

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sıcaklık ve pH Duyarlı Sodyum Aljinat-aşı-Poli(N-izopropilakrilamid) ve Sodyum
Aljinat/Hidroksipropil Selüloz Blend Membranlardan İndometasin Geçişi

Nur Benan FINDIK

EYLÜL 2017



*Sonsuz sabır ve sevgisiyle
daima yanımda olan
hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim
Canım Annem Esmâ Koçak'a...*

ÖZET

SICAKLIK ve pH DUYARLI SODYUM ALJİNAT-aşı-POLİ(N-İZOPROPİLAKRİLAMİD) ve SODYUM ALJİNAT/HİDROKSİPROPİL SELÜLOZ BLEND MEMBRANLARDAN İNDOMETASİN GEÇİŞİ

FINDIK, Nur Benan

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

Eylül 2017, 116 sayfa

Çalışmanın birinci bölümünde, sodyum aljinata (NaAlg), N-izopropilakrilamid (NIPAAm) monomeri aşılandı. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerler mikrodalga fırında seryum amonyum nitrat (CAN), azobisisobütüronitril (AIBN) ve hızlandırıcı olarak N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED) kullanılarak sentezlendi. NaAlg-aşı-PNIPAAm'nin aşı verimine tepkime süresi, farklı başlatıcı ve hızlandırıcının etkisi incelendi. En yüksek aşı verimi NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ kopolimerinde % 48,18 olarak bulundu. Kopolimer membran yapıları element analizi, ATR-FTIR, TGA, DSC, SEM ve AFM yöntemleri ile karakterize edildi.

Çalışmanın ikinci bölümünde, sodyum aljinat ve hidroksipropil selülozün (HPC) farklı oranlarda blend membranları glutaraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlandı. Blend oranları NaAlg/HPC=1/1, 2/1, 3/1, 4/1, 5/1 olarak belirlendi. NaAlg/HPC blend yapıları ATR-FTIR, TGA, DSC, SEM ve AFM yöntemleri ile karakterize edildi. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimer ve NaAlg/HPC blend membranları indometasin geçişinde kullanıldı. SEM ve AFM görüntüleri aşı membran yüzeyinin pürüzlü, blend membran yüzeyinin ise gözenekli bir yapıya sahip olduğunu gösterdi.

Transdermal ilaç geçiş çalışmaları için indometasinin NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg/HPC membranlardan geçişi incelendi. *In vitro* indometasin geçiş çalışmaları, 25, 32, 37 ve 39 °C'de 24 saat süreyle pH 2,1, pH 5,5 ve pH 7,4

ortamlarında gerçekleştirildi. Membranlardan ilaç geçişine aşı yüzdesinin, membran kalınlığının, ilaç miktarının, gluteraldehit derişim ve çapraz bağlanma süresi, pH ve sıcaklığın etkileri araştırıldı ve ilaç geçişinin bu parametreler ile değiştii gözlendi. NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranlarda en yüksek ilaç geçişi % 28,27 olarak bulunurken, 1/1 blend oranındaki NaAlg/HPC blend membranlarda en yüksek ilaç geçiş yüzdesi % 54,41 olarak elde edildi. İlaç geçiş sonuçları membranların şişme davranışları ile uyumlu bulundu. İlaç geçişinin sıcaklıkla değişimini Arrhenius Eşitliği ile incelendi ve NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranları için geçiş aktivasyon enerjileri sırasıyla 81,61, 71,32 ve 70,32 kJ/mol olarak hesaplandı. Ayrıca, NaAlg/HPC=1/1, 3/1 ve 5/1 blend membranları için geçiş aktivasyon enerjileri sırasıyla 28,26, 41,09 ve 55,01 kJ/mol olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Sodyum aljinat (NaAlg), N-izopropilakrilamid (NIPAAm), hidroksipropil selüloz (HPC), indometasin, aşı kopolimer, kontrollü ilaç geçişi, aşı membran, blend membran, sıcaklığa ve pH duyarlı membran.

ABSTARCT

INDOMETHACIN PERMEATION THROUGH TEMPERATURE and pH RESPONSIVE SODIUM ALGINATE-g-POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) and SODIUM ALGINATE/HYDROXYPROPYL CELLULOSE BLEND MEMBRANES

FINDIK, Nur Benan

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M.Sc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

SEPTEMBER 2017, 116 pages

In the first part of the study, N-isopropylacrylamide (NIPAAm) monomer was grafted on to the sodium alginate. NaAlg-g-PNIPAAm copolymers were synthesized using cerium ammonium nitrate (CAN), azobisisobutyronitril (AIBN) and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamin (TEMED) as accelerator in the microwave oven. The effect of reaction time, different initiator and accelerator on the graft efficiency of NaAlg-g-PNIPAAm was investigated. The highest graft efficiency was found to be 48.18 % at NaAlg-g-PNIPAAm₃ copolymer. The structures of the copolymer membranes were characterized by element analysis, ATR-FTIR, TGA, DSC, SEM and AFM methods.

In the second part of the study, sodium alginate and hydroxypropyl cellulose (HPC) blend membranes at different ratios were prepared via crosslinking with glutaraldehyde. Blend ratios were determined as NaAlg/HPC =1/1, 2/1, 3/1, 4/1, 5/1. The structures of the NaAlg/HPC blend were characterized by ATR-FTIR, TGA, DSC, SEM and AFM methods. The NaAlg-g-PNIPAAm copolymer and NaAlg/HPC blend membranes were used for permeation of indomethacin. The SEM and AFM images showed that the surface of the graft membrane has rough structure whereas that of the NaAlg/HPC membrane has porous structure.

For the transdermal delivery study, indomethacin permeation through the NaAlg, NaAlg-g-PNIPAAm and NaAlg/HPC membranes was investigated. *In vitro* drug permeation through the NaAlg-g-PNIPAAm and NaAlg/HPC membranes was carried out in pH 2.1, 5.5, and 7.4 mediums at 25, 32, 37 and 39°C for 24 hours. Effects of grafting percentage, membrane thickness, amount of drug, glutaraldehyde concentration and cross-linking time, pH and temperature on the permeability of drug through the membranes were investigated and it was observed that the permeability of drug changes with these parameters. The highest drug permeation through the NaAlg-g-PNIPAAm₃ membrane was found to be 28.27% while that of through the NaAlg/HPC membrane with 1/1 blend ratio was obtained to be 54.41%. The permeation results of drug were found to be consistent with the swelling behavior of the membranes. Change in drug permeation with temperature was studied by Arrhenius Equation and permeation activation energies for NaAlg, NaAlg-g-PNIPAAm₁ and NaAlg-g-PNIPAAm₃ membranes were calculated as 81.61, 71.32 and 70.32 kJ/mol respectively. Moreover, permeation activation energies for NaAlg/HPC membranes with 1/1, 3/1 and 5/1 blend ratios were found to be 28.26, 41.09 and 55.01 kJ/mol, respectively.

Key Words: Sodium Alginate (NaAlg), N-Isopropylacrylamide (NIPAAm), Hydroxypropyl Cellulose (HPC), Indomethacin, Transdermal Drug Delivery, Graft Copolymer, Graft Membrane, Blend Membrane, Thermo and pH Responsive Membrane.

TEŞEKKÜR

Bana kendisi ile çalışma firsatı vererek önümde yeni ufuklar açan, manevi desteğini, bilgi ve tecrübelerini hiç eksik etmeyen, çalıŐmalarımın yürütülmesi ve yönlendirilmesindeki büyük katkısından dolayı her zaman minnettar olacağım değerli hocam Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN'a,

TÜBİTAK 210T149'nolu numaralı projeyle desteklediği tezimin bir kısmına katkısından dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik AraŐtırmalar Kurumuna,

ArkadaŐlıkları, gülyüz ve yardım severlikleriyle tezime katkıda bulunan sevgili arkadaşlarım Gülcan Büyükbacı, Fatma KURŞUN, Zeynep ALTINIŐIK, Hacer KAZAN ve Őeyma TOKMAK'a

Kırıkkale Üniversitesi Kimya Bölümü'nün bütün mensuplarına, tecrübelerinden faydalandığım Merkezi Araştırma Laboratuvarında alıŐan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni her konuda destekleyen, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen, başarılarımı borçlu olduğum canım annem ve canım babama,

Sonsuz teşekkürler...

Nur Benan KOÇAK

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	i
ABSTARCT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
1.1. Kontrollü Salım Sistemleri	4
1.1.1. Tanım ve Terminoloji	4
1.2. İlaçların Salım Mekanizmaları	5
1.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	6
1.2.2. Su-Geçiş Kontrollü Sistemler	7
1.2.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler	7
1.2.4. Diğer Sistemler	8
1.3. Transdermal Terapotik Sistemler	9
1.3.1. Transdermal Terapotik Sistemlerin Avantajları	11
1.3.2. Transdermal Terapotik Sistemlerin Dezavantajları	11
1.3.3. Transdermal Terapotik Sistemlerin Formulasyonunda Kullanılan Polimerler	12
1.3.4. Transdermal Terapotik Sistemlerde Kullanılan Doğal Polimerler	12
1.3.5. Transdermal Terapotik Sistemlerde Kullanılan Yarı Sentetik Polimerler	14
1.3.6. Transdermal Terapotik Sistemlerde Kullanılan Sentetik polimerler	14
1.4. Polimerler	14
1.4.1. Aşı Kopolimerleşme	14
1.4.2. Mikrodalga Nedir?	15
1.4.3. Mikrodalga ile Isıtma	15
1.5. Polimer Blendler	17
1.5.1. Uyarı-Cevap Polimerleri	18

1.5.2. Sıcaklık Hassas Polimerler	19
1.5.3. pH Duyarlı Polimerler.....	21
1.5.4. Birden Fazla Uyarıya Cevap Veren Polimerler	22
1.6. Membranlar.....	23
1.6.1. Membran Karakterizasyonu.....	26
1.6.2. Geçirgenlik.....	26
1.6.3. Su Absorpsiyonu.....	28
1.6.4. Gözenek Büyüklüğü Dağılımı	29
1.6.5. Mekanik Özellikler	29
1.7. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
1.7.1. İndometasin (IM)	29
1.7.2. Poli(N-İzopropilakrilamid) Polimerleri	30
1.7.3. Sodyum Aljinat (NaAlg).....	32
1.7.3.1. Sodyum Aljinat'ın Kullanım Alanları	33
1.7.4. Hidroksipropil selüloz (HPC)	34
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	36
2.1. Kimyasal Maddeler.....	36
2.2. Deneylerde Kullanılan Aletler ve Düzenekler	36
2.2. Yöntem.....	39
2.2.1. Mikrodalga Fırında Kopolimer Sentezi	39
2.2.2.1. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranlarının Hazırlanması	43
2.2.3. NaAlg/HPC Blend Membranların Hazırlanması	45
2.2.3.1. Polimer Blendlerinin Hazırlanması.....	45
2.2.4. Membranların Şişme Derecelerinin Belirlenmesi.....	45
2.2.5. Membranların In vitro İlaç Geçişinde Kullanılması	46
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	47
3.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm Kopolimer ve Membranın Karakterizasyonu	47
3.1.1. Element Analizi	47
3.1.2. NaAlg, PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm1 Kopolimer ve Membran FTIR Analizi	48
3.1.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların DSC Analizi	50
3.1.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranlarının Termal Analizi (TGA).....	52
3.1.5. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların LCST Analizi	55

3.1.6. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların SEM Analizi.....	57
3.1.7. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların AFM Analizi	58
3.2. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membrandan İndometasin Geçiş Çalışmaları	59
3.2.1. NaAlg Membranda Kalınlığın İndometasin Geçişine Etkisi	59
3.2.2. NaAlg Membranda İndometasin Derişimi Etkisi	60
3.2.3. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin İndometasinGeçişine Etkisi.....	62
3.2.4. Çapraz Bağlayıcı Süresinin İndometasin Geçişine Etkisi.....	63
3.2.5. NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranda Aşılama Yüzdesinin İndometasin Geçişine Etkisi	65
3.2.6. NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranda İndometasin Geçişine pH Etkisi.....	67
3.2.7. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranlarda İndometasin Geçişine Sıcaklık Etkisi	69
3.3. NaAlg/HPC Blend Membranlar ile İlgili Çalışmalar.....	75
3.3.1. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blend Membranların FTIR Analizi	75
3.3.2. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blend Membranların DSC Analizi	76
3.3.3. NaAlg/HPC Blend Membranın TGA Analizi.....	78
3.3.4. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blend LCST Sonuçları.....	79
3.3.5. NaAlg/HPC Blend membranların SEM sonuçları	80
3.3.6. NaAlg /HPC Blend membranların AFM sonuçları.....	82
3.4. NaAlg/HPC Blend Membranlarında İndometasin Geçiş Çalışmaları	83
3.4.1. NaAlg/HPC Blend Membranlarında İndometasin Geçişinde İlaç Derişiminin Etkisi	83
3.4.2. NaAlg/HPC Blend Membranda İndometasin Geçişinde Membran Kalınlığının Etkisi	86
3.4.3. NaAlg/HPC Blendlerinin İndometasin Geçişinde Çapraz Bağlayıcı Derişiminin Etkisi	88
3.4.4. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blendlerinin İndometasin Geçişine Etkisi	90
3.4.5. NaAlg/HPC Blendlerinin İndometasin Geçişine pH'ın Etkisi.....	92
3.4.6. NaAlg/HPC Blend Membranlarda İndometasin Geçişine Sıcaklığın Etkisi.....	96
4. SONUÇLAR	102
KAYNAKLAR	104

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması.....	5
1.2. Biyolojik aşınabilir sistemler	6
1.3. Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden etkin madde salım mekanizmaları: 1-Membran sistem, 2-Matris sistem, 3-Vücutta aşınan sistem 4-Zincire takılı sistem, 5-Şişme kontrollü sistem, 6-Ozmotik kontrollü sistem	9
1.4. Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi.....	10
1.5. Sodyum aljinatın kimyasal yapısı.....	13
1.6. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma.....	16
1.7. Çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-cevap polimer sistemlerinin şematik olarak gösterimleri.....	18
1.8. Membran görünümü	24
1.9. Membran tiplerinin şematik gösterimi	26
1.10. İndometasin görünümü	30
1.11. Poli (N-izopropilakrilamid)'in yapısı.....	31
1.12. NaAlg'nin yapısı	32
1.13. Selülozun kimyasal yapısı	34
1.14. Hidroksipropil selülozun kimyasal yapısı	35
2.1. Difüzyon hücresi	37
2.2. Aşı kopolimer sentezleme işlemi.....	41
2.3. NaAlg-aşı-PNIPAAm sentezi.....	42
2.4. GA ile çapraz bağlanmış NaAlg-aşı-PNIPAAm yapısı.....	44
3.1. NaAlg'nin FTIR spektrumu	49
3.2. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ kopolimerinin FTIR spektrumu	49
3.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membran FTIR spektrumları.....	50
3.4. NaAlg ve farklı aşı verimindeki membranların DSC termogramları	52
3.5. NaAlg membranın TGA termogramı	53

3.6. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₄ membran TGA termogram.....	54
3.7. NaAlg ve farklı aşı membranların TGA termogramı	55
3.8. NaAlg ve aşı kopolimerlerinin faz geçiş diyagramı	56
3.9. Çapraz bağlanmamış NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membran (a) 500, (b) 5000 büyütmeli, Çapraz bağlanmış NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membran (c) 500, (d) 5000 büyütmeli, NaAlg membran (e) 500, (f) 5000 büyütmeli SEM görüntüleri	57
3.10. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membran AFM görüntüsü	58
3.11. NaAlg membranda indometasin geçişine kalınlık etkisi	60
3.12. NaAlg membranda ilaç derişiminin IM geçişine etkisi	61
3.13. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membranda GA derişiminin IM geçişine etkisi.....	63
3.14. Farklı sürelerde çapraz bağlayıcıda bekletilmiş NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membrandan ilaç geçişi	64
3.15. Farklı aşı verimindeki membran türlerinin ilaç geçiş değerleri	66
3.16. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membrandan farklı pH'larda yapılan geçişler	68
3.17. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃ membranın farklı pH'larda yapılan geçişler	69
3.18. NaAlg membranda farklı sıcaklıklarda yapılan ilaç geçişi	71
3.19. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membranda farklı sıcaklıklardaki ilaç geçişi.....	72
3.20. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃ membranda farklı sıcaklıklarda yapılan ilaç geçişi.....	73
3.21. pH=7,4 tamponunda NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ ve NaAlg-aşı- PNIPAAm ₃ membranların 25, 32, 37 ve 39 °C sıcaklıklarına ait In Q - 1000/T grafiği	74
3.22. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların FTIR spektrumları	76
3.23. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların DSC termogramı.....	77
3.24. NaAlg/HPC=5/1 blend membranın TGA eğrisi.....	78
3.26. HPC ve farklı oranlardaki blendlerin sıcaklıkla absorbans değişimi.....	80
3.27. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların 1000 ve 5000 büyütmeli SEM görüntüsü.....	81
3.28. NaAlg/HPC=3/1 AFM görüntüsü.....	82
3.29. NaAlg/HPC=1/1 blend membrandan indometasin geçişi.....	84
3.30. NaAlg/HPC=3/1 blend membrandan indometasin geçişi.....	85
3.31. NaAlg/HPC=5/1 blend membrandan indometasin geçişi.....	86
3.32. Farklı kalınlıklardaki NaAlg/HPC=1/1 membrandan ilaç geçişi	87

3.33. NaAlg/HPC=1/1 blend membrandan farklı çapraz bağlayıcı derişiminin ilaç geçişine etkisi.....	89
3.34. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçışı.....	91
3.35. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçışı.....	93
3.36. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçışı.....	94
3.37. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçışı.....	95
3.38. NaAlg/HPC=1/1 oranında blend membrandan ilaç geçışı	97
3.39. NaAlg/HPC=3/1 oranında blend membrandan ilaç geçışı	98
3.40. NaAlg/HPC=5/1 oranında blend membrandan ilaç geçışı	99
3.41. pH=7,4 tamponunda farklı oranlarındaki blend membranların 25, 32, 37 ve 39 °C sıcaklıklarına ait In Q - 1000/T değişimi.....	101

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi.....	32
3.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerlerin element analizi sonuçları.....	48
3.2. Aşılama yüzdelere göre T_g değerleri.....	51
3.3. Farklı kalınlıklardaki NaAlg membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	60
3.4. Farklı ilaç derişimindeki NaAlg membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	61
3.5. Farklı çapraz bağlayıcı derişimlerinde NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri.....	63
3.6. Farklı sürelerde çapraz bağlayıcıda bekletilmiş NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membranın 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri.....	65
3.7. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm membranın 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri.....	67
3.8. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membranın farklı pH değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	68
3.9. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃ membranın farklı pH değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	69
3.10. NaAlg membrandan farklı sıcaklıklarda değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri.....	71
3.11. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ membranın farklı sıcaklık değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	72
3.12. NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃ membranın farklı sıcaklıkdeğerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	73
3.13. NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃ membranların aktivasyon enerjisi sonuçları.....	74
3.14. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların T_g değerleri	77

3.15. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membrandan farklı IM derişimlerdeki 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)	84
3.16. NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membrandan farklı IM derişimlerinde 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C).....	85
3.17. Farklı IM derişimlerdeki NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membrandan 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)	86
3.18. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membrandan 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)	88
3.19. NaAlg/HPC=1/1 blend membranın farklı çapraz bağlayıcı derişiminde 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C).....	90
3.20. Blend oranları farklı membran türlerinin 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C).....	92
3.21. Farklı oranlardaki blend membranlardan türlerinin pH=2,1 tamponunda 24 saat sonundaki IM için % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C).....	93
3.22. Farklı oranlardaki blend membranlardan türlerinin pH=5,5 tamponunda 24 saat sonundaki IM için % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C).....	94
3.23. Farklı oranlardaki blend membranlardan türlerinin pH=7,4 tamponunda 24 saat sonundaki IM için % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C).....	95
3.24. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membranın 24 saat sonundaki IM için geçiş, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (25, 32, 37 ve 39 ±1°C).....	97
3.25. NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membranın 24 saat sonundaki IM için geçiş, %şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (25, 32, 37 ve 39 ±1°C)	98

- 3.26. NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membranın 24 saat sonundaki IM için geçiş, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (25, 32, 37 ve 39 ±1°C)..... 99
- 3.27. Farklı oranlardaki blend membranların aktivasyon enerji değerleri..... 101



KISALTMALAR DİZİNİ

NaAlg	Sodyum Aljinat
NIPAAm	N-izopropilakrilamid
CAN	Seryum Amonyum Nitrat
AIBN	Azobisizobütüronitril
TEMED	N,N,N',N'-tetrametiletildiamin
GA	Gluteraldehit
HCl	Hidroklorik Asit
IM	İndometasin
FTIR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
LCST	Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı
UCST	Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı
UV	Ultraviyole
L	Litre
mL	Mililitre
mg	Miligram
µg	Mikrogram
µm	Mikrometre

1.GİRİŞ

Son yıllarda ilaçların kullanımında etkili bir teknik olan kontrollü ilaç salınımına ilgi artmıştır. Kontrollü ilaç salınımında kullanılan polimer (doğal ya da sentetik) ilaç ile birlikte kullanıldığında etken madde önceden tasarlanan biçimde salınır. İlacın salımı, uzun bir zaman süresince sabit kalabilir veya birçok çevresel faktöre (sıcaklık, pH, konsantrasyon, basınç gibi) bağlı olabilir [1, 2]. Kontrollü ilaç salımının amacı ilaçların yan etkilerini ve doz aşımını ortadan kaldırarak etkin tedavi şekline ulaşmaktır. Bu alanda yapılan çalışmaların asıl hedefi, ilaç dozunu minimuma indirmek, ilaç verme aralığını uzatmak ve hastayı ilacın yan etkilerinden koruyarak yaşam kalitesini artırmaktır [3, 4]. Kontrollü salım sistemlerinin, geleneksel geçiş sistemlerine göre birçok avantajı vardır [3,4]. Bununla beraber kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları da vardır: Toksikite veya kullanılan materyalin biyoyumlu olmaması, bozunması, implantın cerrahi yöntemle yerleştirilmesi gibi, bu nedenlerle ideal kontrollü serbestleşme sistemi, inert, biyoyumlu, mekanik dayanımı iyi, hasta için rahat, istenmeyen salım açısından güvenli olmalıdır ve ayrıca, nakil uygulamaları, sterilizasyonu ve fabrikasyonu da basit olmalıdır [5].

Her ilacın terapötik aralığı denilen minimum ve maksimum kan konsantrasyonu aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç maksimum kan konsantrasyonunun üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan konsantrasyonunun altında ise etkisiz kalmaktadır. Klasik ilaç şekilleri etkin maddeyi hemen salıveren sistemlerdir. Bu yüzden maksimum kan konsantrasyonuna kısa sürede ulaşılır ve hemen plazma düzeyi düşmeye başlar. Etkin maddenin kan konsantrasyonunda dalgalanmalar görülür. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır. Böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur ve plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi düşük dozla sağlanmış olur. Kontrollü salım sistemleri kan plazmasındaki ilacın salım oranını düşürür [6, 7]

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, hem taşıyıcı olarak hem de sistemde salım hızını kontrol etmek üzere en yaygın olarak kullanılan materyallerden biri doğal

polimerlerdir. Doğal polimerlerin en büyük avantajı, biyolojik olarak uyumlu olmaları, toksik etki göstermemeleri, molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, biyolojik olarak parçalanma özelliğinin iyi olması ve etken maddenin salımı bittikten sonra vücuttan uzaklaştırılmasının gerekmemesidir [6,8].

Doğal bir polimer olan sodyum aljinat kahverengi su yosunları gibi doğal ya da bakteriyel kaynaklardan elde edilebilen anyonik bir polisakkarittir [9]. Aljinatlar; β -D-mannurat ve α -L-guluronat birimlerinin blok kopolimerleridir. Günümüzde, vücutta parçalanma özelliği gösterdikleri için oral denetimli salım yapan ilaç formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılmaktadırlar. Kahverengi deniz yosunlarından alkali ile muamele edilerek izole edilen aljinatlar, kalsiyum iyonları gibi iki değerlikli katyonların çoğuyla ve glutraldehit gibi çapraz bağlayıcılarla hidrojel yapısı oluşturabilmektedir [3]. NaAlg çapraz bağlanmış şekliyle gıda endüstrisinde, tarımda, tıpta, plastik cerrahide, dişçilikte, endüstriyel uygulamalarda çok amaçlı olarak kullanılan hidrokolloidlerden biridir. Aljinatlar oldukça düşük maliyetli, pH duyarlı ve biyoyoumlu bir polisakkarittir [10, 11].

Polimerik membranların çeşitli tipleri, ilaç geçiş alanlarında kullanılabilir ve membranlar genel olarak geçiş mekanizmalarına göre; hidrofobik gözeneksiz, mikro gözenekli ve su ile şişebilen hidrofilik membranlar olarak sınıflandırılabilirler [12]. Polimerik membranlar genellikle transdermal geçiş sistemlerinde kullanılır [13,14]. Membrandan geçiş hızı membranın kimyasal bileşimi ile kontrol edilebildiği gibi [12, 15] membrandan salınan ilaçla etkileşimiyle de değişebilir [16]. Hidrojel membranlar için geçiş hızı membranın hidrasyon değişimi ile kontrol edilebilir [17]. İlaçların membrandan transferi genelde moleküler difüzyon yoluyla gerçekleşir. İlacın moleküler difüzyonu ilacın moleküler boyutu veya polimerin özellikleri ile yaklaşık olarak ilişkilidir. Bu amaçla genellikle hidrofilik biyoyoumlu olarak bilinen; poli(hidroksietil metakrilat)(PHEMA), poli(vinilalkol) (PVA), poli(N-vinil-2-pirolidon) (PVP), poli(etilenglikol) (PEG) gibi polimerler kullanılmaktadır [6].

PNIPAAm polimeri çevredeki uyarılara karşı şekil veya hacim değişimiyle karşılık veren yapılardır [18]. Çevreye duyarlı özellikleri biyomedikal ve biyokimyasal alanda kullanım özelliklerini artırmıştır. PNIPAAm yalnız başına kullanılabildiği gibi bir

polimer üzerine aşılanarak da kullanılabilir. Kontrollü ilaç salımı, protein saflaştırma, enzim aktivite kontrollü sistemler ve hücre immobilizasyon gibi kullanım alanları vardır [18, 19, 20].

Hidroksipropilselüloz (HPC), selüloz türevidir, kaplama, kapsülleme, bağlanma materyalleri, köpük taşıyıcı, korunmuş koloitler ve yiyecek, ilaç, kâğıt, seramikler ve plastik materyaller gibi çoğu materyallerde çöktürücü olarak uygulama alanını bulmaktadır. İlaç endüstrisinde birçok formülasyonda HPC'a içermektedir [21].

İndometasin (IM) steroid yapıda olmayan, analjezik, antipretik ve antienflamatuvar bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda IM çeşitli romatizma türleri, akut gut, dismenore, baş ağrısı, migren ve ateşlenme gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle ağız yoluyla alınmaktadır. IM 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 [22, 23].

Bu bilgilerden yararlanılarak İndometasin ağız yoluyla vücuda alındığı zaman midede iritasyonlara sebep olmaktadır [24]. Bu çalışmanın amacı, indometasinin bu tür zararlarını ve ilacın kan seviyesinde görülen dalgalanmaları önleyebilmek için kontrollü salım sistemi geliştirebilmektir. Bu amaçla çalışmada sodyum aljinat (NaAlg) üzerine N-izopropilakrilamid (NIPAAm) aşılanmış ve sıcaklığa duyarlı aşı membran hazırlanmıştır. Çalışmanın ikinci kısmında doğal bir polimer olan Hidroksipropil selüloz (HPC) ile sodyum aljinatın blend membranları oluşturulmuştur. İndometasin geçiş çalışmaları Franz hücresi kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen aşı ve blend membranlardan indometasinin geçişi, ilk kısım için aşılama yüzdesi, ikinci kısım için farklı blend oranlarının etkisi ile sıcaklık, pH, çapraz bağlayıcı süresi, çapraz bağlayıcı derişimi, ilaç derişimi ve membran kalınlığının etkisi araştırılmıştır.

1.1. Kontrollü Salım Sistemleri

1.1.1. Tanım ve Terminoloji

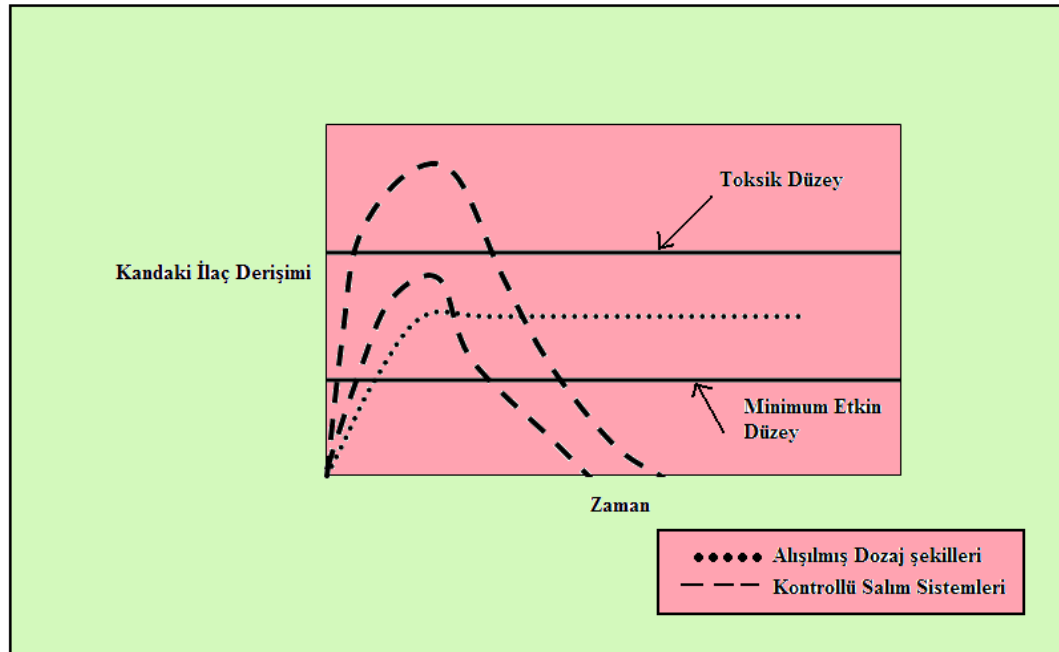
Son yıllarda, etkin maddeyi vücudun belirli bölgesine bırakan veya uzun zamanlı ilaç salım hızını kontrol eden salım sistemleri geliştirilmiş olup bu sistemlerin özellikle tıp, eczacılık, gen mühendisliği gibi bilim dallarında kullanılmasında büyük bir artış görülmüştür.

İlaç alanındaki çalışmaların asıl amacı; ilacı daha az dozda ve sıklıkta almak, hastanın yan ve zararlı etkilerden korunmasını sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır [6]. Bu beklentilere kontrollü salım sistemleri en iyi yanıtı vermektedirler. Kontrollü salım sistemleri enzimler, biyolojik ajanlar, antijenler gibi aktif ajanları istenilen hız ve zamanlarda belirlenen bölgelere salabilen sistemlerdir [6]. Kontrollü salım yapan sistemlerde; sabit etkin madde düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olması için, önceden belirlenen hızda ve zamanda etkin madde salımı gerçekleştirilmelidir. İlacın etkisinin kalmasını sağlamak için, kontrollü salım yapan sistemlerin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olması gerekebilir ve ayrıca uygun taşıyıcılar ile etkin maddenin istenilen bölgelere ulaştırılması istenir.

Araştırmacılar, yeni bir ilacı geliştirmek ve patentini almak için on yıldan fazla bir zamana gerek duymaktadırlar. Bu sebeple; ilaç firmaları araştırmalarını yeni bir ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların etkinlikleri ve kullanım ömürleri gibi özelliklerini uzatmaya çalışırlar. Bu amaç için araştırmacılar, kontrollü salım formülasyonları geliştirmektedirler [25, 26]. Tablet ve kapsüller ile ağızdan veya enjeksiyon şeklinde ilaç alımı en çok bilinen ikiyöntemdir. Bu tip doz alımı şekillerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. Kanda bulunan ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren Şekil 1.1 incelendiğinde ilaç geçişi sonrasında, kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı ve çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir [27]. Derişimin hızlıca düşmesi sonucunda yeni bir doz uygulanarak etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulmaya çalışılır ve tedavi buişlemin birkaç defa tekrarlanmasıyla sağlanabilir.

Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi sebeplerle vücudu etkilememe hızına bağlıdır. Bu sebeplerden, ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya toksik düzeyin üzerine çıkabilir.

Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgelerde, hastada istenmeyen yan etkiler meydana gelebilmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen sürede sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaçalmaz, plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için de tedavi düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur [28].



Şekil 1.1. Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması [27]

1.2. İlaçların Salım Mekanizmaları

İlaçların polimer ya da lipit sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır.

1.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon; yüksek derişimli ya da yüksek kimyasal potansiyelli bölgeden, düşük derişimli ya da kimyasal potansiyelli bölgeye atom veya partikül göçüne denir [27]. 1855 yılında bulunan Fick yasasına göre bir katının çözeltiye geçme (difüzyon) hızı aşağıdaki eşitlikte açıklanmıştır.

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

Burada;

J= Akı (birim zamanda, birim yüzeyden dikey olarak geçen çözünmüş etkin madde miktarı) ($\text{g.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$),

D= Etkin maddenin membrandan difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$),

dC/dx = Belli mesafeler arasındaki derişim değışimi,

x= Geçiş mesafesi,

C= Etkin maddenin derişimidir.

Bu yasada, sistemin sadece moleküler hareketi içerdiği, sıcaklığın sabit ve difüzyonun tek yönde olduğu, katı madde etrafındaki doymuş bir sıvı çemberinde difüzyon yeteneğinin çözünme hızını yönettiği varsayımları kabul edilmektedir [29]. Bu yasa 1.Fick yasası olarak tanımlanır.

Zar kontrollü olarak adlandırılan ilaç salım cihazları ilacın ince bir polimerik zar ile çevrelendiği bir çekirdek görüntüsündedir. İlaç salımı zardan difüzyon yardımı ile gerçekleşir. Bu sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada bulunmaktadır [27].

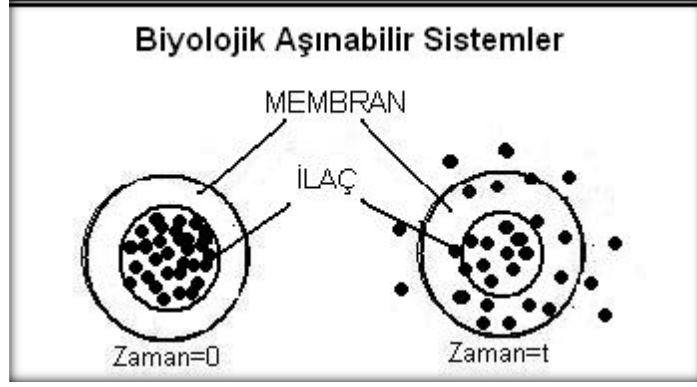
1.2.2. Su-Geçiş Kontrollü Sistemler

Sistemin içerisine suyun girmesi ile ilaç salım hızının kontrol edildiği sistemlere su geçiş kontrollü sistemler denir [27]. Bu sistemler, ozmotik ya da şişebilen sistemler olabilirler. Ozmotik cihazlarda; ilaç lazerle açılmış bir delikten dışarıya atılır ve sistemi çevreleyen yarı-geçirgen membran suyun içeri girişine izin verir, ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı ozmoz sebebiyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışı görülür. Bu artışın oluşturduğu basınç ile ilaç dışarı pompalanır. Şişebilen cihazlarda ise ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, suyu seven bir polimer içerisinde dağıtılır. İlaç moleküllerinin camsı kalıptan difüzyonu yavaş olduğu içinsalım gerçekleşmez fakat bu sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır.

1.2.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal-kontrollü ilaç salım sistemlerinde; ilaç, polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. Deri altına ya da damar içine enjeksiyonla yerleştirilen cihaz vücudun belirli bölgesine hedeflenerek kullanılır. İlaç salımı, kimyasal ya da enzimatik yollarla kovalent bağların kopması sonucu gerçekleşir. İlaçların suda çözünebilen polimerlere kimyasal olarak bağlanması ile dokuya hedefleme ve bağışıklık eksikliğinin azaltılması gibi ilaca yeni özellikler sağlanmış olur.

Vücut içerisinde bozularak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlere biyobozunan sistemler adı verilir [30]. Biyobozunur sistemlerle monolitik sistemler arasındaki en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozularak vücuttan uzaklaşır.



Şekil 1.2. Biyolojik aşınabilir sistemler [30]

Biyobozunur sistemlerin en önemli üstünlüğü, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekmemesidir. İlacın biyobozunur polimer zarla çevrildiği sistemler gebeliği önleyici hormonların salımında kullanılmaktadır.

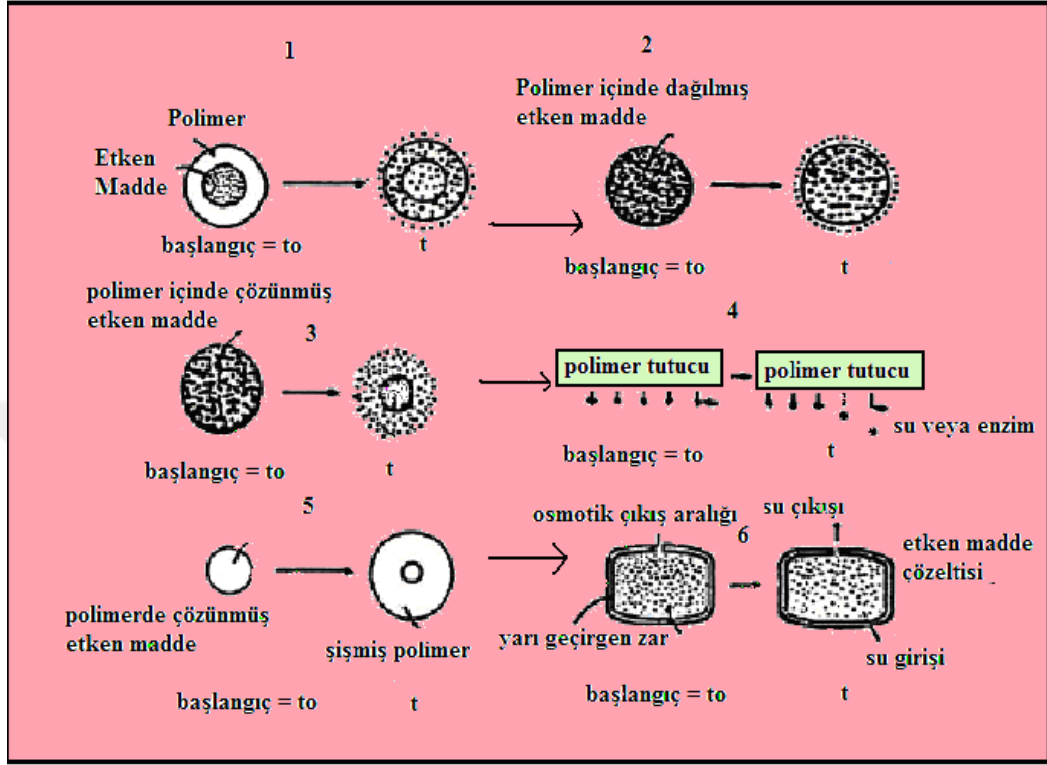
1.2.4. Diğer Sistemler

a. Manyetik kontrollü sistemler: Manyetik kontrollü sistemlerde, ilaç ve manyetik taneler matris içinde düzgün olarak dağıtılmışlardır ve sistem sulu bir ortamla temas ettiği zaman ilaç, difüzyon kontrollü matris sistemlere benzer biçimde serbest kalır. Siteme manyetik bir alan uygulanınca, ilacın serbest hale geçme hızı artar. Bu sistemin en önemli üstünlüğü, ilacın serbest kalma hızının dışarıdan kontrol edilebilmesi ve hızının istenen şekilde ayarlanabilmesidir.

b. Ultrasonik sistemler: Manyetik sistemler için kullanılan polimerler bu sistemlerin hazırlanması için de kullanılırlar ve ilaç salımının başlaması ultrases dalgaları ile yapılır.

c. Ortama duyarlı sistemler: Sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü, pH ve bu ortamlardaki etken maddeler gibi koşul değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme-büzülme davranışları değiştirilerek ilaç salınımı kontrol edilebilen sistemlere

ortama duyarlı sistemler adı verilmektedir. Şekil 1.3'de kontrollü geçiş yapan polimerik sistemlerden etkin madde geçiş mekanizmaları gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden etkin madde salım mekanizmaları: 1-Membran sistem, 2-Matris sistem, 3-Vücutta aşınan sistem 4-Zinciretakılı sistem, 5-Şişme kontrollü sistem, 6-Ozmotik kontrollü sistem [27]

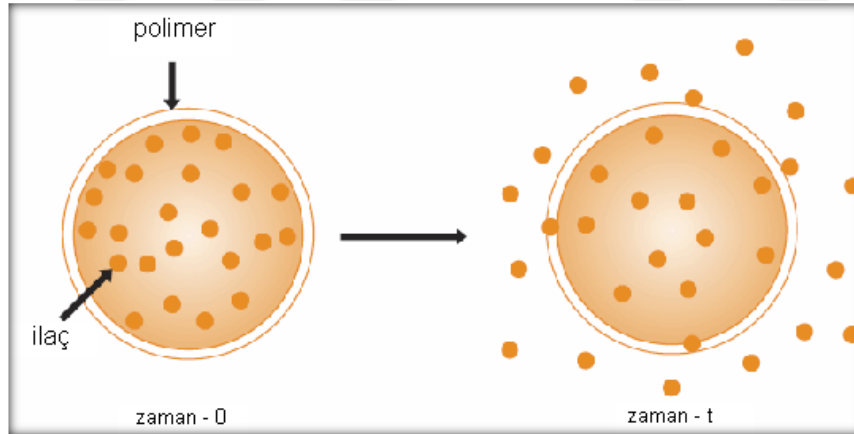
1.3. Transdermal Terapötik Sistemler

Transdermal terapötik sistemler, deri üzerine bir film şeklinde uygulanan ve formülasyonundaki ilaçların deriden geçerek dolaşıma katılmadan sistemik etki oluşturduğu kontrollü salım yapan ilaç taşıyıcılarıdır. Bu sistemler sabit hızda ve istenilen süre ile içerisinde ilaçların sistemik etki oluşturması üzerine tasarlanmıştır [31].

Deri, çoğu ilaçlar için geçirgen değildir. Ancak küçük lipofilik ilaçlar düşük hızlarda deriden geçebilirler. Transdermal ilaç salım sistemlerinde, ilaç molekülleri cilt yüzeyinden tabakalar boyunca geçerek dolaşım sistemine ulaşır [32].

İlk transdermal bantlar 1980'li yıllarda kullanılmıştır. İki temel doz sistemi vardır. Biri, ilacın deriye verilmesini kontrol eden sistem; diğeri ise ilacın deri üzerine absorpsiyon oranını kontrol eden sistemdir [33].

Transdermal uygulama, özellikle ağız yoluyla alındığında karaciğer tarafından yok edilen ilaçların salımına olanak sağlar. Sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan nikotin salan transdermal sistemlerin 12 haftalık kullanım süresi sonunda kişilerin sigarayı bırakmasında etkili olduğu görülmüştür. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hastaların uyumu açısından diğer sistemlere göre avantajlıdır. Bu yüzden kontrollü salım sistemleri ile ilgili piyasaya sürülen ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir. Ancak transdermal uygulamaların gelişimindeki en önemli engel, cilt dokusunun yeterince geçirgen olmayışıdır [33].



Şekil 1.4. Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi [34]

1.3.1. Transdermal Terapotik Sistemlerin Avantajları

Transdermal terapötik sistemlerin avantajları arasında;

- a) Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kontrollü salımını mümkün kılması,
- b) Oral yolla alındığında gastrointestinal yan etkilere yol açabilecek ilaçların uygulanmasına olanak sağlaması,
- c) Parenteral uygulamanın meydana getirdiği rahatsızlıklara yol açmaması,
- d) Uygulanmasının ve uygulamanın sona erdirilmesinin kolay olması,
- e) İlaç salımını kontrollü bir şekilde olduğu için gereğinden fazla veya düşük dozda ilaç geçişini engellemesi,
- f) Oral yolla ilaç alamayan hastalarda kullanılabilmesi,
- g) İlacın doğrudan dolaşıma geçmesi sayesinde hepatogastrointestinal ilk geçişe olanak vermemesi sıralanabilir [35, 36, 37].

1.3.2. Transdermal Terapotik Sistemlerin Dezavantajları

Transdermal terapötik sistemlerin dezavantajları arasında;

- a) Deri üzerinde bölgesel iritasyona ya da alerjik reaksiyonlara yol açabilmesi,
- b) Üretim maliyetlerinin normal preparatlara göre fazla olması,
- c) Deri üzerinde metabolize olan ilaçlar için uygun olmaması,
- d) Etkin maddelerin büyük bir kısmının molekül boyutu ve partiyon katsayısı deriden geçişlerine olanak sağlamadığı için her ilaç molekülü için uygun bir yol olmaması,

- e) Kanda yüksek seviyede bulunması gereken ilaçlar için uygun olmaması,
- f) Bireyler arası deriden emilim absorpsiyon farklılık gösterdiğinden ilacın dolaşıma geçişinin de bireyler arasında farklılık gösterebilmesi,
- g) Deriden emilim süresi diğer uygulamalara göre daha uzun sürdüğü için akut uygulamalar için uygun olmaması [35, 36, 37, 38].

1.3.3. Transdermal Terapotik Sistemlerin Formulasyonunda Kullanılan Polimerler

Polimerler, monomer veya tekrarlayan küçük kimyasal birimler içeren büyük yapılardır [39]. Polimerler, doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerler olmak üzere üçe ayrılmıştır. Kullanılan birçok polimer 10000 moleküler ağırlığa sahiptir. Polimer, sadece bir çeşit monomerin birleşiminden oluşuyorsa homopolimerdir, bir veya birden fazla çeşit monomerin birleşiminden oluşuyorsa kopolimerdir [39]. Polimerlerin transdermal formulasyonlarda kullanımı, formulasyon tipine bağlı olarak değişmektedir. Polimerler transdermal sistemlerde basınca hassas adezifler, salımı kontrol eden tabaka, sırt tabaka ve destekleyici tabaka olarak kullanılmaktadırlar. Transdermal formulasyonlarda kullanılan polimerler çeşitli sınıflardan seçilebilmektedir. Örneğin jelatin, kitosan, sodyum aljinat, karrageen, poliakrilatlar, polivinilalkol, polivinilpirolidon ve silikonlar bunlardan bazılarıdır.

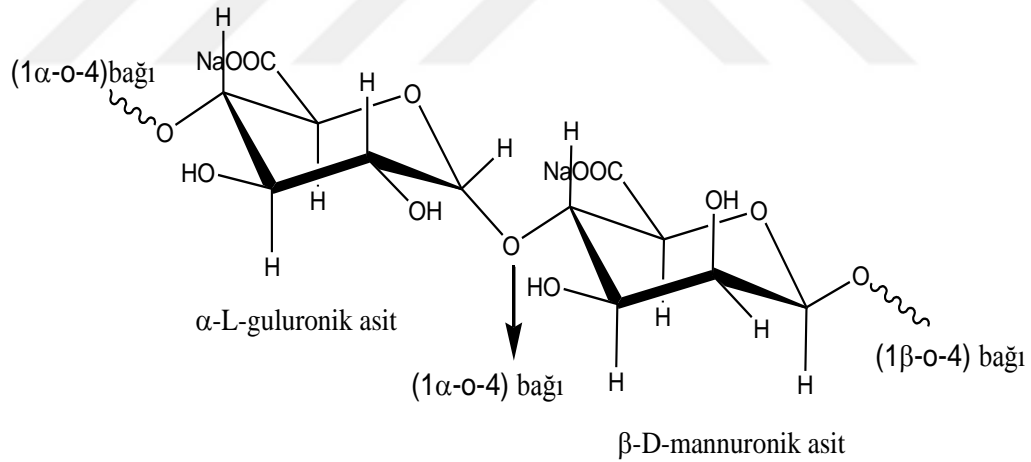
Bunlar jel ajanı olmakla birlikte, transdermal formulasyonda matriks ve yara kapatıcı ve aynı zamanda geçiş arttırıcı olarak da kullanılmaktadırlar [40].

1.3.4. Transdermal Terapotik Sistemlerde Kullanılan Doğal Polimerler

Kitosan, kabuklu hayvanlarda ve böceklerde bulunan kitinden elde edilir. Düşük pH'larda jel oluşturur [41]. Kontrollü salım sağlayan kitosan membranın transdermal sistemde etkin madde salımı *in vitro* ve *in vivo* olarak kullanılmıştır [42].

Agar gibi deniz ürünlerinden elde edilen aljinatların Na ile oluşturduğu tuzu suda çözünen jeller oluştururken, Ca tuzu suda çözünmeyen jeller meydana getirir [43]. Metoklopramit hidroklorürün doğal polimer olan sodyum aljinat ve penetrasyon artırıcı madde olarak nerolidol, terpinelon, limonen, okaliptol, mentol içeren matrikstipi transdermal formülasyonları hazırlanarak, transdermal formülasyonda *in vitro* performans testleri gerçekleştirilmiştir [42]. Transdermal formülasyonlardan metoklopramit hidroklorürün çözünme testi sonuçlarına göre okaliptol içeren formülasyonların diğerlerine göre daha yavaş ve selofan membrandan salım çalışmalarında terpinelon içeren formülasyonun daha yüksek etkin madde geçiş profili gösterdiği saptanmıştır [44].

Sodyum aljinat, aljinik asidin sodyum tuzudur, pratik olarak kokusuz bir tozudur [45]. Suda yavaşça çözünür ve viskoz koloidal çözelti oluşturur, pH 3'ün altında çökmektedir. Aljinik asit polimeri kimyasal olarak D-mannuronik asit ve L-glukronik asidin birleşmesi ile oluşmuştur ve Şekil 1.5'de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Sodyum aljinatın kimyasal yapısı [45]

Pektin ile yapılan çalışmada, verapamil hidroklorür etkin maddesi ile pektinin matriks polimeri ve birkaç çeşit terpenin kullanılması ile matriks tipi transdermal formülasyon oluşturulmuştur [46].

1.3.5. Transdermal Terapotik Sistemlerde Kullanılan Yarı Sentetik Polimerler

Transdermal sistemlerde kullanılan yarı sentetik polimerler; sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC), metilselüloz (MC), hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropime tilselüloz (HPMC)'dur [47].

1.3.6. Transdermal Terapotik Sistemlerde Kullanılan Sentetik polimerler

Transdermal sistemlerde kullanılan sentetik polimerler; poliakrilamitler, poli(akrilik asit), poli (vinil alkol) ve poloksamerlerdir [36].

En önemli ve en çok kullanılan sentetik polimerlerden biri poli(akrilik asit)tir. Poli(akrilik asit) veya tuzları, yüksek miktarda su ve gliserin ile kombine edilmektedir. Hidrofilik ortamda etkisini göstermektedir. Hidrofobik etkin madde ile kullanımında çok düşük çözünürlük sağlamaktadır [39].

1.4. Polimerler

Monomer, birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen küçük mol kütleli kimyasal maddeler için kullanılan bir tanımlamadır [48]. Polimer, çok sayıda monomerin kovalent bağlarla birbirine bağlanarak oluşturduğu iri moleküldür. Protein, selüloz, ipek gibi bazı polimerler doğada bulunurken; polistiren, polietilen ve naylon gibi polimerler sentetik yolla üretilebilirler [49].

1.4.1. Aşı Kopolimerleşme

Bir polimerin ana zincirinde zincir sonları dışında zincir boyunca herhangi bir yerde oluşturulan aktif merkeze ikinci bir monomerin bağlanmasıyla oluşan polimere aşı (graft) kopolimer adı verilir. Aşı kopolimerler, bir polimerin bulunduğu ortamda başka bir tür monomerin polimerleşmesi ile elde edilir [48].

Bu şartlarda polimerleşmenin sonunda ortamda aşılammamış 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 [50].

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

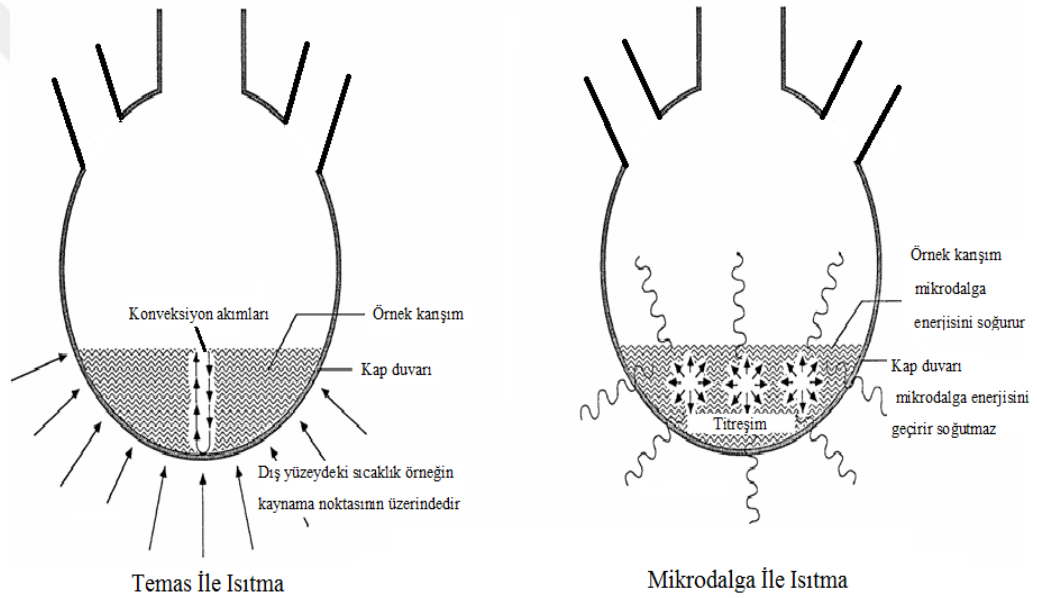
1.4.2. Mikrodalga Nedir?

Mikrodalgalar elektromanyetik enerjidir. Mikrodalga enerjisi iyon göçüyle ya da dipollerin dönmesiyle moleküler geçişlere neden olan iyonize olmayan radyasyondur [51]. Ancak molekülün yapısında bir değişikliğe yol açmaz. Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda IR ve radyo dalgaları arasında kalır. Dalga boyu 1cm'den 1m'ye kadar uzanan, frekansı 0,3-300 GHz arasında değişen elektromanyetik ışıdır [51].

1.4.3. Mikrodalga ile Isıtma

Genelde birçok organik reaksiyon geleneksel ısıtma yöntemleri ile ısıtılmaktadır. Bu yöntem reaksiyon kabının ısıtılmasını da içerdiği için enerjiyi sisteme transfer etmede yavaş ve yetersiz bir yöntemdir. Numunenin merkezinde istenilen sıcaklığa ulaşmak çok fazla zaman almaktadır. Bu da numune içerisinde ısı farklılıklarının oluşmasına yol açar ve özellikle kap yüzeyinde substratın ve reaktifin bozunmasına yol açabilmektedir. İstenen iç sıcaklığa ancak kullanılan materyalin yüzey sıcaklığını gereğinden fazla artırarak ulaşılabilir.

Mikrodalga ısıtmasını gerçekleştirebilmek için ise, birinci şart reaksiyon karışımındaki bileşenlerden birinin mikrodalgayı absorblamasıdır. İkinci olarak, reaksiyonun gerçekleştiği kap mikrodalga geçirgen maddelerden yapılmalıdır. Bu şekilde mikrodalgalar kabın duvarlarından geçer ve sadece ısıtılacak madde ile etkileşir. Reaksiyon kabını ısıtmaz. Hem enerji hem de ısı tasarrufu yapılır. Proses, materyallerin ısıl iletkenliklerine bağlı olmadığı için ısıtma anlık gerçekleşir. Yani mikrodalgalar kabı ısıtmadan bütün maddeyi eş anlı olarak ısıtırlar böylece örnek kaynama sıcaklığına çok hızlı bir şekilde ulaşır [52]. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma Şekil 1.6’da gösterilmektedir.



Şekil 1.6. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma [24]

Polar moleküller içeren maddeler (su gibi) kolayca mikrodalga ile ısıtılabilir. Bu özelliği sayesinde elektriksel enerjiyi pek çok molekülden daha iyi emebilmektedir. Bu tür maddelere elektrik alanı uygulandığında polar moleküller frekansa bağlı olarak polaritesi hızla değişen elektrik alanı nedeniyle dönme eğilimi (dipol dönmesi) göstermektedir. Ev tipi mikrodalga fırının içerisine konan maddenin molekülleri saniyede 2,5-3 milyar kez titreşir [24]. Bu titreşim sayesinde de maddenin molekülleri ısınır dolayısıyla maddenin kendisi de ısınır. Mikrodalgalar ve radyo dalgaları,

frekansa ve malzemenin dielektrik özelliklerine bağı olarak yansıtılabilir, emilebilir veya malzeme tarafından emilmeden geçirilebilir. Cam, porselen, kâğıt ve ısıya dayanıklı plastik maddeler gibi ambalaj malzemeleri dielektrik ısıtma frekanslarındaki elektromanyetik dalgaları hiç emmeden geçirirler. Mikrodalgalar, duvara çarpan bir topun geri dönmesi gibi, metallere yansyıp geri dönerler. İçerisinde başta su molekülleri olmak üzere, yağ, şeker ve tuz içeren maddeler mikrodalgayı emerek ısıya dönüşmesine yol açarlar [53].

1.5. Polimer Blendler

Polimer karışımlar çok sayıda uygulama alanı bulduğundan bilim adamlarının ilgisini çekmektedir [54]. Polimer karışımları yeni materyaller oluşturarak optik, kimyasal ya da mekanik dayanımları artırabilir [55]. Polimer karışımlarının yapı kontrolü karışımların makroskobik özelliklerini düzeltmek için gereklidir. Polimer zincirlerindeki yönelme polimer karışımlarının fiziksel özelliklerindeki düzenlenme için önemli faktördür. Polimerlerin farklı polimerler, plastikleştiriciler ya da seyrelticiler ile uyumlu bir şekilde karışım oluşturduğu varsayılmaktadır. Karışımın uyumlu olup olmadığına her zaman berraklığına bakılarak karar verilemez [56].

Karışan polimer karışımları oluşturmada temel kural karışımın tek camsı geçiş sıcaklığı (T_g) sergilemesidir. Polimer uyumlu seyreltici ile karıştığında camsı hal-kauçuğumsu hal geçiş aralığı genişler ve T_g düşük sıcaklıklara kayar. Genellikle karışımdaki iki polimer birbirine zayıf kuvvetlerle bağı olduğu için polimer karışımının T_g değeri beklenen değerden daha da düşük olmaktadır. T_g değerinde olduğu gibi karışımın mekanik özellikleri, kimyasal direnci ya da ısı özellikleri karışımdaki polimer miktarına bağı olarak değişim göstermektedir [57]. Homojen karışım, bileşenlerin T_g 'leri arasında tek bir değer gösterir. Bazı özelliğın ölçüm değerleri, karışımın hazırlanmasına ya da filmler çözeltiden dökme ile oluşturulduğunda çözücü cinsine bağılılık gösterir. Örneğın, A ve B polimeri ile polimer karışımı hazırlanıyorsa, T_g karışım içindeki A ve B polimerinin oranına bağı olarak değişir. Eğer B polimerinin T_g değeri A polimerinin T_g değerinden yüksek ise,

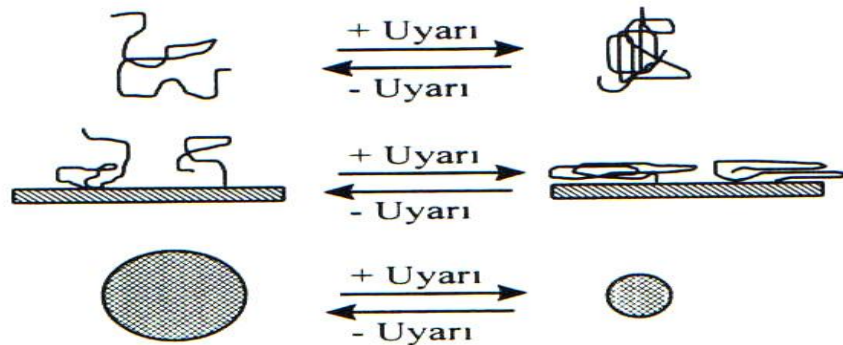
polimer karışımının T_g değeri karışım içindeki B polimerinin miktarının artmasıyla artar [57].

1.5.1. Uyarı-Cevap Polimerleri

Fiziksel veya kimyasal uyarılara, özelliklerinde meydana gelen değişikliklerle tersinir olarak cevap verebilen polimerler, uyarı-cevap polimerleri olarak tanınırlar. Bu polimerler, çözünür, yüzeye kaplanmış veya çapraz bağlanmış formlarda bulunabilir [58, 59].

Uyarı-cevap polimerleri, çeşitli kaynaklarda akıllı (intelligent), çevreye duyarlı (environmentally sensitive), uyarıya duyarlı (stimuli sensitive) polimerler olarak da adlandırılmaktadır [18].

Uyarı-cevap polimer sistemlerine uygulanabilen değişik uyarılar vardır. Bu uyarı türleri; sıcaklık, pH, iyonlar, elektrik alanları, çözücüler, reaktantlar, ışık veya mor ötesi ışınım, moleküler tanıma ve manyetik alanlar olabilir [18, 58]. Bu uyarılardan biri veya birkaçı polimer sisteminin faz, şekil, optik, mekanik ve moleküler tanıma özelliklerinde, elektrik alan, yüzey enerjisi, reaksiyon ve geçirgenlik hızında değişikliklere neden olabilir. Şekil 1.7'de çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-cevap polimer sistemleri şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 1.7. Çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-cevappolimer sistemlerinin şematik olarak gösterimleri (Hoffman, 1995)

Bu polimer sistemlerinin uyarıya cevap olarak keskin ve bazen de sürekli olmayan geçişler göstermesine neden olabilen muhtemelen bir seri moleküler mekanizma vardır. İyonlar arası etkileşimler, iyon alışverişi, iyonlaşma veya nötralleşme, su moleküllerinin hidrofobik olarak bağlanması/ayrılması, zincir hareketliliğinin artması/azalması, kristalleşme/erime, hidrofobik ve hidrofilik formlar arasındaki izomerleşme, elektronların transfer olduğu redoks reaksiyonları gibi mekanizmalar doğal ve sentetik polimerlerde uyarıya karşı cevap verme özelliğine neden olan mekanizmalardan bazılarıdır [18, 60]. Moleküler etkileşimler uyarı-cevap polimerlerinin makroskopik boyutunu ve şeklini belirlemektedir. Etkileşimin şekli çevresel etkilerin fonksiyonu olup, hacimsel faz geçişi bu etkilerden bir veya birkaçını kontrol ederek ayarlanabilmektedir. Uyarı-cevap polimerleri, immobilize bir biyomolekül içersin ya da içermesinler, birçok farklı biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyolojik aktiviteye sahip birçok molekül, uyarı-cevap polimerleri ile birleştirilebilir [59]. Bir uyarı-cevap polimerik biyomateryalinin içine veya üzerine immobilize edilebilecek biyomoleküller arasında enzimler, antijenler, proteinler, peptidler, oligosakkaritler, polisakkaritler, fosfolipidler, glikolipidler, ilaçlar, hormon reseptörleri, nükleik asitler, nükleotidler, tek veya çift sarmal DNA ve RNA sayılabilir. Biyomoleküller bir polimerin ana zinciri üzerindeki yan gruplara veya polimer zincirindeki tek bir uç gruba bağlanabilir. Her iki durumda da biyomolekülün bağlandığı polimer, çözünür, katı yüzeye tutturulmuş veya fiziksel olarak adsorbe olmuş yapıda olabilir veya hidrojel içinde bir polimer zincirinin segmenti olabilir [18].

1.5.2. Sıcaklık Hassas Polimerler

Sıcaklık duyarlı polimerler, düşük sıcaklıklarda sulu çözeltilerde yüksek çözünürlüğe sahiptirler ancak belirli bir sıcaklığın üzerinde faz oluşturup çözeltiden ayrılırlar [18]. Sulu polimer çözeltisinde faz ayrılmasının gözlenmeye başlandığı sıcaklık değeri, bulutlanma sıcaklığı (alt kritik çözelti sıcaklığı, LCST) olarak adlandırılır. Birçok polimer, sulu çözeltilerde LCST göstermektedir [18, 58, 59, 60].

Sıcaklık duyarlı polimerlerde ortak olan özellik, polimer yan gruplarında, hidrofilik ve hidrofobik grupların bir denge içinde olmasıdır. Sıcaklığın neden olduğu faz ayrılmasına, hidrofilik olarak bağlanmış suyun yapıdan ayrılması yol açmaktadır. Sıcaklığın artmasıyla birlikte, hidrofobik yan gruplar arasındaki hidrofobik etkileşimler artarken hidrojen bağları zayıflar. LCST'nin üzerindeki sıcaklıklarda, hidrofobik gruplar arasındaki etkileşimler baskın gelir ve polimer zincirlerinde entropinin neden olduğu göçme (collapse) ve faz ayrılması gözlenir. Polimer zincirlerinin hareketlerinde azalma, polimerin hidrofobik grupları etrafında yüksek bir düzen içinde yapılanmış su moleküllerinin yerlerinden ayrılması sonucu meydana gelen entropideki artış ile karşılanır. Sıcaklık duyarlı faz ayrılma davranışının temel mekanizmasını açıklayan modelde polimerin hidrofobik grupları etrafında yer alan su moleküllerine sıcaklığın etkisi şu şekilde önerilmiştir; sıcaklığın artması ile hidrofobik gruplar etrafında yapılanmış su moleküllerinin sayısı azalır ve faz ayrılması gerçekleşir. Su moleküllerinin, hidrofobik gruplar çevresinde yapılanması, bu grupların su içinde stabilizasyonunu sağlar. Böylece sıcaklığın artması ile suyun hidrofobik gruplar etrafındaki yapılanmasındaki azalma, hidrofobik grupların kararlı yapısını bozarak polimer zincirleri arasındaki hidrofobik etkileşimleri artırır ve faz ayrılmasına neden olur. Bu mekanizma, sıcaklık duyarlı çözümler bir polimerin, belirli bir sıcaklığın üzerinde çökmesinin veya katı bir yüzey üzerine fiziksel adsorpsiyonun altında yatan mekanizmadır. Eğer sıcaklık duyarlı polimerin hidrofilik içerikleri artırılır veya azaltılırsa, polimer çözeltisinin LCST değeri, sırasıyla artar veya azalır. Hidrofobik monomerlerin katılmasıyla LCST'nin düştüğü, hidrofilik monomerlerin katılmasıyla da LCST'nin arttığı izlenmiştir [18].

Sıcaklık duyarlı polimerlerin hacim-faz geçişi ilk defa sulu ortamda poli(N-izopropilakrilamid) jel için gözlenmiştir [18]. Sıcaklığın artmasıyla kasılan jeller hidrofobik polimer kullanılarak da sentezlenilmiştir. Jellerdeki sıcaklıkla faz geçişi iki gruba ayrılabilir.

a. Isısal şişme (sıcaklığın artmasıyla genişleme)

b. Isısal kasılma (sıcaklığın artmasıyla kasılma)

Örnek olarak sıcaklıkta artışa bağlı olarak şişen poli-izopropilakrilamid ve polivinilmetileter verilebilir. Sıcaklık belli bir dereceye kadar artarken faz ayrımı oluşur ve polimer şişer. Sıcaklığa bağlı şişme ve büzüşme davranışları geri dönüşümlüdür.

Lipid kaplı naylon kapsüllerde ve polikarbonat-sıvı kristal kompozit membranlarda sıcaklık değişimine bağlı olarak geçirgenlik değişimi gözlenmiştir [61, 62].

Son yıllarda şekil bellekli jeller geliştirilmektedir. Sıcaklık değiştirildikçe, jel bantlar kare, beşgen gibi farklı geometrilerde şekiller oluştururlar. Sıcaklığa cevap verebilen akıllı polimerler kontrollü ilaç salımında da kullanılmaktadır [63].

1.5.3. pH Duyarlı Polimerler

pH'daki değişimlere, yapısındaki iyonize olabilen gruplar ile cevap verebilen polimerler, pH duyarlı polimerler olarak adlandırılırlar. pH duyarlı polimerler, asidik ortamlarda şişebilen polibazik, bazik ortamlarda şişebilen poliasidik ve her iki ortamda da şişebilen poliamfolit jeller olmak üzere üçe ayrılırlar [18]. pH duyarlı jeller iyonize olabilen gruplar içerdiğinden polielektrolit jeller olarak da adlandırılırlar. Katyonik polielektrolit jellerin üretiminde amino grup içeren monomerler yaygın olarak kullanılmaktadır [58].

Ortam pH'ındaki değişikliğe cevap verebilecek, iyonlaşabilen fonksiyonel gruplara sahip polimerlerdir. Bu tür polimerler, polielektrolit yapısında olup, ortam pH'ına bağlı olarak tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma, polimerin polaritesini ve fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir, dolayısıyla polimer özellikleri değişir. Bu özellikler arasında, çözelti viskozitesi, çözünürlük, polimerik membranın şişme ve geçirgenlik özellikleri sayılabilir [63].

Ayrıca, poli (akrilik asit)/poli(metakrilik asit) kompozit membranı kullanılarak yapılan çalışmalarda, tersinir uzama-kısalma hareketleri gösterebilen ve yapay kas olarak kullanılacak bir sistem de oluşturulmuştur [64, 65].

pH'a duyarlı akıllı polimerler için sindirim sistemi uygulamaları için uygundur. Elektrostatik çekim sonucunda, polimer zincirinde yük yaratılarak polimerin hidrodinamik hacminde artış sağlanır [66].

1.5.4. Birden Fazla Uyarıya Cevap Veren Polimerler

Birden fazla uyarıya cevap verebilen akıllı polimer sistemleri de yaygın olarak çalışılmaktadır. Birden fazla monomerin uyarı-cevap özelliklerinin birleştirilmesiyle oluşturulan bu kombine kopolimerler, birçok yeni uygulamaya açık ilginç özellikler sergileyebilmektedir. Tek bir akıllı kopolimerde, sıcaklık duyarlı özellik ile pH duyarlı özellik birleştirilirse kopolimerin LCST'si pH 'ya da duyarlı olacaktır [18].

Sıcaklık ve pH duyarlı monomerleri içeren bir gelişigüzel vinil kopolimerinde pH duyarlı monomerin sadece küçük bir molar kesirde bulunması, ortam pH'sı, pH duyarlı bileşenin pK değerinin üstüne çıktığında temel bileşen olan sıcaklık duyarlı bileşenin LCST davranışını tamamen ortadan kaldırmak için yeterli olmaktadır. Birden fazla monomerin uyarı-cevap özelliklerinin birleştirilmesi yaklaşımı, aşılınmış veya blok kopolimer yapılarının geliştirilmesiyle gerçekleşmiştir. Aynı bileşenlerden oluşmuş, aşılınmış veya blok yapılarıdaki kopolimerlerin birbirlerinden farklı uyarı-cevap özelliği gösterdiği bulunmuştur [18]. Bu tür polimerlerde, gelişigüzel kopolimerlerin tersine, blok veya aşılınmış segmentler birbirlerinden bağımsız davranış gösterdiği için, kopolimer her bir uyarı-cevap özelliğini, geniş bir uyarı aralığında korur.

Birden fazla uyarıya cevap verebilen polimerler arasında, literatürde en çok, iyonize olabilen gruplar içeren monomerler ile (örneğin akrilik asit, metakrilik asit) sıcaklık duyarlı monomerlerden (*N*-izopropilakrilamid, NIPAAm) oluşan sıcaklık ve pH duyarlı kopolimere rastlanmaktadır. Bu kopolimerler dışında, literatürde yer alan birden fazla uyarıya cevap veren polimer sistemleri arasında şu örnekler sıralanabilir: Aoki ve arkadaşları tarafından 3-akrilamidofenilboronik asit, *N*-(3-dimetilaminopropil)akrilamid ve NIPAAm bileşenlerinden oluşan sıcaklık ve glikoz derişimine duyarlı terpolimerler üretilmiş ve bu terpolimerlerin, LCST

davranışlarındaki değişimler, ortamın glikoz derişimine bağlı olarak incelenmiştir [67].

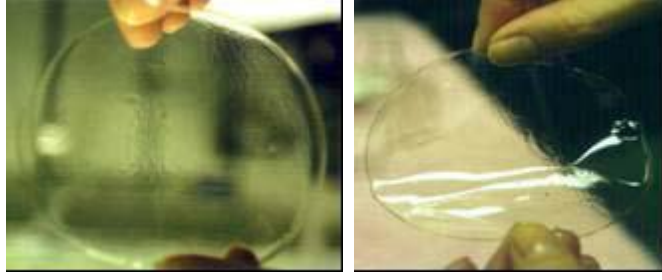
Birden fazla uyarıya cevap verebilen polimer sistemlerine bir diğer örnek, Bromberg ve Levin tarafından geliştirilmiş olan sıcaklık, pH ve redoks reaksiyonlarına duyarlı iyon seçici jellerdir [68].

1.6. Membranlar

Son yıllarda membran teknolojisi, diğer klasik analitik metotlara (kimyasal çöktürme, adsorpsiyon vb.) göre ekonomik olması ve uygulamadaki kolaylığı bakımından ayırma işlemlerinde oldukça fazla tercih edilmektedir. Özellikle sulardan istenmeyen iyonların ayrılması ve suların saflaştırılmasında, kimya sanayi, eczacılık, petrol endüstrisi, hidrometalurji, elektrodializ, çevre, gıda teknolojisi, pervaporasyon, ekstraksiyon, diyaliz, ultrafiltrasyon, genetik ve tekstil endüstrisi gibialanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Membranlar polimerik, gözenekli veya gözeneksiz, simetrik veya asimetrik, ya dakompozit olabilirler. Geleneksel ayırma işlemlerine göre membranlar yüksekseçicilik, enerji tasarrufu, ortalama maliyet-performans oranı ve modülerlik gibi birçok avantaj sağlamaktadırlar [69].

Membranlar, bazı moleköl veya iyonların geçişine müsaade eden yarı geçirgen zarolarak tanımlanabilir [69]. Membranlar, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde oldukça sık kullanılmaktadır. Membranlar bazı moleköl veya iyonların geçişini kısıtlamazken, bazılarının geçişini kısıtlayarak moleköler ayırımı gerçekleştirir. Şekil 1.8'de membran görüntüleri verilmiştir.



Şekil 1.8. Membran görünümü [69]

Membranlar özelliklerine göre iki sınıfa ayrılır:

1. Doğal membranlar
2. Sentetik membranlar

Doğal membranlar biyolojik sistemlerde bulunur ve incelenmeleri daha çok biyokimya kapsamına girer. Sentetik membranlar ise inorganik, polimer ve sıvı membranlar olmak üzere 3 gruptur.

Membranlar:

1. Membran fazın homojenliğine göre;
 - a) Homojen membranlar
 - b) Heterojen membranlar

olarak da sınıflandırılır.

Homojen membranlar yoğun membranlar olarak da tanımlanmaktadır. Homojen membranlar; membran yüzeyine paralel ve dikey olarak homojenlik gösterirler. Homojen membranların yüzeyinde herhangi bir destek maddesi bulunmaz. Homojen membranlar bir çeşit simetrik membranlardır. Polidimetilsiloksan (PDMS) gibi bir membran tipik homojen bir membrandır ve gaz ayırma proseslerinde kullanılır.

Heterojen membranların ise; heterojen yapıya sahip membranlar olduğu bilinmektedir. Heterojen membranlarda yüzeyde destekli bir grup vardır. Heterojen yapılı membranlar için polisülfon yapıdaki bir membrana poliester kaplanması örnek olarak verilebilir.

2. Simetrik ve asimetrik oluşuna göre;

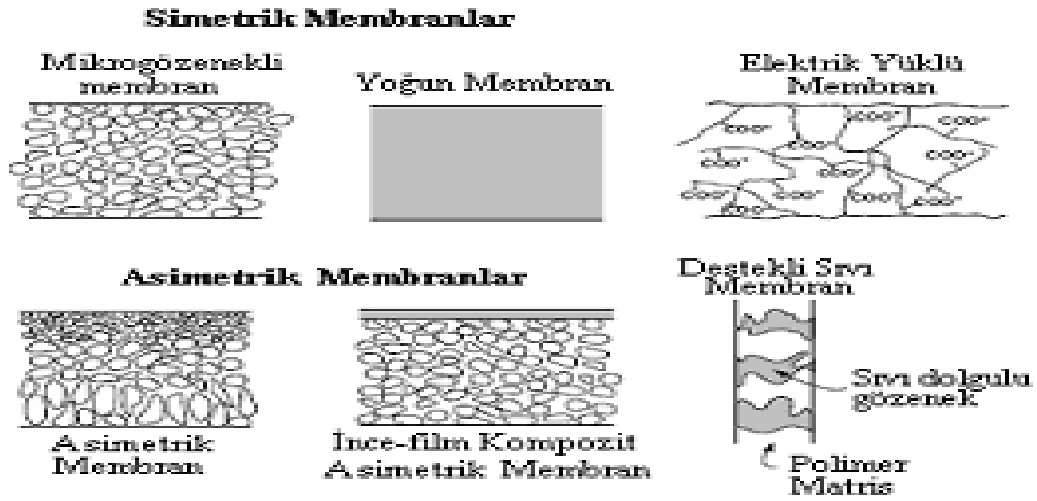
a) Simetrik membranlar

b) Asimetrik membranlar

olarak da sınıflandırılır.

Membranın simetrik ve asimetrik olması, membranın her iki yüzeyindeki fonksiyonel grupların aynı ya da farklı olmasına göre değişmektedir. Poroz bir membranın her iki tarafına aynı grup bağlanırsa simetrik membran, farklı bir grup bağlanırsa asimetrik membran adını alır [70].

Asimetrik membranların yapısında; ayırıcı aktif tabaka ve gözenekli destek tabakası bulunur. Gözeneksiz ayırıcı tabaka membranın dış kabuğunda yer alır ve gözenekli taşıyıcı tabaka tarafından desteklenmiştir. Ayırıcı tabaka yaklaşık 0,1-1 µm kalınlığındadır ve taşınım özellikleriyle yakından ilgilidir. Destek tabakasının ise ayırma üzerinde bir etkisi yoktur fakat yaklaşık 200-500 µm kalınlığında olup membran mukavemetini sağlamaktadır [71].



Şekil 1.9. Membran tiplerinin şematik gösterimi [72]

Bir membranda taşınım hızı membran kalınlığıyla ters orantılıdır. Ekonomik nedenlerden dolayı yüksek taşınım hızı istendiği için membran mümkün olduğunca ince olmalıdır. Kimyasal ya da elektrokimyasal olarak sentezlenen iletken polimer, membran destek tabakası yüzeyine tutturulup kompozit membranlar hazırlanmaktadır. Çoğunlukla polimer çözeltisinin cam tabaka veya sıvı yüzeyi üzerine yayıldıktan sonra çözücünün buharlaştırılmasıyla kompozit membranlar elde edilirler.

1.6.1. Membran Karakterizasyonu

Membranların birbirleriyle karşılaştırılabilmesi ve verilen bir çözüne göstereceği tutma davranışını belirlemeye yarayacak bazı parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreler aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1.6.2. Geçirgenlik

Membranların geçirgenlikleri ayırma tekniğine göre farklılık gösterir. Çözücü ve belli büyüklükteki çözünen türler, basınç farkı altında membranlardan geçirilirler.

Proseslerde tutulan parçacıklar küçük makro moleküllerden (MA:500) 0,2 µm çapındaki koloidal parçacıklara kadar uzanır. Mikroskobik seviyede gerçek ayırma molekülleri şekil ve büyüklüklerine göre birbirinden ayrıldığı bir eleme mekanizması gibi düşünülebilir. Çözücü ve çözünen geçişi için ayrı ayrı inceleme yapmak yararlıdır. Membranların sıvı geçirgenliği sürücü kuvvetlerle orantılıdır. Membranların organik çözücülere dayanıklı olmalarının elde edilmesi ile susuz ortamlarda çalışmak mümkündür.

İlaç salımında, membran materyalinden ilacın geçirgenliği Crank [73] tarafından öne sürülen eşitlikle bulunabilir.

İlacın salımında kararlı halde madde transferi;

$$M_t = \frac{ADC_0}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right)$$

eşitliği ile verilir.

M_t = t zamanında aktarılan madde miktarı (g)

C_0 = Besleme tarafındaki ilaç derişimi (mol/cm³)

D = Difüzyon sabiti (cm²/s)

A = Membran alanı (cm²)

L = Membran kalınlığı (cm)

$$Q_t = \frac{M_t}{A}$$

ile tanımlanırsa eşitlik aşağıdaki;

$$Q_t = \frac{DC_0}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right)$$

Eğer Q_t 'nin t 'ye karşı grafiği çizilirse, t/Q_t ekseninin ekstrapolasyonla kesim noktasında okunan değer ($L^2/6D$) ifadesini de içerir; bu değer lag time olarak tanımlanır.

Geçirgenlik sabiti difüzyon sabitine bağlıdır ve

$P=K \times D$ şeklinde ifade edilir [74].

Burada K dağılma sabiti olup,

$$K = \frac{C_0}{C_0^D} = \frac{C_1}{C_1^R}$$

C_0^D ve C_1^R besleme, ürün tarafının derişimleridir.

C_0 = Başlangıç derişimi

Eşitlikte yerine konulursa;

$$Q_t = \frac{PC_0^D}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right)$$

Q_t 'nin t 'ye karşı grafiği çizildiğinde eğim $P \cdot C_0^D / L$ değerine eşit olur ve bu eşitlikten $P(\text{cm}^2/\text{s})$ geçirgenlik sabiti bulunur.

1.6.3. Su Absorpsiyonu

Membranların su absorpsiyonu, membran morfolojisine göre değişiklik gösterir. Süngerimsi yapıdaki membranlar parmaklı yapılarına göre, daha fazla su absorplar. Membranda su absorpsiyonu, H_w ile ifade edilir.

$$H_w = \frac{W - W_0}{W_0} \times 100$$

Eşitlikteki;

H_w = Membranın içerdığı % su miktarı

W_0 = Kuru membranın kütlesi

W = Islak membranın kütlesidir.

1.6.4. Gözenek Büyüklüğü Dağılımı

Bir membranın yüzeyindeki gözenek büyüklüğü dağılımının değerlendirilmesi birçok araştırmaya konu olmaktadır. Değişik teknikler arasında en çok kullanılanlardan biri olarak tarama elektron mikroskopundan yararlanmaktadır. Bu mikroskopla alınan yüzey fotoğraflarındaki gözenekler doğrudan sayılabilir.

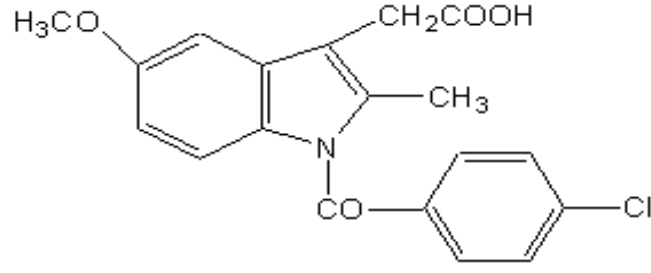
1.6.5. Mekanik Özellikler

Membranlarla genellikle basınç altında çalışıldığından, membranların belli mekanik özelliklere sahip olmaları gerekir. Sistemin üzerine uygulanan sürücü kuvvetlerle uzun süreli direnç gösterecek bir membran bileşimi hazırlamak için uygun polimer çözücü-çöktürücü derişimi seçilir. Membranların mekanik özellikleri çeşitli yönlerde ölçüldüğünde değişmiyorsa izotropik membranlar olarak adlandırılır. Anizotropik membranlarda üretim yöntemine bağlı olarak mekanik özellikler değişir.

1.7. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

1.7.1. İndometasin (IM)

İndometasinin kimyasal adı 1-(p-kloro benzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetik asittir ve yapısı Şekil 1.10'da verilmiştir.



Şekil 1.10. İndometasin görünümü

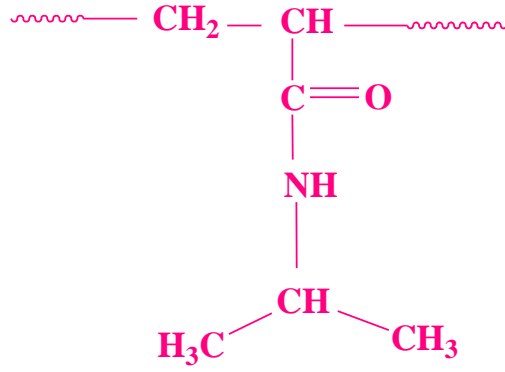
İndometasin açık sarı renkte, kokusuz, kristal halinde bir tozdur. Molekül kütlesi 357 g/mol olup, kristal yapılarının erime noktaları 158-162 °C aralığındadır [75].

İndometasin analjezik ve antipretik özellikleri için kullanılan steroid yapıda olmayan, antiinflamatuvar bir ilaçtır. İndometasin genellikle ağız yoluyla alınarak kullanılır. Sindirim kanalında hızla emilir ve maksimum kan plazması düzeyine 2 saatte ulaşır. Özellikle gastrointestinal kanaldaki bölgesel iritasyon etkileri uzun süreli kullanımını sınırlayan yönüdür [76, 77].

1.7.2. Poli(N-İzopropilakrilamid) Polimerleri

Poli (N-İzopropilakrilamid) (PNIPAAm) polimerleri, son 15 yıldır üzerinde en çok çalışılan sıcaklık duyarlı polimerlerdir. Akıllı molekül olarak adlandırılan moleküller çevreye duyarlı olup, çevreden gelen herhangi bir uyarıya (elektrik, ısı, ışık) karşı tepki gösteren moleküllerdir. Özellikle polimerik yapıdaki doğal ve sentetik büyük moleküllerde bu duyarlılık görülür. Örnek olarak sıcaklık duyarlı, yani termosensitif polimerler bu sınıfın en önemli örnekleridir [18].

NIPAAm olarak kısaltılan N-izopropilakrilamid sıcaklık duyarlı bir polimerdir. Bulanıklaşma noktası (LCST) altında hidrofilik ve suda çözünür, üstünde hidrofobik ve suda çözünmez. Bu LCST 31-32°C'dir. Bu özelliği NIPAAm'a çok üstün özellik kazandırır [58].



Şekil 1.11. Poli (N-izopropilakrilamid)'in yapısı

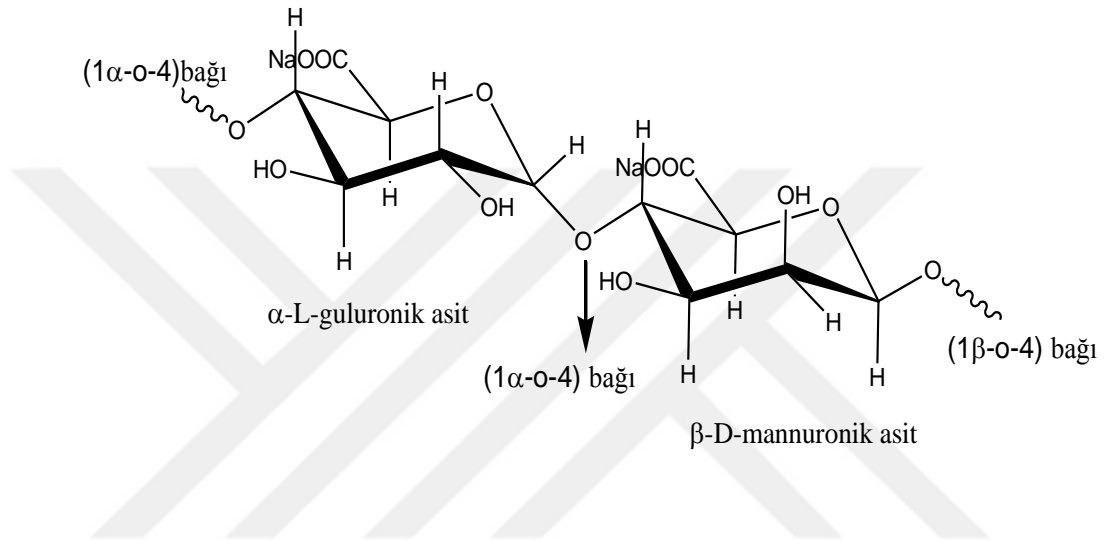
PNIPAAm polimerleri üzerine giderek artan, özellikle 1985'den itibaren tekrar ivme kazanan bir ilgi yoğunlaşması olmuştur [78]. Poli(NIPAAm) üzerine yoğunlaşan ilginin temel nedeni, bu polimerin sulu ortamlarda gösterdiği sıcaklık davranışıdır. Atmosferik şartlarda oda sıcaklığına yakın sıcaklıklarda organik çözücülerde çözünen çoğu polimerin tersine, ısıtılınca çökme davranışı gösteren polimerlerin içinde belki de en popüler olanı NIPAAm'dır. Bu polimerlerin, LCST sıcaklığında, hidrofilik yapıdan hidrofobik yapıya makromoleküler düzeyde geçişi, çok ani ve keskin bir şekilde meydana gelir [18]. PNIPAAm'nın kimyasal yapısı şematik olarak Şekil1.11'de sunulmuştur.

Biyomedikal uygulamalarda, PNIPAAm hidrojelleri çok fazla tercih edilmektedir çünkü suda, 31-34 °C gibi, insan vücuduna yakın bir sıcaklıkta düşük kritik çözelti sıcaklığına (lower critical solution temperature) sahiptir.

PNIPAAm hidrojelleri, LCST altına soğutulduğunda şişerler ve LCST üstüne ısıtıldığında ise çöker eğilimi gösterirler. Son zamanlarda, bu hidrojel, çok fazla dikkat çekerek çeşitli teorileri: ağ yapıların şişmesi, biopolimerlerin katlanması ve katlanmaması (folding and unfolding), yumak-kürecik geçişi vb. açıklayabilmek için bir model sistem olarak gözlemlenmeye başlandı [79, 80].

1.7.3. Sodyum Aljinat (NaAlg)

Aljinat, kahverengi su yosunlarından ekstraksiyonla elde edilen bir polisakkarittir. Aljinat α -L-guluronik asit (G) ve β -D-mannuronik asitin kopolimerinden oluşur. Bloklar değişik boyutlardadır ve hem birbirini izleyen G ve M kısımlarından hem de rastgele bloklardan oluşabilir. Yetiştirme koşullarına, yosunun kaynaklarına bağlı olarak G ve M oranı değişebilmektedir [24].



Şekil 1.12. NaAlg'nin yapısı [24]

Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki Çizelge 1.1'de verilmektedir [81].

Çizelge 1.1. Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi

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

Aljinik asit suda çözünmez, fakat amonyum ve alkali tuzları soğuk suda çözünerek viskoz çözelti oluşturur. Tüm toprak alkali metaller ve 3. grup metaller, suda çözünür aljinat tuzlarının çözeltilerine ilave edildiğinde çökelti oluştururlar [82, 83]. Aljinat çözeltilerinin viskozitesi aljinat molekülünün uzunluğuna, yani monomerlerin sayısına bağlıdır. Uzun moleküller sahip ajinatlar yüksek viskoziteli olma özelliği gösterirler [33]. Soğuk suda çözünerek viskoz yapıya sahip olan aljinat çözeltilerinin akış özellikleri, fiziksel ve kimyasal değişkenlere bağlıdır [82].

1.7.3.1. Sodyum Aljinat'ın Kullanım Alanları

Aljinik asit ve tuzlarının, yiyecek ve içecek endüstrisi, eczacılık sektörü, tıp alanında, tekstil ve kâğıt sanayinde, tarımda ve kozmetik alanında yaygın bir kullanımı vardır [24].

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

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

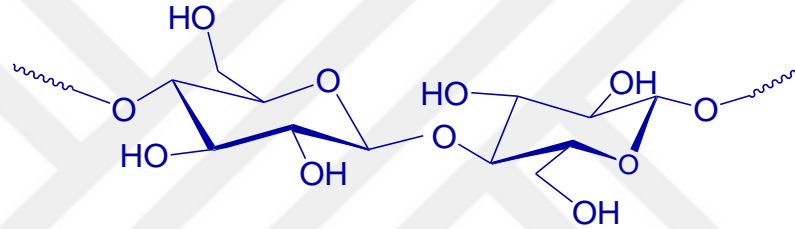
Eczacılıkta kullanılışı: Aljinik asit ve tuzları farmasötik teknoloji alanında oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir.

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

Tekstil ve kâğıt sanayinde kullanılışı: Baskı ve boyamada boyaların akış özelliklerini kontrol etmek için kullanılır [84].

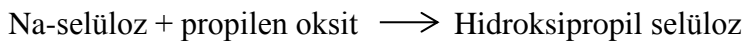
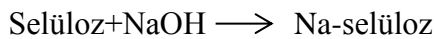
1.7.4. Hidroksipropil selüloz (HPC)

Doğal polimerler, doğada kendiliğinden oluşan polimerlerdir ve insanlar her dönem bu polimerleri değişik alanlarda kullanmışlardır. Çok farklı doğal polimerler vardır. Selüloz doğada en bol bulunan polimerdir. Selüloz bitkilerin temel yapı taşıdır. Odun hamuru, pamuk ve samanın başlıca bileşenidir. Tamamen hidroliz edilirse, glikoz verir. Selülozun molekül kütlesi 300.000 – 500.000 akb arasında olup, bu da 1800 – 3000 glikoz birimine karşılık gelir [85]. İnsan dahil, pek çok hayvan bağıni koparacak enzime sahip değildir. Bu nedenle, selülozu sindiremez. Geviş getiren hayvanlarda ve termitlerde bulunan bazı bakteriler selülozu hidroliz edebilir ve yiyecek olarak kullanılmasını sağlarlar [85]. Şekil 1.13'de selülozun kimyasal yapısı verilmiştir.

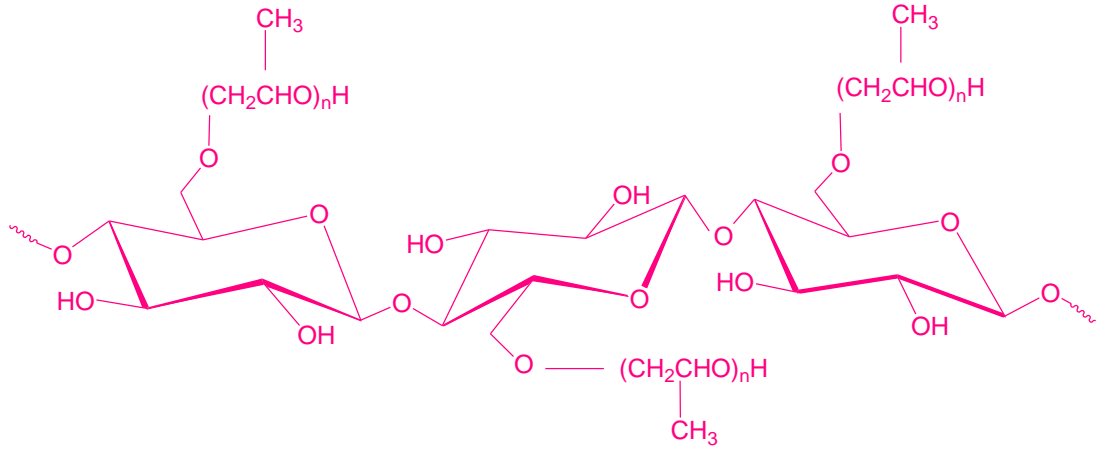


Şekil 1.13. Selülozun kimyasal yapısı

Hidroksipropilselüloz, selülozun suda çözünen kullanışlı eteridir. Hazırlanması;



şeklindedir. Şekil 1.14'de Hidroksipropil selülozun kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 1.14. Hidroksipropil selülozun kimyasal yapısı

Hidroksipropil selüloz (HPC), selüloz türevidir, kaplama, kapsülleme, bağlanma materyalleri, köpük taşıyıcı, korunmuş koloitler ve yiyecek, ilaç, kâğıt, seramikler ve plastik materyaller gibi çoğu materyallerde çöktürücü olarak uygulama alanını bulmaktadır. İlaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

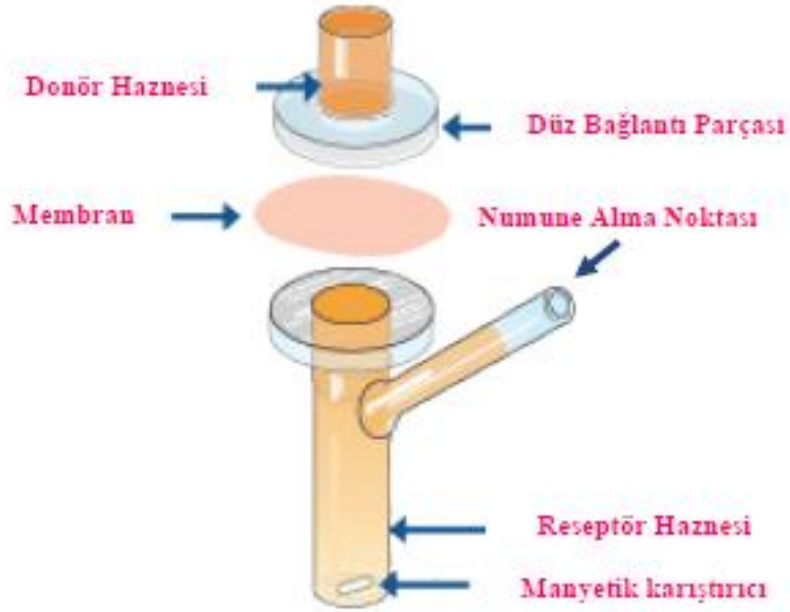
2.1. Kimyasal Maddeler

Sodyum aljinat (%2'lik çözeltisinin, 25°C'deki viskozitesi 3500 cps) ve indometasin, N-izopropilakrilamid, N,N,N',N'-tetrametiletildiamin Sigma firmasından temin edildi. Seryum amonyum nitrat Fluka firmasından temin edildi. Hidroksipropil Selüloz Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

Gluteraldehit ($\text{HOC}(\text{CH}_2)_3\text{COH}$) (%25 (v/v) sulu çözeltisi) azobisizobütironitril, disodyum monohidrojen fosfat (Na_2HPO_4), monosodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4), hidroklorik asit, etanol, metanol, sodyum hidroksit ve aseton Merck A.G. firmasından temin edilmiştir. AIBN asetondan kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır. Diğer bütün kimyasallar alındığı şekliyle kullanılmıştır.

2.2. Deneylerde Kullanılan Aletler ve Düzenekler

Difüzyon Hücresi: Çalışmada Şekil 2.1'de verilen Franz Difüzyon hücresi kullanılmıştır.



Şekil 2.1. Difüzyon hücresi

Mikrodalga Fırın: NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerinin eldesinde, Milestone markalı, Stars model mikrodalga fırın kullanılmıştır.

FTIR spektrofotometresi: NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg/HPC blendinin infrared spektrumları Bruker Vertex 70v marka FTIR spektrometresi kullanılarak Kırıkkale Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.

Element Analizi: Elde edilen NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerinin C-, H-, N- miktarlarının tayini için element analiziElementar vario marka MICRO CUBE cihaz ile Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.

TGA: NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerinin ve NaAlg/HPC blend membranlarının, PNIPAAm homopolimerinin ve NaAlg/HPC blendinin termal dayanıklılığı TA marka TGA Q 500 cihaz ile Kırıkkale Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yaptırılmıştır.

UV spektrofotometresi: İlaç geçiş çalışmasında geçen madde miktarı Pharmacia Biotech Ultrospec 2000 marka UV/ Visible spektrofotometre kullanılarak, ilacın

maksimum absorpsiyon verdiği 265 nm dalga boyundaki absorpsiyon şiddetinden ve kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak hesaplanmıştır. LCST değerlerinin belirlenmesi Perkin Elmer Lambda 35 marka UV spektrofotometresi kullanılarak 191 nm dalga boyundaki absorpsiyon değerlerinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

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

Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC): NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg/HPC blend membranların DSC termogramları TA marka DSC Q 2000 cihazı ile diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak elde edilmiştir.

Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM): NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm ve NaAlg/HPC blend membranların AFM görüntüleri Orta Doğu Teknik Üniversitesi Vecoo Multi Mode V model cihazında çekilmiştir.

Yukarıdaki temel cihazların yanı sıra aşağıda verilen cihazlarda kullanılmıştır;

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

2.2. Yöntem

2.2.1. Mikrodalga Fırında Kopolimer Sentezi

Aşılama işlemi azot gazı atmosferinde, 250 mL'lik üç boyunlu balonda, mikrodalga fırında gerçekleştirilmiştir. Aşılama yüzdesi farklı beş kopolimer elde edildi. İlk aşı için NaAlg çözeltisine gerekli miktarda NIPAAm ilave edildi ve 70 °C'de 30 dakika süreyle 500 Watta azot gazı geçirildi. Daha sonra karışıma başlatıcı olarak AIBN eklendi ve toplam çözelti hacmi 100 mL'ye tamamlandı. Aşılama tepkimesi 1-3 saat süreyle gerçekleştirildi. Farklı aşı verimlerinde NaAlg-g-PNIPAAm aşı kopolimerleri sentezlenmek için seryum amonyum nitrat (CAN) başlatıcısı da kullanıldı. Bu aşılama işleminde karışıma 10 mL saf suda çözülmüş pH'sı HCl ile 6,8'e ayarlanan CAN başlatıcısı ilave edilerek toplam çözelti hacmi saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Aşılama tepkimesi bir saat süreyle gerçekleştirildi. Bir sonraki aşılama işleminde başlatıcı olarak CAN kullanıldı ve başlatıcı hacmi sabit kalmak koşuluyla 0,12 mL hızlandırıcı TEMED ilave edildi.

Başlatıcı ilavesinden sonra bütün aşılar için bir saat süreyle ortamdan sürekli azot gazı ve mikrodalga ışınları geçirilmeye devam edildi. Aşılama sonunda elde edilen kopolimerler soğuk asetonda çöktürüldü. Geri soğutucuda 48 saat metanolle yıkanarak homopolimeri uzaklaştırıldı. Kopolimerler vakum etüvünde 40 °C'de sabit tartıma gelene kadar kurutuldu.

Aşı kopolimerizasyon koşulları; tepkime süresi 1, 2 ve 3 dakika, tepkime sıcaklığı (25, 70 °C), başlatıcı derişimleri $4,2 \times 10^{-3} M$, NIPAAm derişimi 0,2 M ve NaAlg yüzdesi %1'dir. % Aşılama ve % aşılama verimi aşağıdaki eşitlikler yardımıyla hesaplandı. Kopolimerlerdeki NIPAAm miktarı element analizi ile azot miktarı temel alınarak hesaplandı. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimer sentezleme şeması Şekil 2.2'de ve NaAlg-aşı-PNIPAAm yapısı Şekil 2.3'de belirtildi.

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

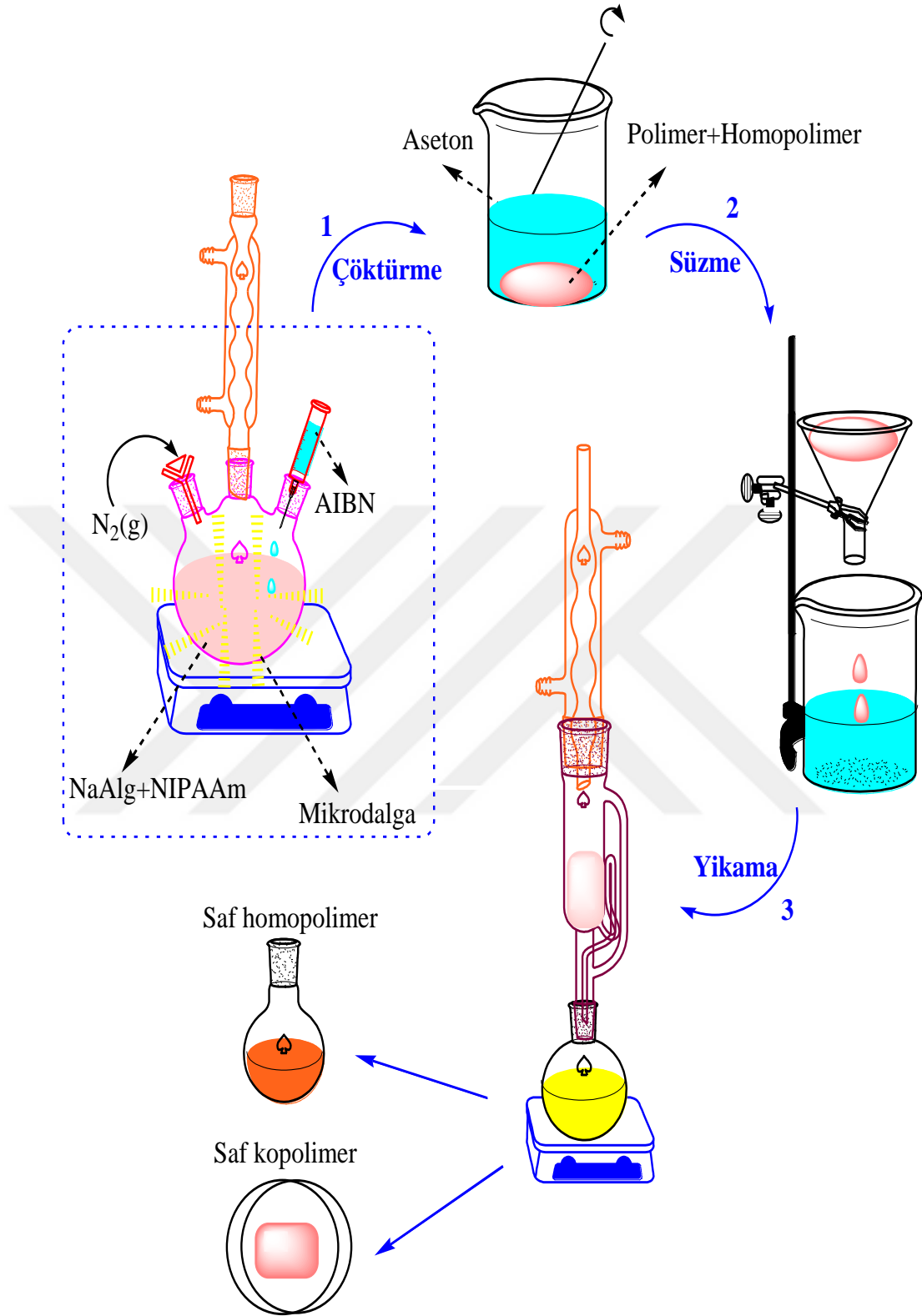
$$\% \text{ Aşılama Verimi} = \frac{(W_2 - W_1)}{(W_2 - W_1) + W_3} \times 100$$

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

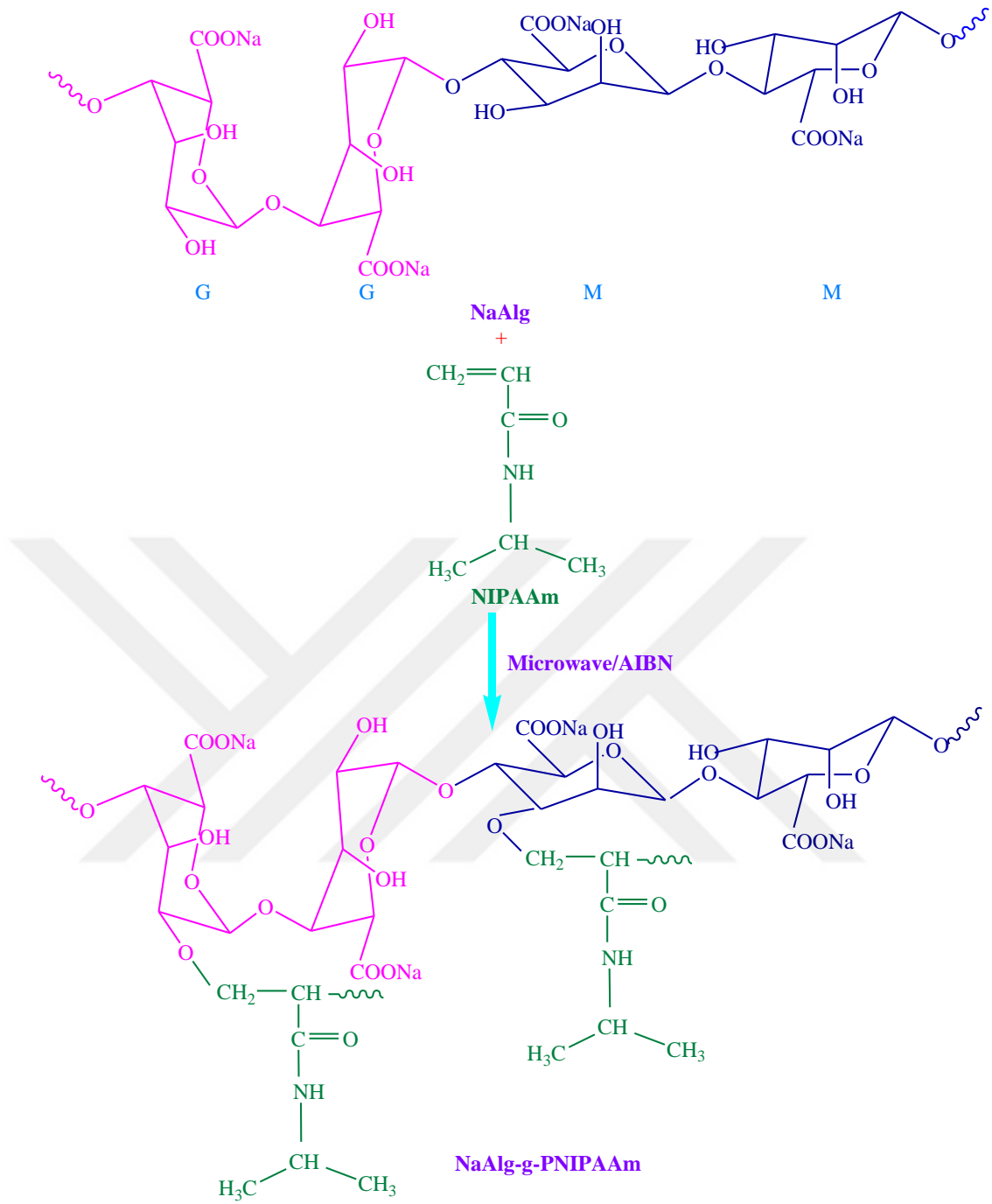
W₁=Başlangıçtaki NaAlg kütlesi (g)

W₂= Aşılanmış NaAlg kütlesi (g)

W₃ = Homopolimer kütlesi (g)



Şekil 2.2. Aşı kopolimer sentezleme işlemi

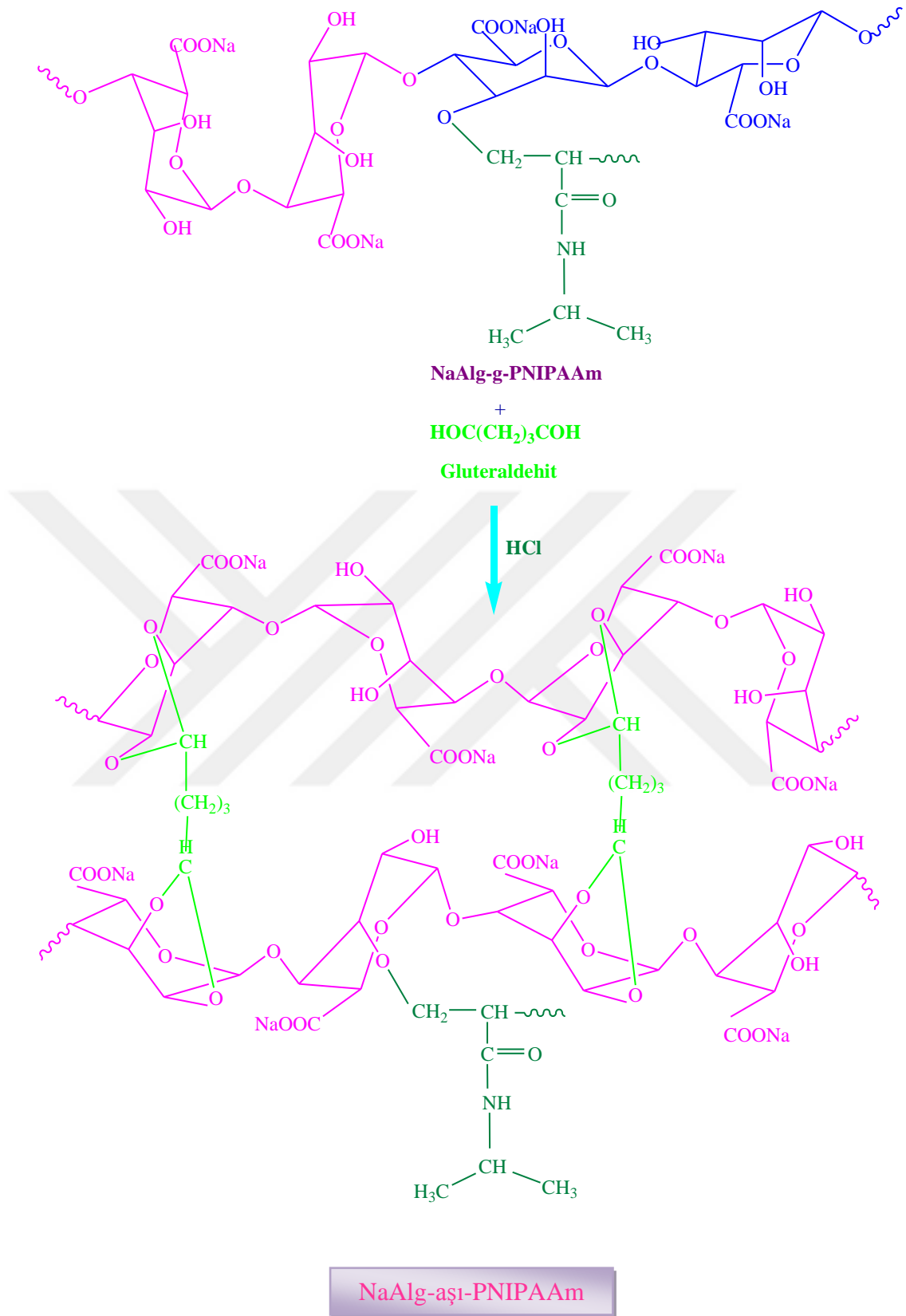


Şekil 2.3. NaAlg-aşı-PNIPAAm sentezi

2.2.2.1. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranlarının Hazırlanması

NaAlg ve sentezlenen aşı kopolimerler çözeltileri saf suda hazırlandı ve petri kaplarına döküldü. Daha sonra tam kuruluğa kadar etüvde 40 °C'de kurutuldu. Oluşan membranlar belirli sürelerde 40 °C'de GA-HCl çözeltisinde bekletilerek çapraz bağlandı. Elde edilen membranlar tampon çözeltisinde bekletilerek ilaç geçişine uygun hale gelmesi sağlandı. Membran kalınlığı 20 µm olarak ölçüldü. NaAlg-aşı-PNIPAAm ile GA arasındaki çapraz bağlanma mekanizması Şekil 2.4'te verilmiştir.





Şekil 2.4. GA ile çapraz bağlanmış NaAlg-aşı-PNIPAAm yapısı

2.2.3. NaAlg/HPC Blend Membranların Hazırlanması

Belirlenen oranlarda hazırlanan blend karışımlar 15 mL olarak petri kaplarına döküldü ve 24 saat 40 °C'de etüvde kurutuldu. Bu süre sonunda membran halini alan polimer karışım 24 saat GA-HCl çözeltisinde bekletilerek çapraz bağlanması sağlandı. Membran kalınlığı 20 µm olarak hesaplandı.

2.2.3.1. Polimer Blendlerinin Hazırlanması

NaAlg ve HPC %2'lik saf su ile çözeltileri hazırlandı ve belirli oranlarda karıştırılarak NaAlg/HPC polimer blend çözeltileri oluşturuldu. Blend oranları NaAlg/HPC = (1/1, 2/1, 3/1, 4/1, 5/1) olarak belirlendi.

2.2.4. Membranların Şişme Derecelerinin Belirlenmesi

Hazırlanan membranlar etüvde 40 °C'de sabit tartıma getirildi. Tartımları alındıktan sonra farklı pH'daki tampon çözeltilerde 24 saat süreyle bekletilerek ıslak tartımları alındı.

$$\% \text{ Şişme Derecesi} = \frac{W - W_0}{W_0} \times 100$$

W: Şişmiş membran kütlesi

W₀: Kuru membran kütlesi

% Şişme miktarı çalışmaları her bir formülasyondaki membranlar için üçer defa tekrarlanarak % şişme miktarları standart sapmaları ile birlikte hesaplanmıştır.

2.2.5. Membranların *In vitro* İlaç Geçişinde Kullanılması

Geçiş deneyleri için hazırlanan membranlar difüzyon hücrelerine yerleştirildi. Üst bölmeye çalışılan pH'da hazırlanan indometasin çözeltisi konuldu. Alt bölmeye çalışılacak pH'daki tampon çözelti konularak geçişler sabit sıcaklıkta (25, 32, 37, 39 °C'de) gerçekleştirildi. Belirli zaman aralıklarıyla örnekleme yapıldıktan sonra örnek hacmine eşit hacimde tampon çözelti alt bölmeye ilave edilerek hacim sabit tutuldu. Alınan örneklerin analizleri 265 nm'de UV spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmamızın birinci aşamasında N-izopropilakrilamid sodyum aljinat üzerine çeşitli başlatıcılar (CAN, AIBN) ve hızlandırıcı olarak TEMED kullanılarak mikrodalga fırında aşılama yapılmıştır ve farklı aşı yüzdesine sahip kopolimerler elde edilmiştir. Bu kopolimerler Element analizi, FTIR, DSC, TGA ve LCST ile karakterize edilmiştir. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerden membranları elde edilip transdermal uygulama için farklı koşullarda indometasin geçiş özellikleri incelenmiştir. Hazırlanan membranların FTIR, DSC ve SEM ile yapıları aydınlatılmıştır.

Çalışmamızın ikinci aşamasında, NaAlg ve HPC polimer çözeltileri karıştırılarak blend membranları oluşturulmuştur. Blend membran oranları NaAlg/HPC = (1/1, 2/1, 3/1, 4/1, 5/1) olarak belirlenmiştir. Blend membranlardan benzer şekilde indometasin geçişleri çeşitli koşullarda incelenmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir.

3.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm Kopolimer ve Membranın Karakterizasyonu

3.1.1. Element Analizi

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

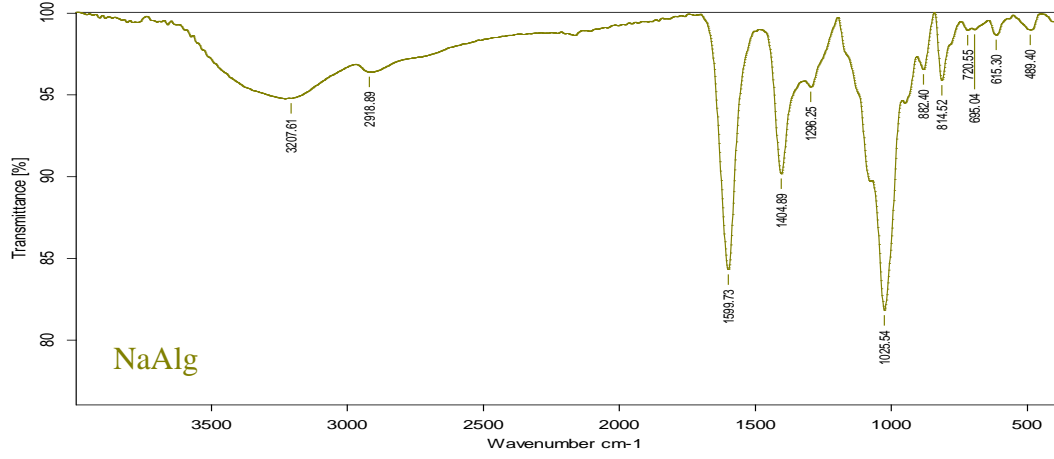
Çizelge 3.1. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimerlerin element analizi sonuçları

Polimer	Süre (saat)	Başlatıcı ve Hızlandırıcı	Aşılama Yüzdesi (%)	Aşılama verimi (%)	%N
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁	1	AIBN	35,68	48,65	4,42
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₂	2	AIBN	41,41	63,54	5,13
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃	3	AIBN	48,19	71,98	5,97
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₄	1	CAN	6,37	8,52	0,78
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₅	1	CAN TEMED	23,16	32,54	2,86

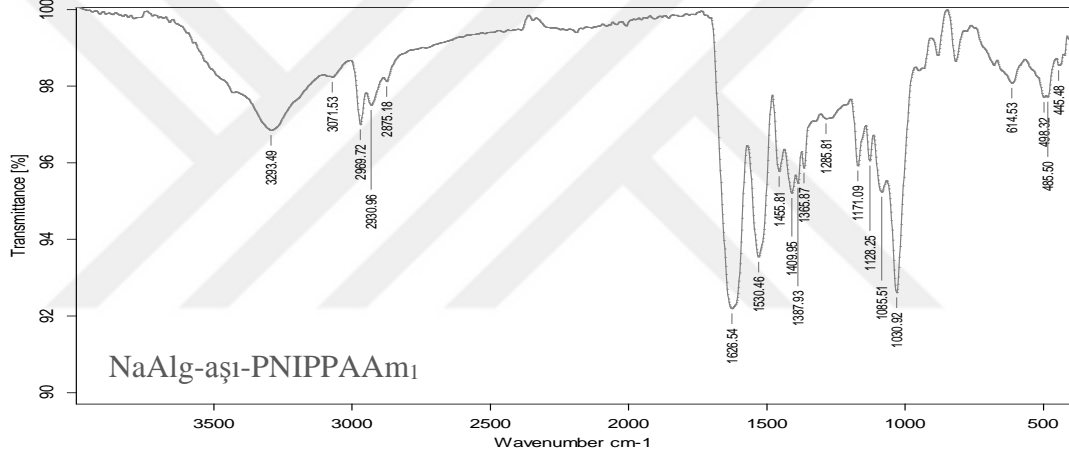
NaAlg'ye aşılama yüzdesi kullanılan başlatıcılar ve hızlandırıcı miktarının değişmesi ile farklılık göstermiştir. NaAlg'ye aşılama yüzdesi hızlandırıcı ilavesi ile artmasıyla değişmiştir. AIBN kullanıldığında daha yüksek aşılama yüzdesi elde edilmiştir. Sürenin etkisi incelendiğinde aşılama süresi 1saatten, 2 saate çıkarıldığı zaman aşılama yüzdesi % 35,68'den % 41,41'e çıkmıştır, aynı işlem 3 saat süreyle yapılması sonucu aşılama yüzdesi % 48,19 olarak kaydedilmiştir. Aşılama süresinin artmasıyla aşılama yüzdesini artmıştır. Aşı kopolimerlerin element analizleri ile kütle artışı birbiriyle uyumlu sonuçlanmıştır.

3.1.2. NaAlg, PNIPAAm ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ Kopolimer ve Membran FTIR Analizi

Sodyum aljinat ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ kopolimerinin FTIR spektrumu Şekil 3.1 ve 3.2'de verilmiştir. Sodyum aljinata ait FTIR spektrumu incelendiğinde, 3207 cm⁻¹'de gözlenen geniş bandın (OH) gerilmesine, 1599 ve 1404 cm⁻¹'deki keskin ve siddetli bantların karbonil (C=O) grubuna ait asimetric ve simetric gerilmelere, 1296 cm⁻¹'deki bandın (OH) eğilmesine, 1025 cm⁻¹'de gözlenen bandın C-O gerilmesine ait olduğu belirlenmiştir. Hua ve arkadaşları benzer şekilde sodyum aljinatın FTIR spektrumunu incelemişler ve benzer gerilmeleri rapor etmişlerdir [86]. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlanmıştır [87, 88, 89].



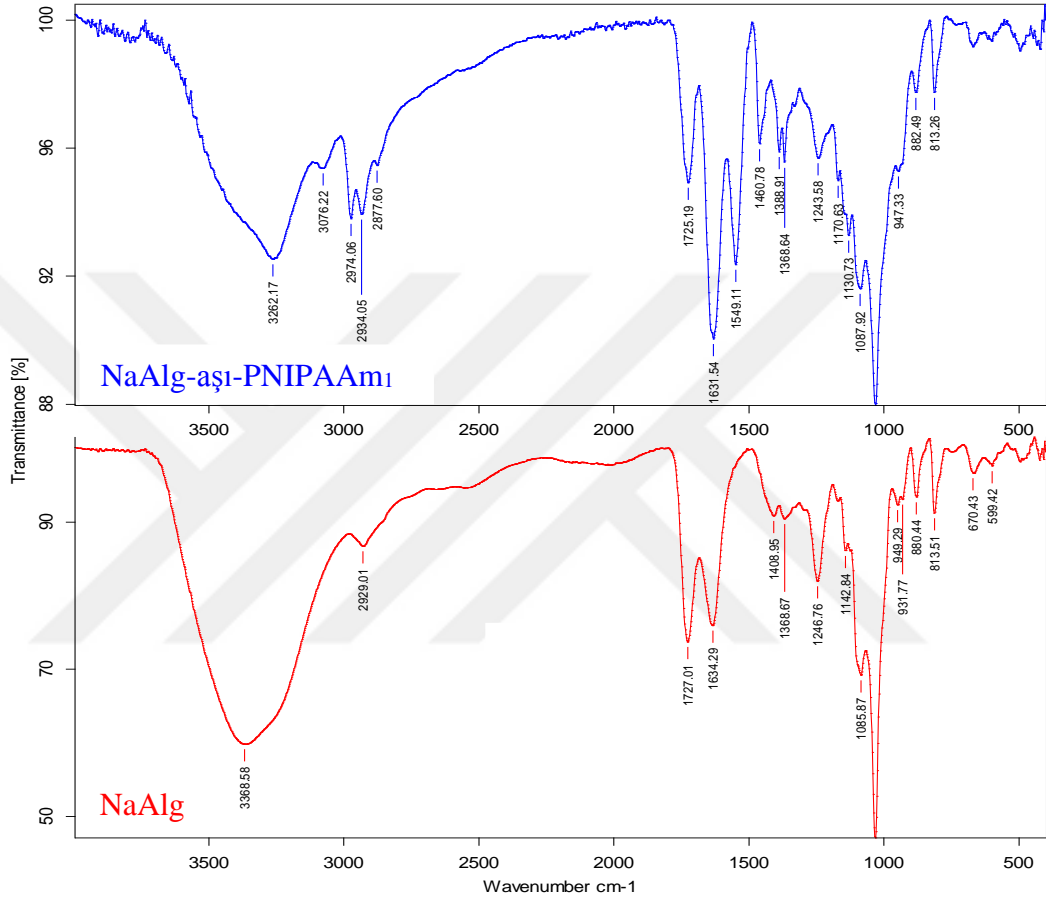
Şekil 3.1. NaAlg'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.2. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ kopolimerinin FTIR spektrumu

NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ kopolimerinin FTIR spektrumu incelendiğinde 3293 cm^{-1} 'de gözlenen bantların N-H ve O-H gerilmesine, 2875 , 2930 ve 2969 cm^{-1} 'de gözlenen bandın alifatik $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 'deki $-\text{CH}$ gerilmesine, 1631 cm^{-1} 'deki bandın $-\text{N}$ 'e bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan $\text{C}=\text{O}$ gerilmesine (birinci amid bandı) ve 1549 cm^{-1} 'deki bandın ise C-N (ikinci amid bandı) gerilmesine, 1388 ve 1368 cm^{-1} 'de gözlenen bantların izopropil grubuna ait C-H karşılık geldiğini saptamışlardır. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ kopolimerinde aşılamanın tam olarak gerçekleştiğini göstermektedir. N-izopropilakrilamid gruplarının yapıya girdiği ve aşılamanın gerçekleştiği doğrulanmıştır.

Glutaraldehyt ile çapraz bağlanmış Sodyum aljinat ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranların FTIR spektrumu Şekil 3.3'de sunulmuştur. NaAlg ve kopolimerde görülen gerilme bantları membran spektrumunda da görülmüştür. Ayrıca çapraz bağlanmadan dolayı NaAlg ve aşı membran için 1725 ve 1727 cm⁻¹'de ester karbonili olduğu düşünülen 2 yeni pik çıkmıştır.



Şekil 3.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membran FTIR spektrumları

3.1.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların DSC Analizi

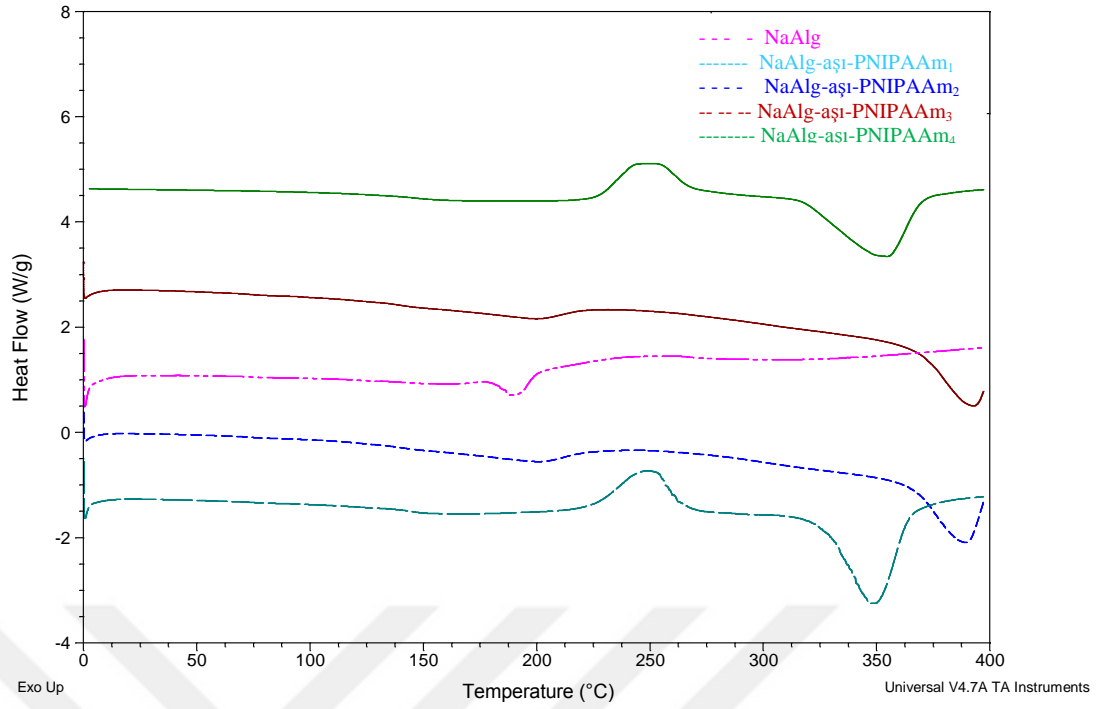
DSC analizleri aşı kopolimerlerin termal davranışını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm₁, NaAlg-g-PIPAAm₄ ve NaAlg-g-PIPAAm₅ kopolimer membranlarının termogramları Şekil 3.4'de sunulmuştur. DSC termogramında genel olarak 325-375 °C aralığında bir endoterm pik ve yaklaşık 225-275 °C aralığında bir ekzoterm pik gözlenmiştir. Çizelge 3.2'de aşı membranların T_g

değerleri verilmiştir. DSC diyagramlarından NaAlg'nin T_g değeri 136,45 °C olarak bulunmuştur. Aşı kopolimerin T_g değerinin NaAlg'den genel olarak yüksek olması, aşılama sonucunda amorf bölgelerdeki serbest hacmin azalmasına bağlanabilir. NaAlg-aşı-PNIPAAm'ın membranlarının T_g değeri yaptığımız aşılarda 140,20 ile 147,31 °C arasında değişmektedir. Literatürde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hau-Feng ve arkadaşları PNIPAAm'ın T_g değerini 137°C, Geta David ve arkadaşları 130°C olarak bulmuşlardır [58, 90, 91].

Çapraz bağlı NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm membranın DSC termogramları karşılaştırıldığında 350 °C'da PNIPAAm birimlerine ait olan endoterm bozunma piki görülmektedir.

Çizelge 3.2. Aşılama yüzdelerine göre T_g değerleri

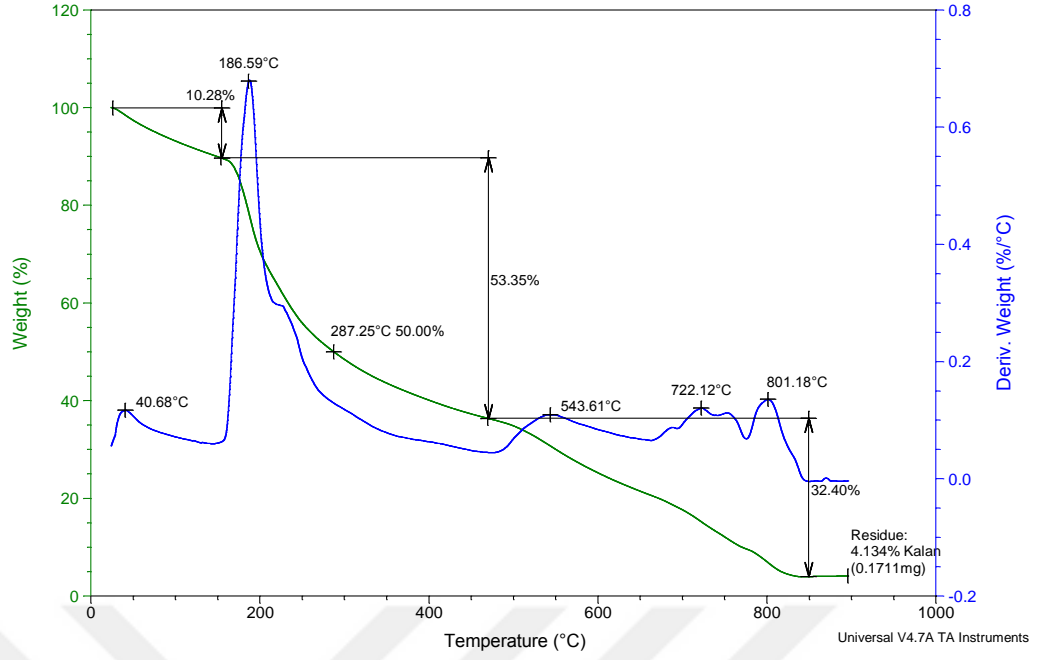
Kopolimer	T_g(°C)
NaAlg	136,45
NaAlg-aşı-PIPAAm ₁	147,31
NaAlg-aşı-PIPAAm ₂	140,20
NaAlg-aşı-PIPAAm ₃	145,83
NaAlg-aşı-PIPAAm ₄	146,48
NaAlg-aşı-PIPAAm ₅	145,00



Şekil 3.4. NaAlg ve farklı aşı verimindeki membranların DSC termogramları

3.1.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranlarının Termal Analizi (TGA)

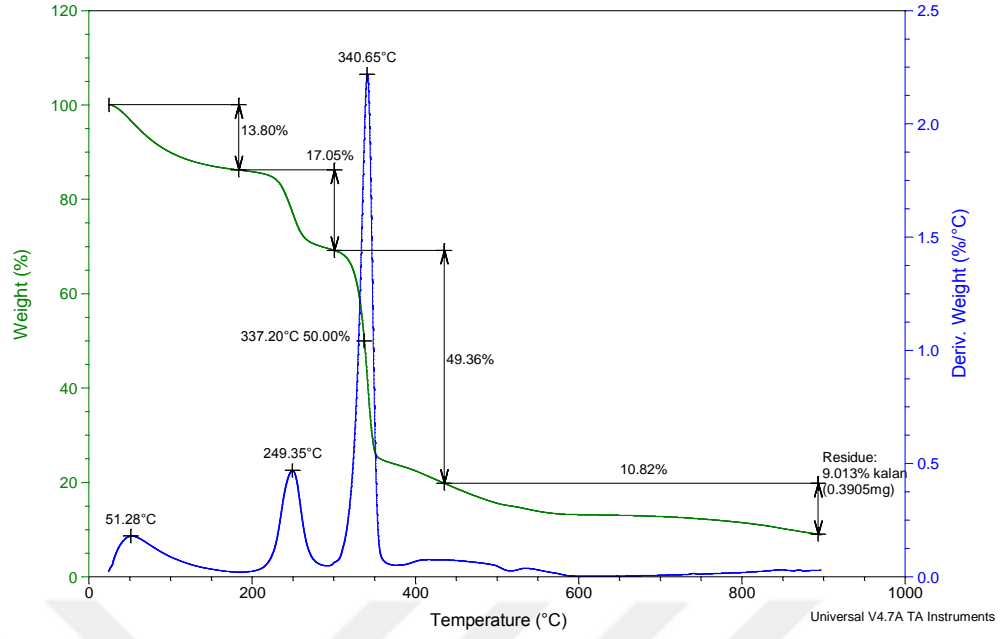
NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm membranlarının termal özellikleri TGA ile incelenmiştir. TGA termogramları Şekil 3.5, 3.6 ve 3.7'de verilmiştir. TGA eğrileri ile membran yapısı içerisinde bulunması muhtemel yapıların hangi sıcaklıklarda ayrıldıkları ve bozunmasına etkileri araştırılmıştır.



Şekil 3.5. NaAlg membranının TGA termogramı

NaAlg'nin TGA termogramında üç aşamada ısıl bozunmaya uğradığı görülmektedir. 0-150 °C sıcaklık aralığında % 10,28 kütle kaybına neden olan bozunmanın polimer içerisindeki suyun uzaklaşması olduğu düşünülmektedir. 150-450 °C sıcaklık aralığında 186,59 °C'de maksimum bozunma ile % 53,35 kütle kaybı gözlenmiştir. Bu NaAlg yapısındaki mannuronik ve guluronik asit degradasyonuna atfedilmiştir. 450-850 °C sıcaklık aralığında % 32,40 kütle kaybı görülmektedir. NaAlg'nin maksimum % 50 kütle kaybını yaşadığı sıcaklığı 287,25 °C olarak bulunmuştur.

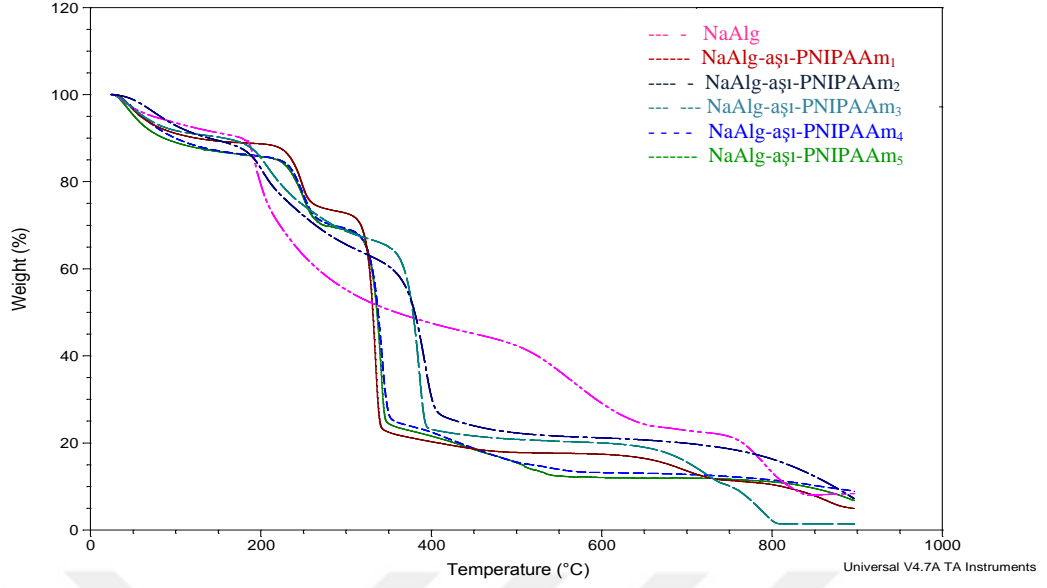
Aşı membranların TGA termogramı incelendiğinde NaAlg membrana göre farklı olduğu görülmektedir. NaAlg-aşı-PNIPAAm₄ kopolimerinin TGA termogramı dört basamaklı bozunma davranışı göstermektedir. 0-200 °C aralığında 51,28 °C'deki maksimum bozunma suyun yapıdan uzaklaşması olarak düşünülmektedir ve % 13,80 kütle kaybı olduğu kaydedilmiştir. 200-280 °C aralığındaki 249,35 °C'deki maksimum bozunma aljinat yapısının su, CO₂ ve CH₄ oluşumu ile ayrışmasına bağlanabilir. 280-400°C aralığındaki 337,20 °C'deki maksimum bozunma hızlı kütle kaybı PNIPAAm zincirlerinin bozunmasına atfedilebilir. NaAlg-aşı-PNIPAAm'ın % 50 kütle kaybının olduğu sıcaklık 337,20 °C'dir.



Şekil 3.6. NaAlg-aşı-PNIPAAm₄ membran TGA termogram

Hou-Feng ve arkadaşları PNIPAAm'ın ısıl bozunmasını incelemişler ve 25-150 °C arasındaki birinci basamağı suya, 360-420 °C arasındaki ikinci basamağı PNIPAAm'ın bozunmasına atfetmişlerdir [91]. Benzer sonuçlar literatürde bildirilmiştir [92, 93].

.% 50 kütle kaybının olduğu sıcaklık NaAlg-aşı-PNIPAAm membranında 337,20 °C iken NaAlg membranda 287,25 °C olarak tespit edilmiştir. Bu PNIPAAm'ın aşılmasıyla membranın dayanıklılığın arttığını göstermektedir. Zhang ve arkadaşları karboksimetil kitosan üzerine PNIPAAm aşılamış ve termal dayanıklılığının arttığını rapor etmişlerdir [94]. NaAlg ve farklı aşı verimindeki NaAlg-aşı-PNIPAAm membranların karşılaştırmalı olarak membranların TGA termogramları Şekil 3.7'de sunulmuştur.



Şekil 3.7. NaAlg ve farklı aşı membranların TGA termogramı

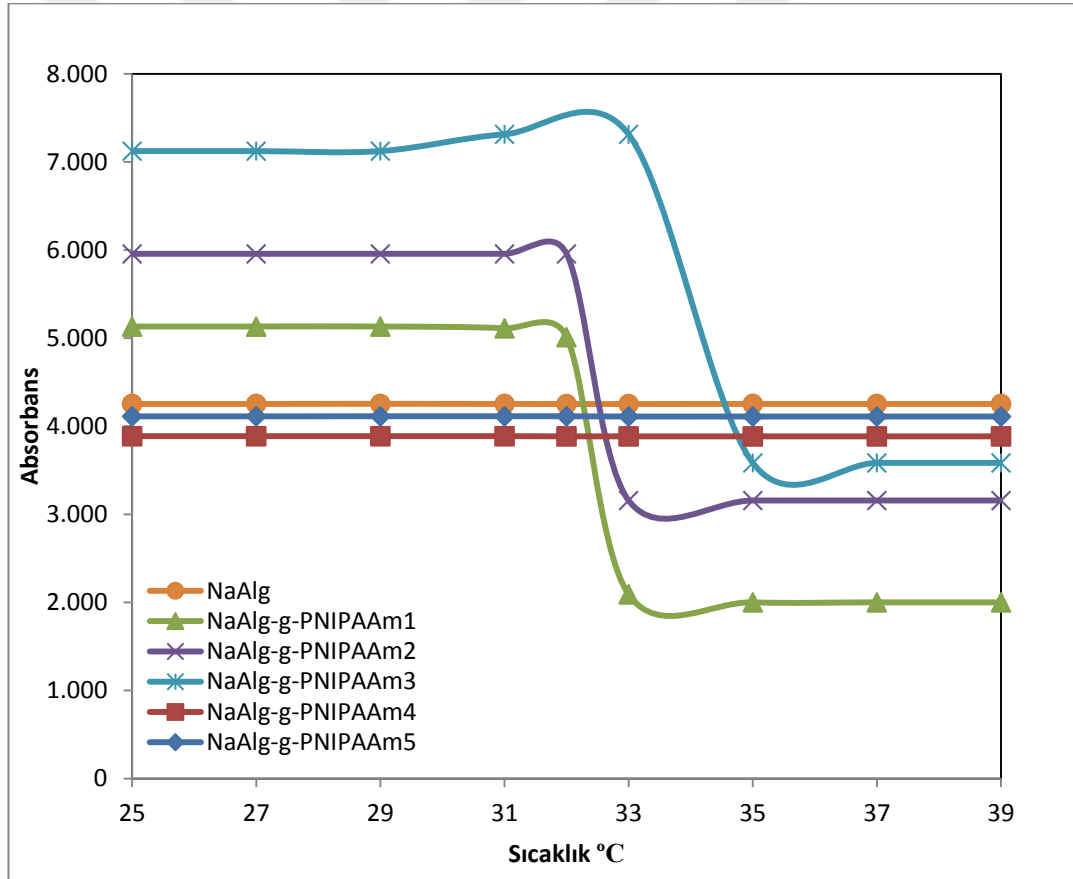
3.1.5. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların LCST Analizi

Sıcaklığa duyarlı polimerlerin hacimsel faz geçişinin gerçekleştiği sıcaklık, hacimsel faz geçişi sıcaklığı “volume phase transition temperature” (VPTT) veya alt kritik çözelti sıcaklığı “lower critical solution temperature” (LCST) olarak adlandırılmaktadır. NaAlg'ye aşıladığımız PNIPAAm polimeri 32 °C'de LCST değerine sahip olan önemli bir polimerdir. PNIPAAm hidrojelleri sıvı ortamında yüksek sıcaklıkta büzülür düşük sıcaklıkta şişerek hacim faz geçişi davranışı gösterir [58, 95].

PNIPAAm'ın düşük sıcaklıkta şişmesi ve yüksek sıcaklıkta büzülmesinin nedeni Van der Waals etkileşimlerinin sebep olduğu faz geçişi olmayıp, PNIPAAm ve su arasındaki hidrofobik etkileşimdir. PNIPAAm ve benzeri polimerlerin suda şişmesinin nedeni su ile yaptıkları hidrojen bağlarıdır. Su molekülleri şişmiş polimerdeki polar olmayan merkezlerle hidrojen bağları oluşturamayıp yeni bir düzen oluşturmak zorunda kalırlar. Hidrofobik etki olarak da adlandırılan bu ikinci oluşum karışma ile birlikte entropinin azalmasıyla ($-\Delta S$) sonuçlanır. Sıcaklığın yükselmesiyle, polimerin polar grupları ile su molekülleri arasında ekzotermik hidrojen bağları

oluşumundan daha baskın olan entropi, büzülme için itici güç olur. Serbest enerji teriminin (ΔG), pozitif olması sonucu “lower critical solution temperature” (LCST) üzerindeki sıcaklıklarda polimer-su etkileşimlerinin yerini, polimer-polimer ve su-su etkileşimlerinin alması sonucu büzülme gerçekleşir [18, 95].

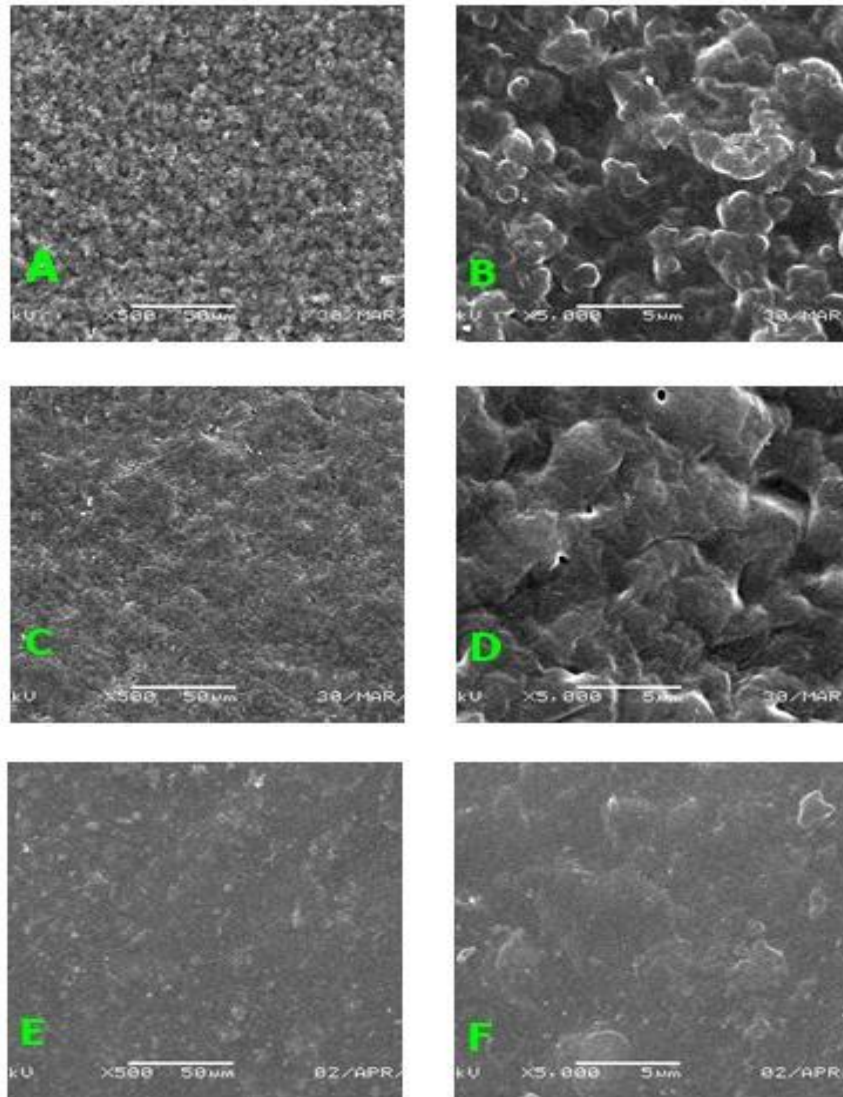
Tüm bu açıklamalarla ilişkili olarak NaAlg ve aşı kopolimer çözeltilerinin sıcaklıkla absorban değişimleri incelenmiş ve Şekil 3.8'de sunulmuştur. Şekilden NaAlg ve düşük aşı verimli kopolimerlerin absorbanlarının sıcaklıkla değişmediği bununla birlikte yüksek aşı verimli kopolimerlerin absorbanlarının ani olarak 32 °C'den sonra azalmaya başladığı görülmektedir. Bu kopolimerlerin LCST değerleri 32 °C olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.8. NaAlg ve aşı kopolimerlerinin faz geçiş diyagramı

3.1.6. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların SEM Analizi

Çapraz bağlı membranların yüzey morfolojileri SEM ile incelenmiş ve Şekil 3.9'da verilmiştir. Çapraz bağlı NaAlg ve aşı membran karşılaştırıldığında NaAlg membranın yüzeyinin daha sıkı olduğu görülmektedir. Aşı membranın çapraz bağlanması ile ayrıca yüzeyinin pürüzlülüğünün azaldığı görülmektedir.

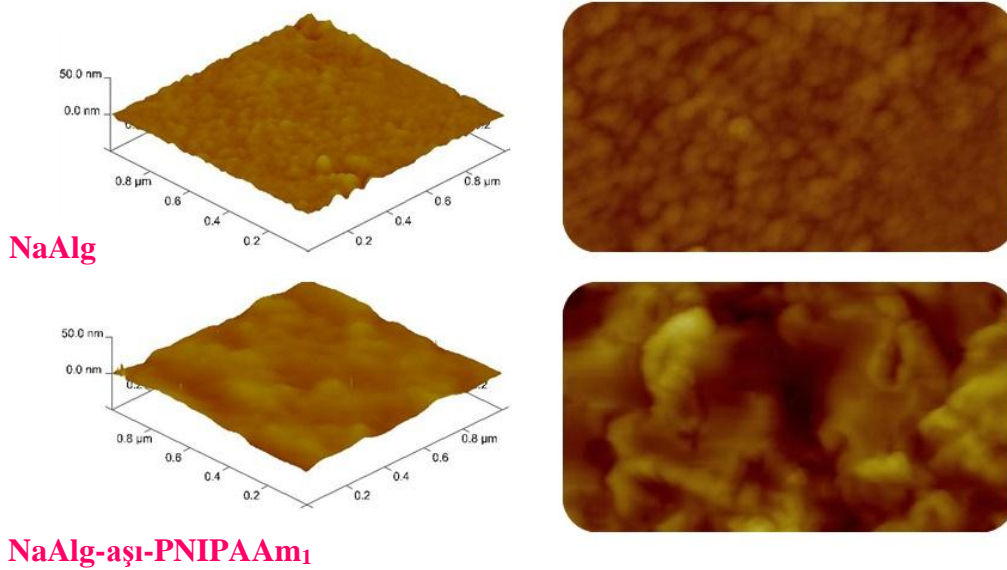


Şekil 3.9. Çapraz bağlanmamış NaAlg-aşı-PNIPAAm membran (a) 500, (b) 5000 büyütme, Çapraz bağlanmış NaAlg-aşı-PNIPAAm membran (c) 500, (d) 5000 büyütme, NaAlg membran (e) 500, (f) 5000 büyütme SEM görüntüleri

Çapraz bağlanmış ve çapraz bağlanmamış iki aşı membranının SEM fotoğrafları karşılaştırıldığında çapraz bağlanmış aşı membran yüzeyinin daha sıkı hale geldiği görülmektedir (a,b ve a,c). Şanlı ve arkadaşları Polivinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-aşı-polivinil alkol/sodyum aljinat kürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımını çalışmış ve çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla yüzeydeki porların azaldığını yüzey sıklığının benzer şekilde arttığını rapor etmişlerdir [3]. Literatürde benzer çalışmalara rastlanmaktadır [96].

3.1.7. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranların AFM Analizi

AFM yöntemi makroskobik ve morfolojik özelliklerin belirlenmesinde kullanılan önemli yöntemlerden birisidir. AFM, polimerlerin geniş yapısını, yüksek ayrıcalıkta yüzey topografisini ve her bir molekülün doğrudan tek tek görüntüsünü verebilmektedir. Bu nedenle de AFM ile polimerlerin dallanışı, polimerlerde oluşan tepelik yüksekliği ve boyutu, moleküller arası ve içi etkileşimi moleküler karakteristiklerini gözlemek mümkün olmaktadır [97]. Çapraz bağlı NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAmı membranlara ait yüzeylerin 2 ve 3 boyutlu yüzey morfolojisi AFM sistemi kullanılarak incelenmiştir.



Şekil 3.10. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membran AFM görüntüsü

NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm membranları AFM yöntemi kullanılarak 2 boyutlu ve 3 boyutlu yüzey morfolojileri Şekil 3.10'de gösterilmiştir. Çapraz bağlanmış saf NaAlg membran yüzeyi için yüzey pürüzlülüğü (Root Mean Square [RMS]) değeri $1 \mu\text{m}^2$ genişliğindeki alanda 1,11 nm ölçülmüş, homojen bir yüzey yapısının olduğu ve mikroskobik faz ayrışması gözlenmemiştir. Saf NaAlg membran 2 boyutlu yüzey morfolojisinde açık renkli bölgeler yüzeyler üzerinde oluşan tepecikleri ifade etmektedir. NaAlg-aşı-PNIPAAm membran yüzeyi için yüzey pürüzlülüğü (Root Mean Square [RMS]) değeri $1 \mu\text{m}^2$ genişliğindeki alanda 1,48 nm olarak ölçülmüştür. Homojen bir yüzey olmadığı ve mikroskobik faz ayrımı gözlenmiştir. NaAlg-aşı-PNIPAAm membranın 2 boyutlu yüzey morfolojisinde açık renkli bölgeler yüzeyler üzerinde oluşan tepecikleri ifade etmektedir. PNIPAAm zincirleri başka bir PNIPAAm zinciri ile üstüste gelerek parlak nokta şeklinde gözlenen tepecikler oluşturduğu belirlenmiştir.

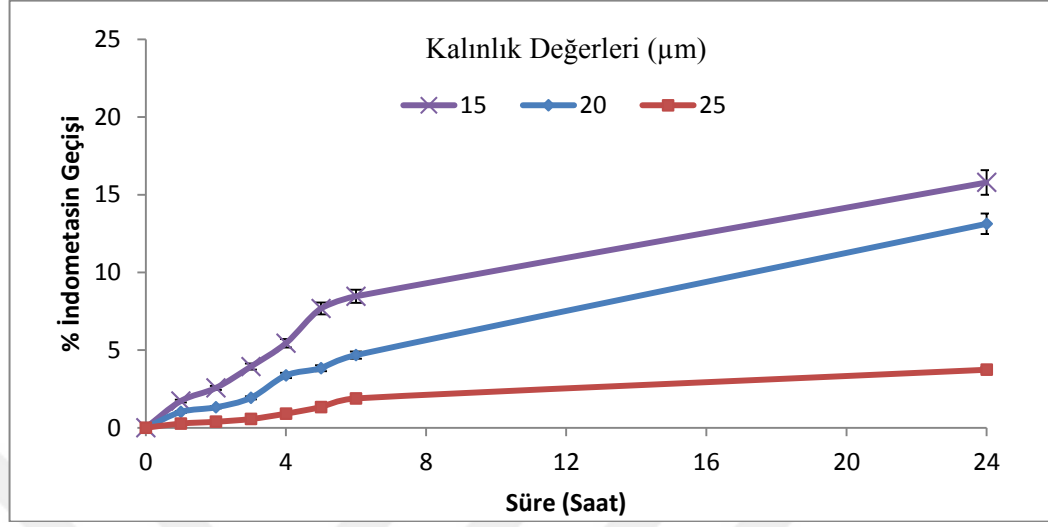
3.2. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membrandan İndometasin Geçiş Çalışmaları

3.2.1. NaAlg Membranda Kalınlığın İndometasin Geçişine Etkisi

İndometasin geçişinde kullanılacak membranların kalınlığının belirlenmesi amacıyla 15, 20 ve 25 μm kalınlığındaki NaAlg membranlar hazırlandı ve pH 7,4 $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ tamponlu ortamda $32\pm 1^\circ\text{C}$ 'da geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.11'de verilmiştir.

15 μm kalınlığındaki NaAlg membrandan indometasin geçişi % 15,78, 20 μm kalınlığındaki NaAlg membrandan indometasin geçişi % 13,12 ve 25 μm kalınlığındaki membrandan indometasin geçişi % 3,73 olarak bulunmuştur. Membran kalınlığı arttıkça ilaç salımının azaldığı görülmüştür. Bu durum Fick yasasına göre madde geçişi ile membran kalınlığı ters orantılı olduğundan, membran kalınlığı arttırıldıkça geçen madde miktarının azalmıştır. En yüksek ilaç geçişi 15 μm kalınlığındaki membrandan elde edilmiştir ancak çalışmanın kolaylığı için membran

kalınlığı 20 µm olarak belirlenmiştir. İndometasin geçiş değerleri, membranların geçirgenlik ve difüzyon değerleri Çizelge 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.11. NaAlg membranda indometasin geçişine kalınlık etkisi (Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi= 5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.3. Farklı kalınlıklardaki NaAlg membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

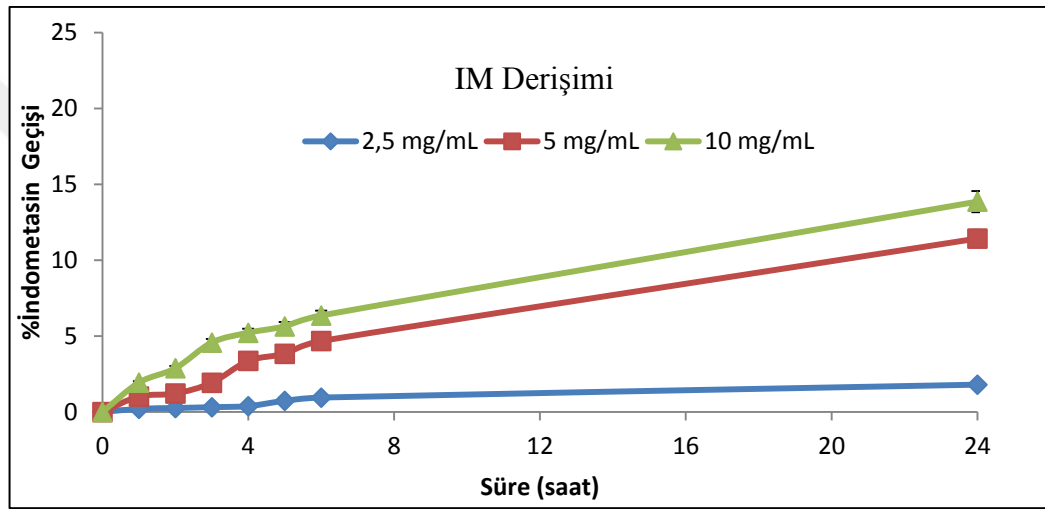
Membran Kalınlığı(µm)	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
15	15,78	1,99	1,80
20	13,12	1,01	0,96
25	3,73	0,42	0,40

3.2.2. NaAlg Membranda İndometasin Derişimi Etkisi

20 µm kalınlığındaki NaAlg membranlar kullanılarak uygun indometasin derişiminin belirlenmesi amacıyla 2,5, 5 ve 10 mg/mL olmak üzere 3 farklı ilaç derişimi hazırlandı

ve pH 7,4 tamponlu ortamda $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'da geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.12'de verilmiştir.

NaAlg membranının 2,5 mg/mL indometasinerişimindeki geçişi % 1,77, 5 mg/mL indometasin derişimindeki geçişi % 11,43 ve 10 mg/mL indometasin derişimindeki geçişi % 13,86 olarak belirlenmiştir. Üst bölmedeki indometasin derişimi arttıkça membran ile temas eden ve sorbe olan ilaç miktarı artacağı için ilaç geçiş oranının arttığı gözlenmiştir. Çizelge 3.4'de İndometasin 24.saate salınan ilaç miktarı membranların geçirgenlik ve difüzyon değerleri detaylı olarak verilmiştir.



Şekil 3.12. NaAlg membranda ilaç derişiminin IM geçişine etkisi (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 μm , çalışma sıcaklığı= $32\pm 1^{\circ}\text{C}$)

Çizelge 3.4. Farklı ilaç derişimindeki NaAlg membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

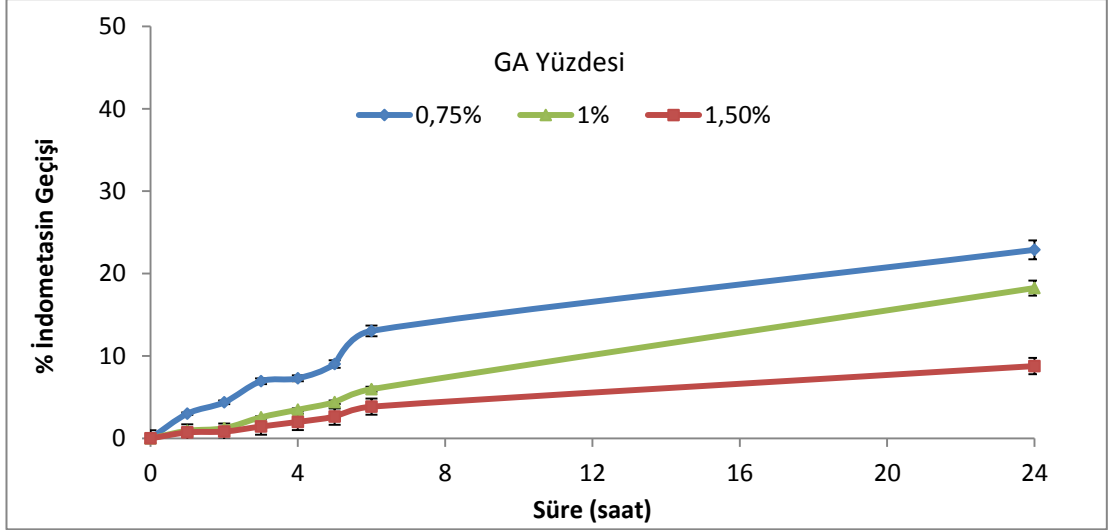
İlaç Derişimi (mg/mL)	% IM	Geçirgenlik ($P \times 10^4$)(cm^2/sa)	Difüzyon ($D \times 10^5$)(cm^2/sa)
2,5	1,79	0,17	0,16
5	11,43	1,01	0,96
10	13,86	1,53	1,44

3.2.3. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin İndometasinGeçişine Etkisi

İndometasin geçişine çapraz bağlayıcı derişiminin etkisini incelemek için NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranlarının çapraz bağlayıcı gluteraldehit (GA) derişim yüzdesi % 0,75, % 1, % 1,5 olarak değiştirilmiş ve elde edilen Sonuçlar Şekil 3.13'de sunulmuştur.

NaAlg-aşı-PNIPAAm₁membranlar farklı derişimlerde GA-HCl çözeltilisinde bekletilmiş ve indometasin geçişi incelenmiştir. Çapraz bağlayıcı derişimi %0,75'den %1'e arttırılmasıyla ilaç geçişi % 22,88'den % 18,83'e düşmüştür. GA-HCl derişimi %1,5'e çıkarıldığında en düşük salım değeri % 8,77 elde edilmiştir. Çapraz bağlayıcı derişimi arttıka NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranda çapraz bağlanan birimler artacak ve membran daha sıkı bir yapıya dönüşecektir. İndometasin geçiş değerleri ve aşı membranların geçirgenlik değerleri ile uyumlu bulunmuş ve sonuçlar Çizelge 3.5'de verilmiştir. Çapraz bağlayıcı derişim yüzdesinin artmasıyla ilaç difüzyonunun azaldığı görölmüştür.

Çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla, çapraz bağ derecesinin arttığı daha sıkı bir ağ yapısı oluştuğu, dolayısıyla difüzyon için gerekli hacmin azalması ilacın difüzyonunu azalttığı düşünölmüştür. Literatürde benzer eğilimler bildirilmiştir. GA'nın polimerik zinciri daha sıkı hale getirdiğini ve salımı azalttığını belirtmişlerdir [24, 96, 98-100].



Şekil 3.13. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranda GA derişiminin IM geçişine etkisi (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.5. Farklı çapraz bağlayıcı derişimlerinde NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

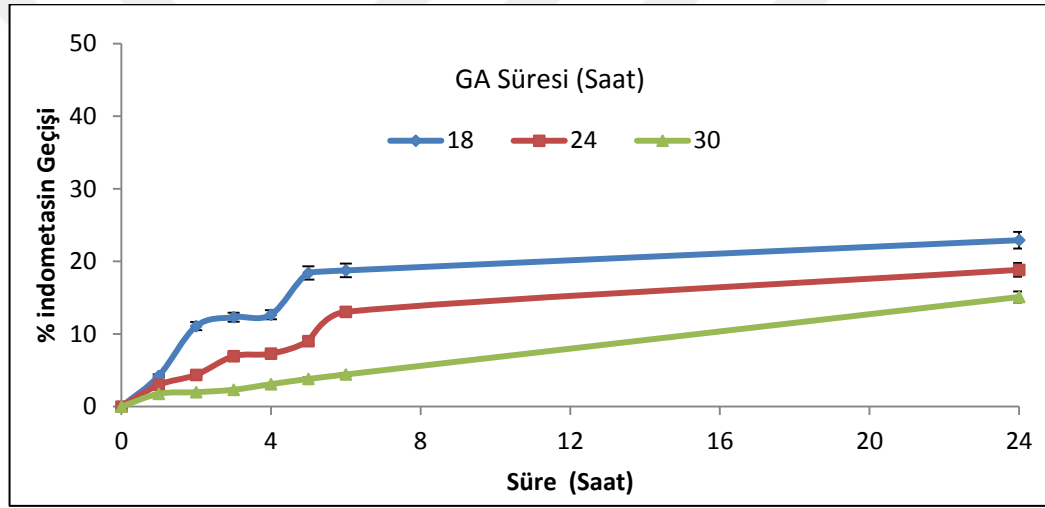
GA Derişimi (%)	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵) (cm ² /sa)
0,75	22,88	0,36	0,37
1	18,83	2,36	2,16
1,5	8,77	0,91	0,88

3.2.4. Çapraz Bağlayıcı Süresinin İndometasin Geçişine Etkisi

İndometasin geçişine çapraz bağlayıcı süresinin etkisini incelemek için NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranlarının % 1'lik çapraz bağlayıcı derişiminde 18, 24 ve 30 saat gibi farklı sürelerde GA-HCl çözeltisinde bekletilmiş ve indometasin geçiş oranları incelenmiştir. Sonuçlar Şekil 3.14'de sunulmuştur.

Çapraz bağlayıcıda bekleme süresi 18 saatten 24 saate çıkarıldığında geçiş değeri %22,34'den %18,83'e düşmüştür. 30 saat GA-HCl çözeltisinde çapraz bağlanma işlemine maruz kalan membrandan indometasin geçişi yapıldığında en düşük geçiş değeri olan %15,09 elde edilmiştir. GA'da bekleme süresinin artması ile çapraz bağlanma derecesinin arttığı bununla da membranların daha sıkı bir yapı oluşturduğu düşünülmüştür. Su moleküllerinin membranın içine difüzyonu zorlaştığı için membranların şişme derecelerinin azaldığı ve buna bağlı olarak dış ortama ilaç geçişinin azalmıştır[24]. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.6 'da verilmiştir.

Naidu ve arkadaşları poliakrilamidi PVA'ya aşılıyarak NaAlg ile hazırladıkları blendlerde de benzer sonuçlar gözlemişlerdir [100].



Şekil 3.14. Farklı sürelerde çapraz bağlayıcıda bekletilmiş NaAlg-aşı-PNIPAAmı membrandan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

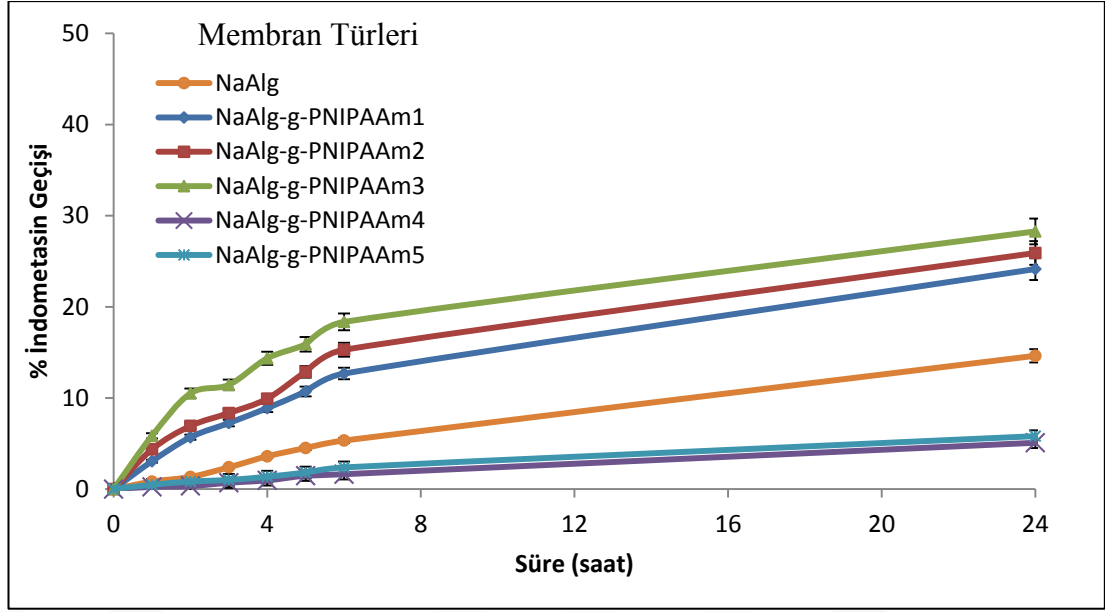
Çizelge 3.6. Farklı sürelerde çapraz bağlayıcıda bekletilmiş NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranın 24 saat sonundaki IM % geçişleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

GA Süresi (saat)	% IM	Geçirgenlik ($P \times 10^4$)(cm^2/sa)	Difüzyon ($D \times 10^5$) (cm^2/sa)
18	22,34	3,12	2,34
24	18,83	2,36	2,16
30	15,09	0,29	0,28

3.2.5. NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranda Aşılama Yüzdesinin İndometasin Geçişine Etkisi

Aşılama yüzdesinin indometasin geçişine etkisini incelemek için farklı aşılama yüzdelere sahip olan membranlar pH=7,4 tamponunda 5 mg/mL IM derişiminde ve $32 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta gerçekleştirilen ilaç geçiş çalışmaları Şekil 3.15'de sunulmuştur.

NaAlg-aşı-PNIPAAm membran için aşılama yüzdesi arttıkça indometasin salım oranının arttığı gözlenmiştir. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranında 24.saatte geçen ilaç miktarı % 24,14, NaAlg-aşı-PNIPAAm₂ membranında 24.saatte geçen ilaç miktarı % 25,91 ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranda ise % 28,27 olarak bulunmuştur. Aşı membran hazırlamada başlatıcı CAN ve hızlandırıcı olarak TEMED kullanılarak hazırlanan NaAlg-aşı-PNIPAAm₄ membranın 24.saatte geçen ilaç miktarı %5,73 ve TEMED kullanmadan hazırlanan NaAlg-aşı-PNIPAAm₅ membranın 24.saatte geçen ilaç miktarı % 5,81 olarak ölçülmüştür. NaAlg membranın indometasin salım sonucu % 14,62 olarak kaydedilmiştir.



Şekil 3.15. Farklı aşı verimindeki membran türlerinin ilaç geçiş değerleri
(Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Düşük aşı veriminde hidrofilik aljinat yapısına giren daha hidrofob özellikte olan PNIPAAm gruplarının etkisiyle indometasin geçişinin NaAlg membrana göre azaldığı düşünülmüştür. Yüksek aşı veriminde ise her ne kadar yapıya hidrofobik gruplar gelmiş olsa da aljinatın çapraz bağlanan -OH gruplarının sayısı azalacağı için indometasin geçişinin NaAlg membrana göre arttığı düşünülmüştür. Şişme çalışmaları sonuçlarıda elde edilen verileri desteklemiştir. İndometasin geçiş değerleri, membranların geçirgenlik değerleri ve şişme değerleri ile orantılı bulunmuştur. 24.saate salınan ilaç miktarı, membranların geçirgenlik, difüzyon ve şişme değerleri uyumlu sonuçlanmıştır ve elde edilen veriler Çizelge 3.7'de verilmiştir.

Çizelge 3.7. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm membranının 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

Polimer	% IM	% Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
NaAlg	14,62	200,82	1,01	0,96
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁	24,14	523,64	2,36	2,16
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₂	25,91	572,03	2,58	2,44
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃	28,27	683,73	6,18	5,24
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₄	5,73	109,75	0,60	0,56
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₅	5,81	151,44	0,71	0,64

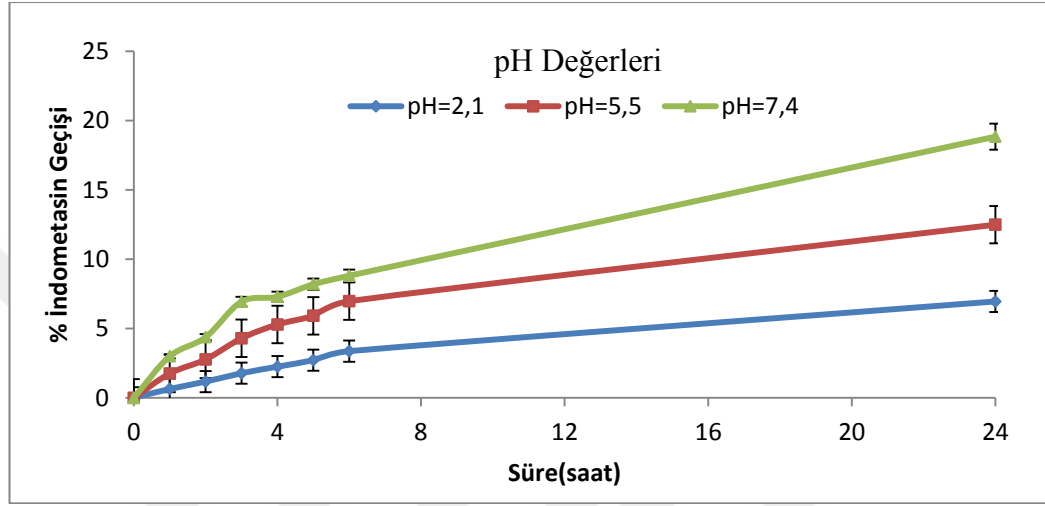
3.2.6. NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranda İndometasin Geçişine pH Etkisi

NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ aşı membranlar kullanılarak indometasin geçişine pH'ın etkisini incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.16 ve 3.17'de verilmiştir.

NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranlar geçiş öncesi 24 saat süreyle pH 1,2 HCl çözeltisi pH 5,5 tamponu ve pH 7,4 tamponunda bekletilmiştir. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranda yüzde indometasin geçişi düşük pH değerinde az, yüksek pH değerinde fazla olduğu görülmüştür. İndometasin yaklaşık 4,5 pKa değerine sahip anyonik bir zayıf asittir [101]. Bunun indometasinin asidik bir bileşik olmasından dolayı asidik ortamda çözünürlüğünün az olmasından, yüksek pH'larda ise çözünürlüğünün artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca membranın pH 7,4 değerinde şişmesi daha fazla olduğu için ilacı geçirecek daha fazla serbest hacim oluşmuştur. Aşı membranların şişme oranlarının pH 7,4'de,

pH 2,1'e göre yaklaşık 3 kat yüksek olduğu Çizelge 3.8 ve 3.9'da görülmektedir. Bununla uyumlu olarak da ilacın difüzyonunun arttığı sonuçlardan gözlenmiştir.

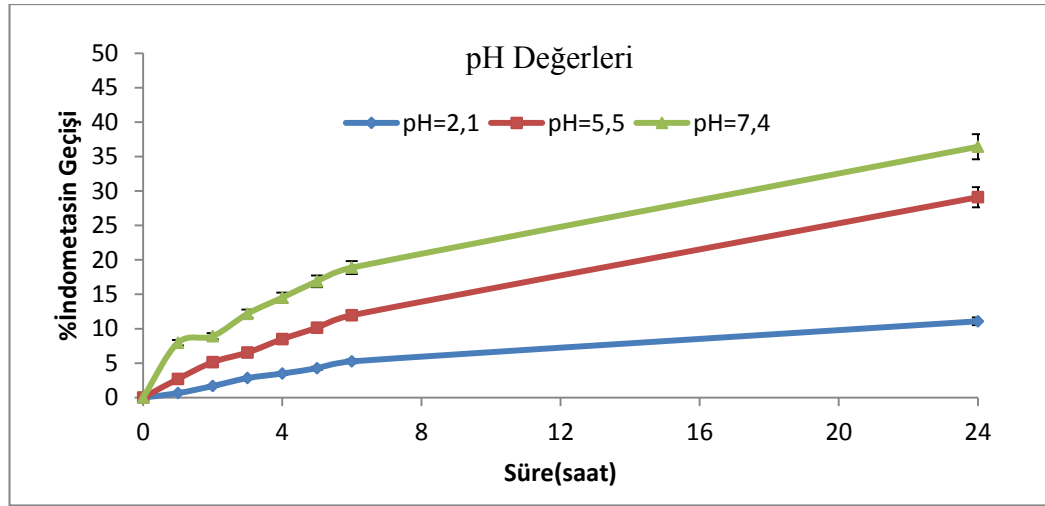
NaAlg bazlı yapıların yüksek pH'lardaki benzer davranışları literatürde çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir [24, 102].



Şekil 3.16. NaAlg-aşı-PNIPAAmı membrandan farklı pH'larda yapılan geçişler (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi= 5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.8. NaAlg-aşı-PNIPAAmı membranının farklı pH değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

pH	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵) (cm ² /sa)
2,1	6,95	230,42	0,61	0,60
5,5	12,48	351,08	1,48	1,40
7,4	18,83	523,64	2,36	2,16



Şekil 3.17. NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranının farklı pH'larda yapılan geçişler (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.9. NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranının farklı pH değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

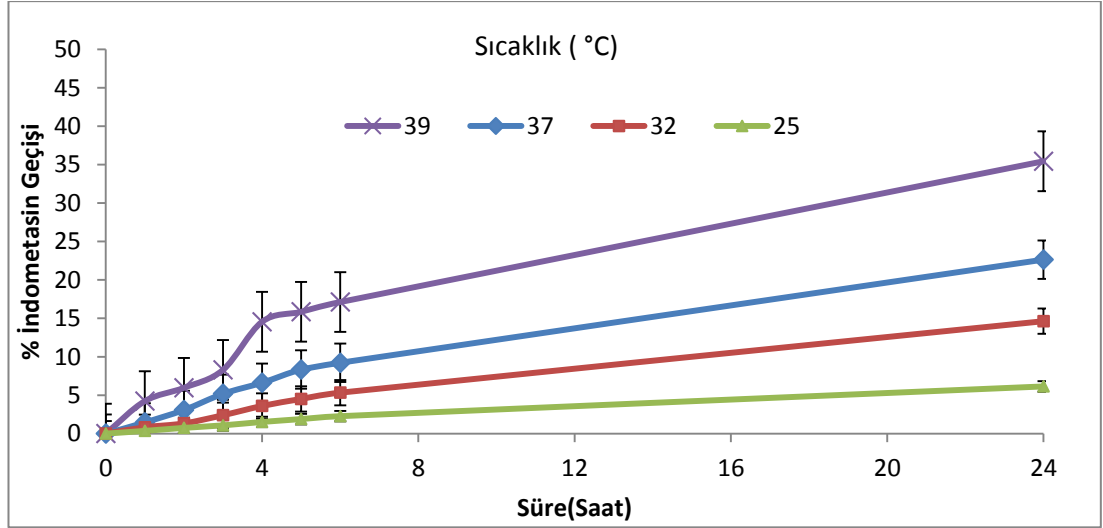
pH	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
2,1	11,07	263,04	1,25	1,20
5,5	29,09	418,27	2,27	2,08
7,4	36,43	683,73	2,47	2,28

3.2.7. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAm Membranlarda İndometasin Geçişine Sıcaklık Etkisi

İndometasin geçişine sıcaklığın etkisini incelemek amacıyla NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ aşı membranlar 25, 32, 37 ve 39 °C gibi farklı sıcaklık değerlerinde ilaç geçiş çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Şekil 3.18, 3.19 ve 3.20'de gösterilmiştir.

NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAmı membranlardan 25 °C'de ilaç geçişinin az, 39 °C'de daha fazla gerçekleştiği görülmüştür. NaAlg ve NaAlg-aşı-PNIPAAmı için en yüksek şişme dereceleri geçişin en yüksek olduğu sıcaklık değeri olan 39°C'de gözlenmiştir. Bu sonuç serbest hacim teorisi ile açıklanabilir [103]. Her iki membran yapısındaki amorf bölgelerin sıcaklığın etkisiyle zincirler arasındaki serbest hacimleri artacaktır. Dolayısıyla membranlar yüksek sıcaklıkta daha fazla şişecektir. Ayrıca indometasinin yüksek sıcaklıkta hareketliliğinin artması daha fazla membrandan ilacın aktarılmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Aşılana PNIPAAm miktarının çok yüksek olmaması sıcaklığa pozitif duyarlılığı ile sonuçlanmıştır. İndometasin geçiş değerleri, membranların geçirgenlik değerleri ve şişme değerleri ile aynı oranda değişmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.10, 3.11 ve 3.12'de verilmiştir.

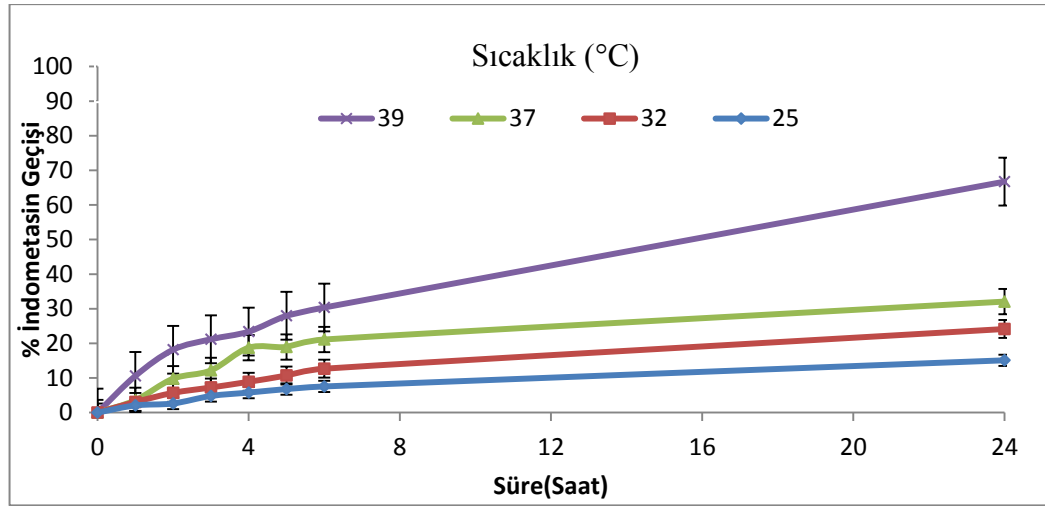
Shi ve arkadaşları kalsiyum aljinata N-izopropilakrilamid aşılama ve indometasin salımını çalışmış ve ilacın salımını 25 ve 37 °C'de incelemiştir. Sıcaklığın 25 °C'den 37 °C'ye artmasıyla salımda % 20'den % 95'e yükseldiği bulunmuştur [102]. Asman ve arkadaşları Polivinil alkol üzerine aşıladıkları akrilamid aşı membranın kontrollü salımında sıcaklığın etkisini incelemiştir ve 32, 37 ve 39 °C sıcaklıklarda çalışmışlardır. Sıcaklık değeri arttıkça salım oranının arttığını rapor edilmiştir [103].



Şekil 3.18. NaAlg membranda farklı sıcaklıklarda yapılan ilaç geçişi (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 25, 32, 37 ve 39±1 °C)

Çizelge 3.10. NaAlg membrandan farklı sıcaklıklarda değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

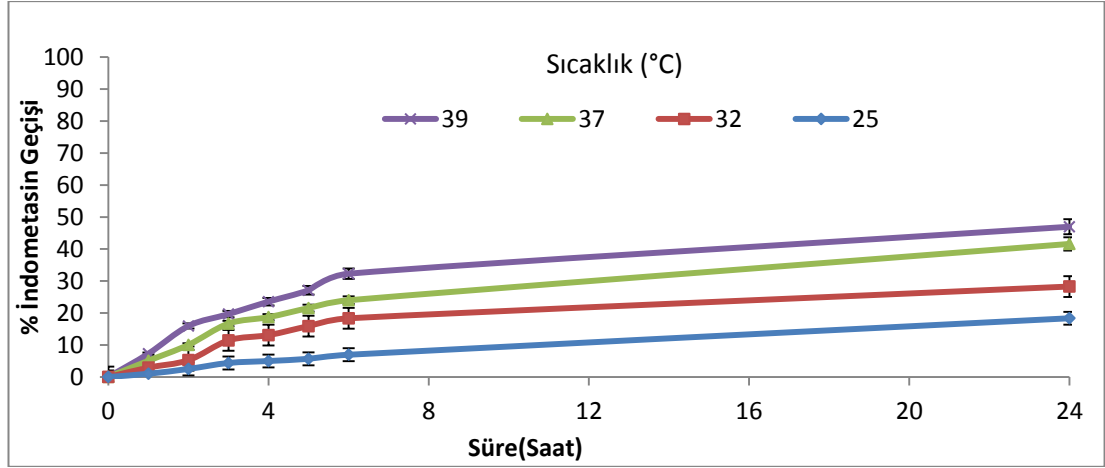
Sıcaklık (°C)	%Şişme Derecesi	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
25	218,13	6,14	0,36	0,30
32	317,97	14,62	1,01	0,96
37	380,32	22,64	1,51	1,44
39	451,73	35,44	2,45	2,20



Şekil 3.19. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranda farklı sıcaklıklardaki ilaç geçişi (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL çalışma sıcaklığı= 25, 32, 37 ve 39±1 °C)

Çizelge 3.11. NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ membranın farklı sıcaklıkdeğerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

Sıcaklık(°C)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
25	15,1	318,93	1,57	1,48
32	24,14	523,64	2,36	2,16
37	32,06	614,72	2,49	2,04
39	66,72	722,09	3,27	2,76

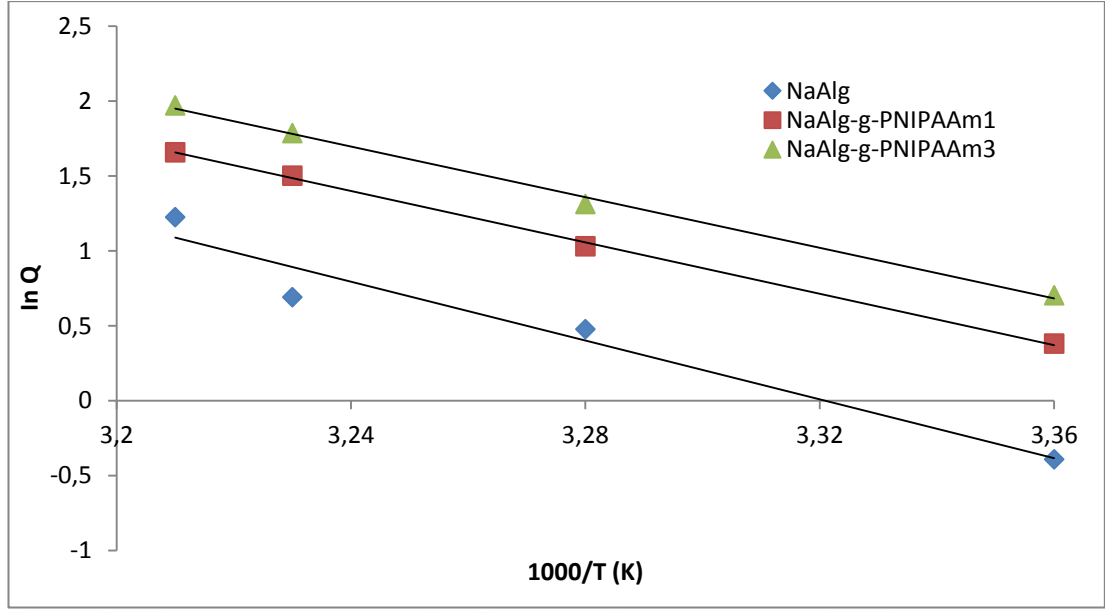


Şekil 3.20. NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranda farklı sıcaklıklarda yapılan ilaç geçişi (Çalışma koşulları; pH=7,4, Membran kalınlığı=20 µm, IM derişimi=5 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 25, 32, 37 ve 39±1 °C)

Çizelge 3.12. NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranın farklı sıcaklık değerlerinde 24 saat sonundaki IM % geçişleri, % şişme, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

Sıcaklık (°C)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁴)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
25	18,35	424,61	1,94	1,84
32	28,27	683,73	6,18	5,24
37	41,59	718,04	7,44	6,08
39	46,96	813,02	9,01	6,80

İndometasin farklı sıcaklıklarda geçiş değerlerinden akı değerleri hesaplanmış ve Şekil 3.21'de $\ln Q-1/T$ değişimi incelenmiştir. Arrhenius Eşitliği yardımıyla elde edilen doğru eğilimlerden geçiş aktivasyon enerjileri üç membran için hesaplanmış ve Çizelge 3.13'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde aşı kopolimer membrandan ilaç geçişi için daha az enerjiye ihtiyaç olduğu görülmektedir.



Şekil 3.21. pH=7,4 tamponunda NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranların 25, 32, 37 ve 39 °C sıcaklıklarına ait ln Q - 1000/T grafiği

Çizelge 3.13. NaAlg, NaAlg-aşı-PNIPAAm₁ ve NaAlg-aşı-PNIPAAm₃ membranların aktivasyon enerji sonuçları

Membran Türü	Aktivasyon Enerjisi (kJ/mol)
NaAlg	81,61
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₁	71,32
NaAlg-aşı-PNIPAAm ₃	70,23

3.3. NaAlg/HPC Blend Membranlar ile İlgili Çalışmalar

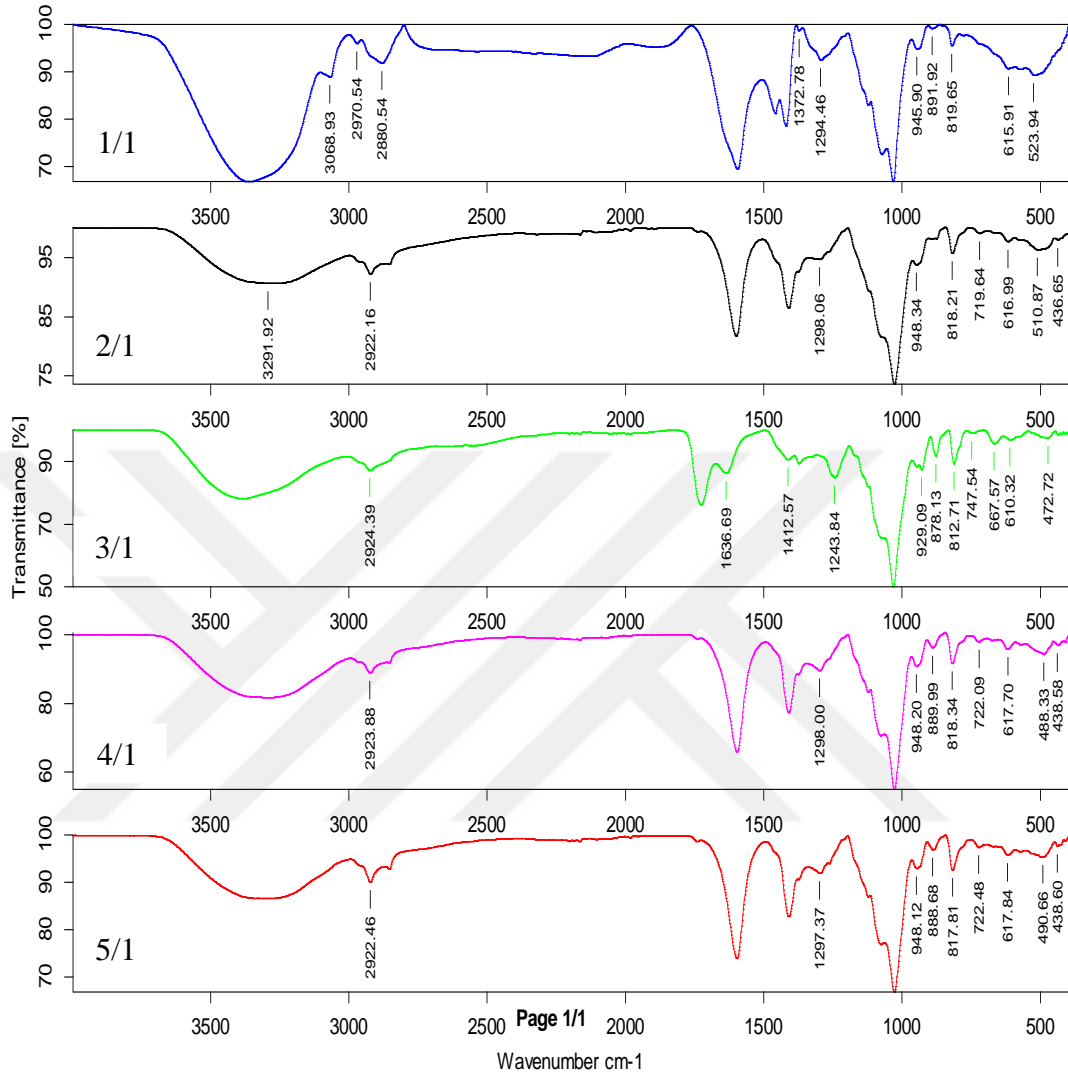
3.3.1. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blend Membranların FTIR Analizi

Çeşitli oranlarda hazırlanan NaAlg/HPC blend membranların ATR-FTIR spektrumu Şekil 3.22'de verilmiştir.

Blend içindeki HPC'ye ait olan simetrik ve asimetric C-H gerilmeleri 2970-2922 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membran ait spektrumda belirgin bir şekilde 2880 cm^{-1} 'de C-H gerileme piki gözlenmiştir. Ayrıca 817-820 cm^{-1} 'de gözlenen band C-H düzlem dışı eğilmesinden kaynaklanmaktadır. 1636 cm^{-1} ile 1412 cm^{-1} 'de gözlenen band ise C-H düzlem içi simetrik eğilme bandıdır. Şekil 3.1'de NaAlg'nin FTIR spektrumunda NaAlg'ye ait 1599 cm^{-1} 'de görünen keskin ve şiddetli karbonil (C=O) grubuna ait asimetric ve simetrik gerilme bandı blend membran yapı içerisinde de gözlenmiştir. Şengül ve arkadaşları saf HPC'un ATR-FTIR spektrumunda incelemişler ve 2875-2970 cm^{-1} 'de gözlenen bandlar, asimetric ve simetrik C-H gerilmelerine ait olduğunu kaydetmişlerdir [21]. Ayrıca, 840 cm^{-1} 'deki gözlenen band, C-H düzlem dışı eğilmesinden kaynaklandığını belirlemişlerdir. Bununla birlikte 1075-1175 cm^{-1} 'de C-O-C asimetric gerilme bandları gözlenmiştir. Ayrıca 1350-1500 cm^{-1} 'de gözlenen band ise C-H düzlem içi simetrik eğilme bandı olduğunu ve HPC yapısında -OH grupları bulunduğunu kaydetmişlerdir. Bu gruplara ait gerilme bandı 3600-3000 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir [21]. HPC yapısında -OH grupları bulunmaktadır. Bu gruba ait gerilme bandları 3600-3000 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HPC'nin FTIR spektrumunu incelemişler ve 3600-3100 cm^{-1} 'de hidroksi grubunun gerilme bandlarını rapor etmişlerdir [104].

Blend içindeki NaAlg yapısında da -OH grupları yer almaktadır. Bu gruplara ait gerilme bandları 3500-3000 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. 1600-1400 cm^{-1} arasında keskin ve şiddetli bandların COO⁻ grubuna ait asimetric ve simetrik gerilmeleri, 1243-1298 cm^{-1} arasında değişen aralıkta O-H eğilmesini 1031 cm^{-1} 'de gözlenen bandın C-O

gerilmesine ait olduğu belirlenmiştir [105]. Literatürde benzer çalışmalara rastlanmaktadır [106, 107].



Şekil 3.22. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların FTIR spektrumları

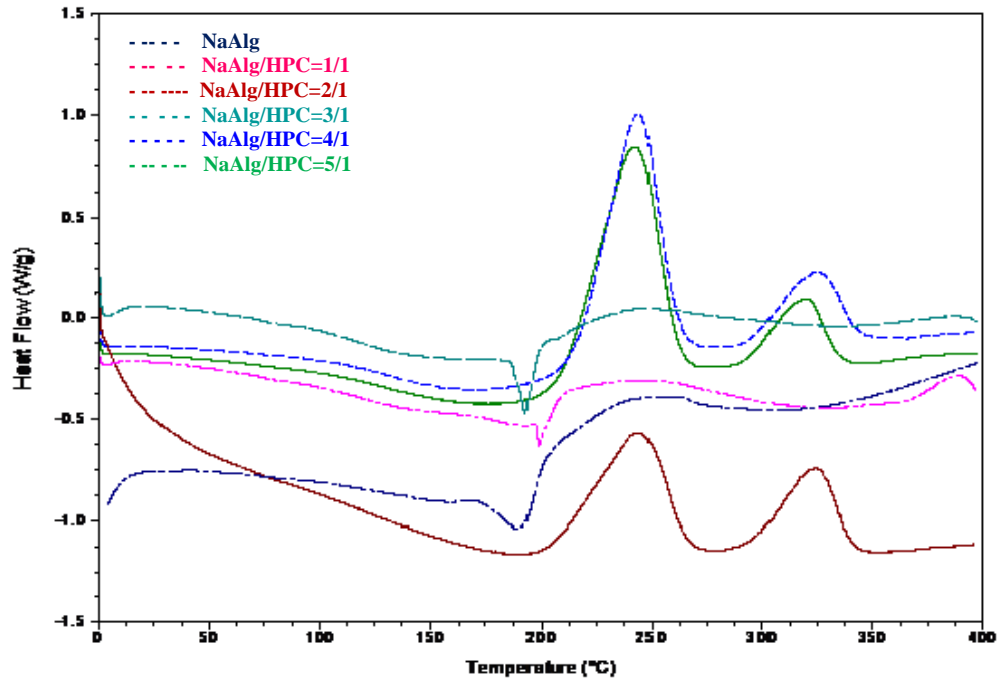
3.3.2. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blend Membranların DSC Analizi

DSC analizleri farklı oranlarda hazırlanan blend membranların termal davranışını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların termogramları Şekil 3.23'de sunulmuştur ve T_g değerleri Çizelge 3.14'de verilmiştir. DSC termogramlarında 25-175 °C aralığında bir endoterm değişim ve yaklaşık 190 -290°C aralığında bir ekzoterm değişim gözlenmiştir. Ayrıca 300-350

°C sıcaklık aralığında bir ekzoterm pikin HPC bozunmasına ait olduğu düşünülmüştür. DSC diyagramından NaAlg membranının T_g değeri 136,45 °C olarak bulunmuştur. Farklı oranlarda hazırlanan blend membranların T_g değerlerinin NaAlg'den genel olarak düşük olması, farklı orandaki blendlerin amorf bölgelerdeki serbest hacmin artmasına bağlanabilir. Blend membranların T_g değerleri yaptığımız çalışmada 119,94 ile 134,00 °C arasında değişmektedir.

Çizelge 3.14. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların T_g değerleri

Polimer Blend (NaAlg/HPC)	T_g (°C)
1/1	122,07
2/1	119,94
3/1	121,69
4/1	134,00
5/1	130,51
NaAlg	136,45

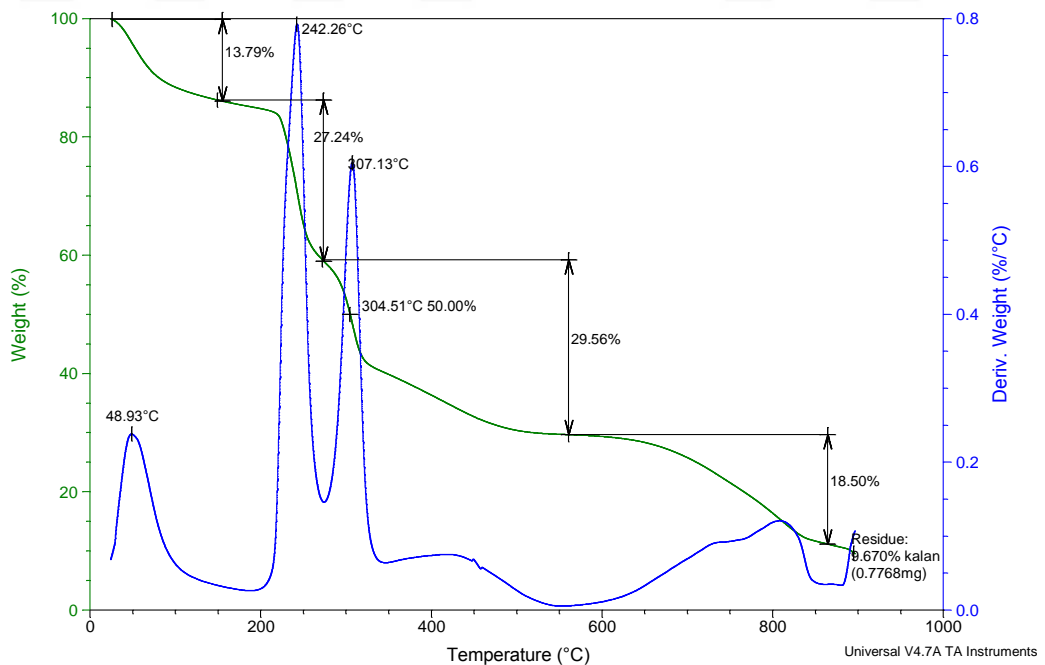


Şekil 3.23. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların DSC termogramı

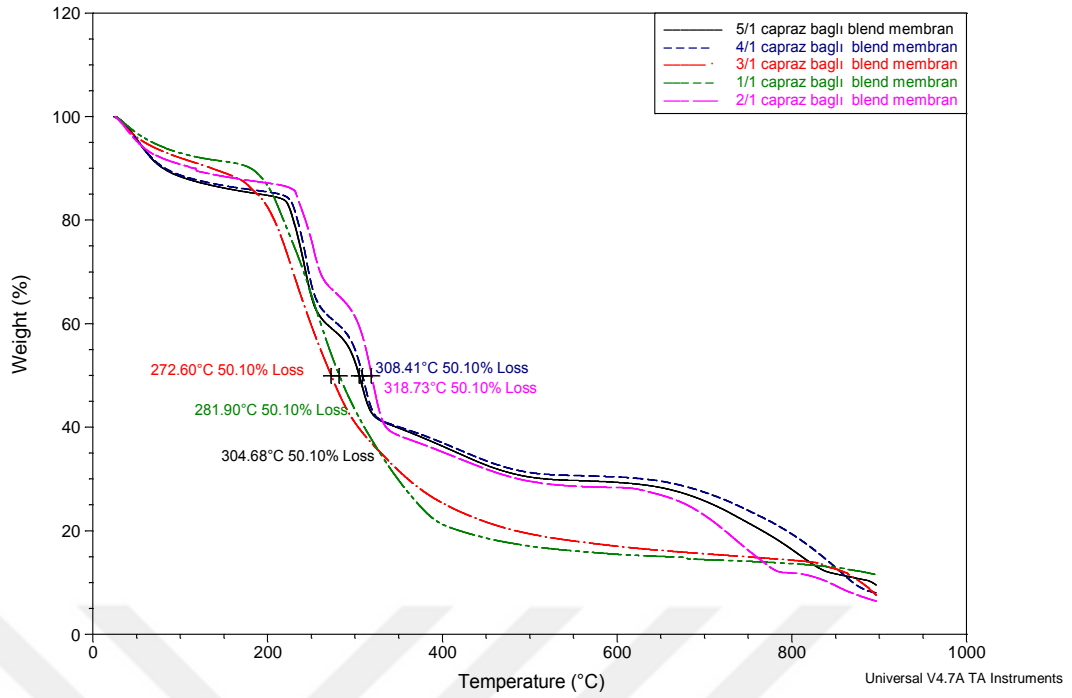
3.3.3. NaAlg/HPC Blend Membranın TGA Analizi

NaAlg/HPC, farklı oranlarda karşılaştırmalı ve 5/1 oranında hazırlanan membranların termal özellikleri (TGA) incelenmiştir. TGA termogramı şekil 3.24 ve 3.25'de verilmiştir. TGA eğrileri ile blend membranların içerisinde bulunması muhtemel yapıların hangi sıcaklıklarda ayrıldıkları ve bozunmasına etkileri araştırılmıştır.

5/1 oranında hazırlanan NaAlg/HPC blendin TGA termogramı incelendiğinde dört temel aşamada ısıl bozunmaya uğradığı gözlenmiştir. 0-150°C sıcaklık aralığında %13,79 kütle kaybına yol açan bozunmanın polimer içindeki suyun uzaklaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. 200-280 °C aralığındaki 242,26 °C'deki bozunma sodyum aljinatın yapıdan su, CO₂ ve CH₄ çıkararak degradasyonuna bağlanabilir. 280-400 °C aralığındaki 307,13 °C'deki maksimum bozunma HPC zincirlerinin bozunmasına atfedilebilir. NaAlg/HPC blend membranda % 50 kütle kaybının olduğu sıcaklık 304,51 °C olarak tespit edilmiştir. Şekil 3.24'de de blend membranların % 50 kütle kaybının yaşandıkları sıcaklık değerleri görülmektedir.



Şekil 3.24. NaAlg/HPC=5/1 blend membranın TGA eğrisi

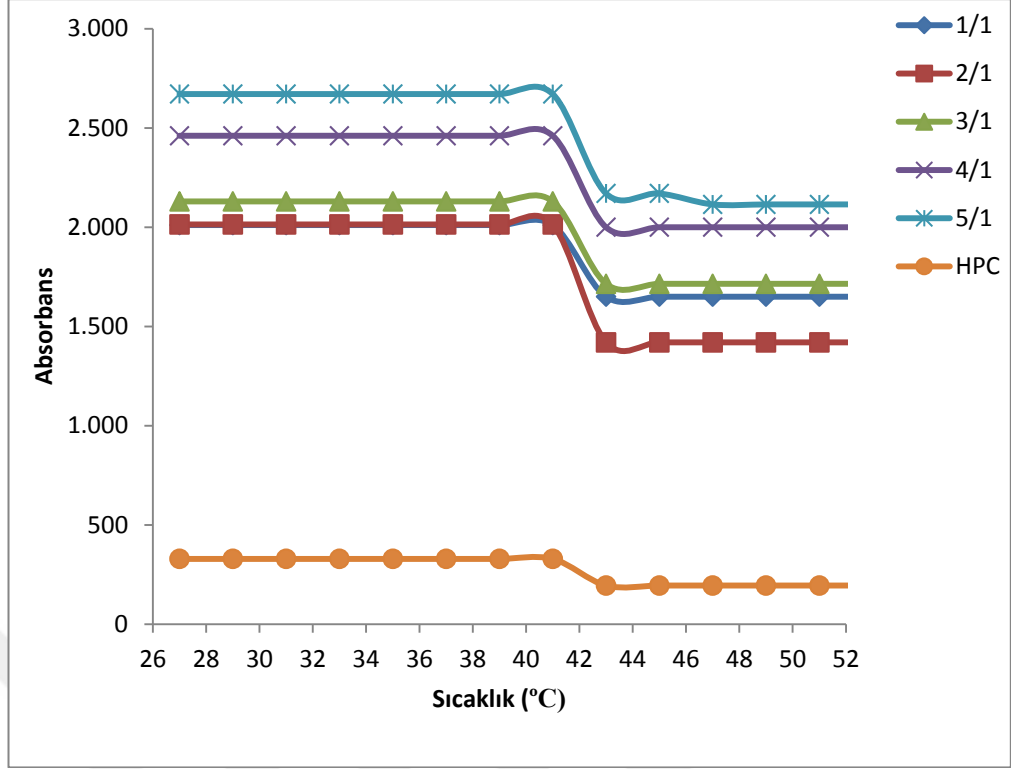


Şekil 3.25. NaAlg/HPC blend membranının TGA eğrisi

3.3.4. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blend LCST Sonuçları

HPC ve NaAlg/HPC blendleri için LCST değerleri belirlenmiştir. Ölçümler sonucunda saf HPC'nin alt kritik çözelti sıcaklığının 41-43°C arasında yaklaşık 42°C olarak ölçülmüştür. HPC ve NaAlg/HPC farklı oranlarda hazırlanan blendlerin çözeltilerinin sıcaklıkla absorbans değişimleri Şekil 3.26'de verilmiştir.

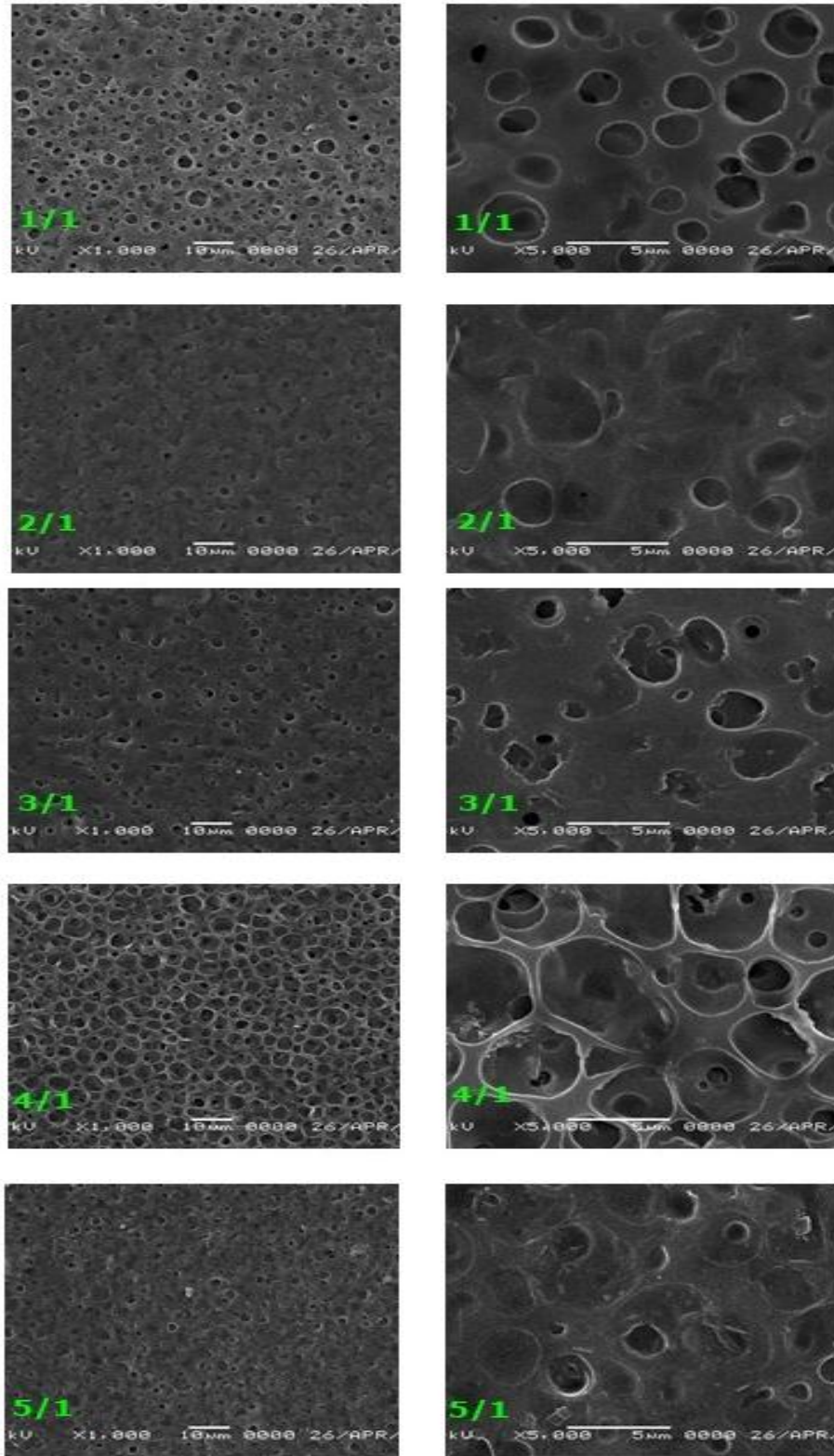
Literatürde benzer çalışmalara rastlanmıştır. Tan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HPC'nin hidroksiproril gruplarının derecelerinden dolayı LCST değerini yaklaşık 41°C olarak saptamışlardır [108]. Karewicz ve arkadaşları HPC'nin LCST değerini yaptıkları çalışmada 43° C olarak saptamışlardır [109].



Şekil 3.26. HPC ve farklı oranlardaki blendlerin sıcaklıkla absorbans değişimi

3.3.5. NaAlg/HPC Blend membranların SEM sonuçları

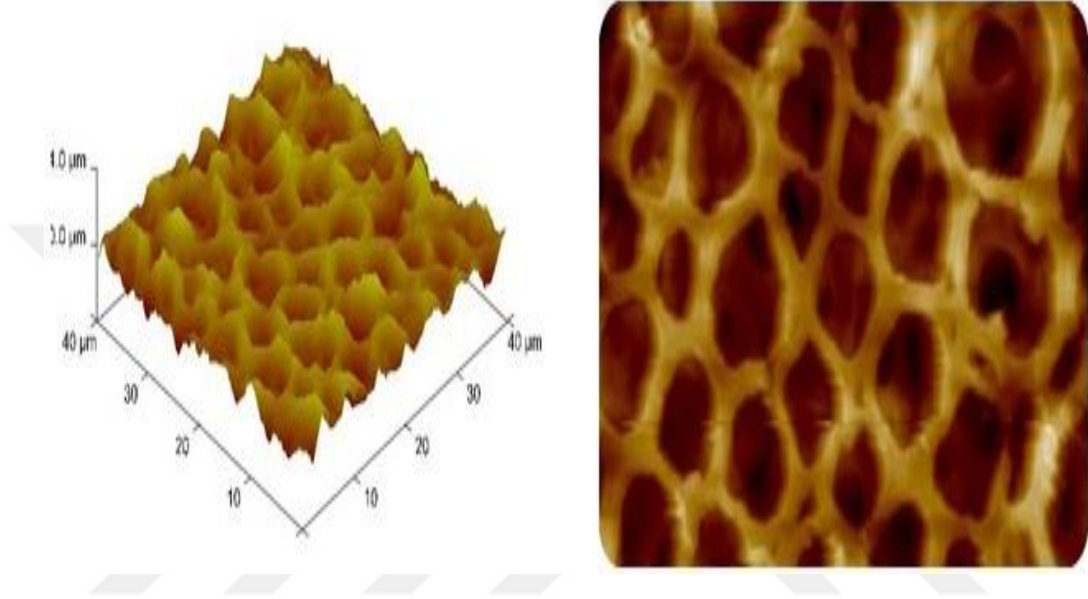
Çapraz bağlı NaAlg/HPC 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 ve 5/1 oranındaki blend membranların yüzey morfolojileri SEM ile incelenmiştir ve Şekil 3.27'de verilmiştir. Blend membranların 1000 ve 5000 büyütme SEM fotoğrafları sunulmuştur. 1000 büyütmede gözlenen gözenekli yapılar 5000 büyütmede daha iyi gözlenmiştir. Saf NaAlg membranın SEM görüntüsünü ilk kısımda incelemiş ve gözenek yapısının olmadığı kaydedilmiştir. Blend membranlarda HPC nin etkisinden dolayı gözenekli yapı oluşmuştur. Blend filmlerde yapıya HPC'nin katkısından dolayı yüzey morfolojisinin önemli ölçüde değiştiği gözlenmiştir.



Şekil 3.27. Farklı oranlardaki NaAlg/HPC blend membranların 1000 ve 5000 büyütmeli SEM görüntüsü

3.3.6. NaAlg /HPC Blend membranların AFM sonuçları

NaAlg ve HPC'nin 3/1 oranında hazırlanan blend membrana ait yüzeyin 2 ve 3 boyutlu yüzey morfolojisi AFM sistemi kullanılarak belirlenmiştir. NaAlg/HPC=3/1 blendinin 3 boyutlu ve 2 boyutlu görüntüsü Şekil 3.28'de gösterilmiştir.



Şekil 3.28. NaAlg/HPC=3/1 AFM görüntüsü

NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membran yüzeyi için yüzey pürüzlülüğü (Root Mean Square [RMS]) değeri $40 \times 40 \mu\text{m}^2$ genişliğindeki alanda 727 nm olarak ölçülmüştür. Homojen bir yüzey olmadığı ve mikroskobik faz ayrımı gözlenmiştir. Blend membranın AFM görüntüsünde açık renk yükseltiyi, koyu renk ise derinliği ifade etmektedir. 2 boyutlu yüzey morfolojisi incelendiğinde açık renkli bölgelerden yüzey üzerinde oluşan tepelikler, koyu renk bölgelerden de yüzey üzerinde derinlikler olduğu homojen bir yüzey olmadığı anlaşılmaktadır. Şengül ve arkadaşları saf HPC'nin film yapısının yüzeyini AFM sistemi kullanarak incelemişler ve $5 \times 5 \mu\text{m}^2$ genişliğindeki alanda yüzey pürüzlülüğü RMS değerini 30,197 nm olarak ölçmüşlerdir. Homojen bir yüzey yapısının olmadığını kaydetmişlerdir [97]. Benzer sonuçlar literatürde rapor edilmiştir [110].

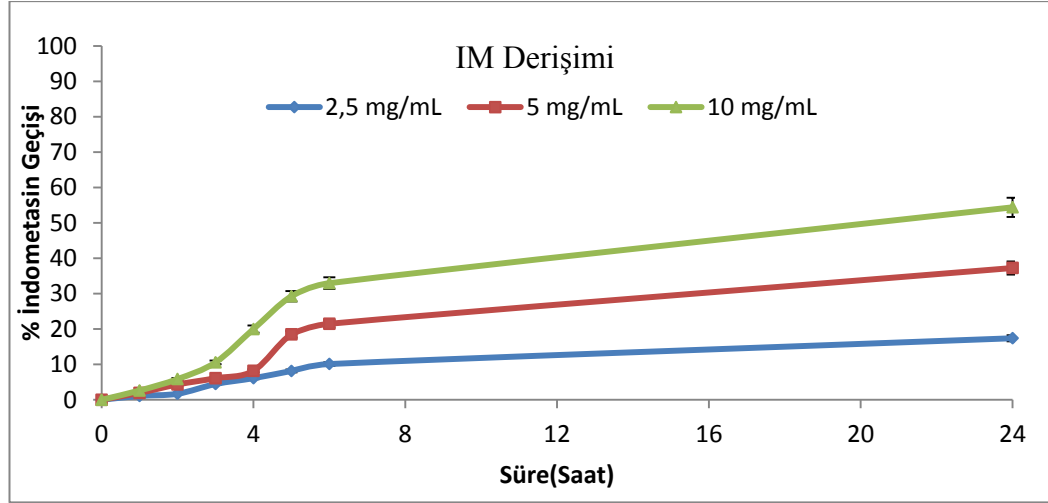
3.4. NaAlg/HPC Blend Membranlarında İndometasin Geçiş Çalışmaları

3.4.1. NaAlg/HPC Blend Membranlarında İndometasin Geçişinde İlaç Derişiminin Etkisi

NaAlg/HPC blendlerden 1/1, 3/1 ve 5/1 oranında hazırlanan blend membranlar ilaç derişim miktarının etkisini araştırmak amacıyla indometasin derişimleri 2,5, 5 ve 10 mg/mL olarak hazırlandı ve pH=7,4 tamponunda $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.29, 3.30 ve 3.31'de verilmiştir.

NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membranlarda indometasin derişimi 2,5 mg/mL'de geçiş % 17,39, 5 mg/mL'de geçiş % 30,81 ve 10 mg/mL'de % 54,41 olarak kaydedilmiştir. NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membranlarda indometasin derişimi 2,5 mg/mL'de geçiş % 13,43, 5 mg/mL'de geçiş % 23,12 ve 10 mg/mL'de % 32,39 olarak kaydedilmiştir. NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membranlarda indometasin derişimi 2,5 mg/mL'de geçiş % 5,49, 5 mg/mL'de geçiş % 15,58 ve 10 mg/mL'de % 23,24 olarak kaydedilmiştir. Genel olarak her üç membranda da ilaç derişiminin artmasıyla membrandan geçen ilaç miktarı Fick'in 1.Yasası ile uyumlu olarak artmıştır. Ayrıca blend membranlarda HPC oranının artması ile indometasin geçişinin arttığı bulunmuştur. Bu sonuç HPC ilavesinin yapıyı daha gözenekli yapmasına atfedilebilir (Bakınız Şekil 3.27 ve 3.28'de SEM ve AFM görüntüleri). Hesaplanan geçirgenlik ve difüzyon sabitlerinin değerleri de geçiş sonuçlarını destekler niteliktedir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.15, 3.16 ve 3.17'da verilmiştir.

Zhan ve arkadaşları ilaç derişiminin transdermal sistemlerde etkisini incelemişler ve ilaç olarak kullandıkları clonidine miktarını 0,5 mg/mL'den 7,0 mg/mL'ye arttırmışlardır. Ardından geçirgenlik miktarı sırasıyla 16,69'dan 103,62 mg/cm² per h olarak arttığını gözlemişlerdir [110].

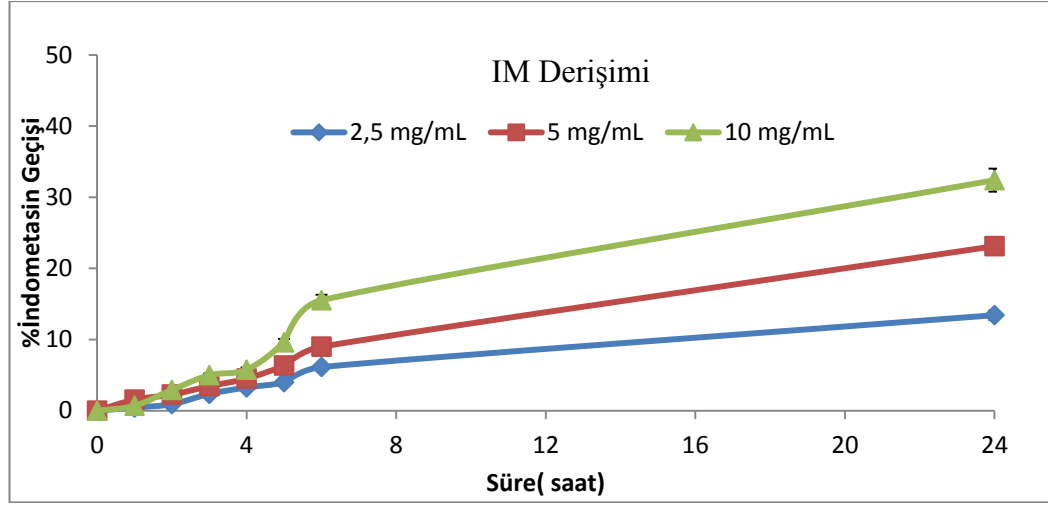


Şekil 3.29. NaAlg/HPC=1/1 blend membrandan indometasin geçişi

(Çalışma koşulları; pH=7,4, membran kalınlığı=20 µm, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.15. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membrandan farklı IM derişimlerdeki 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

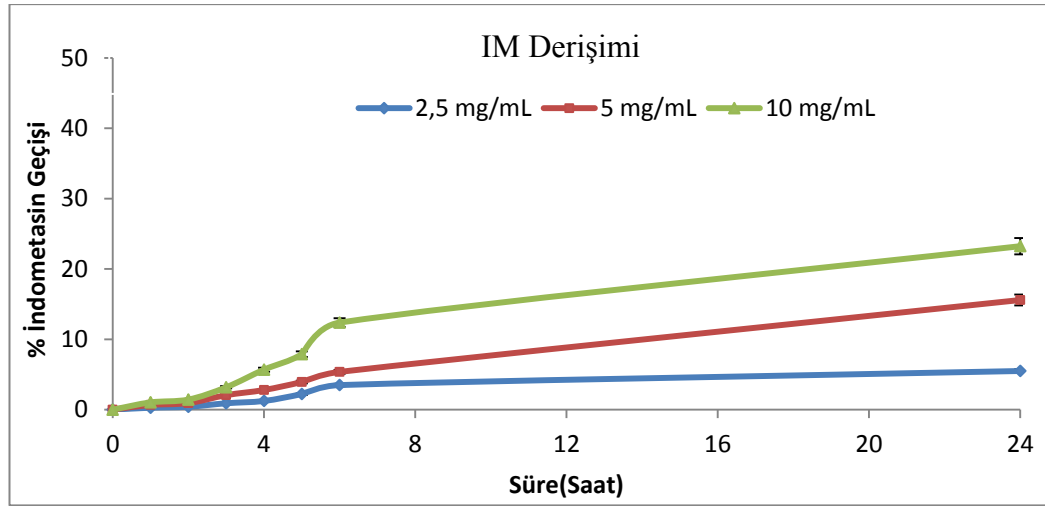
İlaç Derişimi (mg/mL)	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
2,5	17,39	8,56	1,6
5	30,81	10,1	1,88
10	54,41	18,2	3,3



Şekil 3.30. NaAlg/HPC=3/1 blend membrandan indometasin geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, membran kalınlığı=20 µm, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.16. NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membrandan farklı IM derişimlerinde 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

İlaç Derişimi (mg/mL)	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
2,5	13,43	4,97	0,96
5	23,12	5,43	1,04
10	32,39	6,09	1,18



Şekil 3.31. NaAlg/HPC=5/1 blend membrandan indometasin geçişi

(Çalışma koşulları; pH=7,4, membran kalınlığı=20 µm, çalışma sıcaklıklığı= 32±1 °C)

Çizelge 3.17. Farklı IM derişimlerdeki NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membrandan 24 saat sonundaki IM % geçişi değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

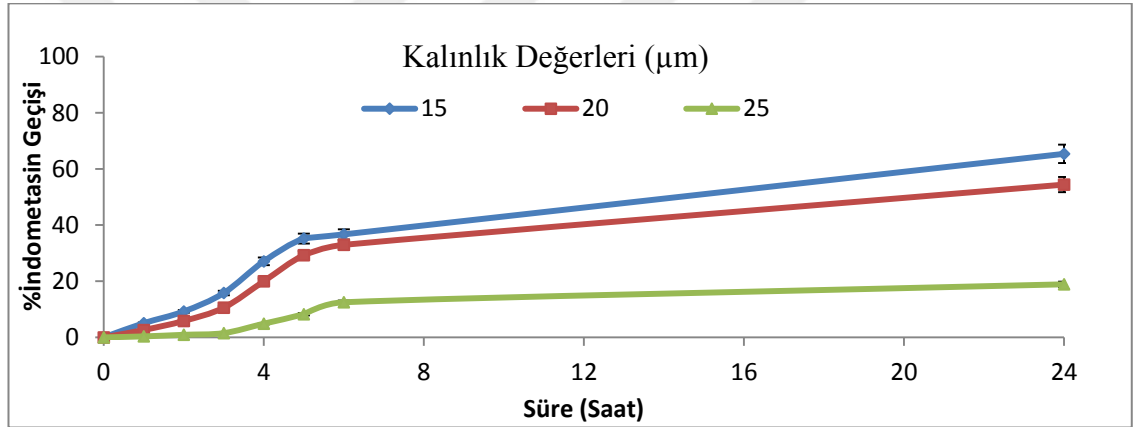
İlaç Derişimi (mg/mL)	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
2,5	5,49	4,97	0,96
5	15,58	5,43	1,04
10	23,24	5,55	1,08

3.4.2. NaAlg/HPC Blend Membranda İndometasin Geçişinde Membran Kalınlığının Etkisi

NaAlg/HPC blend membranda (1/1) indometasin geçişinde membran kalınlığının etkisini araştırmak amacıyla 15 µm, 20 µm ve 25 µm kalınlığında membranlar

hazırlandı ve pH=7,4 tamponunda 10 mg/mL derişimindeki indometasinin $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.32'de verilmiştir.

NaAlg/HPC=1/1 oranında 15 μm kalınlığındaki blend membrandan indometasin geçişi % 65,36, 20 μm kalınlığındaki blend membrandan İndometasin geçişi % 54,41 ve 25 μm kalınlığındaki blend membrandan indometasin geçişi % 18,89 olarak bulunmuştur. Membran kalınlığı artıkça ilaç salımının azaldığı görülmüştür. Fick yasasına göre madde transferi ile kalınlık ters orantılı olduğundan, kalınlık artıkça geçilecek mesafe artacağı için, kalınlıkla ilaç geçişi azalmıştır. Çizelge 3.18'de geçiş çalışmalarını ilaç geçişi ile uyumlu olup, membran kalınlığı artıkça ilaç difüzyonu azalmıştır.



Şekil 3.32. Farklı kalınlıklardaki NaAlg/HPC=1/1 membrandan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi= 10 mg/mL, çalışma sıcaklığı= $32\pm 1^{\circ}\text{C}$)

Çizelge 3.18. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membrandan 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

Membran Kalınlığı(μm)	% IM	Geçirgenlik (Px10⁵)(cm²/sa)	Difüzyon (Dx10⁵)(cm²/sa)
15	65,36	36,68	5,58
20	54,41	18,16	3,3
25	18,89	4,07	0,8

Zhan ve arkadaşları membran kalınlığının transdermal sistemlerde etkisini incelemişler ve blend membranlar hazırlamışlardır [110]. 14, 20 ve 36 μm kalınlığındaki blend membranlardan ilaç salımını incelemişlerdir. Membran kalınlığının artmasıyla geçirgenlik oranının azaldığı ve geçirgenlik oranının hem membran kalınlığına hem de membranın iç özelliğine bağlı olduğunu saptamışlardır[110]. Veerapur ve arkadaşları HPC ve kitosandan blend membranlar oluşturmuş ve membran kalınlığının ilaç geçişine etkisini incelemişlerdir. 25, 35, 50, 80,110 ve 125 μm membran kalınlıklarında çalışmışlardır. Membran kalınlığının 25 μm'den 125 μm'ye çıkarıldığında akının 0,358 kg²/m²h'dan 0,074 kg²/m²h'a düştüğünü gözlemlemişlerdir [111]. Literatürde benzer çalışmalara rastlanmaktadır [112].

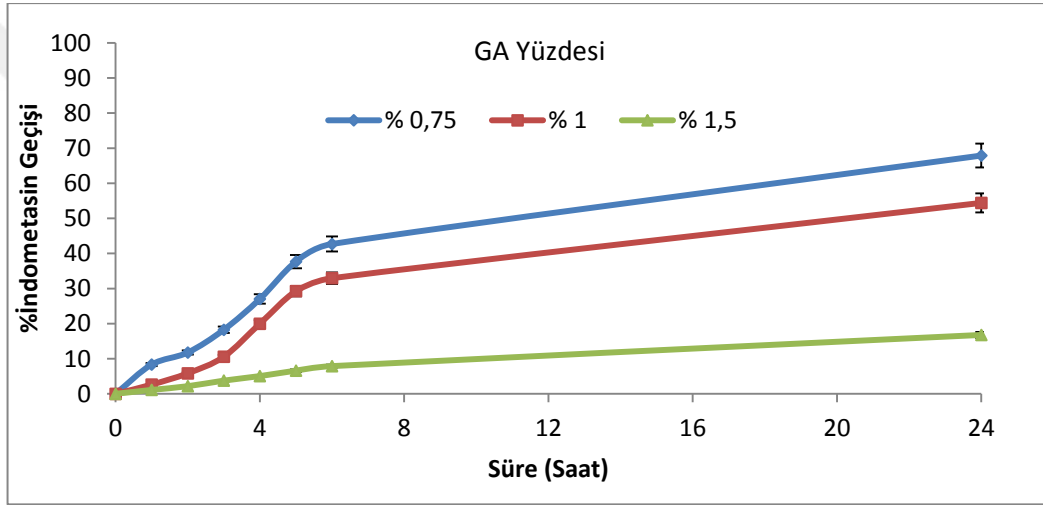
3.4.3. NaAlg/HPC Blendlerinin İndometasin Geçişinde Çapraz Bağlayıcı Derişiminin Etkisi

İndometasin geçişine gluteraldehit derişiminin etkisini incelemek için NaAlg/HPC (1/1) membranlarında çapraz bağlayıcı derişimi % 0,75, % 1, % 1,5 oranındaki formülasyonları seçildi ve pH=7,40 tamponunda 10 mg/mL derişimindeki indometasin'in 32±1°C'de geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.33'de verilmiştir.

NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membranlar üzerinde yapılan çalışmada çapraz bağlayıcı derişiminin % 0,75'den % 1,5'e arttırılmasıyla ilaç geçişi % 67,91'dan %

16,78'e düşmüştür. Bu sonuç artan GA derişimi ile birlikte, çapraz bağlanmanın artmasına ve membranın daha sıkı bir yapı oluşturmasına atfedilebilir. İndometasin geçiş değerleri membranların geçirgenlik değerleri ile destekleyici niteliktedir ve sonuçlar Çizelge 3.19 'de verilmiştir.

Çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla, çapraz bağ derecesinin arttığı daha sıkı bir ağ yapısı oluştuğu, dolayısı ile hem su hem de ilaç difüzyonu için gerekli hacmin azalmasıyla ilacın difüzyonun azaldığı düşünülmüştür [24]. Babu ve arkadaşları NaAlg ile metil selüloz blendi hazırlamışlar ve çapraz bağlayıcı olarak kullandıkları GA derişiminin salıma etkisini incelemişlerdir [113].



Şekil 3.33. NaAlg/HPC=1/1 blend membrandan farklı çapraz bağlayıcı derişiminin ilaç geçişine etkisi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 32±1 °C)

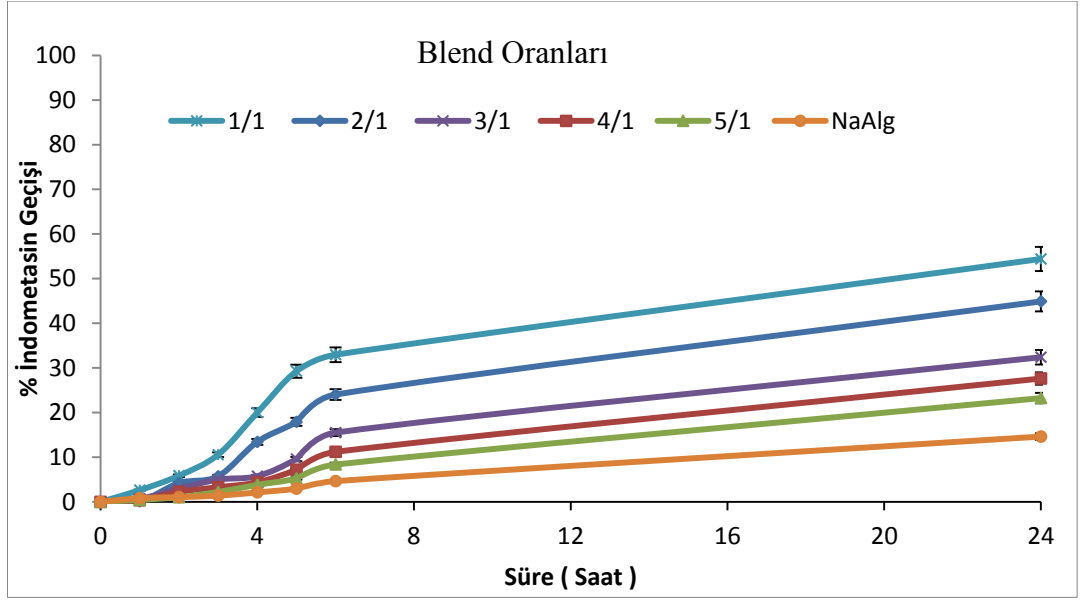
Çizelge 3.19. NaAlg/HPC=1/1 blend membranın farklı çapraz bağlayıcı derişiminde 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

GA Yüzdesi	% IM	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
0,75	67,91	20,69	3,44
1	54,41	18,16	3,3
1,5	16,78	3,77	0,72

3.4.4. Farklı Oranlardaki NaAlg/HPC Blendlerinin İndometasin Geçişine Etkisi

Blend oranının indometasin geçişine etkisini incelemek amacıyla 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 ve 5/1 oranlarında NaAlg/HPC blend membranları GA'de çapraz bağlanma işlemi yapılmış ve pH 7,40 tamponunda 10 mg/mL derişimindeki indometasinin 32±1°C de geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.34'de verilmiştir.

24.saatın sonunda yüzde indometasin geçişi NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membran için % 54.40, NaAlg/HPC=2/1 oranındaki blend membran için % 38,64, NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membran için % 32,39, NaAlg/HPC=4/1 oranındaki blend membran % 27,65, NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membran % 23,24 olarak bulunmuştur. Ayrıca NaAlg membranda indometasin salımı % 14,62 olarak kaydedilmiştir. İndometasin geçiş değerleri, membranların geçirgenlik, difüzyon ve şişme değerleri ile uyumlu sonuçlanmıştır ve sonuçlar Çizelge 3.20'da verilmiştir.



Şekil 3.34. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı=32±1 °C)

Verilerin incelenmesinde görüldüğü gibi en yüksek salıma sahip blend membran oranının NaAlg/HPC=1/1 oranındaki membrandır. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki membrandan indometasin aktarımının yüksek olması membranların şişme yüzdeleriyle açıklanabilir. Yapıya HPC girmesiyle ve membranlarda miktarının artması ile şişme oranını 200'den 811'e kadar artmıştır. Bu da geçen ilaç miktarını arttırmıştır.

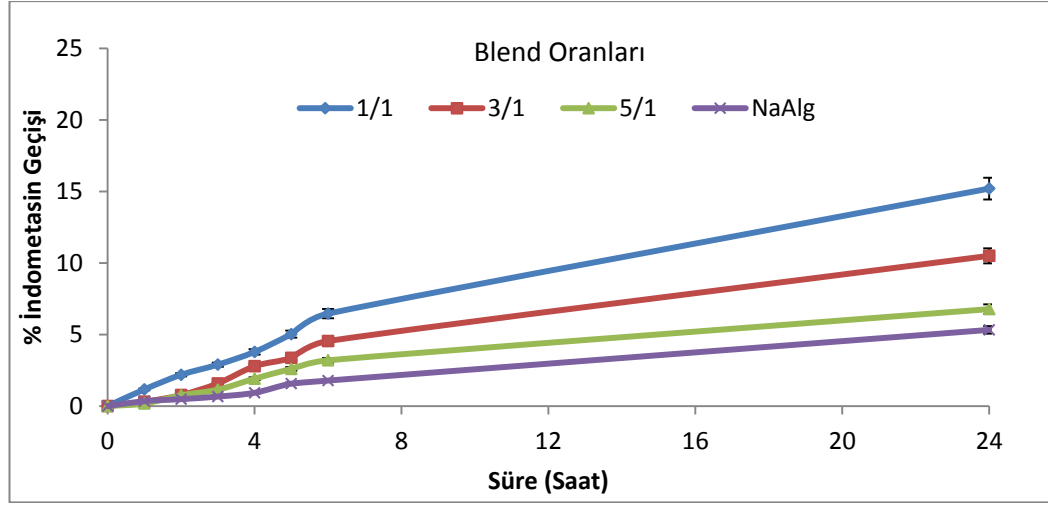
Çizelge 3.20. Blend oranları farklı membran türlerinin 24 saat sonundaki IM % geçiş değeri, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

Membran Türü (NaAlg/HPC)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10⁵)(cm²/sa)	Difüzyon (Dx10⁵)(cm²/sa)
1/1	54,41	811,1	18,2	3,30
2/1	38,64	542,2	8,33	1,60
3/1	32,39	445,9	6,09	1,18
4/1	27,65	361,9	5,68	1,10
5/1	23,24	267,5	5,55	1,08
NaAlg	14,63	200,8	1,01	0,96

3.4.5. NaAlg/HPC Blendlerinin İndometasin Geçişine pH'm Etkisi

NaAlg/HPC blend membranlarda indometasin geçişine pH'in etkisini araştırmak amacıyla 20µm kalınlığındaki NaAlg/HPC 1/1, 3/1 ve 5/1 oranındaki blend membranlar hazırlandı ve pH=7,4 tamponunda 10 mg/mL derişimindeki indometasinin 32±1°C de geçişleri yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.35, 3.36 ve 3.37'de verilmiştir.

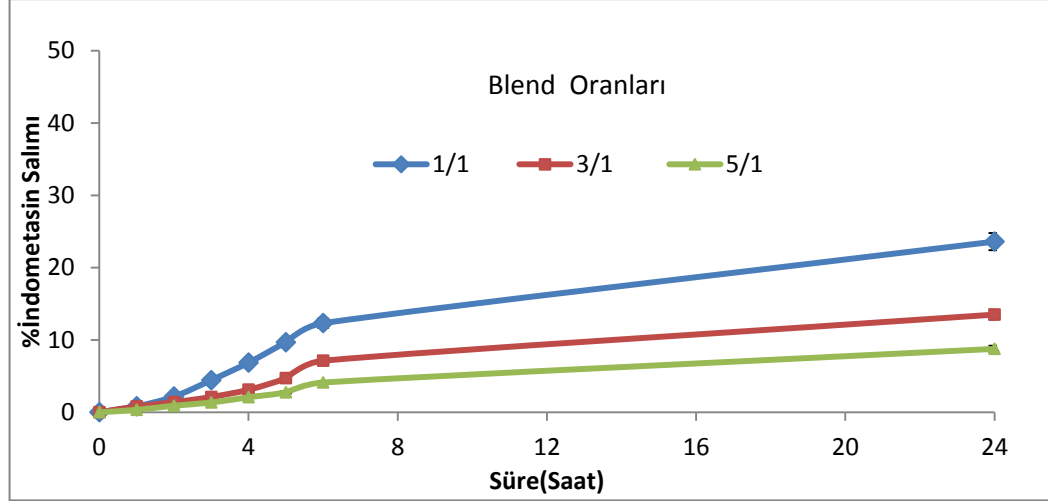
İndometasinin geçişçalışması 24 saat süreyle pH 2,1 HCl çözeltisi, pH 5,5 asetik asit/asetat ve pH 7,4 H₂PO₄⁻/HPO₄⁻² tamponunda gerçekleştirilmiştir. Bütün formülasyonlarda NaAlg/HPC blend membranlarda indometasinin pH 2,1 HCl çözeltisinde çok azgeçtiği, pH 7,4 tamponunda ilaç geçişinin en yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bunun indometasinin asidik bir bileşik olmasından dolayı asidik ortamda çözünürlüğünün az olmasından, yüksek pH'larda ise çözünürlüğünün artmasından ve blend membranlarda yüksek pH değerinde şişmelerin artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. İndometasin geçiş değerleri, membranların geçirgenlik değerleri ve şişme sonuçlarını desteklemiştir. Sonuçların detayları Çizelge 3.21, 3.22 ve 3.23 'de verilmiştir.



Şekil 3.35. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=2,1, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı=32±1 °C)

Çizelge 3.21. Farklı oranlardaki blend membranlardan türlerinin pH=2,1 tamponunda 24 saat sonundaki IM için % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

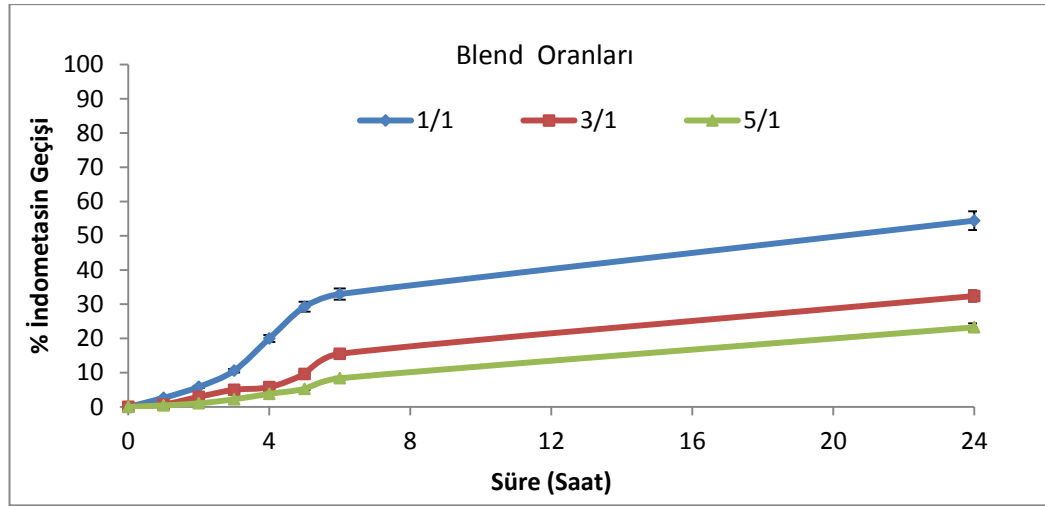
Membran Türü (NaAlg/HPC)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
1/1	15,2	254,85	2,43	0,47
3/1	10,5	200	1,41	0,28
5/1	6,77	166,93	1,30	0,26
NaAlg	5,32	126,13	0,41	0,08



Şekil 3.36. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=5,5, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı=32±1 °C)

Çizelge 3.22. Farklı oranlardaki blend membranlardan türlerinin pH=5,5 tamponunda 24 saat sonundaki IM için % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

Membran Türü (NaAlg/HPC)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm/sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /s)
1/1	23,6	452,23	5,04	0,98
3/1	13,5	279,92	1,82	0,36
5/1	8,18	221,34	1,31	0,26



Şekil 3.37. NaAlg/HPC farklı oranlardaki blend membranlardan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı=32±1 °C)

Çizelge 3.23. Farklı oranlardaki blend membranlardan türlerinin pH=7,4 tamponunda 24 saat sonundaki IM için % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (32±1°C)

Membran Türü (NaAlg/HPC)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
1/1	54,41	811,05	18,2	3,30
1/3	32,39	445,96	6,09	1,18
1/5	23,24	267,51	5,55	1,08

Dong ve arkadaşları aljinat/jelatin blend filmleri hazırlamışlar ve kontrollü ilaç geçişini pH'ın etkisini incelemişlerdir. pH 1, 3, 6, 5 ve 7,4'de membrandan salımını incelemişlerdir ve maksimum salımın olduğu pH değerinin 7,4 olduğunu bildirmişlerdir [114]. Whan ve arkadaşları da benzer bir çalışma yapmışlar ve aljinat/nişasta karışımından oluşan blend filmlerden farklı pH'larda ilaç geçişini incelemişler ve pH 1, 3, 6, 5 ve 7,4 değerlerinde çalışmışlardır. En yüksek geçiş oranını pH 7,4'de en düşük geçiş oranını ise pH 1'de kaydetmişlerdir. Ayrıca geçiş değerleri

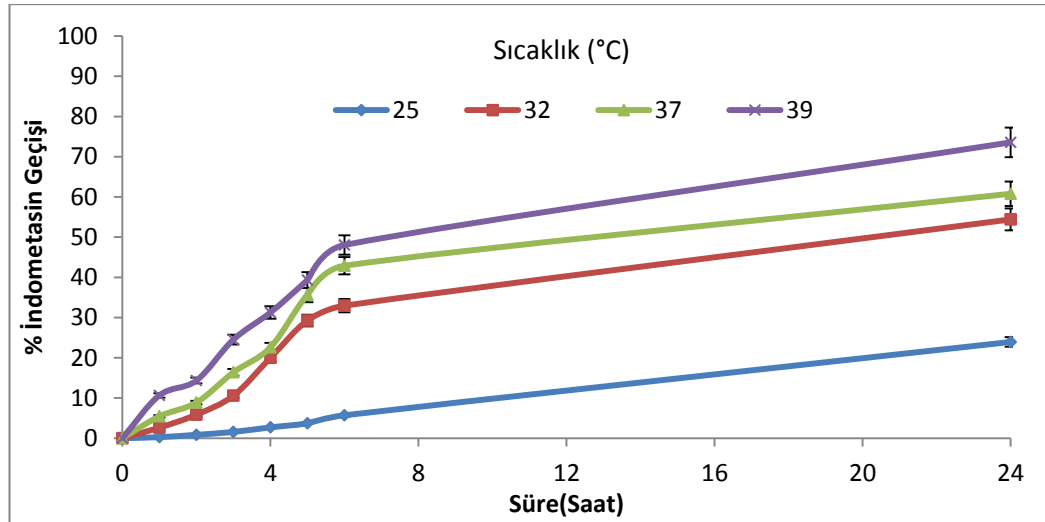
membranların şişme dereceleri ile orantılı çıkmıştır [106]. Hidrofilik bir ilaç olan indometasin pH'ın artmasıyla çözünürlüğünün arttığı gözlenmiştir [24].

3.4.6. NaAlg/HPC Blend Membranlarda İndometasin Geçişine Sıcaklığın Etkisi

NaAlg/HPC blend membranlarda indometasin geçişine sıcaklığın etkisini araştırmak amacıyla 20µm kalınlığındaki NaAlg/HPC=1/1, 3/1 ve 5/1 oranındaki blend membranlar ve NaAlg membran hazırlandı ve pH=7,4 tamponunda 10 mg/mL derişimindeki indometasinin 25, 32, 37 ve 39±1 °C'de geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 3.38, 3.39 ve 3.40 'da verilmiştir.

NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membrandan 25°C'de gerçekleşen geçiş % 11,17 iken sıcaklık 39 °C olduğunda % 64,47'ye yükselmiştir. NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membrandan geçişinde 25 °C'deki geçiş% 11,73 iken sıcaklık 39 °C olduğunda % 49,29'ye yükselmiştir. NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membrandan geçişinde 25°C'de gerçekleşen geçiş% 7,56 iken sıcaklık 39 °C olduğunda % 30,92'ye yükselmiştir. İndometasinin 25 °C'de az geçtiği, geçişin 39 °C'de daha fazla gerçekleştiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlar sıcaklığın artmasıyla, serbest hacmin artmasına ve dolayısıyla daha fazla indometasin geçmesi ile açıklanabilir. 24.saate geçen ilaç miktarı, membranların geçirgenlik değerleri ve şişme değerleri Çizelge 3.24, 3.25 ve 3.26'da verilmiştir.

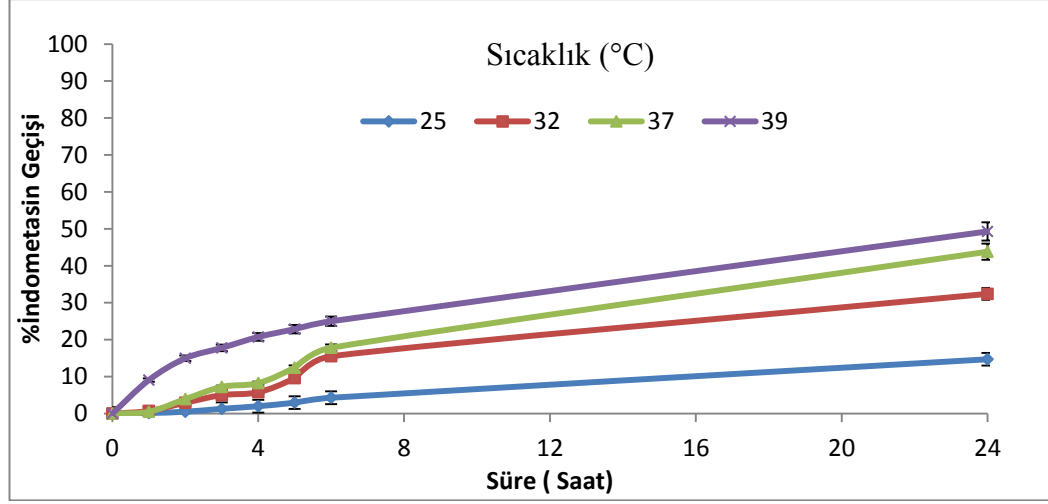
Veerapur ve arkadaşları kitosan/HPC blend membran hazırlamışlar ve sıcaklık parametresinin geçişe etkisini incelemişlerdir [111]. Çalışma sıcaklıkları 40, 50 ve 60 °C olarak belirlemişler ve salım akısını sırasıyla 0,157, 0,178 ve 0,193 kg/m²h olarak saptamışlardır [111]. Literatürde benzer çalışmalara rastlanmaktadır [115].



Şekil 3.38. NaAlg/HPC=1/1 oranında blend membrandan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı=
25, 32, 37 ve 39±1 °C)

Çizelge 3.24. NaAlg/HPC=1/1 oranındaki blend membranın 24 saat sonundaki IM için
geçiş, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (25, 32, 37
ve 39 ±1°C)

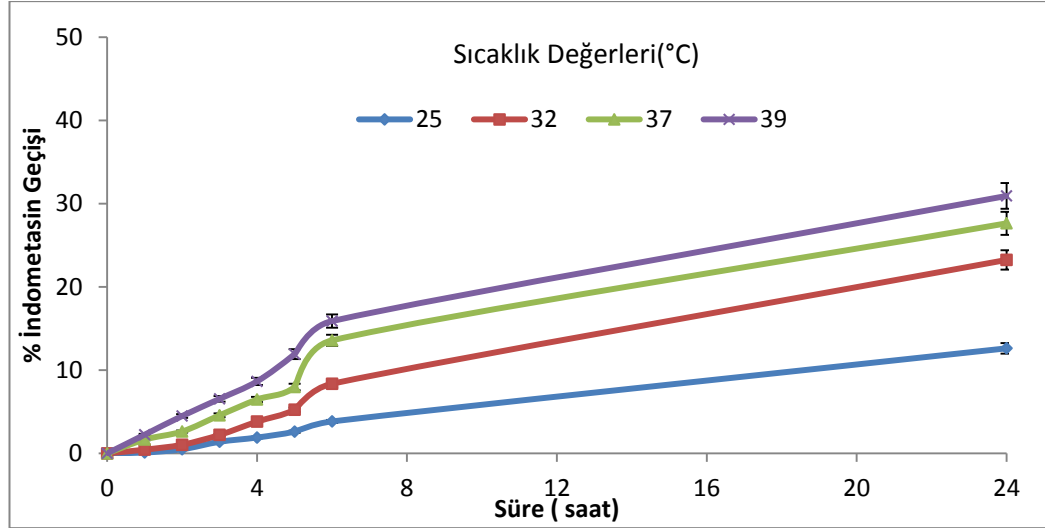
Sıcaklık (°C)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
25	11,17	703,7	1,71	0,34
32	54,41	811,1	18,2	3,30
37	42,63	867,8	20,85	3,68
39	64,47	894,4	35,78	5,82



Şekil 3.39. NaAlg/HPC=3/1 oranında blend membrandan ilaç geçişi
(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 25,32, 37 ve 39±1 °C)

Çizelge 3.25. NaAlg/HPC=3/1 oranındaki blend membranın 24 saat sonundaki IM için geçiş, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (25, 32, 37 ve 39 ±1°C)

Sıcaklık (°C)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
25	11,73	416,9	1,51	0,3
32	32,39	445,9	6,09	1,18
37	43,81	507,7	9,64	1,84
39	49,29	567,4	13,49	2,4



Şekil 3.40. NaAlg/HPC=5/1 oranında blend membrandan ilaç geçişi

(Çalışma koşulları; pH=7,4, IM derişimi=10 mg/mL, çalışma sıcaklığı= 25, 32, 37 ve 39±1 °C)

Çizelge 3.26. NaAlg/HPC=5/1 oranındaki blend membranın 24 saat sonundaki IM için geçiş, % şişme değerleri, geçirgenlik ve difüzyon sabitleri (25, 32, 37 ve 39 ±1°C)

Sıcaklık (°C)	% IM	%Şişme Derecesi	Geçirgenlik (Px10 ⁵)(cm ² /sa)	Difüzyon (Dx10 ⁵)(cm ² /sa)
25	7,56	230,3	1,82	0,34
32	23,24	267,5	5,55	1,08
37	27,63	352,4	8,23	1,6
39	30,93	383,9	10,96	2,06

Membranlardan aktarılan IM miktarının sıcaklıkla artış göstermesi polimerik membranlar için tanımlanan serbest hacim teorisi ile açıklanabilir [104]. Bu teoriye göre amorf bölgelerdeki polimer zincirlerinin sıcaklığın etkisi altındaki rastgele hareketleri sonucunda, zincir hareketlerinin frekansı ve zincir atlamalarının yüksekliği artarak daha geniş serbest hacim oluşumu söz konusu olur. Bunun sonucunda da polimerik membrandan etken madde geçiş hızı artar [116]. Buna ek olarak taneciklerin

mobiliteleri sıcaklıkla artarak, kendi aralarındaki etkileşimlerinin azalması nedeniyle membrandan aktarım yüksek sıcaklıkta daha fazla olur.

Park ve arkadaşları membranlardan aktarım hızının sürücü kuvvet ve mobilitenin bir fonksiyonu olduğunu ve sıcaklıktaki artış ile taneciklerin mobilitelerinin artarak aktarımın hızının arttığını savunmuşlardır [117]. Huang ve Yeom [118] yüksek sıcaklıkta moleküler etkileşimlerin azaldığını ve membrandan aktarımın arttığını belirlemişlerdir.

Polimerik membrandan madde transferinin (akının) sıcaklıkla değişimi Arrhenius tipidavranış gösterir [116]. Arrhenius eşitliği ile ifade edilir.

$$Q = A \cdot e^{-E/RT}$$

Eşitlikte;

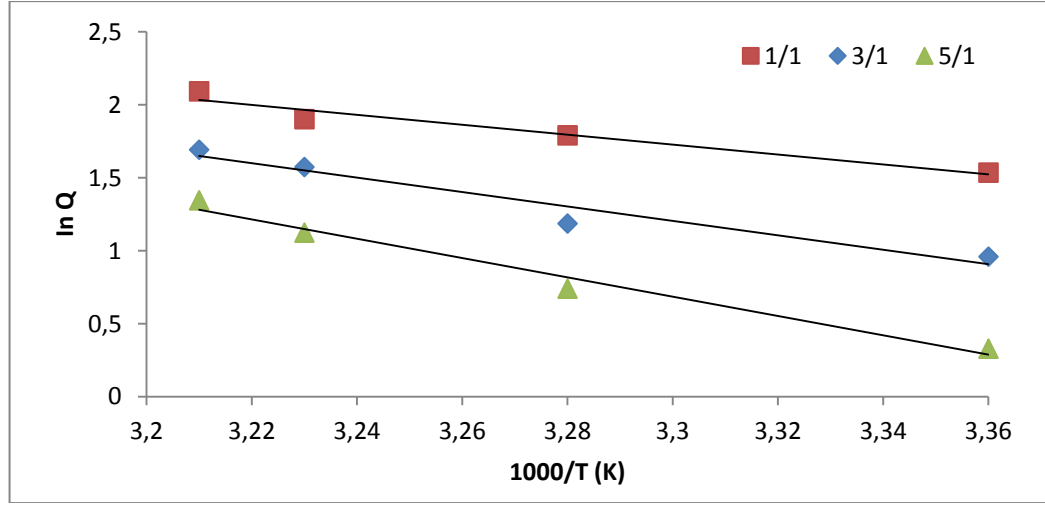
Q: Akı

A: Arrhenius sabiti

E: Aktarım aktivasyon enerjisidir.

Bu eşitlik göz önüne alınarak $\ln Q$ 'ya karşı $1/T$ grafiğe çizildiğinde, eğim aktarım aktivasyon enerjisini (E) verir. Aktarım aktivasyon enerjisi aktarılan bileşen transferinin ve sıcaklıktan etkilenmesinin bir ölçüsüdür [116].

Çalışmamızda NaAlg/HPC'nin farklı oranlarındaki blend membranlardan 25, 32, 37 ve 39 °C'da IM geçişleri yapılmış, $\ln Q-1/T$ grafiği Şekil 3.41'de verilmiştir.



Şekil 3.41. pH=7,4 tamponunda farklı oranlarındaki blend membranların 25, 32, 37 ve 39 °C sıcaklıklarına ait ln Q - 1000/T değişimi

Şekil 3.41'de ln Q - 1000/T grafiğinin eğiminden IM'nin NaAlg/HPC; 1/1, 3/1 ve 5/1 oranlarındaki blend membranlarından aktarım aktivasyon enerjileri hesaplanmıştır.

Çizelge 3.27. Farklı oranlardaki blend membranların aktivasyon enerji değerleri

Blend Membran	Aktivasyon Enerjisi (kJ/mol)
1/1	28,26
3/1	41,09
5/1	55,01

Blend membranlarda HPC oranı arttıkça aktivasyon enerjisinin azaldığı Çizelge 3.27'den görülmektedir. Bununla birlikte HPC ile membran yapısının gözeneklilik oluşturmaya atfedilebilir.

4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Mikrodalga fırında elde edilen aşı kopolimerlerde monomer ve başlatıcı derişimi sabit tutularak başlatıcı (CAN'dan AIBN'ye) değişikliği ile aşılama yüzdesi artmıştır. NaAlg-aşı-PNIPAAm kopolimeri için aşı verimi % 6,37'den % 48,19'a artmıştır.

2. NaAlg-aşı-PNIPAAm aşı membranlarda aşılama yüzdesi arttıkça % şişme değerinin, ilaç geçiş değerinin ve geçirgenlik değerinin arttığı bulunmuştur.

3. NaAlg ve HPC'nın belli oranlarda karıştırılmasıyla hazırlanan blend membranlarda karışımdaki NaAlg miktarı arttıkça % şişme derecesini, ilaç geçiş değerinin ve geçirgenlik değerinin azaldığı bulunmuştur.

4. Çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin artması ile indometasin geçişini azalttığı belirlenmiştir.

5. Sıcaklığın 25 °C'den 39 °C'ye artmasıyla indometasin geçişinin arttığı ve membranların pozitif sıcaklık duyarlı olduğu belirlenmiştir.

6. Aşı ve blend membran çalışmalarında, membran kalınlığının artmasıyla ilaç geçiş ve geçirgenlik değerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışma için en ideal membran kalınlığının 20 µm olarak belirlenmiştir.

7. Aşı ve blend membran çalışmalarında, indometasin derişimin artmasıyla geçiş oranının ilaç geçişinin ve geçirgenlik değerinin arttığı gözlenmiştir. Bu çalışma aşı membran için ilaç derişimi 5 mg/mL, blend membran için 10 mg/mL olarak belirlenmiştir.

8. NaAlg'ye PNIPAAm'ın aşılmasıyla termal dayanıklılığının arttığı TGA sonuçlarından elde edilmiştir.

9. PNIPAAm'ın aşılama yüzdesi yüksek olanlarda LCST değeri gözlenmiştir.

10. Transdermal ilaç geçiş sistemleri oral yolla emilimi az olan etkin maddelerin, mide-başırsak kanalında irrişan davranış gösteren etkin maddelerin ya da yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin vücuda verilmesinde alternatif bir yöntemdir. Bu amaçla iki aşamalı olarak yapılan tez çalışmasında membran sistemlerinde ilaç geçişi yapılmıştır. Edilen veriler ve bu konuda literatürde vurgulanan hususlar bir arada değerlendirildiğinde aşağıda maddeler halinde sıralanan hususları öneri olarak sunuyoruz.

- Transdermal ilaç geçişinde geçen ilaç miktarını arttırmak için kullanılan membranın kalınlığı, linoleik asit, palmitik asit gibi yağ asitlerinin kullanımına yönelik çalışmalar yapılması,
- Daha yüksek aşi yüzdesi elde etmek için monomer derişimini arttıracak çalışmalar yapılması,
- Düşük mol kütleli ilaçların transdermal geçişinde kullanılmasına yönelik çalışmaların yapılması,
- Lokal olarak hedef bölgeye ilaç geçişi yapacak akıllı sistemler geliştirilmesi.
- Üniversite ve araştırma merkezlerinin bu alana yatırım yapması, fon ayırması,
- İlaç kimyası, modern yöntemlerle ilaç taşınım ve transdermal geçiş sistemleri, akıllı taşıyıcı sistemler, kanser tedavisinde yeni tekniklerin geliştirilmesi konularında ar-ge çalışmaları yapılması, ulusal bazda strateji üretilmesi, ulusal araştırma merkezi kurulması ve bu konuda yetkili resmi makamların gündem oluşturması literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Shin, H. S., Kim, Y. S., Lee, Y. M., Indomethacin release behaviors from pH and thermoresponsive poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid) IPN hydrogels for site-specific drug delivery, *J. Appl. Polym. Sci.*, 65: 685-693, 1997.
- [2] Kim, J. J., Park, K. , Modulated insulin delivery from glucose-sensitive hydrogel dosage forms, *J. Controlled Release*, 77: 39-47, 2001.
- [3] O. Şanlı, N. Ay, N. Işıklan, Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)-grafted-poly(acrylamide)/sodium alginate blend beads. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 65(2): 204-214, 2007.
- [4] Uhrich K.E, Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., Shakesheff, K.M., Polymeric systems for controlled drug release, *Chem. Rev.*, 99(11): 3181-3198, 1999.
- [5] Fried, J. R. *Polymer Science and Technology*, Prentice-Hall, New York, 459(1995).
- [6] A. Z. Gürsoy, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 2002.
- [7] Babu V.R., Krishna Rao, K.S.V., Sairam, M., Kumar Naidu, B.V., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M, pH Sensitive interpenetrating network microgels of sodium alginate-acrylic-acid for the controlled release of ibuprofen, *J Appl Polym Sci*, 99: 2671-2678, 2006.
- [8] N. Yükselen, T. Baykara, Nikardipin Hidroklorürün Kontrollü Salım Yapan Mikrokürelerinin Hazırlanması, *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi, Ankara, 1995.
- [9] Patel G. M., Patel C. P., Trivedi H. C. Ceric-Induced grafting of acrylonitrile onto sodium salt of partially carboxymethylated sodium alginate. *Euro. Poly. J.*, 35(2): 201-208, 1999.

- [10] D. Onur, İndometasinin, glutraldehit ile çapraz bağlanmış NaAlg ve poli(vinilalkol)/NaAlg mikrokürelerden kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2005.
- [11] Y. Liu, L. Yang, J. Li, J., Grafting of Methly Methacrylate OntoSodiun Alginate İnitiated By Potasium Ditelluratoargentate(III), J.Appl. Polym. Sci.,97(4), 2005.
- [12] Rocha, A. N. L., Dantas, T. N. C., Fonseca, J. L. C., Pereira, M. R. , Permeation of drugs in chitosan membranes, J. Appl. Polym. Sci., 84: 44-49, 2002.
- [13] Heller J., Use of polymers in controlled release of active agents, in: Robinson,J. R.; Lee, V. H. L. Controlled Drug Delivery-Fundamentals and Applications, Marcel Dekker, New York and Basel, 1987.
- [14] Dohner, J. W., Development of processes and equipment for rate-controlled transdermal therapeutic systems, Chien, Y. M., Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker, New York and Basel, 1987.
- [15] Ritthidej, G. C., Leesajakul W. , Chitosan as rate-controlling membrane in isosorbide dinitrate transdermal patch, Proceeding of the 23rd International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials, Kyoto, Japan, 1996.
- [16] Merkle, H. P., Knoch, A., Gienger, G., Release kinetics of polymeric laminates for transdermal delivery: Experimental evaluation and physical modeling, J. Control. Release, 2: 99-100, 1985.
- [17] Miyajima, M., Okana, T., Kim, S.W., Higuchi, W.J., Formulation of an Ara-A transdermal delivery system: Membrane fabrication and characterization, J. Control. Release, 5: 179-186, 1987.
- [18] Y. Yalaz, pH Duyarlı Lateksilerin Sentezi ve Florometrik Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [19] V. Ramesh Babu, K.S.V. Krishna Rao, M. Sairam, B. Vijaya Kumar Naidu, Kallappa M. Hosamani, Tejrjaj M. Abinabhavi, pH Sensitive interpenetrating network microgels of Sodium Alginate-Acrilic Acid fort he controlled release of Ibopofren. J.Appl. Polym. Sci., 99(5): 2671-2678, 2005.

- [20] Junzhang Song, Rentong Yu, Lei Wang, Sixun Zheng, Xiuhong Li, Poly(N-vinylpyrrolidone)-grafted Poly(N-isopropylacrylamide) Copolymers: Synthesis, Characterization and Rapid Deswelling and Reswelling Behavior of Hydrogels. Poly. Acc. Man., 2011.
- [21] G.Şengül, Hidroksipropilselüloz/Poli(Etilenİmin)İnterpolimerkomplekslerini n Hazırlanması, Yapı ve Yüzey özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006
- [22] G. Uzunkaya, N. Bergisadi, In vitro drug liberation and kinetics of sustained release indomethacin suppository. Il Farmaco, 58: 509-512, 2003.
- [23] S. Tamilvanan, B. Sa, Studies on in vitro release behaviour of indomethacin-loaded polystyrene microparticles. Int. J. of Pharm.,201(2): 187-197, 2000.
- [24] G.Küçükbalcı, Sıcaklık ve ph Duyarlı Aljinat Bazlı Mikrokürelerin Tasarımı ve İndometasin Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2011.
- [25] Zhang, X.Z., Lewis. P.J., Chu C.C.,Fabrication and characterization of a smart drug delivery system: Microsphere in hydrogel, Biomaterials, 26: 3299-3309, 2005.
- [26] Qui, Y., Park, K., Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, Drug Delivery Review, 53 (3): 321-339., 2001.
- [27] A.Asmaz, Polimer Kaplı Manyetik Nanopartiküller Üzerinde İlaç Salınımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Haziran, 2010.
- [28] Kontrollü ilaç salımı.,<http://www.gençbilim.com/>, Erişim Tarihi, Ekim 2009.
- [29] Kaetsu, I., Biomedical Materials, , Devices and Drug Delivery Systems by Radiation Techniqu, Radiat. Phys. Chem.,Vol. 47, 1996.
- [30] KARTAL, A., Jelatin Matriksten Vitamin B2'nin in-vivo Kontrollü Salımı ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi, Yük. M. Tezi, 1994.

- [31] Flynn GL., Dermal Diffusion and Delivery Principles, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick, J., Boylan, J.C., (Eds.), Marcel Decker, New York, Basel, 1991.
- [32] Basar, H. M., Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı, İstanbul Teknik Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul,2006.
- [33] Akan A., Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.
- [34] www.sigmaaldrich.com, Erişim Tarihi Kasım 2011.
- [35] Hillery AM., Lloyd AW., Swarbrick J., Drug Delivery And Targeting, USA, 2001.
- [36] Ağabeyoğlu D. Kontrollü Salım Sistemleri.,Transdermal sistemler. Gursoy A.Z., Editor. İstanbul, Kontrollü salım derneği Yayını, 2002.
- [37] Brown MB., Martin GP., Jones SA., Akomeah F.K., Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. Drug Delivery, 13 (3): 175-187, 2006.
- [38] Delgado Charro ve Guy Delgado-Charro MB., Guy RH., Transdermal Drug Delivery, Dekker, 2005.
- [39] Kamiyama F., Quan Y., Polimers in Transdermal Delivery System, Kyoto, Kyoto Pharmaceutical University, 2006.
- [40] Valenta C., Auner BG., The Use Of Polmers For Dermal And Transdermal Delivery. Eur J of Pharm Biopharm, 58 (2): 279-289., 2004.
- [41] Long Z., Fang L., Maolin Z., Hiroshi M. ve Fumio Y., Study On Cm-Chitosan/Activated Carbon Hybrid Gel Films Formed With Eb Irradiation Rad. Phy Chem., 2007.
- [42] Lan ZX., Tan Z. C., Shi Q.,Yang CG., A Novel Gelling Method For Stabilization Of Phase Change Material Na₂HPO₄-12H₂O With Sodium Alginate Grafted Sodium Acrylate; Therm Acta., 463: 1258-1265, 2007.

- [43] Kidoaki S., Matsuda T. , Microelastic Gradient Gelatinous Gels To Induce Cellular Mechanotaxis. *Journal of Biotechnology*, 133 (2): 225-230, 2008.
- [44] Aktar B., Metoklopramit HCl'in İn Vitro Penetrasyonunun Terpenler Kullanılarak Arttırılması Üzerine Çalışmalar. Danışman Prof. Dr. Yıldız O.E., İ.U. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2004.
- [45] Kelco A., Alginate Products for Scientific Water Control, Division of Merck & Co. Inc., England, 1992.
- [46] Gungor S, Bektas A , Alp FI, Uydes-Dogan BS, Ozdemir O, Araman A, Ozsoy Y., Matrix-Type Transdermal Patches Of Verapamil Hydrochloride: In Vitro Permeation Studies Through Excised Rat Skin And Pharmacodynamic Evaluation In Rats., *Pharm Dev Technol*, 13(4): 283-289, 2008.
- [47] Krishnaiah YSR., Satyanarayana V., Bhaskar P., Influence of Limonen on The Bioavailability of Nicardipine Hydrochloride From Membrane-Moderated Transdermal Therapeutic Systems In Human Volunteers. *International of Journal of Pharmaceutics*, 247(1-2):91-102, 2002.
- [48] M. Saçak, *Polimer Kimyası*, Gazi Kitapevi, Ankara, 2004..
- [49] J. R. Fried, *Prentice Hall Professional Technical Reference*, Upper Saddle River, 2003.
- [50] Kurbanova R., *Polimer Kimyası Deneyler ve Analizler*, Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Konya, 1995.
- [51] G.B.Çelik, *Microwave-Assisted Simultaneous Novel Synthesis Of Poly(Dibromophenylene Oxide)S, Poly(Dibromophenylene Oxide)S(P), Conducting (CP) And /Or Croslinked (CLP) And/Or Radical Ion Polymers (RIP)*, Middle East Technical University, Ankara, 2007.
- [52] X. Zhu, J. Chen, N. Zhou, Z. Cheng, J. Lu., Emulsion polymerization of methyl methacrylate under pulsed microwave irradiation. *Euro. Poly. J.*, 39: 1187-1193, 2003.

- [53] Topkara, Y.Ö., Mikrodalga ile Hızlandırılmış Kürün Uçucu Küllü Harç Özelliklerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, 2009.
- [54] Akira, K., Unique orientation textures formed in miscible blends of poly(vinylidene fluoride) and poly[(R)-3-hydroxybutyrate], *Polymer*, 47:3548-3556 2006.
- [55] Li-Tang, Y., Jing, S., Analysis of phase morphology and dynamics of immiscible PP/PA1010 blends and its partial-miscible blends during melt mixing from SEM patterns, *Polymer*, 47: 2894-2903, 2006.
- [56] Sun, S.F., Physical chemistry of macromolecules, St. John's university Jamaica, New York, 2006.
- [57] Gina-Gabriela, B., Cornelia, V., Gabrielle, C.C., Georgios, S., Interpolymer complexes between Hydroxypropylcellulose and copolymers of Maleic Acid: a comparative study *Macromol. Chem. Phys.*, 206: 1757-1768, 2005.
- [58] Junzhang Song, Rentong Yu, Lei Wang, Sixun Zheng, Xiuhong Li, Poly(N-vinylpyrrolidone)-grafted Poly(N-isopropylacrylamide) Copolymers: Synthesis, Characterization and Rapid Deswelling and Reswelling Behavior of Hydrogels. *Poly. Acc. Man.*, 35 (1): 10–12, 2011.
- [59] Fernando Carrillo, Boris Defays, Xavier Colom, Surface modification of lyocell fibres by graft copolymerization of thermo-sensitive poly-N-isopropylacrylamide. *Euro. Poly. J.*, 44(11): 4020-4028, 2008.
- [60] J.Zhang, Q.Wang, A.Wang, In situ of sodium alginate/hydroxyapatite nanokomposite beads as drug-controlled release matrices. *Acta Biomaterialia*, (2): 445-454, 2009.
- [61] Okahata, Y., Hachiya, S., Nakamura, G., Permeability of large polyamide microcapsule coated with synthetic bilayer membrane. *Chem. Lett.*, 1719–1722, 1982.

- [62] Kajiyama, T., Nagata, Y., Washizu, S., Characterization and gas permeation of polycarbonate liquid crystal composite membrane, 11(1): 39-52, J. Membrane Sci., 1982.
- [63] Atillasay, P., Yük Boşalımı Tekniğiyle Hazırlanan Akıllı Jel Materyallerinin Karakterizasyonu, Yük. M. Tezi, 2006.
- [64] Katchalsky, A, Progr. Biophys. Chem., 4:1, 1954.
- [65] Kuhn, W., Katchalsky, A., Eisenberg, H., Reversible Dilation and Contraction by Changing the State of Ionization of High-Polymer Acid Networks Nature, 165, 514 – 516, 1950.
- [66] Jeong, B. and Gutawsk A., Lessons from nature: stimuli responsive polymers and their biomedical applications, Trends Biotechnol, 20(8): 360-368, 2002.
- [67] Aoki, T., Nagao, Y., Sanui, K., Ogata, N., Kikuchi, A., Sakurai, Y., Kataoka, K., Okano, T., Glucose-Sensitive Lower Critical Solution Temperature Changes of Copolymers Composed of *N*-Isopropylacrylamide and Phenylboronic Acid Moieties, Polymer Journal, 28, 371-374, 1996.
- [68] Bromberg, L., Levin, G., Gel synthesis by transesterification of glycol-modified poly(*N*-isopropylacrylamide) with *O,O*-diethyl dithiophosphate, 17(7): 481–486, 1996.
- [69] Salt, Y., Dinçer, S., An Option for Special Separation Operations: Membrane Processes. Yıldız Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, Invited Review Paper, İstanbul, 2006.
- [70] Osada, Y. and Nakogava, T.(edtrs)., Membrane Science and Technology. Marcel Dekker Inc. USA., 1992.
- [71] Evcin, A., Faz Dönüşüm Prosesiyle Asimetrik Polimer Membranların Hazırlanması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon, 1996.
- [72] Baker, R.W., Membrane Technology and Applications. Second Edition, John Wiley & Sons, Ltd., England, 2004.

- [73] Crank, J., "Mathematics of Diffusion", Oxford Uni. Pres., London, 1956.
- [74] Rocha, A. N., Dountas, L., Foncesa, T. N. C., Poreiro, M. R., "Permeation of drugs in chitosan membranes", *J. Appl.Polm.Sci.*, 24: 1959- 1967, 2002.
- [75] Yang W., Zhang L., Wu L., Li J., Wang J., Jiang H., Li Y., Synthesis and characterization of MMA–NaAlg/hydroxyapatite composite and the interface analyse with molecular Dynamics, *Carbohydr. Polym.*, 77(2):331-337, 2009.
- [76] Sanchuan Yu, Zhenhua Lü, Zhihai Chen, Xuesong Liu, Meihong Liu. Congjie GaocSurface modification of thin-film composite polyamide reverse osmosis membranes by coating N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid copolymers for improved membrane properties. *J.Appl. Polym. Sci.* 371: 3415-3422, 2011.
- [77] Işıklan N., İnal M., Kurşun F, Ercan G., pH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipine, *Carbohydrate Polymers* , 84:(3), 933-943, 2011
- [78] Schild, H.G., *Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application*, *Progress in Polymer Science*, 17: 163-249, 1992.
- [79] Matsuyama, A. and T. Tanaka, "Theory of Solvation Induced Reentrant Coil-Globule Transition of an Isolated Polymer Chain", *Journal of Chemical Physics*, Vol.94: 781-786, 1991.
- [80] Shibayama, M. and T. Tanaka, "Small Angle Neutron Scattering Study on poly(N-isopropylacrylamide) Gels near their Volume-phase Transition Temperature", *Journal of Chemical Physics*, Vol.97: 297-316,1992.
- [81] Kelco A., *Alginate Products for Scientific Water Control*, Division of Merck & Co. Inc., England, 1992.
- [82] Anon Kelco, *Alginate products for scientific water control*, Division of Merck & Co.Inc., Third ed., England,1992.
- [83] J.Wiley & Sons., *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Marcel Dekker Inc., New York,1968.

- [84] Z. Kabaş, İndometasininin, Kalsiyum Klorür İle Çapraz Bağlanmış Sodyum Aljinat Ve Poli(Vinil Alkol) / Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [85] Petrucci, H.R., Harwood, W.S., "Genel Kimya 2" Palme yayıncılık, Ankara, 1995.
- [86] Hua S., Ma H., Li X., Yang H., Wang A., pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca²⁺ crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium, Intern. J of Bio. Macrom., 46, 2010.
- [87] Işıklan. N, İnal. M., Yiğitoğlu M., Synthesis and Characterization of Poly (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) Grafted Sodium Alginate Hydrogel Beads for the Controlled Release of Indomethacin, J Appl Polym Sci, Vol, 110: 481–493, 2008.
- [88] Yang W., Zhang L., Wu L., Li J., Wang J., Jiang H., Li Y., Synthesis and characterization of MMA–NaAlg/hydroxyapatite composite and the interface analyse with molecular Dynamics, Carbohy Polym., 77: 193-254, 2009.
- [89] Bruno Sarmento, Domingos Ferreira, Francisco Veiga, Antonio Ribeiro. Characterization of insulin-loaded alginate nanoparticles produced by ionotropic pre-gelation through DSC and FTIR studies. Carbohy. Polym., 66, 1–7, 2006.
- [90] Geta Devid, Valentina Alupei, Bogdan C.Simionescu, Sevil Diçer, Erhan Piskin. Poly(N-isopropylacrylamide)/poly((N-acetylimino)ethylene) thermosensitive block and graft copolymers. Euro. Poly. J., 39: 137-145, 2002.
- [91] Hou-Feng Zhang, Hui Zhong, Li-Li Zhang, Sai-Bo Chen, Yi-Jiang Zhao, Yu-Lan Zhu, Synthesis and characterization of tehermosensitive graft copolymer of N-isopropylacrylamide with biodegradable carboxmethylchitosan. Carbohy. Polym., 77: 787-789, 2009.

- [92] J.Zhang, Q.Wang, A.Wang, In situ of sodium alginate/hydroxyapatite nanokomposite beads as drug-controlled release matrices. *Acta Biomaterialia*, 6: 445-454, 2009.
- [93] Işıklan N., Kurşun F., İnal M., Graft copolymerization of itaconic acid onto sodium alginate using benzoyl peroxide, *Carbohy. Polym.*, 79: 665-672, 2009.
- [94] Zhang, H. Zhong, L.-L. Zhang, S.-B. Chen, Y.-J. Zhao, Y.-L. Zhu, Synthesis and characterization of thermosensitive graft copolymer of N-isopropylacrylamide with biodegradable carboxymethylchitosan, *Carbohy. Polym.* 77: 785-790, 2009.
- [95] Manuela Curcio, U. Gianfranco Spizzirri, Francesca Iemma, Francesco Puoci, Giuseppe Cirillo, Ortensia I. Parisi, Nevio Picci, Grafted thermo-responsive gelatin microspheres as delivery systems in triggered drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 76: 49-52, 2010.
- [96] Yıldızlı, E., Aljinat Aşı Kopolimerlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2011
- [97] Gamze Şengül, Serkan Demirci, Süleyman Çörekçi, Tuncer Çankaya, Annealin Effect on Surface Segregation Behavior of Hydroxypropylcellulose/Polyethylenimine Blend Films, *App. Surface Sci.*,255:7703-7707, 2009.
- [98] M.İnal, Sodyum Aljinat Ve Vinil Prolidon Aşılantı Sodyum Aljinat Kürelerinden, İndometasinin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2007.
- [99] Babu V.R., Krishna Rao, K.S.V., Sairam, M., Kumar Naidu, B.V., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M, pH Sensitive interpenetrating network microgels of sodium alginate-acrylic-acid fort he controlled release of ibuprofen, *J Appl Polym Sci*, 99(5): 2671-2678, 2006.
- [100] V. Ramesh Babu, K.S.V. Krishna Rao, M. Sairam, B. Vijaya Kumar Naidu, Kallappa M. Hosamani, Tejraj M. Abinabhavi, PH Sensitive interpenetrating

network microgels of Sodium Alginate-Acrylic Acid for the controlled release of Ibuprofen. *J. Appl. Polym. Sci.*, 99(5): 2673-2677, 2005.

- [101] O'Neil, M.J. (ed.). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, p. 922, 2013.
- [102] Naidu, B.V.K., Sairam, M., Raju, K.V.S.N., Aminabhavi, T.M., Pervaporation Separation of Water+Isopropanol Mixtures Using Novel Nanocomposite Membranes of Poly(vinyl alcohol) and Polyaniline. *Jour. Memb. Sci.*, 86 (14), 3642-3651, 2005.
- [103] Asman, G., Şanlı, O., Characteristics of Permeation and Separation for Acetic Acid–Water Mixtures Through Poly(Vinyl Alcohol) Membranes Modified with Poly(Acrylic Acid). *Separation Science and Technology*, 38(9): 1963-1980, 2003.
- [104] Hui Li, Xin-Yuan Shen, Guo-Li Gong, Dong Wang. Compatibility Studies with Blends Based on Hydroxypropylcellulose and Polyacrylonitrile, *Carbohydr. Polym.*, 73: 191-200, 2008.
- [105] R. Russo, M. Abbate, M. Malinconico, G. Santagata, Effect of Polyglycerol and The Crosslinking on The Physical Properties of a Blend Alginate- of Hydroxyethylcellulose, *Carbohydr. Polym.*, 82:1061-1067, 2010.
- [106] K. Sudarsan Reddy, M.N. Prabhakar, V. Nagamaheswara Reddy, G. Sathyamaiah, Y. Maruthi, M.C.S. Subha, K. Chowdoji Rao, Miscibility Studies of Hydroxypropylcellulose/Poly(vinylpyrrolidone) in Dilute Solutions and Solid State, *Wiley Online Library*, 2012.
- [107] Qun Wang, Xianwen Hu, Yumin Du, John F. Kennedy, Alginate/Starch Blend Fibers and Their Properties for Drug Controlled Release, *Carbohydr. Polym.*, 82: 842-847, 2010.
- [108] Junjun Tan, Hongliang Kang, Ruigang Liu, Deqian Wang, Xin Jin, Qinmei Li, Yong Huang, Dual Stimuli Sensitive Nanogels Fabricated by Self Association of Thiolated Hydroxypropyl Cellulose, *Polymer Chemist*, 2010.

- [109] A.Karewicz, K.Zasada, K.Szczubialka, S.Zapotoczny, R.Lach, M.Nowakowska, Smart Alginate- Hydroxypropyl Cellulose Microbeads for Controlled Release of Heparin, *International Journal of Pharmaceutics* 385:163-169, 2010.
- [110] Zhan Xiaoping, Sijing Chen, Guochun Tang, Zhenmin Mao, A New Poly(2-Hydroxy-3-Phenoxypropylacrylate,4-Hydroxybutyl Acrylate, Diethyl Maleate)Membrane Controlled Clonidine Linear Release in The Transdermal Drug Delivery System, *Euro. Poly. J.*,43:1588-1594, 2007.
- [111] R.S.Veerapur, K.B. Gudasi, T.M. Aminabhavi, Pervaporation Dehydration of Isopropanol Using Blend Membranes of Chitosen and Hydroxypropylcellulose, *Jour. Memb. Sci.*, 304: 102-111, 2007.
- [112] Xiaoping Zhan, Guochun Tang, Sijing Chen, Zhenmin Mao, A New Copolymer Membrane Controlling Clonidine Linear Release in A Transdermal Drug Delivery System, *International Journal of Pharmaceutics*: 322,1-5, 2006.
- [113] V. Ramesh Babu, Malladi Sairam, Kallappa M. Hosamani, Tejraj M. Aminabhavi, Preparation Of Sodium Alginate-Methycellulose Blend Micropheres for Conrtrolled Release of Nifedipine, *Carbohy. Poly.*:69,241-250, 2007.
- [114] Zhanfeng Dong, Qun Wang, Yumin Du, Alginate/Gelatin Blend Films and Their Properties for Drug Controlled Release. *Jour. Memb. Sci.*, 280:37-44, 2006.
- [115] Lei Zhang, Tongwen Xu, Zhan Lin, Controlled Release of Ionic Drug Through The Positively Charged Temperature-Responsive Membranes, *Jour. Memb. Sc*, 281:491-499, 2006.
- [116] Didem Tuncel, poli(vinilalkol-aşı-itokonik asit) ve poli(vinil alkol-aşı-akrilamid) membranlardan salisalik asitin kontollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, 2006.

- [117] Park, H.C., Meertens, R.M., Mulder, M.H.V., Smolders, C.A., Pervaporation of alcohol-toluene mixtures through polymer blend membranes of poly(acrylic acid) and poly(vinyl alcohol), *J.Membranes Sci.*, 1994.
- [118] Huang, R.Y.M.; Yeom, C.K., Development of Acetic Acid by Pervaporation with Changed Membranes, *J.Membranes Sci.*, 1991

