gruplar içerir. Bu gruplardan dolayı bu tür polimerlerle hazırlanan salım sistemleri biyolojik sıvılarda çok kısa sürede çözünürler ve etkin madde salımı çok hızlı gerçekleşir. Suda çözünebilen 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.

Suda çözünebilen polimerlere örnekler ve bazılarının çözündükleri pH değerleri Çizelge 1.1’de verilmiştir;

Çizelge 1.1. Suda çözünebilen polimerlere örnekler ve çözündükleri pH değerleri

Polimer	Çözüldüğü pH Değerleri
Selüloz asetat ftalat	6.5
Selüloz asetat trimelliat	5.5
Poli(metakrilik asit)	-
Poli(metil metakrilat)	5’in altında
Karboksimetil selüloz	-
Hidroksipropil metil selüloz	-
Eudragit L	6’nın üstünde
Eudragit S	7’nin üstünde
Eudragit E	5’in altında
Poli(etilen glikol)	-

1.3.4.2. Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerler

Bu tür polimerler suda çözünmezler fakat biyolojik sıvılarla temas edince fiziksel ve kimyasal değişime uğramaktadırlar. Vücutta parçalanma süreleri suda çözünen polimerlere göre daha uzun olduğu için de etken madde salımı uzun sürelerde gerçekleşmektedir.

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

- Poli(laktik asit) (PLA) ⁽²⁷⁻²⁹⁾
- Poli(glikolik asit) (PGA) ⁽²⁷⁻²⁹⁾
- Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ⁽³⁰⁾
- Poli(ortoester) (POE) ⁽³¹⁾
- Poli(alkil-2-siyano akrilat) (PACA) ⁽¹⁾
- Polianhidrit ⁽³²⁾

Bu polimerlerin dışında doğal poliamitler (kollajen, jelâtin v.b.) ve pektin, dekstran, kitosan gibi doğal polisakkaritlerde kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır⁽¹⁾. 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

- Retikülo endotelyal sisteme taşınabilmeleri
- Kararlılıkları
- Molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi
- Suda çözünürlüğü
- Etkin maddelerin yüksek yükleme kapasitesinde olması

gibi avantajları vardır⁽²⁵⁾.

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.

1.3.4.3. 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 hidrojinin 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⁽¹⁾.

Kontrollü salım yapan sistemlerde en sık kullanılan hidrojeller şunlardır;

- Poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA]
- Poli(vinil alkol) [PVA]
- Poli(N-vinil pirolidon) [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⁽¹⁾.

1.3.5. Kontrollü Salım Yapan Sistem Çeşitleri ve Salım Mekanizmaları

Bütün ilaç salım sistemleri hazırlanırken, etkin maddeyi istenilen doku veya organa taşınması, öngörülen kan derişimine en kısa sürede ulaşarak, bu derişimi istenen süre boyunca koruması istenmektedir. Bugün piyasada bulunan ve geliştirilmekte olan kontrollü salım sağlayan dozaj formları aşağıdaki şekilde sınıflandırılır⁽¹⁾;

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.

1.3.5.1. Salım Hızı Önceden Programlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler

Genelde bu salım mekanizmasında bir membran veya matriksten etkin maddenin difüzyonu veya etkin maddenin çözünmesiyle salım hızı önceden programlanmaktadır.

Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinde, etken maddenin salımı suda çözünmeyen bir polimerden difüzyonu ile kontrol edilir. Difüzyon ilaç moleküllerinin, derişiminin yüksek olduğu bölgeden, düşük olduğu bölgeye hareketidir. Burada etken maddeyi içeren çekirdek kısmı polimerik membranla kaplanmışsa buna membrandan difüzyonla salım hızının kontrol edildiği sistemler, eğer etken madde inert polimerik bir matrikste çözündürülmüş veya dağıtılmışsa bu sistemlerde salım hızı matriksten difüzyonla salım hızının kontrol edildiği sistemler adı verilmektedir.

Difüzyon kontrollü membran sistemlerinde, etken madde çekirdeği suda çözünmeyen polimerik bir membranla kaplanmıştır. Etken madde, membrandan sistemi çevreleyen ortama difüzlenir. Bu sistemlerde 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 çözünmüş etkin madde miktarı (akı) ($\text{g.cm}^{-2}\text{s}^{-1}$)

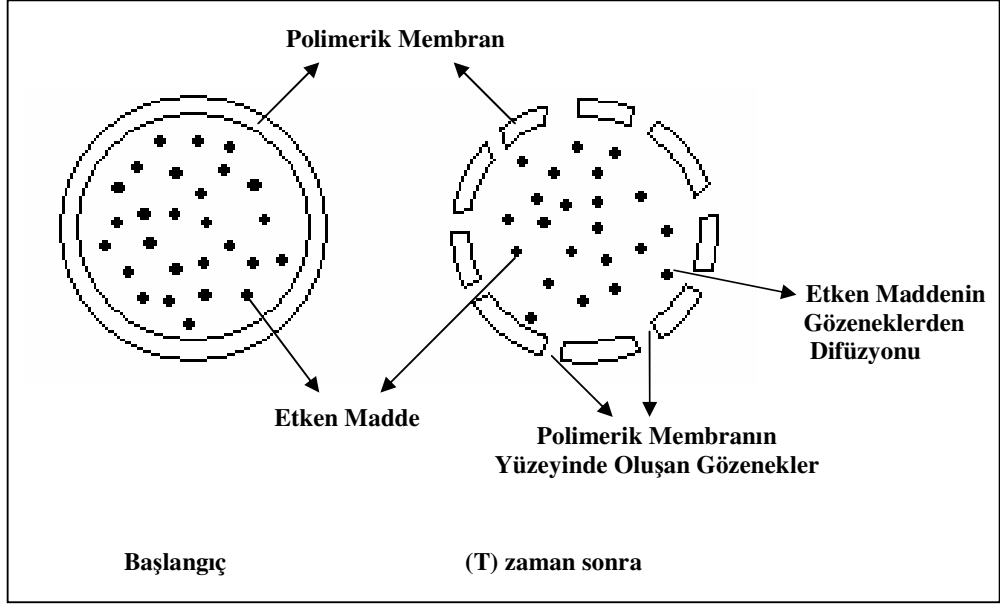
D: Etken maddenin membrandan difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$)

dC/dx : Belirli mesafeler arasındaki derişim değişimi

C: Etken madde derişimi

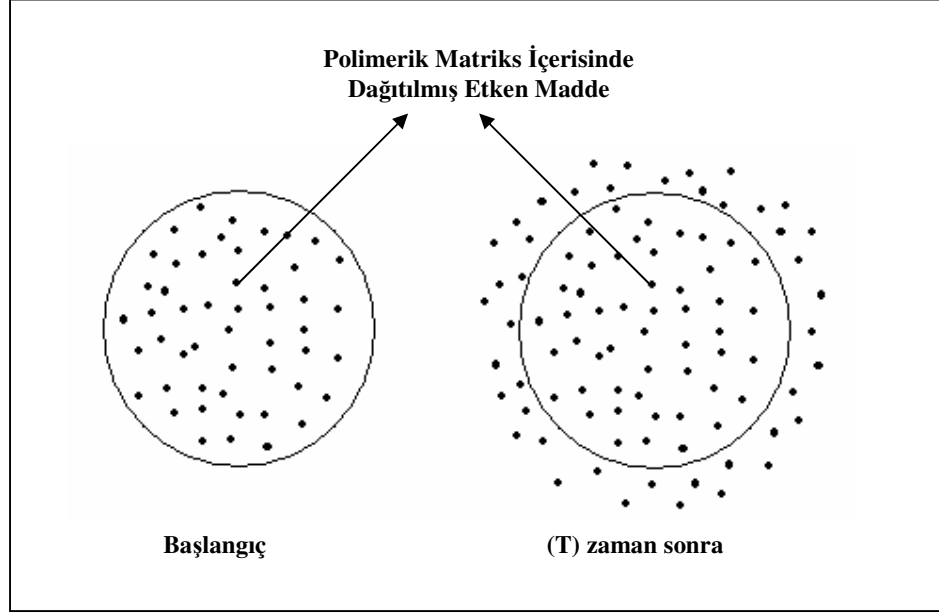
x: Geçiş mesafesi

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⁽³³⁾. Bir difüzyon kontrollü membran sisteminin şematik şekli Şekil 1.4'te verilmiştir.



Şekil 1.4. Difüzyon kontrollü membran sisteminde etken madde difüzyonu

Difüzyon kontrollü matriks sistemlerinde etken madde polimer içinde çözüldürülmüş ya da dağıtılmıştır. Polimerik matrikste etken maddenin salımı önce yüzeye yakın kısımlarda, daha sonra matriksin iç kısımlarından gerçekleşir. Bu sistemlerde maddenin salımında, difüzenirken aynı madde moleküllerinin aldığı mesafeler birbirinden farklı olduğundan salım sıfırıncı derece kinetiğe uymaz. Etken maddenin salımı çözelti difüzyonu veya matriksteki gözeneklerden difüzyon gibi iki mekanizma ile gerçekleşir. Her iki durumda da etken maddenin salım miktarı, zamanın karekökü ile orantılıdır⁽²⁵⁾. Bir difüzyon kontrollü matriks sisteminin şematik şekli Şekil 1.5’te verilmiştir.



Şekil 1.5. Difüzyon kontrollü matris sistemden etken maddenin difüzyonu

1.3.5.2. Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Taşıyıcı Sistemler

Bu gruptaki ilaç taşıyıcı sistemler fiziksel, kimyasal veya biyokimyasal işlemlerle aktive edilerek etkin maddenin salımı gerçekleştirilir. Salım hızı uygulanan işlemin veya verilen enerjinin ayarlanmasıyla kontrol edilir. Bu sistemler şu şekilde aktive edilir⁽³⁴⁾;

1. Fiziksel aktivasyon; ozmotik basınç, hidrodinamik basınç, buhar basıncı, mekanik, manyetik veya hidrasyonla sağlanır.
2. Kimyasal aktivasyon; pH ve iyonizasyonla sağlanır.
3. Biyokimyasal aktivasyon; enzimle veya biyokimyasal yöntemle sağlanır.

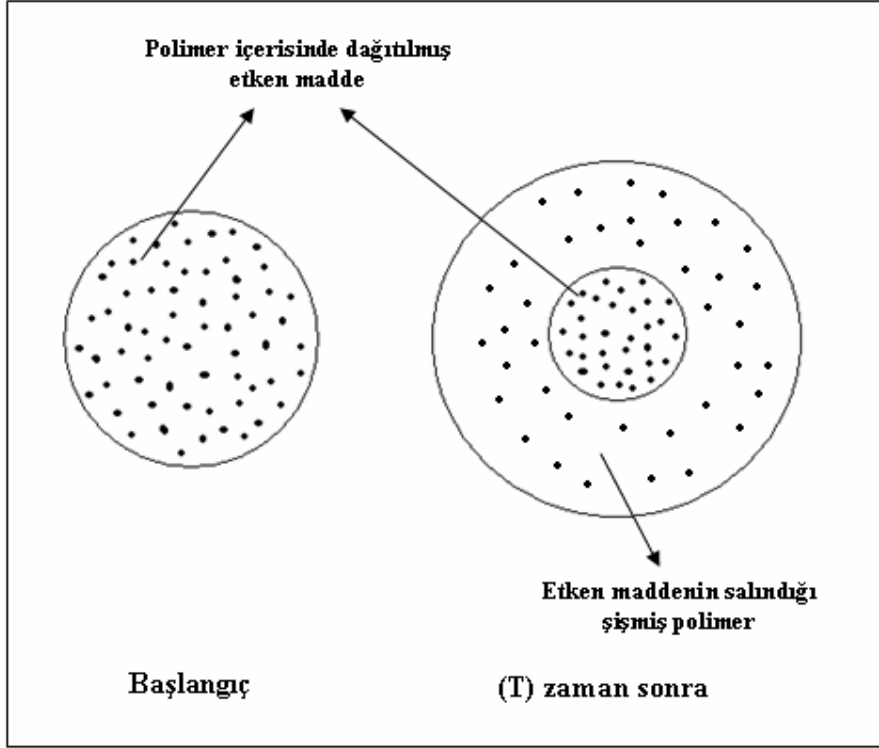
Şişme kontrollü sistemlerde etken madde polimerik matris içinde çözünmüş ya da dağıtılmış şekilde bulunur. Etken maddenin şişme kontrollü salımı, polimerin camı/kauçuğumsu geçişlerini ve bu geçişle birlikte şişmelerini kullanarak sağlanmaktadır. Katı fazda etken maddenin difüzyonu yoktur, ancak çözünme

ortamında çözücünün matris 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⁽³⁵⁾.

Şişme kontrollü salım sistemlerinde polimerin şişme durumu ve polimer içindeki çözünme ortamı derişimi etken maddelerin salım davranışlarını kontrol etmektedir⁽³⁶⁾.

Şişme kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında suda çözünmeyen fakat şişebilen polimerler (hidrojeller) ve suda çözünen hidrofilik polimerler kullanılmaktadır⁽³⁷⁾. 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⁾.

Bir şişme kontrollü salım sisteminin şematik şekli Şekil 1.6'da verilmiştir.



Şekil 1.6. Şişme kontrollü salım sistemlerinden etken maddenin salım mekanizması

1.3.6. 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⁽³³⁾.

Çözünme hızının kontrol edilebilmesi, etken madde salım mekanizmalarının yorumlanması ve farklı formülasyonlar arasında karşılaştırma parametrelerinin elde edilmesi 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 çözültüye 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^(25,33).

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⁽³⁶⁾.

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan ilaç salımı Peppas tarafından deneysel olarak aşağıdaki şekilde ifade edilmiştir⁽³⁸⁾;

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

Eşitliğin logaritmik şekli ise;

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

M_t : t zamanında salınan etkin madde miktarı

M_∞ : ∞ zamanda salınacak etkin madde miktarı

k : salım hız sabiti

n : salım mekanizmasını belirleyen difüzyonal sabit

Bu eşitlik camsı polimerlerde Fick yasasına uymayan taşınma (Durum II taşınma) ve Fick yasalarına göre difüzyonla salım mekanizmalarının birleştirilmiş

halidir. Ayrıca yine bu eşitlik etken madde salımının %60'lık ilk kesri için geçerlidir⁽³⁹⁾. Eşitliklerden görüldüğü üzere $n=1$ olması durumunda ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfırıncı derece kinetiğe uygundur. Çizelge 1.2'de n sabitinin ince polimerik film sistemleri için alabileceği değerler ve bunlarla ilgili salım mekanizmaları gösterilmiştir⁽³⁸⁾.

Çizelge 1.2. 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}

1.4. Mikroküreler

Çok birimli ilaç salım sistemlerinin bir alt grubu olan mikrogranüller sınıfına dahil olan mikroküreler, etken maddenin içlerinde moleküler düzeyde ya da makroskobik partiküller halinde dağıldığı, boyutları birkaç μm 'den birkaç mm 'ye kadar değişen çap dağılımına sahip, katı, küresel partiküller şeklindeki kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Mikrokürelerde istenen başlıca özellikler şunlardır.

- Etkin maddeyi kontrollü olarak salması
- Etkin maddenin yapısını ve aktivitesini değiştirmemesi

- Etkin maddeyi hedef organ, doku veya hücrelere taşıması
- 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 ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması
- Biyolojik olarak uyumlu olması

1.4.1. Mikroküre Hazırlama Yöntemleri

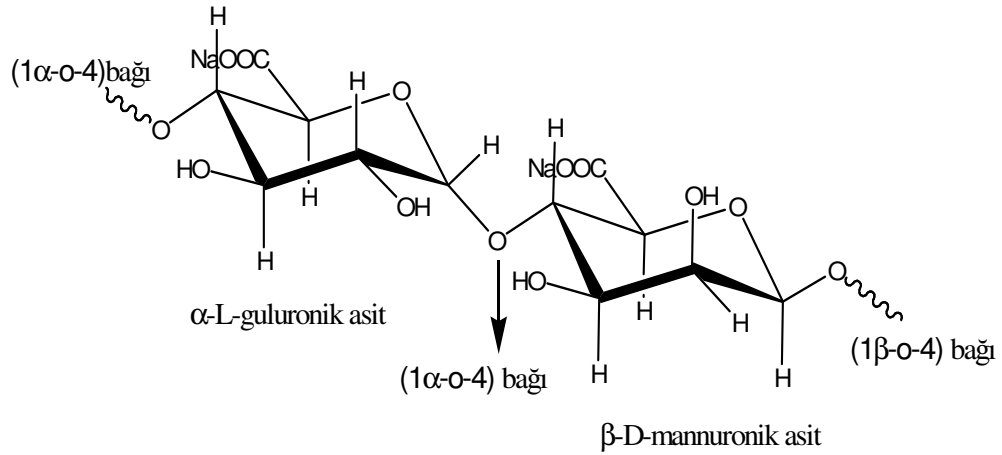
Bir mikroküre formülasyonu hazırlanırken, etken maddenin ve polimerin özellikleri, oluşturulacak kürelerin büyüklük dağılımının ve kararlılığının, etken maddenin kararlılığının göz önünde bulundurulması gerekir. Mikrokürelerin hazırlanmasında pek çok yöntem vardır. Çeşitli kaynaklardan toplanmış bu yöntemler Çizelge 1.3'teki şekilde verilmiştir^(33,40,41).

Çizelge 1.3. Mikroküre hazırlama yöntemleri

Hazırlama Yöntemi	Çeşitleri
Polimerleşme	Emülsiyon Polimerleşmesi Süspansiyon Polimerleşmesi Dispersiyon Polimerleşmesi
Emülsiyon Oluşturma / Çözücü Buharlaştırma	Yağ/Su Emülsiyonu Su/Yağ Emülsiyonu Su/Yağ/Su Emülsiyonu
Koaservasyon	Basit ve Kompleks Koaservasyon
Polikondenzasyon	Süspansiyon ve Emülsiyon Polikondenzasyonu
Püskürterek dondurma	
Püskürterek kurutma	
Delik Yöntemi	
Dispers fazda jelleşme ve Çapraz bağlanma	

1.5. Sodyum Aljinat (NaAlg)

Sodyum aljinat kahverengi su yosunları gibi doğal veya bakteriyel kaynaklardan elde edilebilen anyonik bir polisakkarittir. (Şekil 1.7.) Aljinatın ilk olarak mannuronik asidin düzenli bir polimerinden meydana geldiği düşünülmüştür. Bununla birlikte daha sonraki çalışmalarda yapıda guluronik asit birimlerinin de olduğu gözlenmiştir. Ve şimdi aljinatın α -L-guluronik asit (G) ve β -D-mannuronik asitin (M) düzgün bir kopolimeri olduğu anlaşılmıştır. 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 1.7. NaAlg'nin molekül yapısı

Literatürde viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki Çizelge 1.4'teki şekilde verilmektedir⁽⁴²⁾.

Çizelge 1.4. Aljinatın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki

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 oluşturuca yan etkiye sebep olmaz. Bununla birlikte enzimlere karşı dayanıksızdır ve bu istenmeyen özelliği aljinatın bazı endüstriyel alanlardaki uygulamalarını sınırlayan yönünü oluşturmaktadır^(8,43,44).

1.5.1 Sodyum Aljinatın 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^(7,8,10,11,33).

Tekstil ve kâğıt sanayinde, baskı ve boyamada boyaların akış özelliklerini kontrol etmek için kullanılır^(33,45).

Gıda endüstrisinde, aljinatlar genel olarak kalsiyum aljinat jelleri olarak kullanılmaktadır. Aljinat iki ve üç değerlikli iyonlar ile jel haline gelmektedir ama kalsiyum jelleri yiyecek endüstrisinde seyrek olarak kullanılmaktadır. Aljinat

jellerinin yapısı pek çok yiyecek uygulaması için uygun değildir. Ancak meyve ve etlerin uygun koşullarda saklanması için kullanılmaktadır. Aljinat ayrıca dondurma endüstrisinde stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Kıvam artırıcı, jelleştirici madde ve koloidal kararlaştırıcı olarak puding ve kremalarda kullanılmaktadır. Aljinat jel özelliği ile çözünmeyi birkaç dakika geciktirdiği için soğuk hazır yiyeceklerde kullanılır. Propilen glikol aljinat kimyasal olarak modifiye bir aljinattır. Propilen glikol aljinat ise bal endüstrisinde kullanılmaktadır^(45,46).

Tıp alanında, yaraların iyileşmesindeki olumlu etkileri nedeniyle bazı hazır ticari pansuman malzemelerinin yapımında kullanılmaktadır.

Diş hekimliğinde, diş tedavilerinde dolgu maddesi olarak ve ölçü alma maddesi olarak kullanılmaktadır^(33,45).

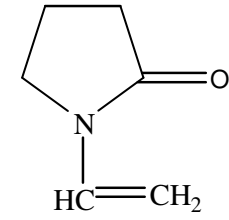
Tarımda, özellikle küre haline getirilerek pestisitlerin salımında kullanılmaktadır.

Eczacılıkta, çeşitli moleküllerin veya partiküllerin kapsüllenmesi ve salımı için bir matris olarak, ilaç salımı ve ilaçların yarılanma ömrünün uzatılması için, tabletlerde dağıtıcı ve bağlayıcı ajan olarak, emülsiyon sistemlerinde stabilizatör olarak, yarı katı ve kozmetik preparatlarda kalınlaştırıcı ve süspansiyon ajanı olarak kullanılmaktadır⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

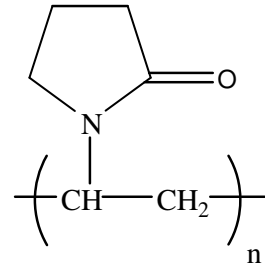
1.6. N-Vinil Prolidon (N-VP)

N-vinil-2-pirolidon (Şekil 1.8) hidrofilik ve iyonik olmayan bir monomerdır. Radikalik, termal ve foto başlatıcılarla kolaylıkla polimerleşebilir. Monomer haliyle çok toksik ve kanserojen olmasına rağmen, polimer haliyle insanlar tarafından yenilebilecek kadar güvenli bir maddedir. IUPAC isimlendirmesine göre 1-Etilen-2-

pirolidon homopolimeri ve poli[1-(2-okso-1-pirolidinil)etilen] yaygın isimlendirmelere göreyse polividon, poli(N-vinil-2-pirolidon), 1-vinil-2-pirolidon polimeri şeklinde kullanılmaktadır ve PVP (Şekil 1.8) kısaltmasıyla gösterilir. PVP suda ve diğer polar solventlerde çözünebilen, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu, yüksek jelleşme özelliğine ve ayrıca iyi kompleks oluşturma yeteneğine sahip hidrofilik bir polimerdir. PVP çapraz bağlanmış üç boyutlu formu yüksek su absorplama kapasitesine sahip bir hidrojeldir, fakat buna karşılık mekanik dayanıklılığı düşüktür^(16,17,49,50).



N-vinil-2-pirolidon



Poli(N-vinil-2-pirolidon)

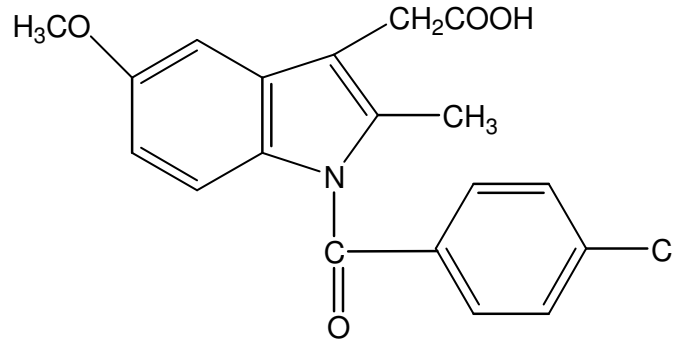
Şekil 1.8. N-VP ve PVP'nin molekül yapısı

PVP yalnız başına kullanılabildiği gibi bir polimer üzerine aşılabilir veya monomerlerle kopolimeri oluşturularak da çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. PVP, tablet kaplama ve katkı maddesi olarak, sürekli ilaç salımı, ilacın yarılanma ömrünün uzatılması, ilaç miktarının azaltılması gibi eczacılık uygulamalarında, sterilize edici ve enfeksiyon önleyici etkileri sebebiyle tıpta, ruj, saç spreyi ve jöle olarak kozmetik endüstrisinde, metal iyonlarının zenginleştirilmesi, ayrılması ve fabrika atığı suların kalitesinin artırılması teknolojilerinde, emülsiyon katkı maddesi ve renk algılayıcı olarak fotoğrafçılıkta, antistatik ajan olarak boyama işlemlerinde, tekstil ve fiber endüstrisinde, virüs saflaştırılmasında, jel geçirgenlik

kromatografisinde kromatografik destek olarak ve bunların yanında yapıştırıcı, kağıt, seramik ve metal endüstrilerinde de geniş kullanım alanları vardır^(16,17).

1.7. İndomethasin (İND)

İND'in kimyasal adı 1-(p-kloro benzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetik asittir ve molekül formülü Şekil 1.9'da verilmiştir.



İndomethasin

Şekil 1.9. İND'nin molekül yapısı

İND açık sarı renkte, kokusuz, kristal halinde bir tozdur. Üç çeşit (α , β , γ) morfolojik kristal yapıya sahiptir. Molekül kütlesi 357 g/mol olup, kristal yapılarının erime noktaları 158-162 °C aralığındadır⁽⁵¹⁾. İND analjezik ve antipretik özellikleri için kullanılan steroid yapıda olmayan, antienflamatuvar bir ilaçtır. İND 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^(52,53).

1.8. İND ile İlgili Çalışmalar

Ye ve arkadaşları⁽⁵⁴⁾ İND kristallerini kitosan ve aljinat çok tabakalı kürelerine hapsedmişlerdir. pH 1,4 ve 7,4 tamponlarında çeşitli sıcaklıklarda ilacın salımını araştırmışlardır. İlaç salımına salım sıcaklığının, salım ortamının, hapsedme sıcaklığının ve kaplama miktarının etkisini incelemişlerdir. Kürelerden ilaç salımının, salım sıcaklığının ve salım ortamının pH değerinin artmasıyla arttığını, kürelerin yüzeyindeki kaplama sayısının ve ilacın hapsedme sıcaklığının artmasıyla azaldığını bulmuşlardır. Shi ve arkadaşları⁽⁵⁵⁾ İND'nin kalsiyum ile çapraz bağlanmış aljinat-poli(N-izopropil akrilamit) kürelerini elde etmişlerdir. İND salımını pH 2,1 ve 7,4 tamponlarında çalışmışlardır. İND salımına sıcaklığın, pH'nın ve poli(N-izopropil akrilamit) miktarının etkisini çalışmışlardır. Sıcaklığın, pH değerinin ve poli(N-izopropil akrilamit) miktarının artmasıyla İND salımının arttığını bulmuşlardır. Kumar ve arkadaşları⁽⁵⁶⁾ kalsiyum ile çapraz bağlanmış poli(etilen glikol)-aljinat pelletlerinden İND salımını araştırmışlardır. Poli(etilen glikol) türünün ve derişiminin, çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin salıma etkilerini rapor etmişlerdir. Pelletlerden ilaç salımının poli(etilen glikol) molekül ağırlığının, çapraz bağlayıcı derişiminin, çapraz bağlama süresinin ve poli(etilen glikol)'ün derişiminin artmasıyla azaldığını bulmuşlardır. Shin ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾ çeşitli oranlarda poli(vinil alkol) ve poli(akrilik asit) monomerleri alarak 2,2-dimetoksi-2-fenil asetofenon fotobaşlatıcısı ile UV ışını varlığında metilen bisakrilamit çapraz bağlayıcısı ile hidrojeller elde etmişlerdir. Bu hidrojellere çözücü sorpsiyon yöntemiyle İND yüklenmiş ve çeşitli sıcaklıklarda pH 4,0 ve 7,0 tamponlarında kürelerden ilaç salımını çalışmışlardır. İlacın salımına pH'nın ve sıcaklığın etkisini araştırmışlardır. pH değerinin ve sıcaklığın artmasıyla ilaç salımının arttığını belirlemişlerdir. Sriamornsak ve arkadaşları⁽⁵⁸⁾ pektin polimerini

kalsiyum ile çapraz bağlayarak İND yüklü jel küreleri elde etmişlerdir. Kürelerin boyut ölçümlerini, tutuklanma verimlerini ve pH 7,4 tamponunda 37 °C’de ilaç salımını çalışmışlardır. İlaç salımına pektin polimerinin çeşidinin ve kürelerdeki ilaç miktarının etkisini incelemişlerdir. Pektindeki metoksi içeriğinin ve ilaç içeriğinin artmasıyla ilaç salımının arttığını bulmuşlardır. Mi ve arkadaşları⁽⁵⁹⁾ su-yağ dağılım tekniğiyle kitosanın doğal bir bileşik olan genipin ile çapraz bağlanmış İND yüklü kürelerini elde etmişlerdir. Kürelerden ilaç salımı saf suda gerçekleştirilmiştir ve salıma çapraz bağlama süresinin ve kitosan-İND karışımının pH’sının etkisi incelemişlerdir. Çapraz bağlama süresinin ve kitosan-İND karışımının pH değerinin artmasıyla ilaç salımının azaldığını belirlemişlerdir. Kumbar ve arkadaşları⁽⁶⁰⁾ potasyum persülfat ile kitosan üzerine akrilamid aşılamışlardır. Elde edilen aşı kopolimer GA ile çapraz bağlanarak İND yüklü mikroküreler elde etmişlerdir. Çapraz bağlanma FTIR ve DSC analizleri ile belirlenmiştir. Mikroküreler ise tutuklanma verimleri, partikül boyutu, şişme dereceleri ve ilaç salım kinetiği ile karakterize edilmiştir. Salım çalışması pH 7,4 fosfat tamponunda gerçekleştirilmiş ve salıma çapraz bağlayıcı derişiminin ve ilaç yüzdesinin etkisi incelenmiştir. Çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla ve ilaç içeriğinin azalmasıyla ilaç salımının azaldığını bulmuşlardır. Gudasi ve arkadaşları⁽⁶¹⁾ iki çeşit poliorganofozfenden hazırlanmış mikrokürelerden 5-fluorouracil ve İND salımını incelemişlerdir. Mikroküreler çözücü buharlaştırma tekniği ile elde edilmişlerdir. İlaç salımını İND için pH 7,4 fosfat, 5-fluorouracil için pH 1,2 HCl ve 7,4 fosfat tamponlarında çalışmışlardır. Salıma poliorganofozfozenin çeşidinin ve ilaç miktarının etkisini araştırmışlardır. İlaç içeriğinin ve polimer zincirleri üzerindeki yan dalların uzunluğunun artmasına bağlı olarak ilaç salımının arttığını bulmuşlardır. Park ve arkadaşları⁽⁶²⁾ İND içeren poli(bütilen süksinat)/poli(ε-kaprolakton)

mikrokapsüllerini çözücü buharlaştırma tekniği ile elde etmişlerdir. İlaç salımını pH 6,8 fosfat tamponunda 37 °C'de çalışmışlardır. Salıma kürelerdeki poli(ε-kaprolakton) içeriğinin etkisini araştırmışlardır. Poli(ε-kaprolakton) içeriğinin artmasıyla ilaç salımının azaldığını belirlemişlerdir.

1.9. Çalışmanın Amacı

İndomethasin (İND) ağız yoluyla vücuda alındığı zaman midede iritasyonlara sebep olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, İND'nin bu tür zararlarını ve ilacın kan seviyesinde görülen dalgalanmaları önleyebilmek için bir kontrollü salım sistemi geliştirebilmektir. Bu amaçla çalışmamızda kontrollü salım sisteminin destek materyali olarak soydu aljinat (NaAlg) ve N-vinil piroolidon (N-VP) aşılantmış NaAlg kullanılmıştır. Farklı ilaç/polimer (i/p) oranlarında İND ile karıştırılan destek materyalleri gluteraldehit (GA) çapraz bağlayıcı çözeltisi ile küre haline getirilmiştir. Hazırlanan kürelerde i/p oranı, 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.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasal Maddeler

Sodyum aljinat (NaAlg) (%2'lik çözeltisinin, 25°C'deki viskozitesi 3500 cps) ve indomethasin (İND) Sigma firmasından temin edildi.

N- vinil pirolidon (N-VP) Fluka firmasından temin edildi ve 2 mmHg vakum altında, 65°C'de distilasyon ile saflaştırıldı.

Gluteraldehit (GA) ($\text{HOC}(\text{CH}_2)_3\text{COH}$) %25 (v/v) sulu çözeltisi, azobisisobütironitril (AIBN), disodyum monohidrojen fosfat (Na_2HPO_4), monosodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4), hidrokinon, hidroklorik asit, etanol, 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

FTIR spektrofotometresi: NaAlg, N-VP, NaAlg-g-PVP ve İND katı haliyle, NaAlg ve NaAlg-g-PVP boş ve ilaç yüklü küreleri şeklinde infrared spektrumları Jasco, FT/IR-480 Plus marka FTIR spektrometresi kullanılarak elde edilmiştir.

Element Analizi: Elde edilen NaAlg-g-PVP aşı kopolimerinin C-, H-, N- miktarlarının tayini için element analizi LECO CHNS-932 marka cihaz ile Ankara Tübitak Analiz Laboratuvarı (ATAL)'nda yaptırılmıştır.

Peristaltik pompa: Kürelerin hazırlanmasında Masterflex marka peristaltik pompa 80 mL/saat akış hızında kullanılmıştır.

UV spektrofotometresi: Hazırlanan kürelerden indomethasinin tutuklanma verimi (TV) ve salım çalışmasında salınan madde miktarı Unicam UV2-100 marka UV/Visible spektrofotometre kullanılarak ilacın maksimum absorpsiyon verdiği 265 nm dalga boyundaki⁽⁶⁰⁾ absorpsiyon şiddetinden ve kalibrasyon eğrisinden yararlanarak hesaplanmıştır.

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

DSC: NaAlg, N-VP, NaAlg-g-PVP, İND, NaAlg ve NaAlg-g-PVP boş ve ilaç yüklü kürelerinin DSC termogramları Perkin Elmer marka 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)

2.3. NaAlg-g-PVP Aşı Kopolimerinin Sentezi

Aşılama işlemi azot gazı atmosferinde, 250 mL'lik üç boyunlu balonda, geri soğutucu altında su banyosunda gerçekleştirildi. %2'lik (m/v) NaAlg çözeltisi saf su içerisinde, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak elde edilmiştir. Çözeltiye gerekli miktarda N-VP ilave edilmiş ve 70°C'de 30 dakika süreyle azot gazı geçirilmiştir. Daha sonra karışıma 2 mL asetonda çözülmüş olan AIBN başlatıcısı ilave edilerek toplam çözelti hacmi saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Tepkimede ortamdan sürekli

azot gazı geçirilmeye devam edildi. Aşılama tepkimesi çeşitli sürelerde (1-4 saat) gerçekleştirilmiştir. Polimerleşme sonunda ortama 5 mL doymuş hidrokinon çözeltisi ilave edilerek tepkime durdurulmuştur. Oluşan ürünler asetonda çöktürülmüştür. Süzülerek elde edilen ürün, homopolimerin uzaklaştırılması amacıyla sokslet cihazı içerisinde etil alkolle 48 saat yıkanmıştır. Homopolimeri uzaklaştırılan aşılı kopolimer 40°C'de etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur.

Kopolimerlerdeki N-VP aşılama yüzdesi element analizi ile azot miktarı temel alınarak aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmıştır;

$$\%Aşılı = \frac{\%N}{14} \times M$$

M: N-vinil pirolidonun molekül kütlesi (111 g/mol)

2.4. Viskozite Ölçümleri

Aşılı kopolimer çözeltisinin viskozite ölçümleri 0,2 M NaCl çözeltisi içinde, Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak, 25°C'de gerçekleştirilmiştir. Polimer çözeltisinin limit viskozite değerleri; η_{sp}/c ve $\ln\eta_{rel}/c$ değerlerinin derişime karşı çizilen grafiklerinin kesim noktasından hesaplanmıştır. Burada (c) derişim değerleri g/dL biriminden alınmıştır.

Limit viskozite değerlerinden yararlanılarak aşılı kopolimerin viskozite molekül kütlesi (M_v) Mark Houwink-Sakurada eşitliği⁽²¹⁾ kullanılarak hesaplanmıştır;

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

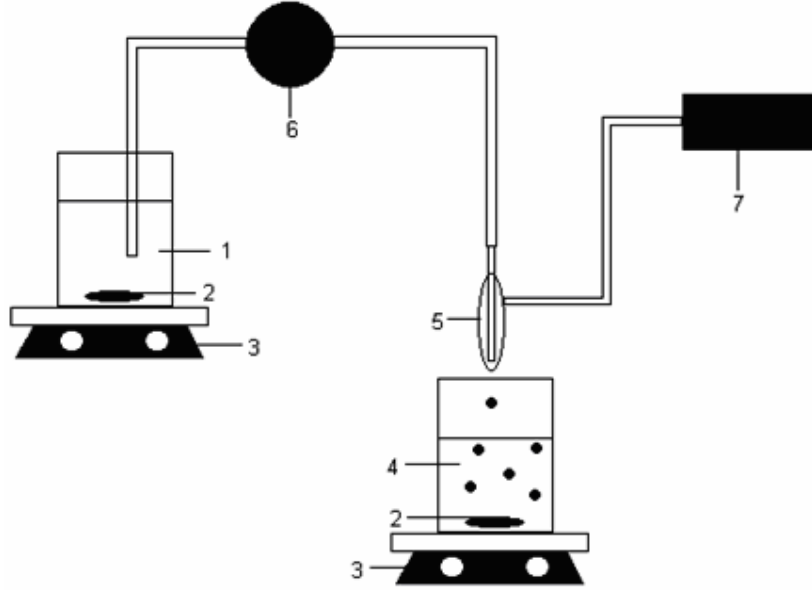
K ve α Mark Houwink-Sakurada sabitleridir ve değerleri literatürden sırasıyla $7,97 \times 10^{-5}$ dL/g ve 1,0 olarak alınmıştır⁽⁶³⁾. Aşılı kopolimerin viskozite ortalama

molekül kütlesi hesaplanırken, aşılama ile K ve α sabitlerinin değişmeden kaldığı varsayılmıştır.

2.5. İND Yüklü Kürelerin Hazırlanması

NaAlg ve aşılınmış NaAlg'nin ilaç yüklü ve boş küreleri sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. Kürelerin hazırlanma yöntemi şematik olarak Şekil 2.1'de verilmiştir.

Destek materyal olarak kullanılacak polimerler NaAlg ve NaAlg-g-PVP saf suda çözülerek hazırlanmıştır. Elde edilen aşı kopolimerlerde bütün aşılama yüzdeleri birbirine yakın olduğu için polimerleşme süresi 2 saat olan aşı kopolimer kullanılmıştır (NaAlg-g-PVP₂). Çeşitli ilaç/polimer (i/p) (m/m) oranlarında İND içeren 20 mL NaAlg ve NaAlg-g-PVP₂ çözeltileri hazırlanmış ve karışım manyetik karıştırıcı ile 12 saat karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Elde edilen homojen karışım bir peristaltik pompa yardımıyla enjeksiyon iğnesinden 80 mL/saat akış hızında, 5 cm yükseklikten, değişik miktarlarda GA ve HCl içeren 50 mL çapraz bağlama çözeltisi (sıcaklığı $28\pm 1^{\circ}\text{C}$) içerisine damlatılmıştır. Damlaların düzenli olarak çapraz bağlama çözeltisi içine akması için enjeksiyon iğnesinin (iç çap 1mm) etrafından hava pompası ile hava çıkışı sağlanmıştır. Ayrıca oluşan kürelerin çapraz bağlama çözeltisi ile sürekli temasını sağlamak için çözelti manyetik karıştırıcı ile 300 devir/dakika hızda karıştırılmıştır.



1)Polimer-ilaç çözeltisi, 2)Karıştırıcı balık, 3)Manyetik karıştırıcı, 4)Çapraz bağlama çözeltisi, 5)Enjeksiyon iğnesi, 6)Peristaltik pompa, 7)Hava pompası

Şekil 2.1. Kürelerin hazırlanma sisteminin şematik gösterimi

Karışımın son damlasının düşmesinden sonra küreler çapraz bağlama çözeltisi içinde 5, 15 ve 30 dakika olgunlaştırılmıştır. Bu süreler sonunda oluşan küreler çapraz bağlama çözeltisinden süzülerek ayrılmış ve her seferinde 100 mL saf su kullanılarak 300 devir/dakika karıştırma hızında manyetik karıştırıcıda 5 kez yıkanmıştır. Elde edilen küreler ilk olarak 24 saat oda sıcaklığında daha sonra sabit tartıma gelene kadar etüvde 40°C’de kurutulmuştur. Denge şişme miktarları belirlemede kullanılacak ilaç yüklü olmayan boş küreler benzer şekilde hazırlanmıştır. Kürelerin hazırlanma koşulları EK-1 ve EK-2’de verilmiştir. Her bir formülasyona ait olan ilaç yüklü sabit tartıma gelmiş kuru kürelerden 10’ar tane örnek alınarak dijital mikrometre ile kürelerin ortalama çapları belirlenmiştir.

Elde edilen kürelerin %verimleri aşağıdaki eşitliğe göre belirlenmiştir;

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

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 İND yüklü kürelerden 50 mg alınarak havanda toz haline gelene kadar ezilmiş, elde edilen toz 50 mL pH 7,4 H₂PO₄⁻/ HPO₄⁻² fosfat tamponu ile bir balona alınmış ve 4 saat süre ile geri soğutucu altında bir manyetik karıştırıcı yardımıyla ekstrakte edilmiştir. Daha sonra çözelti süzölmüş ve İND içeriği UV spektrofotometresi ile ilacın maksimum dalga boyu olan 265 nm’de belirlenmiştir. Tutuklanma yüzdesi aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır;

$$\%TV = \frac{\text{Küre içindeki deneysel İND miktarı}}{\text{Küre içindeki teorik İND miktarı}} \times 100$$

Tutuklanma verimi çalışmaları her bir formülasyondaki ilaç yüklü küreler için üçer defa tekrarlanarak %TV değerleri standart sapmaları ile birlikte verilmiştir.

2.7. Kürelerden İND Salım Çalışması

Hücre dışı ilaç salımı için 50 mg küre alınmış ve küreler 250 mL pH 1,2 HCl çözeltisi içeren cam şişeye konulmuş ve cam şişe 37°C ve 100 devir/dakika çalkalama hızındaki su banyosuna yerleştirilmiştir. İND salımı sırasıyla, 2 saat pH 1,2 çözeltisinde, daha sonra bu çözeltiden alınarak 4 saat pH 7,4 H₂PO₄⁻/ HPO₄⁻²

fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. Her 30 dakikada şişelerden örnekler alınarak 265 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde kürelerden salınan İND miktarı belirlenmiştir. Şişelere, salım ortamına göre, alınan örnek hacmi kadar yeni hazırlanmış HCl veya fosfat çözeltileri eklenmiştir. Salım çalışmaları her bir formülasyondaki ilaç yüklü küreler için üçer defa tekrarlanarak %salım değerleri grafiklerde standart sapmaları ile birlikte verilmiştir.

2.8. Kürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini

Boş kürelerin şişme yeteneklerini belirlemek amacıyla 50 mg'lık örnekler alındı ve 50 mL pH 1,2 HCl çözeltisi, saf su (pH 5,9) ve pH 7,4 H₂PO₄⁻/ HPO₄⁻² fosfat tamponu çözeltilerinin içinde, ayrı ayrı 27, 37 ve 47°C'de 24 saat süre ile şişme dengesine gelene kadar bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda kürelerin yüzeyindeki çözeltiler uzaklaştırılarak şişen küreler tartılmış ve kürelerin şişme derecesi aşağıdaki eşitlik ile belirlenmiştir;

$$\%Şişme \text{ miktarı} = \frac{\text{Şişmiş küre kütlesi} - \text{kuru küre kütlesi}}{\text{kuru küre kütlesi}} \times 100$$

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

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1. NaAlg-g-PVP Kopolimerinin Karakterizasyonu

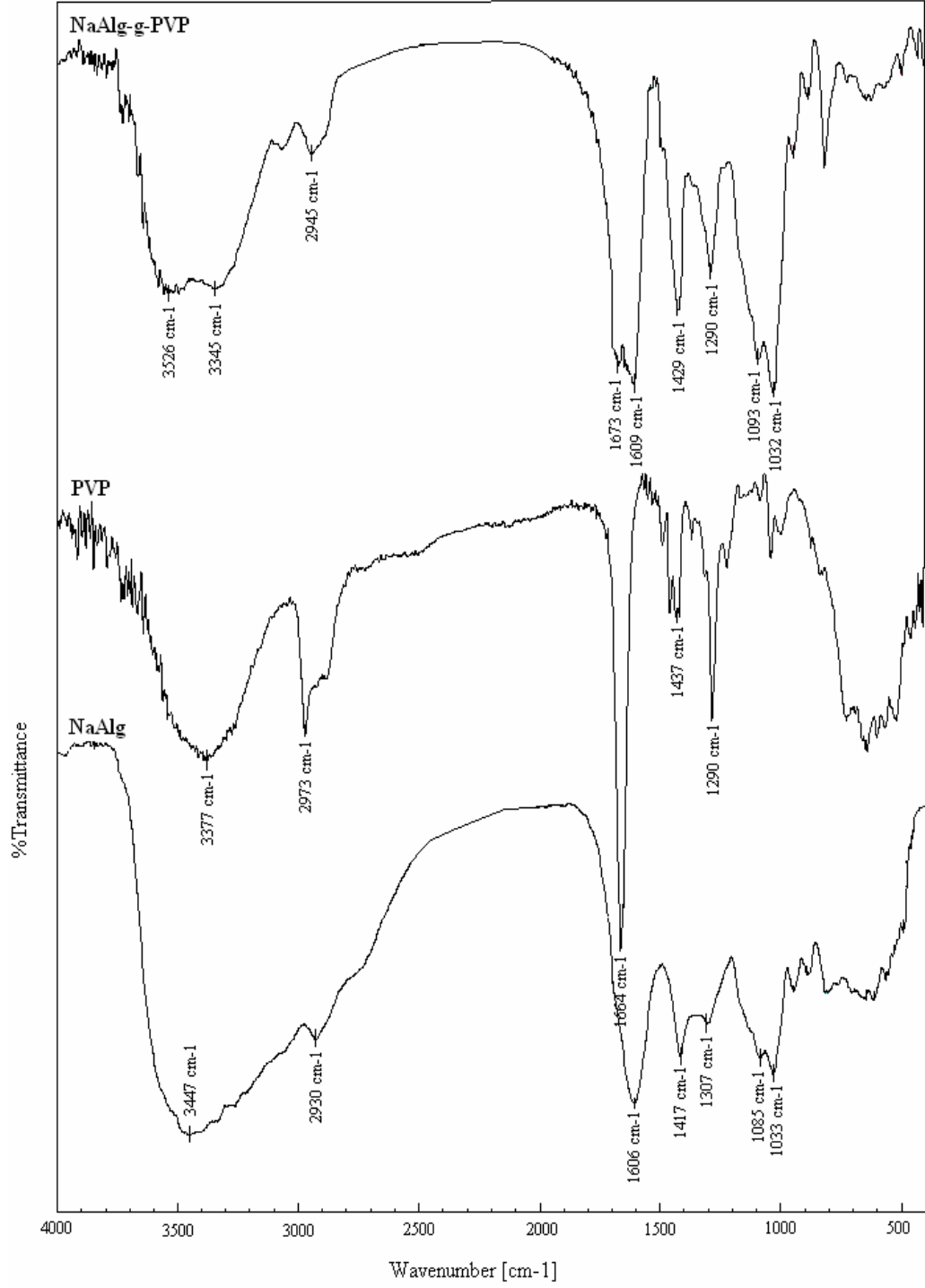
3.1.1. FTIR Sonuçları

Şekil 3.1’de Sodyum aljinat (NaAlg), poli(vinil pirolidon) (PVP) ve sodyum aljinat-g-poli(vinil pirolidon) (NaAlg-g-PVP)’un FTIR spektrumları görülmektedir. NaAlg’nin FTIR spektrumunda, 3447 cm^{-1} ’de gözlenen geniş bant (O-H) gerilmesine, 2930 cm^{-1} ’de gözlenen düşük şiddetteki bandın alifatik (C-H) gerilmesine, 1606 ve 1417 cm^{-1} ’deki keskin ve şiddetli bantların ($-\text{COO}^-$) grubuna ait simetrik ve asimetrik gerilmelere, 1307 cm^{-1} ’deki bandın (O-H) eğilmesine ve 1085 ve 1033 cm^{-1} ’de gözlenen bantların (C-O) gerilmelerine ait olduğu belirlenmiştir^(64,65).

PVP’nin FTIR spektrumunda 3377 cm^{-1} ’de gözlenen geniş bant, madde çok hidrofilik bir polimer olduğu için bünyesine havadan su buharı adsorplamıştır ve bu pikin suyun (O-H) gerilmesine, 2973 cm^{-1} ’de gözlenen bandın alifatik (C-H) gerilmesine, 1664 cm^{-1} ’deki bandın (C=O) karbonil grubuna ve 1290 cm^{-1} ’deki bandın alifatik (C-N) gerilmesine karşılık geldiği görülmüştür⁽⁶⁶⁾.

NaAlg-g-PVP’nin FTIR spektrumunda 3526 cm^{-1} ’de gözlenen geniş bandın NaAlg üzerindeki (-OH) gruplarından kaynaklanan (O-H) gerilmesine, 2945 cm^{-1} ’de gözlenen bandın PVP ve NaAlg üzerindeki alifatik (C-H) gerilmelerine, 1675 cm^{-1} ’deki bandın PVP üzerindeki (C=O) gerilmesine, 1609 ve 1429 cm^{-1} ’de gözlenen bantların NaAlg üzerindeki ($-\text{COO}^-$) gerilmesine, 1290 cm^{-1} ’deki bandın NaAlg üzerindeki (O-H) eğilmesine ve PVP üzerindeki (C-N) gerilmesine, 1093 ve 1032 cm^{-1} ’de gözlenen bantların NaAlg üzerindeki (C-O) gerilmelerine karşılık geldiği

tespit edilmiştir. Aşlanmış kopolimerin FTIR spektrumunda PVP bantlarının görülmesi aşılamanın gerçekleştiğini doğrulamıştır.



Şekil.3.1. NaAlg, PVP ve NaAlg-g-PVP'nin FTIR Spektrumları

3.1.2.Element Analizi ve Viskozite Ölçüm Sonuçları

Çizelge 3.1’de elde edilen NaAlg-g-PVP kopolimerlerinin element analizi ve viskozite ölçüm sonuçları görülmektedir.

Elde edilen aşı kopolimerlerde aşılama süresinin artışı ile aşılama yüzdesi artmaktadır. Aşılama monomer ve başlatıcı derişiminin sabit tutulması, yalnızca aşılama süresinin değiştirilmesi sebebiyle aşılama yüzdesinin artışı (1 ile 4 saat aralığında yalnızca %3,22) sınırlı kalmaktadır.

Çizelge 3.1. Elde edilen NaAlg-g-PVP kopolimerlerinin element analizi ve viskozite ölçüm sonuçları

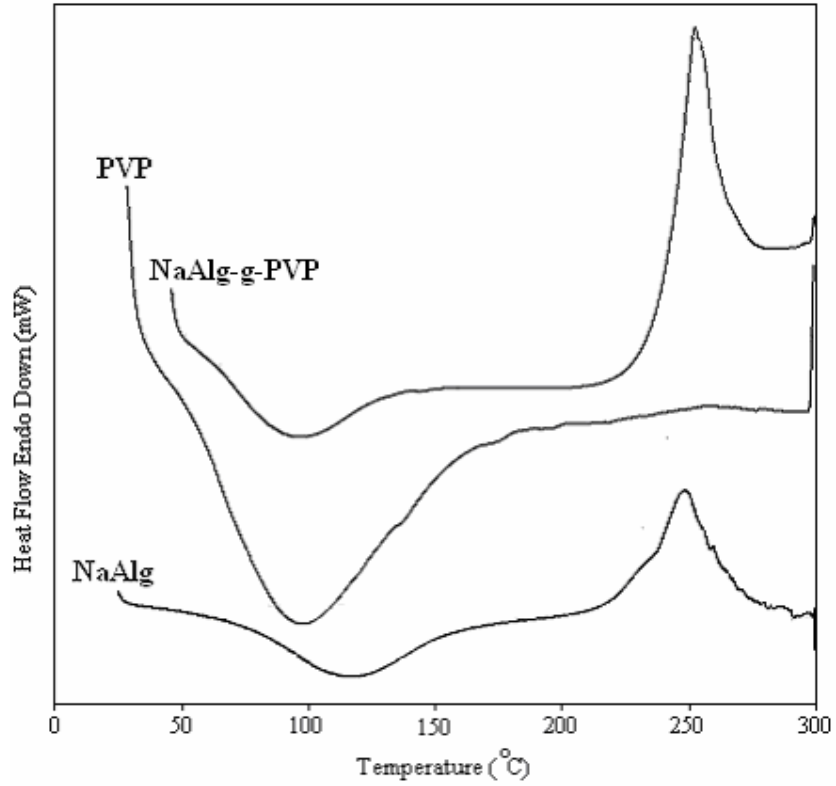
Polimer	Tepkime Süresi (saat)	%C	%H	%N	Aşılama Yüzdesi (%)	[η]	M _v
NaAlg	-	-	-	-	-	7,2239	90638
NaAlg-g-PVP ₁	1 saat	36,37	4,69	1,74	14,90	5,6982	71495
NaAlg-g-PVP ₂	2 saat	36,72	5,05	1,86	15,85	5,5698	69883
NaAlg-g-PVP ₃	3 saat	36,72	5,98	1,93	17,17	4,9388	62000
NaAlg-g-PVP ₄	4 saat	37,34	4,89	2,13	18,12	4,8342	60654

Bir polimerin intrinsik viskozitesi, ortamın sıcaklığına, çözücünün molekül yapısına, polimerin şekline ve molekül kütlesine bağlı olan polimer çözeltilisinin serbest hacminin bir ölçüsüdür. Bir aşı kopolimer eldesinde serbest hacmin ve buna bağlı olarak intrinsik viskozitenin artışı, aşılama polimer zincirlerinin daha uzun olduğu, azalması ise polimer üzerine aşılama zincirlerin daha kısa olduğu anlamına gelmektedir^(7,67). Elde edilen NaAlg-g-PVP aşı kopolimerinde N-VP ve başlatıcı (AIBN) miktarı sabit tutularak sadece aşılama süresinin artırılması ile intrinsik

viskozite değerleri 5,69'dan 4,83'e azalmıştır. İnrinsik viskozite değerlerinin azalması, aşılama süresinin artışı ile NaAlg üzerine daha kısa PVP zincirlerinin aşılandığını veya aşılama tepkimesinde NaAlg zincirlerinin kırılmış veya halkalarının açılmış olabileceğini göstermiştir^(3,6,68,69). NaAlg üzerine daha kısa PVP zincirlerinin aşılmasının veya halka açılmasının polisakkarit zincirlerinin daha esnek olmasına neden olduğu düşünölmüştür. Buna bağlı olarak da, aşılama süresinin artması ile intrinsik viskozite değerlerinin azalması sonucunda aşı kopolimerlerinin viskozite ortalama molekül kütlesi de 71495'ten 60654'e düşmüştür. Ayrıca aşı kopolimerlerin molekül kütlesi (en yüksek $M_v=71495$), aşılammamış NaAlg'den ($M_v=90638$) daha düşük bulunmuştur. Kopolimerlerin aşılama yüzdeleri element analizi sonuçlarından yararlanılarak belirlendi. İnrinsik viskozite değerleri azalırken, aşılama yüzdesi artmaktadır, çünkü aşılama süresinin artması ile NaAlg üzerine daha kısa PVP zincirleri aşılmasına rağmen, aşılanan zincirlerin sayısı arttığı düşünölmüştür. Benzer sonuçlar Tripathy ve arkadaşlarının NaAlg üzerine akrilamitin aşılmması çalışmalarında da gözleendiği bildirilmiştir^(3,6).

3.1.3. DSC Sonuçları

Şekil 3.2'de NaAlg, PVP ve NaAlg-g-PVP'nin DSC diyagramları görölmektedir. DSC diyagramlarından NaAlg'nin T_g değeri 93°C, PVP'nin 65°C ve NaAlg-g-PVP kopolimerinin T_g değeri 61°C olarak belirlenmiştir. Aşı kopolimerin T_g değerinin NaAlg'den düşük olması, aşılama sonucunda NaAlg zincirlerinin esnekliğinin arttığını göstermektedir. Zohuriaan-Mehr ve arkadaşlarının⁽⁷⁰⁾ arabic gum ve NaAlg üzerine poliakrilonitril aşılmması çalışmalarında da benzer sonuçlar göröldüğü bildirilmiştir.



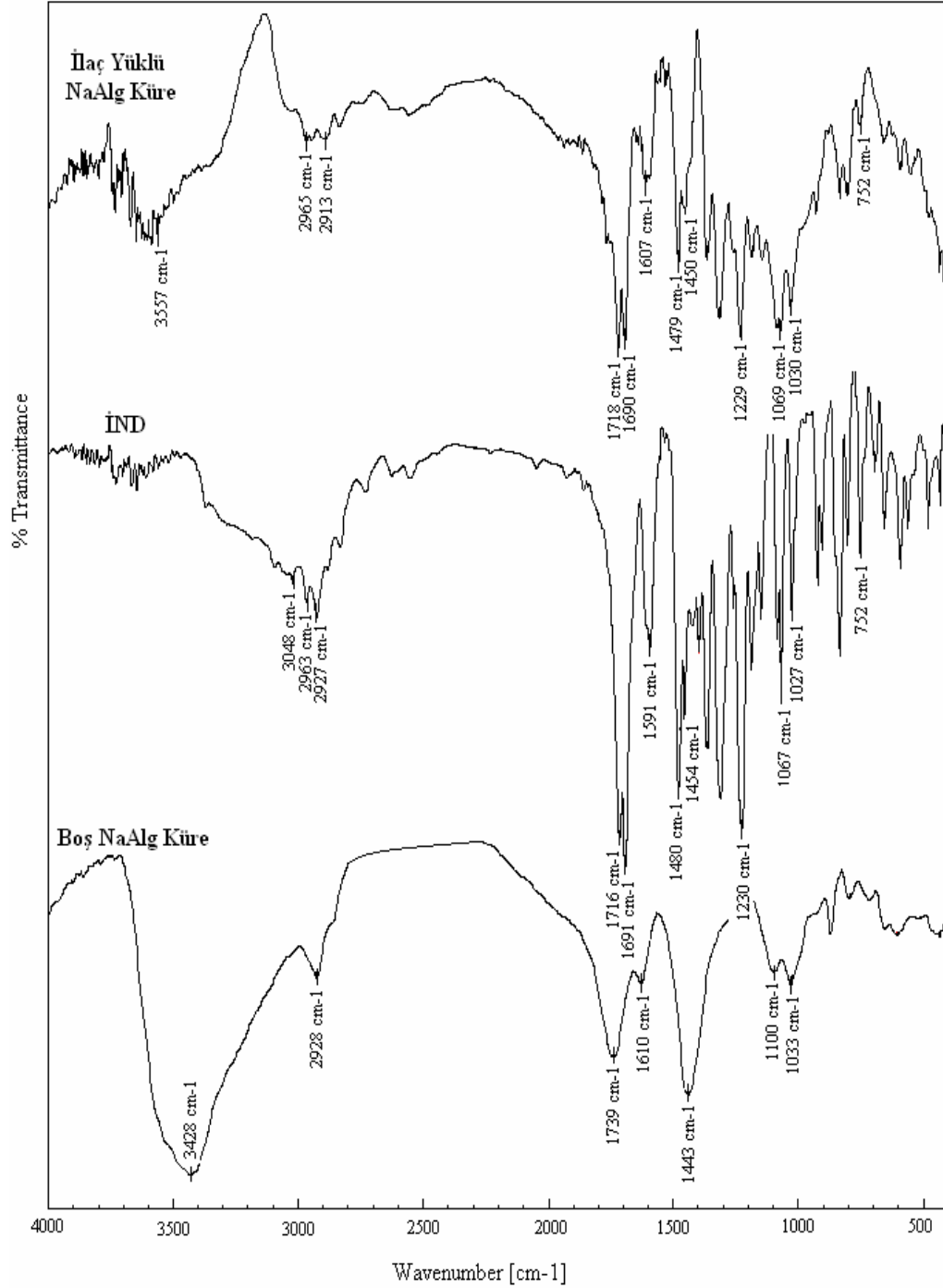
Şekil 3.2. NaAlg, PVP ve NaAlg-g-PVP'nin DSC diyagramları

3.2. NaAlg ve NaAlg-g-PVP Kürelerinin Karakterizasyonu

3.2.1. NaAlg ve NaAlg-g-PVP Boş ve İlaç Yüklü Kürelerinin FTIR Spektrumları

Şekil 3.3'te İND ile boş ve ilaç yüklü NaAlg kürelerinin FTIR spektrumları görülmektedir. NaAlg polimeri için (bakınız Şekil 3.1) (O-H) gerilme ve eğilme titreşim bantları sırasıyla 3447 ve 1307 cm^{-1} 'de, (C-O) gerilme bantları ise 1085 ve 1033 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Boş NaAlg küresinin spektrumunda (O-H) gerilme bandının 3428 cm^{-1} 'e kaydığı ve serbest haldeki OH gruplarının bağ oluşturarak sayısının azalmasından dolayı daraldığı, eğilme bandının tamamen yok olduğu ve 1085 cm^{-1} 'de gözlenen (C-O) gerilme bandının ise 1100 cm^{-1} 'e kaydığı tespit

edilmiştir. Bu sonuç NaAlg polimeri üzerindeki OH gruplarının GA molekülleriyle çapraz bağlanmasına atfedilebilir.

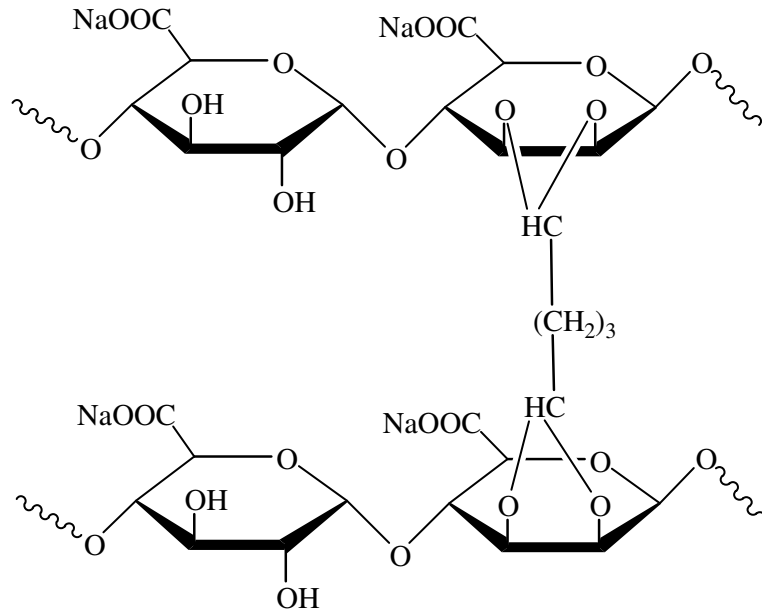
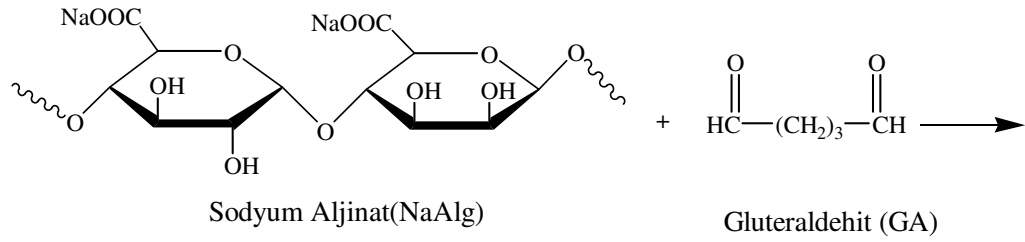


Şekil 3.3. İND ile boş ve ilaç yüklü NaAlg kürelerinin FTIR spektrumları

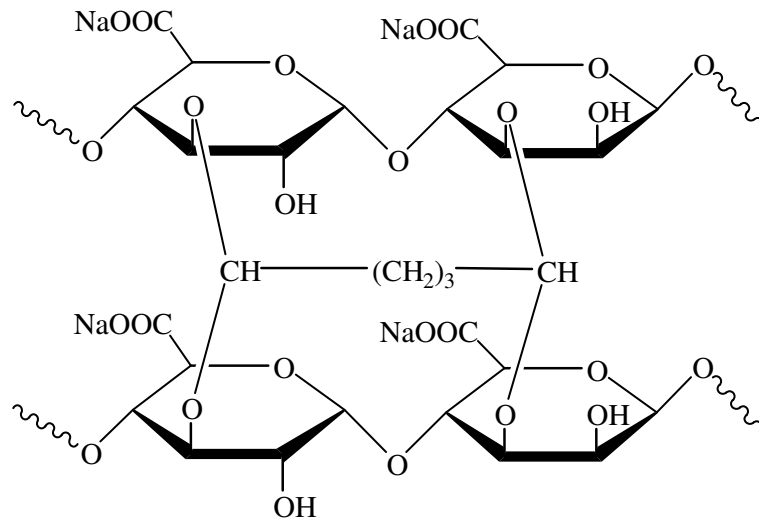
İND spektrumunda 3048 cm^{-1} 'de gözlenen bandın molekülün benzen halkalarındaki aromatik (C-H) gerilmelerine, 2963 ve 2927 cm^{-1} 'deki bantların alifatik (C-H) gerilmelerine, 1716 ve 1691 cm^{-1} 'de gözlenen bantların (C=O) gerilmelerine, 1591 ve 1480 cm^{-1} 'deki bantların aromatik (C=C) gerilmelerine, 1454 cm^{-1} 'deki bandın (O-CH₃) gerilmesine, 1230 cm^{-1} 'deki bandın (C-O) gerilmelerine ve 752 cm^{-1} 'de gözlenen bandın (C-Cl) gerilmesine karşılık geldiği görülmüştür⁽⁵¹⁾.

İND yüklü NaAlg kürelerinin FTIR spektrumunda 1716 ve 1691 cm^{-1} 'de gözlenen bantların (C=O), 1607 cm^{-1} ve 1479 cm^{-1} 'deki bantların aromatik (C=C), 1450 cm^{-1} 'deki bandın (O-CH₃), 1229 cm^{-1} 'deki bandın (C-O) ve 752 cm^{-1} 'deki bandın (C-Cl) gerilmelerine karşılık geldiği belirlenmiştir. İlacın karakteristik piklerini koruması ilacın NaAlg matriks ile kapsüllendikten sonra kimyasal bileşimini koruduğunu göstermiştir.

NaAlg'nin GA ile çapraz bağlanma tepkimesinin Şekil 3.4'teki gibi olabileceği düşünülmüştür;



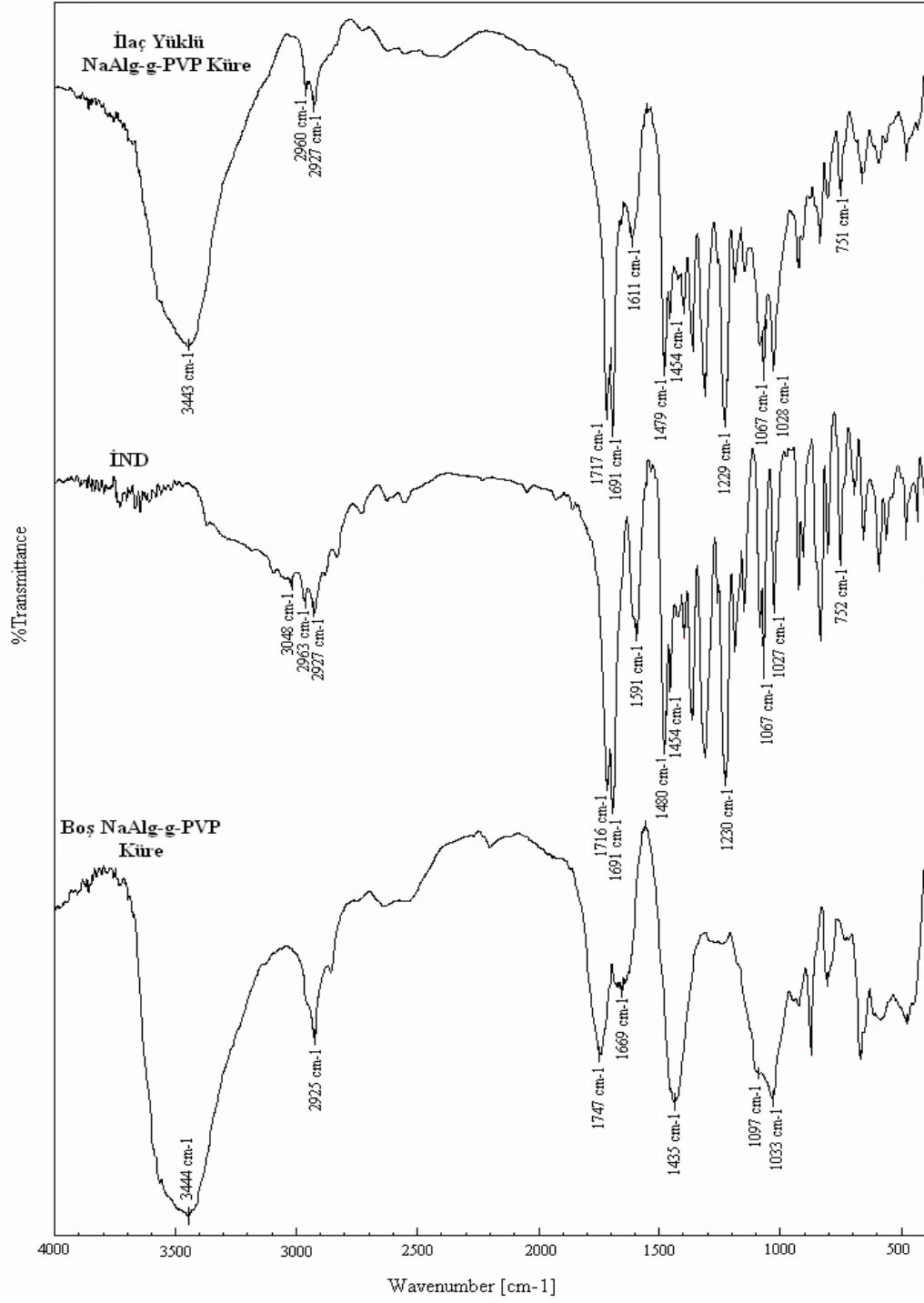
veya



Şekil 3.4. NaAlg'nin GA ile çapraz bağlanma tepkimesi

Şekil 3.5'te İND ile boş ve ilaç yüklü NaAlg-g-PVP kürelerinin FTIR spektrumları görülmektedir. NaAlg-g-PVP polimeri için (O-H) gerilme bandı 3526 cm^{-1} 'de, eğilme titreşim bandı 1290 cm^{-1} 'de ve (C-O) gerilme bantları ise 1093 ve 1032 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Boş NaAlg-g-PVP küresinin spektrumunda OH gerilme bandının 3444 cm^{-1} 'e kaydığı ve daraldığı, eğilme bandının tamamen yok olduğu ve 1093 cm^{-1} 'de gözlenen (C-O) gerilme bantının ise 1097 cm^{-1} 'e kaydığı belirlenmiştir. NaAlg polimerinde olduğu gibi bu sonuç aşılınmış polimer üzerindeki OH gruplarının GA molekülleriyle çapraz bağlandığının bir kanıtıdır.

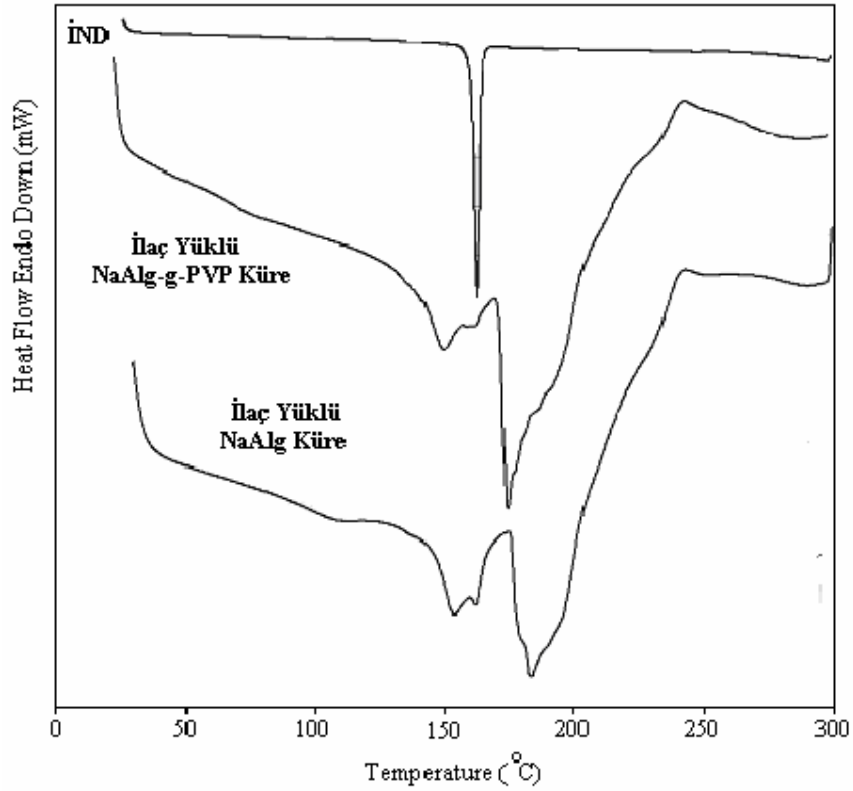
İND yüklü NaAlg-g-PVP kürelerinin FTIR spektrumunda 1717 ve 1691 cm^{-1} 'de gözlenen bantlar (C=O), 1611 cm^{-1} ve 1479 cm^{-1} 'deki pikler aromatik (C=C), 1454 cm^{-1} 'deki bant (O-CH₃), 1229 cm^{-1} 'deki bant (C-O) ve 751 cm^{-1} 'deki bant (C-Cl) gerilmelerine karşılık geldiği görülmüştür. İlacın NaAlg-g-PVP matriks ile kapsüllendikten sonra karakteristik piklerinin gözlenmesi, ilacın kimyasal bileşimini koruduğunu göstermiştir.



Şekil 3.5. İND ile boş ve ilaç yüklü NaAlg-g-PVP kürelerinin FTIR spektrumları

3.2.2. NaAlg ve NaAlg-g-PVP İlaç Yüklü Kürelerinin DSC Sonuçları

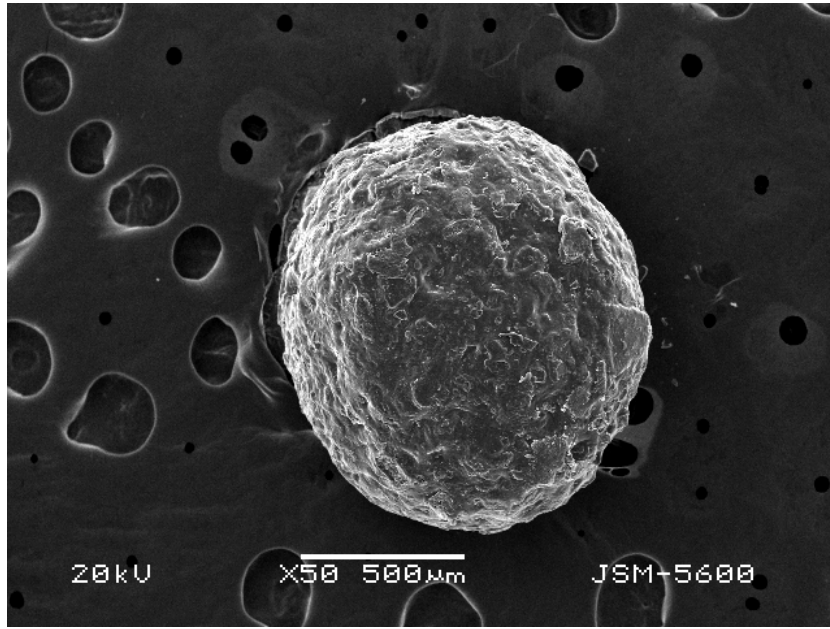
Şekil 3.6’da İND’nin, ilaç yüklü NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinin DSC diyagramları görülmektedir. NaAlg ve NaAlg-g-PVP polimerler zincirleri GA ile çapraz bağlandıktan sonra T_g değerleri daha yüksek sıcaklığa kaymıştır. Bunun sebebinin, polimerik matriksin çapraz bağlanması ile çapraz bağ yoğunluğunun artması ve polimer zincirlerinin hareketinin azalmasından kaynaklandığı düşünüldü. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır⁽⁷¹⁾. İND için erime noktasının 160 °C olduğu görülmektedir. Hem NaAlg hem de NaAlg-g-PVP küre formlarındaki ilacın erime pikinin değişmeden yaklaşık 160 °C’de çıktığı görülmektedir.



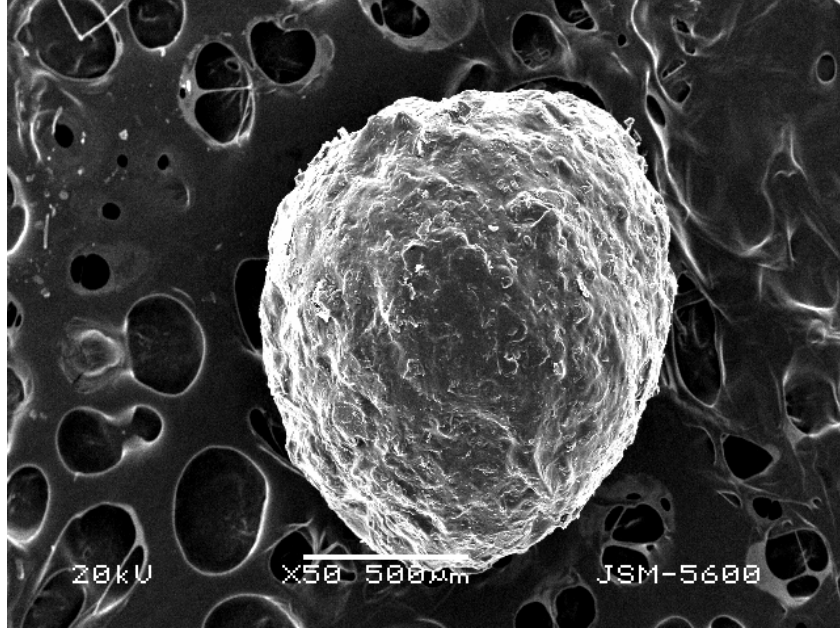
Şekil 3.6. İND ile ilaç yüklü NaAlg ve NaAlg-g-PVP’nin DSC diyagramları

3.2.3. Kürelerin SEM sonuçları

Şekil 3.7 ve 3.8'de %0,50 GA - %2 HCl apraz bağlama çözeltisiyle, i/p oranı 1/4 olan ve 5 dakika olgunlaştırma süresinde hazırlanan NaAlg için, A₂ ve NaAlg-g-PVP için, E₂ kürelerinin SEM fotoğrafları grlmektedir. Kürelerin, przli bir yüzeye sahip oldukları ve küresel Şekilli oldukları grlmektedir.



Şekil 3.7. A₂ fomülasyonu ile hazırlanan kürelerin SEM fotoğrafı



Şekil 3.8. E₂ fomülasyonu ile hazırlanan kürelerin SEM fotoğrafı

3.2.4. Değişik Formülasyonlarda Hazırlanan Kürelerin %Verimleri, %Tutuklanma Verimleri ve Çaplarının Değişimi

Değişik formülasyonlarda hazırlanan NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinin %küre verimi, %tutuklanma verimi ve çapları EK-3'te verilmiştir. Hem NaAlg hemde NaAlg-g-PVP kürelerinde çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin artması ile küre çapları belirgin bir şekilde azalmaktadır. Küre çaplarının azalmasının, kürelerdeki çapraz bağ oranının artmasından ve daha sağlam bir ağ yapısı oluşturmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Ayrıca çapraz bağlama çözeltisindeki katalizör olarak kullanılan HCl derişiminin azalması ve i/p oranının artması ile her iki polimerden oluşturulan küre formlarının çapları artmaktadır. Katalizör HCl'nin derişiminin azalması ile aktifleşen çapraz bağlayıcı GA molekülleri sayısının azaldığı, dolayısıyla polimerler üzerindeki (-OH) grupları ile

aralarındaki asetal oluşum tepkimesinin azaldığı düşünülmüştür. Bundan dolayı da kürelerdeki çapraz bağ miktarının azaldığı ve kürelerin çaplarının arttığı düşünülmüştür. i/p oranının artışı ile kürelerin içindeki İND miktarının arttığı buna bağlı olarak küre çaplarının arttığı görülmüştür. Sriamornsak ve arkadaşlarının⁽⁵⁸⁾ kalsiyum ile çapraz bağlanmış pektin kürelerinden İND'nin, Babu ve arkadaşlarının⁽⁷²⁾ NaAlg-akrilik asit kürelerinden ibuprofenin ve Soppirath ve arkadaşlarının⁽⁷³⁾ akrilamit aşılansmış guar gum mikrokürelerinden verapamil hydrochloride ve nifedipine'nin ve salım çalışmalarında da benzer sonuçlara rastlandığı bildirilmiştir. Aşılansmış polimerle elde edilen aynı formülasyonla oluşturulan kürelerin çaplarının NaAlg kürelerinden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak, doğal polimer NaAlg zincirlerine N-VP aşılansmasının polimerin çapraz bağlanmasını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

%Küre verim değerleri NaAlg küreleri için 82,28 ile 87,40 aralığında, NaAlg-g-PVP küreleri için 80,71 ile 87,41 aralığında bulunmuştur. NaAlg küreleri için %verim değerlerinin kürelerin formülasyonunun değişmesine bağlı olarak belirgin bir şekilde değişmediği gözlenmiştir. Buna karşın NaAlg-g-PVP kürelerinde %verim değerleri, çapraz bağlayıcı derişiminin, HCl derişiminin ve i/p oranının artışıyla arttığı ve çapraz bağlama süresinin artışıyla azaldığı gözlenmiştir.

Tutuklanma verimi değerlerinin NaAlg küreleri için 75,18 ile 94,15 aralığında, NaAlg-g-PVP küreleri için 90,71 ile 98,90 aralığında değiştiği bulunmuştur. NaAlg küreleri için küre hazırlama formülasyonunun değişmesi ile TV arasında belirgin bir değişim olmadığı, yalnız HCl derişiminin azalması ve çapraz bağlama süresinin artması ile TV'nin bir miktar azaldığı gözlenmiştir. NaAlg-g-PVP kürelerinde ise çapraz bağlayıcı derişiminin, i/p oranının ve çapraz bağlama süresinin

değişimiyle TV’de herhangi bir sistematik değişim olmazken, HCl derişiminin azalmasıyla TV’nin belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. Her iki polimerle hazırlanan küreler için HCl derişiminin azalmasıyla TV’nin azalmasının, aktifleşen çapraz bağlayıcı GA moleküllerinin sayısının azalmasına bağlı olarak polimerin 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 çözeltisine difüzlenmiştir. İND’nin asidik bir bileşik olmasından dolayı asidik ortamda çözünmez. Bu yüzden HCl derişiminin artmasıyla TV’nin arttığı da düşünülebilir. Kullanılan polimerlere göre tutuklanma verimleri karşılaştırıldığında; NaAlg-g-PVP kürelerinin tutuklanma verimlerinin NaAlg kürelerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun, NaAlg yapısına N-VP moleküllerinin girmesiyle ilaçla polimer arasındaki etkileşimin artmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

3.2.5 Hazırlanan Kürelerin Denge Şişme Değerleri

Değişik formülasyonlarda hazırlanan İND içermeyen boş kürelerin farklı pH’larda ki %şişme değerleri EK-4’te verilmiştir. EK’te görüldüğü gibi her iki polimerle elde edilen kürelerde denge şişme derecelerinin pH’ya bağlı olduğu bulundu. Çalışılan pH’larda en yüksek şişme değerlerine pH 7,4’te 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 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⁽¹⁴⁾. Şişme sonuçlarından hazırlanan kürelerin mide ortamında değil, bağırsakta salım yapabileceği bulunmuştur. Dolayısıyla mide mukozasında iritasyonlara sebep olan diğer asidik ilaçlarla beraber İND'nin de kontrollü salım sistemleri şeklinde kürelerle vücuda verilmesinin, yan etkilerini önleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin % şişmeye etkisini araştırmak için NaAlg küreleri için A ve D, NaAlg-g-PVP küreleri için E ve H formülasyonlarında küreler hazırlanmıştır. Çapraz bağlayıcı derişimi için A₁-A₂-A₃ ve E₁-E₂-E₃ kürelerinde GA derişiminin %0,25'den %0,75'e artmasıyla, kürelerin %şişme değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. NaAlg küreleri için %şişme değerleri çapraz bağlama süresinin 5 dakikadan 15 dakikaya arttırılmasıyla azalırken, 30 dakika çapraz bağlama süresinde %şişme değerlerinde çok fazla bir değişim olmamıştır. NaAlg-g-PVP kürelerinde çapraz bağlanma süresinin 5 dakikadan 30 dakikaya arttırılmasıyla %şişme değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. GA derişiminin ve çapraz bağlama süresinin artmasıyla %şişme değerlerinin azalmasının sebebinin polimerik matriksteki çapraz bağ yoğunluğunun artmasına, çapraz bağlanmanın artmasıyla da polimeri zincirlerinin hareketliliğinin azalmasına ve kürelerin yüzeyindeki porların daralmasına bağlı olarak suyun kürelerin içine difüzyonunun zorlaşmasından olabileceği düşünüldü. Literatürde benzer sonuçlara rastlanmıştır^(10,11,73). Kulkarni ve arkadaşlarının⁽¹⁰⁾ GA ile çapraz bağlanmış NaAlg kürelerden diklofenak sodyum salım çalışmalarında çapraz bağlama süresinin 5 dakikadan 10 dakikaya arttırılmasıyla ve Soppirnath ve arkadaşlarının⁽⁷³⁾ akril amit aşılınmış guar gum mikrokürelerinden verapamil hydrochloride ve nifedipine salım

çalışmalarında GA miktarının 2,5 mL'den 7,5 mL'ye çıkarılmasıyla şişme derecelerinin azaldığı rapor edilmiştir.

NaAlg kürelerde çapraz bağlanma süresinin 15 ile 30 dakika aralığında % şişme değerlerinde çok fazla bir değişim olmamasının sebebinin kürelerin 15 dakika olgunlaştırma süresinin sonunda çapraz bağlanmanın doyumluğa ulaşmasından kaynaklandığı düşünüldü. Bu süre sonunda çapraz bağlanmanın dengeye geldiği, 15 ile 30 dakika aralığında sürenin arttırılmasının kürelerin çapraz bağ yoğunluğunda herhangi bir değişim olmadığı düşünülmüştür. NaAlg-g-PVP kürelerinde aynı sonucun gözlenmemesi ise aşılınmış NaAlg moleküllerinin düz zincirlere oranla daha dallanmış olmasından, dallanmış moleküllerde sterik engellerin artmasıyla moleküllerin birbirine yanaşmasının zorlaşmasına bağlı olarak çapraz bağlanmanın daha zor olmasından ve çapraz bağlanma süresinin uzatılması ile de moleküllerin etkileşim süresinin artmasına atfedilebilir. Etkileşim süresinin artmasıyla moleküllerin sterik engellere rağmen birbirini bularak tepkime verme olasılığının artabileceği de düşünülmüştür.

HCl derişiminin %şişmeye etkisini araştırmak için NaAlg için C, NaAlg-g-PVP için G formülasyonların da küreler hazırlandı. HCl derişiminin A₂-C₂-C₁ ve E₂-G₂-G₁ kürelerinde %2'den %0,5'e değişmesiyle kürelerin %şişme değerlerinin arttığı gözlenmiştir. Çapraz bağlama çözeltilisinde küreler oluşturulurken HCl'in görevi GA moleküllerini aktifleştirerek NaAlg üzerindeki (-OH) gruplarıyla çapraz bağ oluşturmasını sağlamaktır. HCl'nin derişiminin azalmasıyla aktifleşen GA moleküllerinin sayısının azaldığı ve bunun sonucu olarak kürelerdeki çapraz bağ yoğunluğunun azaldığı düşünülmüştür. Çapraz bağ yoğunluğunun azalmasıyla

polimer zincirlerinin hareketliliğinin arttığı ve bunun da suyun kürelerin içine daha kolay difüzyonuna sebep olduğu belirlenmiştir.

NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinin şişme değerleri karşılaştırıldığında aşılınmış polimerle elde edilen kürelerin şişme değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun, NaAlg'nin yapısına PVP gibi son derece hidrofilik bir polimer girmesinin suyun kürelerin içine difüzyonunu kolaylaştırmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Şanlı ve arkadaşlarının⁽⁷⁴⁾ poli(vinil alkol)/NaAlg kürelerden ve poli(vinil alkol)-g-akril amit/NaAlg kürelerden diklofenak sodyum salım çalışmalarında da kürelerde hidrofilik bir polimer olan poli(vinil alkol) içeriğinin artmasıyla şişme derecelerinin arttığı gözlenmiştir.

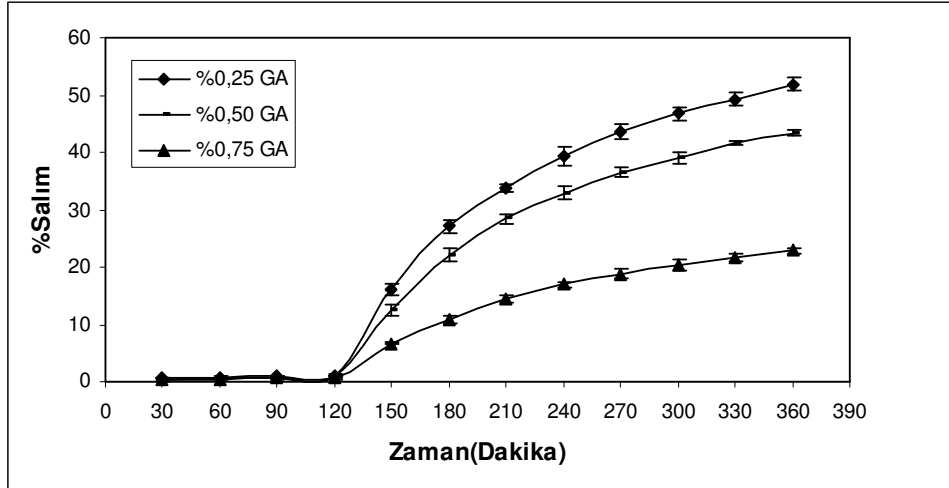
Kürelerin denge şişme değerlerine sıcaklığın etkisi incelendiğinde hem NaAlg hem de NaAlg-g-PVP küreleri için sıcaklığın artmasıyla şişme derecelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç sıcaklığının artmasıyla, polimerdeki amorf bölgelerin ve çözelti moleküllerinin hareketliliğinin artmasına, buna bağlı olarak çözeltinin kürelerin içine difüzyonunun kolaylaşmasına atfedilebilir.

3.3. NaAlg ve NaAlg-g-PVP Kürelerden İND Kontrollü Salım

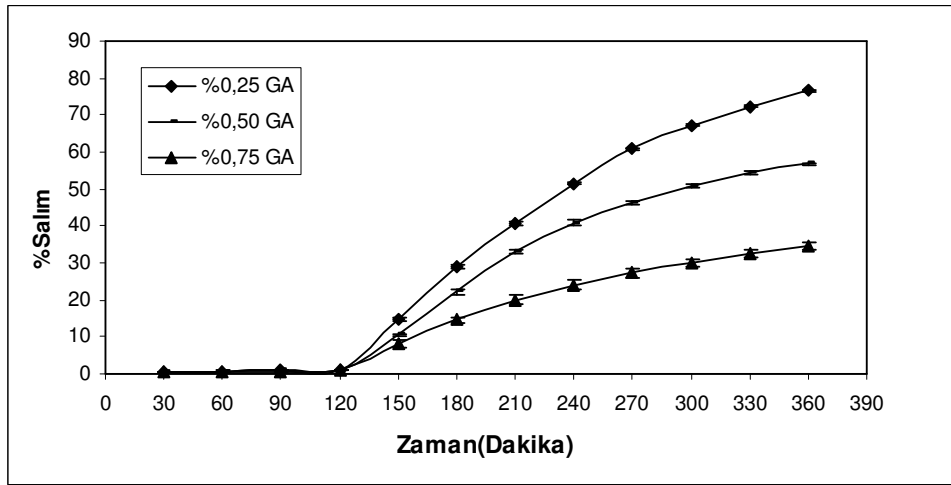
3.3.1. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin Salıma Etkisi

Kürelerden İND salımına GA derişiminin etkisi incelemek için karakterize edilen kürelerden NaAlg için A₁, A₂ ve A₃, NaAlg-g-PVP için E₁, E₂ ve E₃ formülasyonları alındı. Kürelerde ilaç/polimer (i/p) oranı 1/4, çapraz bağlama süresi 5 dakika, HCl derişimi %2 alınmış ve sadece GA derişimleri değiştirilmiştir. GA çözeltilerinin derişimleri %0,25, 0,50 ve 0,75 olarak alınmıştır. Sonuçlar Şekil 3.9 ve 3.10'da gösterilmiştir.

NaAlg için, %0,25 GA ile hazırlanan kürelerde 6 saat sonunda salım %52 iken %0,75 GA ile hazırlanan kürelerde salımın %23'lere düştüğü gözlenmiştir. Aynı şekilde NaAlg-g-PVP için %0,25 GA ile hazırlanan kürelerde 6 saat sonunda salım %77 iken, %0,75 GA ile hazırlanan kürelerde salımın %35'lere düştüğü gözlenmiştir. Çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla, çapraz bağ yoğunluğunun artmasına bağlı olarak salımın azaldığı görülmüştür. Çapraz bağ yoğunluğunun artması ile polimerin daha sıkı bir ağ yapısı oluşturduğu, serbest hacmin ve küre içindeki difüzyon gözeneklerinin büyüklüğünün azaldığı düşünülmüştür. Bunun sonucunda su moleküllerinin kürelerin içine girmesinin azalmasıyla ilacın dışarı difüzyonunun azaldığı tespit edilmiştir. İlaç yüklü kürelerle aynı GA derişimlerinde hazırlanan boş kürelerin denge şişme değerlerinin de (Bakınız EK-4) salım sonuçlarını desteklediği ve GA derişiminin artmasıyla kürelerin içine su moleküllerinin difüzyonun zorlaşmasına bağlı olarak denge şişme değerlerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Benzer sonuçlara çeşitli yayınlarda rastlanmıştır⁽⁷²⁻⁷⁶⁾. Babu ve arkadaşlarının^(72,76) NaAlg- akrilik asit kürelerinden ibuprofen, NaAlg-metil selüloz mikrokürelerinden nifedipine salım çalışmalarında GA miktarının 2,5 mL'den 7,5 mL'ye arttırılmasıyla 700 dakikada ibuprofen salımının %98'den %85'e, nifedipine salımınınsa %92'den %80'e düştüğü gösterilmiştir.



Şekil 3.9. NaAlg kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı derişiminin etkisi

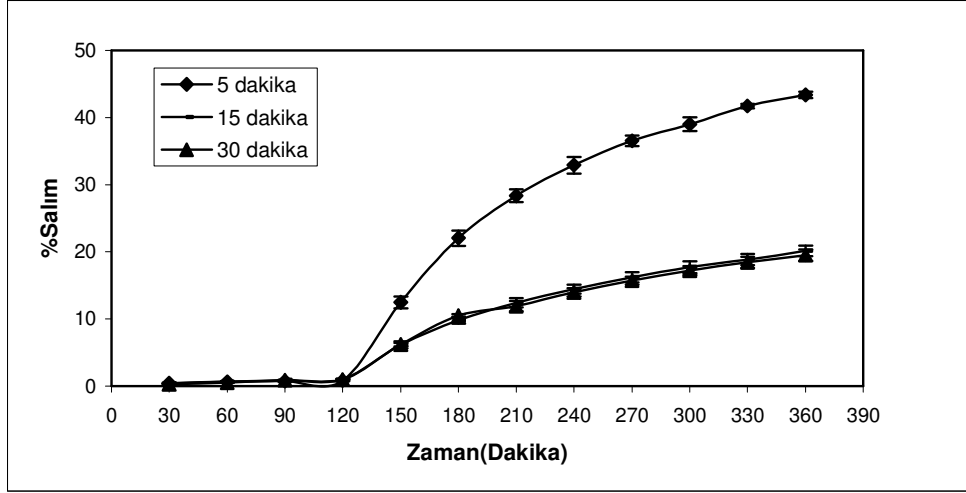


Şekil 3.10. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı derişiminin etkisi

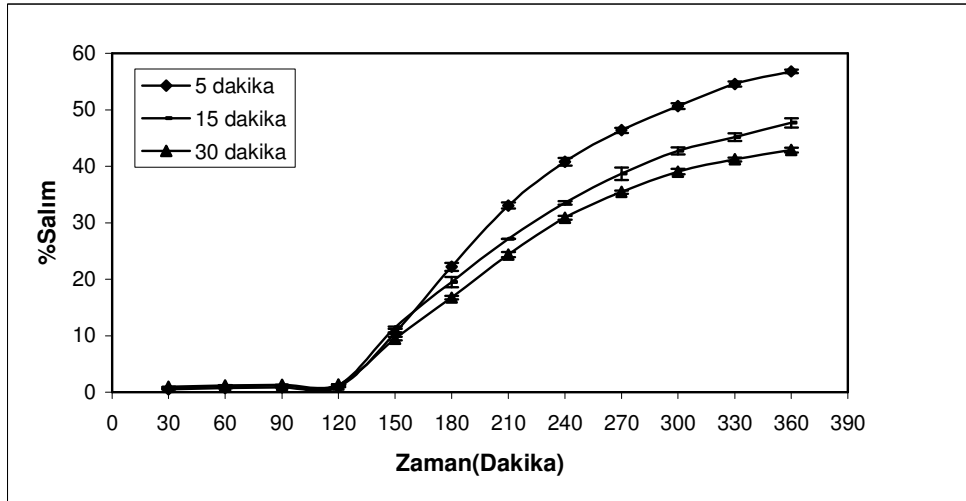
3.3.2. Çapraz Bağlanma Süresinin Salıma Etkisi

Kürelerden İND salımına çapraz bağlanma süresinin etkisi incelemek için karakterize edilen kürelerden NaAlg için A_2 , D_1 ve D_2 , NaAlg-g-PVP için E_2 , H_1 ve H_2 formülasyonları seçildi. Kürelerde i/p oranı 1/4, GA derişimi %0,5, HCl derişimi

%2 alınmış ve sadece çapraz bağlama süreleri değiştirilmiştir. Kürelerin çapraz bağlanma süresi 5, 15 ve 30 dakika olarak alınmış ve sonuçlar Şekil 3.11 ve 3.12’de verilmiştir. NaAlg kürelerinde çapraz bağlanma süresinin 5 dakikadan 15 dakikaya arttırılması ile salımın 6 saat sonunda %44’ten %20’ye önemli ölçüde azaldığı, fakat 15 dakikadan 30 dakikaya sürenin artmasıyla salımın hemen hemen hiç değişmediği (%19) bulunmuştur. NaAlg-g-PVP kürelerinde ise çapraz bağlanma süresinin 5 dakikadan 30 dakikaya artması ile salımın 6 saat sonunda %57’den %43’lere düştüğü gözlenmiştir. Çapraz bağlanma derecesinin olgunlaştırma süresi ile önemli ölçüde arttığı, çapraz bağlanmanın artmasıyla NaAlg matriksin daha sıkı bir hal aldığı ve suyun kürelerin içine difüzyonu zorlaştığı için kürelerin şişme derecelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bunun da şişen kürelerde ilacın çözünmesini ve kürelerden dışarı difüzlenme oranını azalttığı düşünülmüştür. İlaç yüklü kürelerle aynı çapraz bağlama sürelerinde hazırlanan boş kürelerin denge şişme değerlerinin de (Bakınız EK-4) salım sonuçlarını desteklediği ve çapraz bağlama süresinin artmasıyla denge şişme değerlerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Benzer sonuçlara literatürde rastlanmıştır^(11,74). NaAlg kürelerinde salımın 15 ile 30 dakika olgunlaştırma süresi aralığında değişmediği tespit edilmiştir. NaAlg-g-PVP kürelerinde bu durumun gözlenmemesinin sebebinin aşılınmış Alg moleküllerinin düz zincirlere oranla daha dallanmış olmasından, dallanmış moleküllerde sterik engellerin artmasıyla GA moleküllerinin (-OH) gruplarına yanaşmasının zorlaşması olduğu düşünülmüştür. Sterik engele rağmen olgunlaştırma süresinin uzaması ile moleküllerin çarpışma olasılığının ve buna bağlı olarak da çapraz bağlanmanın arttığı düşünülmüştür.



Şekil 3.11. NaAlg kürelerden İND salımına çapraz bağlama süresinin etkisi

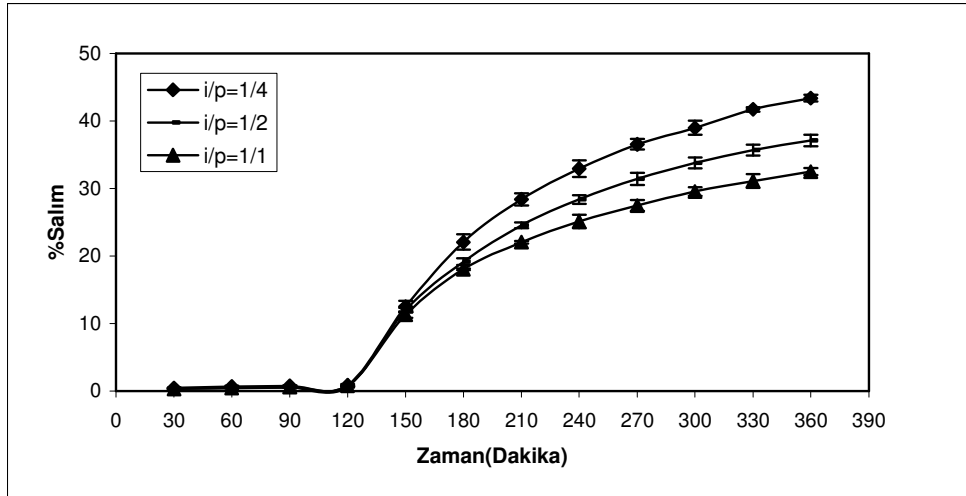


Şekil 3.12. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına çapraz bağlama süresinin etkisi

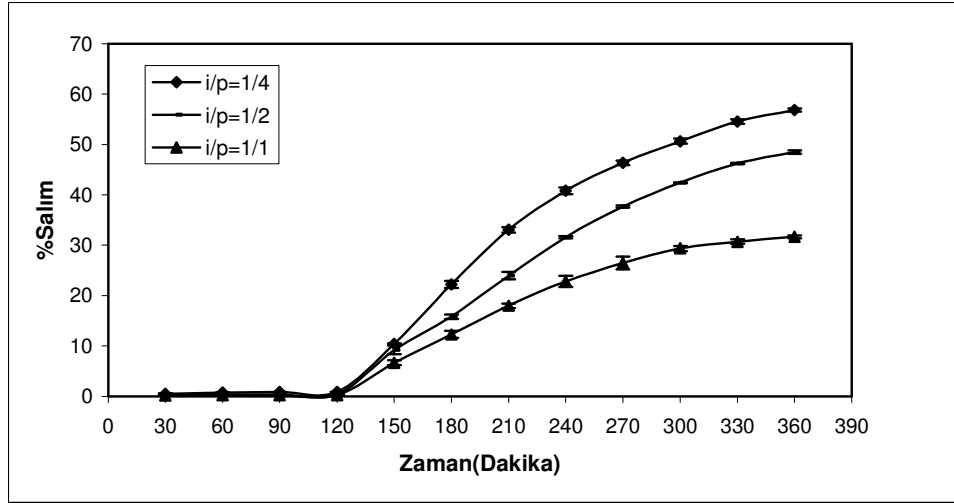
3.3.3. i/p Oranının Salma Etkisi

Kürelerden İND salımına i/p oranının etkisini incelemek için karakterize edilen kürelerden NaAlg için A₂, B₁ ve B₂, NaAlg-g-PVP için E₂, F₁ ve F₂ formülasyonları seçildi. Kürelerde GA derişimi %0,5, çapraz bağlama süresi 5 dakika, HCl derişimi %2 alınmış ve sadece i/p oranı değiştirilmiştir. Kürelerdeki i/p

oranları 1/4, 1/2 ve 1/1 olarak alındı ve sonuçlar Şekil 3.13 ve 3.14'te sunulmuştur. İlaç içeriğinin NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinde 1/4'ten 1/1'e artmasıyla ilaç salımının 6 saat sonunda, NaAlg için %43'ten %32'ye, NaAlg-g-PVP için %57'den %32'ye azaldığı gözlenmiştir. 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. Kumbar ve arkadaşlarının⁽⁷¹⁾ akrilamit aşılınmış kitosan kürelerinden nifedipine, Ramesh Babu ve arkadaşlarının⁽⁷²⁾ NaAlg-akrilik asit kürelerinden ibuprofen salım çalışmalarında ve çeşitli yayınlarda da benzer sonuçlara rastlanmıştır^(74,76,77). Şanlı ve arkadaşlarının⁽⁷⁴⁾ poli(vinil alkol)/NaAlg kürelerden ve poli(vinil alkol)-g-akril amit/NaAlg kürelerden diklofenak sodyum salım çalışmalarında poli(vinil alkol)/NaAlg oranı 1/1 olan kürelerde i/p oranının 1/1,5'ten 1/1'e artmasıyla ilaç salımının %47'den %28'e azaldığı bulunmuştur.



Şekil 3.13. NaAlg kürelerden İND salımına i/p oranının etkisi

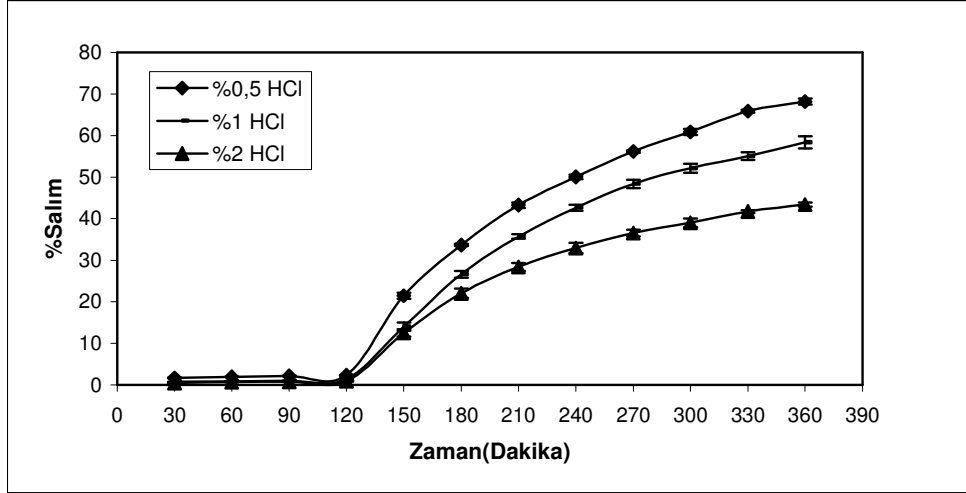


Şekil 3.14. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına i/p oranının etkisi

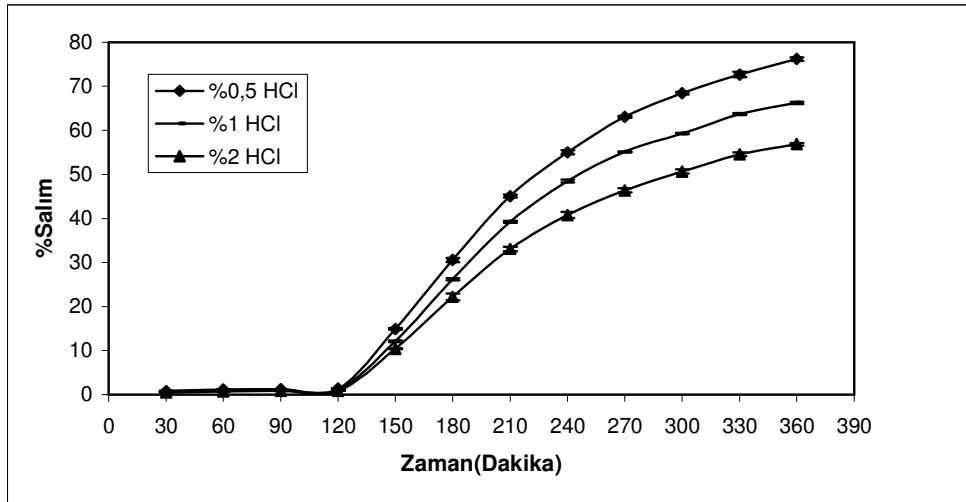
3.3.4. Çapraz Bağlayıcı GA Çözeltisindeki HCl Derişiminin Salma Etkisi

Kürelerden İND salımına HCl derişiminin etkisini incelemek için karakterize edilen kürelerden NaAlg için A₂, C₁ ve C₂, NaAlg-g-PVP için E₂, G₁ ve G₂ formülasyonları seçildi. Kürelerde GA derişimi %0,5, çapraz bağlama süresi 5 dakika, i/p oranı 1/4 olarak alınmış ve sadece HCl derişimi değiştirilmiştir. Çapraz bağlama çözeltisindeki HCl derişimi %0,5, %1 ve %2 olarak alınmış ve sonuçlar Şekil 3.15 ve 3.16'da verilmiştir. Kürelerin elde edilmesinde kullanılan çapraz bağlayıcı GA çözeltisindeki HCl derişiminin %2'den %0,5'e azalmasıyla, İND salımının 6 saat sonunda NaAlg kürelerinde %44'ten %68'e, NaAlg-g-PVP kürelerinde %57'den %76'ya arttığı belirlenmiştir. HCl'nin 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 ve su molekülleri kürelerin içine daha kolay taşınmasına bağlı olarak ilacın çözünerek kürelerden difüzyonunun arttığı düşünülmüştür. Aynı HCl derişimlerinde

elde edilen boş kürelerin şişme değerlerinin, elde edilen salım sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 3.15. NaAlg kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı GA çözeltisindeki HCl derişiminin etkisi



Şekil 3.16. NaAlg-g-PVP kürelerden İND salımına çapraz bağlayıcı GA çözeltisindeki HCl derişiminin etkisi

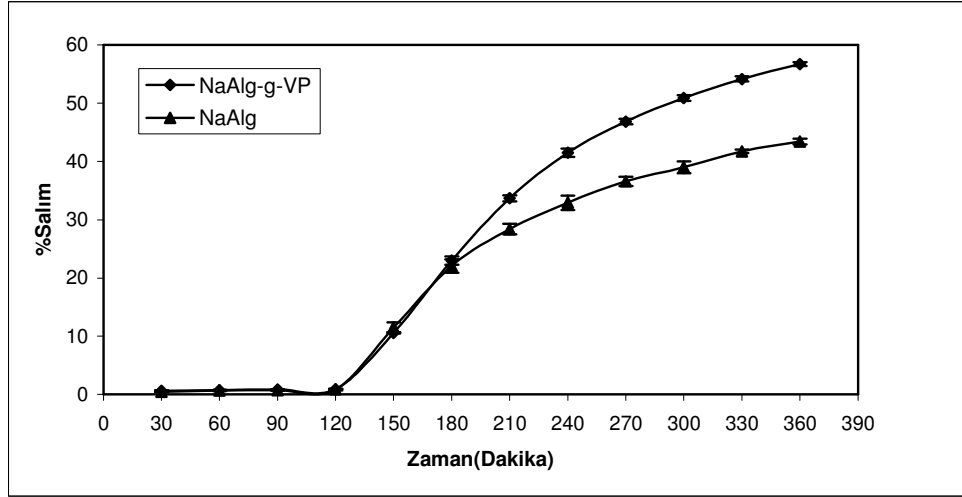
3.3.5. Salım Ortamı pH'sının Salıma Etkisi

İND salım çalışması 2 saat süreyle pH 1,2 HCl çözeltisi ve 4 saat süreyle pH 7,4 $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ fosfat tamponunda çalışılmıştır. Bütün formülasyonlarda hem NaAlg hem de NaAlg-g-PVP kürelerinde İND'nin pH 1,2 çözeltisinde hemen hemen hiç salınmadığı, salımın sadece pH 7,4 tamponunda gerçekleştiği görülmüştür. Bunun İND'nin asidik bir bileşik olmasından dolayı asidik ortamda çözünürlüğünün az olmasından, yüksek pH'larda ise çözünürlüğünün artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.^(10,60) Ayrıca, salımın az olmasının diğer bir sebebinin de NaAlg'nin asidik ortamda şişmesinin az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür^(14,72).

3.3.6. NaAlg Üzerine N-VP Aşılmasının Salıma Etkisi

NaAlg üzerine N-VP aşılmasının salım üzerine etkisinin incelenmesinde NaAlg için A₂ ve NaAlg-g-PVP için E₂ küreleri kullanıldı ve sonuçlar Şekil 3.17'de gösterildi. Kürelerde i/p oranı 1/4, çapraz bağlama süresi 5 dakika, HCl derişimi %2 ve GA derişimi %0,5 olarak alınmıştır. NaAlg küresi için 6 saat sonunda İND salımı %43 iken, NaAlg-g-PVP küresi için salım %57'ye çıkmıştır. Bunun NaAlg yapısına giren yüksek hidrofilik karakterdeki PVP zincirleri nedeniyle su moleküllerinin kürelerin içine taşınmasının artması ve buna bağlı olarak da ilacın daha hızlı difüzlenmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Şişme sonuçlarına bakıldığında pH 1,2, su (pH 5,9) ve pH 7,4 ortamlarında N-VP aşılınmış kürelerin NaAlg kürelerine oranla daha fazla su absorplayarak %şişme değerlerinin yüksek çıktığı bulunmuştur. Bulunan şişme sonuçları N-VP aşılması ile ilaç salımının artmasını desteklemektedir. Literatürdede benzer sonuçlara rastlanmıştır^(72,74,78). Rokhade ve arkadaşlarının⁽⁷⁸⁾ ketorolac tromethamine yüklü sodyum karboksimetil selüloz-jelatin mikrokürelerinin yapısındaki hidrofilik özelliği yüksek sodyum karboksimetil selüloz

yüzdesinin %10'dan %20'ye çıkmasıyla 7 saat sonunda ilaç salımının 5 mL GA ile oluşturulan kürelerde %63'ten %75'e, 10 mL GA ile oluşturulan kürelerde %52'den %63'e çıktığı belirlenmiştir.



Şekil 3.17. NaAlg üzerine N-VP aşılmasının İND salımına etkisi

3.4. Çapraz Bağlar Arasındaki Moleküler Kütle (M_c) Değerlerinin 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^(10,11). M_c değeri Flory-Rehner eşitliği ile verilir⁽⁷⁹⁾.

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

ϕ , 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 δ_p ve δ_s sırasıyla polimer ve çözücünün yoğunlukları, M_b ve M_a ise şişmeden önce ve şiştikten sonra kürelerin kütleleridir. Etkileşim parametresi olarak verilen χ çeşitli yayınlarda aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır^(11,80,81);

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

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

$(d \phi / dt)$, 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 27, 37 ve 47 °C için üç farklı sıcaklıkta hesaplanmıştır. M_c değerleri EK-5'te 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 matriksteki çapraz bağ yoğunluğunun artmasından, polimerin daha sıkı bir ağ yapısı oluşturmasından ve bu ağ yapısı sayesinde de bağlar arasındaki polimer zincirlerinin daha kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Yalnız NaAlg kürelerinden 15 ve 30 dakika çapraz bağlanma süresi olan kürelerde bu değerler birbirine yakın çıkmıştır. Bunun, bu kürelerin hemen hemen yakın

oranlarda çapraz bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. İND'nin salım sonuçları bulunan bu değerleri doğrulamaktadır. Benzer türde sonuçlara çeşitli makalelerde de rastlanmıştır^(82,83).

3.5. Kinetik Sonuçlar

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 EK-6'da verilmiştir. Bu değerler bölüm 1.3.6'da verilen eşitlikler kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde İND salımının hem NaAlg hemde NaAlg-g-PVP kürelerinde Fick yasasına uymadığı, salım mekanizmalarının genelde Durum II olduğu görüldü. NaAlg küreleri için n değerleri 0,62 ile 0,74 aralığında değişirken, NaAlg-g-PVP kürelerinde ise 0,79 ile 0,96 aralığındadır. Her iki polimer ile elde edilen küre formları için salım değerlerinin azalmasıyla difüzyonel sabit olan n değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Bunun salımın azalmasıyla ilacın kürelerden difüzyonunun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Literatürde de benzer sonuçlara rastlanmıştır^(56,59,84,85). Ayrıca NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinin n değerleri karşılaştırıldığında, ilaç salımının daha fazla olduğu aşılınmış polimerden elde edilen kürelerin n değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Kürelerden ilaç salımı aynı zamanda difüzyon katsayısı (D) değerlerinin hesaplanması ile karakterize edildi. D değerleri (t) zamanı sonunda kürelerden salınan ilaç miktarlarından (M_t) yararlanarak aşağıdaki eşitlik ile hesaplandı⁽¹¹⁾;

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

Burada θ , $M_t/M_\infty-t^{1/2}$ grafiğinin eğimi, r kürelerin yarıçapları, M_∞ ise kürelerdeki salınabilecek maksimum ilaç miktarıdır. D değerlerinin, NaAlg küreleri için $6,78 \times 10^{-13}$ ile $14,45 \times 10^{-13}$ cm^2/s , NaAlg-g-PVP küreleri için $0,47 \times 10^{-13}$ ile $33,79 \times 10^{-13}$ cm^2/s aralığında değıştiğı bulunmuştur. Her iki polimerle de elde edilen küreler için çapraz bağlayıcı derişiminin, çapraz bağlama süresinin, HCl derişiminin ve i/p oranının artmasıyla ilaç salımının azalmasına bağılı olarak D değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

4. SONUÇ

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. NaAlg üzerine N-VP aşılansıyla elde edilen kürelerin tutuklanma veriminin NaAlg kürelere oranla büyük ölçüde arttığı bulunmuştur.
2. NaAlg üzerine N-VP aşılansıyla ilaç salımının arttığı belirlenmiştir.
3. Hazırlanan NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerden ilaç salımının i/p oranının artması ile azaldığı gözlenmiştir.
4. Çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin artması ile ilaç salımının azaldığı belirlenmiştir.
5. Çapraz bağlama çözeltilisi içindeki katalizör HCl derişiminin artmasıyla ilaç salımının azaldığı belirlenmiştir.
6. Kürelerden ilaç salımının ortamın pH'sından etkilendiği ve pH değeri arttıkça ilaç salımının arttığı gözlendi ve elde edilen kürelerin bağırsakta salım yapabilen sistemler olduğu bulunmuştur.
7. Kürelerin SEM fotoğrafları incelendiğinde NaAlg zincirine N-VP aşılansıyla elde edilen kürelerin yüzey morfolojisinin çok fazla değişmediği belirlenmiştir.
8. Kürelerin salım davranışlarının Fick kanununa uymayan bir durum gösterdiği bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar sonucu, NaAlg küreleri için %0,50 GA + %0,5 HCl çapraz bağlayıcı çözeltilisinde, i/p oranı 1/4 ve çapraz bağlama süresi 5 dakika olan kürelerden İND salımının 6 saat sonunda en yüksek olduğu (%68), NaAlg-g-PVP kürelerinde ise 0,50 GA + %0,5 HCl çapraz bağlayıcı çözeltilisinde, i/p oranı 1/4 ve çapraz bağlama süresi 5 dakika olan ve %0,25 GA + %1 HCl çapraz bağlayıcı

öztisinde, i/p oranı 1/4 ve çapraz bağlama süresi 5 dakika olan kürelerden İND salımının 6 saat sonunda en yüksek olduğu (%77) bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. A. Z. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 2002.
2. O. Dursun, İndometasinin, glutraldehit ile çapraz bağlanmış NaAlg ve poli(vinil alkol)/NaAlg mikrokürelerden kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2005.
3. T. Tripathy, N. C. Karmakar, R. P. Singh, J. Appl. Polym. Sci., **82**, 375(2001).
4. M. Yazdani-Pedram, J. Retuert, J. Appl. Polym. Sci., **63**, 1321(1997).
5. M. Çelik, M. Saçak, J. Appl. Polym. Sci., **86**, 53(2002).
6. T. Tripathy, R. P. Singh, J. Appl. Polym. Sci., **81**, 3296(2001).
7. D. R. Biswal, R. P. Singh, J. Appl. Polym. Sci., **94**, 1480(2004).
8. Y. Liu, L. Yang, J. Li, J. Appl. Polym. Sci., **97**, 1688(2005).
9. A. J. Ribeiro, C. Silva, D. Ferreira, Eur. J. of Phar. Sci., **25**, 31(2005).
10. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, Phar. Acta Helvetiae, **74**, 29(1999).
11. A. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, J. of Cont. Rel., **63**, 97(2000).
12. J. Dusseault, F. A. Leblond, R. Robitaille, Biomaterials, **26**, 1515(2005).
13. H. Keshaw, A. Forbes, R. M. Day, Biomaterials, **26**, 4171(2005).
14. X. W. Shi, Y. M. Du, L. P. Sun, Macromol. Biosci., **5**, 881(2005).
15. D.Quong, R. J. Neufeld, B. Skjak, D. Poncelet, Biotech. Bioeng., **57**, 438(1998).
16. V. Bojanic, S. Joranovic, R. Tobakovic, J. Appl. Polym. Sci., **60**, 1719(1996).
17. G. S. Chauhan, B. Singh, S. Kumar, J. Appl. Polym. Sci., **98**, 373(2005).
18. G. Uzunkaya, N. Bergişadi, Il Farmaco, **58**, 509(2003).
19. S. Tamilvanan, B. Sa, Int. J. of Pharm., **201**, 187(2000).

20. R. J. Young, P. A. Lovell, Introduction to polymers, CHAPMAN & HALL, London, 1991.
21. M. Saçak, Polimer Kimyası, Gazi Kitapevi, Ankara, 2002.
22. R. Kurbanova, Polimer Kimyası Deneyler ve Analizler, Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Konya, 1995.
23. M. Arslan, Cu(II) iyonlarının 4-vinil piridin aşılınmış poli (etilen teraftalat) lifler üzerine adsorpsiyon özelliğinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2000.
24. R. Coşkun, Benzoil peroksit yardımıyla poli(etilen teraftalat) (PET) lifler üzerine akril amid/itakonik asit monomer karışımının aşı kopolimerizasyonu, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 2003.
25. N. Ay, 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.
26. S. Mantripragada, Drug Delivery and System Science, **1**, 13(2001).
27. N. Faisant, J. Akiki, F. Siepman, İnt. J. of Phar., **314**, 189(2006).
28. C. Raman, C. Berkland, K. Kim, J. of Cont. Rel., **103**, 149(2005).
29. S. J. Siegel, J. B. Kahn, K. Metzger, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., **64**, 287(2006).
30. M. B. Sintzel, S. F. Bernatchez, C. Tabatay, R. Gurny, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., **42**, 358(1996).
31. A. Merkli, J. Heler, C. Tabatay, R. Gurny, J. Of Biomat. Sci., Polymer Edition, **4**, 505(1993).
32. K. W. Leong, P. D'Amore, M. Marletta, L. Langer, J. of Biomed. Mat. Res., **20**, 51(1986).
33. İ. Karaca, Poli(vinil alkol/sodyum aljinat ve poli(vinil alkol)/kitosan mikrokürelerden salisilik asitin kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.

34. R. K. Verma, B. Mishra, S. Garg, Drug Development and Industrial Pharmacy, **26**, 695(2000).
35. R. S. Langer, N. A. Peppas, Biomaterials, **2**, 201(1981).
36. N. A. Peppas, "Difüzyon kontrollü sistemler" Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemler, Tekno Grafik Ada Ofset Matbaası, İstanbul, 1989.
37. K. V. Ranga Rao, K. P. Devi, Int. J. of Pharm., **48**, 1(1988).
38. N. A. Peppas, Pharmaceutica Acta Helvetica, **60**, 110(1985).
39. P. L. Ritger, N. A. Peppas, J. of Cont. Rel., **5**, 37(1987).
40. H. Gürkan, H. S. Kaş, DOĞA-Tıp ve Eczacılık, **10**, 254(1986).
41. E. Pişkin, "Mikroküreler ve Mikrokapsüller" Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1989.
42. A. Kelco, Alginate Products for Scientific Water Control, Division of Merck & Co. Inc., England, 1992.
43. S. W. N. Ueng, L. J. Yuan, N. Lee, Journal of Orthopaedic Research, **22**, 592(2004).
44. Y. H. Lin, H. F. Liang, C. K. Chung, Biomaterials, **26**, 2105(2005).
45. A. Robinson, Proton alginates; Technical Information Alginate, Proton Biopolymers, Norway, (1998).
46. İ. Rousseau, D. Le Cerf, L. Picton, Eur. Poly.J., **40**, 2709(2004).
47. C. Xiao, M. Zhou, X. Lin, J. Appl. Polym. Sci., **102**, 4850(2006).
48. R. H. Mc Dowell, Properties of alginates, Kelco Intern., England, 1986.
49. E. Biçer, Poli(vinil piroolidon)/sodyum aljinat ve (sodyum aljinat)-aşı-(N-vinil-2-piroolidon) mikrokürelerden diltiazemin kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2005.
50. Z. M. Liu, Z. K. Xu, J. Q. Wang, J. Wu, Eur. Polym. J., **40**, 2077(2004).
51. M. O'Brien, J. Mc Cauley, E. Cohen, Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 13, Academic Press, Newyork, 1984.

52. D. J. Flory, J. Am. Chem. Soc., **59**, 241(1937).
53. S. Freiberg, X. X. Zhu, Int. J. of Pharm., **282**, 1(2004).
54. S. Ye, C. Wang, X. Liu, J. of Cont. Rel., **106**, 319(2005).
55. J. Shi, N. M. Alves, J. F. Mano, Macromol. Biosci., **6**, 358(2006).
56. M. T. Kumar, C. Rajeswari, J. Balasubramaniam, Drug Delivery, **10**, 269(2003).
57. H. S. Shin, S. Y. Kim, Y. M. Lee, J. Appl Polym. Sci., **65**, 685(1997).
58. P. Sriamornsak, J. Nunthanid, Int. J. of Phar., **160**, 207(1998).
59. F. L. Mi, H. W. Sung, S. S. Shyu, J. Appl. Polym. Sci., **81**, 1700(2001).
60. S. G. Kumbar, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, J. Appl. Polym. Sci., **87**, 1525(2003).
61. K. B. Gudasi, R. S. Vadavi, N. B. Shelke, Reactive & Functional Polymers, **66**, 1149(2006).
62. S.J. Park, Y.M. Lee, S. K. Hong, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **47**, 211(2006).
63. J. Brandrup, E. H. Immergut, Polymer Handbook, 2nd Ed., John Wiley and Sons, NewYork, 1975.
64. W. Pluemsab, N. Sakairi, T. Furuike, Polymer, **46**, 9778(2005).
65. Z. Dong, Q. Wang, Y. Du, J. of Membrane Sci., **280**, 37(2006).
66. M. Şen, E. N. Avcı, Inc. J. Biomed. Mater. Researc., **74A**, 187(2005).
67. T. Tripathy, S. R. Pandey, N. C. Karmakar, Eur. Polymer J., **35**, 2057(1999).
68. S. A. Agnihotri, V. D. Kulkarni, A. R. Kulkarni, J. Appl. Polym. Sci., **102**, 3255(2006).
69. A. Mishra, S. Rajani, M. Agarwal, Polymer Bulletin, **48**, 439(2002).
70. M. J. Zohuriaan-Mehr, A. Pourjavadi, Polym. Adv. Technol., **14**, 508(2003).
71. S. G. Kumbar, T. M. Aminabhavi, J. Appl. Polym. Sci. **89**, 2940(2003).

72. V. Ramesh Babu, K. S. V. Karishna Rao, M. Sairam, J. Appl. Polym. Sci., **99**, 2671(2006).
73. K. S. Soppirnath, T. M. Aminabhavi, Eur. J. of Pharm., **53**, 87(2002).
74. O. Şanlı, N. Ay, N. Işıklan, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., **65**, 204(2007).
75. V. Ramesh Babu, M. Sairam, K. M. Hosamani, Carboh. Polym., **69**, 241(2007).
76. S. G. Kumbar, A. M. Dave, T. M. Aminabhavi, J. Appl. Polym. Sci., **90**, 451(2003).
77. S. G. Kumbar, T. M. Aminabhavi, J. Appl. Polym. Sci., **84**, 552(2002).
78. A. P. Rokhade, S. A. Agnihotri, S. A. Patil, Carboh. Polymers, **65**, 243(2006).
79. P. J. Flory, Principles of Polymer Chemistry. Cornell Univ., New York, (1953).
80. U. S. Aithal, T. M. Aminabhavi, Polymer, **31**, 1757(1990).
81. T. M. Aminabhavi, S. F. Harlapur, J. Appl. Polym. Sci., **65**, 635(1997).
82. S. A. Agnihotri, T. M. Aminabhavi, Int. J. of Pharm., **324**, 103(2006).
83. B. Taşdelen, N. Kayaman-Apohan, O. Güven, Radiation Physics and Chemistry, **69**, 303 (2004).
84. A. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, J. Appl. Polym. Sci., **85**, 911(2002).
85. S. A. Agnihotri, T. M. Aminabhavi, J. of Cont.Rel., **96**, 245(2004).
86. A. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., **51**, 127(2001).

EK-1

İND yüklü kürelerin hazırlanma koşulları

Kodu	Polimer	%GA(v/v) + %HCl(v/v)	GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)	i/p oranı (m/m)
A ₁	NaAlg	0,25+1	5	1/4
A ₂	NaAlg	0,50+2	5	1/4
A ₃	NaAlg	0,75+3	5	1/4
B ₁	NaAlg	0,50+2	5	1/2
B ₂	NaAlg	0,50+2	5	1/1
C ₁	NaAlg	0,50+0,5	5	1/4
C ₂	NaAlg	0,50+1	5	1/4
D ₁	NaAlg	0,50+2	15	1/4
D ₂	NaAlg	0,50+2	30	1/4
E ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,25+1	5	1/4
E ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	5	1/4
E ₃	NaAlg-g-PVP ₂	0,75+3	5	1/4
F ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	5	1/2
F ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	5	1/1
G ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+0,5	5	1/4
G ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+1	5	1/4
H ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	15	1/4
H ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	30	1/4

EK-2

Boş kürelerin hazırlanma koşulları

Kodu	Polimer	%GA(v/v) + %HCl(v/v)	GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)
A ₁	NaAlg	0,25+1	5
A ₂	NaAlg	0,50+2	5
A ₃	NaAlg	0,75+3	5
C ₁	NaAlg	0,50+0,5	5
C ₂	NaAlg	0,50+1	5
D ₁	NaAlg	0,50+2	15
D ₂	NaAlg	0,50+2	30
E ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,25+1	5
E ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	5
E ₃	NaAlg-g-PVP ₂	0,75+3	5
G ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+0,5	5
G ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+1	5
H ₁	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	15
H ₂	NaAlg-g-PVP ₂	0,50+2	30

EK-3

Değişik formülasyonlarda hazırlanan kürelerin %verimleri, %tutuklanma verimleri ve çapları

Kodu	Polimer	% Verim	%Tutuklanma Verimi	Küre Çapları (mm)
A ₁	NaAlg	83,82	88,72±0,20	1,27±0,01
A ₂	NaAlg	82,86	89,32±1,74	1,24±0,02
A ₃	NaAlg	82,60	77,23±0,44	1,19±0,02
B ₁	NaAlg	87,40	94,15±1,11	1,37±0,02
B ₂	NaAlg	86,78	76,87±1,18	1,66±0,02
C ₁	NaAlg	82,28	75,18±2,09	1,50±0,02
C ₂	NaAlg	84,38	77,75±1,24	1,34±0,02
D ₁	NaAlg	85,68	86,16±1,40	1,22±0,02
D ₂	NaAlg	85,76	86,36±1,68	1,18±0,02
E ₁	NaAlg-g-PVP ₂	83,00	96,54±1,24	1,45±0,02
E ₂	NaAlg-g-PVP ₂	84,32	97,71±1,13	1,30±0,02
E ₃	NaAlg-g-PVP ₂	87,41	98,90±0,62	1,25±0,02
F ₁	NaAlg-g-PVP ₂	85,14	98,25±1,00	1,60±0,02
F ₂	NaAlg-g-PVP ₂	86,84	96,27±1,42	1,98±0,02
G ₁	NaAlg-g-PVP ₂	80,71	90,75±1,26	1,41±0,01
G ₂	NaAlg-g-PVP ₂	81,73	92,52±1,95	1,35±0,02
H ₁	NaAlg-g-PVP ₂	82,36	90,71±1,36	1,23±0,01
H ₂	NaAlg-g-PVP ₂	83,41	95,51±1,49	1,20±0,01

EK-4

Boş NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerin denge şişme değerleri

Kodu	T(°C)	Su (pH=5,9)	pH=1,2	pH=7,4
A ₁	27	297,48±5,18	112,72±1,69	524,36±1,15
A ₂		142,02±2,94	109,22±1,51	296,34±4,93
A ₃		123,42±0,67	103,58±0,79	224,64±6,19
C ₁		266,20±1,34	134,49±1,31	485,50±5,44
C ₂		160,23±6,89	113,71±0,66	386,86±8,60
D ₁		126,32±3,31	106,33±0,92	230,98±4,57
D ₂		125,86±1,17	105,65±0,70	233,79±2,85
A ₁		37	324,86±7,05	119,11±1,35
A ₂	171,98±10,31		117,41±0,73	344,42±5,70
A ₃	147,34±4,77		112,95±1,90	268,26±2,95
C ₁	319,90±9,17		148,72±0,38	520,34±5,31
C ₂	217,78±7,39		120,18±0,92	423,09±8,94
D ₁	148,80±2,16		113,53±0,85	270,00±3,36
D ₂	149,75±2,16		112,45±0,51	267,60±0,82
A ₁	47		391,28±6,84	131,80±2,01
A ₂		203,77±4,40	127,51±0,72	394,41±1,92
A ₃		178,10±4,86	120,15±0,46	305,14±4,07
C ₁		393,53±3,31	158,73±1,81	556,00±4,75
C ₂		287,65±6,23	134,52±1,61	467,79±6,02
D ₁		179,08±2,35	123,87±1,92	313,22±3,50
D ₂		180,39±2,55	124,51±2,41	319,50±5,54
E ₁		27	482,70±7,76	182,07±0,20
E ₂	227,18±1,75		143,13±1,13	541,32±6,33
E ₃	161,39±2,58		120,17±0,80	392,91±5,66
G ₁	321,07±1,80		166,21±1,02	672,00±8,53
G ₂	248,45±2,05		148,04±0,73	566,65±6,10
H ₁	195,94±4,62		128,05±0,52	503,41±9,60
H ₂	184,36±3,40		119,59±0,60	483,21±1,94
E ₁	37		633,37±2,29	192,22±0,43
E ₂		270,80±4,80	152,33±0,58	664,12±6,56
E ₃		186,80±2,20	127,08±1,17	436,63±3,91
G ₁		409,04±4,36	194,70±1,00	780,53±3,93
G ₂		299,61±2,42	175,30±0,34	704,73±3,67
H ₁		234,81±2,25	136,03±0,17	609,66±2,12
H ₂		211,28±3,20	125,67±0,65	577,95±2,62
E ₁		47	841,05±3,05	203,54±0,68
E ₂	328,09±1,55		162,22±0,08	856,26±1,58
E ₃	221,19±4,87		135,58±1,09	503,56±2,34
G ₁	548,64±5,13		235,10±0,75	981,92±10,05
G ₂	369,30±7,03		197,25±2,09	906,08±5,14
H ₁	281,77±5,64		144,89±1,11	781,77±10,35
H ₂	254,41±1,22		131,45±1,83	731,82±6,73

EK-5Boş NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinin M_c değerleri

Kodu	Kürelerin Şişme Sıcaklığı (°C)	N	ϕ	χ	M_c
A ₁	27	-1,0609	0,3540	0,6059	4189
	37	-1,0721	0,3379	0,6007	4966
	47	-1,0897	0,3149	0,5921	6196
A ₂	27	-1,0581	0,3583	0,5950	3307
	37	-1,0698	0,3411	0,5901	3923
	47	-1,0840	0,3220	0,5843	4740
A ₃	27	-1,0503	0,3706	0,6017	3072
	37	-1,0637	0,3499	0,5947	3709
	47	-1,0740	0,3352	0,5909	4337
C ₁	27	-1,0642	0,3491	0,5969	3884
	37	-1,0735	0,3359	0,5938	4513
	47	-1,0934	0,3105	0,5846	5725
C ₂	27	-1,0921	0,3120	0,5724	4521
	37	-1,1114	0,2901	0,5664	5673
	47	-1,1250	0,2762	0,5638	6740
D ₁	27	-1,0541	0,3646	0,5984	3185
	37	-1,0645	0,3487	0,5941	3736
	47	-1,0791	0,3284	0,5874	4537
D ₂	27	-1,0545	0,3638	0,5980	3198
	37	-1,0630	0,3508	0,5952	3686
	47	-1,0800	0,3273	0,5869	4572
E ₁	27	-1,1526	0,2510	0,4950	3849
	37	-1,1655	0,2405	0,4972	4442
	47	-1,1806	0,2285	0,4988	5203
E ₂	27	-1,1033	0,2990	0,5277	3073
	37	-1,1156	0,2857	0,5278	3582
	47	-1,1291	0,2721	0,5277	4204
E ₃	27	-1,0727	0,3370	0,5512	2548
	37	-1,0827	0,3237	0,5504	2936
	47	-1,0940	0,3097	0,5491	3414
G ₁	27	-1,1098	0,2919	0,6072	18018
	37	-1,1447	0,2578	0,5912	25428
	47	-1,1735	0,2343	0,5814	34526
G ₂	27	-1,1327	0,2687	0,5992	27742
	37	-1,1691	0,2376	0,5851	39544
	47	-1,2140	0,2063	0,5717	59102
H ₁	27	-1,0834	0,3227	0,5355	2556
	37	-1,0934	0,3105	0,5357	2930
	47	-1,1059	0,2961	0,5350	3427
H ₂	27	-1,0713	0,3389	0,5294	2053
	37	-1,0800	0,3272	0,5303	2330
	47	-1,0900	0,3145	0,5306	2666

EK-6

Farklı formülasyonlarda elde edilen NaAlg ve NaAlg-g-PVP kürelerinden İND salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri

Kodu	D x 10¹³ (cm²/s)	k x10³ (min⁻ⁿ)	n	r	Difüzyon Mekanizması
A ₁	22,89	13,10	0,72	0,9850	Fick'e Uymayan
A ₂	14,70	11,45	0,70	0,9876	Fick'e Uymayan
A ₃	4,37	6,78	0,67	0,9877	Fick'e Uymayan
B ₁	2,42	12,3	0,66	0,9870	Fick'e Uymayan
B ₂	1,03	11,51	0,64	0,9867	Fick'e Uymayan
C ₁	37,26	13,87	0,72	0,9878	Fick'e Uymayan
C ₂	74,06	14,45	0,74	0,9837	Fick'e Uymayan
D ₁	2,15	7,42	0,62	0,9891	Fick'e Uymayan
D ₂	2,00	7,32	0,61	0,9885	Fick'e Uymayan
E ₁	23,47	7,00	0,90	0,9981	Durum II
E ₂	10,19	6,46	0,86	0,9882	Durum II
E ₃	3,24	4,33	0,84	0,9951	Durum II
F ₁	2,40	5,16	0,86	1,0000	Durum II
F ₂	0,47	3,82	0,85	0,9998	Durum II
G ₁	23,38	5,02	0,95	0,9901	Durum II
G ₂	33,79	5,78	0,96	0,9977	Durum II
H ₁	7,95	7,11	0,81	0,9874	Fick'e Uymayan
H ₂	5,07	6,68	0,79	0,9891	Fick'e Uymayan