

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

N-VİNİL-2-PIROLİDON AŞILANMIŞ SODYUM ALJİNAT KÜRELERDEN

İBUPROFENİN KONTROLLÜ SALIMI

GÜLDEN AYDIN

MAYIS 2011

## ÖZET

### N-VİNİL-2-PIROLİDON AŞILANMIŞ SODYUM ALJİNAT KÜRELERDEN İBUPROFENİN KONTROLLÜ SALIMI

AYDIN, Gülden

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

Mayıs 2011, 98 Sayfa

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

Kontrollü salım çalışması için ibuprofen içeren sodyum aljinat ve sodyum aljinat-aşılı-poli(vinil pirolidon) küreleri, hidroklorik asit ortamında glüteraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlandı. Hazırlanan küreler tutuklanma verimi, kürelerin şişme dereceleri, partikül boyutları ve salım verileri ile karakterize edildi. İbuprofenin kürelere kapsüllendikten sonraki kimyasal kararlılığı Fourier transform infrared spektroskopisi ölçümleri ile doğrulandı. Taramalı elektron mikroskobu verileri kürelerin yüzeyinin pürüzlü ve küresel şekilli olduklarını gösterdi. Kürelerin çapraz

bağlanma yeteneğini anlamak için şişme parametrelerinden yararlanılarak çapraz bağlar arasındaki molar kütle değerleri hesaplandı.

Hücre dışı salım çalışmaları, başlangıçta 2 saat süreyle mide sıvısına benzer pH 1,2 hidroklorik asit çözeltisi ve ardından 6 saat süreyle bağırsak sıvısına benzer pH 7,4  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  tamponu ortamlarında gerçekleştirildi. Gluteraldehit derişimi, gluteraldehit ile çapraz bağlama süresi, ilaç/polimer oranı ve hidroklorik asit yüzdesi gibi çeşitli etkenlerin ibuprofen salımına etkisi incelendi. Gluteraldehit derişiminin, gluteraldehit ile çapraz bağlama süresinin, ilaç/polimer oranının artmasıyla ibuprofen salımının azaldığı, bununla birlikte sodyum aljinat üzerine N-vinil-2-pirolidon aşılmasıyla ibuprofen salımının arttığı gözlemlendi. Kinetik parametreler salım sonuçlarından yararlanılarak Peppas eşitliği ile belirlendi. Difüzyon katsayısı polimerik kürelerden ilacın difüzyonu için hesaplandı ve salım sonuçları ile uyumlu değerler bulundu.

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

## ABSTRACT

### CONTROLLED RELEASE OF IBUPROFEN FROM N-VINYL-2-PYRROLIDONE GRAFTED SODIUM ALGINATE BEADS

AYDIN, Gülden

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M.Sc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

May 2011, 98 pages

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

For the controlled release study, sodium alginate and sodium alginate-g-poly(vinyl pyrrolidone) beads containing ibuprofen were prepared by crosslinking with glutaraldehyde in hydrochloric acid medium. Prepared beads were characterized by considering the percentage entrapment efficiency, swelling degree of beads, particle size and their release data. Chemical stability of the ibuprofen after encapsulation into beads was confirmed by Fourier transform infrared spectroscopy measurements. The scanning electron microscopy data indicated that the surface

structures of the beads are rough and spherical. In order to understand the crosslinking ability, molar mass between crosslinks values was calculated using the swelling parameters.

In vitro release studies were performed in simulated gastric fluid at pH 1,2 hydrochloric acid solution for the initial 2 h, followed by simulated intestinal fluid at pH 7,4  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  buffer for 6 h. Effects of variables such as, glutaraldehyde concentration, exposure time to glutaraldehyde, drug/polymer ratio and percentage of hydrochloric acid on the release of ibuprofen were investigated. It was observed that, ibuprofen release from the beads decreased with increasing glutaraldehyde concentration, exposure time to glutaraldehyde, drug/polymer ratio, whereas it increased with grafting of N-vinyl-2-pyrrolidone onto sodium alginate. Kinetic parameters were determined by using release results with Peppas Equation. The diffusion coefficients were calculated for the transport of drug through the polymeric beads and the results were found in consistence with the release results.

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

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa YIĞITOĞLU ve Sayın Doç.Dr. Nuran IŐIKLAN'a sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

FTIR analizlerinin alınmasında, yardımlarından dolayı hocam Sayın Prof. Dr. Zeki ÖKTEM'e teşekkür ediyorum.

Tez çalışmam süresince tecrübelerinden faydalandığım Arő. Gör. Murat İNAL'a ve Kimya Araştırma Laboratuvarında çalışan arkadaşlarıma teőekkürlerimi iletiyorum.

Ayrıca bana her konuda yardımcı ve destek olan sevgili eőim Emre AYDIN'a ve aileme őükranlarımı sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>ÇİZELGELER</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Çalışmanın Amacı.....	3
1.2. Polimerler .....	4
1.3. Aşı Kopolimerleşme.....	5
1.3.1. Aşı Kopolimerleşmenin Tanımı .....	5
1.3.2. Aşı Kopolimerleşme Yöntemleri .....	5
1.3.2.1. Zincir Transfer Tepkimeleri .....	6
1.3.2.2. Doymamış Polimere Radikal Etkisi .....	7
1.4. Mikrodalga Yöntemiyle Polimerleşme .....	8
1.4.1. Mikrodalga ile Isıtmanın Avantajları .....	10
1.5. Kontrollü Salım Sistemleri.....	11

1.5.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik ilaç Salım Sistemlerine Göre Avantajları.....	12
1.5.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre Dezavantajları .....	15
1.5.3.Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler .....	16
1.5.3.1. Suda Çözünebilen Polimerler:.....	17
1.5.3.2.Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerler .....	17
1.5.3.3. Biyolojik Olarak Parçalanmayan Polimerler .....	19
1.5.4. Salım Hızı Önceden Programlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler .....	21
1.5.5. Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Taşıyıcı Sistemler .....	22
1.5.6. Kontrollü Salım Sisteminin Kinetiği ve Salım Mekanizmasının Belirlenmesi .....	23
1.6. Mikroküreler .....	27
1.6.1. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler .....	28
1.6.2. Mikrokürelerin Karakterizasyonu .....	28
1.6.2.1. Büyüklük ve Yüzey Özellikleri.....	29
1.6.2.2. Yüklenen Etkin Madde Miktarı .....	29
1.6.2.3. Etkin Maddenin Salımı .....	29
1.6.2.4. Biyolojik Uyum ve Toksikite.....	30
1.6.2.5. Saklama ve Sterilizasyon .....	30
1.7. Sodyum Aljinat (NaAlg).....	31
1.8. N-Vinil Prolidon (N-VP) .....	32
1.9. İbuprofen .....	34



1.10. İbuprofen'in Kontrollü Salımı ile İlgili Çalışmalar .....	35
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>37</b>
2.1. Kimyasal Maddeler .....	37
2.2. Cihazlar .....	37
2.3. Mikrodalga Fırında NaAlg-aşı-PVP Kopolimerinin Sentezi: .....	39
2.4. Viskozite Ölçümleri .....	40
2.5. İbuprofen Yüklü Kürelerin Hazırlanması .....	41
2.6. Tutuklama Verimi (TV) .....	44
2.7. Kürelerden İbuprofen Salım Çalışması .....	45
2.8. Kürelerin Su İçeriklerinin Tayini .....	46
<b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
3.1.NaAlg-aşı-PVP Kopolimerinin Karakterizasyonu .....	47
3.1.1.Element Analizi ve Viskozite Ölçüm Sonuçları: .....	47
3.1.2. FTIR Sonuçları.....	50
3.1.3. DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	53
3.1.4 <sup>1</sup> H-NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	54
3.2.İbuprofen İçeren NaAlg-aşı-PVP Kürelerinin Karakterizasyonu .....	57
3.2.1.Kürelerin SEM Sonuçları .....	57
3.2.2 İbuprofen, Boş ve Yüklü NaAlg-aşı-PVP Kürelerin FTIR Spektrumları .	59
3.2.3. İbuprofen, Boş ve Yüklü NaAlg-aşı-PVP Kürelerin DSC Termogramları .....	61
3.2.4. Formülasyonları Farklı Kürelerin %Verimleri, %Tutuklama Verimleri ve Çaplarının Değişimi .....	62
3.2.5. Hazırlanan Kürelerin Şişme Değerleri .....	65

3.3. Na-Alg-aşı-PVP Mikrokürelerden İbuprofenin Salım Çalışmaları.....	68
3.3.1 Aşılama Yüzdesinin İbuprofenin Salımı Üzerine Etkisi .....	68
3.3.2 İlaç/Polimer Oranının İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi .....	70
3.3.3. Çapraz Bağlama Süresinin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi .....	71
3.3.4. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi.....	73
3.3.5. Polimer Derişiminin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi.....	74
3.3.6. Sürenin Aşılama Üzerine Etkisi .....	76
3.3.7. Su Banyosunda Aşılama Yöntemiyle Mikrodalga Fırında Aşılama Yönteminin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi .....	77
3.4. Çapraz Bağlar Arasındaki Moleküler Kütle (Mc) Değerlerinin Yorumlanması .	79
3.5. Kinetik Çalışmalar .....	82
<b>4. SONUÇ.....</b>	<b>84</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>86</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Polimere zincir transfer tepkimesinin şematik gösterimi .....	7
Şekil 1.2. İzopren üzerinde aktif merkezlerin oluşum reaksiyonu.....	8
Şekil 1.3. Temas ve mikrodalga ile ısıtma .....	9
Şekil 1.4. Kontrollü salım yapan (A) uzatılmış etkili (B) klasik salım yapan (C).....	13
Şekil 1.5. NaAlg'nin molekül yapısı .....	31
Şekil 1.6. N-VP ve PVP'nin molekül yapısı.....	33
Şekil 1.7. İbuprofen'in molekül yapısı .....	34
Şekil 2.1. Kürelerin hazırlanma sisteminin şematik gösterimi .....	41
Şekil.3.1. NaAlg, PVP, NaAlg-aşı-PVP <sub>4</sub> 'nin FTIR spektrumları.....	52
Şekil 3.2. NaAlg ve NaAlg-aşı-PVP kopolimerinin DSC termogramları. ....	53
Şekil 3.3. NaAlg'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 3.4. NaAlg-aşı-PVP'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	56
Şekil 3.5. İbuprofen içeren NaAlg için S <sub>1</sub> 'in 50(a) ve 2000(b) büyütme, ibuprofen içeren NaAlg-aşı-PVP için A <sub>4</sub> 'ün sırasıyla 50(c) ve 2000(d) büyütme SEM fotoğrafları.....	58
Şekil 3.6. GA derişimi farklı ibuprofen içeren NaAlg-aşı-PVP'nin %1GA (a), %1,5GA (b) SEM fotoğrafları.....	59
Şekil 3.7. İbuprofen, boş ve ilaç yüklü NaAlg-aşı-PVP kürelerinin FTIR spektrumları .....	60
Şekil 3.8. İbuprofen, boş ve yüklü NaAlg-aşı-PVP kürelerin DSC termogramları ...	62
Şekil 3.9. Aşılama yüzdesinin ibuprofenin salımı üzerine etkisi.....	69

<b>Şekil 3.10.</b> NaAlg-aşı-PVP kürelerden ibuprofen salımına i/p oranının etkisi.....	71
<b>Şekil 3.11.</b> NaAlg-aşı-PVP kürelerden ibuprofen salımına çapraz bağlama süresinin etkisi.....	72
<b>Şekil 3.12.</b> NaAlg-aşı-PVP kürelerden ibuprofen salımına çapraz bağlayıcı derişiminin etkisi.....	74
<b>Şekil 3.13.</b> NaAlg-aşı-PVP kürelerden ibuprofen salımına polimer derişiminin etkisi.....	75
<b>Şekil 3.14.</b> Sürenin aşılama yüzdesine etkisi.....	76
<b>Şekil 3.15.</b> Su banyosunda aşılama yöntem ile mikrodalga fırında aşılama yönteminin ibuprofen salımı üzerine etkisi.....	78

## ÇİZELGELER

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
<b>Çizelge 1.1.</b> Kontrollü salım teknolojisinde kullanılan doğal polimerler, sentetik elastomerler ve sentetik polimerler .....	20
<b>Çizelge 1.2.</b> İnce polimerik film sistemleri için salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit (n) değerleri .....	27
<b>Çizelge 1.3.</b> Mikrokürelerin hazırlanmasında çok sık kullanılan doğal veya sentetik polimer .....	28
<b>Çizelge 1.4.</b> Mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler.....	30
<b>Çizelge 1.5.</b> Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi .....	32
<b>Çizelge 2.1.</b> İlaç yüklü mikroküreler için hazırlama koşulları.....	42
<b>Çizelge 2.2.</b> Boş kürelerin hazırlanma koşulları.....	44
<b>Çizelge 3.1.</b> NaAlg-aşı-PVP aşı kopolimerlerin element analizi sonuçları .....	48
<b>Çizelge 3.2.</b> NaAlg-aşı-PVP aşı kopolimerlerin viskozite ölçüm sonuçları.....	49
<b>Çizelge 3.3.</b> Değişik formülasyonlarda hazırlanan kürelerin çapları, %verimleri ve %tutuklanma verimleri.....	63
<b>Çizelge 3.4.</b> Kürelerin denge şişme değerleri .....	65
<b>Çizelge 3.5.</b> NaAlg-aşı-PVP kürelerinin Mc değerleri .....	80
<b>Çizelge 3.6.</b> Farklı formülasyonlarda elde edilen NaAlg-aşı-PVP kürelerinden ibuprofen salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri.....	82

## 1. GİRİŞ

Hastalıkların tedavi edilebilmesi için, yeni bir ilaç molekülü geliştirmeye yönelik araştırmaların her zaman beklenen sonucu vermemesi, bu araştırmaların uzun zaman alması ve araştırma maliyetinin yüksekliği beraberinde alternatif arayışları da başlatmıştır. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini artırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye ulaştırma çalışmaları bu amaca yöneliktir. Bu beklentileri karşılayan kontrollü salım sistemleri üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır [1-3].

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

Her ilacın terapötik aralığı denilen, kandaki minimum ve maksimum ilaç derişimini 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 konsantrasyonunun da 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 etken madde düzeyi değişmediği

için başarılı bir tedavi düşük dozla sağlanmış olur. Kontrollü salım sistemleri kan plazmasındaki ilacın salım oranını düşürür [3,4].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, hem taşıyıcı olarak hem de sistemde salım hızını kontrol etmek üzere en yaygın olarak kullanılan materyaller, 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 [3,5].

Doğal bir polimer olan sodyum aljinat kahverengi su yosunları gibi doğal ya da bakteriyel kaynaklardan elde edilebilen anyonik bir polisakkarittir [6]. Aljinatlar;  $\beta$ -D-mannuronik asit ve  $\alpha$ -L-guluronik asit birimlerinin blok kopolimerleridir. Günümüzde, aljinatlar 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 [1]. Sodyum aljinat (NaAlg) çapraz bağlanmış şekliyle gıda endüstrisinde, tarımda, tıpta, plastik cerrahide, dişçilikte ve endüstriyel uygulamalarda çok amaçlı olarak kullanılan hidrokolloidlerden biridir. Aljinatlar oldukça düşük maliyetli, pH duyarlı ve biyoyumlu bir polisakkarittir [7,8].

N-vinil pirolidon (N-VP) monomer haliyle toksik olmasına rağmen, poli(vinil pirolidon) (PVP) polimer haliyle toksik olmayan, suda ve diğer polar çözücülerde çözünebilen, biyolojik olarak parçalanabilen hidrofilik bir polimerdir. PVP yalnız başına kullanılabildiği gibi bir polimer üzerine aşılansak da çeşitli

endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. PVP insanlar için tamamen inert olduğu için eczacılıkta kullanılan ilaç tabletlerinin çoğunda kaplama maddesi olarak, gıda endüstrisinde stabilizatör olarak, çapraz bağlanmış şekliyle atık sulardan metal iyonlarının uzaklaştırılmasında, fotoğrafçılıkta, şampuan, diş macunu, boyalar, posta pulları, zarflar, kontak lensler, jöleler gibi ürünlerin üretiminde, çelik sanayiinde ve moleküler biyolojide kullanılmaktadır [9].

İbuprofen; steroid yapıda olmayan, analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etkili bir ilaçtır [10]. Oral olarak alındıktan sonra hızla emilerek 1-2 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna erişir. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olup, 2'nci saat içinde idrardan metabolitleri olarak atılır. En sık rastlanan yan etki, gastrointestinal şikâyetlerdir. Seyrek olarak görülen yan etkiler, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, yüz kızarması, kaşıntı, kulak çınlaması, depresyon, sersemlik ve bulanık görmedir. Ender olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, mide-ince bağırsak ülseridir [10].

### **1.1. Çalışmanın Amacı**

Ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ilaç olan ibuprofen ağız yoluyla vücuda alındığı zaman midede yan etkilere sebep olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ibuprofenin bu tür zararlarını ve ilacın kan seviyesinde görülen dalgalanmaları önleyebilmek için bir kontrollü salım sistemi geliştirebilmektir. Bu çalışmada, ibuprofenin kontrollü salımında destek materyal olarak kullanılmak üzere sodyum aljinata N-vinil pirolidonun mikrodalga fırında aşılınması amaçlanmıştır. Hazırlanan mikrokürelerin tutuklama verimi, mikrokürelerin denge şişme dereceleri, çapları,



Çapraz bağlayıcı derişimi, çapraz bağlama süresi ve polimer derişimi gibi salımı etkileyen pek çok parametre incelenerek optimizasyonu hedeflenmiştir.

## 1.2. Polimerler

Proteinler, DNA, RNA ve polisakkaritler gibi polimerler hayvan ve bitki yaşamında hayati roller oynamaktadırlar. Polimerler yaşamın başlangıcından beri doğal olarak bulunmaktadır. İnsanlar giyinme, dekorasyon, barınak, oyuncaklar, silahlar, yazı materyalleri ve diğer ihtiyaçlarını sağlamak için tarih boyunca doğal polimelerden yararlanmışlardır. Bununla birlikte bugünkü polimer endüstrisinin başlangıcı, doğal polimerlerin modifiye edildiği, önemli keşiflerin yapıldığı 19. yüzyıl olarak kabul edilmektedir [11].

Polimerler genellikle, “mer” veya “monomer” denilen çok sayıda tekrarlanan basit birimlerden oluşur. Monomer; birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen küçük mol kütleli kimyasal maddeler için kullanılan bir tanımlamadır. Polimerler ise en basit tanımıyla, çok sayıda monomerin kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip, yüksek molekül ağırlıklı makromoleküllerdir [11-13].

### **1.3. Aşı Kopolimerleşme**

#### **1.3.1. Aşı Kopolimerleşmenin Tanımı**

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 [14]. Bu şartlarda polimerleşmenin sonunda ortamda aşılınmamış polimer, aşı kopolimer ve aşılana monomerin homopolimerinin bulunduğu bir karışım oluşacaktır. Karışım homopolimeri çözebilen bir çözücüyle yıkanarak, homopolimer uzaklaştırılır. Aşı kopolimerin çöktürülmesi de polimerleşme sonucu oluşan karışımdan ayrılmasında kullanılan başka bir yöntemdir [13].

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.

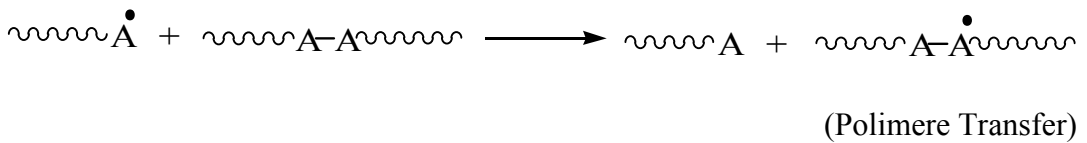
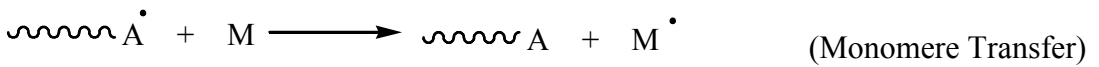
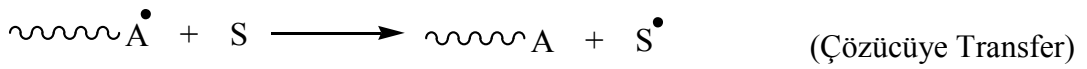
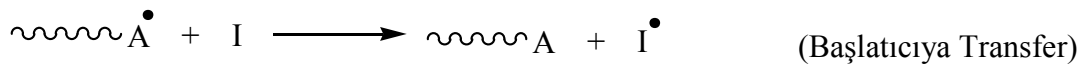
#### **1.3.2. Aşı Kopolimerleşme Yöntemleri**

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

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

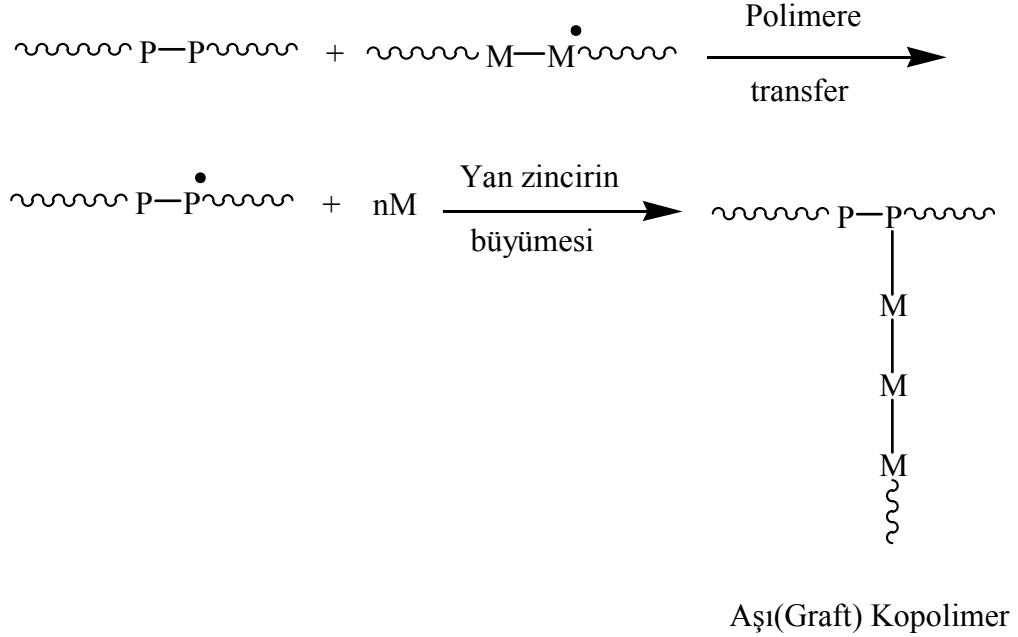
### 1.3.2.1. Zincir Transfer Tepkimeleri

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



şeklinde sıralayabiliriz.

Örneğin; bir ölü polimer zinciri (P), farklı bir monomerin (M) polimerleştirildiği ortamda bulunursa, M monomerlerinin zincirlerinden P polimerine bir zincir transferi olabilir. Polimerin üzerinde oluşan bu aktif merkez monomer katmaya devam edeceği için sonuçta bir aşılı kopolimer meydana gelebilir.

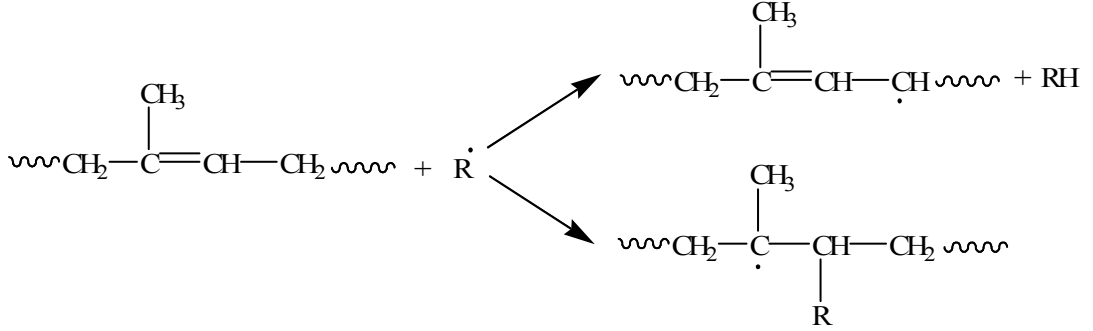


**Şekil 1.1.** Polimere zincir transfer tepkimesinin şematik gösterimi

### 1.3.2.2. Doymamış Polimere Radikal Etkisi

Polimerler üzerine radikallerin etkisinden yararlanılarak aşılı kopolimer elde etme yöntemlerinden bir diğeri ana polimer olarak doymamış grup (olefinik çift bağ) içeren polimeri kullanmaktır. Doymamışlık ana zincir üzerinde olabileceği gibi ana zincire bağlı olan yan gruplar üzerinde de olabilir. Doymamışlık merkezleri radikalik zincir polimerleşmesi için uygun noktalardır ve ayrıca serbest radikaller tarafından koparılacak atomlara da sahiptirler. Doymamış grup içeren bir polimerin aşılı

kopolimerleşmesi iki ayrı aktif merkez üzerinden gerçekleşebilir. Bu durum aşağıdaki gibi poli(izopren) üzerinde gösterilirse aktif merkezler;



**Şekil 1.2.** İzopren üzerinde aktif merkezlerin oluşum reaksiyonu

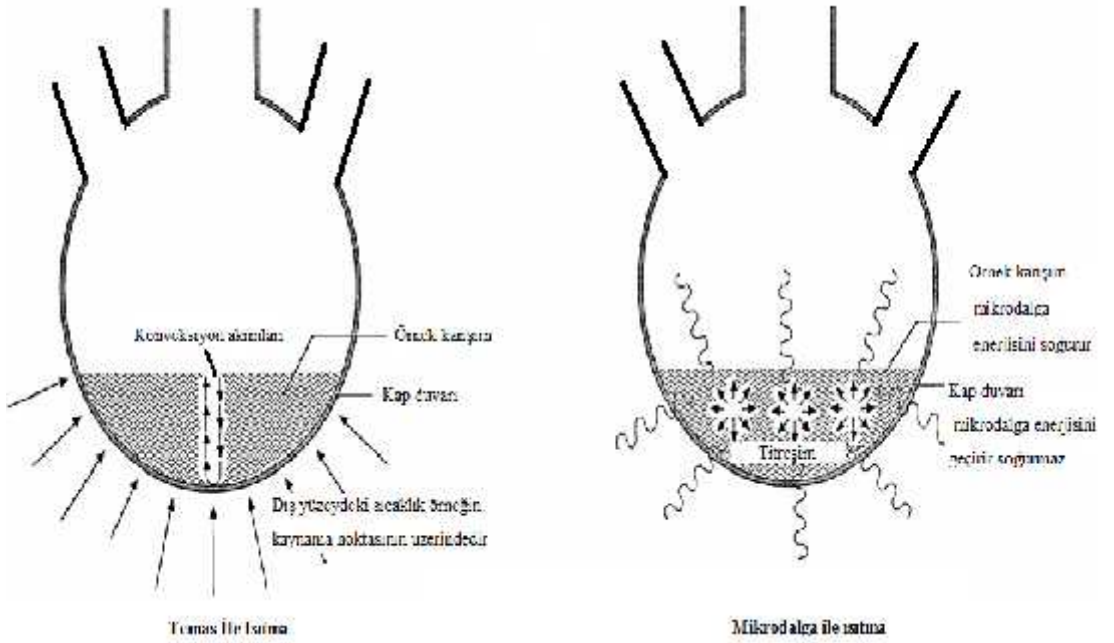
şeklin de oluşur. Böyle bir durumda ikinci bir aşılama merkezi söz konusu olduğu için polimerleşme bu noktadan da devam ederek aşırı kopolimerler meydana gelir.

#### 1.4. Mikrodalga Yöntemiyle Polimerleşme

Mikrodalgalar elektromanyetik enerjidir. Mikrodalga enerjisi iyon göçüyle ya da dipollerin dönmesiyle moleküler geçişlere neden olan iyonize olmayan radyasyondur. Ancak molekülün yapısında bir değişikliğe yol açmaz. Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda IR ve radyo dalgaları arasında kalır [15].

Genelde birçok reaksiyon klasik 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 açmaktadır. Mikrodalga ışınları bütün maddeyi eş zamanlı olarak ısıtırlar, böylece örneğin kaynama sıcaklığına çok hızlı bir şekilde ulaşmasını sağlarlar [16]. Ayrıca mikrodalga fotonları sterik engelleri ortadan kaldırarak klasik ısıtma yöntemlerine göre aşılama yüzdesini arttırırlar [17]. Mikrodalga ışınları hızlı ısıtma sağladığı için kimyanın birçok dalında kullanım alanı bulmuştur [18]. Organik madde sentezinde [19] yaygın olarak kullanıldığı gibi son yıllarda aşı kopolimer sentezinde de kullanılmaktadır. Mikrodalga yöntemi bütülaçrilat [20], akrilik asit [21] ve akrilonitrilin [22] nişastaya aşılmasında, akrilamidin polietilene aşılması [23], gum kondagogunun poli akrilamid üzerine aşılması [24], metil metakrilatın bambo selüloz üzerine aşılması [25] gibi pekçok polimerin polimerizasyonunda kullanılmıştır. Geleneksel ve mikrodalga ile ısıtma Şekil 1.3.' de gösterilmektedir.



Şekil 1.3. Temas ve mikrodalga ile ısıtma

Polar moleküller içeren maddeler (su gibi) kolayca mikrodalga ile ısıtılabilir. Pozitif yükler kısmi olarak hidrojen atomları ve negatif yükler de kısmi olarak oksijen atomu üzerinde toplandığı için su molekülü polar bir moleküldür. Su bu özelliği sayesinde elektriksel enerjiyi pek çok molekülden daha iyi absorplayabilmektedir. Bu tür maddelere elektrik alanı uygulandığında, polar moleküller frekansa bağlı olarak polaritesi hızla değişen elektrik alanı nedeniyle dönme eğilimi (dipol dönmesi) göstermektedir. Bu dönme sayesinde de moleküller ısınır dolayısıyla maddenin kendisi de ısınır. İçerisinde başta su molekülleri olmak üzere, yağ, şeker ve tuz içeren maddeler mikrodalgayı absorplayarak ısıya dönüşmesine yol açarlar [26].

#### **1.4.1. Mikrodalga ile Isıtmanın Avantajları**

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

Mikrodalga ile ısıtmanın avantajları şunlardır:

- Bilinen diğer yöntemlerle dıştan içe bir sıcaklık farkı oluşurken mikrodalga ile madde içinde düzgün bir ısınma sağlanmaktadır.
- Sadece ısıtılması istenen kütle ısındığından, ısıtma sisteminin duvarında ve etrafında ısı kaybı yoktur. Fırının taşıyıcı bandı ve etrafındaki hava mikrodalga ile ısınmamaktadır. Sistem ısınmadığından, tesis civarında izolasyon veya soğutmaya gerek yoktur.
- Proses kontrolü, diğer yöntemlere göre daha hızlı yapılabilir. Isıtma derecesine anında müdahale edilebilmekte, mikrodalga gücünü değiştirmekle, ısıtma hemen kontrol altına alınabilmektedir. Kontrol işlemi, hızlı, hassas ve

etkilidir. Isıtma işlemleri çok hızlı olduğundan, kullanılan ısıtıcıların boyutları küçük ve kapladığı alan çok azdır.

- Heterojen kütlelerde seçici ısıtma yapma imkânı vardır. Elektromanyetik alan sadece solvent veya nemi etkilediğinden ana kütlelerin veya taşıyıcının ısıtılması kondüksiyonla ve az miktarda olmaktadır.
- Kütle yüzeyden ısıtılmadığından aşırı ısınmalara ve yüzeyde kabuk oluşmasına ya da yanmalara neden olmamaktadır. Böylece atık azalmakta ve daha kaliteli ürün alınmaktadır [27,28].

### **1.5. Kontrollü Salım Sistemleri**

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

Kapsüllerin ve tabletlerin ağızdan alımı ya da enjeksiyonu, ilaç alımında kullanılan klasik yöntemlerdir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarla ilaç alımını gerektirirler. Bu yöntemlerde, kandaki ilaç seviyesi bir süre artar, istenilen plazma düzeyine ulaşarak kısa bir süre sabit kalır, daha sonra hızla azalır. Klasik ilaç kullanımında görülen bu tür aksaklıkların giderilmesine yönelik yapılan araştırmalara en iyi yanıt veren sistemler kontrollü ilaç salım sistemleridir. Organizma için gerekli olan etken maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye, dokuya veya organa ulaştırılan sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir. Kontrollü salım sistemleri, ilaçların dozunun azaltılabilmesi, alımının daha uzun aralıklara yayılabilmesi, yan ve zararlı etkilerinden arındırabilmesi ve hedef bölgeye gönderilebilmesi gibi



üstünlükleri dolayısıyla son yıllarda klasik ilaç kullanım yöntemlerinin yerini almaktadır [9].

Genellikle kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gerekir.

- Sabit etken madde düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için; önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etken madde salımı gerçekleştirebilmelidir.
- İlacın etkisini lokalize etmek için, kontrollü salım sağlayan sistemin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olmalıdır.
- Uygun taşıyıcıların kullanımı ile etken madde hedef bölgelere ulaştırılabilmelidir.

Bir kontrollü salım sağlayan sistemin bu üç özellikten en az birini taşıması gerekmektedir.

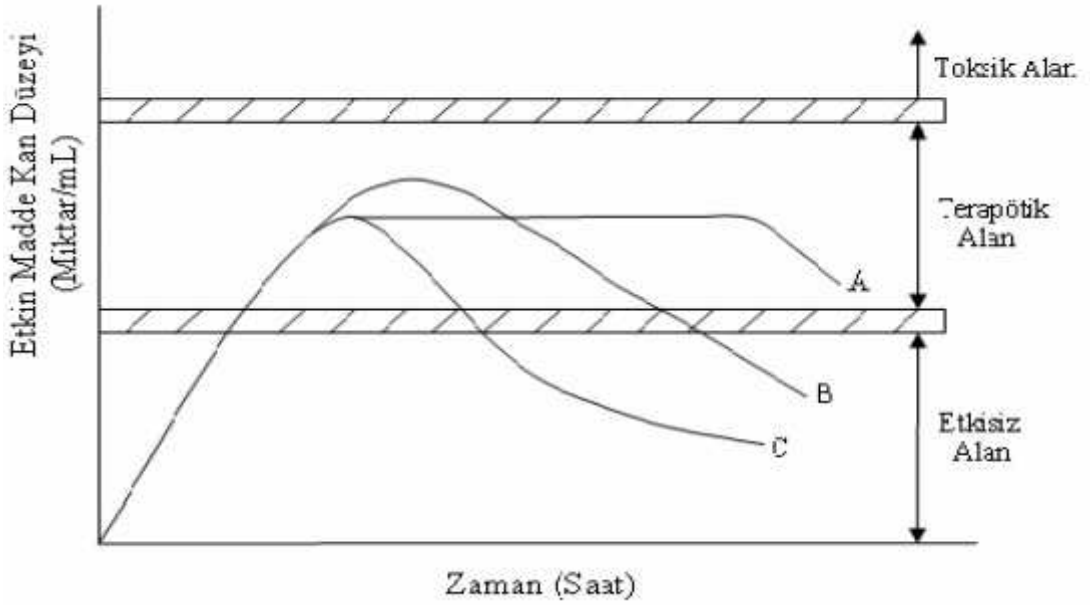
### **1.5.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik ilaç Salım Sistemlerine Göre Avantajları**

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

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

-Etkin maddenin plazma düzeyinin belirlenen süre sabit kalması; her ilacın terapötik aralığı denilen, kanda ilacın minimum ve maksimum derişimi aralığını tanımlayan

bir aralık vardır. Çeşitli salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri Şekil 1.4.'te verilmiştir. Görüldüğü üzere ilaç maksimum kan derişiminin üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan derişiminin altında ise etkisiz kalmaktadır. Kan düzeyleri bu pencere içinde kaldığı sürece etkili bir tedavi söz konusudur. Kontrollü salım sistemlerinde etkin maddenin plazma düzeyi değişmediği için etkili bir tedavi sağlanmış olur [3].



**Şekil 1.4.** Kontrollü salım yapan (A) uzatılmış etkili (B) klasik salım yapan (C) salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri arasındaki farklılık

-İlaç dozlarının seviyesi, ilaç alım sıklığı ve kan plazma düzeyindeki dalgalanmalar azalır; klasik ilaç alım şekilleri etkin maddeyi hemen salıveren sistemlerdir. Bu yüzden maksimum kan derişimine kısa sürede ulaşılır ve sonra plazma düzeyi düşmeye başlar. İlacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık sık alınması gerekir. Bu sebeple etkin maddenin kan derişimi toksik alana çıkabilir veya etkisiz alana düşebilir. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan

sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır. Böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur, plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi oldukça düşük dozla sağlanmış olur ve etkin maddenin kan düzeyindeki dalgalanmalar engellenmiş olur.

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

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

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

-Uzun süreli kullanımlarda, etken maddenin birikimini minimuma indirmektedir.

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

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

### **1.5.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Klasik İlaç Salım Sistemlerine Göre Dezavantajları**

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

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

- Polimer veya sistemin formülasyonu ve üretimi için gereken harcama diğer ilaç şekillerine göre pahalıdır.

### **1.5.3.Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler**

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

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

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

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

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler;

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

polimerler olarak üç ana grupta incelenebilir [3].

### **1.5.3.1. Suda Çözünebilen Polimerler:**

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

Poli(etilen glikol), Poli(metil metakrilat) ve Selüloz asetat ftalat suda çözünebilir bazı polimerlere örnek olarak verilebilir.

### **1.5.3.2. Biyolojik Olarak Parçalanabilen Polimerler**

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

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

- Poli(laktik asit) (PLA) [29-31]

- Poli(glikolik asit) (PGA) [29-31]
- Poli( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL) [32]
- Poli(ortoester) (POE) [33]
- Poli(alkil-2-siyano akrilat) [3,34]

Bu polimerlerin dışında doğal poliamitler (kollajen, jelâtin v.b.) ve pektin, dekstran, kitosan gibi doğal polisakkaritlerde kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır [3]. Fakat doğal poliamitlerin mekanik özelliklerinin zayıf olması, aşınmanın enzimatik olması ve yığın aşınma görülmesi gibi sakıncaları nedeniyle sentetik poliamitler tercih edilmektedir.

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

Doğal polimerlerin;

- Monodispers olmaları
- Biyolojik olarak parçalanma özelliklerinin iyi olması
- Metabolize edilebilmeleri
- Kararlılıkları
- Molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi
- Suda çözünürlüğü
- Etkin maddelerin yüksek yükleme kapasitesinde olması gibi avantajları vardır [35].

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

- Kolaylıkla sentezlenebilmeleri

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

gibi üstünlükleri sentetik polimerlerin de geniş kullanım alanlarının olmasını sağlamaktadır.

### 1.5.3.3. Biyolojik Olarak Parçalanmayan Polimerler

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

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

Hidrojellerden etkin maddenin salımı hidrojelin şişme derecesine ve şişme derecesi ise jelin çapraz bağlanma oranına bağlıdır. Çapraz bağlanma oranındaki artış polimer zincirlerinin hareketini azaltırken, bu durum jelin şişmesini engeller. Bundan dolayı hidrojeldeki çapraz bağlanma miktarı ayarlanarak istenilen yüzdede şişebilen ve buna bağlı olarak salım oranı da ayarlanmış bir hidrojel elde edilebilmektedir [3].

Kontrollü salım yapan sistemlerde en sık kullanılan hidrojeller şunlardır;

- Poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA]
- Poli(vinil alkol) [PVA]



- Poli(N-vinil pirolidon) [PNVP]
- Poli(etilen glikol) [PEG]
- Poli(etilen oksit) [PEO]

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

**Çizelge 1.1.** Kontrollü salım teknolojisinde kullanılan doğal polimerler, sentetik elastomerler ve sentetik polimerler

<b>Doğal Polimerler</b>	
Karboksi metil selüloz	Jelatin
Selüloz asetat ftalat	Nişasta
Etil selüloz	Doğal kauçuk
Nitro selüloz	Proteinler
Propil hidroksi selüloz	Metil selüloz
<b>Sentetik Elastomerler</b>	
Polibütadien	Nitril
Poliizopren	Akrilonitril
Neopren	Poliokzan
<b>Sentetik Polimerler</b>	
Polivinil alkol	Polistiren
Polivinil pirolidon	Polivinil klorür
Poliakrilamid	Poliakrilat
Polihidroksimetil metakrilat	Poliakrilonitril

**Hidrofob polimerler:** Vücutta parçalanmayan bu polimerler suda çözünmez ve suda şişmezler. Hidrofob polimerler genellikle çapraz bağ taşımayan matriksler veya membranlar şeklinde kontrollü salımda kullanılırlar. Bu gruba başlıca örnekler; silikonlar ve poli (etilen-vinil asetat) kopolimeridir [3].

#### 1.5.4. Salım Hızı Önceden Programlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler

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

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

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (1.1)$$

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

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

$dC/dx$  : Belirli mesafeler arasındaki derişim değişimi

C : Etkin madde derişimi

X : Geçiş mesafesi

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 kabul edilmektedir [36].

**Matriks Sistemler:** Bu sistemlerde etkin madde, bir polimer içinde çözölmüş ya da partiküler şekilde dağılmıştır. Etkin madde başlangıçta polimer matriksin yüzey kısımlarından salınırken, sonrasında matriksin daha iç kısımlarından salınmaktadır. Bu nedenle, bu sistemlerde maddenin salımında, difüzenirken aynı madde moleküllerinin aldığı mesafeler birbirinden farklı olduğundan salım sıfırncı derece kinetiğe uymaz.

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

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

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

Şişme kontrollü salım sistemlerinde polimerin şişme durumu ve polimer içindeki çözünme ortamı derişimi etken maddelerin salım davranışlarını kontrol etmektedir [37].

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

Şişme kontrollü sistemlerde yaygın olarak kullanılan hidrojeller poli(hidroksietil metakrilat), poli(vinil alkol), poli(etilen-vinil alkol) v.b.'dir. Hidrofilik polimerler olarak selüloz türevleri (hidroksipropil metil selüloz, karboksimetil selüloz v.b.) ve aljinat, kitosan, pektin ve agar gibi doğal polimerler kullanılmaktadır [3].

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

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

bir uygulamadır. Sonuçta hücre dışı çözünme testleri daha etkili ve terapötik açıdan düzgün dozaj şekilleri için gerekli bilgiyi sağlamaktadır [36].

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

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

$$-\frac{dC}{dt} = k_0 \quad (1.2)$$

Bu ifadenin integrali alındığı zaman;

$$C_t = C_0 - k_0 t \quad (1.3)$$

eşitliği elde edilir.

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

$C_0$ : başlangıçtaki etken madde miktarı

$k_0$ : sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

Sıfırıncı derece kinetikte, t'ye karşı C değerleri grafiğe geçirildiğinde eğimi  $k_0$  olan bir doğru elde edilir. Bu salım kinetiğine göre her bir zaman aralığında çözülmeye geçen etken madde miktarı sabittir. Salım hızının ayarlanmaya çalışıldığı

pek çok kontrollü salım yapan dozaj formları için bu türde salım kinetiğine uymaları istenmektedir.

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

$$-\frac{dC}{dt} = kC \quad (1.4)$$

Bu ifadenin integrali alındığı zaman aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir.

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t \quad (1.5)$$

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

$C_0$ : başlangıçtaki etken madde miktarı

$k_1$ : birinci derece çözünme hız sabiti

$\ln C$  değerleri t'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi  $k_1$  olan bir doğru elde edilir. Bu salım kinetiğine göre zamana karşı çözeltiye geçen etken madde miktarı üssel olarak azalmaktadır. Klasik ilaç şekillerinin çoğu ve uzatılmış etkili salım yapan sistemler bu tür salım kinetiğine uymaktadırlar [35,36].

*Peppas eşitliği:* İlacın salımı gerçekleşmeden önce etken madde polimer içerisinde dağıtılmış ya da çözünmüş olarak bulunmaktadır. İlaç katı polimerden dışarı difüzenemez. Ancak çözücü molekülleri polimerik matrikse girince polimer şişer ve şişen polimer ilacın difüzyonuna izin verir [37].

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan ilaç salımı Peppas tarafından deneysel olarak aşağıdaki şekilde ifade edilmiştir [37];

$$M_t / M_\infty = k t^n \quad (1.6)$$

Eşitliğin logaritmik şekli ise;

$$\log (M_t / M_\infty) = \log k + n \log t \quad (1.7)$$

$M_t$ : t zamanında salınan etkin madde miktarı

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

k: salım hız sabiti

n: salım mekanizmasını belirleyen difüzyonal sabit

Bu eşitlik salım mekanizması göz önüne alınmaksızın tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etkin madde salımını tanımlamaktadır. Ayrıca yine bu eşitlik etken madde salımının %60'lık ilk kesri için geçerlidir [38]. Eşitliklerden görüldüğü üzere  $n=1$  olması durumunda ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfırıncı derece kinetiğe uygundur. Çizelge 1.2.'de n sabitinin ince polimerik film sistemleri için alabileceği değerler ve bunlarla ilgili salım mekanizmaları gösterilmiştir [37].

**Çizelge 1.2.** İnce polimerik film sistemleri için salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit (n) değerleri

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

### 1.6. Mikroküreler

Çapları birkaç  $\mu\text{m}$ ' den birkaç  $\text{mm}$ ' ye kadar değişen, katı, küresel partiküler şeklinde kontrollü salım sağlayan, etken maddenin içlerinde partiküler şekilde dağıldığı ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Mikrokürelerde istenen başlıca özellikler şunlardır. Etkin maddeyi kontrollü olarak salması, etkin maddenin yapısını ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddeyi hedef organ, doku veya hücrelere taşınması, hedef bölgeye varana kadar etkin madde salımı yapmaması, hücre içi ve hücre dışı şartlara dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması, biyolojik olarak parçalanabilmesi, parçalanma ürünlerinin toksik olmaması ve biyolojik olarak uyumlu olmasıdır [3].

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



### 1.6.1. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler

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

**Çizelge 1.3.** Mikrokürelerin hazırlanmasında çok sık kullanılan doğal veya sentetik polimer

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

### 1.6.2. Mikrokürelerin Karakterizasyonu

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

### **1.6.2.1. Büyüklük ve Yüzey Özellikleri**

Işık ve elektron mikroskopları, ışık dağılımı ve foton korelasyon spektroskopisi yöntemleriyle mikrokürelerin büyüklükleri saptanır. Mikrokürelerin yüzey özellikleri (gözenekleri, yüzeyindeki etkin madde kristalleri, şekli, iç yapısı) ışık ve elektron mikroskobu ile incelenebilir. Polimer matriks içinde etkin maddenin fiziksel durumu ışık ve elektron mikroskobu, termal analiz ve x-ışını kristaloğrafisi ile incelenir [3].

### **1.6.2.2. Yüklenen Etkin Madde Miktarı**

Mikroküre hazırlanması sırasında doğal ve sentetik kaynaklı polimerler kullanılarak elde edilen mikrokürelerde hapsedilen etkin maddenin miktarında kullanılan polimerlerin ve etkin maddelerin çözünürlükleri, kullanılan çözücüler ve uygulanan yöntemin etkisi bulunmaktadır [3].

### **1.6.2.3. Etkin Maddenin Salımı**

Mikrokürelerden etkin madde salımı inkübasyon yöntemi ya da dinamik diyaliz yöntemi ile incelenebilir. İnkübasyon yönteminde, çözünme ortamında dağılan mikrokürelerden belirli zaman aralıklarında örnekler alınarak etkin madde miktarı zamanın fonksiyonu olarak belirlenir. Dinamik diyaliz yönteminde ise, mikroküre süspansiyonu diyaliz hücresine yerleştirilir, çözünme ortamına daldırılır ve salım deneyi yapılır. Mikrokürelerden etkin madde salınımını etkileyen

parametreler Çizelge 1.4’de görülmektedir [3].

**Çizelge 1.4.** Mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler

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

#### **1.6.2.4. Biyolojik Uyum ve Toksikite**

Hazırlanan mikrokürelerin biyolojik olarak uyumlu olup olmadığı kas içinde doku yanıtı, tavşan korneasının yanıtı gibi testlerle incelenebilir [3].

#### **1.6.2.5. Saklama ve Sterilizasyon**

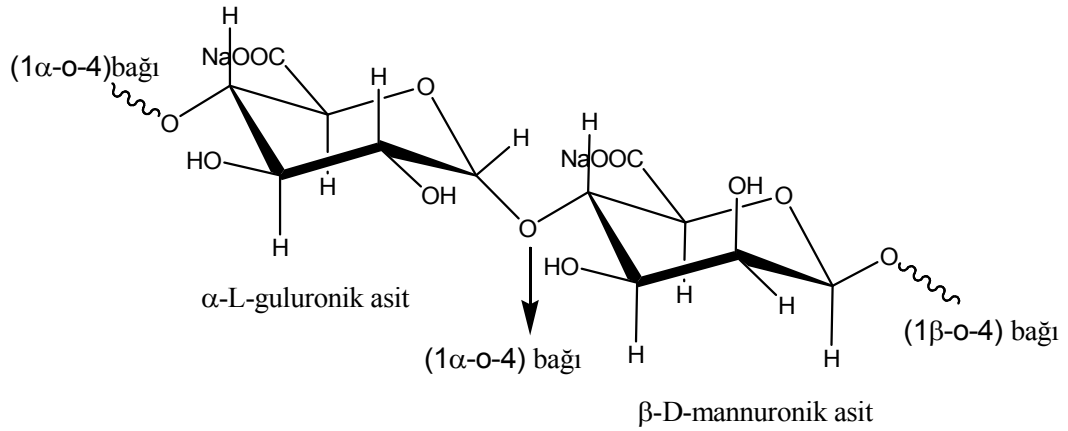
Mikroküreler kurutulduktan sonra, otoklavda ya da  $\gamma$ -radyasyonuyla sterilize edilebilir. Radyasyon ile sterilizasyonun polimerin yapısını etkilediği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle de polimerlerin (doğal ya da sentetik) molekül kütlelerini değıştirdiği ve buna bağılı olarak salım profillerinin

değiştigi gözlenmiştir.

Bu sakıncaları gidermek için mikrokürelerin steril şartlarda hazırlanması tercih edilmelidir [3].

### 1.7. Sodyum Aljinat (NaAlg)

Aljinat, kahverengi su yosunlarından ekstraksiyonla elde edilen bir polisakkarittir [35]. Yapısı Şekil 1.5.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. NaAlg'nin molekül yapısı

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

Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki Çizelge 1.5.'de verilmektedir [40].

**Çizelge 1.5.** Aljinat'ın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi

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

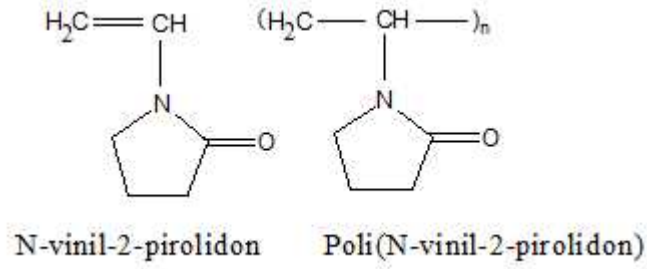
Aljinatın, yenilenebilir, biyolojik olarak parçalanabilir, biyolojik olarak uyumlu, bitkisel kaynaklı oluşu ve hayvan kökenli olmaması gibi yararlı özellikleri vardır. Bilinen bütün araştırmalara göre vücut için zararsızdır, oral yolla verildiği zaman vücutta birikim yapmaz ve herhangi bir toksik veya iltihap oluşturuca yan etkiye sebep olmaz. Bununla birlikte enzimlere karşı dayanıksızdır ve bu istenmeyen özelliği aljinatın bazı endüstriyel alanlardaki uygulamalarını sınırlayan yönünü oluşturmaktadır [41-43].

Aljinik asit ve tuzlarının, yiyecek ve içecek endüstrisi, eczacılık sektörü, tıp alanında, tekstil ve kâğıt sanayinde, tarımda ve kozmetik alanında yaygın bir kullanımı vardır [36, 41, 44-47].

### **1.8. N-Vinil Prolidon (N-VP)**

N-Vinil-2-pirolidon hidrofilik bir monomer olup iyonik değildir. Radikalik, termal ve foto başlatıcılarla kolaylıkla polimerleşebilir. Monomer haliyle çok toksik ve kanserojen olmasına rağmen, polimer haliyle insanlar tarafından yenilebilecek kadar güvenli bir maddedir. IUPAC isimlendirmesine göre 1-Etilen-2-pirolidon homopolimeri ve poli[1-(2-okso-1-pirolidinil)etilen] yaygın isimlendirmelere

göreysel polividon, poli(N-vinil-2-pirolidon), 1-vinil-2-pirolidon polimeri şeklinde kullanılmaktadır ve PVP (Şekil 1.6) kısaltmasıyla gösterilir. PVP suda ve diğer polar solventlerde çözünebilen, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu, yüksek jelleşme özelliğine ve ayrıca iyi kompleks oluşturma yeteneğine sahip hidrofilik bir polimerdir. PVP çapraz bağlanmış üç boyutlu formu yüksek su absorplama kapasitesine sahip bir hidrojeldir, fakat buna karşılık mekanik dayanıklılığı düşüktür.



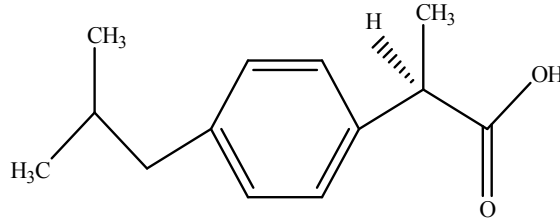
**Şekil 1.6.** N-VP ve PVP'nin molekül yapısı

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

kromotoğrafisinde kromotoğrafik destek olarak ve bunların yanında yapıştırıcı, kağıt, seramik ve metal endüstrilerinde de geniş kullanım alanları vardır [9].

## 1.9. İbuprofen

Fenilpropionik asid türevleri içinde ilk sentezlenendir. Beyaz renkte kokusuz kristal halinde bir tozudur. Molekül kütlesi 206,28 g/mol ve kristal yapılarının erime noktası 74 - 77 °C aralığındadır [48]. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği olan bir ilaçtır. Genellikle ağız yoluyla kullanılır. Sindirim kanalında hızla emilir ve maksimum kan plazması düzeyine 1-2 saatte ulaşır [48,49]



Şekil 1.7. İbuprofen'in molekül yapısı

İbuprofen güçlü analjezik ve antipiretik etkisi ile genel ve özellikle enflamasyon ile birlikte ağrı ve ateşlerde endikedir. Ayrıca, sportif faaliyet sonucu meydana gelen yumuşak doku zedelenmelerinde, genel anesteziye postherniorafi ağrılarında, epistom ağrılarında kullanılır. Migrenin bazı türlerinde ve bir nedene bağlı olmayan baş ağrılarında da etkilidir. Soğuk algınlığı ve nezle ile ilgili meydana gelen miyaljilerde kullanılır. Alkol alımına bağlı baş ağrılarında ibuprofen etkilidir ve bulantı oluşturmaz.

En sık görülen yan etkileri gastrointestinal kanalla ilgili olanlardır (bulantı, kusma, kabızlık gibi). Bu yan tesirler aspirin, indometasin ve fenilbutazona kıyasla daha seyrek görülür.

### **1.10. İbuprofen'in Kontrollü Salımı ile İlgili Çalışmalar**

Babu ve arkadaşları su/yağ emülsiyon yöntemiyle aljinat-akrilik asit hidrojenlerini oluşturmuşlar ve mikrojellerin pH'ya karşı duyarlılığını incelemiştir. Ateş düşürücü bir ilaç olan ibuprofenin pH 1,2 ve 7,4 tamponlarındaki salımını araştırmışlardır. Salım ortamının pH değerinin artmasıyla ilaç salımının arttığını, yüksek pH'da -COOH grubunun iyonlaşması sonucu hidrojel içerisindeki osmotik basıncın arttığını ve yüksek şişme sonucu dağılma gerçekleştiğini belirlenmiştir [4]. El-Hag Ali ve arkadaşları  $\gamma$ -ışınları ile polietil oksözolin ve akrilik asidin birleşiminden sentezledikleri kopolimeri çapraz bağlayarak, ibuprofen içeren hidrojenlerin pH'ya karşı duyarlılıklarını incelemiştir. pH 1 ve pH 7 tamponunda çalışmışlar ve şişme değerlerinin pH 4'e kadar düşük, 4'ten yüksek pH'larda şişme değerinin arttığını bildirmişlerdir [50]. Velasco ve arkadaşları etilmorfolin metakrilamid ve dimetilakrilamid'in ibuprofen içeren hidrojenlerini oluşturmuşlar ve 37 °C'de pH 2,5 ve 7,4 tamponunda salımını çalışmışlardır. İbuprofen pH 2 ve 5'de kristalin şekilde salım yaparken pH 7,4 çözünerek hızlı bir salım gerçekleştirdiğini tespit etmişlerdir [51]. Kim ve arkadaşları etilenglikol-aşı-hidroksioktaonat kopolimerini sentezlemişler ve kopolimerin ibuprofen içeren filmin şişme kontrollü salımını çalışmışlardır. Aşılama derecesinin şişmeye etkisini incelemişler ve kopolimer filmlerde aşılama derecesi arttıkça ilaç salımının ve hidrolitik degradasyonun arttığını belirlenmiştir [52]. Phyu Win ve



arkadaşları oral uygulamalarda kullanılan ibuprofenin kontrollü salımı için polielektrolit kompleks olan fosforil kitosan (PCS) kürelerini geliştirmişlerdir. İbuprofen içeren PCS kürelerini pH 4 tamponunda tripolifosfat çapraz bağlayıcısını kullanarak hazırlamışlardır. Salım ortamı için pH 1,4 ve pH 7,4 tamponlarında çalışmışlar ve PCS kürelerinden ibuprofenin yüzde salımının pH 7,4'de pH 1,4 tamponuna göre önemli derecede artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ağız yoluyla alınan ibuprofenin düşük pH ortamında düşük salım göstermesi, asidik mide sıvısındaki gösterdiği yan etkilerini azaltacağını belirtmişlerdir [53].

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Kimyasal Maddeler

Sodyum aljinat (NaAlg) (%1'lik çözeltisinin, 25°C'deki viskozitesi 3500 cps) Sigma firmasından temin edildi.

İbuprofen (İBF) %98'deki ibuprofen Sigma firmasından temin edildi.

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

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

### 2.2. Cihazlar

**Mikrodalga Fırın:** NaAlg-aşı-PVP aşı kopolimerin eldesinde, Milestone markalı, Stars model mikrodalga fırın kullanılmıştır

**FTIR spektrofotometresi:** : NaAlg ve NaAlg-aşı-PVP'nin infrared spektrumları Jasco, FT/IR-480 Plus marka FTIR spektrometresi kullanılarak Kırıkkale Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır.

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

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

**UV spektrofotometresi:** Hazırlanan kürelerden ibuprofenin tutuklanma verimi (TV) ve salım çalışmasında salınan madde miktarı Pharmacia Biotech Ultrospec 2000 marka UV/ Visible spektrofotometre kullanılarak ilacın maksimum absorpsiyon verdiği 222 nm dalga boyundaki absorpsiyon şiddetinden ve kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

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

**Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC):** NaAlg-aşı-PVP kopolimeri ve boş ve ilaç yüklü kürelerinin DSC termogramları Perkin Elmer marka diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak elde edilmiştir.

Yukarıdaki temel cihazların yanı sıra aşağıdaki 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 (Ohaus PA214C)

### 2.3. Mikrodalga Fırında NaAlg-aşı-PVP Kopolimerinin Sentezi:

Aşılama işlemi azot gazı atmosferinde, 250 mL'lik üç boyunlu balonda, mikrodalga fırında gerçekleştirilmiştir. %1'lik (m/v) NaAlg çözeltisi saf su içerisinde, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak elde edilmiştir. Çözeltiye gerekli miktarda N-VP ilave edilmiş ve 70°C'de 30 dakika süreyle azot gazı geçirilmiştir. Daha sonra karışıma 2 mL asetonda çözülmüş olan AIBN başlatıcısı ilave edilerek toplam çözelti hacmi saf su ile 100 mL'ye tamamlanmıştır. Tepkime süresince ortamdaki sürekli azot gazı ve mikrodalga ışınları geçirilmeye devam edilmiştir. Aşılama tepkimesi çeşitli sürelerde (2-120 dakika) gerçekleştirilmiştir. Aşılama sonunda elde edilen kopolimer soğuk asetonda çöktürülmüştür. Süzülerek elde edilen polimer, homopolimerin uzaklaştırılması amacıyla sokslet düzeneği içerisinde etil alkolle 48 saat boyunca yıkanmıştır. Homopolimeri uzaklaştırılan aşılama kopolimer vakum etüvünde 40°C'de sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Aşılama kopolimerizasyon koşulları; tepkime süresi 2-120 dakika, tepkime sıcaklığı 70°C, başlatıcı derişimi  $4,2 \times 10^{-3} M$ , N-PVP derişimi 0,28 M ve NaAlg yüzdesi %1'dir. Aşılama yüzdesi ve % aşılama verimi aşağıdaki eşitlikler yardımıyla hesaplanmıştır. Kopolimerlerdeki N-VP aşılama yüzdesi element analizi ile azot miktarı temel alınarak hesaplanmıştır.

$$\text{Aşılama Yüzdesi} = \frac{\%N}{14} \times M \quad (2.1)$$

$$\text{Aşılama Verimi} = \frac{(m_2 - m_1)}{(m_2 - m_1) + m_3} \times 100 \quad (2.2)$$

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

m1= Başlangıçtaki NaAlg kütlesi (g)

m2 = Aşılanmış NaAlg kütlesi (g)

m3 = Homopolimer kütlesi (g)

#### 2.4. Viskozite Ölçümleri

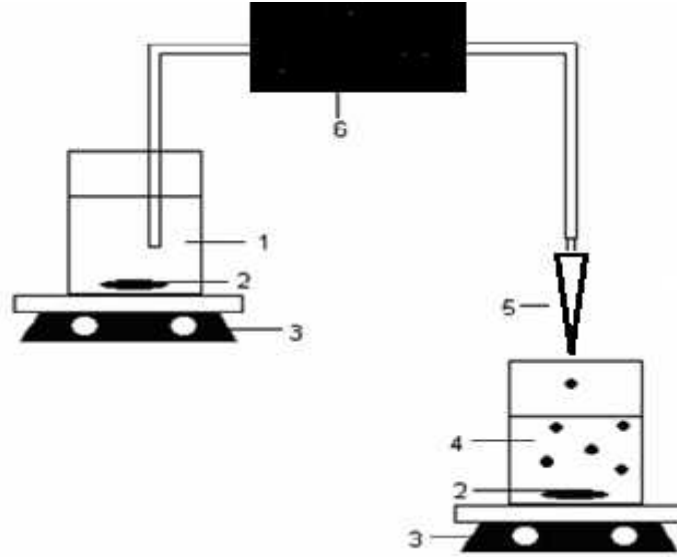
Aşı kopolimer çözeltisinin viskozite ölçümleri 25°C su banyosunda, Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak, 0,2M NaCl çözeltisi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Polimer çözeltisinin limit viskozite değerleri  $\ln(\eta_{rel}/c)$  değerlerinin derişime karşı çizilen grafiklerinin kesim noktasından hesaplanmıştır. Burada (c) derişim değerleri g/dL biriminden alınmıştır. Limit viskozite değerlerinden yararlanılarak aşı kopolimerin viskozite molekül kütlesi ( $M_v$ ) Mark Houwink-Sakurada [14] eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır;

$$[\eta] = K(M_v) \quad (2.3)$$

K ve Mark Houwink-Sakurada sabitleridir ve değerleri literatürden sırasıyla NaAlg için  $7,97 \times 10^{-5}$  dL/g ve 1,0 olarak alınmıştır [54]. Aşı kopolimerin viskozite ortalama molekül kütlesi hesaplanırken, aşılama ile K ve sabitlerinin değeri meden kaldığı varsayılmıştır.

## 2.5. İbuprofen Yüklü Kürelerin Hazırlanması

Aılanmı NaAlg'nin ilaç yüklü ve bo küreleri sıvıda olgunla tırma yöntemi ile hazırlanmı tır. Kürelerin hazırlanma yöntemi ematik olarak ekil 2.1'de verilmi tır. Kullanılacak polimerler NaAlg ve NaAlg-a 1-PVP saf suda çözümlere hazırlanmı tır. Elde edilen a 1 kopolimerlerde bütün a ılama yüzdeleri ile çalı ılmı , a ılama yüzdesi en uygun a 1 kopolimeri (NaAlg-a 1-PVP<sub>4</sub>) seçilmi tır. Çe itli ilaç/polimer (i/p) (m/m) oranlarında ibuprofen içeren 25 ml NaAlg-a 1-PVP<sub>4</sub> çözeltileri 24 saat manyetik karı tırıcıda karı tırılarak homojen hale getirilmi tır. Elde edilen homojen karı ım bir peristaltik pompa yardımıyla damlatma kapilerinden, 2-4 cm yükseklikten, de i ik miktarlarda GA ve HCl içeren 50 mL çapraz ba lama çözeltisi (sıcaklı ı 28±1°C) içersine damlatılmı tır.



1)Polimer- ilaç çözeltisi 2)Karı tırıcı balık, 3)Manyetik karı tırıcı, 4)Çapraz ba lama çözeltisi, 5)Damlatma kapileri, 6)Peristaltik pompa

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

**Çizelge 2.1.** laç yüklü mikroküreler için hazırlama ko ulları

<b>Kod</b>	<b>Polimer</b>	<b>Aşılama Yüzdesi</b>	<b>%GA(v/v) + %HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>	<b>i/p oranı (m/m)</b>
A <sub>1</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>1</sub>	%7	1+2	15	1/2
A <sub>2</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>2</sub>	%12	1+2	15	1/2
A <sub>3</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>3</sub>	%15	1+2	15	1/2
A <sub>4</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	15	1/2
A <sub>5</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>5</sub>	%47	1+2	15	1/2
A <sub>6</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>6</sub>	%56	1+2	15	1/2
I <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	15	1/8
I <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	15	1/4
I <sub>3</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	15	1/1
Ç <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	10	1/2
Ç <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	30	1/2
Ç <sub>3</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	60	1/2
D <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	0,75+2	15	1/2
D <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1,50+2	15	1/2
S <sub>1</sub>	NaAlg	-	1+2	15	1/2
<b>Kod</b>	<b>%Polimer derişimi</b>	<b>% Aşı Verimi</b>	<b>%GA(v/v) + %HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>	<b>i/p oranı (m/m)</b>
P <sub>1</sub>	2,5	%22	1+2	15	1/2
P <sub>2</sub>	3,0	%22	1+2	15	1/2
P <sub>3</sub>	3,5	%22	1+2	15	1/2

Olu an kürelerin çapraz balgama çözeltisi ile sürekli temasını sağlamak için çözelti manyetik karıştırıcı ile 300 devir/dakika hızda karıştırılmıştır. Ayrıca çözeltinin damlatma kapilerinden düzenli bir şekilde damlamasına ve üst üste damlamamasına dikkat edilmiştir. Karıştırmanın son damlasının düşmesinden sonra küreler çapraz balgama çözeltisi içinde 15 dakika olgunlaştırılmıştır. Bu süreç sonunda olu an küreler çapraz balgama çözeltisinden süzülerek ayrılmış ve her seferinde 100 mL saf su ile 4 kez yıkanmıştır. Elde edilen küreler ilk olarak 24 saat oda sıcaklığında daha sonra sabit tartıma gelene kadar etüvde 40°C'de kurutulmuştur. Dengeleme miktarları belirlemede kullanılacak ilaç yüklü olmayan boş küreler benzer şekilde hazırlanmıştır. Çizelge 2.2.'de gösterilmiştir.

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

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



**Çizelge 2.2.** Bo kürelerin hazırlanma ko ulları

<b>Kod</b>	<b>Polimer</b>	<b>Aşılama Yüzdesi</b>	<b>%GA(v/v) + %HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>
B <sub>1</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>1</sub>	%7	1+2	15
B <sub>2</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>2</sub>	%12	1+2	15
B <sub>3</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>3</sub>	%15	1+2	15
B <sub>4</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	15
B <sub>5</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>5</sub>	%47	1+2	15
B <sub>6</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>6</sub>	%56	1+2	15
G <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1,5+2	15
G <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	0,75+2	15
E <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	10
E <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	30
E <sub>3</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	%22	1+2	60
<b>Kod</b>	<b>%Polimer derişimi</b>	<b>% Aşı Verimi</b>	<b>%GA(v/v) + %HCl(v/v)</b>	<b>GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)</b>
F <sub>1</sub>	%2,5	%22	1+2	15
F <sub>2</sub>	%3,5	%22	1+2	15

## 2.6. Tutuklama Verimi (TV)

Tutukalama verimi hesabı kürelerdeki gerçek ilaç miktarının belirlenmesi için yapılan bir i lemdir. İlacın kürelere gerçekte ne kadar yüklendi inin bir ölçüsüdür. Tutuklanma verimi hesabı için ibuprofen yüklü kürelerden 50 mg alınarak havanda toz haline gelene kadar ezilmi tir. Elde edilen toz 25 mL alkol çözültisi (%70 pH 7,4 fosfat tamponu, %30 etanol) ile bir balona alınmı ve 2 saat süre ile geri so utucu

altında bir manyetik karı tırıcı yardımıyla ekstrakte edilmi tir. Daha sonra çözeltili süzölmü ve ibuprofen içeri i UV spektrofotometresi ile ilacın maksimum dalga boyu olan 222 nm'de belirlenmi tir. Tutuklama verimi yüzdesi a a ıdaki e itli e göre hesaplanmı tir;

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

Tutuklanma verimi çalı maları her bir formölasyondaki ilaç yüklü küreler için üçer defa tekrarlanarak hesaplanmı tir. İlaç yüklü mikrokürelerin hazırlanma ko ulları a a ıda verilmi tir.

## 2.7. Kürelerden İbuprofen Salım Çalı şması

İlaç salımı için 50 mg küre alınmı ve küreler 250 mL pH de eri 1,2 olan HCl çözeltilisi içeren cam i eye konulmu ve cam i e 37°C ve 100 devir/dakika çalkalama hızındaki su banyosuna yerle tirilmi tir. İbuprofen salımı sırasıyla, 2 saat pH 1,2 HCl çözeltilisinde, daha sonra bu çözeltiden alınarak 6 saat pH 7,4 fosfat tamponunda gerçekte tirilmi tir. Her 30 dakikada i elerden örnekler alınarak 222 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde kürelerden salınan ibuprofen miktarı belirlenmi tir. İ elere, alınan örnek hacmi kadar yeni hazırlanmı HCl veya fosfat çözeltileri, çözeltili ortamına göre ilave edilmi tir. Salım çalı maları her bir

formülasyondaki ilaç yüklü küreler için üçer defa tekrarlanarak % salım değerleri grafiğe aktarılmıştır.

$$\% \text{Salım} = \frac{\text{t zamanda salınan ilaç miktarı}}{\text{Toplam ilaç miktarı}} \times 100$$

## 2.8. Kürelerin Su İçeriklerinin Tayini

Bo kürelerin iletkenliklerini belirlemek amacıyla 50 mg'lık örnekler alınarak ve 50 mL 0,1 N HCl çözeltisi ve pH 7,4 fosfat tamponu çözeltilerinin içerisinde 27°C, 37°C ve 47°C'de iletkenliğine gelene kadar bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda kürelerin yüzeyindeki çözeltiler uzaklaştırılarak iletken küreler tartılmış ve kürelerin iletken derecesi iletkenlik ile belirlenmiştir;

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

% iletken miktarı çalışmaları her bir formülasyondaki bo küreler için üçer defa tekrarlanarak % iletken miktarları standart sapmaları ile birlikte verilmiştir.

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalı manın ilk a amasında poli(vinil pirolidon), sodyum aljinat üzerine azobisizobütüronitril ba laticısı ile mikrodalga fırında a ılama yapılmı tır. NaAlg-a 1-PVP kopolimerleri Element analizi, FTIR, DSC, <sup>1</sup>H-NMR ve intrinsik viskozite de erleri ile karakterize edilmi tir. Çalı manın ikinci a amasında, sentezlenen kopolimerlerden kontrollü salım çalı ması için ibuprofen içeren NaAlg-a 1-PVP mikroküreleri hazırlanmı tır. Hazırlanan mikroküreler SEM, DSC ve FTIR ile analiz edilmi tir. Ayrıca, NaAlg-a 1-PVP mikrokürelerin tutuklama verimleri, mikrokürelerin i me dereceleri, çapları ve ilaç salımları incelenmi tir.

#### 3.1.NaAlg-aşı-PVP Kopolimerinin Karakterizasyonu

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

Mikrodalga fırında elde edilen a 1 kopolimerlerin element analizi Çizelge 3.1.'de verilmi tir.

A ılama yüzdesi tepkime süresiyle artmı tır. A ilamada monomer ve ba laticı deri iminin sabit tutulması, yalnızca a ılama süresinin de i tirilmesiyle a ılama yüzdesinin artı 1 (2 dk ile 2 saat aralı ın da) %49 olarak bulunmu tur. Su banyosunda a ılama yönteminde bu oran %3,22 olarak hesaplanmı tır [9]. Su banyosunda ısıtma yöntemi ile mikrodalgada ısıtma yöntemi kıyaslandı ında mikrodalgada ısıtma yönteminin a ılama yüzdesini arttırdı 1 ve zamandan kazanç sa ladı 1 gözlenmi tir. Bu nedenle bu tezde a 1 kopolimerler mikrodalgada ısıtma yöntemiyle sentezlenmi tir.

**Çizelge 3.1.** NaAlg-a<sub>1</sub>-PVP a<sub>1</sub> kopolimerlerin element analizi sonuçları

Polimer	Tepkime süresi (dakika)	Aşılama yüzdesi (%)	Aşılama verimi (%)	%C	%H	%N
NaAlg-g-PVP <sub>1</sub>	2	7	10,8	30,83	4,96	0,92
NaAlg-a <sub>1</sub> -PVP <sub>2</sub>	5	12	11,3	32,90	5,06	1,58
NaAlg-a <sub>1</sub> -PVP <sub>3</sub>	10	15	14,7	33,91	5,04	1,99
NaAlg-a <sub>1</sub> -PVP <sub>4</sub>	15	22	16,0	36,43	5,54	2,79
NaAlg-a <sub>1</sub> -PVP <sub>5</sub>	60	47	20,7	44,01	6,28	5,97
NaAlg-a <sub>1</sub> -PVP <sub>6</sub>	120	56	25,6	48,73	6,89	7,17

A<sub>1</sub> kopolimerlerin viskoziteleri, 0,2M NaCl içinde %0,5'lik (m/V) çözeltileri hazırlanarak, 25 °C'de sabit su banyosunda Ubbelohde viskozimetresi ile ölçülmü ve sonuçlar Çizelge 3.2.'de görülmektedir.

**Çizelge 3.2.** NaAlg-a 1-PVP a 1 kopolimerlerin viskozite ölçüm sonuçları

Polimer	Aşılama yüzdesi (%)	İntrinsik Viskozite $[\eta]$ , dL/g	$M_v$
NaAlg	0	7,2239	90638
NaAlg-a 1-PVP <sub>1</sub>	7	5,6185	70495
NaAlg-a 1-PVP <sub>2</sub>	12	5,4255	68005
NaAlg-a 1-PVP <sub>3</sub>	15	5,2488	65856
NaAlg-a 1-PVP <sub>4</sub>	22	4,7900	60100
NaAlg-a 1-PVP <sub>5</sub>	47	4,7600	59723
NaAlg-a 1-PVP <sub>6</sub>	56	4,3441	54505

intrinsik viskozite, çözültedeki polimerin hidrodinamik hacminin ölçülmesidir [55]. Çözültedeki polimerin yapısına, molekül kütlesine, çözücüye ve ortamın sıcaklığına bağlıdır. Polimer üzerine yapılan zincirlerin uzun olması hidrodinamik hacmi ve dolayısıyla intrinsik viskoziteyi arttıracaktır. Aynı şekilde azalması ise polimer üzerine yapılan zincirlerin daha kısa olduğunu anlamına gelmektedir. Dolayısıyla yapılan veriminin artması ile NaAlg üzerinde daha fazla aktif merkezin oluştuğunu ancak yapılan PVP'nin daha kısa zincirli olduğunu için intrinsik viskoziteyi düşürdüğü düşünülebilir. Literatürde, sodyum aljinat ve xantan gum'da monomer yapılanması ile intrinsik viskozitenin azaldığı bildirilmiştir [56]. Çizelge 3.2. incelendiğinde elde edilen NaAlg-a 1-PVP a 1 kopolimerinde NVP ve başlatıcı (AIBN) miktarı sabit tutularak sadece yapılan süresinin artırılması ile

intrinsik viskozite de eri yakla ık 5,6'dan 4,3'e azalmı tır. ntrinsik viskozite de erlerinin azalması, a ılama süresinin artı ı ile NaAlg üzerine daha kısa PVP zincirlerinin a ılandı ı veya a ılama tepkimesinde NaAlg zincirlerinin kırılmı veya halkalarının açılmı olabilece i dü ülmü tür. A ılama süresinin artması ile intrinsik viskozite de erlerinin azalması sonucunda a ı kopolimerlerinin viskozite ortalama molekül kütlede 70495'den 54505'e dü mü tür.

Literatürde de benzer sonuçlara rastlanılmı tır. Gatica ve arkadaşları vinilsikloheksan-N-vinil-2-pirolidon kopolimerini AIBN başlatıcısı ile inde sentezlemi ler ve a ı veriminin %18'den %24,3'e çıkmasıyla intrinsik viskozitenin 0,43'den 0,15'e azaldı ını belirtmi lerdir [57]. Grubumuzca yapılan daha önceki bir çalı mada da su banyosunda a ılama yöntemi ile sodyum aljinat üzerine N-vinil pirolidon a ılanmı ve a ı veriminin %14,90'dan %18,12'ye artmasıyla intrinsik viskozitenin 7,2 L/g 'dan 4,8 L/g' a azaldı ı görülmü tür [55].

### 3.1.2. FTIR Sonuçları

Sodyum aljinat, poli(vinil pirolidon) ve mikrodalga fırında a ılanmı , polimerleme süresi 15 dakika olan %22 verimli sodyum aljinat-a ı-poli(vinil pirolidon) (NaAlg-g-PVP<sub>4</sub>)'ün FTIR spektrumları ekil 3.1.'de görülmektedir.

FTIR spektrumunda sodyum aljinatın, 3447 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen geni bant O-H gerilme titre imlerine kar ılık gelmektedir. 1606 ve 1417 cm<sup>-1</sup>'deki keskin ve iddetli bantların COO<sup>-</sup> grubuna ait simetrik ve asimetrik gerilmelere, 1307 cm<sup>-1</sup>'deki bandın O-H e ilmesine, 1085 ve 1033 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantların C-O gerilmelerine ait oldu u belirlenmi tir. Hua ve arkadaşları benzer ekilde sodyum

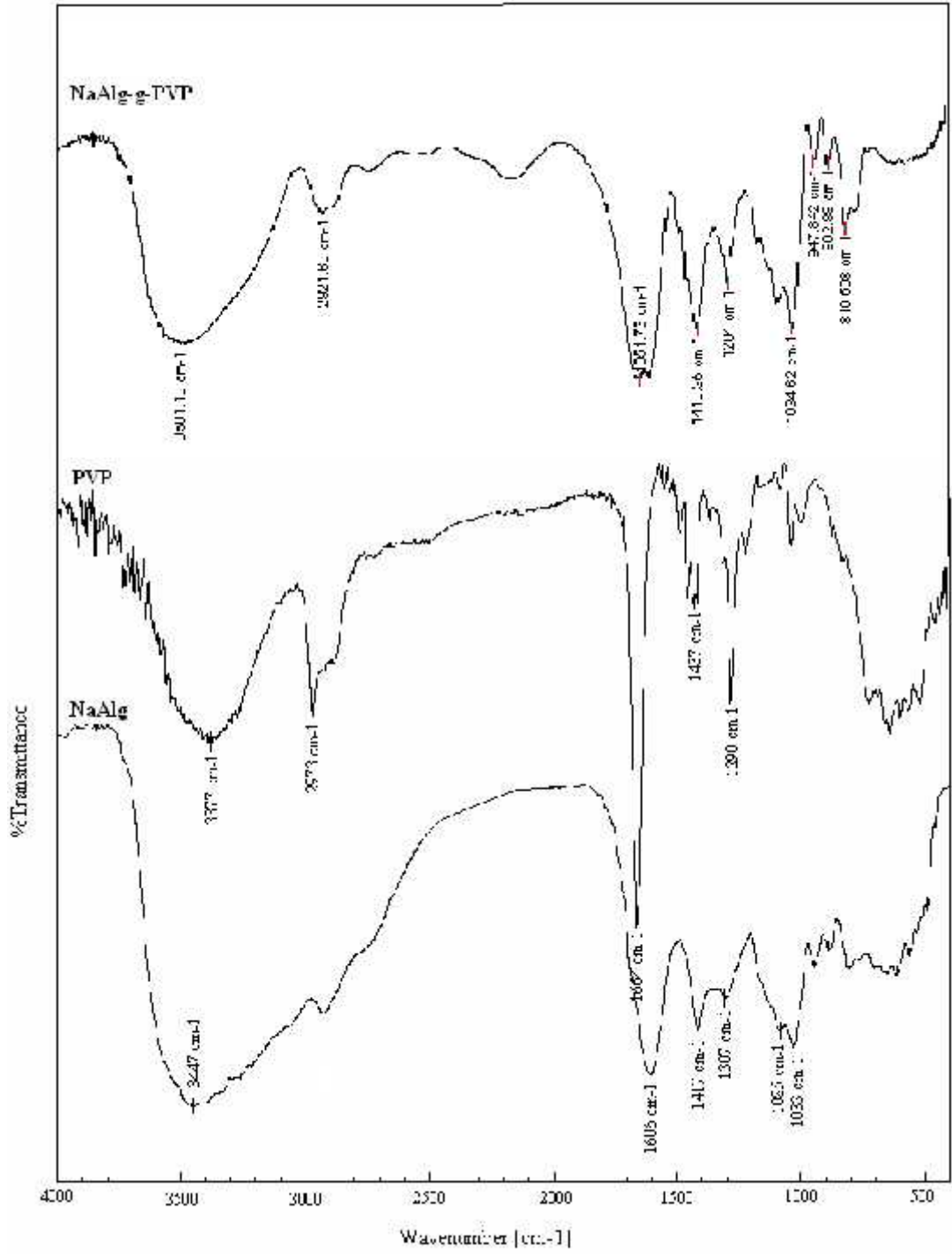
aljinatın FTIR spektrumunu incelemişler ve  $3446\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin O-H gerilmelerine,  $1612\text{ cm}^{-1}$  ve  $1417\text{ cm}^{-1}$ 'deki piklerin asimetrik ve simetrik  $\text{COO}^-$  gerilmelerine,  $1032\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikin ise C-O gerilmelerine ait olduğunu saptamışlardır [58].

PVP'nin FTIR spektrumunda  $3377\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen geniş bandın polimerin havadan adsorpladığı suyun O-H gerilmesine,  $2973\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın alifatik C-H gerilmesine,  $1664\text{ cm}^{-1}$ deki bandın  $-\text{N}^+$ 'e bağlı karbonil gruplarından kaynaklanan C=O gerilmesine,  $1425\text{ cm}^{-1}$ 'deki bandın C-N gerilmesine ve  $1290\text{ cm}^{-1}$ 'deki bandın ise C-N gerilmesine karşılık geldiği görülmüştür [59]. Damm ve arkadaşları PVP'nin FTIR spektrumunu incelemişler ve  $3000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş pikin PVP'nin hidrofilik bir polimer olduğunu için havadan su buharı adsorpladığını ve bu pikin suyun O-H gerilmesine karşılık geldiğini,  $1670\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin C=O gerilmesine ait olduğunu saptamışlardır [60].

Mikrodalga fırında aşılanmış NaAlg-a-1-PVP<sub>4</sub>'nin FTIR spektrumunda  $3501\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen geniş bandın sodyum aljinat üzerindeki -OH gruplarından kaynaklanan O-H gerilmesine,  $2921\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın NaAlg ve PVP üzerindeki C-H gruplarından kaynaklanan alifatik C-H gerilmelerine,  $1651\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen uç kısmı yarılmış geniş bandın ise PVP ve NaAlg'den kaynaklanan C=O gerilmesine karşılık geldiği düşünülmüştür.  $1419\text{ cm}^{-1}$ 'deki bandın NaAlg üzerindeki  $\text{COO}^-$  gerilmesine,  $1294\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bandın PVP üzerindeki C-N gerilmesine,  $1034\text{ cm}^{-1}$ 'deki bandın NaAlg üzerindeki C-O gerilmesine karşılık geldiği tespit edilmiştir. Sand ve arkadaşları sodyum aljinat üzerine N-vinil-2-pirolidon aşılamaları ve FTIR spektrumunu incelediklerinde  $3453\text{ cm}^{-1}$ 'deki bandın aljinat üzerindeki O-H gerilmesine,  $1650\text{ cm}^{-1}$ 'deki bandın ise PVP üzerindeki C=O gerilmesine karşılık geldiğini bildirmişlerdir [61].



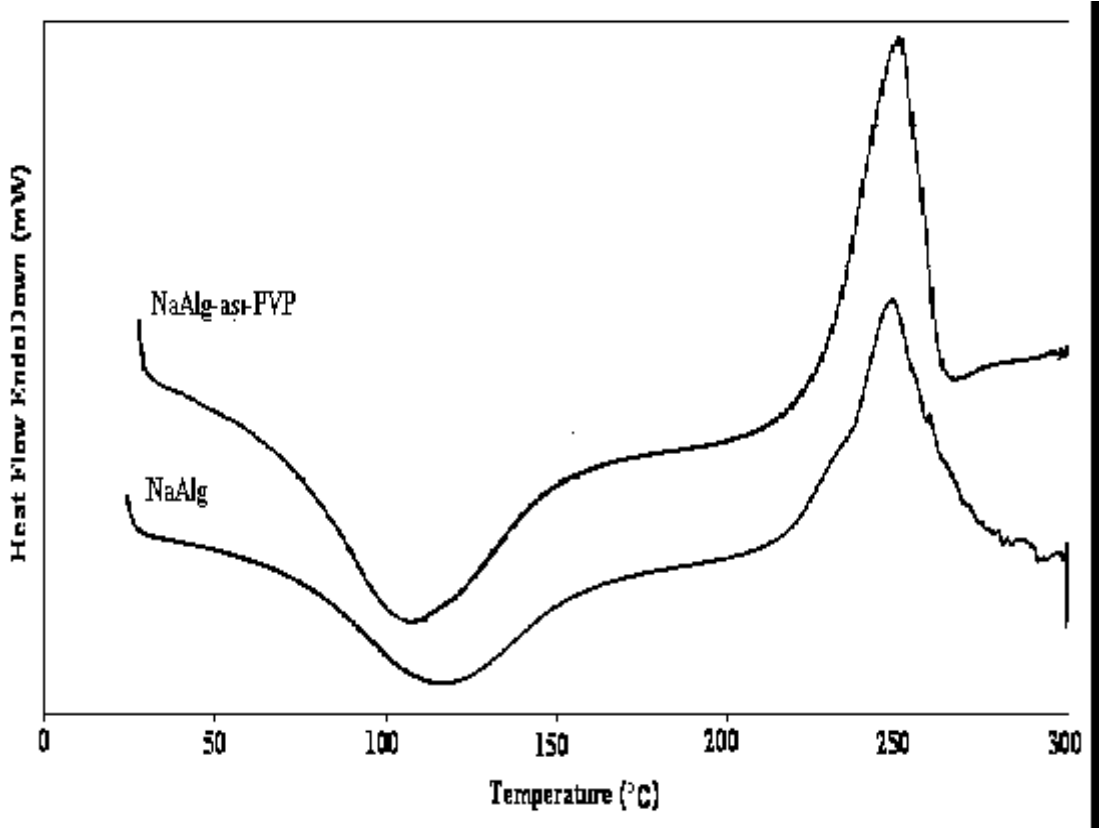
Mikrodalgada a ılanmı kopolimerlerin FTIR spektrumlarında PVP bantlarının gözlenmesi a ılanmanın kısa bir sürede bile gerçekleşti ini göstermektedir.



Şekil.3.1. NaAlg, PVP, NaAlg-a 1-PVP<sub>4</sub>'nin FTIR spektrumları

### 3.1.3. DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi

DSC analizleri a<sub>1</sub> kopolimerlerin termal davranışını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. NaAlg ve %22 verimli NaAlg-a<sub>1</sub>-PVP<sub>4</sub> kopolimerin termogramları Şekil 3.2.'de verilmiştir. NaAlg DSC termogramında genel olarak 25-110 °C aralığında bir endotermik pik ve yaklaşık 200-270 °C aralığında bir ekzotermik pik gözlemlenmiştir. DSC diyagramlarından NaAlg'ın T<sub>g</sub> değeri 93°C, NaAlg-a<sub>1</sub>-PVP kopolimerinin T<sub>g</sub> değeri 61°C olarak belirlenmiştir. T<sub>g</sub> değerinin NaAlg'den düşük olması, a<sub>1</sub> ilama sonucunda amorf bölgelerdeki dallanmalar arasındaki serbest hacmin artmasına bağlı olarak değerlendirilebilir.

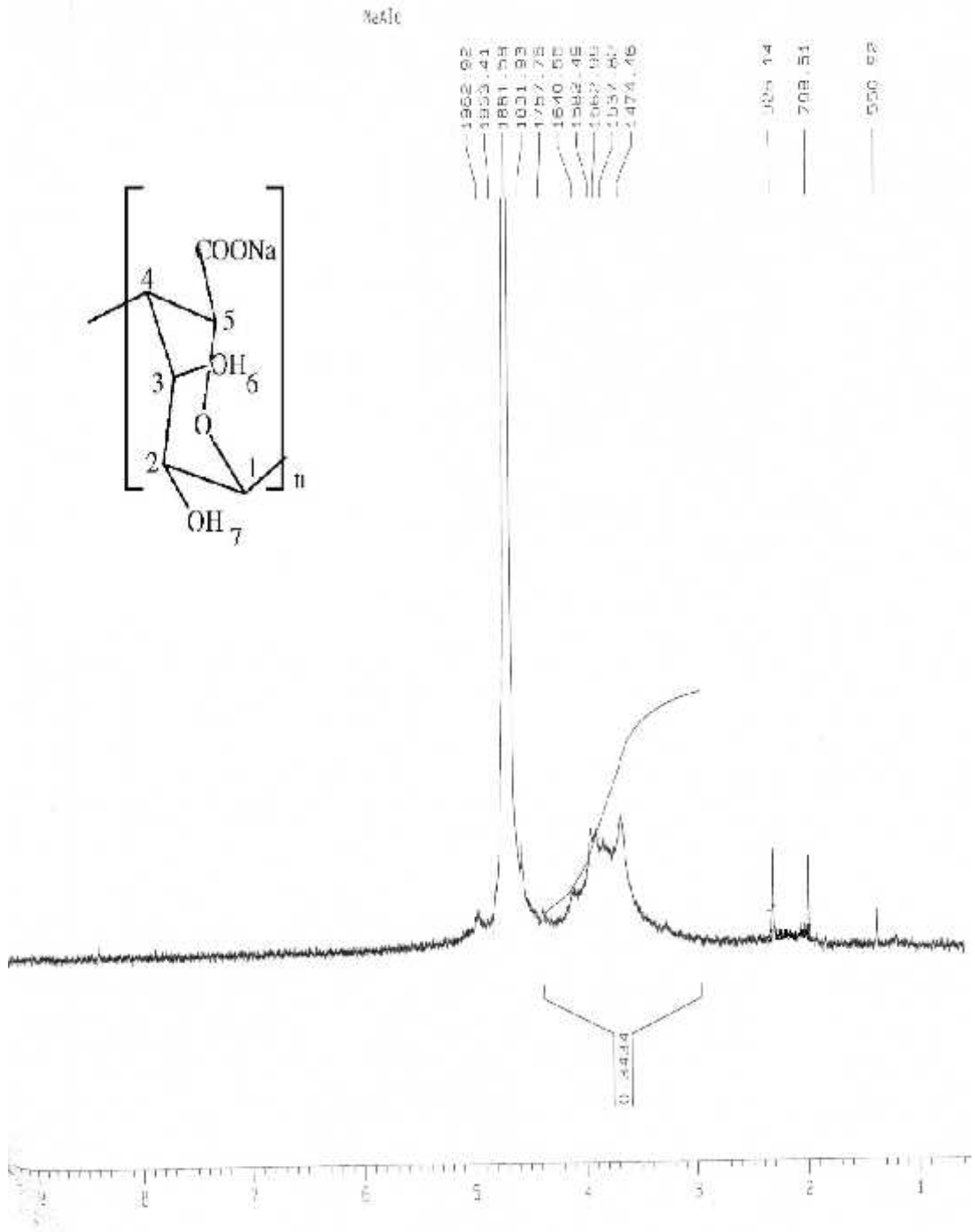


Şekil 3.2. NaAlg ve NaAlg-a<sub>1</sub>-PVP kopolimerinin DSC termogramları.

### 3.1.4 <sup>1</sup>H-NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

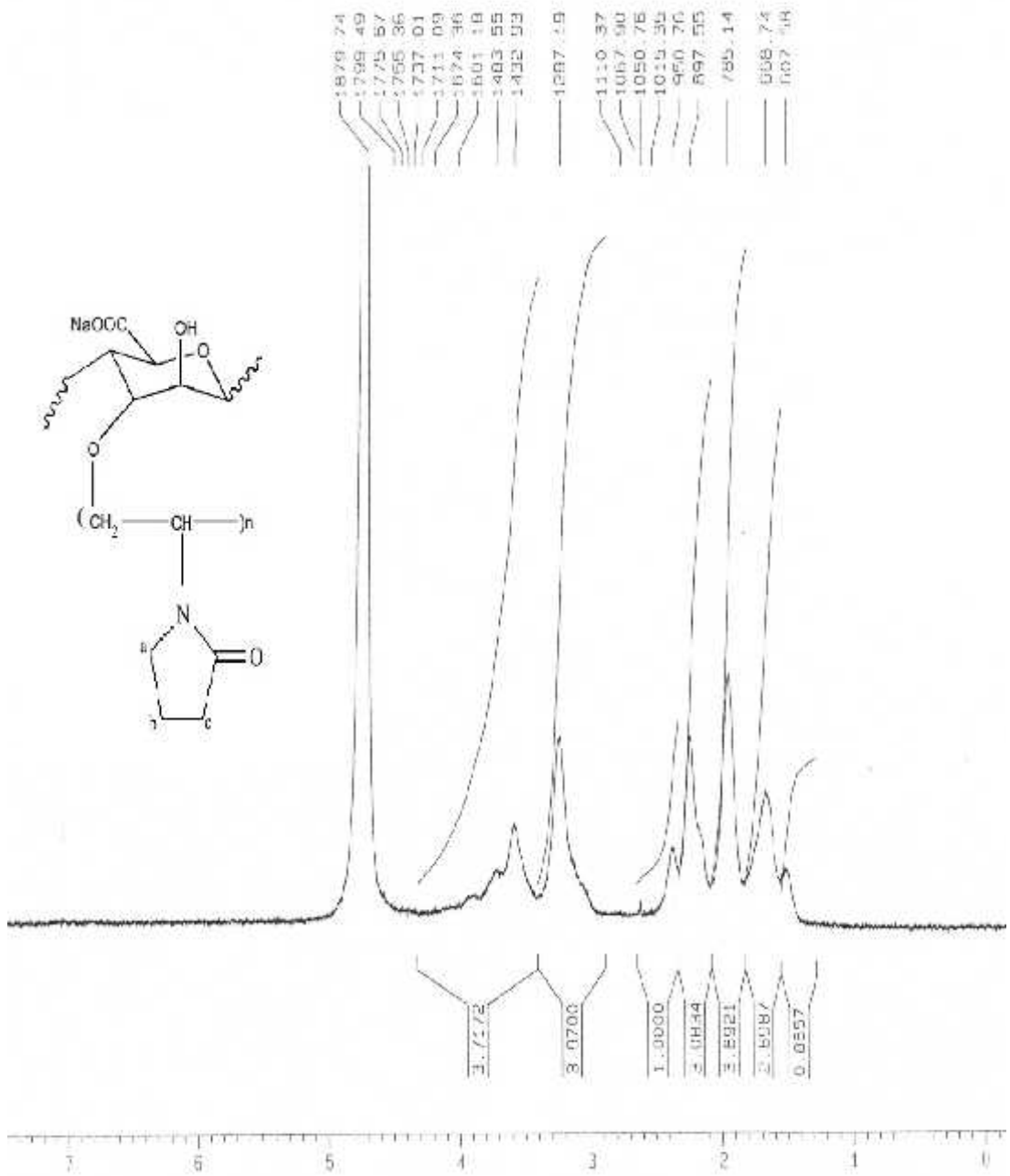
NaAlg ve NaAlg-a 1-PVP kopolimerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ekil 3.3. ve ekil 3.4.'de sunulmu tur. NaAlg'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 2 ppm ile 3,5 ppm aralı ında görülen piklerin safsızlıklardan kaynaklandı ı dü ünülmü tür. -CH ve -OH protonlarına ait piklerin tamamı 3,5 ppm ile 4,2 ppm arasında pik çoklu u ekinde çıkmı tır. 5 ppm civarındaki pik çözücü piki D<sub>2</sub>O'ya aittir. Çözeltilinin çok seyreltik olmasından dolayı çözücünün pik iddeti sodyum aljinata ait proton piklerinden daha fazla çıkmı tır. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır. Yang ve arkadaşları sodyum aljinata metil metakrilat a ılamı ve <sup>1</sup>H-NMR sonuçlarını benzer ekilde de erlendirmi lerdir [62].

NaAlg-a 1-PVP'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ekil 3.4'de görülmektedir. A ı kopolimerin spektrumundaki =5 ppm civarındaki pik çözücü piki D<sub>2</sub>O'ya aittir. =3,2 ppm civarındaki pikin N-Vinil pirolidon'un yapısında bulunan -N'ye yakın CH<sub>2</sub>(a)protonlarından kaynaklandı ı dü ünülmü tür. =3,4 - 4,2 ppm arasında aljinata ait protonların pik çoklu u ekinde çıktı ı dü ülmü tür. =1,5 - 2,5 ppm arasında ise PVP yapısındaki protonların pik çoklu u ekinde çıktı ı ve en soldaki pikin C=O ya yakın olan -CH<sub>2</sub>(c) protonlarına ait oldu u dü ünülmü tür. Brar ve arkadaşları bütül akrilata N-vinil pirolidon a ılamı ve kopolimerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunu incelediklerinde benzer sonuçlar bulmu lardır [63].



Şekil 3.3. NaAlg'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Kazup

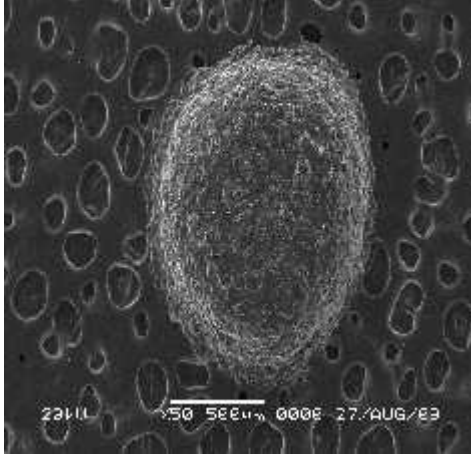


Şekil 3.4. NaAlg-a 1-PVP'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

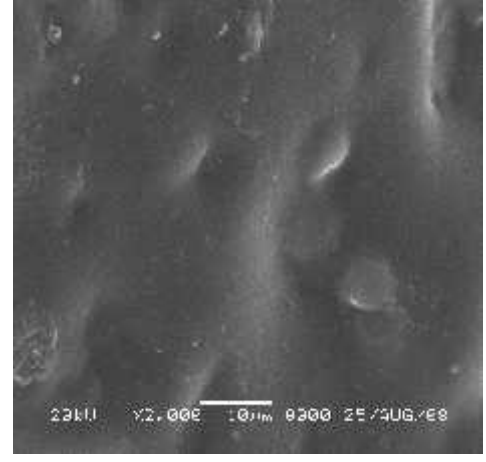
## 3.2.İbuprofen İçeren NaAlg-aşı-PVP Kürelerinin Karakterizasyonu

### 3.2.1.Kürelerin SEM Sonuçları

ekil 3.5. (a) ve (b)'de ibuprofen içeren NaAlg için  $S_1$ 'in 50 ve 2000 büyütme, (c) ve (d)'de ibuprofen içeren NaAlg-a 1-PVP için  $A_4$ 'ün sırasıyla 50 ve 2000 büyütme SEM foto rafları görülmektedir. NaAlg için  $S_1$  ve NaAlg-a 1-PVP için  $A_4$  kürelerinin SEM foto rafları karşılaştırıldığında ibuprofen içeren kürelerin yüzeyinin ağırlıklı olarak daha pürüzlü hale geldiği ve küreselliğinin arttığı görülmektedir. Solak ve arkadaşları sodyum aljinat ve aljinat/polivinil pirolidon blendlerinin SEM görüntülerini kıyasladıklarında sodyum aljinat/polivinil pirolidonun aljinata göre yüzeyinin daha pürüzlü olduğunu rapor etmişlerdir [64]. Benzer sonuçlar grubumuzca yapılan itakonik asitin sodyum aljinata ağırlıklı olarak çalınan maddelerin kopolimerlere ilaç yüklenmesiyle yüzey pürüzlülüğünün ve küreselliğinin arttığı gözlemlenmiştir [65].



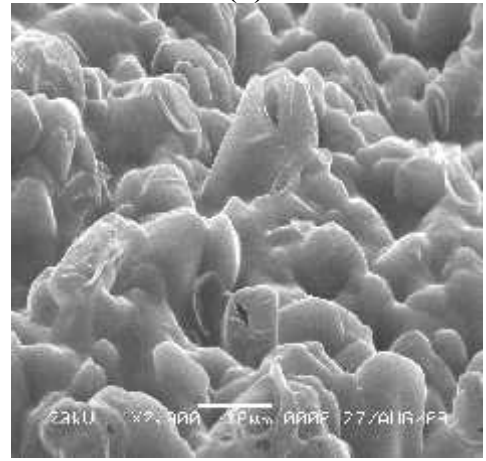
(a)



(b)



(c)

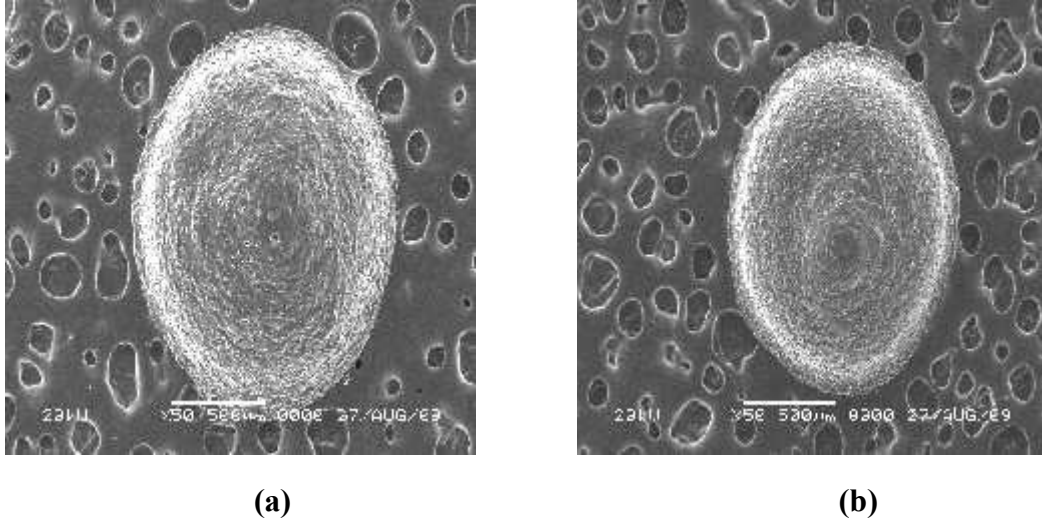


(d)

**Şekil 3.5.** buprofen içeren NaAlg için S<sub>1</sub>'in 50(a) ve 2000(b) büyütmeli, ibuprofen içeren NaAlg-a 1-PVP için A<sub>4</sub>'ün sırasıyla 50(c) ve 2000(d) büyütmeli SEM foto rafları

Şekil 3.6.'de %1GA (m/v) ile çapraz bağlanarak hazırlanan A<sub>4</sub> (a) küresinin, %1,5 GA ile çapraz bağlanarak hazırlanan D<sub>2</sub> (b) küresinin 50 büyütmeli SEM foto rafları gösterilmiştir. Çapraz bağlayıcı derinliği farklı iki kürenin SEM foto rafları kıyaslandığında; GA derinliğinin artmasıyla yüzeyin daha sıkı hale geldiği, çapının 1,28mm'den 1,01mm'ye düştüğü (Bkz Çizelge 3.3.) ve küreselliğinin arttığı görülmektedir. Anlatıcı ve katkıları Polivinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-a 1-polivinil alkol/sodyum aljinat kürelerden diklofenak sodyumun

kontrollü salımını çalı mı lar ve çapraz ba layıcı deri iminin artmasıyla yüzeydeki gözeneklerin azaldı mı, yüzey sıklı ının arttı mı rapor etmi lerdır [1] .



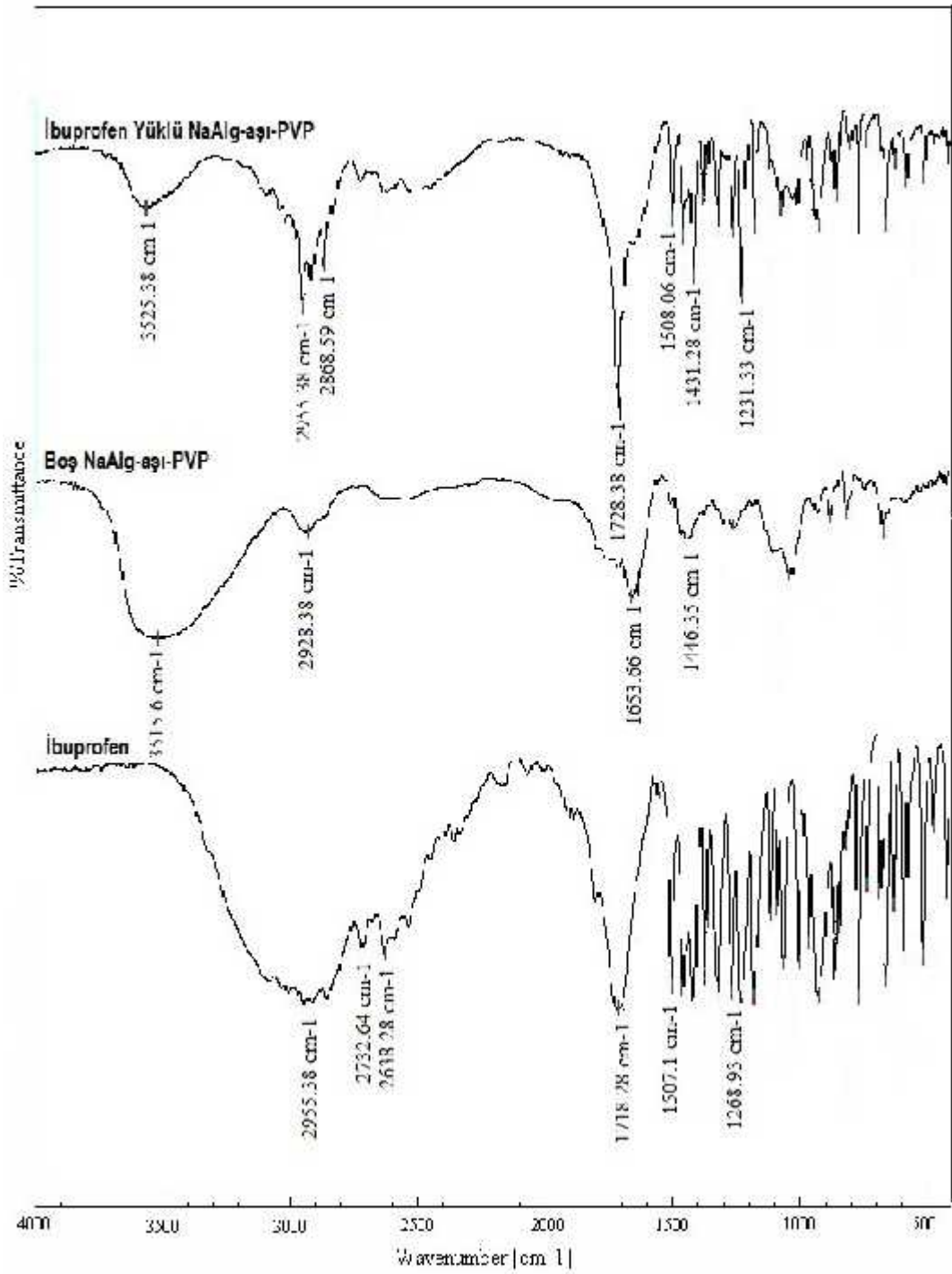
**Şekil 3.6.** GA deri imi farklı ibuprofen içeren NaAlg-a 1-PVP'nin %1GA (a), %1,5GA (b) SEM foto rafları

### 3.2.2 İbuprofen, Boş ve Yüklü NaAlg-aşı-PVP Kürelerin FTIR Spektrumları

buprofen, bo NaAlg-a 1-PVP, ibuprofen içeren NaAlg-a 1-PVP'nin FTIR spektrumları ekil 3.7.'de gösterilmi tir.

buprofen'in FTIR spektrumunda  $2955\text{ cm}^{-1}$ ,  $2732\text{ cm}^{-1}$ ,  $2632\text{ cm}^{-1}$ 'deki gözlenen geni bandın C-H gerilmesine,  $1718\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikin C=O karbonil gerilmelerine,  $1507\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen piki C-C titre imlerine,  $1446\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin asimetrik  $-\text{CH}_3$  gerilmelerine,  $1268\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin ise C-O gerilmelerine kar ılık gelmektedir [10, 66].





Şekil 3.7. İbuprofen, boş ve ilaç yüklü NaAlg-aşı-PVP kürelerinin FTIR spektrumları

Boş NaAlg-aşı-PVP'nin FTIR spektrumunda gözlenen  $3515\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikin NaAlg'deki hidroksil gruplarından kaynaklanan O-H gerilmesine,  $2928$

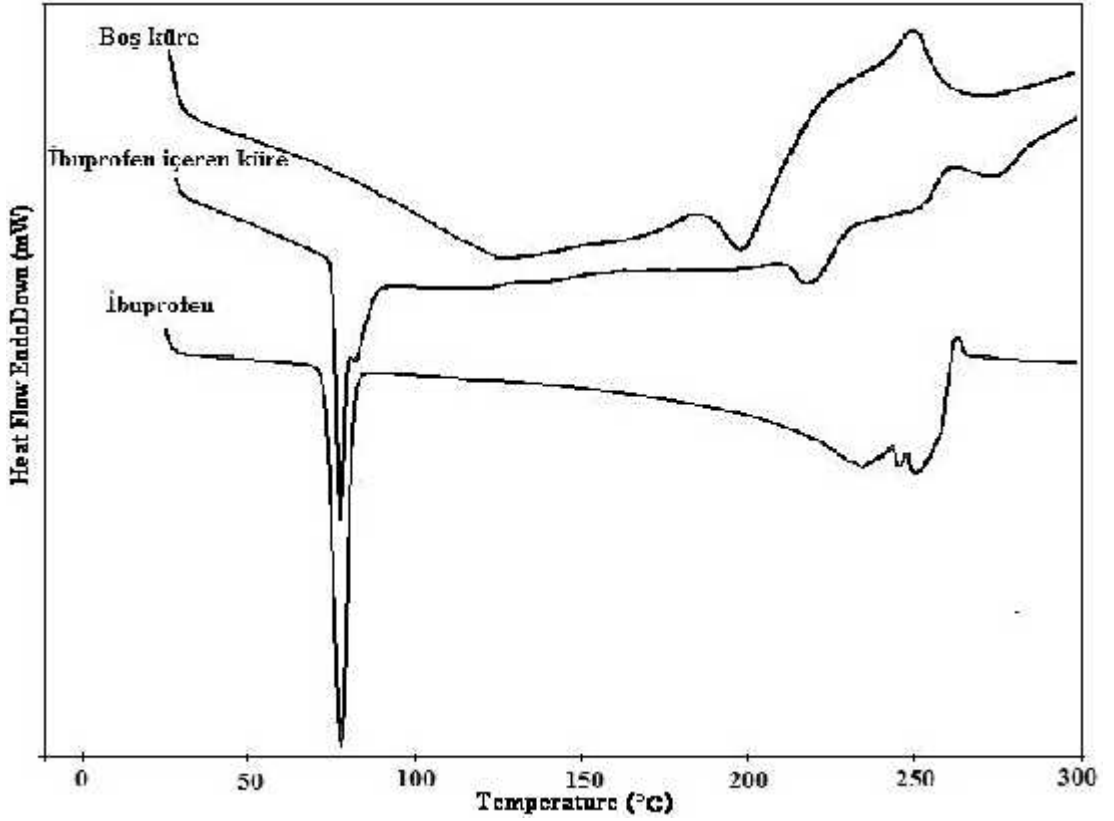
cm<sup>-1</sup>'deki pikin C-H gerilmesine, 1653 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikin C=O gerilmesine, 1446 cm<sup>-1</sup>'deki pikin –COO gerilmesine karşılık geldiği tespit edilmiştir.(bkz ekil 3.1)

buprofen içeren NaAlg-a 1-PVP'nin FTIR spektrumunda gözlenen 3525 cm<sup>-1</sup>'deki bandın kopolimerin yapısındaki hidroksil gruplarından kaynaklanan O-H gerilmelerine, 2955 cm<sup>-1</sup>'de ve 2868 cm<sup>-1</sup>'de piklerin ibuprofenin ve kopolimerin yapısındaki C-H gerilmelerine, 1720 cm<sup>-1</sup>'de pikin ibuprofenin karakteristik karbonil C=O gerilmesine karşılık geldiği düşünülmüştür. 1508 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikin ise C-C titremlerine, 1431 cm<sup>-1</sup>'deki pikin asimetrik -CH<sub>3</sub> gerilmelerine, 1231 cm<sup>-1</sup>'deki pikin ise C-O gerilmelerine karşılık geldiği saptanmıştır [66]. buprofenin karakteristik piklerinin mikrokürelere hapsedildikten sonrada aynı dalga sayısında çıktığı, ilacın kararlılığını koruduğu gözlenmiştir.

### 3.2.3. İbuprofen, Boş ve Yüklü NaAlg-aşı-PVP Kürelerin DSC Termogramları

ekil 3.8.'de ibuprofen, boş ve ibuprofen içeren kürelerin DSC termogramları gösterilmiştir. NaAlg-a 1-PVP'nin T<sub>g</sub> değeri 61 °C (bkz ekil 3.2.) iken polimerler zincirleri GA ile çapraz bağlandıktan sonra T<sub>g</sub> değerleri (T<sub>g</sub>=78 °C) daha yüksek sıcaklığa kaymıştır. Bunun sebebinin, polimerik matrisin çapraz bağlanması ile çapraz bağ yoğunluğunun artması ve polimer zincirlerinin arasındaki boşlukların azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. buprofenin erime sıcaklığı 76 °C olarak bulunmuştur. boş yüklü kürede de aynı yerde, aynı erime pikinin gözlenmesi ilacın küre içerisinde bozunmadan kristalin ekleme kaldığını göstermiştir. Paragkar ve arkadaşları ibuprofen içeren setil alkol kürelerinin DSC

termogramında ibuprofenin kristal ekinde yapıda kaldığını, çözünmediğini bozunma pikinde görmüşlerdir. ibuprofenin erime sıcaklığını 76,9 °C olarak bulmuşlardır [67]. Babu ve arkadaşları ibuprofenin erime noktasını 78 °C olarak bulmuşlardır [4].



Şekil 3.8. ibuprofen, boş ve yüklü NaAlg-a 1-PVP kürelerin DSC termogramları

### 3.2.4. Formülasyonları Farklı Kürelerin %Verimleri, %Tutuklama Verimleri ve Çaplarının Değişimi

Farklı formülasyonda hazırlanan NaAlg-a 1-PVP kürelerinin çapları, %tutuklama verimleri ve %verimleri Çizelge 3.3. verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** De i ik formülasyonlarda hazırlanan kürelerin çapları, %verimleri ve %tutuklanma verimleri

<b>Kodu</b>	<b>Polimer</b>	<b>% Verim</b>	<b>%Tutuklama verimi</b>	<b>Küre Çapları (mm)</b>
Alg	NaAlg	72,21	91,18±0,025	0,81±0,03
A <sub>1</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>1</sub>	74,83	90,20±2,78	0,84±0,01
A <sub>2</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>2</sub>	73,91	91,32±1,55	0,98±0,05
A <sub>3</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>3</sub>	73,59	95,20±0,23	1,22±0,01
A <sub>4</sub>	NaAlg-a 1-PVP <sub>4</sub>	72,98	95,38±1,11	1,28±0,03
A <sub>5</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>5</sub>	72,84	97,25±0,10	1,56±0,04
A <sub>6</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>6</sub>	72,96	99,58±0,36	1,98±0,03
I <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	69,31	92,20±1,21	1,29±0,05
I <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	74,92	94,31±0,35	1,36±0,01
I <sub>3</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	75,81	99,03±0,10	1,65±0,01
Ç <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	72,36	93,50±2,61	1,51±0,01
Ç <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	72,31	97,31±1,35	1,28±0,02
Ç <sub>3</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	71,21	99,52±0,13	0,98±0,01
D <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	74,95	93,21±0,36	1,72±0,01
D <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	75,2	98,10±1,37	1,01±0,03
P <sub>1</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	71,30	87,21±1,20	2,21±0,04
P <sub>2</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	74,28	95,31±0,50	1,28±0,03
P <sub>3</sub>	NaAlg-a 1- PVP <sub>4</sub>	74,19	92,13±0,10	1,52±0,02

NaAlg-a 1-PVP kürelerinde a ılama yüzdesinin artmasıyla %küre veriminde fazla bir de i me olmazken tutuklama verimleri belirgin bir e kilde artmaktadır.

Kopolimerin a lıma yüzdesinin artmasıyla NaAlg üzerine a lanan PVP gruplarının arttı ı buna ba lı olarak %tutuklama veriminin arttı ı dü ünülmü tür. Tutuklama veriminin yüksek olması ilacın verimli bir ekilde kürelere hapsedildi ini göstermektedir. NaAlg'nin yapısına PVP gibi son derece hidrofilik bir polimerin girmesi, kopolimer çözeltilerinin viskozitelerinin azalmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı a lıma yüzdesinin artmasıyla mikroküre çapları 0,84 mm'den 1,98 mm'ye yükseldi i gözlenmi tir. Kürelerdeki ilaç içeri inin arttı ı ile kürelerin içindeki ibuprofen miktarının arttı ı buna ba lı olarak küre çaplarının arttı ı, %tutuklama verimlerinin ise %92,2'den %99'a yükseldi i görülmü tür.

NaAlg-a 1-PVP kürelerinde çapraz ba layıcı deri iminin ve çapraz ba lama süresinin artması ile küre çapları belirgin bir ekilde azalmaktadır. Küre çaplarının azalmasının, kürelerdeki çapraz ba oranının artmasından ve daha sa lam bir a yapısı olu turmasından kaynaklandı ı dü ünülmü tür.

Polimer deri iminin de i tirildi i küre formülasyonlarından ideal küre eklini %3'lük polimer çözeltisi (P<sub>2</sub>) vermi tir. Di er formülasyonlardaki kürelerde viskoziteden kaynaklanan ekil bozuklukları meydana gelmi tir. Bu nedenle çap, viskozitesi dü ük olan P<sub>1</sub> formülasyonunda 2,21 mm iken, viskozitesi yüksek olan P<sub>3</sub> formülasyonunda 1,52 mm olarak ölçülmü tür. deal çapı ve yüksek tutuklama verimini P<sub>2</sub> formülasyonu vermi tir.

%Küre verim de erleri NaAlg küresi için 72,01 olarak, NaAlg-a 1-PVP küreleri için 72,84 ile 74,83 aralı nda bulunmu tur. NaAlg-a 1-PVP kürelerinde %verim de erleri, çapraz ba layıcı deri iminin, polimer deri imi ve i/p oranının arttı ıyla azda olsa arttı ı gözlenmi tir.

Tutuklanma verimi de eri NaAlg küresi için 91,18 iken, NaAlg-a 1-PVP küreleri için 90,20-99,58 aralı nda de i mektedir. NaAlg-a 1-PVP kürelerinde

formülasyonun de i tirilmesiyle TV'nin 90,20-99,58 aralı nda kaldı ı gözlenmi tir. Ancak TV de erlerinin NaAlg küresiyle kar ıla tırıldı nda yükseldi i bulunmu tur. Bunun, NaAlg yapısına PVP moleküllerinin girmesiyle ilaçla polimer arasındaki etkile imin artmasından kaynaklandı ı dü ünülmü ve kopolimer olumu ile NaAlg'nin geli tirilen bir özelli i olmu tur.

### 3.2.5. Hazırlanan Kürelerin Şişme Değerleri

Farklı formülasyonlarda hazırlanan ibuprofen içermeyen bo kürelerin pH 1,2 HCl asit, pH 5,6 su ve pH 7,4 fosfat tamponundaki % i me de erleri Çizelge 3.4.'te verilmi tir.

Elde edilen kürelerde i me derecelerinin pH'ya ba lı oldu u bulunmu tur. Çalı ılan pH'larda en yüksek i me de erlerine pH 7,4'de ula ılmı ve pH'nın azalmasıyla i me de erlerinin de azaldı ı gözlenmi tir. Bunun kürelerin yapısında bulunan NaAlg'nin asidik ortamda i mesinin az olmasından kaynaklanabilece i dü ünülmü tür. Dü ük pH'larda NaAlg aljinik asite dönü ür, üzerindeki (-COOH) ve (-OH) grupları arasındaki hidrojen ba larından dolayı küreler daha sıkı yapıya sahiptirler ve i meleri sınırlıdır. Buna kar ın pH arttırıldı nda karboksil grupları kısmen iyonla tı ı için olu an karboksilat anyonları arasındaki elektrostatik itme kuvvetinden dolayı i menin arttı ı bildirilmi tir [4,50]. i me sonuçlarından hazırlanan kürelerin mide ortamında de il, ba ırsakta salıma daha uygun oldu u bulunmu tur. Dolayısıyla ilacın kontrollü salım sistemleri ekinde polimerik kürelerle vücuda verilmesi midede sebep oldu u yan etkileri önleyebilece i sonucuna varılmı tir. Kopolimerlerin a ılama yüzdelерinin

**Çizelge 3.4. Kürelerin i me de erleri**

Kodu	T(°C)	Kürelerin Şişme Dereceleri		
		pH=1,2	pH=5,6 (Su)	pH=7,4
B <sub>1</sub>	27	93,75±0,36	222,75±0,89	299,75±3,21
B <sub>2</sub>		103,50±4,21	238,75±2,31	306,25±1,65
B <sub>3</sub>		123,50±0,98	250,25±3,56	319,25±2,45
B <sub>4</sub>		132,00±1,45	255,00±5,32	325,20±3,56
B <sub>5</sub>		149,50±1,03	264,50±4,39	339,15±7,95
B <sub>6</sub>		149,75±2,98	286,25±7,84	344,50±5,95
G <sub>1</sub>		121,25±1,45	242,50±0,94	315,75±2,35
G <sub>2</sub>		152,85±1,25	289,25±0,75	360,75±1,50
E <sub>1</sub>		138,25±1,45	265,00±5,25	337,20±3,76
E <sub>2</sub>		130,25±0,25	248,00±2,36	318,75±2,35
E <sub>3</sub>		120,25±4,50	240,25±2,34	300,15±5,36
B <sub>1</sub>		37	95,02±2,38	231,75±1,03
B <sub>2</sub>	127,18±5,37		242,25±1,54	317,65±4,36
B <sub>3</sub>	135,66±0,64		256,25±2,04	324,65±5,36
B <sub>4</sub>	141,81±6,03		266,00±2,85	337,25±6,40
B <sub>5</sub>	153,00±4,61		269,50±1,94	348,50±7,38
B <sub>6</sub>	157,01±2,31		289,23±8,95	350,25±11,2
G <sub>1</sub>	128,25±0,98		251,50±4,23	320,75±2,31
G <sub>2</sub>	155,85±1,25		295,25±0,75	362,75±1,50
E <sub>1</sub>	139,25±1,35		269,00±3,95	339,50±3,56
E <sub>2</sub>	131,25±0,25		249,00±2,36	318,85±2,35
E <sub>3</sub>	125,25±3,70		244,25±4,34	303,15±6,36
B <sub>1</sub>	47		101,52±3,98	245,70±1,54
B <sub>2</sub>		132,50±4,32	258,21±2,95	322,70±2,36
B <sub>3</sub>		138,71±1,32	272,70±1,36	331,00±1,55

### Çizelge 3.4. (devam)

B <sub>4</sub>		147,25±0,91	274,25±4,23	346,50±3,66
B <sub>5</sub>		157,51±0,37	287,55±9,35	389,75±2,47
B <sub>6</sub>		164,75±0,26	301,25±8,95	401,25±7,96
G <sub>1</sub>		135,54±1,54	263,98±2,33	336,25±1,95
G <sub>2</sub>		159,85±1,55	299,25±0,75	371,75±1,80
E <sub>1</sub>		141,25±2,35	275,00±1,85	348,50±3,16
E <sub>2</sub>		138,50±0,25	251,00±2,36	321,25±1,35
E <sub>3</sub>		130,50±3,70	247,00±3,14	309,15±4,86

% i meye etkisi incelenmiştir. A ilama yüzdesi ile NaAlg-a 1-PVP kürelerinin % i me de erleri karşılaştırıldı. İlaama yüzdesi arttıkça i me de erlerinin arttığı gözlemlenmiştir.

Bunun, NaAlg'nin yapısına PVP gibi hidrofilik bir polimerik grubun girmesinin, suyun kürelerin içine difüzyonunu kolaylaştırmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Sand ve arkadaşları PVP a ilanmış aljinat'ın i me kapasitesi çalışmalarında da N-vinil-2-pirolidon gibi hidrofilik bir polimerin içeriğinin artmasıyla i me derecelerinin arttığı gözlemlenmiştir [61].

A ilama yüzdesi %22 olan bu mikrokürelerde çapraz bağlayıcı deriminin ve çapraz bağlama süresinin % i meye etkisini araştırılmıştır. NaAlg-g-PVP küreleri için G ve E formülasyonlarında küreler hazırlanmış, çapraz bağlayıcı derimi için G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>-B<sub>4</sub> kürelerinde GA deriminin %0,75'den %1,5'e artmasıyla, kürelerin % i me de erlerinin pH 1,2 HCl asit çözeltisi için 149'dan 121'e, pH 7,4 tamponu için 344'den 315'e azaldığı gözlemlenmiştir. E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub>-E<sub>3</sub> kürelerinde çapraz bağlanma süresinin 10 dakikadan 60 dakikaya arttırılmasıyla % i me de erlerinin azaldığı



gözlenmiştir. GA deri iminin ve çapraz bağlama süresinin artmasıyla % i me de erlerinin azalmasının sebebinin polimerik matriksteki çapraz bağ yoğunluğunun artmasına, çapraz bağlanmanın artmasıyla da polimer zincirlerinin hareketliliğinin azalmasına ve kürelerin yüzeyindeki gözeneklerin daralmasına bağlı olarak suyun kürelerin içine difüzyonunun zorlaşmasından olabileceği düşünülmüştür. Literatürde benzer sonuçlara rastlanmıştır. Babu ve arkadaşlarının akrilik asit aşı sodyum aljinat kürelerinden ibuprofenin kontrollü salımı çalışmasında da çapraz bağlayıcı deri iminin azaltılmasıyla % i me de erinin arttığı gözlenmiştir [4]. Kulkarni ve arkadaşlarının GA ile çapraz bağlanmış NaAlg kürelerden diklofenak sodyum salım çalışmalarında çapraz bağlama süresinin 5 dakikadan 10 dakikaya arttırılmasıyla % i me derecelerinin azaldığı rapor edilmiştir [68].

Kürelerin denge % i me de erlerine sıcaklığın etkisi incelendiğinde sıcaklığın artmasıyla % i me derecelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç sıcaklığın artmasıyla, polimerdeki amorf bölgelerin zincir ve çözelti moleküllerinin hareketliliğinin artmasına, buna bağlı olarak çözeltinin kürelerin içine difüzyonunun kolaylaşmasına atfedilebilir.

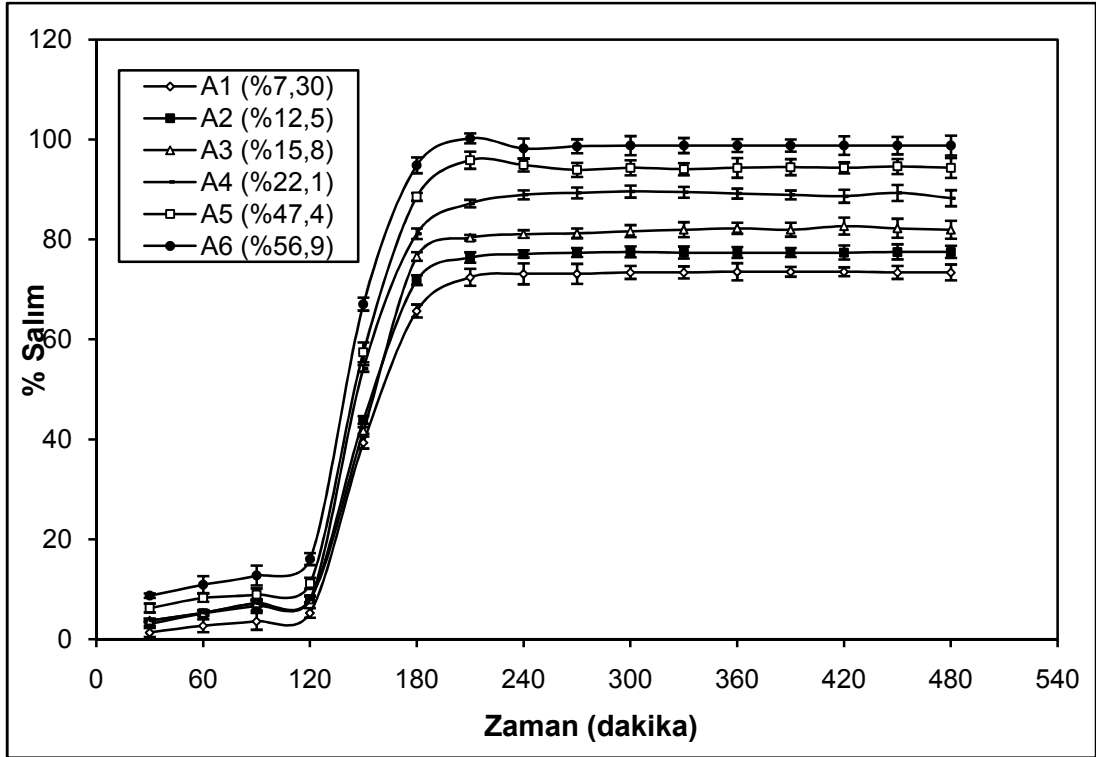
### **3.3. Na-Alg-aşı-PVP Mikrokürelerden İbuprofenin Salım Çalışmaları**

#### **3.3.1 Aşılama Yüzdesinin İbuprofenin Salımı Üzerine Etkisi**

Farklı aşılama yüzdeli mikrokürelerden ibuprofenin kontrollü salımı için 3.9.'da gösterilmiştir. Mikroküreler ilk önce 2 saat pH 1,2 HCl asit çözeltisine, daha

sonra mikroküreler bu çözeltiden alınarak 6 saat pH=7,4 fosfat tampon çözeltisine konularak ibuprofenin salımı toplam 8 saatte gerçekleştirilmiştir.

Küreler pH 1,2 HCl asit çözeltisinde düşük salım göstermiştir. 8 saat sonunda en düşük salıma yüzdeleri A<sub>1</sub> formülasyonunda %salım 5,24 iken en yüksek salıma yüzdeleri A<sub>6</sub> formülasyonunda %salım 16,01'e yükselmiştir. Küreler pH 7,4 fosfat tamponunda ise yüksek salım göstermiştir. Valesco ve arkadaşları, ibuprofenin pH 2 ve 5'de kristalin eklemlerde salım yaparken pH 7,4 tamponunda çözünerek hızlı bir salım gerçekleştirdiğini tespit etmişlerdir [51].



Şekil 3.9. A<sub>1</sub> ilama yüzdesinin ibuprofenin salımı üzerine etkisi

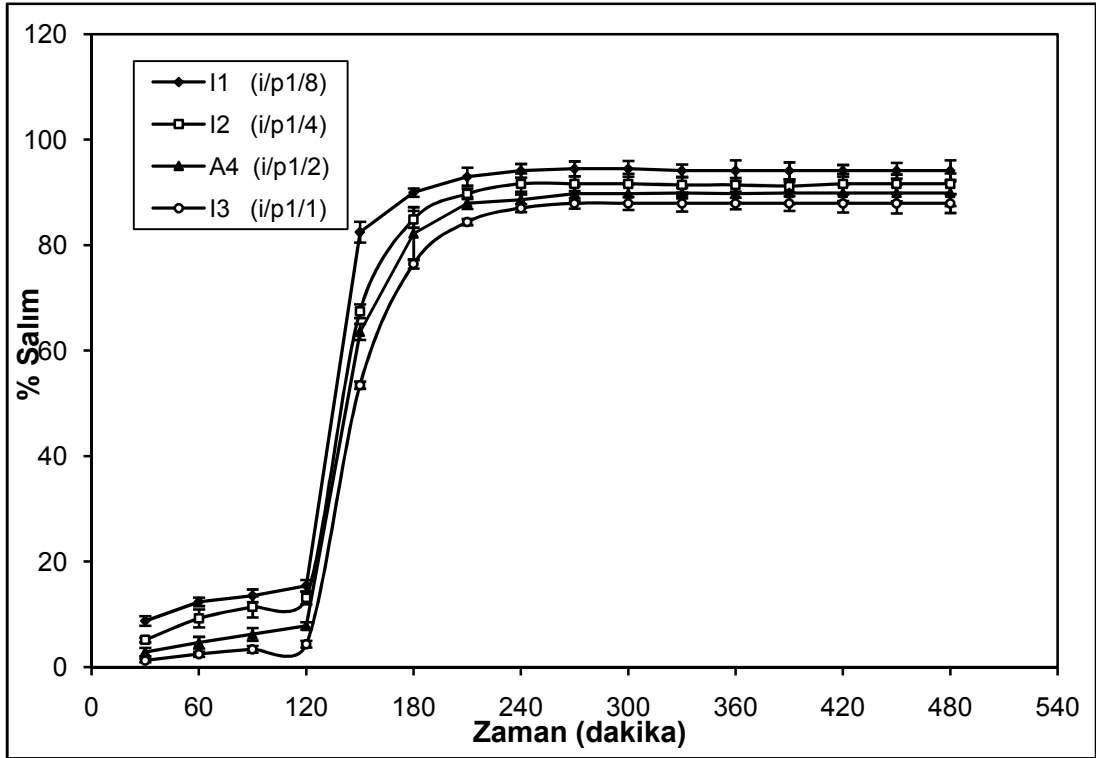
Mikrokürelerde a<sub>1</sub> lanma yüzdesinin artmasıyla ibuprofen salımı artmıştır. 8 saat sonunda en düşük a<sub>1</sub> verimli NaAlg-a<sub>1</sub>-PVP<sub>1</sub> kürelerinden ibuprofen salımı %73 iken en yüksek a<sub>1</sub> verimli NaAlg-a<sub>1</sub>-PVP<sub>6</sub> kürelerinden ibuprofen salımı %99

olarak gözlenmiştir. NaAlg yapısına PVP monomerinin girmesi ve yüzdesinin artırılması ile polimerin hidrofilik karakterinin arttığı böylelikle i me derecesinin arttığı ve buna bağlı olarak ibuprofen salımının arttığı düşünülmüştür. Yüksek ılamalı kürelerin ba ırsak pH'sı olan pH=7,4'de çok fazla i erek parçalandığı gözlenmiştir. Kim ve arkadaşları hidroksi oktanoat üzerine polietilen glikol a ılamı ve ibuprofenin kontrollü salımını incelemi lerdir. Hidrofilik monomerin su absorpsiyonunu arttıracak için salımın artacağı görü üne varmışlardır [69].

### 3.3.2 İlaç/Polimer Oranının İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi

İbuprofen salımına, ilaç/polimer oranının etkisini incelemek üzere i/p oranları 1/8, 1/4, 1/1, 1/2 olan sırasıyla I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> formülasyonları seçildi. Bu formülasyonlarda GA deri imi %1, HCl deri imi %2, çapraz ba lama süresi 15 dakika olarak belirlenmiş ve sadece i/p oranı değiştirilmiştir. Sonuçlar ekil 3.10.'da gösterilmiştir. Mikroküreler pH 1,2 HCl asit çözeltisinde düşük salım göstermiştir. ki saatin sonunda en düşük ilaç/polimer oranlı I<sub>1</sub> formülasyonunda %salım 15,4 iken en yüksek ilaç/polimer oranlı I<sub>3</sub> formülasyonunda %salım 4,3'e düşmüştür. NaAlg-a ı-PVP kürelerinde i/p oranının artırılmasıyla salım miktarı azalmıştır. Sekiz saatin sonunda pH 7,4 tamponuna alınan mikroküreler bu pH'da yüksek salım göstermiş en düşük ilaç/polimer oranlı I<sub>1</sub> formülasyonunda %salım 94,1 iken ilaç/polimer oranı artırılmış I<sub>3</sub> formülasyonunda %salım 87,9'a düşmüştür. Kürelerdeki ilaç miktarının artmasıyla çözücü moleküllerinin kürelere difüzlendi i gözeneklerin kapanması ve dolayısıyla kürelerin i me derecelerinin azaldığı düşünülmektedir. Daha az i en kürelerden ilaç salımı da daha yavaş gerçekleşmiştir. Hidrofobik bir ilaç olan

ibuprofenin pH'nın artmasıyla çözünürlü ünün arttı ı gözlenmi tir. Kim ve arkadaş larının çalı malarında da ibuprofenin miktarının (kütlece %5'den %30'a) artmasıyla salım miktarı %62,5'den %20,2'ye dü mü tür. Hidrofobik bir ilaç olan ibuprofenin miktarının artırılması, ilacın fonksiyonel grupları arasındaki etkile imi arttırdı ı ve salımı yava lattı ı yorumunu yapmı lardır [69].

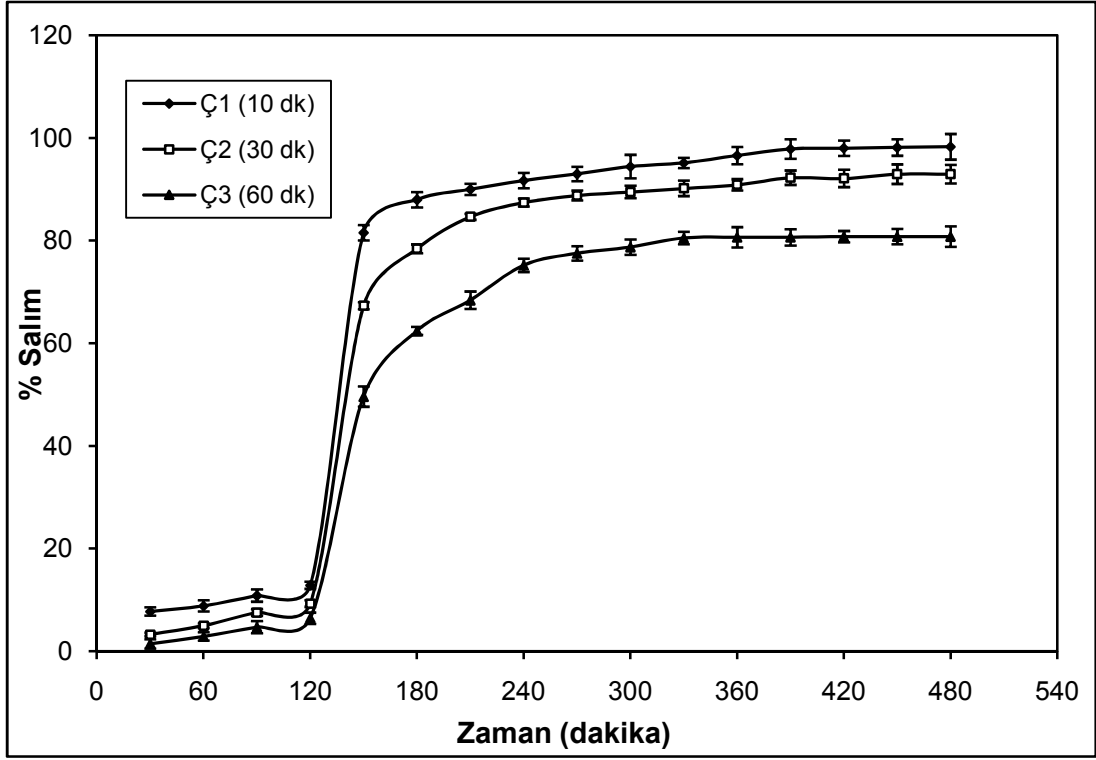


Şekil 3.10. NaAlg-a 1-PVP kürelerden ibuprofen salımına i/p oranının etkisi

### 3.3.3. Çapraz Bağlama Süresinin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi

Çapraz bağlama süresinin ibuprofen salımı üzerine etkisini incelemek için sırasıyla 10 dakika, 20 dakika, 30 dakika çapraz bağlanımı Ç<sub>1</sub>, Ç<sub>2</sub>, Ç<sub>3</sub> küreleri hazırlanmıştır. Mikroküreler ilk önce 2 saat pH 1,2 HCl asit çözeltisine, daha sonra

mikroküreler bu çözeltiden alınarak 6 saat pH=7,4 fosfat tampon çözeltisine konularak ibuprofenin salımı toplam 8 saatte gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 3.11.'de gösterilmiştir.



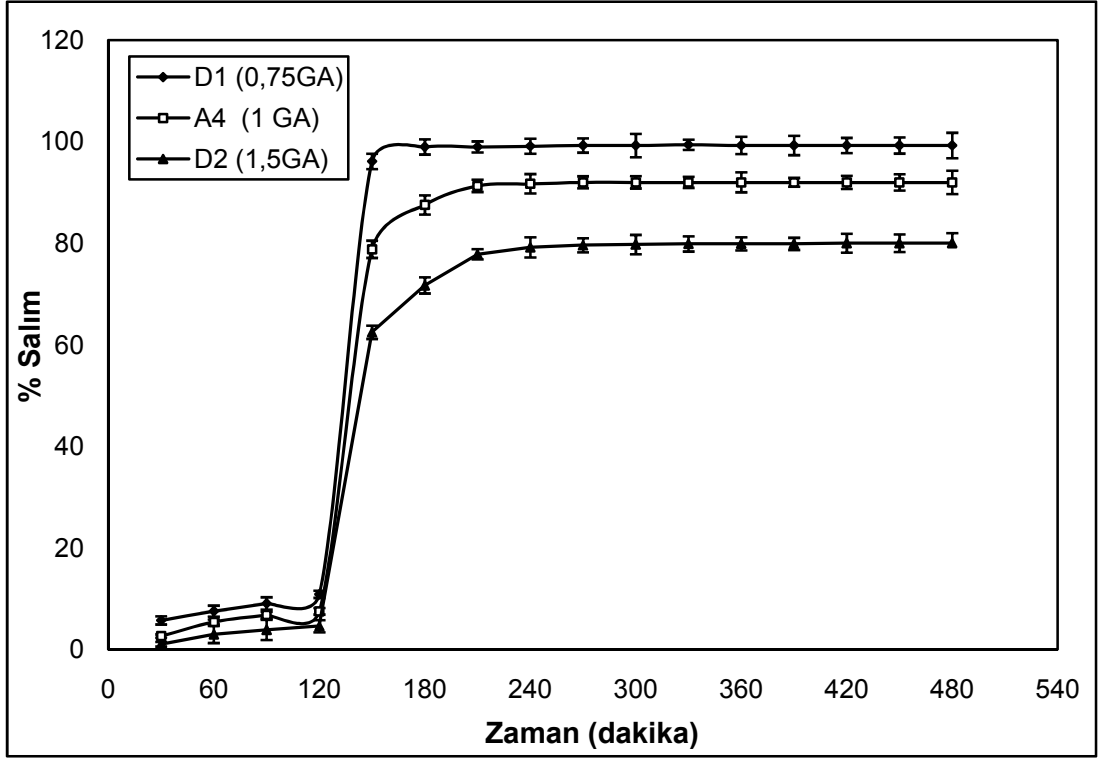
Şekil 3.11. NaAlg-a 1-PVP kürelerden ibuprofen salımına çapraz bağlama süresinin etkisi

NaAlg-a 1-PVP kürelerinde olgunla tırma süresinin 10 dakikadan 60 dakikaya artırılması ile 8 saat sonunda ortalama % salımın %97'den %80'e düştüğü gözlemlenmiştir. Çapraz bağlama derecesinin olgunla tırma süresiyle önemli derecede arttığı, çapraz bağlanma derecesinin artmasıyla NaAlg-a 1-PVP matriksinin daha sıkı bir hal aldığı ve su moleküllerinin küre içine difüzyonu zorlaştığı için kürelerin ıme derecelerinin azaldığı ve buna bağlı olarak dış ortama ilaç geçişinin azaldığı

dü ünülmü tür. Aminabhavi ve arkadaşları poliakrilamiti PVA'ya a ılarak Na-Alg ile hazırladıkları blendlerde de benzer sonuçlar gözlemi lerdir [70]. anlı ve arkadaşları Polivinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-a ı-polivinil alkol/sodyum aljinat kürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımını çalı mı lar ve çapraz ba lama süresinin uzamasıyla (2,5-5 dakika) salımın azaldı nı tespit etmi lerdir [1].

### 3.3.4. Çapraz Bağlayıcı Derişiminin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi

Mikroküre olu turmada çapraz ba lama derecesinin de i tirilmesinin di er bir yolu da çapraz ba layıcı deri iminin de i tirilmesidir. Çapraz ba lama deri iminin mikrokürelerden ibuprofen salımına etkisi incelemek için %0,75, %1, %1,5 deri imli GA ile çapraz ba lanmı sırasıyla D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> ve A<sub>4</sub> formülasyonlu küreler hazırlanmı ve salım sonuçlar ekil 3.12.'de gösterilmi tir. İlk iki saatte (HCl asitte) %salım %10'dan %4'e azalırken sonraki 6 saatin sonunda (fosfat tamponunda) ise çapraz ba layıcı olan gluteraldehit deri iminin arttırılması ile mikrokürelerden ibuprofen salımının %99'dan %80'e azaldı ı gözlenmi tir. Çapraz ba layıcı deri iminin artmasıyla, çapraz ba derecesinin arttı ı daha sıkı bir a yapısı olu tu u kürelerdeki difüzyon için serbest hacmin azalmasıyla ilacın difüzyonun azaldı ı dü ünülmü tür. Bunun sonucunda su moleküllerinin kürelerin içine girmesinin azalmasıyla ilacın di arı difüzyonunun azaldı ı gözlenmi tir. Babu ve arkadaşları aljinat ve akrilik asit mikrojellerinden ibuprofenin salımını incelemi ler ve gulutraldehit deri iminin 2,5 ml'den 7,5 ml'ye çıkarılmasıyla salımın azaldı nı gözlemlemi lerdir. GA'in polimerik zinciri daha sıkı hale getirdi ini ve salımı azaltdı nı belirtmi lerdir [4]. anlı ve arkadaşları Polivinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-a ı-polivinil alkol/sodyum aljinat kürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımını



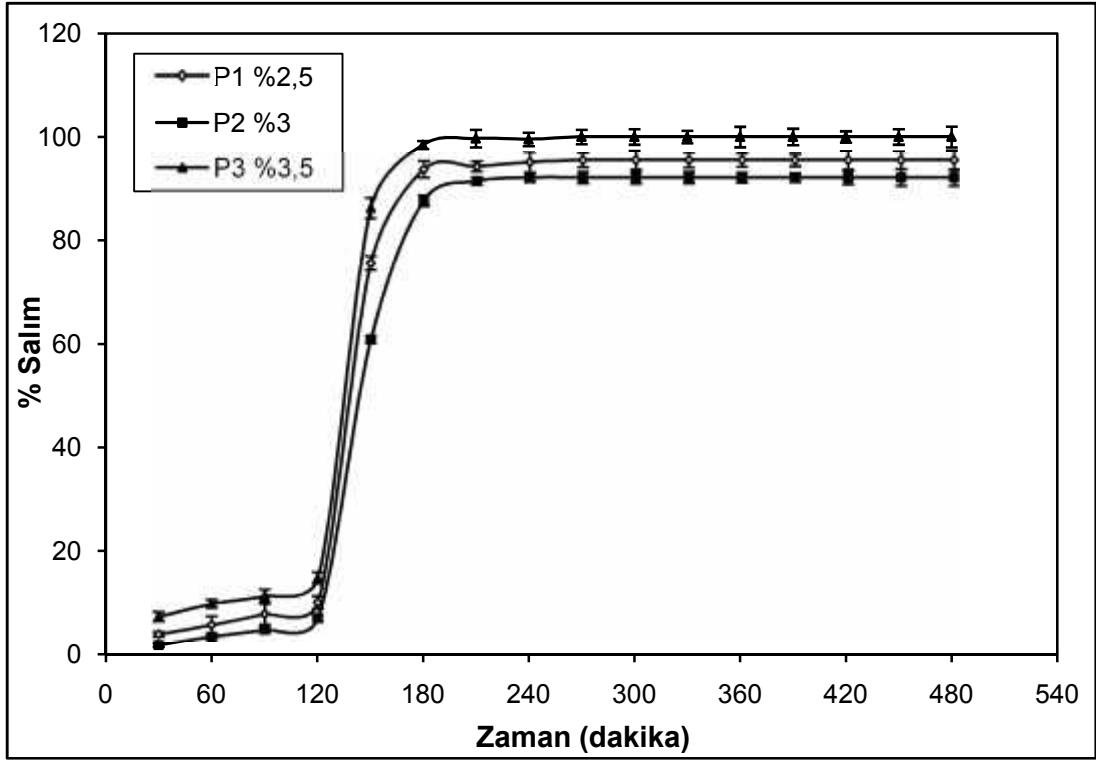
**Şekil 3.12.** NaAlg-a 1-PVP kürelerden ibuprofen salımına çapraz ba layıcı deri iminin etkisi

çalı mı lardır. Çapraz ba layıcı deri iminin %1'den %2,5'e artmasıyla, çapraz ba yo unlu unun arttı na, polimer zincirlerinin hareketlili inin azaldı na ve buna ba lı olarak ilaç salımının azaldı nı bildirmi lerdir [1].

### 3.3.5. Polimer Derişiminin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi

Polimer deri iminin ibuprofen salımı üzerine etkisi ekil 3.13.'de gösterilmi tir. NaAlg-a 1-PVP deri iminin ibuprofen salımına etkisini incelemek

üzere P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> ve P<sub>3</sub> formülasyonları seçilmiştir. Polimer deri imi sırasıyla %2,5, %3, %3,5'dur. Kürelerde ilaç/polimer (i/p) oranı 1/2, HCl deri imi %2, çapraz ba lama süresi 15 dakikada sabit tutularak sadece polimer deri imi de i tirilmiştir.



Şekil 3.13. NaAlg-a 1-PVP kürelerden ibuprofen salımına polimer deri iminin etkisi

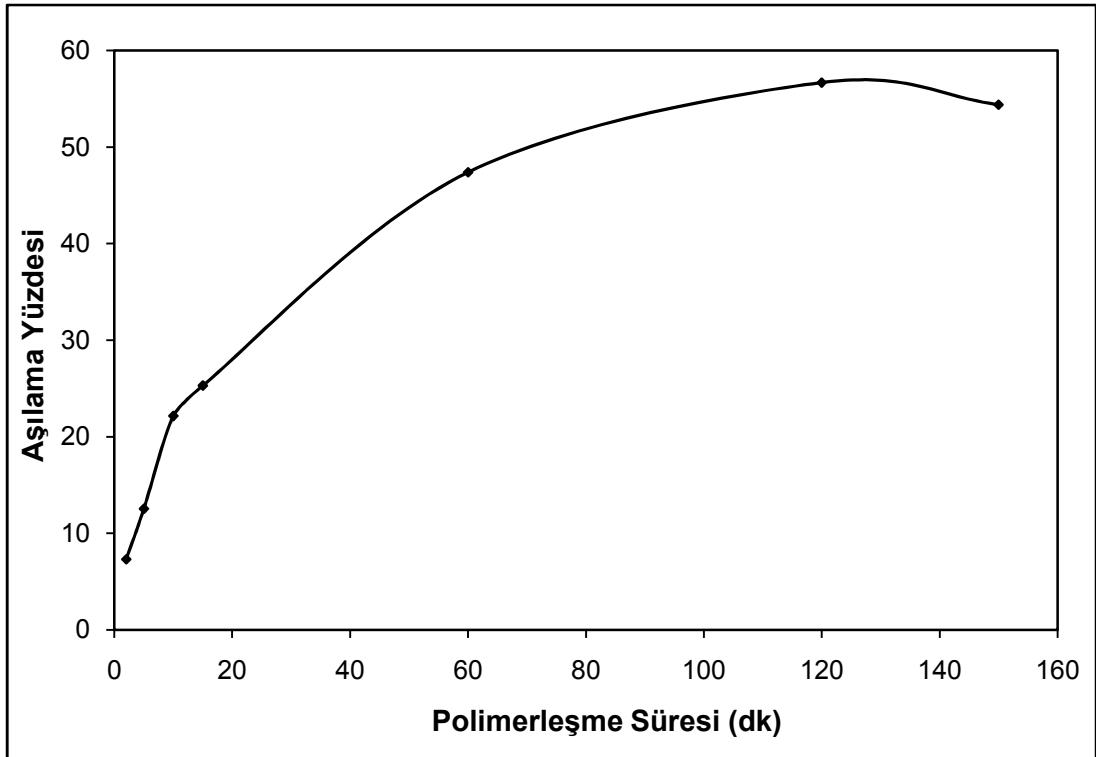
Bu formülasyonlardan ideal küre eklini %3'lük polimer çözeltisi verir. Diğer formülasyonlardaki kürelerde viskoziteden kaynaklanan ekil bozuklukları meydana gelmiştir. %2,5'lük polimer çözeltisinden düşük viskoziteden dolayı yayvan küreler olurken, %3,5'lük polimer çözeltisinden ise viskozite yüksekliğinden dolayı kuyruklu küre olur mu kürelerin kuyruklu olması salımı



hızlandırmı tır. En ideal salımı ve küreselli i %3'lük polimer çözeltilisinden olu turulan küreler vermi , salım sonuçları da bunu desteklemi tir.

### 3.3.6. Sürenin Aşılama Üzerine Etkisi

Mikrodalga fırında sentezlenen a 1 kopolimerlerin, a ılama yüzdesi 2'inci dakika da %7,3 iken 2'inci saatin sonunda %56,6'ya yükselmektedir. Su banyosunda yapılan a ılamada bu de er 2'inci saatin sonunda %16,1 olarak bulunmu tur. Bu sonuçlara bakıldı nda mikrodalga fırında yapılan a ılamanın, a ılama yüzdesini arttırırken kısa zamanda yüksek verim sa ladı ı gözlenmi tir. Sürenin a ılama yüzdesine etkisi ekil 3.14.'de gösterilmi tir.



Şekil 3.14. Sürenin a ılama yüzdesine etkisi

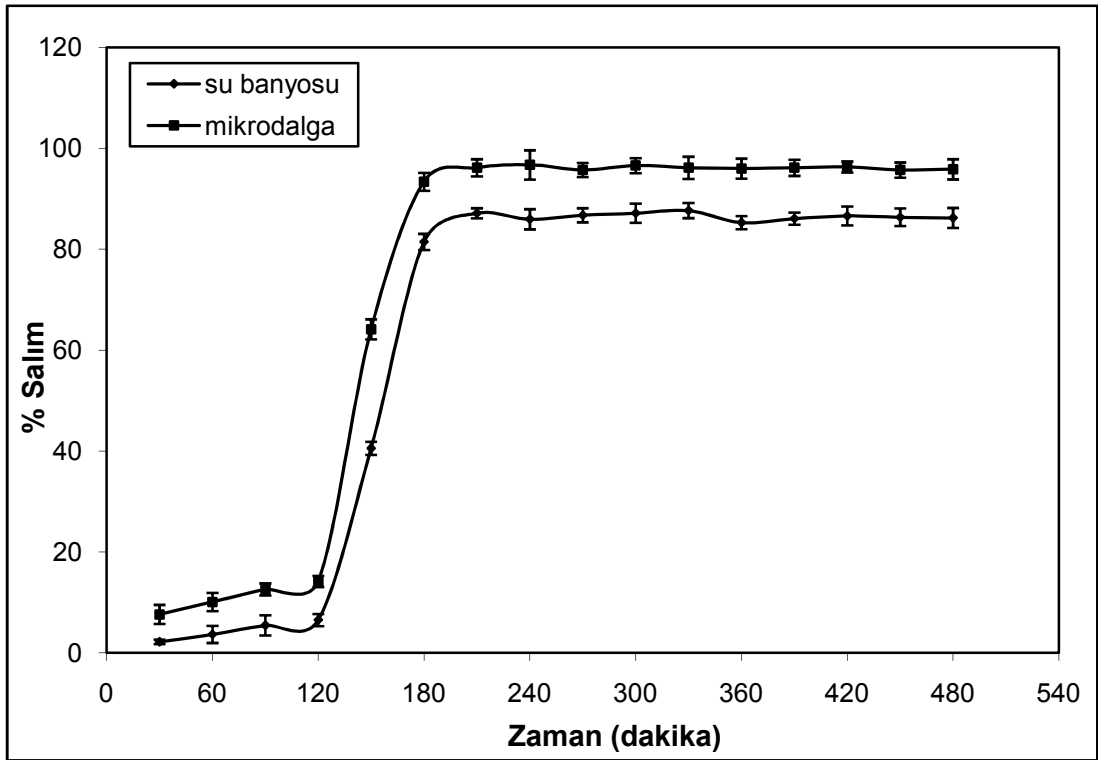
A ılama ko ulları; T=70°C, [NVP]=0,28M, [AIBN]=4,2x10<sup>-3</sup>M, [NaAlg]=1 g/dL, MW=500 w

A ılama yüzdesi tepkime süresiyle önce arttı maksimum noktaya ula tıktan sonra sabit kalmı tır. Bu artı , sodyum aljinat üzerinde süre ile birlikte daha fazla aktif merkez oluşmasına ve bu merkezlere eklenen monomer sayısının artmasına atfedilebilir. A ılama yüzdesinin ilerleyen süreyle sabitlenmesi, ortamda monomer ve ba laticı miktarının azalmasından dolayı, NaAlg zincirlerinin yüzeyindeki aktif merkezlerin belli bir süre sonunda doygunlu a erimesi ile açıklanabilir. Ayrıca polimerle me ile ortam viskozitesinin arttırılması NaAlg zinciri üzerindeki aktif merkezlere monomer difüzyonunu yavaşlatacak ve a ılama yüzdesinin bir süre sonra sabit kalmasına sebep olacaktır. Wan ve arkadaşları mikrodalga ı nlarını kullanarak bambu selüloz üzerine metil metakrilatı amonyum nitrat ba laticısı e li inde (3-15dk) a ılamı lardır. Maksimum a ılama yüzdesine 9. dakikada ula ıldı nı, sabitlendikten sonra bir miktar azaldı nı gözlemlemi lerdir. ilerleyen süreyle sabitlenmesini monomer ve ba laticı miktarının azalması, yüzeydeki aktif merkezlerin doygunlu a erimesiyle açıklanı lardır [25].

### **3.3.7. Su Banyosunda Aşılama Yöntemiyle Mikrodalga Fırında Aşılama Yönteminin İbuprofen Salımı Üzerine Etkisi**

Geleneksel yöntem (su banyosunda) ve mikrodalga fırında sentezlenen NaAlg-a 1-PVP ile hazırlanan küre formülasyonlarının ibuprofen salımına etkisini incelemek üzere a a ıda ko ulları verilen formülasyonlar incelenmi tir. Sonuçlar ekil 3.15.'de sunulmu tur. Aynı sürede ve e it ko ullarda iki yöntemle a ılama yapılmı , mikrodalga fırında sentezlenen kopolimerin a ılama yüzdesi %56,6 iken,

su banyosunda sentezlenen kopolimerin a ılama yüzdesi %16,1 olarak bulunmu tur. Mikrodalga fırın su banyosuna göre ürün yüzdesini arttırmı tır. Ayrıca su banyosu yöntemi ile elde edilen %16,1 a ılama yüzdeli kopolimer mikrodalga fırında 15 dakika gibi kısa bir sürede elde edilmi tir. ekil 3.15.'de gösterilen salım sonuçlarında a ılama yüzdesindeki farkı desteklemektedir.



Şekil 3.15. Su banyosunda a ılama yöntem ile mikrodalga fırında a ılama yönteminin ibuprofen salımı üzerine etkisi

Mikrodalga a ılama ko ulları;  $T=70^{\circ}\text{C}$ ,  $[\text{NVP}]=0,28\text{M}$ ,  $[\text{AIBN}]=4,2 \times 10^{-3}\text{M}$ ,  $[\text{NaAlg}]=1 \text{ g/dL}$ ,  $\text{MW}=500 \text{ w}$ , süre=2 saat, a ılama yüzdesi=% 56,6

Subanyosu a ılama ko ulları;  $T=70^{\circ}\text{C}$ ,  $[\text{NVP}]=0,28\text{M}$ ,  $[\text{AIBN}]=4,2 \times 10^{-3}\text{M}$ ,  $[\text{NaAlg}]=1 \text{ g/dL}$ , süre=2saat, a ılama yüzdesi=% 16,1

buprofen salımı ilk iki saat pH 1,2 HCl asit tamponunda düşük salım gösterirken pH'ın 7,4'e yükselmesiyle salım, subanyosunda %85'den, mikrodalgada ise %95'e yükselmiştir. Ağız yoluyla uygulanan buprofenin salımının artması yapıya daha fazla monomerin emilmesini göstermektedir, PVP'nin hidrofilik yapısından dolayı tampon çözeltinin küreye nüfuz etmesinin kolaylığı ve bundan dolayı mikrokürelerin emilmesinin arttığı düşünülmüştür. Dolayısıyla ile çok emilimi mikrokürelerden ibuprofen difüzyonu kolaylaştırır.

#### 3.4. Çapraz Bağlar Arasındaki Moleküler Kütle (Mc) Değerlerinin Yorumlanması

Polimerik matriksten ilacın salımı çapraz bağlanma derecesinin bir fonksiyonudur. Ağ yapılı polimerlerde Mc'nin hesaplanması, polimerik ağdaki çapraz bağların anlaşılması için önemlidir. Mc değerlerinin hesaplanması polimerin bir çözücüdeki emilmesinden yararlanılarak yapılır. Polimer bir çözücü içerisindeyken, polimer zincirlerinin gerilmesi yüzünden elastiklik kuvvetine bağlı olarak ozmotik basınç kadar emilir. Mc değeri ne kadar büyükse, çapraz bağlar arasında kalan polimer zincirlerinin kütlesi o kadar büyüktür ve polimerik ağ da o kadar elastiktir ve bir sıvıyla etkiletiği zaman son derece hızlı bir şekilde emilir [68]. Mc değeri Flory-Rehner eşitliği ile verilir.

$$Mc = - \frac{p}{V_s} \left[ \ln(1 - \nu) + \nu + \frac{\nu^2}{2} \right]^{-1}$$

, emilimi polimerin hacim kesri olup ağdaki şekilde hesaplanır;

$$= [1 + \rho_p / \rho_s (M_a/M_b) - \rho_p / \rho_s]^{-1}$$

Burada  $\rho_p$  ve  $\rho_s$  sırasıyla polimer ve çözücünün yoğunlukları,  $M_b$  ve  $M_a$  ise i meden önce ve i tikten sonra kürelerin kütleleridir. Etkile im parametresi olarak verilen c çe itli yayınlarda a a ıdaki ekilde hesaplanmı tır.

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

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

$(d\alpha/dt)$ , hacim kesri-sıcaklık  $(\alpha - T)$  grafi inin e imi olarak ifade edilir.

Sıcaklık Kelvin cinsinden alınmı tır.

$M_c$  de erleri, kürelerin pH 1,2 HCl çözeltilisinde i me derecelerinden yararlanılarak 27, 37 ve 47 °C için üç farklı sıcaklıkta hesaplanmı tır. Sıcaklı ın artmasıyla  $M_c$  de erlerinin arttı ı bulunmu tur.  $M_c$  de erleri Çizelge 3.5.'de verilmi tir. Kürelerde a ılama veriminin artmasıyla  $M_c$  de erlerinin arttı ı bulunmu tur. Küre formülasyonlarında Guluteraldehit deri iminin, çapraz ba lama süresinin artmasıyla  $M_c$  de erlerinin azaldı ı bulunmu tur. Bunun polimerik matriksteki çapraz ba yo unlu unun artmasından, polimerin daha sıkı bir a yapısı olu turmasından ve bu a yapısı sayesinde de ba lar arasındaki polimer zincirlerinin daha kısa olmasından kaynaklandı ı dü ünülmü tür. Ayrıca sıcaklı ın artmasıyla  $M_c$  de erleride artmı tır [71].

**Çizelge 3.5.** NaAlg-a 1-PVP kürelerinin Mc de erleri

Kodu	Kürelerin Şişme Sıcaklığı (°C)	N	$\phi$	$\chi$	Mc
B1	27	-0,9655	0,6845	0,958	2430
	37	-1,0251	0,5632	0,795	3652
	47	-1,0314	0,4851	0,563	4503
B2	27	-0,9841	0,6521	0,948	2658
	37	-1,0365	0,5532	0,784	3694
	47	-1,0325	0,4231	0,560	4690
B3	27	-0,9962	0,6031	0,935	3009
	37	-1,0652	0,5213	0,752	3987
	47	-1,0914	0,3984	0,523	4965
B4	27	-1,0011	0,5233	0,901	3569
	37	1,0840	0,4521	0,706	4258
	47	1,0840	0,3651	0,512	5231
B5	27	-1,0591	0,5131	0,895	3789
	37	-1,0125	0,4210	0,687	4596
	47	-1,2450	0,3521	0,503	5435
B6	27	-1,0952	0,4569	0,814	4201
	37	-1,2651	0,3984	0,654	4625
	47	-1,3215	0,3274	0,496	6843
G1	27	-1,0114	0,5364	0,899	3140
	37	-1,0654	0,5123	0,851	3251
	47	-1,0762	0,4236	0,745	3659
G2	27	-1,2982	0,3684	0,509	5247
	37	-1,3456	0,3521	0,467	5621
	47	-1,3550	0,3498	0,368	6342
E1	27	-1,3280	0,3641	0,483	5648
	37	1,3641	0,3485	0,423	5846
	47	1,3745	0,3369	0,356	6470

### Çizelge 3.5. (devam)

E2	27	1,1544	0,4690	0,523	4521
	37	1,1645	0,4532	0,512	4632
	47	1,1812	0,4210	0,498	4789
E3	27	1,0935	0,5962	0,746	3012
	37	1,0954	0,5841	0,732	3125
	47	1,0999	0,5214	0,700	3521

### 3.5. Kinetik Çalışmalar

Çizelge 3.5.'de de i ik formülasyonlarda hazırlanmış kürelerin salım sonuçlarının kinetik de erlendirmesi ile elde edilen salım mekanizmasını belirleyen difüzyonel sabit,  $n$ , salım hız sabiti,  $k$  ve korelasyon sabiti,  $r$  de erleri verilmiştir. Bu de erler bölüm 1.4.6'da verilen e itlikler kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendi inde  $n$  de erinin 0,5- 0,9 arasında de i ti i ve kürelerden ibuprofen salımının hidrojellerle olu turulan salım sistemlerinde oldu u gibi Fick yasasına uymadığı, salım mekanizmalarının genelde Durum II oldu u görüldü [72].

**Çizelge 3.6.** Farklı formülasyonlarda elde edilen NaAlg-a 1-PVP kürelerinden ibuprofen salımının kinetik parametreleri ve difüzyon katsayısı değerleri

<b>Kodu</b>	<b>D x 10<sup>9</sup> (cm<sup>2</sup>/s)</b>	<b>k x10<sup>3</sup> (min<sup>-n</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>Difüzyon Mekanizması</b>
A <sub>1</sub>	1,58	0,495	0,9661	0,9963	Durum II
A <sub>2</sub>	2,95	3,015	0,8885	0,9989	Durum II
A <sub>3</sub>	3,17	5,517	0,6616	0,9939	Fick'e uymayan
A <sub>4</sub>	3,25	5,511	0,5613	0,9939	Fick'e uymayan
A <sub>5</sub>	7,58	16,000	0,5283	0,9813	Fick'e uymayan
A <sub>6</sub>	13,13	20,400	0,5177	0,9788	Fick'e uymayan
I <sub>1</sub>	4,66	5,418	0,5982	0,9901	Fick'e uymayan
I <sub>2</sub>	3,63	0,638	0,6758	0,9913	Fick'e uymayan
I <sub>3</sub>	0,59	0,086	0,8850	0,9990	Durum II
Ç <sub>1</sub>	2,52	5,321	0,7985	0,9650	Fick'e uymayan
Ç <sub>2</sub>	5,01	4,056	0,8562	0,9813	Durum II
Ç <sub>3</sub>	2,36	2,365	0,9589	0,9788	Durum II
D <sub>1</sub>	3,68	5,214	0,5360	0,9901	Fick'e uymayan
D <sub>2</sub>	2,36	2,531	0,5421	0,9913	Fick'e uymayan
P <sub>1</sub>	10,8	0,638	0,5681	0,9963	Fick'e uymayan
P <sub>2</sub>	4,36	4,021	0,8947	0,9989	Durum II
P <sub>3</sub>	20,35	12,88	0,9842	0,9939	Durum II



## 4. SONUÇ

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Mikrodalga fırında elde edilen akrilik kopolimerlerde akrilik ilama süresinin artması ile akrilik ilama yüzdesi artmaktadır. Akrilik ilamada monomer ve bağlayıcı derişiminin sabit tutulması, yalnızca akrilik ilama süresinin deşirilmesiyle akrilik ilama yüzdesinin artması (2 dk ile 2 saat aralığında) %49 olarak bulunmuştur.
2. Mikrodalga fırında yapılan akrilik ilamanın, akrilik ilama yüzdesini arttırırken zamandan kazanç sağladığı gözlenmiştir.
3. NaAlg üzerine N-VP akrilik ilanmasıyla elde edilen kürelerin tutuklanma veriminin NaAlg kürelere oranla arttığı bulunmuştur.
4. Kürelerden ilaç salımının ortamın pH'sından etkilendiği ve pH deşeri arttıkça ilaç salımının arttığı gözlemlendi ve elde edilen kürelerin bağışta salım yapabilen sistemler olduğu bulunmuştur.
5. PVP akrilik ilanması ile NaAlg'nin hidrofilik karakterinin artması ve bundan dolayı akrilik ilama yüzdesinin artmasıyla % 3'üme deşerlerinin arttığı bulunmuştur.
6. Çapraz bağlayıcı derişiminin ve çapraz bağlama süresinin artması ile ilaç salım yüzdesinin azaldığı belirlenmiştir.
7. NaAlg-akrilik-PVP kürelerinde i/p oranının artırılmasıyla salım miktarı azalmıştır.
8. En ideal salımı ve küreselliği %3'lük polimer çözeltisinden oluşturulan küreler verimi, %2,5 ve %3,5'lük polimer çözeltilerinde viskoziteden kaynaklanan ekil bozuklukları meydana gelmiştir.
9. Su banyosu yöntemi ile mikrodalga yönteminin ibuprofen salımı kıyaslanmıştır ve eşit sürede polimerizasyona tabi tutulan kopolimerik mikrokürelerden, mikrodalgada sentezlenen kopolimerik mikrokürelerde ibuprofen salımının yüksek olduğu

gözlenmiştir. E it sürede polimerizasyon olmasına rağmen mikrodalga fırında a ılama yüzdesinin yüksek olduğunu ispatlanmıştır.

**10.** Çalı mada sentezlenen kopolimerik mikrokürelerin mideye yan etkisi olan ve kısa yarılanma ömürlü ilaçların kontrollü salım çalı malarında kullanılabilece i sonucuna varılmıştır.

**11.** Kürelerin salım davranı larının Fick kanununa uymayan bir durum gösterdiği i bulunmu tur.

**12.** En dü ük salım gluteraldehit deri imi %1,5 olan kürelerde gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] anlı, O., Ay N., I ıklan, N., Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)-grafted-poly(acrylamide)/sodium alginate blend beads, *European Journal of Pharma and Biopharmaceutics*, 65 (2): 204-214, 2007.
- [2] 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.
- [3] Gürsoy, A.Z., Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derne i, No:1, stanbul, 2002.
- [4] Babu, V.R, Krishna Rao K.S.V., Sairam, M., Kumar Naidu, B.V., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M., pH Sensitive interpenetrating network microgels of sodium alginate-acrylic acid for the controlled release of ibuprofen, *J Appl Polym Sci*, 99 (5): 2671-2678, 2006.
- [5] Yüksel, N., Baykara, T., “Nikardipin Hidroklorürün Kontrollü Salım Yapan Mikrokürelerinin Hazırlanması”, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 225-245, 1995.

- [6] Patel, G.M., Patel, C.P., Trivedi, H.C., Ceric-induced grafting of methyl acrylate onto sodium salt of partially carboxymethylated sodium alginate, *European Polymer Journal*, 35 (2): 201-208, 1999.
- [7] Dursun, O., indometasinin, gluteraldehit ile çapraz bağlanımı NaAlg ve Poli(vinilalkol)/NaAlg mikrokürelerden kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2005.
- [8] Liu, Y., Yang, L., Li, J., Grafting of Methyl Methacrylate Onto Sodium Alginate Initiated By Potassium Ditetelluroargentate(III), *J. Appl. Polym. Sci.*, 97 (4): 1688-1694, 2005.
- [9] Çinal, M., Sodyum aljinat ve vinil piroolidon ağırlanımı sodyum aljinat kürelerinden, indometasininin kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2007.
- [10] Higgins, J.D., Gilmore, T.P., Martellucci, S.A., Bruce R.D., and Britain, H.G., *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, Volume 27, 269, USA, 2001.
- [11] Young R. J., Lovell P. A., *Introduction to Polymers*, Chapman & Hall, London, Pp:1-11, 1991.

- [12] Arslan M., Cu(II) iyonlarının 4-vinil piridin a ılanmı poli (etilen teraftalat) lifler üzerine adsorpsiyon özelli inin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2000.
- [13] Kurbanova R., Polimer Kimyası Deneyler ve Analizler, Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Konya, 1995.
- [14] Saçak M., Polimer Kimyası, Gazi Kitapevi, Ankara, Pp:15, 2002.
- [15] Çelik G.B., 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), Doktora Tezi, Middle East Technical University, Ankara, 2007.
- [16] X.Zhu, J. Chen, N. Zhou, Z. Cheng, J. Lu, Emulsion polymerization of methyl methacrylate under pulsed microwave irradiation, European Polymer Journal, 39 (6): 1187-1193, 2003.
- [17] Sen, G., Singh, R.P., Pal S., Microwave-Initiated Synthesis of Polyacrylamide Grafted Sodium Alginate: Synthesis and Characterization, Journal of Applied Polymer Science, 115 (1): 63–71, 2010.
- [18] Singh V., Tiwari A., Tripathi D.A., Sanghi, R., Microwave assisted synthesis of Guar-g-polyacrylamide, Carbohydrate Polymers, 58 (1): 1–6, 2004.

- [19] Zhang, J., Zhang, S., Yuan, K., Wang, Y., Graft Copolymerization of Artemisia Seed Gum with Acrylic Acid under Microwave and its Water Absorbency, *Pure and Applied Chemistry*, 44 (8): 881-885, 2007.
- [20] Xiao, X., Zheng,, Yan-Bing, L., Zefang, C., Changyi, Z., Grafting of butylacrylate onto corn starch by microwave irradiation. *Shiyou Huagong*, 29, 19-22, 2000.
- [21] Yanbin, L., Xiaoxia, Z., Zefang, C., & Changyi, Z., Study of graft copolymerization of acrylic acid onto starch by microwave irradiation. *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong*, 11: 687–690, 1999.
- [22] Huang, M., & Chen, M. Studies on graft copolymerization of acrylamide and starch under microwave heating. *Huaxue Shijie*, 40: 426–429, 1999.
- [23] Gupta, B., Anjum, N., & Gupta, A. P. Influence of solvents on radiation-induced graft co-polymerization of acrylamide into polyethylene films. *Journal of Applied Polymer Science*, 77: 1401–1404, 2000.
- [24] Malik, S., Ahuja, M., Gum kondagogu-g-poly (acrylamide): Microwave-assisted synthesis, characterisation and release behaviour, *CarbohydratePolymers*, In Press, Accepted Manuscript, 2011.

- [25] Wan Z., Xiong Z., Ren H., Huang Y., Liu H., Xiong H., Wu Y., Han J., Graft copolymerization of methyl methacrylate onto bamboo cellulose under microwave irradiation, *Carbohydrate Polymers* 83: 264–269, 2011.
- [26] Topkara, Y.Ö., Mikrodalga ile hızlandırılmış kürün uçucu küllü harç özelliklerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, 2009.
- [27] Topal, T., Mikrodalga Enerjisi ile Yeni Ftalosiyanimlerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik Ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, 2008.
- [28] Loupy, A., *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Pp:499, 2002.
- [29] Faisant, N., Akiki J., Siepmann F., Effects of the type of release medium on drug release from PLGA-based microparticles: Experiment and theory *International Journal of Pharmaceutics*, 314: 189-197, 2006.
- [30] Raman C., Berkland C., Kim K., Modeling small-molecule release from PLG microspheres: effects of polymer degradation and nonuniform drug distribution, *Journal of Controlled Release*, 103: 149-158, 2005.

- [31] Siegel S. J., Kahnj J. B., Metzger K., Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64: 287-293, 2006.
- [32] Sintzel, M.B., Bernatchez S.F., Tabatay C., Gurny R., Biomaterials in ophthalmic drug delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 42: 358, 1996.
- [33] Mark, A., Heler J., Tabatay C., Gurny R., Synthesis and characterization of a new biodegradable semi-solid poly(ortho ester) for drug delivery systems, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 4: 505-516, 1993.
- [34] Verna, R.K., Mishra, B., Garg, S., Osmotically controlled oral drug, *Delivery Drug Development and industrial Pharmacy*, 26: 695-708, 2000.
- [35] Ay, N., Poli(vinil alkol/sodyum aljinat ve akrilamid-a 1-poli(vinil alkol/sodyum aljinat mikrokürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2004.
- [36] Karaca, ., Poli(vinil alkol) / sodyum aljinat ve poli(vinil alkol) / kitosan mikrokürelerden salisilik asitin kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.



- [37] Peppas, N.A., “Difüzyon kontrollü sistemler” Kontrollü ilaç serbestle tiren sistemler, Tekno Grafik Ada Ofset Matbaası, stanbul, 1989.
- [38] Ritger, P. L., Peppas, N. A., A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *Journal of Controlled Release*, 5: 37-42, 1987.
- [39] Pal, K., Paulson A.T., Rousseau D., Biopolymers in controlled-release delivery systems, *Modern B opolymers Science*, 978: 374-195, 2009.
- [40] Kelco, A., Alginate Products for Scientific Water Control, Division of Merck & Co. nc.,193-212, England, 1992.
- [41] Liu, Y., Yang L., Li J., Grafting of methyl methacrylate onto sodium alginate initiated by potassium ditelluratoargentate(III), *Journal of Applied Polymer Science*, 97: 1688-1694, 2005.
- [42] Ueng, S. W. N., Yuan, L. J., Lee, N., In vivo study of biodegradable alginate antibiotic beads in rabbits, *Journal of Orthopaedic Research*, 22: 592-599, 2004.
- [43] Lin, Y. H., Liang H. F., Chung C. K., Physically crosslinked alginate/N,O-carboxymethyl chitosan hydrogels with calcium for oral delivery of protein drugs, *Biomaterials*, 26: 2105-2113, 2005.

- [44] Biswal D.R., Singh R.P., The flocculation and rheological characteristics of hydrolyzed and unhydrolyzed grafted sodium alginate in aqueous solutions, *Journal of Applied Polymer Science*, 94: 1480-1488, 2004.
- [45] Kulkarni, A.R., Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Glutaraldehyde crosslinked sodium alginate beads containing liquid pesticide for soil application, *Journal of Controlled Release*, 63: 97-105, 2000.
- [46] Kulkarni, A.R., Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Controlled release of diclofenac sodium from sodium alginate beads crosslinked with glutaraldehyde, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 74: 29-36, 1999.
- [47] Kaba , Z., ndometasininin, kalsiyum klorür ile çapraz ba lanmı sodyum aljinat ve Poli(Vinil Alkol) / sodyum aljinat mikrokürelerden kontrollü salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [48] Higgins J.D., Gilmore T.P., Martellucci S.A., Bruce R.D., *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, vol. 27, Academic Press, New York, 2001.
- [49] Akpolat M., Alkolün olu turdu u serbest radikaller üzerine ibuprofen ve erusik asidin etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, 2000.

- [50] El-Hag Ali A., AlArifi A. S., Swelling and drug release profile of Poly(2-ethyl-2-oxazoline)-based hydrogels prepared by gamma radiation-induced copolymerization, *Journal of Applied Polymer Science*, 120: 3071–3077, 2011.
- [51] Velasco, D., Danoux C.B., Redondo J.A., Elvira C., Roman J.S., Wray P.S., Kazariann S.G., PH-Sensitive polymer hydrogels derived from morpholine to prevent the crystallization of ibuprofen, *Journal of Controlled Release*, 149: 140-145, 2011.
- [52] Kim, H.W., Chung, C.W., Hwang, S.J., Rhee, Y.H., Drug release from and hydrolytic degradation of a Poly(ethylene glycol) grafted Poly(3-hydroxyoctanoate), *International Journal of Biological Macromolecules*, 36: 84-89, 2005.
- [53] Win, P.P., Shin-ya Y., Hong K., Kajiuchi T., Formulation and characterization of pH sensitive drug carrier based on phosphorylated chitosan(PCS), *Carbohydrate Polymers* 53: 305-310, 2003.
- [54] Brandrup J., Immergut E.H., Grulke E.A., *Polymer Handbook*, Volume 2, John Wiley & Sons, New Jersey, USA, Page 43, 1999.
- [55] Işıkhan, N., Şenol, M., Yiğitlioğlu M., Synthesis and characterization of Poly (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) grafted sodium alginate hydrogel beads for the controlled

release of indomethacin, *Journal of Applied Polymer Science*, 110: 481-493, 2008.

- [56] Blanco M.D., Garcia O., Trigo R.M., Teijon R.M., Katime I., 5-Fluorouracil release from copolymeric hydrogels of itaconic acid monoester-I. Acrylamide-co-monomethyl itaconate, *Biomaterials*, 17: 1061-1067, 1996.
- [57] Gatica N., Gargallo L., Radic D., Synthesis and monomer reactivity ratios of (vinylcyclohexane-co-N-vinyl-2-pyrrolidone) copolymer, *European Polymer Journal* 38: 1371–1375, 2002.
- [58] Hua S., Ma H., Li X., Yang, H., Wang, A., pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca<sup>2+</sup> crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium, *International Journal of Biological Macromolecules* 46: 517–523, 2010.
- [59] Kaplan Can H., Synthesis of persulfate containing poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) hydrogels in aqueous solutions by g-induced radiation, *Radiation Physics and Chemistry* 72: 703–710, 2005.

- [60] Damm C., Mallembakam M.R., Peukert W., Effect of grinding conditions on mechanochemical grafting of Poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) onto quartz particles, *Advanced Powder Technology* 21: 50–56, 2010.
- [61] Sand A., Yadav M., Misshra D.K., Behari K., Modification of alginate by grafting of N-vinyl-2-pyrrolidone and studies of physicochemical properties in terms of swelling capacity, metal-ion uptake and flocculation, *Carbohydrate Polymers* 80: 1147–1154, 2010.
- [62] Yang W., Zhang L., Wu L., Li J., Wang J., Jiang H., Li Y., Synthesis and characterization of MMA–NaAlg/hydroxyapatite composite and the interface analyse with molecular Dynamics, *Carbohydrate Polymers* 77: 331–337, 2009.
- [63] Brar A.S., Kumar R., Microstructure determination of N-Vinil-2- Pyrrolidone /Butyl Acrylate copolymers by NMR Spektroskopy, *Journal of Structure*, 616: 37-47, 2002.
- [64] Solak E.K., Asman G., Çamurlu P., anlı O., Sorption, diffusion, and pervaporation characteristics of dimethylformamide/water mixtures using sodium alginate/polyvinyl pyrrolidone blend membranes, *Vacuum*, 82: 579–587, 2008.
- [65] I kılan N.,Inal M., Kur un F, Ercan G., pH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipine, *Carbohydrate Polymers* , 84: 933–943 2011.

- [66] Namur J., Wassef M., Pelage J.P., Lewis A., Manfait M., Laurent A., Infrared microspectroscopy analysis of release from drug eluting beads in uterine tissue, *Journal of Controlled Release* 135: 198-202, 2009.
- [67] Paradkar A.R., Maheshwari M., Ketkar A.R., Chauhan B., Preparation and evaluation of ibuprofen beads by melt solidification technique, *International Journal of Pharmaceutics* 255: 33-42 2003.
- [68] Kulkarni, A. R., Soppimath, K. S., and Aminabhavi, T. M., Controlled release of diclofenac sodium from sodium alginate beads crosslinked with glutaraldehyde, *Pharmaceutica Acta Helveticae* 74: 29-36, 1999.
- [69] Kim H.W., C.W. Chung, S.J.Hwang, Y.H.Rhee, Drug release from and hydrolytic degradation of a Poly(ethylene glycol) grafted Poly(3-hydroxyoctanoate), *International Journal of Biological Macromolecules*, 36: 84-89, 2005.
- [70] Kumbar S.G., Aminabhavi, T.M., "Preparation and characterization of interpenetrating network beads of poly(vinyl alcohol)-grafted-Poly(acrylamide) with sodium alginate and their controlled release characteristic for cypermethrin pesticide", *J. Applied Polymer Science*, 84: 552-560, 2002.

- [71] Agnihotri, S.A., Aminabhavi, T.M., Novel interpenetrating network chitosan poly(ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine, *Int. J. of Pharm.*, 324: 103-115, 2006.
- [72] Babu, V.R., Sairam, M., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M., Preparation of sodium alginate-methylcellulose blend microspheres for controlled release of nifedipine, *Carbohydrate Polymers*, 69: 241–250, 2007.