



**TEOFİLİNİN POLİ(VİNİL ALKOL)/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ
MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIM**

Nurcan ÇİÇEK KIRKAYAK

**YÜKSEK LİSANS
İLERİ TEKNOLOJİLER ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2019

Nurcan ÇİÇEK KIRKAYAK tarafından hazırlanan “TEOFİLİNİN POLİ(VİNİL ALKOL)/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIM” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi İleri Teknolojiler Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK

Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Handan YAVUZ ALAGÖZ

Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Doç. Dr. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 18/07/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nurcan ÇİÇEK KIRKAYAK

18/07/2019

TEOFİLİNİN POLİ(VİNİL ALKOL)/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ
MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIM

(Yüksek Lisans Tezi)

Nurcan ÇİÇEK KIRKAYAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

Bu çalışmada, Teofilin'i(TF) kapsüllemek üzere poli (vinil alkol)(PVA)/ sodyum karboksi metil selüloz (NaCMC) mikroküreler hazırlandı. Mikroküreler emülsiyon çapraz bağlama yöntemi kullanılarak demir III klorür($FeCl_3$) ile çapraz bağlanarak oluşturuldu. Hazırlanan mikrokürelerin fourier transform infrared(FTIR) spektroskopisi, diferansiyel tarama kalorimetri (DSC), taramalı elektron mikroskopisi(SEM) ve X-ışını kırınımı(XRD) ile karakterizasyonu belirlendi. Mikroküreler ayrıca denge şişme değerleri ve salım profilleri ile de tanımlandı. Salım çalışma ortamının pH değeri 7,4'de sabit tutuldu. PVA/NaCMC oranının, ilaç/polimer (i/p) oranının ve çapraz bağlama süresinin tutuklama verimi ve TF salımı üzerine etkisi incelendi. Salım şartlarından PVA/NaCMC oranı 1/2 (m/m), i/p oranı 1/8 olan, 0,3 M $FeCl_3$ ile 30 dakika süre ile çapraz bağlanan mikrokürelerde %98 verim ile en iyi sonuca ulaşıldığı belirlendi.

Bilim Kodu : 20115

Anahtar Kelimeler : Teofilin, kontrollü salım, astım, polivinil alkol, sodyum karboksimetil selüloz, mikroküre

Sayfa Adedi : 65

Danışman : Doç. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK

CONTROLLED RELEASE OF THEOPHYLLINE FROM POLY(VINYL
ALCOHOL)/CARBOXYMETHYL CELLULOSE MICROSPHERES

(M. Sc. Thesis)

Nurcan ÇİÇEK KIRKAYAK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

In this study, poly (vinyl alcohol) (PVA) / sodium carboxy methyl cellulose (NaCMC) microspheres were prepared to encapsulate theophylline (TF). Microspheres were formed by cross-linking with iron III chloride (FeCl_3) using emulsion crosslinking method. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM) and X-ray diffraction (XRD) were determined. Microspheres were also defined by equilibrium swelling values and release profiles. pH of the working environment was kept constant at 7,4. The effect of PVA / NaCMC ratio, drug/polymer (i/p) ratio and crosslinking time on arrest efficiency and TF release was examined. It was determined that the best results were achieved with 98% efficiency in crosslinked microspheres with 0,3 M FeCl_3 with PVA / NaCMC ratio of 1/2 (m / m) and i / p ratio of 1/8 (m / m).

Science Code : 20115

Key Words : Theophylline, controlled release, asthma, polyvinyl alcohol, sodium carboxymethyl cellulose, microsphere

Page Number : 65

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK

TEŞEKKÜR

Uzun zamandır kayıtlı olduğum yüksek lisans programımın tez çalışmalarımı tamamlamam konusunda bana kattığı akademik bilgiler, vermiş olduğu sayısız destek ve sağlamış olduğu tüm imkanlar için saygıdeğer hocam Ebru KONDOLOT SOLAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarımı yapabilmem için verdiği izinleri hoş gören Şube Müdürüm Mustafa ZEREPCAN'a ve çalışmalarım için aldığım tüm izinleri anlayışla karşılayan çalışma arkadaşlarıma hoşgörü ve anlayışlarından ötürü çok teşekkür ederim.

Aynı zamanda laboratuvar çalışmalarım esnasında her an yanımda olan Seçil KAYA'ya ve tatlı sohbetleriyle birlikte zaman geçirdiğimiz Esra GÜLER'e ve laboratuvar çalışmalarımın bir kısmı için laboratuvarını açan sayın hocam Gülsen ASMAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Karakterizasyon sonuçlarımı elde etmem de emeği geçen ODTÜ Merkezi Laboratuvarı ve Gazi Üniversitesi Fotonik Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına vermiş oldukları emeklerden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans programına başlamam ve devam ettirmem konusunda verdikleri destekler için canım babam Kenan ÇİÇEK, annem Dudu ÇİÇEK, ablalarım Canan ÇİÇEK ve Nalan ÇİÇEK ÖZDÖL'e teşekkür eder sevgilerimi sunarım.

Ve öğrencilik hayatımda sabır içerisinde hep yanımda olan sevgili eşim Barış KIRKAYAK'a ve canım oğullarım Can ve Sarp KIRKAYAK'a benimle oldukları ve bitmeyen sabırları için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kontrollü Salım Sistemleri.....	5
2.1.1. Kontrollü salım sistemlerinde olması gerekli özellikler	8
2.1.2. Kontrollü salım sağlayan sistemlerde formülasyonu etkileyen parametreler	8
2.1.3. Kontrollü salım sistemleri sınıflandırılması.....	10
2.1.4. Kontrollü salım sistemlerine ait avantajlar ve dezavantajlar	12
2.1.5. Kontrollü salım sistemlerinin kullanım alanları.....	14
2.2. Mikroküreler	14
2.2.1. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan polimerler	15
2.2.2. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan yöntemler.....	18
2.3. Teofilin.....	24
2.4. Poli Vinil Alkol (PVA)	25
2.5. Sodyum Karboksimetilselüloz (NaCMC).....	26

	Sayfa
2.6. Etil Selüloz (EC)	27
2.7. Poli Etilen Oksit (PEO).....	28
3. MATERIAL VE YÖNTEM	29
3.1. Materyal	29
3.1.1. Çalışmadaki kimyasallar	29
3.1.2. Çalışmadaki cihazlar	29
3.2. Yöntem.....	30
3.2.1. TF içeren PVA/NaCMC mikrokürelerin hazırlanması	30
3.2.2. TF içeren mikrokürelerden salım çalışmaları	33
3.2.3. Mikrokürelerin denge su içeriklerinin belirlenmesi.....	33
3.2.4. Tutuklama verimi (TV)	33
3.2.5. Çapraz bağ yoğunluğu (d_x) hesabı	34
3.2.6. Çapraz bağlanmış mikrokürelerin EC matriks film ile kaplanması	35
3.2.7. EC kaplı mikrokürelerden salım çalışması	35
4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA	37
4.1. TF İçeren Mikrokürelerden Kontrollü Salım Sonuçları.....	37
4.1.1. PVA/NaCMC ve ilaç/polimer oranlarının farklı değerlerinde hazırlanan mikrokürelerdeki denge su içeriği değerlerinin sonuçları	37
4.1.2. PVA/NaCMC ve ilaç/polimer oranlarının farklı değerlerinin TF salım sonuçları.....	38
4.1.3. Çapraz bağlanmadaki sürenin farklı değerlerinin TF salım sonuçları	40
4.1.4. EC kaplı mikrokürelerden salım sonuçları.....	42
4.1.5. Farklı koşullarda hazırlanan mikrokürelerin verim, % ilaç yükleme kapasitesi ve tutuklama verimi sonuçları.....	43
4.1.6. Çapraz bağ yoğunluğu (d_x) sonucu	43
4.2. Boş ve TF İçeren Mikrokürelerin Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüleri ...	44

Sayfa

4.3. Boş ve TF İçeren Mikrokürelerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Görüntüleri	47
4.4. Boş ve TF İçeren Mikrokürelerin X-Işını Kırınımı Eğrileri	47
4.5. NaCMC, PVA, Boş Mikroküreler ve Membrana Gömülmüş Boş Mikrokürelerin FTIR Spektrumu	49
4.6. TF, TF İçeren Mikrokürelerin, Membrana Gömülmüş TF İçeren Mikrokürelerin FTIR Spektrumu	52
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	63
EK-1. Kalibrasyon Eğrisi.....	64
ÖZGEÇMİŞ	65

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmaları.....	10
Çizelge 2.2. Kontrollü salım sistemlerinin kullanım alanları	10
Çizelge 2.3. Kontrollü salım sistemlerinin şekilleri	11
Çizelge 2.4. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan polimerler.....	17
Çizelge 2.5. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan yöntemler ve yöntemlere ait türler.....	18
Çizelge 3.1. TF yüklü mikrokürelerin hazırlama koşulları.....	31
Çizelge 4.1. Farklı PVA /NaCMC ve farklı ilaç/polimer oranlarında TF içeren mikrokürelerin % denge su içerikleri	38
Çizelge 4.2. Farklı koşullarda hazırlanan mikrokürelerin verim, % ilaç yükleme kapasitesi ve tutuklama verimi sonuçları.....	43
Çizelge 4.3. Farklı koşullardaki mikrokürelerdeki Mc ve çapraz bağ yoğunluğu değerleri	44

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Klasik ilaç salımında zaman içinde ilaç plazma derişiminin değışimi.....	6
Şekil 2.2. Farklı tiplerdeki salım profillerindeki ilaç salım düzeyleri.....	6
Şekil 2.3. Tek doz, tekrarlanan doz ve kontrollü salım için plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değışimi	7
Şekil 2.4. Kontrollü salım sistemleri çeşitleri, veriliş şekli ve etki sürelerinin diyagramı	12
Şekil 2.5. Süspansiyon polimerizasyonu.....	20
Şekil 2.6. Emülsiyon polimerizasyonunda oluşan mekanizma	21
Şekil 2.7. TF'nin yapısı, kapalı ve açık formülü	24
Şekil 2.8. PVA'nın yapısı ve molekül formülü.....	26
Şekil 2.9. NaCMC'nin yapısı ve molekül formülü	27
Şekil 2.10. EC'nin yapısı ve molekül formülü.....	28
Şekil 2.11. PEO'nun yapısı ve molekül formülü	28
Şekil 3.1. TF içeren NaCMC/PVA mikrokürelerin hazırlama basamakları	31
Şekil 3.2. PVA ve NaCMC karışımında oluşan hidrojen bağ oluşumu	32
Şekil 3.3. NaCMC ile Fe ⁺³ katyonlarının çapraz bağlanma reaksiyonunun gösterimi	32
Şekil 3.4. TF içeren EC matriks membran sistemi.....	35
Şekil 4.1. (a)PVA/NaCMC oranının ilk 6 saat süresince TF salım üzerine etkisi (b)PVA/NaCMC oranının ilk 300 saat süresince TF salım üzerine etkisi	39
Şekil 4.2. (a) İlaç/polimer oranının ilk 6 saat süresince TF salım üzerine etkisi, (b) İlaç/polimer oranının ilk 300 saat süresince TF salım üzerine etkisi..	40
Şekil 4.3. (a) Çapraz bağlanmadaki sürenin ilk 6 saat süresince TF salımı üzerine etkisi, (b) Çapraz bağlanmadaki sürenin ilk 300 saat süresince TF salımı üzerine.....	41

Şekil	Sayfa
Şekil 4.4. (a) EC film matriks kaplanma kalınlığının ilk 6 saat süresince TF salımı üzerine etkisi, (b) EC film matriks kaplanma kalınlığının ilk 300 saat süresince TF salımı üzerine etkisi	42
Şekil 4.5. (a) A1 formülasyonlu hazırlanan mikroküre, (b) PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş kürelerin DSC diyagramları	47
Şekil 4.6. (a) TF'in (b) A1 formülasyonlu mikrokürelerin XRD eğrisi	48
Şekil 4.7. (c) Membran film kaplı PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş kürelerin, (d) Membran film kaplı A1 formülasyonlu mikrokürelerin XRD eğrileri...	49
Şekil 4.8. (a) NaCMC, (b) PVA, (c) PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş mikroküreler ve (d) EC film kaplı membrana gömülmüş boş mikrokürelerin FTIR spektrumu	51
Şekil 4.9. (e) TF, (f) A1 koşullarında hazırlanan TF içeren mikrokürelerin, (g) EC film kaplı membrana gömülmüş A1 koşullarında hazırlanan mikrokürelerin, (h) EC FTIR spektrumu	53

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Salım düzeneği.....	36
Resim 4.1. Boş mikrokürelerin EC kaplı membranlardaki 1000 büyütmeli SEM görüntüsü	45
Resim 4.2. A1 formülasyonlu mikrokürelerin EC kaplı membranlardaki 1000 büyütmeli SEM görüntüsü	45
Resim 4.3. PVA/NaCMC oranın 1/2 olarak hazırlanan boş mikrokürelere ait SEM Görüntüsü	46
Resim 4.4. A1 formülasyonlu mikrokürelerin, SEM görüntüsü	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

cm^{-1}	Dalga sayısı
g	Gram
λ	Dalgaboyu
ml	Mililitre
nm	Nanometre

Kısaltmalar

Açıklamalar

CS	Kitosan
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetre
EDC	1-etil-3- (3-dimetil amino propil) karbodiimid
EC	Etil selüloz
EO	Etilen oksit
FeCl_3	Demir 3 Klorür
FTIR	Fourier transform infrared
GA	Glutaraldehit
HCl	Hidroklorik asit
IPN	İç içe geçmiş polimerik ağ
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MA	Moleküler ağırlık
MC	Metil selüloz
Mc	İki çapraz bağ arasındaki ortalama moleküler ağırlık
NaCMC	Karboksi metil selülozun sodyum tuzu
Na_2HPO_4	Di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat
NaH_2PO_4	Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
PEG	Polietilen glikol
PEO	Polietilen oksit

Kısaltmalar**Açıklamalar****PHEMA**

Poli 2- hidroksietilmetilmetakrilat

1. GİRİŞ

Astım, solunum düzeninin bozulduğu, akciğerler borularının daralması ile nefes alıp verme esnasında hırıltılı seslerin çıkması, nefes darlığının, solunum zorluğunun yaşanması, öksürük gibi belirtilerin olduğu bir hastalıktır. Akciğerlerin iltihaplı hale gelmesi ile birlikte solunum yolunu etkileyen dejeneratif bir durum oluşur. Bu dejeneratif durum çoğunlukla toz, hayvan tüyü, hava koşullarının kirlenmesi, genetik faktörler, polenler, bazı bitkilerin yenmesi ile tetiklenir. Bulaşıcı olmayan bu hastalığın kişinin hayat şartlarını etkileyen boyutu atak şiddeti, sıklığı ve tedavi sürecindeki cevaplarına bakılarak astım kontrol altında tutulabilir [1,2]. Astım sürecinde oluşan iltihapta eozinofilik iltihaplanma gözlenmektedir [3].

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) zararlı gaz, toz ve özellikle sigaranın akciğerlerde oluşturduğu iltihabın hava yolunu daraltması ile oluşan ilerleme göstermesi ve sürekliliği olması ile tanı konulan, önlenebilen ve tedavi yollarına yanıt veren bir hastalıktır. KOAH'da ise nötrofilik iltihaplanma oluşmaktadır [3,4].

Her iki hastalığın tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılan Teofilin (TF) ilacı, akciğer hava kanallarındaki tıkanıkları açarak oksijen alımının artmasını sağlamaktadır [5].

Uygun polimerlerin karakterize edilerek oluşturulduğu sistemlerden TF'nin, kontrollü ilaç salım teknikleri kullanılarak salımı, hastalıkların kontrolünde geleneksel yöntemlere göre hastaya uygunluğunun daha iyi olması, tedavinin gerçekleştirilmesi aşamalarının daha rahat olması, toksite düzeyinin daha düşük olması gibi sebeplerden dolayı çok daha fazla avantajlıdır [6,7].

Kontrollü salım sistemleri, etken maddenin farmokinetik özelliklerine, tedavinin amaçlandığı bölgede terapötik doza ve dolaşım sistematığına bağlıdır. Bu sistemler önceden planlanan sürede salımın yapılabildiği polimerik sistemlerdir [8,9]. Terapötik dozun doğru ayarlanması, ilacın kandaki miktarının azami değerinin üzerine çıkarak toksik etki göstermemesi ve kandaki miktarının asgari değerinin altında kalarak tedavi etkisinin yetersiz olmaması amacı ile oldukça önemlidir. Klasik ilaç sistemlerinde ilacın hemen salımı ile

kandaki miktar aniden azami düzeyin üzerine çıkar ve birden düşüş göstermeye başlar. Kontrollü ilaç salım sistemleri, oluşan bu dalgalanmaları önlemesinden dolayı tercih edilmektedir [10].

Poli(vinil alkol) (PVA), polivinil asetat yapısında bulunan asetat gruplarının hidroksil grupları ile yer değiştirmesiyle oluşan polimerdir. Hidrofilik yapısı, elde edilme kolaylığı, ekolojik olması, kanserojen yapıda olmaması nedeniyle bir çok alanda kullanıldığı gibi ilaç salım sistemlerinde de tercih edilmektedir [6].

Sodyum karboksi metil selülozun (NaCMC), saflık seviyesine göre gıda, ilaç, boya, kozmetik gibi farklı sanayi kollarında kıvam verici, bağlayıcı, sabitleyici, yüzey oluşturu ve şişirme ajanı gibi amaçlarda kullanılmaktadır. Bu kadar çeşitli amaçlar için kullanılmasına yüksek su tutma kapasitesi, pH direnci, düşük kullanım miktarının yeterli olması ve inert malzeme olması gibi özellikleri neden olmaktadır [11].

Yapılan literatür taramalarında astım ve KOAH gibi hastalıkların tedavi sürecinde kullanılan TF ilacının kontrollü salım sistemlerinde pek çok farklı polimer kullanımı üzerine çalışma yapıldığı değerlendirilmiştir. İnceleme yapılan çalışmalarda TF salım çalışmalarında PVA ve NaCMC polimerlerinin çapraz bağlayıcı olarak demir 3 klorür ($FeCl_3$) kullanılması ile oluşturulan mikrokürelerden TF salımı çalışmalarına rastlanmamıştır.

Bashir, Teo, Ramesh ve Ramesh tarafından 2016 yılında [12], TF ile tedavi sürecinin oral bir şekilde yapılması için, biyolojik olarak parçalanabilir, şişme kapasitesi ve pH direnci yüksek olan N-süksinil kitosan-g-Poli (metakrilik asit) hidrojelleri hazırlanmıştır. Sonuçlarda hidrojellerin in vitro bozunmasının, monomerlerin çapraz bağlama yoğunluğuna bağlı olduğu bulunmuştur. Monomerlerin, başlatıcının ve çapraz bağlayıcı yoğunluğunun, tuzların pH ve iyonik kuvvetlerinin şişme davranışları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ulaşılan sonuçlar, bu parametrelerin şişme özellikleri üzerindeki güçlü etkisini göstermiştir. Yüksek yoğunluk da başlatıcı ve düşük çapraz bağlama ajanı ile hazırlanan hidrojel, maksimum şişme göstermiştir. Ayrıca, TF'nin kimyasal aktivitesi de araştırılmıştır ve bu çalışmalar da TF'nin in vitro salımdan sonra kimyasal aktivitesinin bozulmadığı gözlemlenmiştir.

1988 yılında Pongpaibul, Maruyama ve Iwatsuru tarafından yapılan çalışmalarda [13], TF

yüklü poli (metil metakrilat) (PMM) mikroküreleri hazırlanmıştır. TF mikrokürelerden salınma hızını arttırmak için polietilen glikol (PEG) 4000 kullanılmıştır. Mikro küreciklerin PEG yoğunluğunun ilaç salımı üzerinde belirgin bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Aynı ilahtan polimer oranı değıştirilerek hazırlanan farklı parçacık büyüklükleri, ilaç içeriğinde anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu, TF ve PMM arasındaki oranın, mikro kürelerin boyutuna bakılmaksızın pratik olarak sabit kaldığını göstermiştir.

Bayraktar, Malay, Özgari ve Batıgün 2005'de ipek fibroin kaplaması yaparak TF salım çalışmaları yapmıştır [14], Isıl işlem görmüş fibroin, farklı miktarlarda polietilen glikol (PEG) ve 1-etil-3- (3-dimetil aminopropil) karbodiimid (EDC) çapraz bağı ipek fibroin'e sahip ipek fibroin çözeltisinin film oluşturma ve kaplama özelliklerini incelemişler. EDC çapraz bağı ipek fibroin, kaplanmış TF tabletlerinden ilaç salımı potansiyeli olan çok iyi bir film oluşturma ve kaplama özelliğı göstermiştir. Salım hızı sabitleri, tek kaplamalı, çift kaplamalı ve üçlü kaplamalı tabletler için sırasıyla 0,26, 0,19, 0,16 %/dak. olarak bulunmuştur.

1991'de Shukla ve Price [15], %40, %50 ve %60'lık oranlarda susuz TF ilaç yüklenmiş mikroküreler, emülsiyon-çözücü buharlaştırma metoduyla oluşturulmuştur. Polimer olarak üç farklı moleküler selüloz asetat propiyonat ağırlığı kullanılmıştır. İlaç yüklemesi mikro kürelerin çapını, bütün polimerler için artmıştır. En yavaş ilaç salımı, aynı zamanda en yumuşak mikroküreleri de oluşturan yüksek moleküler ağırlıklı polimer ile elde edilmiştir.

Rokhade, Shelke, Patil ve Aminabhavi 2007 yılında yaptıkları çalışmada, iç içe geçmiş polimerik ağı (IPN) kitosan (CS) ve metil selüloz (MC) mikroküreleri, çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit (GA) varlığında emülsiyon çapraz bağlama ile hazırlanmıştır. Hazırlanan mikrokürelere astım ilacı olan TF, değışen MC ve CS oranları, % ilaç yükü ve eklenen GA miktarı altında yüklenmiştir. In vitro salım çalışmaları, hem 0,1 N Hidroklorik asit (HC1) hem de pH7,4 tampon çözeltilerinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilere göre, ilacın salımı çapraz bağlanma ve mikrokürelerin hazırlanması sırasında eklenen MC miktarına bağı olduğunu göstermiştir [16].

2009 yılında Sullad, Manjeshwar ve Aminabhavi yapılan çalışmalarda [17], PVA ve MC mikrokürelerinin IPN'i, GA ile çapraz bağlanmıştır ve çeşitli oranlardaki PVA/MC' ye astım tedavisinde kullanılan TF ile yüklenmiştir. Ultraviyole spektrofotometresi ile teyit edildiğı

gibi %84'e kadar bir TF kapsülleme verimliliği elde edilmiştir. pH7,4 tampon ortamında gerçekleştirilen dinamik/denge şişmesi deneyleri, ilaç difüzyon özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Salım çalışmaları, ilacın salımı miktarının, mikrokürelerdeki MC miktarı ve çapraz bağlanma derecesine bağlı olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada, TF salımı üzerine PVA/NaCMC oranının, TF miktarı ve çapraz bağlanma süresinin etkisi incelenerek en uygun mikroküre hazırlama koşulları belirlenmiştir. Hazırlanan mikroküreler EC ile kaplanarak biyopolimer filmler hazırlanmıştır. Bu sayede TF'nin çift kontrol mekanizmalı salım gerçekleştirilerek karakterize edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

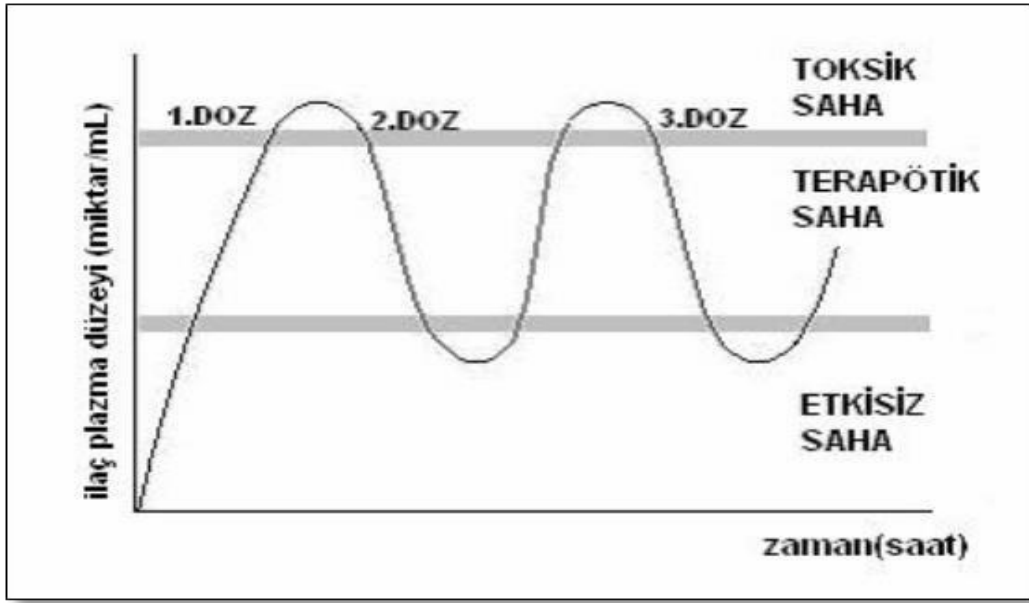
2.1. Kontrollü Salım Sistemleri

Son yıllarda farmakoloji bilim dalında yapılan çok sayıdaki çalışma ile yeni ilaçların geliştirilmesi ve sentezlenmesi amacıyla önemli araştırmalar yapılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmalara alternatif olarak ilaçların tedavi süresinde nasıl uygulanacağı sorusu da çok önem kazanmaktadır. Tedavi amacıyla geliştirilen ilaç alım yöntemlerinden biri olan klasik ilaç alım metodu beraberinde çeşitli problemler, yan etkiler de oluşturmaya başlayınca ilaçların nasıl uygulanacağı sorusunun cevaplarından biri olan kontrollü salım sistemleri geliştirme çalışmaları da yapılmaya başlanmıştır.

Tedavi esnasında ilaç dozunun en az miktarda, dozlama süresinin önceden belirlenen hızda yapılabilmesi ile hastanın ilaçtan kaynaklı kötü ve yan etkilerden etkilenmemesi beklentisine cevap veren en iyi polimerik sistemlere “kontrollü ilaç salım sistemleri” denir [6,8,9].

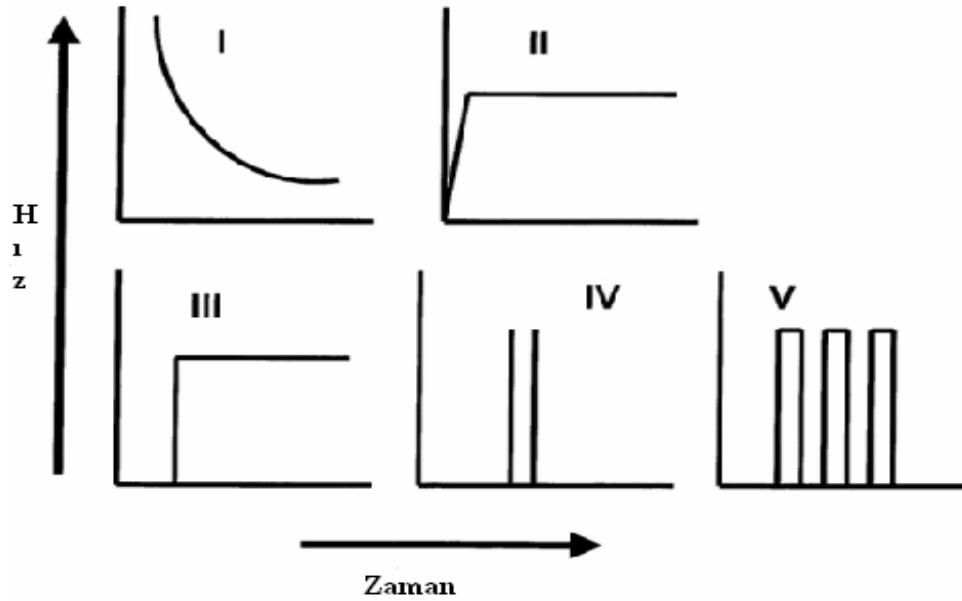
Klasik ilaç salım sistemlerinde ilaç salımı hemen gerçekleştiğinden dolayı kısa zamanda kan derişimi maksimum düzeye çıkar ve kan plazma düzeyi hızlı bir düşüşe geçer. Bu nedenle dalgalanmaların sonlandırılması etken maddeye bağlı olarak tedavisi yapılacak bölgede ilaç salım hızı düşürülmeye çalışılır [18,19]. Tedavi eden, ilaç plazma derişim düzeyine terapötik alan denir. Alınan ilaç miktarının terapötik alan içerisinde kalması tedavinin yararlı ve tutarlı olmasını sağlar [20]. İlaç plazma derişiminin düşük olması ile hedeflenen ilaç kan plazma düzeyine ulaşamadığında tedavi yeterli etkiyi gösteremediği gibi, yüksek olduğunda ise toksik etki gösterir. Maksimum ilaç kan derişimi gereksiz ilaç kullanımına sebep olmakla birlikte hastanın zararlı ve yan etkilere maruz kalmasını sağlamaktadır.

İlaç alımının sık ve belirli aralıklarla tekrarlandığı dozlar şekilde olan, sıklıkla kullanımı olan klasik metotlar, tablet yada kapsüllerin oral veya enjeksiyon şeklinde uygulanmasıdır. Şekil 2.1.'de plazmadaki ilaç derişiminin zamanla oluşan değişim grafiği gösterilmiştir. Klasik ilaç salım sistemlerinde meydana gelen doz miktarının düşüklüğü ya da fazlalığı gibi olumsuz etkilerin giderilmesi amacıyla kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir.



Şekil 2.1. Klasik ilaç salımında zaman içinde ilaç plazma derişiminin değışimi [6]

Genellikle kullanılan farklı tipteki salım profilleri Şekil 2.2.'de verilmiştir [21].



Şekil 2.2. Farklı tiplerdeki salım profillerindeki ilaç salım düzeyleri[22]

Tip I. salım şekli klasik gecikmeli sabit olmayan.

Tip II ise sıfır dereceli sabit salım hızı gösteren salım şekli

Tip III sıfır dereceli belirgin oranda gecikmeli bir salım tipi

Tip IV gecikmeli salımı takiben kısa ve ani ilaç salım şekli

Tip V ise belirli zaman aralıklarında uygulanan ani salım profili [21].

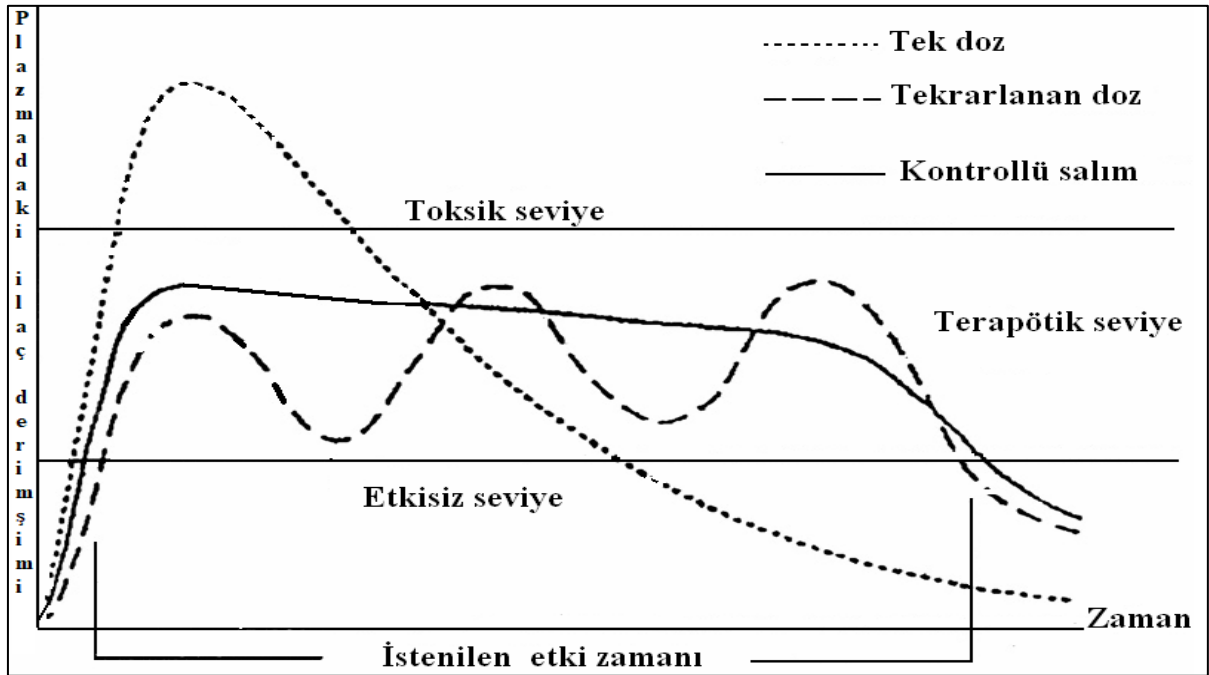
Tip I. zaman içerisinde artarak düşüş gösteren salım şeklidir.

Tip II sabit oranlarda veya sıfır dereceli ilaç salımı gerçekleştirilir. Sentetik polimerler gibi farmasötik şekillerin amacı, kan dolaşımındaki ilaç derişimini uzun bir süre boyunca terapötik düzeyde tutmaktır. Çoğu zaman buna polimerden sıfırcı dereceden salım elde edilerek ulaşılır. Sıfırcı dereceden salım ise, sabit hızda salım ile oluşur. Çoğunlukla ilaç salımlarında kullanılmak için ticarileştirilmişlerdir. Günümüzde Tip I ve Tip II ticari sistemler arasında oldukça geniş bir yer almaktadır.

Tip III sıfır dereceli belirgin oranda gecikmeli bir salım olarak geçer. Bu belirgin bir süreden sonra olan gecikmeli salım periyodunun ardından başlayan sabit salımdır. Bu tür sistemler, özellikle salımı gece gerçekleşecek olan ilacın salımı için kullanışlıdır.

Tip IV gecikme ile gerçekleşen bir salım periyodunun ardından kısa ve ani oluşan ilaç salım tipidir. Tip III gibi gece salımı istenilen ilaçlar için kullanılabileceği gibi genellikle ani salımı istenen hormonların salımı için tercih edilir.

Tip IV belirli zaman aralıkları ile uygulaması yapılan ilacın ani salımdır [22].



Şekil 2.3. Tek doz, tekrarlanan doz ve kontrollü salım için plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değışim [22]

Tek doz, tekrarlanan doz ve kontrollü salım için plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değişimi şekil 2.3.'de şematize edilmiştir. Günüümüzde birçok farklı sistemin kullanılması ile gerçekleştirilen kontrollü ilaç salım sistemlerinde kan plazmasındaki ilaç derişim düzeylerinin, yüklenen ilaç dozuna bağlı olmasının sebebi ilacın emilim miktarının, plazmada dolaşan kan miktarına ve plazmadaki çözünürlüğüne bağlı olduğu bilinmektedir. Plazmadaki ilaç derişiminin mümkün olduğu kadar sabitlendiği koşullarda bile stres, fiziksel hareketlilik, beslenme düzeni, dinlenme etkinlikleri ve benzeri etkiler ile kısa zamanlı küçük dalgalanma hareketleri oluşmaktadır [23]. Oluşan dalgalanmaların ortadan kaldırılması için etken maddenin hazırlanan ilaç formundan salım hızının yavaşlatılma çalışmaları yapılmıştır [24].

2.1.1. Kontrollü salım sistemlerinde olması gerekli özellikler

- Plazmadaki ilaç etken madde derişimi sabit olmalı. İlacın tedavide etkili olabilmesi için salımın daha önceden belirlenmiş olan hız ve sürede gerçekleştirebilmelidir.
- İlacın etkisinin sınırlarının belirlenebilmesi için hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olmalıdır.
- İlaç etken maddesinin, tedavisi amaçlanan bölgelere ulaşması sağlamalıdır.

2.1.2. Kontrollü salım sağlayan sistemlerde formülasyonu etkileyen parametreler

İlaç etken maddesinin fizikokimyasal özellikleri

- Kullanılan doz miktarı; Eğer oral olarak alınacak ilaç etken madde miktarı 0,5 g veya daha fazlası ise kullanılacak kontrollü salım sisteminin oluşturulması zor olacaktır.
- Paylaşım katsayısı; Yağda ve suda çözünen etken maddeler kontrollü salım sistemleri için uygun olmamaktadır. Gastrointestinal kanal, deri, göz gibi bir çok vücut bölgesi için optimum n-oktanol/su paylaşım katsayısı 1000'dir.

- Sulu ortamdaki çözünürlük; Suda çözünürlük özelliği az veya çok olan, çözünürlük özelliğinin fizyolojik pH değerine bağlı olan maddeler de kontrollü salım sisteminin oluşturulmasında uygun olmamaktadır.
- Etkin maddenin salım kararlılığı; Oral olarak ilaç alımında etkin maddenin gastrointestinal kanalın tamamında sürekli ve düzenli salım yapması beklenmektedir. Bu süreçte pH değerlerinin farklılık göstermesinden dolayı ilaç etkin maddesinin sistemdeki tüm pH değerlerinde kararlı olması istenmektedir.
- Molekül ağırlığı/büyükülüğü; Etkili olan faktörlerden biri de biyolojik membranlardan etkin madde geçişindeki difüzyonunda molekül ağırlığıdır. Molekül ağırlığı (MA) için verilen değerler küresel moleküllerde 150, zincirli bileşiklerde 400 olarak bilinmektedir.

İlaç etkin maddesinin biyolojik parametrelere göre özellikleri

- Terapötik indeks; Toksik dozun ortalamasının etkin doza oranı terapötik indeksi verir. Kontrollü salım sistemlerinde bu oranın 10 ve 10'dan daha büyük olduğu etkin maddelerin daha güvenilir olarak kullanıldığı bilinmektedir.
- Metabolize olma; İlaç etkin maddesi bazı enzimlerin sentezlenmesinin oluşumunu etkiliyor veya karaciğerden ilk geçiş etkisine maruz kalıyor ve gastrointestinal yolda metabolize oluyor ise kontrollü salım sistemleri için uygun olmamaktadır.
- Absorpsiyon; Absorpsiyon hızı değişkenlik gösteren veya yavaş olan maddeler kontrollü salım sistemlerinin hazırlanması için uygun değildir.
- Dağılma; Dağılma hacminin yüksek olduğu etkin maddeler, eliminasyon hızında da değişkenlik göstereceği için bu tür sistemlerde uygun değildir.
- Eliminasyon yarı ömür; Kontrollü ilaç salım sistemlerindeki ilaç etkin maddelerinin eliminasyon yarı ömürleri 2 ile 8 saat aralığında olmalıdır [10].

2.1.3. Kontrollü salım sistemleri sınıflandırılması

Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmalarına göre sınıflandırılması Çizelge 2.1’de, uygulama yerlerine göre sınıflandırılması Çizelge 2.2.’de ve şekillerine göre sınıflandırılması ise Çizelge 2.3.’de verilmektedir [10].

Çizelge 2.1. Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmaları [10]

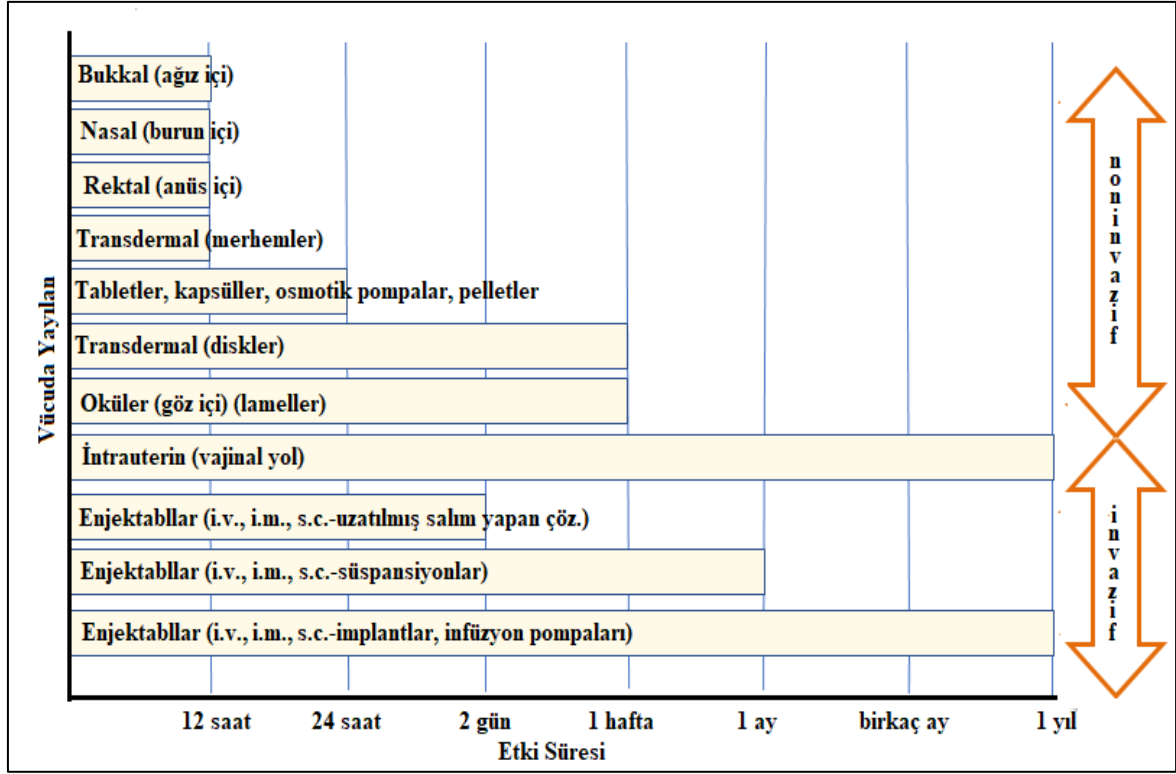
Salım Mekanizmaları
1. <i>Diffüzyon kontrollü salım sistemleri</i>
➤ Membran
➤ Matriks
2. <i>Kimyasal kontrollü salım sistemleri</i>
➤ Vücutta aşınan
➤ Polimer zincirine takılı
3. <i>Çözücünün hareketi ile tetiklenen kontrollü salım sistemleri</i>
➤ Şişme
➤ Ozmotik
4. <i>Diğer kontrollü salım sistemleri</i>
➤ Manyetik
➤ Ultrasonik
➤ Ortama duyarlı

Çizelge 2.2. Kontrollü salım sistemlerinin uygulama yerleri

Uygulama Yerleri
➤ Oküler
➤ Nazal
➤ Oral
➤ Bukkal
➤ Parantral
➤ Transdermal
➤ Vajinal ve intrauterin
➤ Rektal

Çizelge 2.3. Kontrollü salım sistemlerinin şekilleri [10]

Şekiller
1. Geleneksel şekiller
➤ Kaplı tabletler
➤ Emülsiyonlar
➤ Kürecikler
➤ Kapsüller
➤ Matriks tabletler
2. İmplantlar ve aygıtlar
➤ Mini pompalar
➤ Tuşlu yamalar
➤ Halkalar
➤ Diskler
➤ Silindirler
3. Yamalar ve filtreler
➤ Stentler
➤ Greftler
4. Doğal
➤ Plazmid DNA
➤ Virüsler
➤ Antikorlar
➤ Alyuvarlar
5. Yeni taşıyıcı
➤ Mikrokapsüller
➤ Niozomlar
➤ Nanopartiküller
➤ Lipozomlar
➤ Mikroküreler
➤ Mikrosüngerler
➤ Boncuklar



Şekil 2.4. Kontrollü salım sistemleri çeşitleri, veriliş şekli ve etki sürelerinin diyagramı [25]

2.1.4. Kontrollü salım sistemlerine ait avantajlar ve dezavantajlar

Kontrollü salım sistemlerine ait avantajlar

- Tedavi edilecek kişide uzun süre terapötik kan seviyesinin korunması sağlanabilir ve bu da farmakolojik etkinin uzun süreli ve düzgün olmasını sağlar.
- Kandaki ilaç etken maddesinin derişiminde oluşacak dalgalanmaları önleyerek tedavi edilen bölgede eşit seviyede etken madde derişimini sağlamaktadır.
- Kullanılan ilaç etken madde miktarı azalmaktadır.
- Tedavide uygulanan dozların düşük miktarda olması sağlanabileceğinden etken maddenin yan etkilerinin ve toksisitesinin azalması veya tümüyle ortadan kalkması sağlanmaktadır.

- Uzun zamanlı uygulamalarda da etken madde miktarının birikimi engellenmektedir [26].
- Dozların sayısı ve periyodu azalmaktadır. İlaç alma unutkanlığı veya gece sürecinde ilaç alma ihtiyacı da ortadan kalkmaktadır.
- Etken madde salımı kontrollü olacağından mide ve bağırsak mukozasında tahriş oluşturabilecek fazla miktardaki maddelerin zararlı etkilerinin azaltılması veya önlenmesi sağlanmaktadır.
- Reçete hazırlama, ilaç dağıtım işlemleri ve süresinin azalmaktadır bundan dolayı da ekonomik olarak tasarruf sağlanmaktadır.
- Tedavi görecekt kişinin yaşam kalitesinin artması, kişinin bakımının kolaylaşması sağlanmaktadır. Böylelikle gelişimi düşük olan bölgelerde kontrollü salım gerçekleştiren sistemlerin kullanılması tercih edilerek tedavinin kolay yapılmasını sağlamaktadır [26].

Kontrollü salım sistemlerine ait dezavantajlar

- Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin ve bunların parçalanmasında oluşan ürünlerin biyolojik olarak uyumsuzluk göstermesi ve toksisitelerinin fazla olması,
- Sistemlerin üretimi esnasında veya sonradan oluşan çatlaklar nedeniyle güvenilir olmalarının garanti edilememesi,
- Suda çözünmeyen, toz biçimine gelmeyen, kırılmayan özelliklerinden ötürü tek bir ilaç formunun bölünememesinden doz seçiminin sınırlı olması,
- İlacın alınmasının unutulması, tedavi etkisinin azalmasının diğer sistemlere nazaran daha fazla olması,
- Kullanılan formülasyonlarda etken maddenin fazla miktarda olmasından, çeşitli sebeplerle birlikte (ilacın ezilmesi, alkol ile kullanımı, çiğnenmesi gibi) uygulanması halinde salım hızlı gerçekleşebilir bunun sonucu olarak toksik etkinin artması,

- Her ilaca ait tek bir hazırlama metodu olmadığı gibi her ilacın kontrollü salımının oluşturulamaması,
- Klasik ilaç salım sistemlerine göre, ilacın sisteme yerleştirilmesi veya verilmesinden sonra ilaç salımın istenildiği an kesilememesi dezavantajlarıdır [6,18,19,27].

2.1.5. Kontrollü salım sistemlerinin kullanım alanları

Kontrollü salım sistemlerinin tıp, dermatoloji, kozmetik, kimya, eczacılık, tarım, veterinerlik ve çevre gibi alanlarda gün geçtikçe artan geniş bir kullanım sahasına sahiptir. Bunlardan en eskisi ve yaygını olan tıptaki uygulamalarında, tanı koyma, tedavi amaçlı ve cerrahi olarak kullanımından faydalanılmaktadır.

Kozmetik alanında ise klasik sistemler yerine nemlendiricilerin, yaşlanma karşıtı ve güneş koruyucu gibi kremlerin formülasyonları kontrollü salım sistemleri kullanılarak hazırlanmaktadır.

Hayvancılık da besi hayvanlarının daha fazla et ve süt ürünü vermesini sağlamak ve vücuttaki yağ oranını azaltılması ile et/yag oranının artırılması amacıyla sığır büyüme hormonu verilmesinde kontrollü salım sistemleri kullanılmaktadır. Hayvanların fizyolojik özellikleri ve ağırlıkları farklı değerlerde olacağından salım sistemleri de çeşitlidir. Transdermal, enjeksiyon, oral, implant gibi farklı dozlama şekillerinde olabilir [28-30].

2.2. Mikroküreler

Çap boyutu birkaç μm olabileceği gibi birkaç milyon μm 'da olabilen, çeşitli fizyokimyasal özelliklere sahip, farklı yapıdaki malzemeler ile hazırlanabilen, etken maddeyi moleküler olarak parçacık halindeki mikro taşıyıcılara mikroküreler denir.

Mikrokürelerin hazırlandığı maddeler polimer, cam, karışık oksit, oksit seramiği, silikat ve alümina silikat, hatta metal olabilir. Tıptaki, eczacılıktaki uygulamaları, ilaç salım sistemleri, yapay hücre yapısı sentezi gibi alanlarda gün geçtikçe daha fazla kullanılmaktadır [6,31,34].

Mikrokürelerin tercih edilerek kullanılması için avantajlı olan özellikler;

- İlaç etken maddesinin yapısını ve aktifliğini değiştirmemeleri,
- Tedavisi amaçlanan hedef bölgede kontrollü bir şekilde salımı mümkün kılmaları,
- Az miktarda ilaç kullanımına olanak sağlayarak vücutta oluşacak toksisitenin düşük olmasını sağlamaları,
- *In vitro* ve *in vivo* olan koşullarda dayanıklı olmaları,
- Kullanım amacına göre istenilen boyutta üretilebilmeleri,
- Cerrahi müdahale gerektirmemeleri,
- Parçalanma ürünlerinin toksik etkilerinin olmamaları,
- Düşük doz kullanımı yapılsa bile etkilerinin yüksek olmalarıdır [22,28,33,35].

2.2.1. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan polimerler

Polimer seçimi mikrokürelerin hazırlanmasında dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardır. Bu seçimi yaparken dikkat edilecek hususlar ise, toksik etkilerinin olmamaları, biyolojik çevre ile uygunluk gösteren olmaları, vücutta doku temasında herhangi bir iltihaplanma veya tahrişe sebep olmamaları ve kanserojen olmamalarıdır [28].

Mikrokürelerin hazırlanması için seçilen polimerleri vücutta biyolojik açıdan parçalanamayanlar ve parçalananlar olarak iki grupta inceleyebiliriz.

Vücutta biyolojik açıdan parçalanamayan polimerler

Salım esnasında vücutta herhangi bir değişim geçirmeyen inert malzemelerdir. Hidrofilik ve hidrofobik yapı olarak iki grupta incelenebilir.

Şişmiş, çapraz bağlanma gerçekleştirmiş hidrofilik yapıdaki polimerler olan hidrojeliler kontrollü salım sistemlerde oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hidrojeller ilaç yüklemesinin yapılmasında uygun ortam sağlayan, birbirine bağlanmış makromoleküler özellik gösteren zincirlerden oluşan ağ yapısındadır. En çok kullanımı görülen poli 2-hidroksietilmetilmetakrilat (PHEMA), az miktardaki çapraz bağlayıcı ile birlikte hidroksi etilmetakrilatın polimerleşmesi ile elde edilir [22,36].

Çapraz bağ oluşturmeyen matriks veya membranlar ise hidrofobik yapıdaki polimerler şeklindedir. Bunlara örnek olarak silikonlar ve poli(etilen-ko-vinil asetat) verilebilir. Çizelge 2.4.2.'de biyolojik parçalanmaya uğramayan polimere daha fazla örnek gösterilmektedir [37].

Vücutta biyolojik açıdan parçalanan polimerler

Suda çözünmeyen ancak biyolojik sıvılarda hidroliz olan veya enzimlerle parçalanan polimerlerdir. Polimerin aşınması ilaç etken maddesinin salımı ile paralel olarak gerçekleşir. Doğal ve sentetik çeşitleri vardır. Doğal olanları, metabolize edilebilmesi, stabilite ve boyut dağılımının kontrol altında olması ve suda çözünebilen etken maddelerde yüksek yükleme kapasitesine sahip olması gibi özelliklerinden dolayı çok kullanılırlar. Sentetik olanları ise arzu edilen spesifik özelliklerde hazırlanabilmesi, oluşturma ve saklama sürecinde dayanıklılıklarının yüksek olması, saflıklarının yüksek olarak ve fazla miktarlarda hazırlanabilmeleri gibi sebeplerden dolayı tercih edilmektedirler. Mikroküre hazırlanmasında bu tür polimerlerin seçilmesinde, artık malzemelerinin vücutta birikim göstermesinin önüne geçilmektedir ve uzaklaştırılmaları için farklı bir işlem uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Çizelge 2.4.1'de biyolojik parçalanmaya uğrayan polimere örnekler gösterilmektedir [37,38].

Çizelge 2.4. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan polimerler [22]

Polimerler	
1. Biyolojik açıdan parçalanabilen polimerler	
1.1.Doğal polimerler	
Polimer Grubu	Örnekler
Proteinler	Fibrinojen, albumin, insan ve sığır serum albuminleri kolajen, jelatin,
Polisakkaritler	Selüloz, hiyaluronik asit, dekstran, aljinat nişasta, kitosan, kondroitin sülfat
Poliamidler	Poliamino asit, polipeptid
1.2.Sentetik polimerler	
Polimer Grubu	Numuneler
Polyesterler	Poli (kaprolakton) Poli (laktik asit) Poli (laktik-ko-glikolik asit) Poli (dioksanon) Poli (glikolik asit) Poli (hidroksibütirat)
Polianhidridler Polifosfoesterler Poliortoesterler	Polifosfat Polifosfonat Polifosfit
2. Biyolojik açıdan parçalanamayan polimerler	
2.1.Sentetik Polimerler	
Polimer Grupları	Numuneler
Poli (etilen-ko-vinil asetat) Silikon elastomerler Poliakrilatlar	Poli (metil metakrilat)

Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan polimerlerde aranılan özellikler

Kullanılan polimerler biyolojik uyumlu olmalı. Biyolojik uyum vücutta kaldığı sürece polimerin biyolojik çevreye olumsuz etki oluşturmamasına denir. Polimerlerin ve/ veya parçalanma ürünlerinin toksisitesi olmamalıdır. Vücutta parçalanın tür polimerlerin kullanıldığı sistemlerde parçalanma ürünleri biyolojik uyumlu olmalıdır. Polimerin üretimi ve işlenmesi esnasında var olan katalizör, emülsifiyan maddeler, stabilizasyon maddeleri

veya diğerk katkı maddeleri, çevre kaynaklı kirlilikler ve yapıda polimerleşme olmadan kalan monomerlerden dolayı genellikle toksisite sorunu oluşur. Bu unsurlara da dikkat edilmesi gerekmektedir. Doku materyal etkileşimleri ve buna bağlı oluşan toksisitesi, polimerin biyolojik uyumu ile yakın ilişkilidir [39].

2.2.2. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan yöntemler

Mikrokürelerin oluşturulmasında farklı hazırlama yöntemleri mevcuttur. Çözücü buharlaştırılması, emülsiyon, dispersiyon, süspansiyon polimerleşmesi, püskürterek kurutma, iyonotropik jelleşme, koaservasyon, ara yüzeyde çapraz bağlanma, eriterek dispers etme, püskürterek dondurma ve delik yöntemi gibi çeşitli metotlardan bahsedilebilir. Çizelge 2.5.' de bu hazırlama yöntemleri ve çeşitleri hakkında bilgi sunulmuştur [28].

Çizelge 2.5. Mikrokürelerin oluşturulmasında kullanılan yöntemler ve yöntemlere ait türler

Yöntem	Türler
Polimerizasyon	Süspansiyon Emülsiyon Dispersiyon
Emülsiyon Hazırlanması	Yağ/Su Su/Yağ Yağ/Su/Yağ
Koaservasyon	Basit Kompleks
Polikondenzasyon	Emülsiyon Süspansiyon
Delik	
Çapraz Bağlanma	
Sprey Yol İle Kurutma	
Sprey Yol İle Dondurma	

Bu oluşturma yöntemlerinden en yaygın olanları hakkında bilgiler aşağıda verilmektedir [40-43].

Polimerizasyon

Süspansiyon polimerizasyon

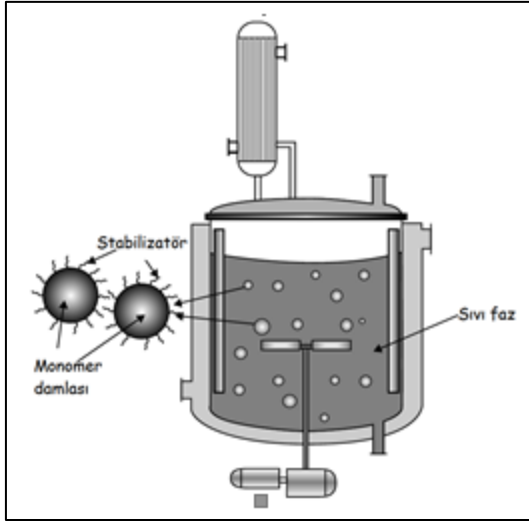
İlk örneği 1909 yılında Hoffman ve Delburch tarafından oluşturulmuştur. Monomer ve dağıtma fazı şeklinde iki faz bulunmaktadır. Polimerizasyon işlemi, bir sıvı ortamında monomerin sıvıdan etkilenmeyerek dağılıp asılı kalması ile gerçekleşir. En yaygın sıvı ortamı sudur. Sulu ortamda çapı 0,01–0,5 cm olan damlalar şeklinde dağıtılır, böylelikle monomerin suda süspansiyonu hazırlanmış olur.

Polimerin monomerde çözünme durumuna göre farklı yapılar oluşabilir. Eğer polimerin çözünmesi yüksek oranda ise sert küreler, düşük oranda ise damlalar halinde jel oluşur. Çözünmemesi durumunda ise, opaklığa sebep olan damlalar halinde çökme görülür. Farklı olasılık olan kısmen çözünmesi halinde ise, oluşacak ürün bileşiminin tahmin edilmesi mümkün olmayabilir.

Kararlı süspansiyonun oluşması ve hazırlanan polimer parçacıklarının birbirine yapışma durumunu engellemek amacıyla stabilize edici kimyasallar kullanılır. Bu kimyasalların kullanımı ile taneciklerin kümeleşerek bloklaşması önlenir. Stabilize edici olarak çoğunlukla suda çözünmeyen inorganik bileşikler olan alüminyum hidroksit, baryum, bentonit, jelâtin, kalsiyum, kaolin, magnezyum karbonatlar ve pudra gibi maddeler kullanılır. Damlaların yapışmasını önlemek için aynı zamanda mekanik karıştırma işlemi de uygulanır.

Yöntemin avantajları; ısı transferinin, sıcaklık kontrolünün kolay olması, düşük viskoziteli olması, ürünün doğrudan kaplama, boya veya bağlayıcı olarak kullanılabilmesi, polimerin mol kütleindeki değişimin az olması, tanecik boyutlarının emülsiyon polimerizasyon metoduna göre daha iyi olması, organik çözücülerin kullanılmamasıdır.

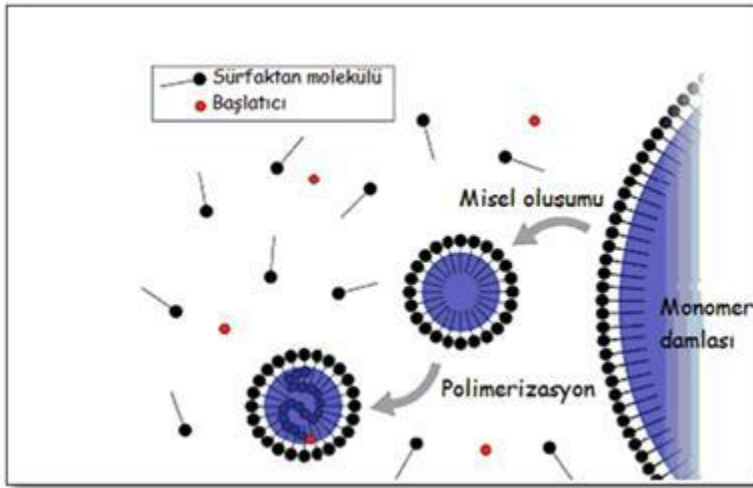
Dezavantajları olarak ise, genelde kesikli üretime uygun olması, polimerizasyon sıcaklığının camsı geçiş sıcaklığından yüksek olduğu polimerlerin hazırlanmasında kullanılamaması, devamlı karıştırma işlemi gerektirmesi, suyun ve stabilize edici malzemenin polimerden uzaklaştırılması, kurutulması gibi daha farklı işlemler gerektirmesi ek maliyet gerektirebilir [44].



Şekil 2.5. Süspansiyon polimerizasyonu [10].

Emülsiyon polimerizasyon

Emülsiyon polimerizasyonu yaygın bir şekilde sentetik latekslerin endüstriyel ölçekte üretimi için kullanılan bir prosestir. Günümüzde emülsiyon polimerizasyonu prosesi ile hazırlanan sentetik polimerik lateksler, yüksek dayanımlı polimerler, sentetik kauçuk, lateks köpükler, lateks boyalar, kağıt kaplama, yapıştırıcı, bağlayıcılar gibi pek çok uygulamada kullanılmaktadır. Emülsiyon polimerizasyonu su/su ortamında gerçekleştirilmektedir. Birbiri ile karışmayan iki faz mevcuttur. Bu fazlardan biri olan monomer fazı, emülsiyon şeklinde dağıtma fazında dağıtılmıştır. Emülsiyon halinde stabil tutabilmek için emülsiyon yapıcı çeşitli malzemeler kullanılır. En çok kullanılan emülsiyon yapıcı malzeme sodyum dodesil sülfattır. Bu metot ile yaklaşık $1\mu\text{m}$ çap boyutunda tek tip küresel parçacıklar elde edilir. Avantajları, yüksek polimerizasyon hızına sahip olması, mol kütlesi büyük polimerlerin elde edilebilmesi, ısı transferinin, sıcaklık kontrolünün kolay olması, düşük viskoziteli olması, su bazlı çözücü kullanılmasıdır. Bu metodun dezavantajlı yanı ortamdan emülsiyon yapıcı malzemenin zor uzaklaştırılmasıdır [28,45,46].



Şekil 2.6. Emülsiyon polimerizasyonunda oluşın mekanizma [10].

Emülsiyon hazırlanması

Yağ/su veya su/yağ emülsiyon yöntemi

Karbonhidrat ve protein gibi doğal polimerlerin kullanılması ile oluşturulan mikropartiküller taşıyıcılar tek emülsiyon yöntemi ile hazırlanmaktadır. Polimerler su bazlı bir çözücöde çözüldükten veya dağıtıldıktan sonra, yağ bazlı bir çözücü ortamına geçirilerek dispers edilir. Dispers olmuş kürelerin çapraz bağlanması çapraz bağlayıcı kullanımıyla veya ısı ile gerçekleştirilir. Çapraz bağlayıcılara örnek olarak formalaldehit, GA gibi kimyasallar gösterilebilir. Isı ile gerçekleştirilen bağlanmada ise ısıya dayanıklı olmayan malzemeler uygun olmayacaktır. Kimyasal kullanılarak çapraz bağlanma yapılan çalışmalarda, bağlayıcı miktarı artırıldıkça mikroküre çapının artığı, ilaç yükleme miktarının ve salım hızının azaldığı tespit edilmiştir [47].

Su/yağ/su emülsiyon yöntemi

Bu metotta polimer, birden çok emülsiyon veya su/yağ/su türünde çoklu emisyon oluşturma ile oluşturulur. Çoğunlukla ilaçlar, proteinler, aşılarda ve peptitlere uygun yöntemdir. Doğal ve sentetik polimerlerde kullanılabilir. Sudaki polimerin lipofilik organik çözücüdeki çözeltisi ile dispers edilir. Organik çözücü olarak çoğunlukla metilen klorür kullanılır. Homojenize etme işlemi yüksek hızlı homojenizatör veya sonikatör kullanılarak gerçekleştirilir. Emülsiyon dispers edildikten sonra hızlıca başka bir su fazına eklenir. Bu su fazı bir stabilizatör içerir. Genellikle PVA kullanılır. Hazırlanan karışım tekrar karıştırılarak ikili emülsiyon hazırlanmış olur. Bunu takiben emülsiyondan organik çözücü buharlaştırma veya ekstrakte edilerek ortamdaki uzaklaştırılır.

Çoklu emülsiyon yöntemin avantajları olarak, proteinlerin sulu ortamlarının enkapsülasyonda kullanılması, mikrokürelerin daha küçük boyutlu olabilmesi, verim ve enkapsülasyon etkinliğinin yüksek olarak elde edilebilmesi verilebilir. Dezavantajları olarak da, karışık bir yöntem olması, polimerin özelliklerine göre etkilenebileceği bundan dolayı da hassas bir yöntem olması, mikrokürelerden ilaç salım sistemlerinin modifiye edilmesinde güçlükler bulunması gösterilebilir [48,49].

Koaservasyon yöntemi

Koaservasyon faz ayrımı anlamına gelmektedir. Polimer miktarının zengin olduğu koaservat oluşturmak amacıyla, diğer faz olan denge çözeltisinde polimerin çözünürlüğünün düşürülmesi temeline dayanır. Sıcaklık farklılaşması, çözücü olmayan ortam veya tuz ilavesi, geçimsiz olan başka bir polimerin ilavesi ya da polimer-polimer etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Bu metot, sulu çözücünden ve organik çözücünden faz ayrımı olarak iki tipte incelenebilir. Sulu çözücü içerisinde faz ayrımı metodu katı ve sıvı özellikteki malzemelerin kaplanması kullanılır. Buradaki çeper maddesi suda çözülebilir, dağıtılabılır ve bu çözelti içerisinde dispers edilir [50,51]. Basit ve kompleks koaservasyon olmak üzere iki tipte incelenebilir.

Basit koaservasyon

Kaplanacak faz, polimerin sulu çözeltisi ile dispers edilir. Uygun sıcaklıkta polimerin çözünmesi sağlanır. Keton ve alkol gibi çözeltilerin faz ayırım ortamına eklenmesi gerekmektedir. Böylece polimerin çözünürlük değeri düşürülerek dispers edilmiş faz çevresinde birikmesini (faz ayırımını) sağlar [33,52].

Kompleks koaservasyon

Kompleks koaservasyonunda polimerin iki polielektrolitten oluşması basit koaservasyondan farkını göstermektedir. Meydana gelen jelleşme zıt yüke sahip iki polielektrolitin polar çekim kuvvetiyle bir araya gelmesi ile oluşur. Polimere örnek jelatin/pektin, jelatin/arap zankı çözeltileri gösterilebilir [53].

Püskürterek Kurutma ve Dondurma Yöntemleri

Çözücünün uzaklaştırılması veya çözeltinin soğutulması işlemlerine göre püskürterek kurutma veya püskürterek dondurma şeklinde isimlendirilir. Biyolojik açıdan parçalanabilen polimerin, aseton, metil klorür, diklorometan gibi uçucu olan organik çözücü ortamında çözünmesi ve hemen ardından ilacın polimer çözeltisi içerisinde yüksek hızda homojenize edilmesi sonrası sıcak hava basıncı ile püskürtülerek mikrokürelerin oluşturulması temeli esasına dayanır. Çözücünün buharlaşması ile mikroküreler elde edilir ve mikroküre çapları atomize basınç ve püskürtme şartlarına bağlı olarak 1 µm ile 100 µm aralığında değişkenlik gösterir.

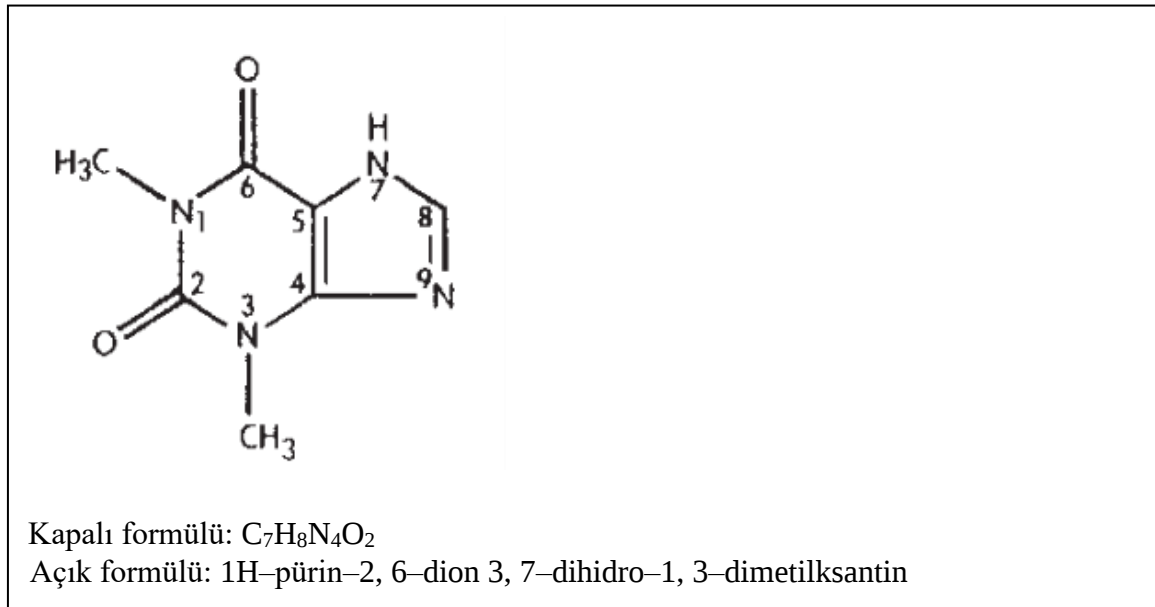
Püskürtme yöntemin avantajları olarak mikroküre çap boyutlarını dağılımının kontrol edilebilmesi, kontrollü ilaç salım özelliklerine sahip olması, polimer özelliklerindeki küçük farklılıkların tolere edilebilmesi gösterilebilir. Dezavantajları olarak ise, maliyetin yüksek olması, bu metotta kullanılan peptid/protein ilaçların dağıtılması öncesi liyofilizasyona işlemine ihtiyaç duyması, organik çözücüde homojeniz edilmeye gereksinim duyması protein üzerinde agregasyona ve parçalanmalara sebep olabilir ve bu da üretimde, salımda ve saklama esnasında çeşitli problemlere neden olabilir. Püskürterek kurutma penisilin tutuklanması için, püskürterek dondurma metodu tiamin mononitrat ve sülfatetiladizol,

stearik asit ve palminik asitlerin monogliseritlerinin, digliseritlerinin karışımı içinde kapsüle edilmesinde tercih edilmektedir [54].

2.3. Teofilin

Albert Kossel tarafından 1888 yılında çayın ekstraksiyonu ile ilk olarak elde edilmiştir. Bitki dünyasında yaygın bir şekilde bulunan metilksantin türevi olan TF kakao, çay ve kahvede bulunmaktadır. İlk zamanlar da diüretik olarak kullanılmakta olup daha sonraları astım, 80 yıldan daha uzun zamandan beri de obstrüktif bronşiyal hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır [55,56].

TF kokusu olmayan, acı, beyaz kristal görünümlü bir maddedir. Sudaki çözünürlüğü azdır ve bundan dolayı kullanılan parenteral formu ise, teofilin ve etilendiaminin bir araya gelmesiyle oluşan aminofilindir. Alkolde çözünürlüğü de düşüktür. Ancak alkali çözeltiler, ve mineral asitler içerisinde çözünür [57].



Şekil 2.7. TF'nin yapısı, kapalı ve açık formülü

Bronkodilatatör etkisi olan TF fosfodiesteraz-3 (PDE) inhibisyonu ile, anti-inflamatuar etki gösteren fosfodiesteraz-4 (PDE4) ve histon deasetilaz-2 aktivasyonunun inhibisyonu ile oluşur [58-61]. Bu mekanizmalarla TF, kortikosteroid direncini de düşürerek astım veya KOAH hastalıklarının tedavisi sürecinde etkili olabilmektedir [62]. Genel yan etkileri aritmi, yüksek konsantrasyonlarda bulantı, kusma ve baş ağrılarıdır. Düşük dozda uygulanan

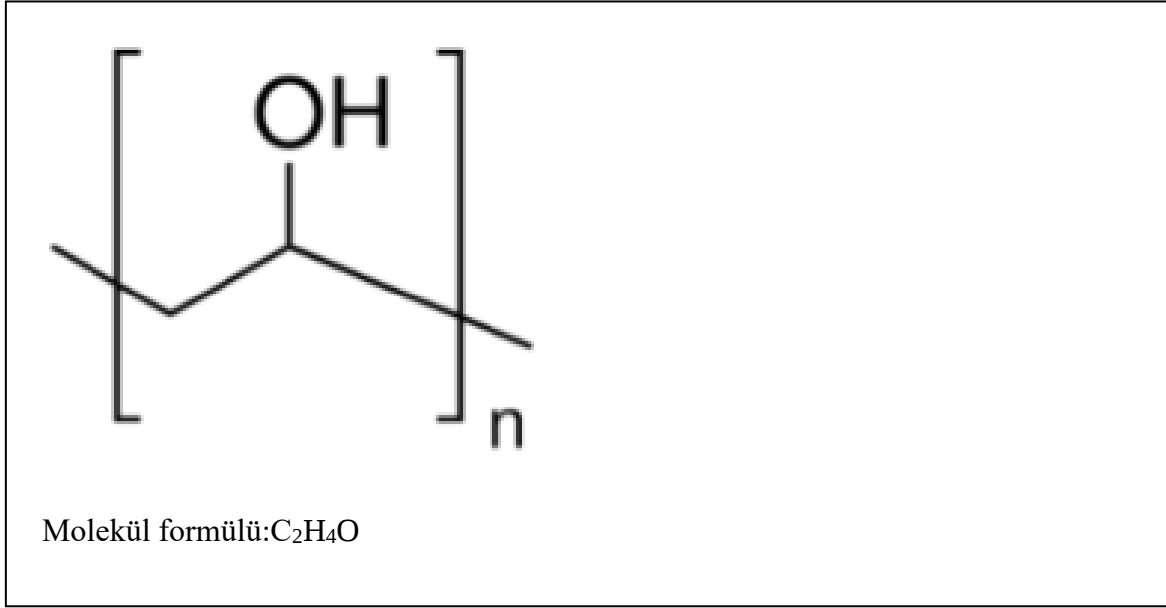
teofilin, KOAH ve şiddetli astımda kortikosteroid direncini tersine çevirmede faydalı olabilir [62].

TF'nin molekül ağırlığı 180,17, erime noktası 270-274 °C ve pKa 8,77'dir [57]. Eliminasyon ömrü yetişkinler için 10-15 saat, çocuklar da 3-4 saat, yeni doğanda ise 13-26 saat olarak bildirilmiştir.

Terapötik etki aralığının dar olması ve aynı zamanda hiçbir toksisiteye izin vermemesi için hafif dozlarda uygulanması TF'nin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımının tercih edilir olması sağlamıştır. TF'nin brankondilatör ile anti-inflamatuvar etkisinin olması, kanser hastalığının tedavilerinde başarılı sonuçların alınmasına sebep olmuştur. Bundan dolayı da TF'nin diğer ilaçlarla olan kombinasyonlarının araştırmalarının devam edilmiş ve TF'nin 1970-1980'ler arasında oldukça yoğun olarak araştırılan brankondilatör ve toksik etkileri nedeniyle tekrar yükselişe geçmesine haklı bir sebep olmuştur [63].

2.4. Poli Vinil Alkol (PVA)

Beyazdan kreme dönük, şeffaf, kokusuz, tatsız, granül ya da toz halindedir. Yapısında hidrofilik gruplar mevcut olduğundan suyun ve sulu çözeltilerin etkileri oldukça fazladır. Bundan dolayı da sentetik bir polimer olan PVA suda çözünebilir yapıdadır. Su ile karışmayan çözeltilere karşıda oldukça dirençlidir. PVA, yağ ve hidrokarbonlu çözücüler gibi maddelerden etkilenmez. $(C_2H_4O)_n$ formülüne sahiptir. PVA'nın yoğunluğu 1,19 – 1,31g/cm³'dir. Erime noktası değeri ise 230°C'dir.



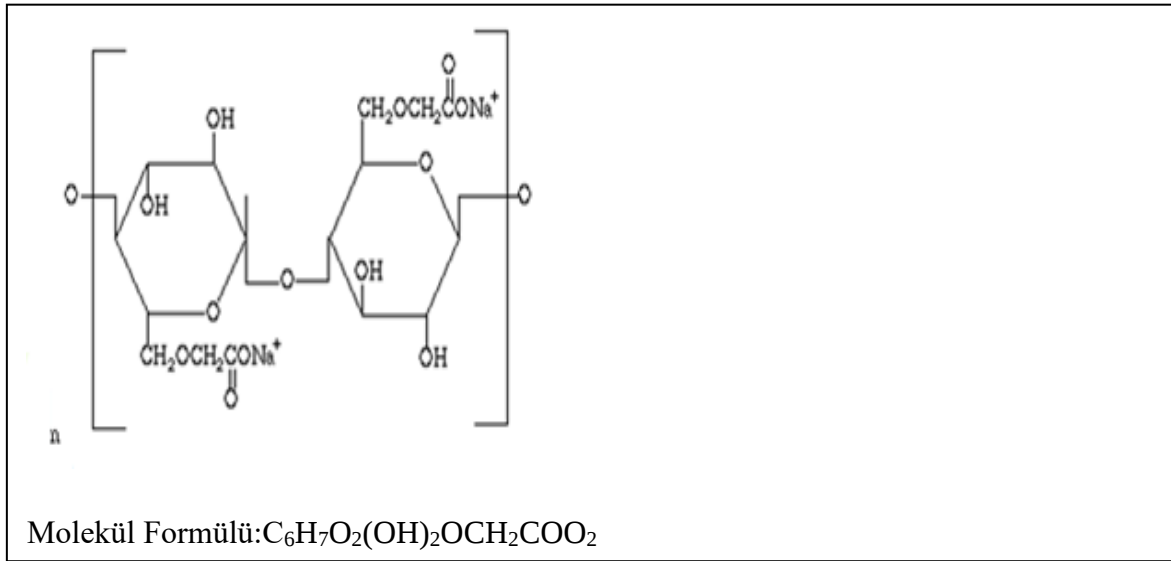
Şekil 2.8. PVA'nın yapısı ve molekül formülü

PVA'nın en popüler uygulama alanları polimerizasyon sistemlerinde emülsiyon yapıcı, televizyon tüp sistemlerinde fosforesans pigmentler, sulu yapıştırıcılar ve boyalar da bağlayıcı olarak kullanılmasıdır [64].

2.5. Sodyum Karboksimetilselüloz (NaCMC)

NaCMC, alkali selüloz polimerlerinin monoklorasetik asit sodyum tuzu ile işlenmesi sonucu üretilmektedir. Ticari anlamda önemli bir stabilizatör olan NaCMC, selüloz gamı olarak da adlandırılır. NaCMC su içerisinde çözünebilir, fakat organik çözücüler içerisinde çözünmez, su / alkol sistemleri ile de oldukça uyumludur.

NaCMC suda çözünür özelliğinden dolayı çok farklı sektörlerde kullanılmaktadır. Dondurulmuş ürünlerin buz kristalleri üretiminde, puding ve hazır çorba benzeri çeşitli gıdalarda serum ayrılmasını önlemede, fırın mahsullerinde hacim artırma, bayatlamayı geciktirme ve dondurmada stabilize edici olarak kullanılmaktadır. MC ise selülozik polimerlerin metil klorür birlikteliğinde işlenmesi ile üretilen, su içerisinde çözünebilme özelliği olan, kokusu olmayan, renk içermeyen ve stabil durumda bir selüloz türevidir. Benzer özelliklerinden dolayı NaCMC gibi gıda sektöründe katkı malzemesi olarak kullanılmaktadır.

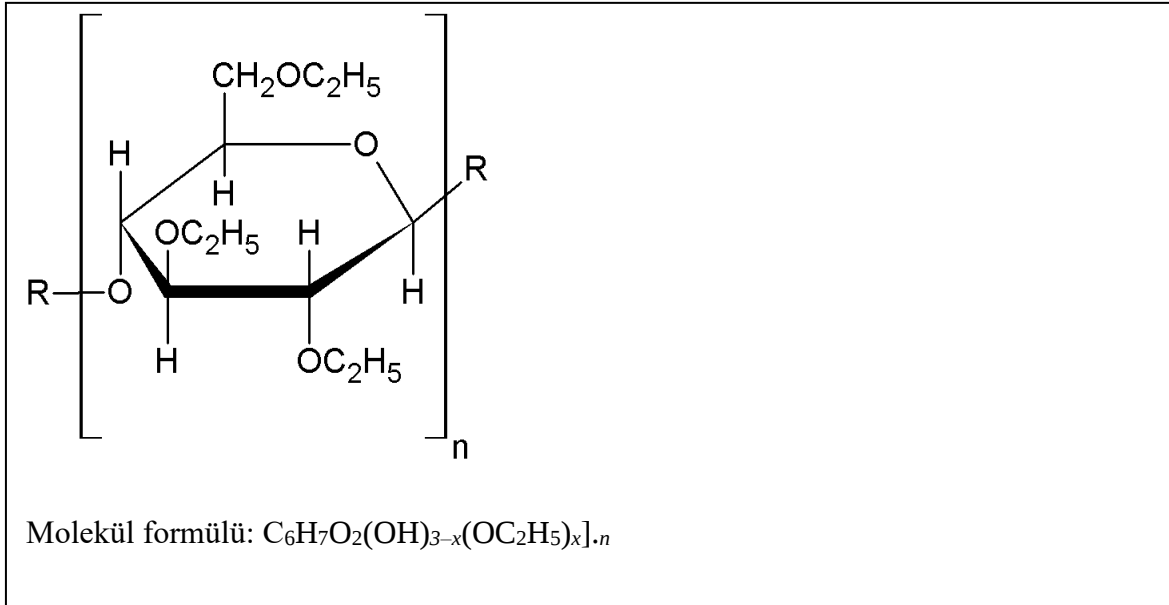


Şekil 2.9. NaCMC'nin yapısı ve molekül formülü [65-67].

2.6. Etil Selüloz (EC)

Selüloz liflerinin Sodyum hidroksit ve etil klorür ile işlenmesi ile elde edilir. Dayanıklı bir yapısı vardır. Esterler, alkoller, aromatik hidrokarbonlar, ketonlar ve klorürlü çözücüler gibi çok farklı çözücülerde çözünür. Düşük sıcaklıklarda esnek yapıya sahiptir. EC'nin yumuşama noktası olarak 156°C, erime noktası olarak 160- 210°C, bozunma sıcaklığı olarak da 200°C'nin üstündeki sıcaklıklar verilebilir.

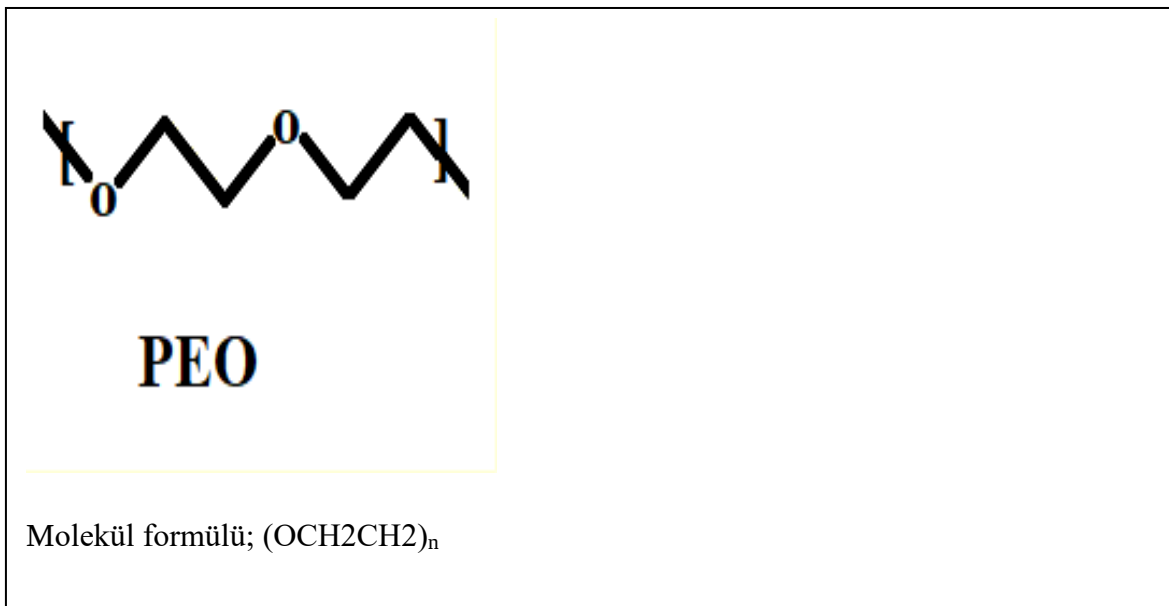
Normal şartlar altında renksizdir. Renksiz olması sebebi ile çok farklı kullanım alanına sahiptir. Güneş ışığından da, ultraviyole ışıktan da etkilenmez. Koruyucu film uygulamalarında ışığı iletmesi, esnek olması, kimyasal direnci ve yüksek dayanıklılığından dolayı olağanüstü bir malzemedir [25,70].



Şekil 2.10. EC'nin yapısı ve molekül formülü

2.6. Poli Etilen Oksit (PEO)

Suda çözünen bir polimer olan polietilen oksit aynı zamanda polioksietilen ya da polietilen glikol şeklinde de adlandırılmaktadır. Genel olarak daha küçük MA'da polietilen glikol, MA yüksek olduğunda ise polietilen oksit olarak isimlendirilir. PEO polimeri çoğunlukla ilaç salımı, gıda, kozmetik gibi sektörlerde kullanım alanları mevcuttur [68,69].



Şekil 2.11. PEO'nun yapısı ve molekül formülü

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmadaki kimyasallar

İlaç

Sigma-Aldrich firmasından temin edilen susuz TF etken madde olarak kullanılmıştır.

Polimerler

Merck firmasından temin edilen PVA(ortalama molekül kütlesi: 72000 g/mol) ve Sigma-Aldrich firmasından temin edilen NaCMC (orta viskozite) mikroküre küre hazırlamada polimerler olarak kullanılmıştır.

Fulka firmasından temin edilen EC (%45) ve Sigma-Aldrich firmasından temin edilen Poli(etilen oksit) PEO membran hazırlamada polimerler olarak kullanılmıştır.

Çapraz Bağlayıcı

Merck firmasından temin edilen FeCl_3 çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır.

Diğer kimyasallar

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat (NaH_2PO_4), di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Na_2HPO_4), propanol ve n-heksan Carlo Erba Reagents firmasından, Tween-80 Fluka firmasından ve sıvı parafin Aklar Kimya firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Çalışmadaki cihazlar

- UV spektrofotometresi(Rigol Ultra-3600 UV/VIS), $\lambda=272$ nm de mikroküre içerisindeki teofilin salımının absorsiyon değerleri ölçümünde kullanılmıştır.

- Çalkalamalı su banyosu(Medline BS-21)
- Magnetik karıştırıcı(Biosan)
- Etüv(redLINE by Binder)
- pH metre(Hana pH211 Microprocessor pH Meter)
- Analitik terazi(Radwag AS.220A)
- Fourier transform infrared(FTIR) spektrofotometresi (Vertex 80 model FTIR spektrofotometresi)(Gazi Üniversitesi Fotonik Uygulama ve Araştırma Merkezi)
- Diferansiyel taramalı kalorimetre(DSC) (Perkin Elmer Diamond)(ODTÜ MERLAB)
- Taramalı elektron mikroskobu(SEM)(QUANTA400F Field Emission SEM)(ODTÜ MERLAB)
- X-ışını kırınımı(XRD) (Rigaku UltimaIV, X-Işını Kırınım Cihazı) (ODTÜ MERLAB)

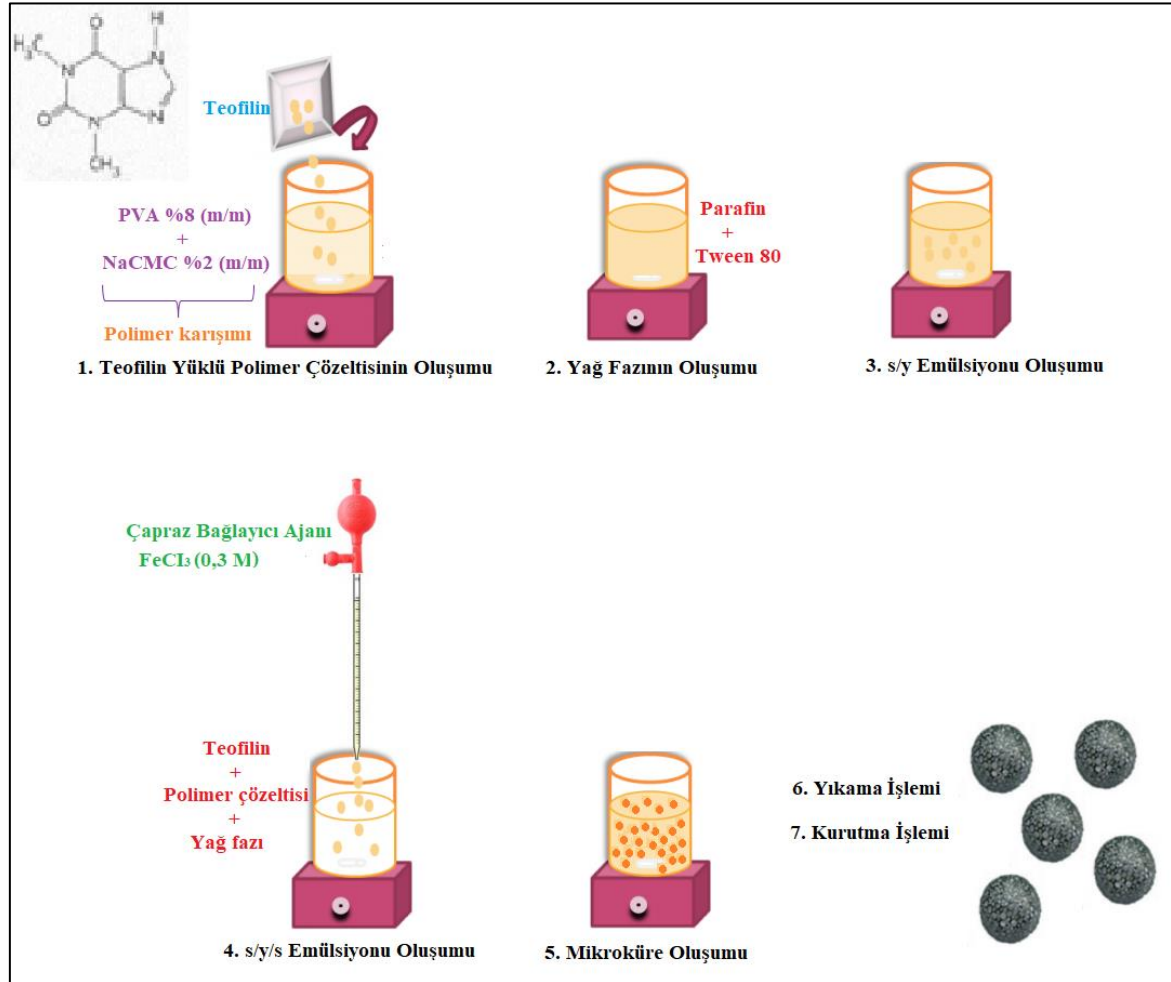
3.2. Yöntem

3.2.1. TF içeren PVA/NaCMC mikrokürelerin hazırlanması

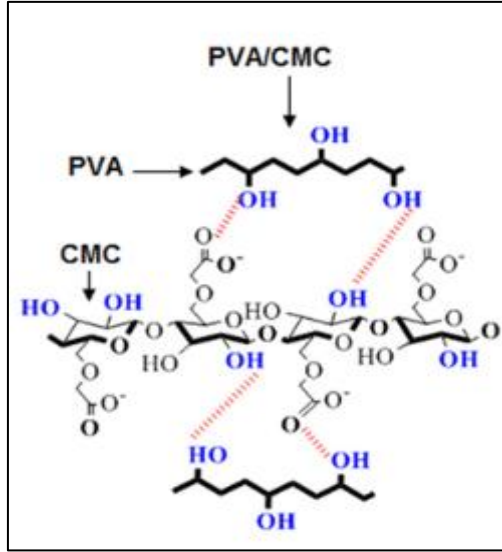
PVA/NaCMC mikroküreler çapraz bağlayıcı olarak FeCl_3 kullanılarak emülsiyon çapraz bağlanma yöntemiyle hazırlandı. Destek maddesi olarak kullanılan PVA %8 (m/m) ve NaCMC %2 (m/m) derişimlerinde hazırlandı. Çizelge3.1.'de verilen farklı polimer oranlarındaki karışımların içerisinde yine farklı ilaç/polimer oranlarında TF ilave edildi. Bu çözelti 12 saat süre ile karıştırılarak, ilaç polimer çözeltisi içerisinde dağıtıldı. Hazırlanan süspansiyondan 10 ml alınarak %1 (m/m) Tween®-80 içeren 20 ml sıvı parafin içerisinde eklendi. Çapraz bağlama çözeltisi olarak 0,3 M FeCl_3 , oluşan su/yağ emülsiyonu üzerine eklenerek 30 dakika çapraz bağlama süresi boyunca 400 rpm karıştırma hızında karıştırıldı. Oluşan küreler çapraz bağlama süresi sonunda süzülerek ortamdan alındı ve sırasıyla n-heksan, izopropil alkol ve saf su ile yıkandı. Yıkanan küreler önce oda sıcaklığına kurutuldu daha sonra 40°C'de etüvde sabit tartıma getirildi.

Çizelge 3.1. TF yüklü mikrokürelerin hazırlama koşulları

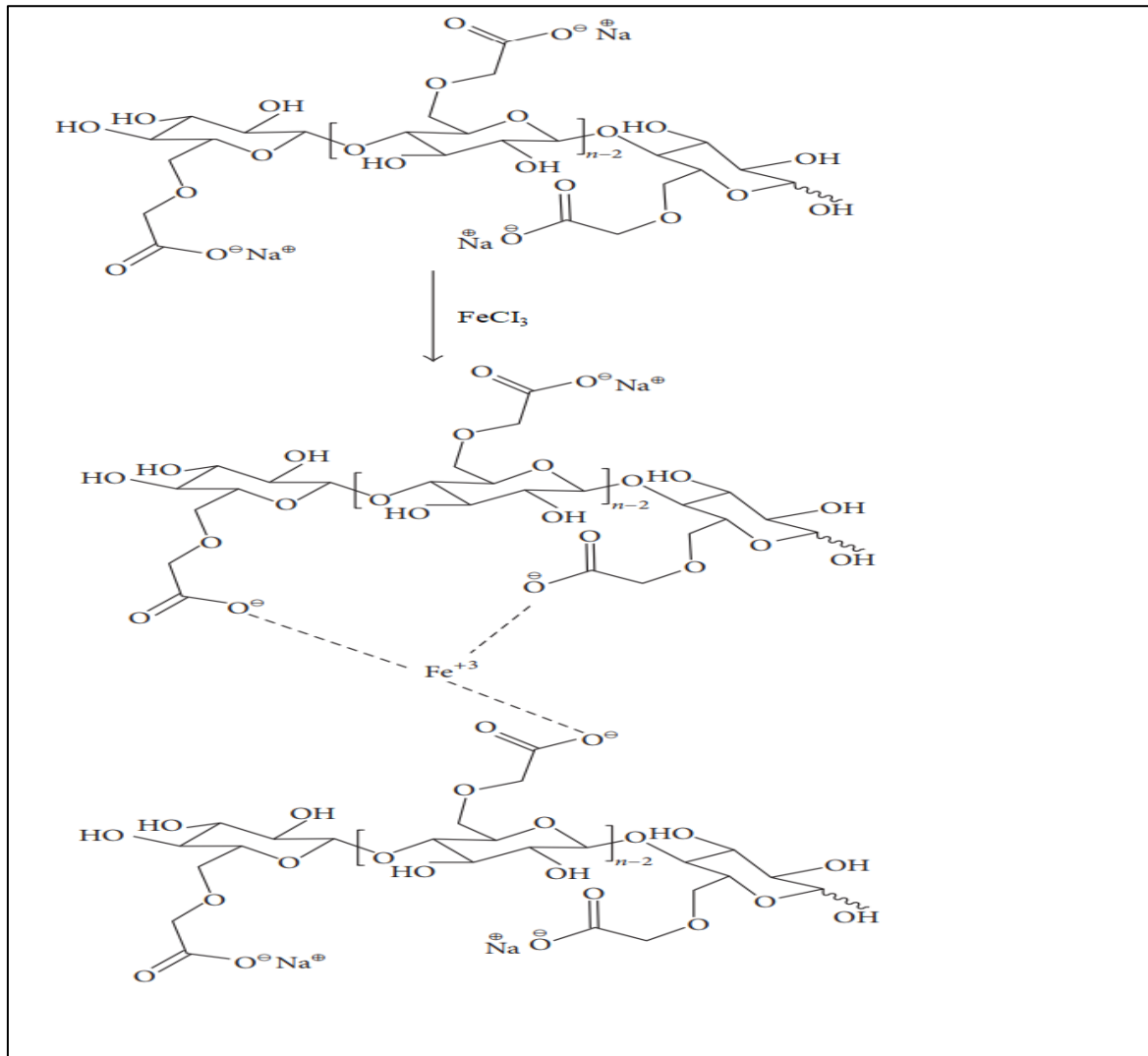
No	Polimer (PVA/NaCMC) (m/m)	İlaç/Polimer Oranı (m/m)	Çapraz Bağlayıcı FeCl ₃	Çapraz Bağlama Süresi (dak)
A1	1/2	1/8	0,3M	30
A2	1/2	1/4	0,3M	30
A3	1/2	1/2	0,3M	30
B1	1/1	1/4	0,3M	30
B2	1/4	1/4	0,3M	30
C1	1/2	1/8	0,3M	45



Şekil 3.1. TF içeren NaCMC/PVA mikrokürelerin hazırlanma basamakları



Şekil 3.2. PVA ve NaCMC karışımında oluşan hidrojen bağ oluşumu



Şekil 3.3. NaCMC ile Fe^{+3} katyonlarının çapraz bağlanma reaksiyonunun gösterimi

3.2.2. TF içeren mikrokürelerden salım çalışmaları

Çizelge3.1’de belirtilen formülasyonlarda hazırlanan mikrokürelerden salınan ilaç miktarını ölçmek için mikroküreler, 37 °C’de ve pH 7,4 koşullarında salım ortamında çalkalamalı su banyosuna yerleştirildi. Birer saat arayla her bir salım ortamından 10 ml örnekler alındı ve yerine aynı miktarda salım ortamı ilave edildi. Tampon çözeltilerden alınan örneklerin içerisindeki ilaç miktarını belirlemek amacıyla, UV-VIS spektrofotometresi ile 272 nm’deki absorbans değerleri okundu. Kalibrasyon eğrisi kullanılarak absorbans değerleri yardımıyla derişimler hesaplandı.

3.2.3. Mikrokürelerin denge su içeriklerinin belirlenmesi

Sabit tartıma gelen 50 mg boş mikrokürelerin oda sıcaklığında 24 saat süre ile 50 ml distile su içerisinde denge su içerikleri belirlendi. Şişme olayının gerçekleştirildiği mikrokürelerden yüzey suyu uzaklaştırılarak tartıldı. Boş mikrokürelerin denge su içerikleri Eşitlik3.1. kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ Denge Su İçeriği (m/m)} = \frac{(W_s - W_k)}{W_k} \times 100 \quad (3.1.)$$

W_s : Şişmiş mikrokürelerin kütlesi

W_k : Kuru mikrokürelerin kütlesi

3.2.4. Tutuklama verimi (TV) ve İlaç Yükleme Kapasitesi

Tutuklama verimi ifadesi hazırlanan mikrokürelere teorik olarak yüklenmesi gereken etken madde miktarının gerçekte ne kadar yüklenildiğinin ölçüsüdür. Hazırlanan mikrokürelerden 0,05 g alınarak çalkamalı su banyosu içerisinde 37°C’de 2 saat süre boyunca 100 mL su ile ekstrakte edildi. Ekstrakt süzöldükten sonra 272 nm’de UV-VIS Spektrofotometre kullanılarak ilaç içeriği tayin edildi. Tutuklama verimi hesaplanırken Eşitlik 3.2 kullanıldı.

$$\%TV = \frac{\text{Deneyisel TF miktarı}}{\text{Teorik TF miktarı}} \times 100 \quad (3.2)$$

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi} = \frac{\text{Deneyisel İlaç Miktarı (mg)}}{\text{Sabit Tartıma Gelen Küre Miktarı (mg)}} \times 100 \quad (3.3)$$

3.2.5. Çapraz bağ yoğunluğu (d_x) hesabı

Çapraz Bağ Yoğunluğu (ρ_x) ve ortalama molekül ağırlığı (M_c) Eşitlik3.4, Eşitlik3.5, Eşitlik3.6, Eşitlik3.7 ve Eşitlik3.8 ile 3 adımda hesaplandı.

1- İlk adımda kürenin yoğunluğu hesaplandı.

$$\rho_2 = \frac{G \cdot \left\{ \frac{P_2 - P_0}{P_1 - P_0} \right\}}{G + P_2 - P_3} \quad (3.4)$$

P_0 = Boş piknometrenin ağırlığı (g)

P_1 = Piknometre+distile H_2O 'un ağırlığı (g)

P_2 = Piknometre+kürenin çözünmediği bir sıvının ağırlığı (g)

P_3 = Piknometre+kürenin çözünmediği bir sıvı+küre (g)

G = Küre ağırlığı (g)

2- İkinci adımda polimerin denge şişme hacmi (V_{egl}) ve Polimerin denge hacmi (V_{2m}) hesaplanarak iki çapraz bağ arasındaki ortalama molekül ağırlığı (M_c) Eşitlik 3.8'de bulundu.

$$V_{egl} = \frac{W_0}{\rho_2} + \frac{W_s - W_0}{\rho_1} \quad (3.5)$$

V_{egl} = Denge şişme hacmi

W_0 = Orjinal küre ağırlığı

W_s = Şişmiş küre ağırlığı

ρ_1 = Distile suyun yoğunluğu

$$V_{2m} = \frac{W_0}{(V_{egl} - \rho_2)} \quad (3.6)$$

$$M_c = \frac{V_1 \cdot \rho_2 \cdot [(V_{2m})^{\frac{1}{3}} - (V_{2m}/2)]}{-[\ln(1 - V_{2m}) + V_{2m} + \chi_{12} \cdot (V_{2m})^2]} \quad (3.7)$$

V_1 = Suyun molar hacmi

ρ_2 = Polimerin yoğunluğu

χ_{12} =Polimer çözücü arası etkileşim parametresi

V_{2m} =Polimerin denge hacmi

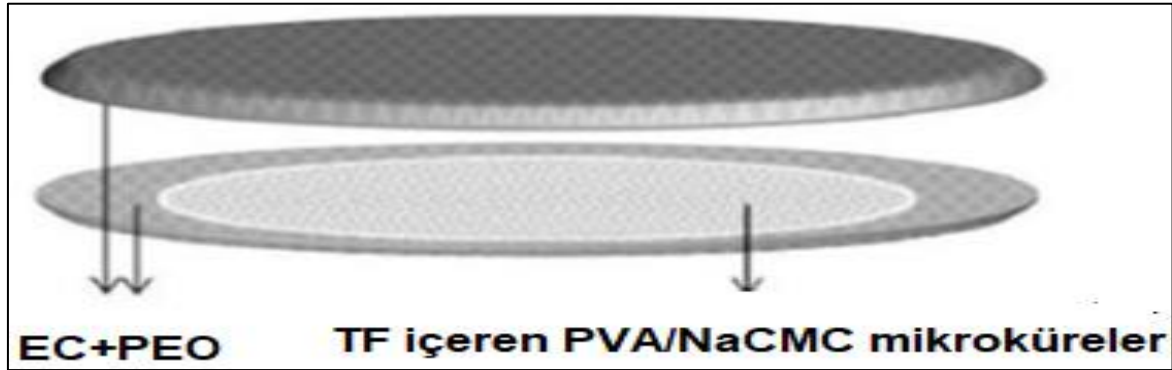
3- Son adımda da çapraz bağ yoğunluğu (ρ_x) hesaplandı.

$$\rho_x = \frac{\rho_z}{M_c} \quad (3.8)$$

ρ_x = Çapraz bağ yoğunluğu

3.2.6. Çapraz bağlanmış mikrokürelerin EC matriks film ile kaplanması

%5 (m/v) EC'un kütlece %20'si oranında PEO asetonda çözülerek çözelti hazırlanır. Hazırlanan çözeltiden 5 ml ve 7 ml alınarak döküm yöntemiyle membranlar hazırlandı. Membranlar 40°C'de jelleşme noktasına gelinceye kadar etüvde bekletildi. Hazırlanan boş ve TF yüklü mikroküreler matriks filmin üzerine yerleştirildi. Üzerine taban kısmına dökülen miktara eşdeğerde hazırlanan çözeltiden döküldü. Tekrar etüve alınarak 40°C jelleşme noktasına kadar bekletildi. Jelleşmesi tamamlanan membranlar üzerine distile su dökülerek döküm kabından çıkartma işlemi yapıldı ve kurutularak salım çalışmalarında kullanıma hazır hale getirildi. Şekil3.3.'de EC ile kaplı mikroküre sisteminin şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 3.4. TF içeren EC matriks membran sistemi

3.2.7. EC kaplı mikrokürelerden salım çalışması

EC filmlerin hazırlanmasında 5 ml ve 7 ml olarak belirlenen miktarlardaki çözeltiler ile döküm yöntemiyle hazırlanan membranlar, cam malzeme içerisindeki eşit hacimdeki salım ortamında su banyosuna konuldu. 50 ml tampon çözeltisi içerisinde yapılan salım çalışmaları 37°C'de ve pH 7,4'te gerçekleştirildi. Bir saat beklendi ve salım ortamlarından 10'ar ml numune çekildi. Çekilen numune salım ortamları yerine 10 ml yeni salım ortamı eklendi.

272 nm dalga boyunda, UV-VIS spektrofotometre ile çekilen numunelerdeki absorbans değerleri belindi. Absorbans değerleri, kalibrasyon eğrisi kullanılarak absorbans değerleri yardımıyla derişimler hesaplandı. Resim 3.1.'de salım çalışmalarının gerçekleştiği ortam gösterilmiştir.



Resim 3.1. Salım düzeneği

4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. TF İçeren Mikrokürelerden Kontrollü Salım Sonuçları

4.1.1. PVA/NaCMC farklı değerlerinde hazırlanan mikrokürelerdeki denge su içeriği değerlerinin sonuçları

Bu çalışmada oluşturulan farklı PVA/NaCMC oranlarındaki mikrokürelerin % denge su içerikleri Çizelge 4.1.'de verilmektedir. Farklı PVA/NaCMC oranlarında oluşturulan mikrokürelerin % denge su içeriği değerleri incelendiği zaman en yüksek yüzde değerine PVA/NaCMC (m/m) oranının 1/2, çapraz bağlanma süresinin 30 dak. olduğu şartlarda ve %5 (m/m) FeCl_3 çapraz bağlayıcı eşliğinde hazırlanan mikrokürelerde ulaşıldığı gözlemlendi. Çalışmada kullanılan PVA/NaCMC oranlarına bakıldığında 1/2 oranın % denge şişme değerinin yüksek olması NaCMC malzemesinin hidrofilik yapısına bağlı olarak açıklanabilir. NaCMC'nin bu özelliği ile mikrokürelerin daha fazla geniş çaplı hale gelebildiği ve ilaç/polimer oranının düşmesi ile % denge şişme değeri artışının gözlemlendiği görüldü.

Literatür araştırmasında incelenmiş olan çalışmalarda PVA'nin NaCMC üzerinde hidrofilitesini artırıcı etkisinin görüldüğünden bahsedilmektedir.

Er ve Kondolot Solak'ın yaptığı çalışmada [6]; NaCMC/PVA IPN mikrokürelerine KT yüklemiş ve GA ile çapraz bağlamışlardır. Bu çalışma esnasında, salım ortamının pH değeri olarak 1,2 - 6,8 - 7,4 belirlemiş, denge su içeriği tayini yapmışlardır. Çalışmaların sonucunda NaCMC miktarının artması ve PVA oranının azalmasının % şişme değerinin artmasına sebep olduğu görülmüştür.

Shin ve arkadaşları yaptığı çalışmada [71], PVA ve NaCMC polimerlerinden fiziksel çapraz bağlanma ve γ -ray ışınli ışınlama ile hidrojel hazırlamışlardır. Işınlamadan bağımsız olarak PVA/NaCMC hidrojellerinin şişme hızını incelemişlerdir. NaCMC içeriğinin PVA/NaCMC polimer karışımı içerisinde artması sonucu şişme hızının artış gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Dilaver ve Yurdakoç [72], hidrojel bazlı karboksimetil selülozun fumarik asit çapraz bağlayıcı kullanarak hazırlanması ve karakterizasyon çalışmalarını yapmışlardır. Elde

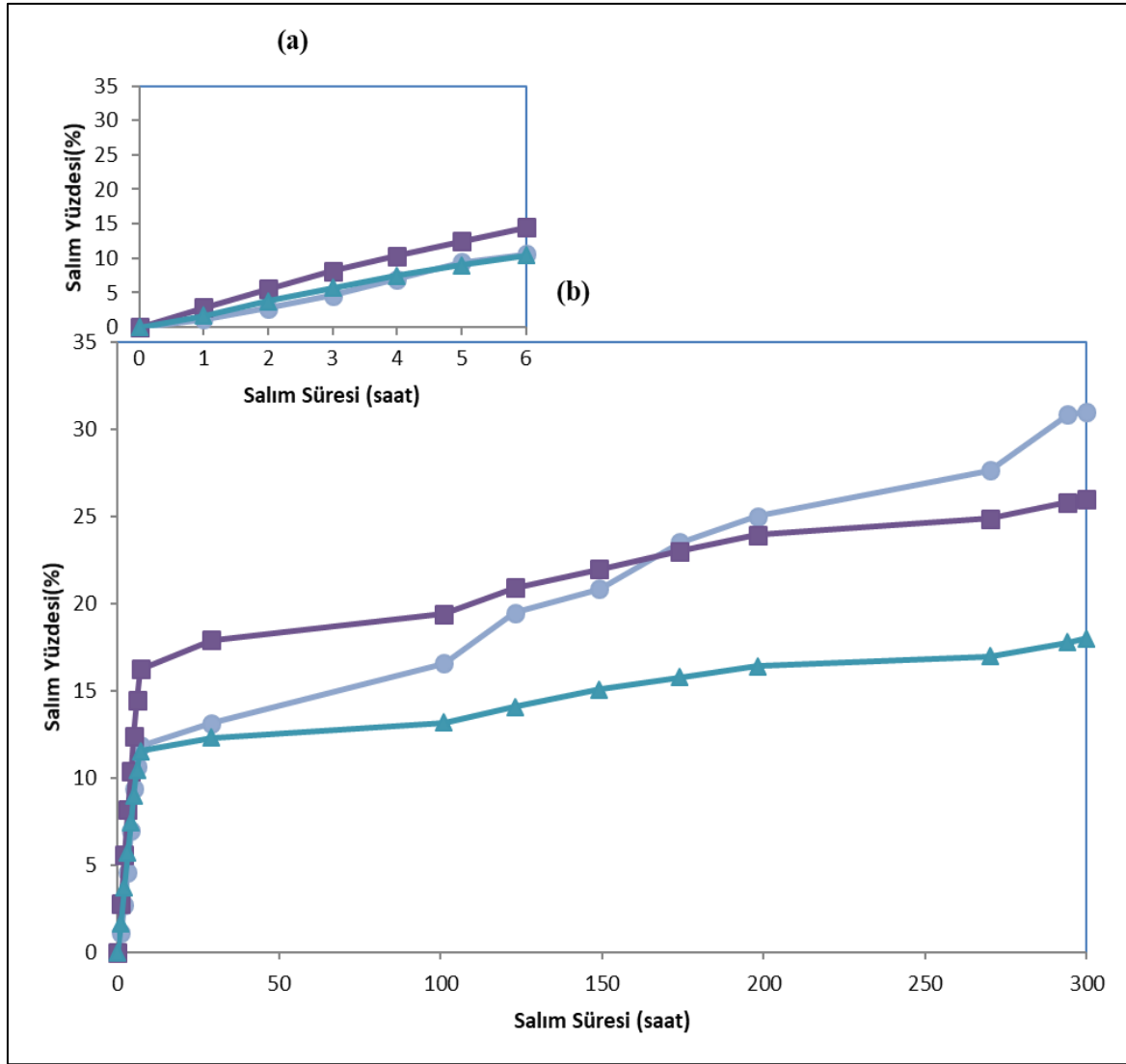
edinilen sonuçlara göre fumarik asit konsantrasyonu arttıkça; CMC ve PVA arasındaki çapraz bağlamanın artmasından dolayı, şişme azaldığını tespit etmişlerdir. Hidrojellerin pH duyarlılıklarını inceledikleri sonuçlara göre hidrojellerin bazik ortamda asidik ortama göre daha çok şişme gerçekleştirdiğini gözlemlemişlerdir.

Çizelge 4.1. Farklı PVA/NaCMC mikrokürelerin % denge su içerikleri

PVA/NaCMC	W_s	W_k	% Denge Su İçeriği
1/1	1,83	0,07	23,63
1/2	6,26	0,09	68,89
1/4	3,59	0,12	28,30

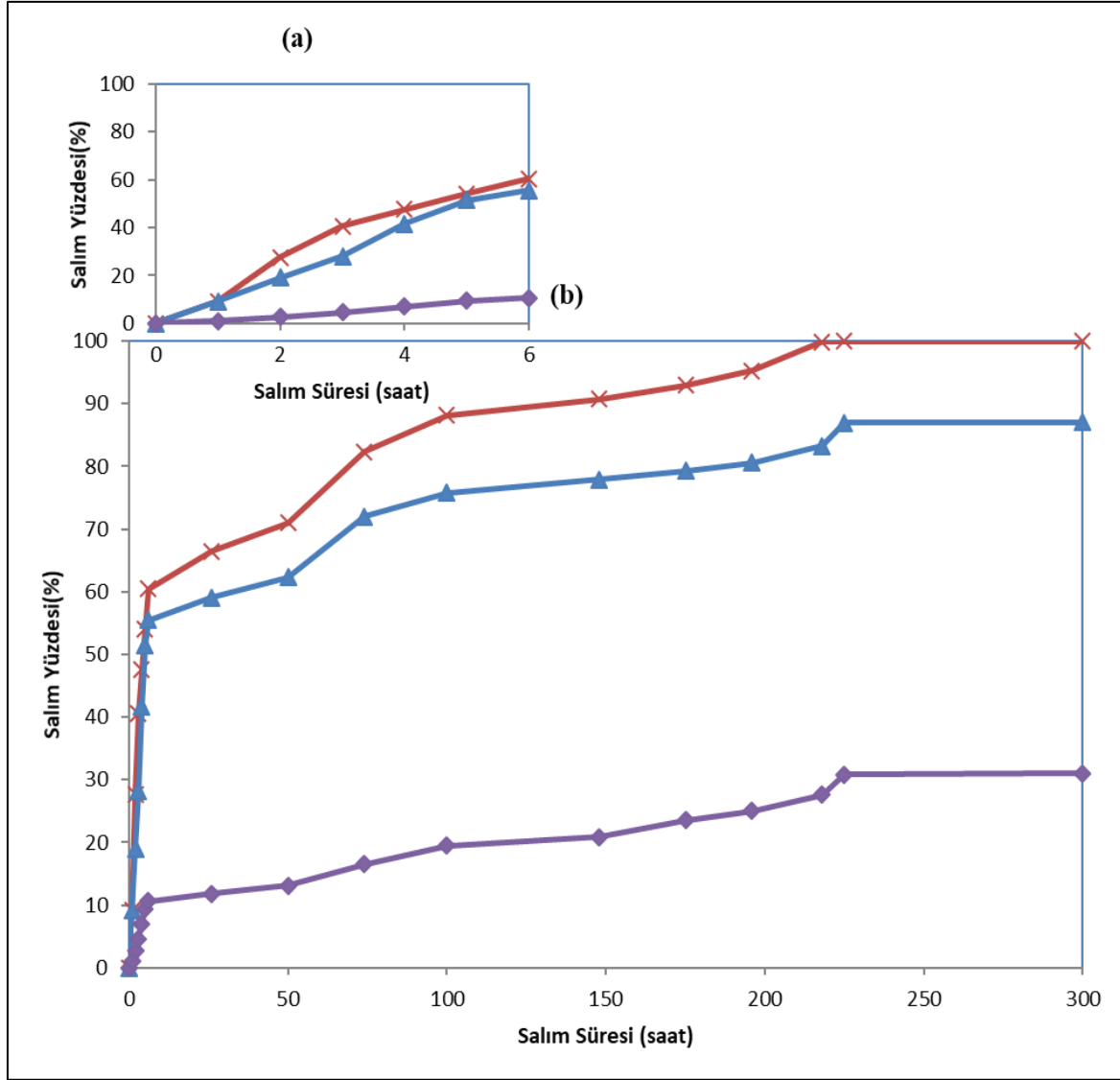
4.1.2. PVA/NaCMC ve ilaç/polimer oranlarının farklı değerlerinin TF salım sonuçları

Kullanılan polimerlerden PVA ve NaCMC oranları değiştirilerek hazırlanan polimer karışımlarına TF yüklenerek oluşturulan mikrokürelerden salım çalışmaları yapılırken kullanılan PVA/NaCMC oranı 1/2, 1/1, 1/4 olarak değiştirilmiş. Bu oranlardaki koşullar olan sırasıyla A2, B1, B2 olarak belirlenirken ilaç/polimer oranı 1/4 olarak sabit tutuldu, %5 (m/m) $FeCl_3$ çapraz bağlayıcı kullanıldı ve ve çapraz bağlanma süresi 30 dak. olarak beklendi. Şekil 4.1.'de A2, B1, B2 koşullarında yapılan salım çalışmalarının değişim grafiği verilmiştir. Bu grafiğe göre yapılan incelemede ilaç/polimer oranının ve çapraz bağlanma süresinin sabit tutulduğu mikrokürelerde PVA/NaCMC oran değişimi PVA miktarının çok olduğu zaman TF salımının fazlalaştığı gözlemlendi. Yapılan paralel çalışmalarda ise A1, A2, A3 koşullarında salım çalışmaları yapılırken ise ilaç/polimer oranı 1/8, 1/4, 1/2 olarak değiştirildi ve Şekil 4.2.'deki grafik elde edildi.



Şekil 4.1. (a)PVA/NaCMC oranının ilk 6 saat süresince TF salım üzerine etkisi (b)PVA/NaCMC oranının ilk 300 saat süresince TF salım üzerine etkisi [(▲) A2, (●) B1, (■) B2]

Şekil 4.2. incelendiğinde A1 koşullarında hazırlanan mikrokürelerden yapılan ilaç salım yüzdesinin daha fazla olduğu gözlemlendi. Gerçekleştirilen ilaç salımını etkileyen diğer bir faktör olan ilaç/polimer oranının 1/8 olarak daha uygun olduğu tespit edildi. En yüksek ilaç salım değerinin hazırlanan A1 şartlarındaki mikrokürelerden 300. saatinde %100'e ulaştığı görüldü.



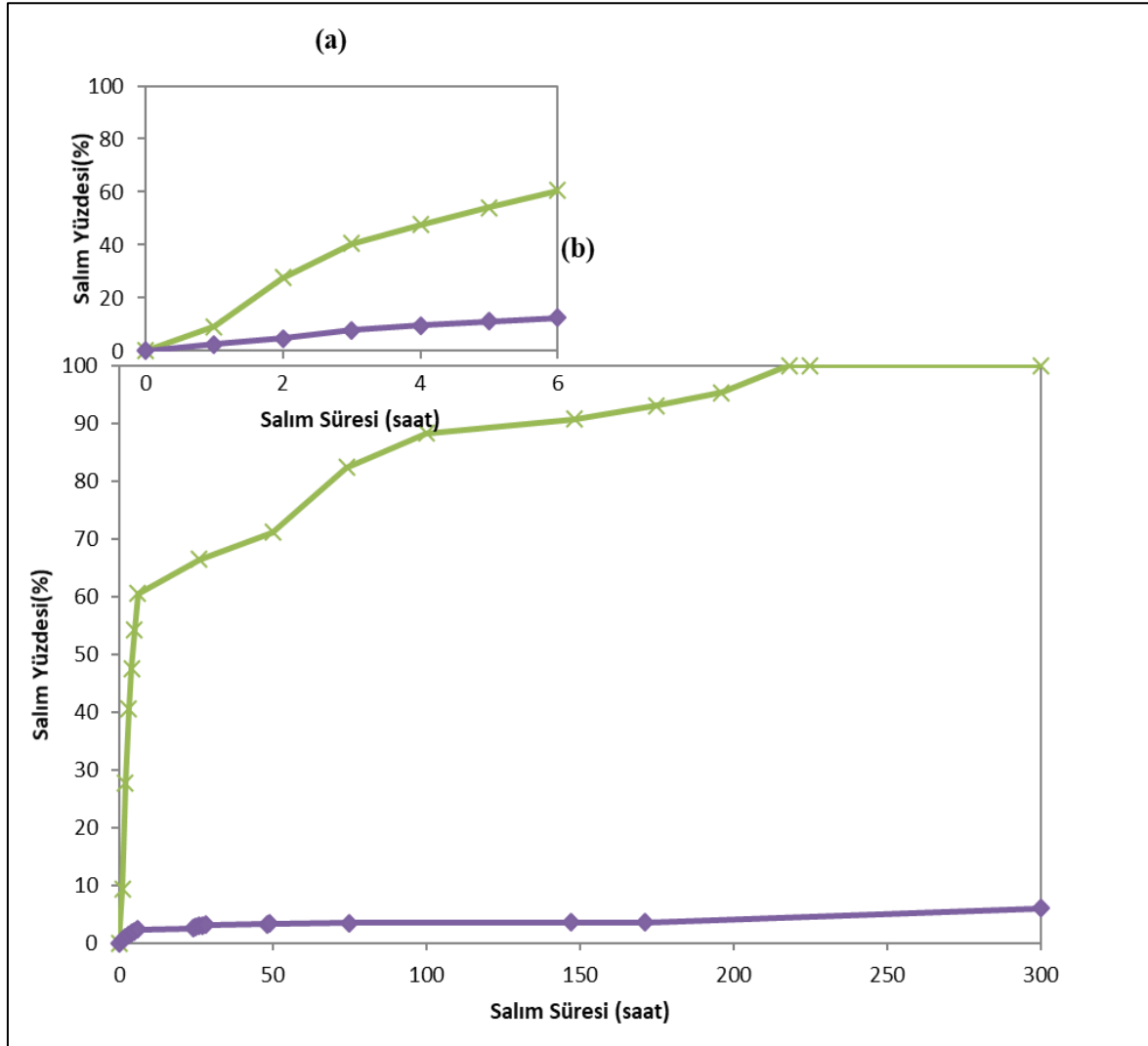
Şekil 4.2. (a) İlaç/polimer oranının ilk 6 saat süresince TF salım üzerine etkisi, (b) İlaç/polimer oranının ilk 300 saat süresince TF salım üzerine etkisi [(x) A1, (▲) A2, (◆)A3]

4.1.3. Çapraz bağlanmadaki sürenin farklı değerlerinin TF salım sonuçları

Çapraz bağlanma süresinin farklı değerlerinin TF salım değerleri üzerine olan etkisini incelemek amacıyla A1, C1 şartlarında mikroküreler hazırlanırken PVA/NaCMC oranı 1/2, ilaç/polimer oranı 1/8 olarak sabit tutuldu, %5 (m/m) FeCl_3 kullanıldı ve çapraz bağlanma süresi sırasıyla 30, 45 dak. olarak değiştirildi. Gerçekleşen salım grafiği Şekil 4.3.'de verildi.

Grafik incelendiğinde çapraz bağlanma süresinin artması sonucu TF salım miktarının azaldığı gözlemlendi. Zaman içerisinde mikrokürelerdeki çapraz bağ yoğunluğu arttıkça ilaç salım işleminin zorlaştığı görüldü. Çapraz bağ yoğunluğunun artmasının aynı zamanda

çözücü difüzyonunun mikroküre içerisine daha az olmasına ve mikrokürelerin şişme kapasitesinin daha düşük olmasına sebep olduğu düşünülmüştür.

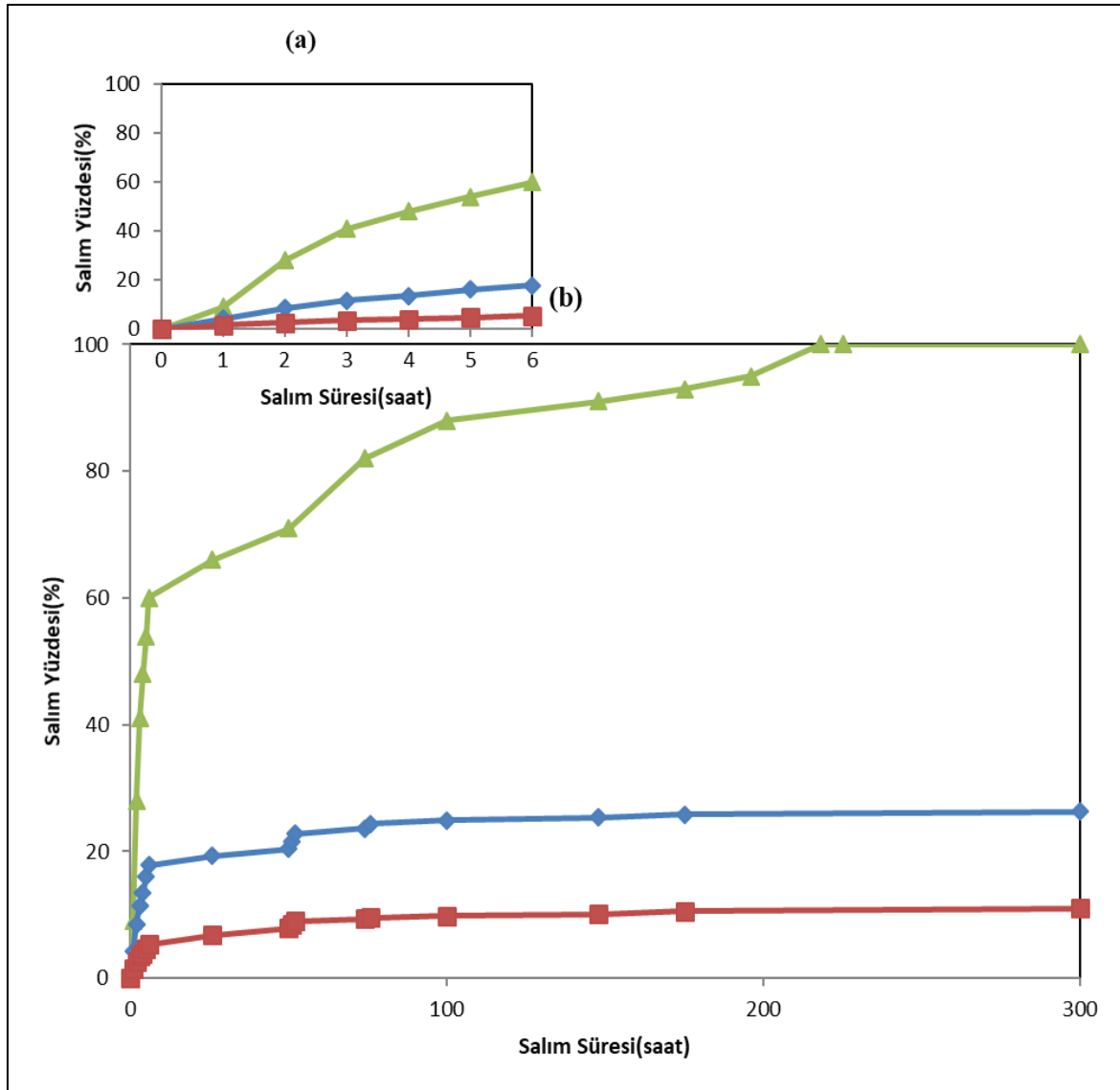


Şekil 4.3. (a) Çapraz bağlanmadaki sürenin ilk 6 saat süresince TF salımı üzerine etkisi, (b) Çapraz bağlanmadaki sürenin ilk 300 saat süresince TF salımı üzerine etkisi [(×) A1, (♦)C1]

4.1.4. EC kaplı mikrokürelerden salım sonuçları

Farklı miktarlardaki EC kaplı filmlerin, mikrokürelerden TF salım değerleri üzerine olan etkisini incelemek amacıyla PVA/NaCMC oranı 1/2, ilaç/polimer oranı 1/8 olarak sabit tutulan mikroküreler EC miktarı için sırasıyla 5ml ve 7ml alınarak matriks filmi ile kaplandı. Gerçekleşen salım grafiği Şekil 4.4.'de verildi.

Grafik incelendiğinde EC film kalınlığı artması sonucu TF salım miktarının azaldığı gözlemlendi.



Şekil 4.4. (a) EC film matriks kaplanma kalınlığının ilk 6 saat süresince TF salımı üzerine etkisi, (b) EC film matriks kaplanma kalınlığının ilk 300 saat süresince TF salımı üzerine etkisi [(▲) EC film kaplamasız, (◆) EC film 5 ml, (■) EC film 7 ml]

4.1.5. Farklı koşullarda hazırlanan mikrokürelerin verim, % ilaç yükleme kapasitesi ve tutuklama verimi sonuçları

Çizelge 4.2.'de TF'nin farklı koşullarda hazırlanmış mikrokürelere yüklenmesi ile yapılan salım çalışmalarında elde edilen verim, % ilaç yükleme kapasitesi ve tutuklama verimi değerleri gösterilmiştir. Kullanılan polimer olan NaCMC'nin yapısının kolay şişme göstermesinin sonucu olarak ilaç tutma kapasitesinin arttığı ve salım tutuklama verimi değerinin yükseldiği görülmüştür.

Çizelge 4.2. Farklı koşullarda hazırlanan mikrokürelerin verim, % ilaç yükleme kapasitesi ve tutuklama verimi sonuçları

No	Polimer (PVA/NaCMC) (m/m)	İlaç/Polimer Oranı (m/m)	Çapraz Bağlayıcı Derişimi FeCl ₃	Çapraz Bağlama Süresi (dak)	Verim (%)	%İlaç Yükleme Kapasitesi	Tutuklama Verimi (%)
A1	1/2	1/8	0,3 M	30	98	0,82	16
A2	1/2	1/4	0,3 M	30	84	11,75	47
A3	1/2	1/2	0,3 M	30	58	9,72	36
B1	1/1	1/4	0,3 M	30	69	0,04	3
B2	1/4	1/4	0,3 M	30	57	0,01	2
C1	1/2	1/8	0,3 M	45	56	0,51	14

4.1.6. Çapraz bağ yoğunluğu (d_x) sonucu

Jameela ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ilaç salımı miktarına çapraz bağ yoğunluğu etkisinin oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. Yapmış oldukları çalışmada progesteron salımı çapraz bağ yoğunluğunun düşük olduğu mikrokürelerden salım %70 iken, çapraz bağ yoğunluğu yüksek seviyede olduğu mikroküreler de sadece %35 oranında olduğunu ortaya koymuştur [73].

5 eşitlik kullanılarak hesaplanan çapraz bağ yoğunluğu(ρ_x) değerleri Çizelge 4.3.'de verilmiştir. Bu değerlere göre çapraz bağ yoğunluğunun artmış olması ile TF salımının azalmasına sebep olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.3. Farklı koşullardaki mikrokürelerdeki Mc ve çapraz bağ yoğunluğu değerleri

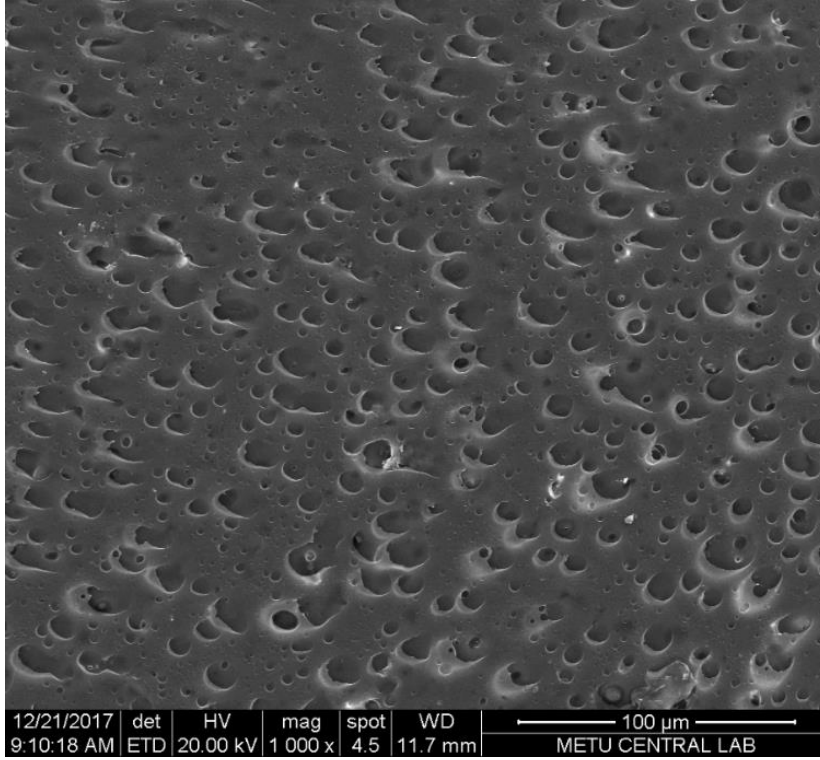
Polimer (PVA/NaCMC) (m/m)	Çapraz Bağlayıcı Derişimi FeCl ₃ (M)	Çapraz Bağlama Süresi (dak)	Mc(gr/mol)	Çapraz bağ yoğunluğu (x10 ⁻³ mol/cm ³)
1/1	0,3	30	119,87	1,15
1/2	0,3	30	266,80	0,52
1/4	0,3	30	217,44	0,63

4.2. Boş ve TF İçeren Mikrokürelerin Taramalı Elektron Mikroskop Görüntüleri

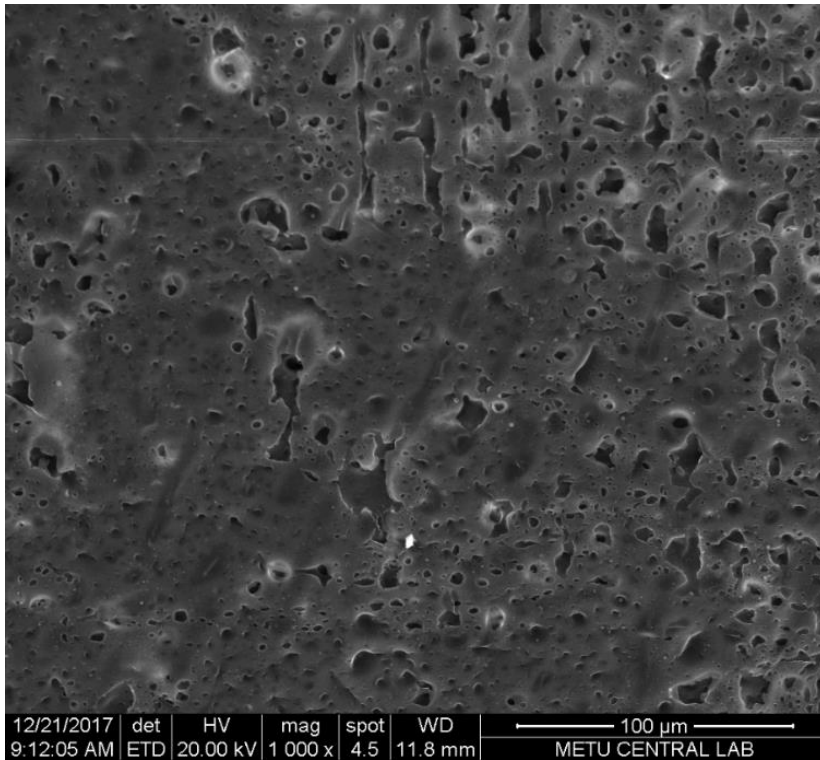
Boş ve A1 koşullarında TF içeren mikrokürelerin, büyüklük ve yüzey özelliklerinin tespiti için taramalı elektron mikroskobu incelemeleri yapıldı ve bu incelemeler 1000 büyütmede, 20 kV voltaj şartlarında gerçekleştirildi.

Resim 4.1.'de hazırlanan boş mikrokürelerin EC kaplı membranlardaki ve Resim 4.2.'de A1 formülasyonlu mikrokürelerin EC kaplı membranlardaki 1000 büyütmeli SEM görüntüsü verildi.

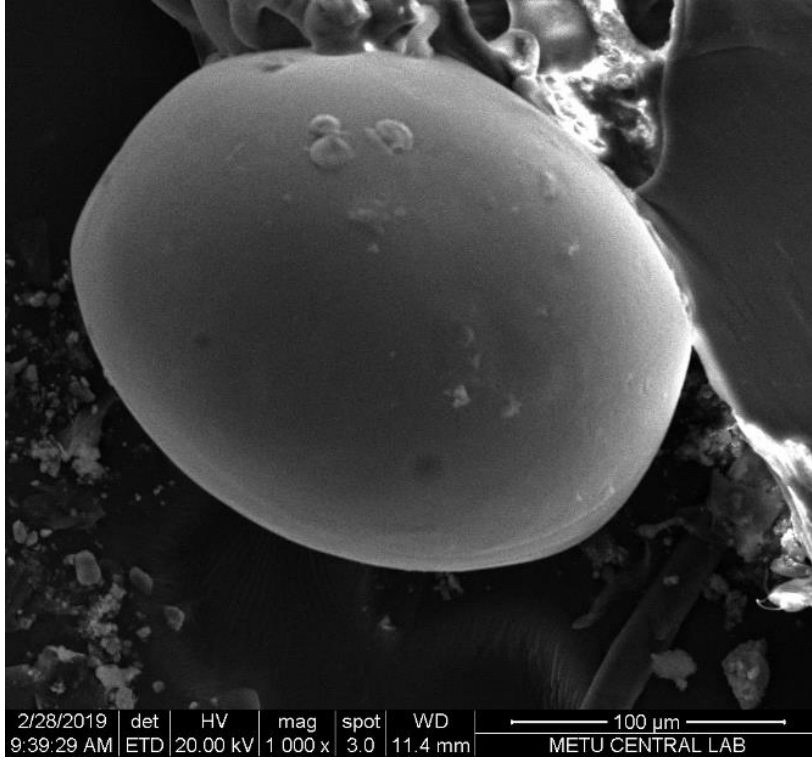
PVA/NaCMC oranın 1/2 olarak hazırlanan boş mikrokürelere ait SEM incelemelerine ait elektron mikrogram resimleri Resim4.3.'de verilmiştir.



Resim 4.1. Boş mikrokürelerin EC kaplı membranlardaki 1000 büyütmeli SEM görüntüsü



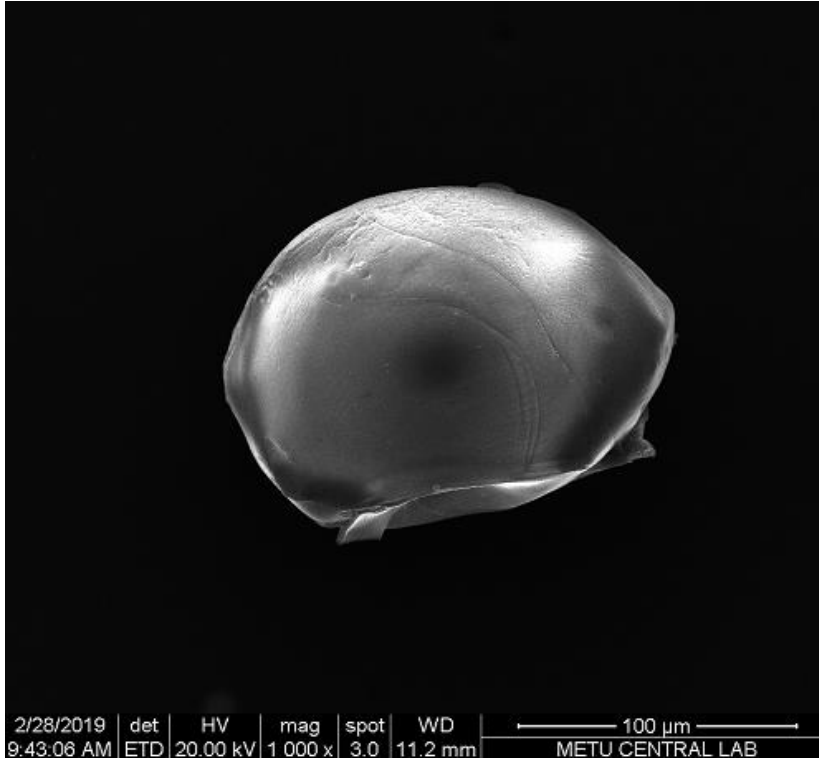
Resim 4.2. A1 formülasyonlu mikrokürelerin EC kaplı membranlardaki 1000 büyütmeli SEM görüntüsü



Resim 4.3. PVA/NaCMC oranının 1/2 olarak hazırlanan boş mikrokürelere ait SEM görüntüsü

A1 formülasyonlu mikrokürelere ait elektron mikroskop görüntüsü

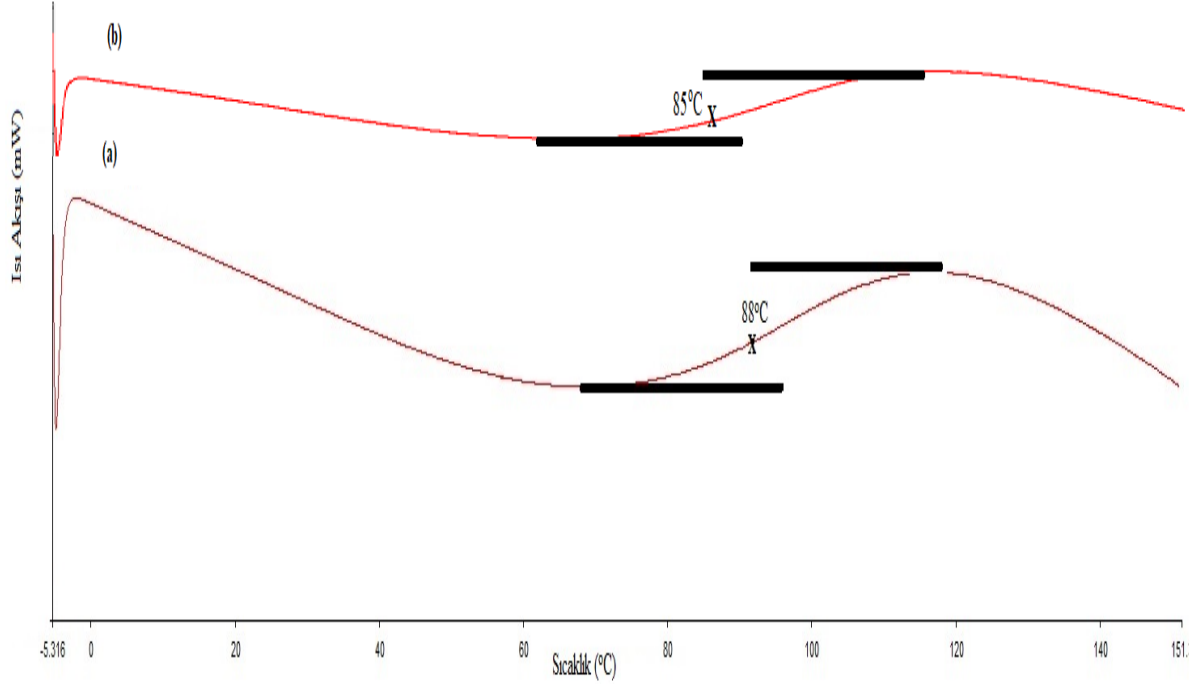
Resim 4.4.'de verilmiştir.



Resim 4.4. A1 formülasyonlu mikrokürelere ait SEM görüntüsü

4.3. Boş ve TF İçeren Mikrokürelerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Görüntüleri

Şekil 4.5.'te A1 formülasyonlu hazırlanan mikroküre ve PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş kürelerin DSC diyagramları verilmiştir.

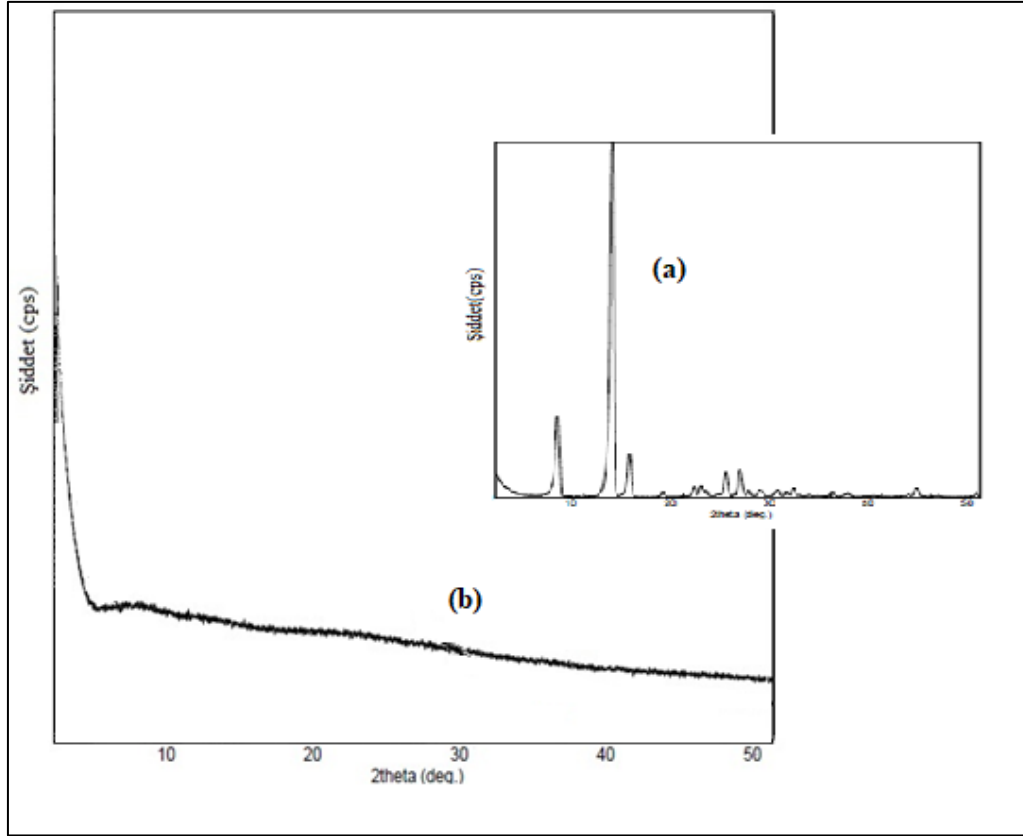


Şekil 4.5. (a) A1 formülasyonlu hazırlanan mikroküre, (b) PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş kürelerin DSC diyagramları

A1 formülasyonlu mikrokürelerin Tg değeri 88°C ve boş mikrokürelerin Tg değeri 85°C olarak tespit edilmiştir. Tg değerindeki artış ilacın mikroküreler içinde dağıldığını göstermektedir.

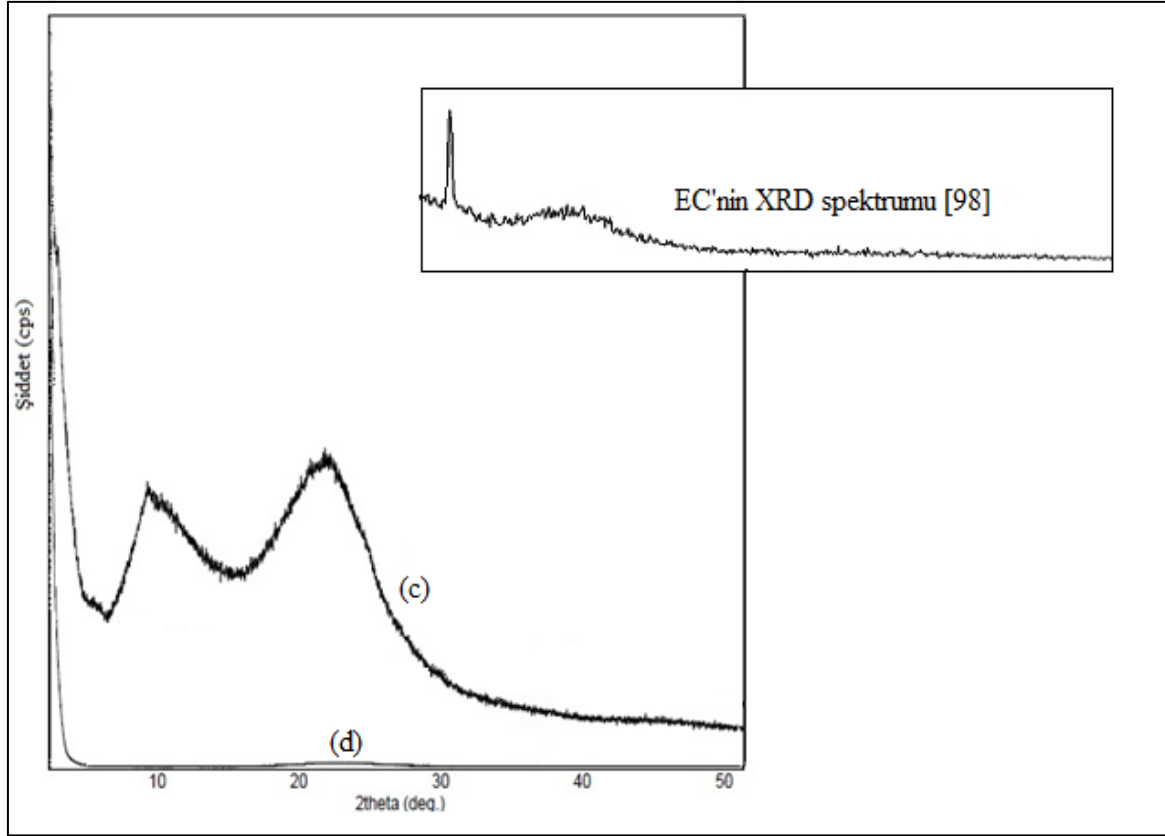
4.4. Boş ve TF İçeren Mikrokürelerin X- Işını Kırınımı Eğrileri

Şekil 4.6.'te (a) TF'in ve (b) A1 formülasyonlu mikrokürelerin XRD spektrumları gösterilmiştir. Şekil 4.7.'de ise (c) EC film kaplı membrana gömülmüş PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş kürelerin, (d) EC film kaplı membrana gömülmüş A1 formülasyonlu mikrokürelerin XRD spektrumları verildi.



Şekil 4.6. (a) TF'in (b) Al formülasyonlu mikrokürelerin XRD eğrisi

A1 koşullarında hazırlanan TF içeren mikrokürelerde TF karakteristik pikinin bulunmadığı görüldü. Bu durumun TF'nin mikrokürelerde homojen dağılımından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.7. (c) Membran film kaplı PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş kürelerin, (d) Membran film kaplı A1 formülasyonlu mikrokürelerin XRD eğrileri

1/2 PVA/NaCMC oranına sahip boş küre içeren EC kaplı filmlerin XRD spektrumunda EC' a ait iki karakteristik pik görülmektedir.

4.5. NaCMC, PVA, Boş Mikroküreler ve Membrana Gömülmüş Boş Mikrokürelerin FTIR Spektrumu

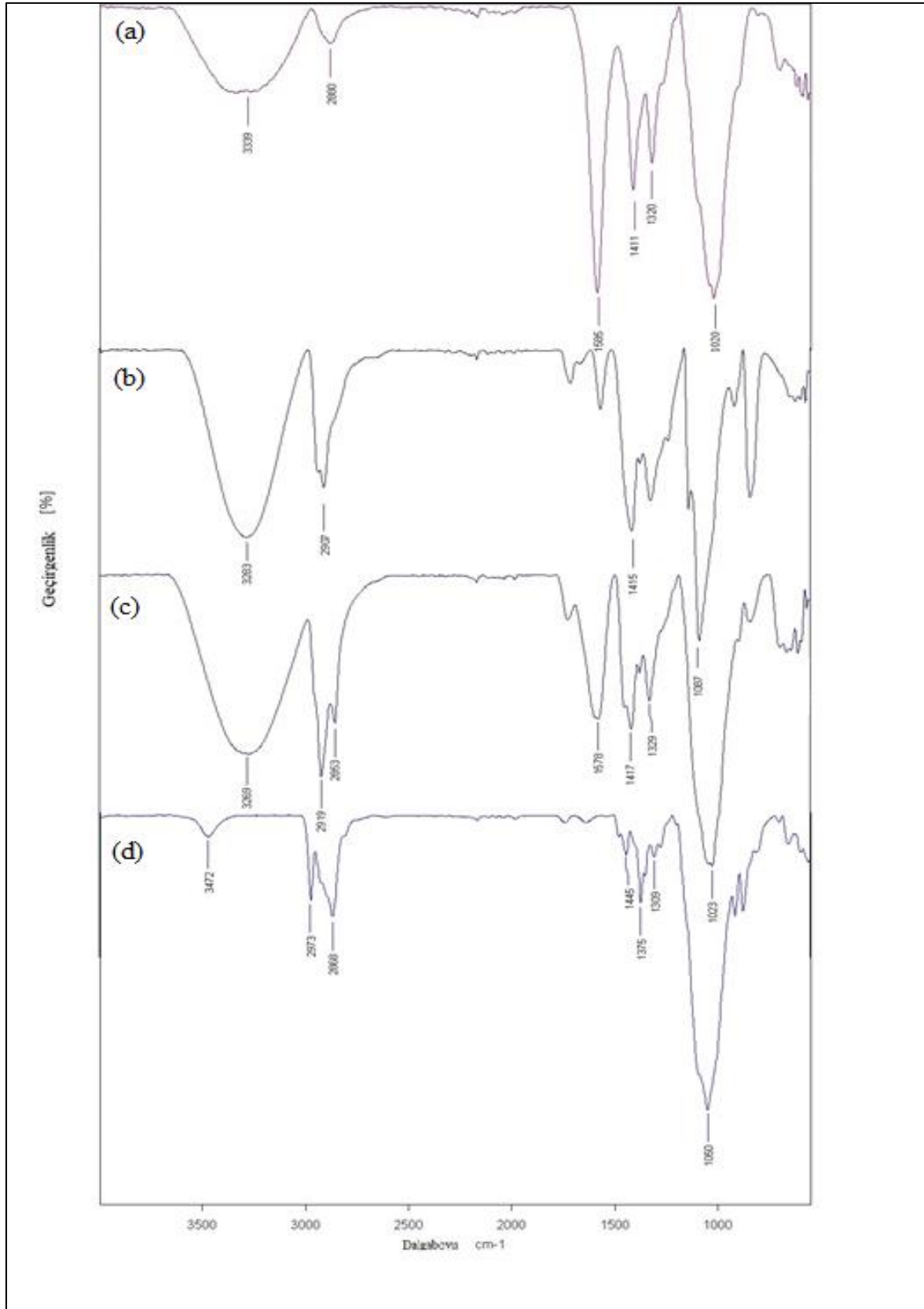
NaCMC, PVA, PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş mikroküreler ve EC film kaplı membrana gömülmüş PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş mikrokürelerin FTIR spektrumları Şekil 4.8.'da verildi.

Polimer olarak kullanılan NaCMC'ye ait FTIR spektrumundaki 1020cm^{-1} 'deki gerilme bandının C-O bandı, 1585cm^{-1} ile 1320cm^{-1} aralığında ise asimetric ve simetric COO-grubuna ait gerilmeleri, 2880cm^{-1} 'de alifatik C-H bandı ve $3500\text{-}3000\text{cm}^{-1}$ bandında ise oluşan geniş aralığa sahip pikin 3339cm^{-1} değerinin O-H grubuna ait gerilme bantları olduğu düşünüldü.

Şekil 4.8.'daki PVA spektrumunda 1087cm^{-1} 'de keskin bandın asetil ($>\text{C}=\text{O}$) grubuna ait C-O-C gerilme bandına, 2907cm^{-1} 'de gözlemlenen pikin ise C-H gerilme bantlarındaki gerilmelerin olduğu düşünüldü. 3500cm^{-1} - 3000cm^{-1} bandında oluşan geniş aralığa sahip pikin 3283cm^{-1} değerinin ise O-H grubuna ait gerilme bantları olduğu düşünüldü.

Polimer oranı olarak 1/2 olan PVA/NaCMC'den oluşturulan boş mikrokürelerin FTIR spekturumu Şekil 4.8.'dan bakılarak incelendiğinde NaCMC ve PVA 'da 1020cm^{-1} ve 1087cm^{-1} 'de görülen piklerinin ait olduğu C-O gerilmelerinin boş mikroküreler için 1023cm^{-1} gözlemlendi. Polimer karışımında NaCMC varlığının daha fazla olmasında kaynaklı olarak NaCMC'de görülen gerilmeye yakın olduğu düşünüldü. COO^- grubuna ait gerilmelerin 1578cm^{-1} - 1329cm^{-1} aralığında oluşan gerilme bantları ile görüldü. 2919cm^{-1} ve 2853cm^{-1} de oluşan gerilmelerin blend oluşumunun gerçekleştiğini göstermektedir. O-H grubuna ait gerilme ise 3269cm^{-1} bandında görüldü.

Şekil 4.8.'daki EC film kaplı membrana gömülmüş boş mikrokürelerin spektrumlarına bakıldığında C-O gerilme bandının 1050cm^{-1} 'de görülerek bir kısım kayma gösterdiği belirlendi. 1741cm^{-1} ile 1309cm^{-1} aralığında COO^- grubuna ait gerilme bantları olduğu düşünüldü. 2973cm^{-1} ve 2868cm^{-1} bandında görülen blend oluşumunda gerilme şiddetinin azaldığı görüldü. O-H grubundaki gerilme bandının 3472cm^{-1} 'de görüldü ve gerilme şiddetinde azalma gözlemlendi.



Şekil 4.8. (a) NaCMC, (b) PVA, (c) PVA/NaCMC oranı 1/2 olan boş mikroküreler (d) EC film kaplı membrana gömülmüş boş mikrokürelerin FTIR spektrumu

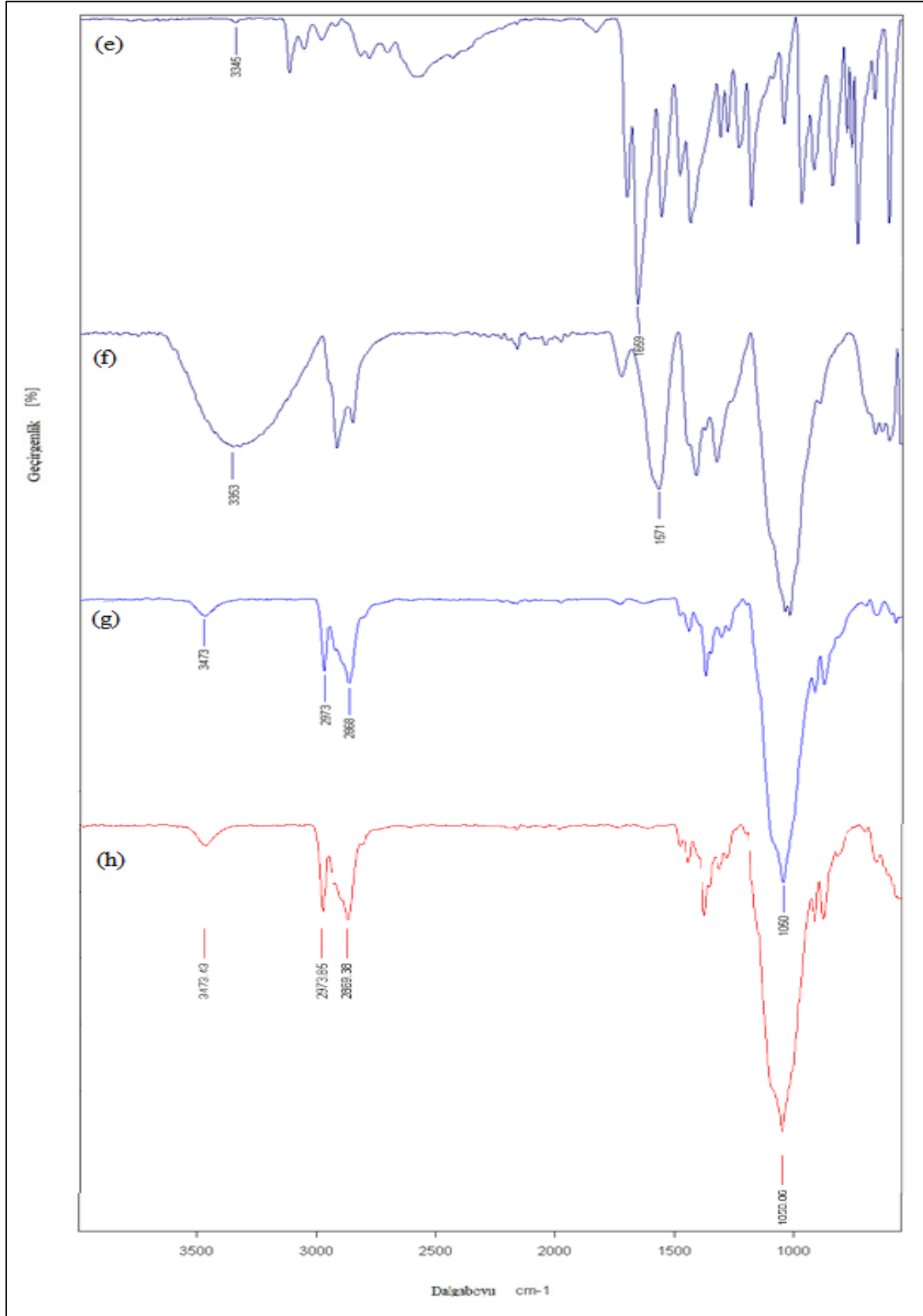
4.6. TF, TF İçeren Mikrokürelerin, Membrana Gömülmüş TF içeren Mikrokürelerin FTIR Spektrumu

TF, A1 koşullarında hazırlanan TF içeren mikrokürelerin, EC film kaplı membrana gömülmüş A1 koşullarında hazırlanan mikrokürelerin NaCMC FTIR spektrumları Şekil 4.9.'de verildi.

Şekil 4.9.'de TF'ne ait FTIR spektrumda (a) 3345cm^{-1} gözlenen bandın N-H grubuna, 1659cm^{-1} 'de gözlenen pikin ise C=O grubuna ait olduğu düşünülmektedir. A1 formülasyonlu mikrokürenin FTIR spekturumunda (b) 3353cm^{-1} 'de gözlenen geniş bandın polimerlerden kaynaklanan –OH gruplarına ait olduğu, 1571cm^{-1} 'de ortaya çıkan pikin ise TF'nin yapısında bulunan C=O grubuna ait olduğu düşünülmektedir. Bu pik ilacın yapıya girdiğini göstermektedir.

EC'a ait FTIR sspektrumunda (c) 3473cm^{-1} 'de gözlenen pik –OH grubuna, 2973cm^{-1} ve 2869cm^{-1} 'de gözlenen piklerin alifatik –CH grubuna ait olduğu düşünülmektedir. 1050cm^{-1} 'de C-O-C grubunun gerilme piki görülmüştür.

EC ile kaplanmış mikrokürelerin FTIR spektrumunda ise 1043cm^{-1} C-O-C grubuna ait pik gözlenmiştir. 3353cm^{-1} 'de gözlenen geniş bandın ise –OH gruplarına ait olduğu düşünülmektedir. 2920cm^{-1} ve 2853cm^{-1} 'deki pikler ise –CH gerilme bantlarına ait piklerdir.



Şekil 4.9. (e) TF, (f) A1 koşullarında hazırlanan TF içeren mikrokürelerin, (g) EC film kaplı membrana gömülmüş A1 koşullarında hazırlanan mikrokürelerin, (h) EC FTIR spektrumu

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

TF içeren PVA/NaCMC mikrokürelerden ve EC ile kaplı mikrokürelerden TF salım çalışmalarında;

- TF içeren mikrokürelerden PVA/NaCMC farklı oranlarında TF'in salımının incelendiği çalışmada; % denge su içeriği değerlerinde en yüksek değer olarak PVA/NaCMC oranının 1/2 olduğu mikrokürelerde %68,89 değeri gözlenmiştir.
- Mikrokürelerin içeriğindeki PVA oranı arttıkça TF salımının arttığı belirlenmiştir.
- İlaç/polimer oranının sabit tutularak yapılmış salım çalışmalarında en iyi PVA/NaCMC oranı olarak 1/2 olarak tespit edilmiştir.
- PVA/NaCMC oranının 1/2 olarak sabit tutularak yapılan mikrokürelerden ilaç salım çalışmalarında i/p oranının azalmasıyla ilaç salımının arttığı gözlemlenmiştir. Ve sabit orandaki PVA/NaCMC ile oluşturulan mikroküreler için en uygun i/p (m/m) oranı 1/8 olarak belirlenmiştir.
- PVA/NaCMC oranının 1/2 ve ilaç/polimer oranı 1/8 olarak oluşturulan mikrokürelerden TF salım çalışmalarında çapraz bağlayıcı olarak kullanılan 0,3M FeCl₃'ün çapraz bağlanma süresi olarak 30 ve 45 dakika çalışmıştır. Çalışılan bu sürelerde çapraz bağlanma süresi arttıkça TF salım miktarının azaldığı görülmüştür.
- Yapılan pH:7,4'teki ve çapraz bağlayıcı olarak 0,3M FeCl₃'ün kullanıldığı çalışmalarda; PVA/NaCMC oranı 1/2, ilaç/polimer oranı 1/8, çapraz bağlanma süresi 30 dakika olarak belirlendi. Bu koşullarda yapılan çalışmalar, 300 saat süresince kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmiş ve %98 verim elde edilmiştir.
- Cilt yoluyla ilaç uygulamaları için, en uygun salım koşulu olarak belirlenen A1 koşulundaki mikroküreler EC matriks film kaplanarak hazırlanmış ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.
- Karakterizasyon çalışmalarında TF'in mikroküreler içerisinde homojen olarak dağıldığı gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Konak, A. ve Aktar, O. (2009). Medikal antropoloji çerçevesinde Tunceli / Ovacık'ta geleneksel sağaltma yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 35-2, 156-187.
2. Pizzichini, E., Pizzichini, M.M.M. and Hargrave F.E. (1998). Induced sputum in the management of asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 19, 581-592.
3. Kırıcı Berber, N. ve Kılıç, T. (2017). Astım -KOAH Overlap Sendromu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(4), 468-482.
4. Mauad, T. and Dolhnikoff, M. (2008). Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 14, 31-38.
5. Milgrom, H. and Bender, B. (1993). Current issues in the use of theophylline. *American Review of Respiratory Disease*. 147, 33-39.
6. Er, A. (2014). *Ketorolak trometminin karboksimetil selüloz/poli(vinil alkol) mikrokürelerden kontrollü salımı*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 3-28.
7. Lee, P. I. (1985). Kinetics of drug release from hydrogel matrices. *Journal of Controlled Release*, 2, 277-288.
8. Kao, C.C., Chen, S.C. and Sheu, S.T. (1997). Lagtime method to delay drug release to various sites in the gastrointestinal tract. *Journal of Controlled Release*, 4, 263-270.
9. Miyazaki, S., Nakayama, A., Oda, M., Takada, M. and Attwood, D. (1995). Drug release from oral mucosal adhesive tablets of chitosan and sodium alginate. *International journal of pharmaceutics*, 118, 257-263.
10. Gözütok, E. (2016). *Kontrollü salım sistemleri*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1-46.
11. Arslan, S. ve Erbaş, M. (2014). Selüloz ve selüloz türevi diyet liflerin özellikleri ve fırın ürünlerinde kullanım imkanları. *The Journal of Food*, 34(9), 243-250.
12. Bashir, S., Teo, Y.Y., Ramesh S. and Ramesh, K. (2016). Synthesis, characterization, properties of N-succinyl chitosan-g-poly (methacrylic acid) hydrogels and *in vitro* release of theophylline. *Polymer*, 92, 36-49.
13. Pongpaibul, Y., Marukama K. and Iwatsuru, M. (1988). Formation and in-vitro evaluation of theophylline-loaded poly(methyl methacrylate) microspheres. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40(8), 530-533.
14. Bayraktar, O., Malay, Ö., Özgür, Y. and Batıgün, A. (2005). Silk fibroin as a novel coating material for controlled release of theophylline. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60(3), 373-381.

15. Shukla, A. J. and Price, J.C. (1991). Effect of drug loading and molecular weight of cellulose acetate propionate on the release characteristics of theophylline microspheres. *Pharmaceutical Research*, 8(11), 1396-1400.
16. Rokhade, A. P., Shelke, M. B., Patil, S. A. and Aminabhavi, T. M. (2007) Novel interpenetrating polymer network microspheres of chitosan and methylcellulose for controlled release of theophylline. *Carbohydrate Polymers*, 69(4), 678-687.
17. Sullad, A. G., Manjeshwar, L. S. and Aminabhavi, T. M. (2009). Controlled release of theophylline from interpenetrating blend microspheres of poly(vinyl alcohol) and methyl cellulose. *Journal of Applied Polymer Science*, 116(2), 1226-1235.
18. Kim, S. Y., Lee and Y. M. (1999). Drug release behavior of electrical responsive poly(vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) IPN hydrogels under an electric stimulus, *Journal of Applied Polymer Science*, 74, 1752-1761.
19. Kweon, D. K. and Kang, D. W. (1999). Drug release behavior of chitosan-g-poly(vinyl alcohol) copolymer matrix, *Journal of Applied Polymer Science*, 74, 458-464.
20. Mantripragada, S. (2001). Depofoam technology for sustained release injectable drug delivery, *Drug Delivery and System Science*, 1, 13-16.
21. Graham, N.B. (1992). *Polyethylene glycol chemistry. Biotechnical and biomedical application*, New York, PLENUM Press, 1-13.
22. Bulut, E. (2011). *Donepezil hidroklorür'ün sodyum aljinat, sodyum aljinat/sodyum karboksimetil selüloz ve sodyum aljinat/sodyum karboksimetil selüloz/poli(vinil alkol)-aşı-akrilamid mikrokürelerden salımı*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 5-55.
23. Bruck S.D. (1983). *Pharmacological basis of controlled drug delivery, Controlled Drug Delivery, Basic Concepts*, Florida, CRC Press, 1, 1-15.
24. Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B. ve Peppas, N. A. (1989). *Kontrollü ilaç serbestleştirme sistemler*, İstanbul, Tekno Grafik ve Ada Ofset, Bölüm 1,20.
25. Uyanık, S. (2014). *Biyolojik uyumlu polimer matrix membran sistemlerden ilaç salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 7-67.
26. Kurşun, F. (2008). *Sodyum aljinat üzerine itakonik asit aşılama ve aşı kopolimerlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılması*, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale, 3-30.
27. Dursun, O. (2005). *İndometasinin, gluteraldehit ile çapraz bağlanmış aljinat ve poli(vinil alkol)/ sodyum aljinat mikrokürelerden kontrollü salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 3-52.
28. Danckwets, M. and Fassihi, A. (1991). Implantable controlled release drug delivery system: A review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17, 1465-1502.
29. Gürsoy, A. Z. (2002). *Kontrollü Salımın Farmakokinetik Özellikleri, Kontrollü Salım Sistemleri*, İstanbul, Kontrollü Salım Derneği Yayınları, 7-20.

30. Kabaş, Z. (2006). *İndometasinin Kalsiyum Klorür İle Çapraz Bağlanmış Sodyum Aljinat Ve Poli(Vinil Alkol) / Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Kontrollü Salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 4-47.
31. Bertling, J., Blömer, J., and Kümmel, R. (2004). Hollow Microspheres Review, *Chemical Engineering Technology*, 27, 829-837.
32. Wang, A., Lu, Y. and Sun R. (2007). Recent Progress on the fabrication of hollow microspheres. *Material Science and Engineering A*, 460-461, 1-6.
33. Kaş, H. S. (2002). *İlaç taşıyıcı partiküler sistemler, Kontrollü Salım Sistemleri*, İstanbul, Kontrollü Salım Derneği Yayınları, 65-102.
34. Edlund, U. and Albertson, A. C. (2002). Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery, *Advances in Polymeric Science*, 157, 67-112.
35. Anselmo, A. C. and Mitragotri, S. (2014). An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 190, 15-28,
36. Chowdary, K. P. R. and Ramesh, K. V. R. N. S. (1995). Controlled nifedipine release from microcapsules of its dispersions in PVP-MMC and HPC-MMC, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21, 1183-1192.
37. Tüylek, Z. (2017). İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim, *Bozok Tıp Dergisi*, 7, 89-98.
38. Taşkın, M. (2013). *Nano-SiO₂ ile modifiye edilmiş selüloz asetat membranlardan teofilin aktarımı*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 5-65.
39. Crotts, G. and Park, T. G. (1998). Protein delivery from poly(lactid-co-glycolic acid) biodegradable microspheres: release kinetics and stability issues. *Journal of Microencapsulation*, 15, 699-713.
40. Johansen, P., Men, Y., Mekle, H. P. and Gander B. (2000). Revisiting PLA/PLGA microspheres: an analysis of their potential in paranteral vaccination. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 129-146.
41. Shahj, S. S., Cha, Y. and Pitt, C. G. (1992). Poly(lactid-co-glycolic acid): diffusion or degradation controlled drug delivery?, *Journal of Controlled Release*, 18, 261-270.
42. Vert, M., Schwach, G., Engel, R. and Coudane, J. (1998). Something new in field of PLA/PLGA bioresorbable polymers?, *Journal of Controlled Release*, 53, 85-92.
43. Witschi, C. and Doelker, E. (1998). Influence of the microencapsulation method and peptid loading on poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) degradation during in vitro testing. *Journal of Controlled Release*, 51, 327-341.
44. MEGEP (Meslekî Eğitim Ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi), (2008). Kimya Teknolojisi Polimer Eldesi, Ankara.

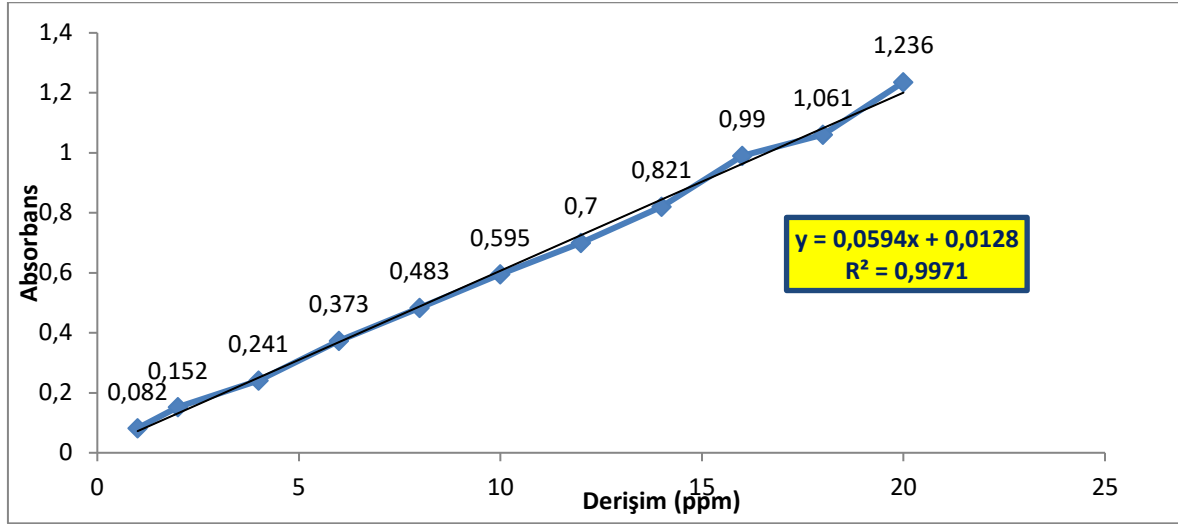
45. Yıldırım, H. Y. (2000). *Vinyl Acetate Emulsion Polymerization and Copolymerization with Acrylic Monomers*, Florida, CRC press, 336.
46. Lovell, P. A. and El-Aasser, M.S. (1997). *Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers*, Manchester, John Wiley&Sons Ltd, 1-45.
47. Tuncay, M., Çalış, S., Kaş, H. S., Ercan, M. T., Peksoy, I. and Hıncal, A. A. (2000). In vitro and in vivo evaluation of diclofenac sodium loaded albümin microspheres. *Journal of Microencapsul*, 17, 145-155.
48. Alagusundaram, M., Madhu, S. C., Umashankari, K., Badarinath, A. V., Lavanya, C. and Ramkanth, S. (2009). Microspheres as a novel drug delivery system A review, *International Journal of Pharmaceutics*, 1, 526-534.
49. Şimşek, Ş. (2007). *Büyüme hormonu (somatotropin) içeren biyolojik olarak parçalanabilen mikrokürelerin hazırlanması*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 25-48.
50. Mradul, R. G., Rahul, K., Sudeesh, M. S. and Umes, K. P. (2010). An applauded novel drug delivery system for arthritis using nsoids by microencapsulation technique, *Der Pharmacia Lettre*, 2, 335-354.
51. Günay, F. (2010). *Emülsiyonlaşma – iyonotropik jelleşme tekniğiyle etodolak yüklü aljinat mikrokürelerinin hazırlanması*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2-47.
52. Burgerss, D. J. and Hickey, A. J. (2002). *Microspheres techonology and applications*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick, J., Boylan, J.C., MARCEL DEKKER Inc., Newyork.
53. Sinha, V. R., Singla, A. K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K. and Dhawan, S. (2004). Chitosan microspheres as a potential carrier for drug, *International Journal of Pharmaceutics*, 274, 1-33.
54. John, P. M. and Becker, C. H. (1968). Surfactant effects on spray-congealed formulations of sulfaethylthiadiazole-wax, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 584-589.
55. Brunton, L. L., Lazo, J. S. ve Parker, K.L. (2009). *Tedavinin Farmakolojik Temelleri. Metilksantinler*, Süzer, Ö., NOBEL TIP Kitapevleri Ltd. Şti., 336, 727-730.
56. Weinberger, M. and Hendeles, L. (1996). Theophylline in asthma. *The New England Journal of Medicine*, 334, 1380–1388.
57. Charehsaz, M., Gürbay, A., Karakılıç, M. E. ve Şahin, G. (2011). Teofilin: Ters etkiler, zehirlenme ve tedavi yaklaşımları. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2, 157-163.
58. Murciano, D., Auclair, M. H., Pariente, R. and Aubier, M. (1989). A randomized, controlled trial of theophyl-line in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal Medicine*, 320, 1521-1525.

59. Polosa, R. and Blackburn, M. R. (2009). Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Science*, 30, 528–535.
60. Persson, C. G. A., Karlsson, J. –A. and Erjefalt, I. (1982). Differentiation between bronchodilation and univer-sal adenosine antagonism among xanthine derivatives. *Life Science*, 30, 2181-2189.
61. Osoata, G. O., Yamamura, S., Ito, M., Vuppusetty, C., Adcock, I. M., Barnes, P. J. and Ito, K. (2009). Nitration of distinct tyrosine residues causes inactivation of histone deacetylase 2. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 384, 366– 371.
62. To, Y., Ito, K., Kizawa, Y., Failla, M., Ito, M., Kusama, T., Elliot, M., Hogg, J. C., Adcock, I. M. and Barnes, P. J. (2010). Targeting phosphoinositide-3-kinase-d with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182, 897–904.
63. Günen, H. ve Kızkın, Ö. (2000). KOAH'lı hastalarda yavaş salımlı teofilin dozu ve serum teofilin düzeyi ilişkisi, *Turgut Özal Tıp Dergisi*, 7, 230-233.
64. Ünlü, A. (1987). *Sulu poli (vinil alkol) ve poli (N-vinil pirolidon) çözeltilerinde, potasyum klorür iletkenliğinin iç (lokal) viskozitesinin ve assosiyasyonun incelenmesi*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 16-53.
65. Ibrahim, A. A., Adel, A. M., Abd El-Wahab, Z. H. and Al-Shemy M. T. (2011). Utilization of carboxymethyl cellulose based on bean hulls as chelating agent: synthesis, characterization and biological activity. *Carbohydrate Polymers*, 83, 94-115.
66. Asghar, A., Anjum, F. M., Butt, M. S., Tariq, M. W. and Hussain, S. (2007). Rheological and storage effect of hydrophillic gums on the quality of frozen dough pizza, *Food Science Technology Research*, 13, 96-102.
67. Schuh, V., Allard, K., Herrmann, K., Gibis, M., Kohlus, R. and Weiss, J. (2013). Impact of carboxymethyl cellulose (CMC) and microcrystalline cellulose (MCC) on functional characteristics of emulsified sausages, *Meat Science*, 93, 240-247.
68. Smolinske, S. C. (1992). *Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients*. Colorado, CRC Press, 287.
69. Akyüz, A. (2017). Polietilen Oksitin Ultrasonik Zincir Kırılması: Konsantrasyon ve Sıcaklık Etkisi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 17, 109-116.
70. Khan, S. A., Ahmad, M., Aamir, M.A., Murtaza, G., Rasool, F. and Akhtar, M. (2010). Study of nimesulide release from ethylcellulose microparticles and drug-polymer compatibility analysis, *Latin American Journal of Pharmacy*, 29, 554-561.
71. Shin, Ji-Y., Jeong, H. and Lee, D. Y. (2018). Synthesis and biocompatibility of PVA/NaCMC Hydrogels crosslinked by cyclic freezing/thawing and subsequent gamma-ray irradiation, *Journal of Biomedical Engineering Research*, 39, 161-167.

72. Dilaver, M. (2011). *Preparation and characterization of carboxymethylcellulose based hydrogels*, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1-47.
73. Jameela, S. R., Kumary, T. V., Lal, A. V and Jayakrishnan, A. (1998). Progesterone loaded chitosan microspheres: A long acting biodegradable controlled delivery system. *Journal of Control Release*, 52, 17- 24.

EKLER

EK-1. Kalibrasyon eğrisi



Şekil 1. Kalibrasyon Eğrisi

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇİÇEK KIRKAYAK, Nurcan
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 20.04.1978, İzmir
 Medeni hali : Evli
 e-mail : nurcancicek.kirkayak@iskur.gov.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / İleri Teknolojiler Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	2002
Lise	Etimesgut Mehmetçik Lisesi	1994

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-Halen	Türkiye İş Kurumu	İş ve Meslek Danışmanı
2004-2007	Kimetsan Kimya Met. Mad. Ltd. Şti.	Üretim Şefi
2003-2004	Ortaç Boya San. Ve Tic. Ltd. Şti.	Laboratuvar Sorumlusu

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Çiçek Kırkayak, N., Kondolot Solak, E. (2016, 26-30 Mayıs). *Controlled release of theophylline from biodegradable microspheres,*”, Ankara Üniversitesinin 2nd International Congress of Forensic Toxicology “Industrial and Environmental Toxicology kongresinde sunuldu, Ankara.
2. Kondolot, Solak, E., Asman, G., Akgül, S., Çiçek Kırkayak, N. (2016, 31 Ağustos-3Eylül). *Controlled release of insecticide diazinon from biodegradable microspheres.* Giresun Üniversitesi 1st International Black Sea Congress on Environmental Sciences kongresinde sunuldu, Giresun.



GAZİ GELECEKTİR..