# KETOROLAK TROMETAMİNİN KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/POLİ(VİNİL ALKOL) MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIMI

**Akın ER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
**İLERİ TEKNOLOJİLER**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OCAK 2014**
**ANKARA**

Akın ER tarafından hazırlanan "KETOROLAK TROMETAMİNİN KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/POLİ(VİNİL ALKOL) MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIMI" adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK …….
Tez Danışmanı, İleri Teknolojiler Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile İleri Teknolijiler Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Oya ŞANLI …….
Kimya Anabilim Dalı , Gazi Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK …….
İleri Teknolojiler Anabilim Dalı , Gazi Üniversitesi

Doç .Dr. Dilek VARIŞLI …….
İleri Teknolojiler Anabilim Dalı , Gazi Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi : 21/01/2014

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU …….
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Akın ER

**KETOROLAK TROMETAMİNİN KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/POLİ(VİNİL ALKOL) MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIMI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Akın ER**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**Ocak 2014**

## ÖZET

**Bu çalışmada, Ketorolak Trometamin'i (KT) kapsüllemek üzere sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC)/poli (vinil alkol) (PVA) mikroküreler hazırlandı. Mikroküreler emülsiyon çapraz bağlama yöntemi kullanılarak gluteraldehit (GA) ile çapraz bağlanarak hazırlandı. Hazırlanan mikroküreler Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi, diferansiyel tarama kalorimetri (DSC), taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve X-ışını kırınımı (XRD) ile karakterize edildi. Mikroküreler ayrıca parçacık çapı, denge şişme değerleri ve salım profilleri ile de tanımlandı. Salım çalışmaları üç farklı pH değerinde sırasıyla 1,2; 6,8 ve 7,4'de gerçekleştirildi ve salım ortamının pH değeri arttıkça toplam ilaç salımının arttığı gözlendi. NaCMC/PVA oranının, ilaç/polimer (i/p) oranının ve çapraz bağlama süresinin tutuklama verimi, küre verimi ve KT'in salımı üzerine etkisi incelendi.**

**En iyi KT salım koşulu NaCMC/PVA oranı 1/1 (m/m), i/p oranı 1/8 (m/m) olan 0,66 M GA ile 30 dakika süre ile çapraz bağlanan mikroküre lerde % 99,6 olarak bulundu.**

**Bilim Kodu** : **912.1.080**
**Anahtar Kelimeler** : **Sodyum karboksi metil selüloz, poli (vinil alkol), ketorolak trometamin, kontrollü salım, mikroküre.**
**Sayfa Adedi** : **53**
**Tez Yöneticisi** : **Yrd. Doç. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK**

**CONTROLLED RELEASE OF KETEROLAC TROMETHAMINE FROM CARBOXYMETHYL CELLULOSE/POLY (VINYL ALCOHOL) MICROSPHERES**

**(M.Sc. Thesis)**

**Akın ER**

**GAZİ UNIVERSITY**

**GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APLLIED SCIENCES**

**January 2014**

## ABSTRACT

**Microspheres of sodium carboxy methyl cellulose (NaCMC)/poly (vinyl alcohol) (PVA) were prepared to encapsulate of Keterolac Tromethamine (KT). Microspheres were prepared by using liquid curing method and by crosslinking with gluteraldehyde. The prepared microspheres were characterized by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), and X-ray diffraction (XRD). Microspheres were also characterized by equilibrium swelling values and release profiles. The release studies were carried out at three pH values 1,2; 6,8 and 7,4 respectively and it was observed that as the pH of the medium increased cumulative drug release increased. The effects of NaCMC/PVA ratio, drug/polymer (d/p) ratio and crosslinker time on the entrapment efficiency and the release of KT were examined.**

**The best condition for the release of KT was found to be 99,6% for the microspheres prepared by NaCMC/PVA ratio of 1/1 (w/w), d/p ratio of 1/8 (w/w) crosslinked with 0.66 M GA for 30 minutes.**

**Science code** : **912.1.080**
**Key Words** : **Sodium carboxymethyl cellulose, poly (vinyl alcohol), ketorolak tromethamine, controlled release, microsphere.**
**Page Number** : **53**
**Supervisor** : **Assist. Prof. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK**

# TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde tecrübeleriyle çalışmalarıma ışık tutan, manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru KONDOLOT SOLAK'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca deneylerim ve tez yazım aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Merve OLUKMAN ve Aslı KAHRAMAN'a bana ayırdıkları zaman ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın boyunca her an yanımda olan sevgilerini ve sabırlarını esirgemeyen annem Safiye ER'e, babam Bahri ER'e, eşim Yeliz GÜLER ER'e, kardeşim Engin ER'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET .....iv

ABSTRACT.....vi

TEŞEKKÜR.....viii

İÇİNDEKİLER .....ix

ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....xii

ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....xiii

RESİMLERİN LİSTESİ .....xv

SİMGELER VE KISALTMALAR.....xvi

1. GİRİŞ .....1

2. GENEL BİLGİLER .....3

2.1. Kontrollü Salım Sistemleri .....3

2.1.1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantajları .....6

2.1.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Dezavantajları .....7

2.1.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması.....8

2.1.4. Kontrollü Salım Sistemlerinin Diğer Kullanım Alanları .....14

2.1.5. Kontrollü Salım Sistemleri Teknolojisinin Geleceği .....14

2.2. Mikroküreler .....14

2.2.1. Mikroküre Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler .....15

2.2.2. Mikroküre Oluşturma Yöntemleri .....17

2.2.3. Etken Maddenin Mikrokürelerden Salımı .....18

**Sayfa**

2.2.4. İç İçe Geçmiş Ağ Yapılı (Interpenetrating Polymer Network)(IPN) Mikroküreler....19

2.3. Kullanılan Etken Madde ve Destek Materyalleri....25

2.3.1. Ketorolak Trometamin (KT)....25

2.3.2. Poli (Vinil Alkol) (PVA)....26

2.3.3. Sodyum Karboksi Metil Selüloz (NaCMC)....27

3. MATERYAL VE METOD....28

3.1. Materyal....28

3.1.1. Kimyasal Maddeler....28

3.1.2. Kullanılan Cihazlar....28

3.2. Yöntem....29

3.2.1. KT İçeren NaCMC/PVA İç İçe Geçmiş Ağ Yapılı (IPN) Mikrokürelerin Hazırlanması....29

3.2.2. KT İçeren IPN Mikrokürelerden Salım Çalışması....31

3.2.3. IPN Mikrokürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini....32

3.2.4. Tutuklama Verimi (TV)....32

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA....33

4.1. KT, NaCMC/PVA oranı 1/1 olan Boş ve İlaç İçeren Mikrokürelerin FTIR Spektrumları....33

4.2. PVA, NaCMC ve NaCMC/PVA oranı 1/1 olan Boş Mikrokürelerin FTIR Spektrumları....34

4.3. KT ve IPN Mikrokürelerin DSC Termogramları....37

4.4. NaCMC/PVA IPN Mikrokürelerin SEM Görüntüleri....38

4.5. IPN Mikrokürelerin XRD Eğrileri....39

4.6. KT'in NaCMC/PVA Mikrokürelerden Kontrollü Salımı....40

**Sayfa**

4.6.1. NaCMC/PVA oranının KT Salımı Üzerine Etkisi .....40

4.6.2. NaCMC/PVA IPN Mikrokürelerde Çapraz Bağlayıcı Süresinin KT Salımı Üzerine Etkisi .....41

4.6.3. NaCMC/PVA IPN Yapılı Mikrokürelerde İlaç/polimer Oranı Değişiminin KT Salımı Üzerine Etkisi .....42

4.6.4. NaCMC/PVA IPN Mikrokürelerden KT Salımına pH'nın Etkisi .....43

4.7. NaCMC/PVA IPN Mikrokürelere ait Denge Şişme Değerleri .....43

4.8. Farklı Formülasyonlarda Hazırlanan Mikrokürelerin Verim Değerlerinin ve % Tutukalama Verimlerinin Değişimi .....44

4.9.Kinetik Sonuçlar .....45

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....46

KAYNAKLAR .....47

EKLER .....51

EK-1 Kalibrasyon Eğrisi .....52

ÖZGEÇMİŞ .....53

# ÇİZELGELERİN LİSTESİ

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 2.1. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler .....16

Çizelge 2.2. Biyolojik olarak parçalanmayan polimerler.....17

Çizelge 2.3. Mikroküre oluşturma yöntemleri .....17

Çizelge 2.4. Etken maddenin mikroküre lerden salımını etkileyen faktörler .....18

Çizelge 2.5. Farklı geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve salım mekanizmaları.....25

Çizelge 3.1. Ketorolak trometamin yüklü NaCMC/PVA mikroküre lerin hazırlanma koşulları .....30

Çizelge 4.1. Farklı NaCMC/PVA oranlarında hazırlanan boş IPN mikroküre lerin % denge şişme değerleri.....43

Çizelge 4.2. KT'in farklı formülasyonlarda hazırlanan NaCMC/PVA IPN mikroküre lerde % tutuklama verimleri ve verim değerleri .....44

Çizelge 4.3. NaCMC/PVA yapılı mikroküre lere ait kinetik sonuçları .....45

# ŞEKİLLERİN LİSTESİ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 2.1. Klasik ilaç doz şekillerinde etkin madde plazma derişiminin zamanla değişimi....4

Şekil 2.2. Kan serumundaki ilaç derişiminin klasik dozaj şekilleri ve kontrollü salım sistemleri ile karşılaştırılması....6

Şekil 2.3. Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik görünümü....10

Şekil 2.4. Kimyasal kontrollü sistemlerin şematik görünümü....11

Şekil 2.5. Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerin şematik görünümü....13

Şekil 2.6. İkili polimer kombinasyonları (a) polimer karışımı (blend): zincirler arasında bağlanma yok, (b) aşı kopolimer, (c) blok kopolimer, (d) AB-aşı kopolimer, (e) IPN, (f) Semi-IPN....20

Şekil 2.7. Ardışık Polimerleşme Yöntemi ile IPN Sentezi....21

Şekil 2.8. Eş Zamanlı Polimerizasyon Yöntemi ile IPN sentezi....22

Şekil 2.9. Ketorolak Trometamin'in kimyasal yapısı....26

Şekil 2.10. Poli(vinil akol)'ün kimyasal yapısı....26

Şekil 2.11. Sodyum Karboksimetil Selüloz'un (NaCMC) kimyasal yapısı....27

Şekil 3.1. IPN Sentezinin şematik gösterimi....31

Şekil 4.1 (a) A5 formülasyonlu mikroküre (i/p oranı 1/8, NaCMC/PVA oranı 1/1, çapraz bağlanma süresi 30 dak. ve çapraz bağlayıcı derişimi 0,66 M GA), (b) KT, (c) Boş NaCMC/PVA oranı 1/1 olan mikroküre lerin FTIR Spektrumları....35

Şekil 4.2. (a) PVA polimerinin, (b) NaCMC polimerinin (c) NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş IPN mikroküre lerin (çapraz bağlayıcı GA derişimi 0,66 M, çapraz bağlanma süresi 30 dakika FTIR Spektrumları....36

Şekil 4.3. (a) KT, (b) A1 formülasyonlu ve (c) NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş mikroküre lerin DSC termogramları....37

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 4.4. (a) A1 formülasyonlu ve (b) NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş IPN mikroküre lerin XRD spektrumları .....39

Şekil 4.5. IPN yapıdaki mikroküre lerde NaCMC/PVA oranının salım hızına etkisi (i/p:1/8, ÇBD: 0,66 M GA, ÇBS:30 dak., ♦: 1/8, ■: 1/6, ▲:1/4, x: 1/2, ∗: 1/1).....40

Şekil 4.6. Çapraz bağlama süresinin salım hızına etkisi (NaCMC/PVA: 1/1, i/p oranı: 1/8, ÇBD: 0,66 M GA, ♦: 30 dakika, ■: 45 dakika) .....41

Şekil 4.7. NaCMC/PVA yapılı IPN mikroküre lerde ilaç/polimer oranının salım hızına etkisi (NaCMC/PVA: 1/1, Ç.B.S:30 dk, ÇBD: 0,66 M GA, ♦:1/1, ■:1/2, ▲:1/4, x: 1/6, ∗:1/8) .....42

# RESİMLERİN LİSTESİ

**Resim** **Sayfa**

Resim 4.1. A1 **f**ormülasyonlu ilaç içerikli mikrokürenin 4000 büyütmeli SEM görüntüsü .....38

Resim 4.2. A1 formülasyonlu IPN yapılı mikrokürelerin 8000 büyütmedeki SEM görüntüsü .....38

# SİMGELER VE KISALTMALAR

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

| Kısaltmalar | Açıklama |
|---|---|
| **KT** | Ketorolak trometamin |
| **NaCMC** | Sodyum karboksi metil selüloz |
| **PVA** | Poli(vinil alkol) |
| **GA** | Glutaraldehit |
| **HCl** | Hidroklorik asit |
| **FTIR** | Fourier transform kızılötesi spektroskopisi |
| **DSC** | Diferansiyel taramalı kalorimetre |
| **SEM** | Taramalı elektron mikroskobu |
| **XRD** | X-ışını kırınımı |
| **UV** | Ultraviyole |

# 1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salım teknolojisi bilimin hızla gelişen dallarından biri olup bu teknoloji sayesinde kimyagerler ve kimya mühendisleri insan sağlığına katkıda bulunabilecek çalışmalar yapabilmektedirler. Bu tip ilaç taşıma sistemleri, geleneksel ilaç uygulama yöntemlerine göre, gelişmiş hasta uyumu ve uygulamadaki kolaylığı, azaltılan toksisitesi ile daha üstün özelliklere sahiptir.

Toksik etkiye sahip olmayan guar gum, sodyum aljinat ve kitosan gibi doğal polimerler, biyobozunur olmaları, kolay bulunabilmeleri ve düşük maliyetli olmaları gibi özelliklerinden dolayı sentetik polimerlere göre sıklıkla tercih edilmektedirler [1-2].

Sodyum karboksi metil selüloz (NaCMC) selüloz eteridir, anyonik, suda çözünebilir bir polimerdir [3]. Su/alkol sistemleriyle uyumludur, organik çözücülerde çözünmez.

Poli (vinil alkol) (PVA), toksik ve kanserojen olmamasından dolayı kontak lensler, yapay kan damarları, yapay bağırsaklar gibi oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. Yüksek hidrofilik karakteri, suda çözünebilmesi ve biyouyumlu olmasından dolayı ilaç salım sistemlerinde tercih edilmektedir [4-7]. Suda çözünebilir özelliğinden dolayı sulu çözeltilerde kullanılabilmesi için çözünürlüğünün önlenmesi gerekir. Bu problemi aşabilmek için aşılama, karışım hazırlama ve çapraz bağlama gibi yöntemlerle çözünmez forma dönüştürülebilir [8-9].

Ketorolak trometamin nonsteroidal antiinflammatuar bir ilaçtır. Ketorolak trometamin ile ilgili bazı çalışmalar bulunmasına karşın [3,10-11], ketorolak trometamin içeren mikroküre hazırlamada sodyum karboksi metil selüloz (NaCMC) ve poli(vinil alkol) (PVA) kullanılarak emülsiyon yöntemi içeren çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle tez kapsamındaki çalışma öncü bir çalışmadır.

1998 yılında Genç ve arkadaşları [10] ketorolak içeren mikrokapsüller hazırlamışlar ve ketorolak salımını in-vitro ortamda değerlendirmişlerdir. Mikrokapsüllerin partikül boyutunun ortalama olarak 177-500 μm olduğunu bildirmişlerdir.

2006 yılında Aminabhavi ve arkadaşları [3] farklı oranlarda gelatin ve sodyum karboksi metil selüloz karışımları hazırlayarak ketorolak trometaminin kontrollü salımını çalışmışlardır. Karışımdaki sodyum karboksi metil selüloz miktarı atrttıkça ketorolak trometamin salımının arttığını rapor etmişlerdir. Bunun nedeninin sodyum karboksi metil selülozun hidrofilik karakterinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Goerne ve arkadaşları 2013 yılında [11] ketorolak-silika nanopartikülleri hazırlamış ve ilaç salım kinetiklerini incelemişlerdir. Sentezledikleri silica nanopartiküllerden in-vitro salım çalışmaları yapmışlar ve hazırladıkları sistemin 10 saat sonunda % 90 ilaç salımına ulaştığını rapor etmişlerdir.

Hedeflenen çalışma, ketorolak trometaminin sodyum karboksi metilselüloz (NaCMC) ve poli(vinil alkol) (PVA) polimerlerin mikroküre lerini oluşturarak kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasına yöneliktir.

Çalışmada NaCMC'un PVA ile aynı ortamda glutaraldehit ile çapraz bağlanması sağlanmış ve IPN yapılı mikroküreler oluşturulmuştur. Ketorolak trometamin salımı için en uygun polimer oranı belirlendikten sonra çapraz bağlama süresi ve ilaç/polimer oranı gibi çeşitli parametreler değiştirilerek mikrokürelerden ilaç salımının modifiye edilmesi amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Kontrollü Salım Sistemleri

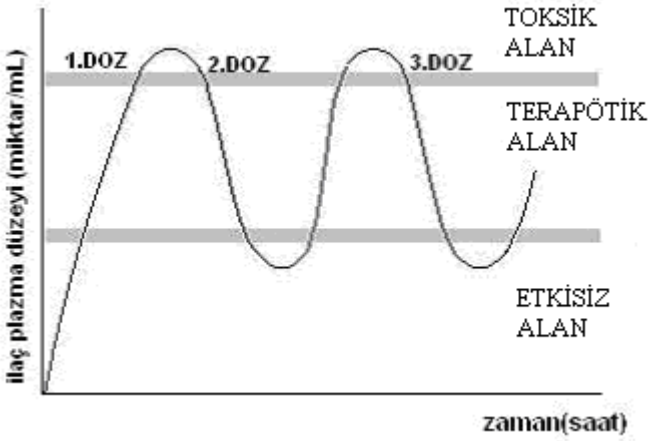
Farmosetik alanda yapılan çalışmaların asıl hedefi çeşitli hastalıkların tedavinde kullanılabilecek yeni moleküller geliştirmektir. Ancak bu çalışmaların uzun yıllar sürmesi, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonuçlara ulaşılamaması araştırmacıları alternatif arayışlara yöneltmiştir. Son yıllarda artan bu çalışmaların amacı ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak olmuştur. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler "*kontrollü salım sistemleri*"dir.

Terapötik aralık; her etkin maddenin kan serumunda etkili ve tadavi edici olduğu plazma aralığı olarak tanımlanır. Kan düzeyleri bu alan içerisinde kaldığı sürece tutarlı ve yararlı bir tedavi söz konusudur [3]. Dozaj şekline bağlı olarak ilaç salımının hızlı veya yavaş olmasına göre etkin madde derişimi bu aralık içinde olabilir, bu aralığı aşabilir ya da yetersiz kalabilir. İlaç maksimum kan derişimi üzerinde (toksik düzey) toksik etki gösterirken, minimum kan derişimi altında (en düşük etkin düzey) ise gerekli etki için yetersiz kalabilir.

Klasik ilaç kullanım şekilleri etkin maddeyi hemen salıveren sistemlerdir. Bu ilaç şekilleri kısa sürede maksimum kan derişimi düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyi düşmeye başlar. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanır. Fakat her doz uygulaması ile kan derişiminde dalgalanmalar meydana gelir. Bu dalgalanmaların ortadan kaldırılması için etkin maddenin hazırlanan ilaç şekline bağlı olarak ortama salınma hızının yavaşlatılmasına çalışılır [12-13].

Şekil 2.1'de plazmadaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren grafik sunulmuştur. Kontrollü salım sistemlerinde; ilaç derişiminin kanda belirli bir miktarda sabit tutulması hedeflenmekte, bu şekilde klasik yöntemlerle söz konusu

olan doz aşımı yada yetersizliği gibi istenmeyen sonuçlar büyük oranda önlenmektedir.




Şekil 2.1. Klasik ilaç doz şekillerinde etkin madde plazma derişiminin zamanla değişimi

Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan ve değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardı. Örneğin uzatılmış salım sistemleri, sürekli salım sistemleri, tekrarlanan doz içeren ve geciktirilmiş salım sistemleri gibi. Bu sistemler birbirlerinden farklı olsalar da etkin maddeyi klasik ilaç şekillerine göre daha yavaş salıvermesi ortak paydasında birleşirler ve hepsi değiştirilmiş salım sistemleri içerisinde incelenebilirler.

*Değiştirilmiş salım sistemleri (modified release systems)*: İlaç maddesi ve zamanın salım oranını değiştirmek için tasarlanmış sistemlerdir ve şu şekilde sınıflandırılabilirler.

*Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems):* Etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Mide sıvısından etken maddeleri korumak için intestinal bölgede salım yapabilen sistemlerdir.

*Uzatılmış salım sistemleri (Extended release systems):* İçerdikleri etken maddeyi uzun sürede salabilen sistemlerdir. Bu sistemler Kontrollü Salım Sistemleri

(Controlled Release Systems) ve Sürekli Salım Sistemleri (Sustained Release Systems) olarak değerlendirilmektedir.

*Sürekli salım sistemleri (sustained release systems):* Bu sistemler etkin maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre daha uzun süre devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür.

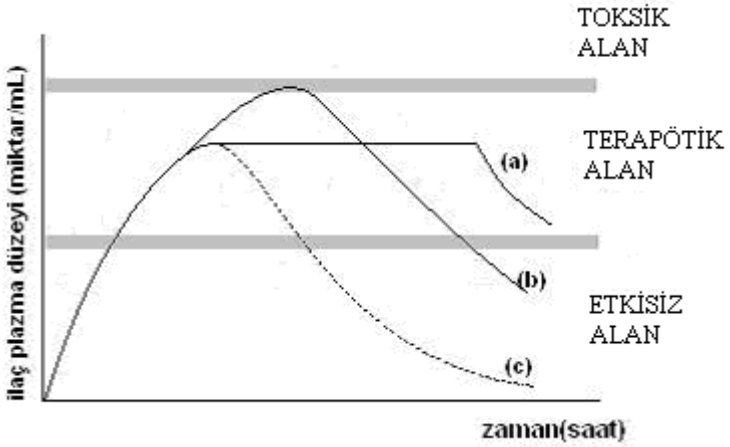
Yavaşlatılmış salım sistemleri ile derişime bağlı yan etkiler azaltılabilir. Bu sistemler doz aralığında artışa neden olmazlar.

*Kontrollü salım sistemleri (Controlled release systems)*; Kontrollü salım sistemleri ideal olarak istenen farmakolojik etkiyi mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde oluşturmak üzere etkin maddeyi yavaş ve sabit hızda vücuda veren farmakolojik etkinin uzun süre devamını sağlayan sistemler olarak tanımlanabilir. Salım hızı, etkin maddenin eliminasyonu ile vücuttan atılan miktarını yeniden sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Günümüzde kontrollü salım sistemleri denildiğinde, etki süresinin uzun olmasının yanında salım hızının önceden belirlenmiş ve tekrarlanabilir olduğu sistemler anlaşılmalıdır [7-9].

Kontrollü salım sistemlerinde bulunması gereken özellikler şunlardır;

• İlacın etkisinin sürekli olabilmesi ve plazmadaki sabit etkin madde düzeyi için; belirlenen sürede ve hızda etkin madde salımı gerçekleştirebilmelidir.
• İlaç etkisinin lokalize etmek için, kontrollü salım sağlayan hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olmalıdır.
• Etkin maddenin hedef bölgelere ulaştırılabilmesi uygun taşıyıcıların kullanımı ile olmalıdır.

Kontrollü salım sistemleri ile klasik dozaj şekillerinin karşılaştırılması Şekil 2.2'de verilmiştir.




Şekil 2.2. Kan serumundaki ilaç derişiminin klasik dozaj şekilleri ve kontrollü salım sistemleri ile karşılaştırılması.

### 2.1.1. Kontrollü salım sistemlerinin avantajları

- ✓ Terapötik alanda kalan ve bu alandaki değişimleri azaltan etkin madde salımının sürekli olarak sağlanmasıdır.

- ✓ Terapötik plazma düzeyinin uzun süre sabit kalması sağlanabildiği için farmakolojik cevap da uzun ve tekdüze olmaktadır.

- ✓ Kontrollü bir etkin madde salımı sağlanabildiği için, yüksek derişimlerde mide barsak mukozasında tahriş yapabilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılabilmekte veya önlenebilmektedir.

- ✓ Düşük dozlarda tedavi sağlanabildiğinden etkin maddenin (örneğin antikanser ilaçlarında) yan ve toksik etkilerinin çok azalması veya tamamen ortadan kalkması söz konusudur.

- ✓ Klasik ilaç kullanım şekillerine göre hasta uyumu daha iyidir. Bu şekilde günde birkaç dozda ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, hastanın gece ilaç alımı veya ilaç almayı unutması gibi ihtimallerin önüne geçilebilmektedir.

- ✓ İlaç dağıtımı ve süresi minimuma indirilmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlamaktadır.

- ✓ Etkin madde tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Bu sayede kullanılan etkin maddenin sistematik yan etkileri azaltılmış, sistemik verişe göre de doz azalmış olmaktadır [8, 10-13].

- ✓ Hastanın yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması sağlanmıştır. Tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alınmasına gereksinim olmaması hastaya ve hasta bakımını yapan kişilere büyük kolaylıklar sunmaktadır. Özellikle az gelişmiş bölgelerde kontrollü salım sağlayan sistemlerinin kullanımı, tedavinin kolay ve düzenli olmasını sağlamaktadır.

### 2.1.2. Kontrollü Salım Sistemlerin Dezavantajları

Bugün birçok hastalığın tedavisinde kontrollü salım sistemleri başarı ile uygulanmaktadır. Ancak bu sistemlerin önemli avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır.

- ▪ Üretim sırasında veya sonradan oluşmuş çatlaklar sebebiyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi gibi durumlarda, sistem vücuda verildikten veya yerleştirildikten sonra istenildiği an ilaç salımının durdurulamaması klasik ilaç kullanım şekillerine göre bir dezavantajdır.

- ▪ Doz seçimi limitlidir. Kırılamaz, toz haline getirilemez, suda çözünemez olduklarından belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç şeklinin diğer bazı konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi kişiye göre daha alt birimlerdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.

- Formülasyonlarda kullanılan etkin madde dozu yüksek olduğundan, kullanım sırasında herhangi bir sebeple (ilacın mekanik dayanıksızlığı, ilacın çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle alımı vb.) hızlı salım olduğunda etkin madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilir.

- İlacın hasta tarafından alınmasının unutulması, tedavi sırasında etkide azalma riskinin diğer ilaç şekillerine göre daha fazla olmasına neden olmaktadır.

- Kontrollü salım sistemlerinin birçoğunun yapıtaşı olan polimerlerin ve bu polimerlerin parçalanma ürünlerinin toksik etki veya biyolojik uyuşmazlık göstermeleri ihtimali de ortaya çıkabilir.

- Kompleks formülasyon yapıları nedeniyle, bazı stabilite sorunları ile karşılaşılabilir ve bu sorunlar etkin maddenin planlanandan daha yavaş ya da daha hızlı salımına neden olabilir.

- Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi her ilaca uygun tek bir hazırlama yönteminin olmaması da bir dezavantajdır. Örneğin; dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfamitler) kontrollü salım sistemleri, sistem büyüklüğü sebebiyle hazırlanamaz. Aynı şekilde yarılanma ömrü çok kısa ilaçlar (penisilin) da uygun bir doz değildir. Ayrıca yarılanma ömürleri çok uzun olan ilaçların (diazepam) zaten kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasına gerek yoktur.

- Formülasyonların geliştirilmesi ve üretimi diğer ilaç şekillerine göre çok daha pahallıdır.

### 2.1.3. Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması

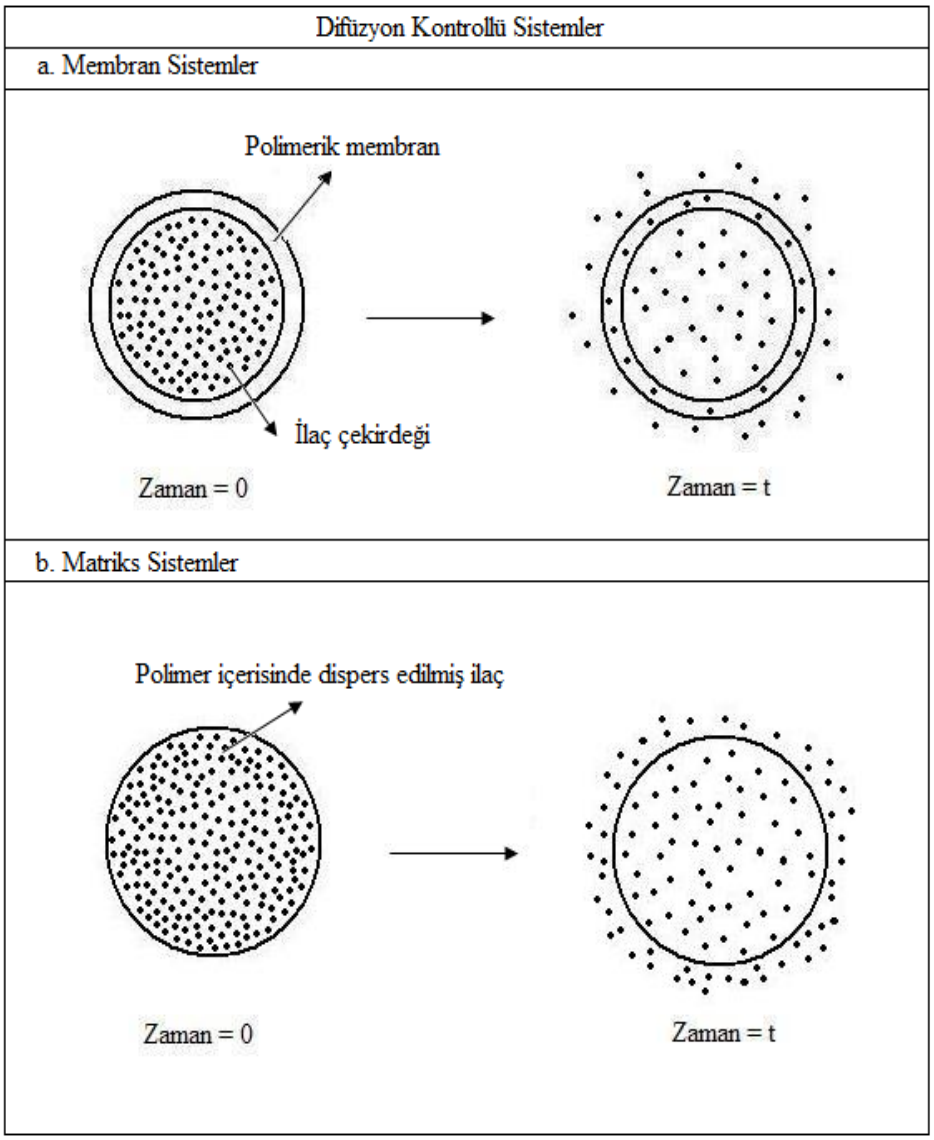
İlacın salım yolu, terapötik sonucu doğrudan etkiler. Kontrollü salım sistemleri için en fazla kullanılan ilaç veriliş yolları oral ve paranteral yollar olup son zamanlarda transdermal yol da her geçen gün önem kazanmaktadır. Son zamanlarda

biyoteknoloji ürünü pek çok terapötik peptit ve proteinin biyofiziksel ve biyokimyasal özellikleri veriliş yolu ve ilaç tasarımında göz önünde tutulmaktadır. Aşağıda ilaç salım yolları ile ilgili ticari olarak piyasada mevcut kontrollü salım sistemlerinden örnekler verilmiştir [11].

Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmasına göre sınıflandırılması

*Difüzyon kontrollü sistemler*

Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden difüzyonu ile kontrol edilir. Matriks ve membran sistemler olmak üzere iki şekilde hazırlanırlar.

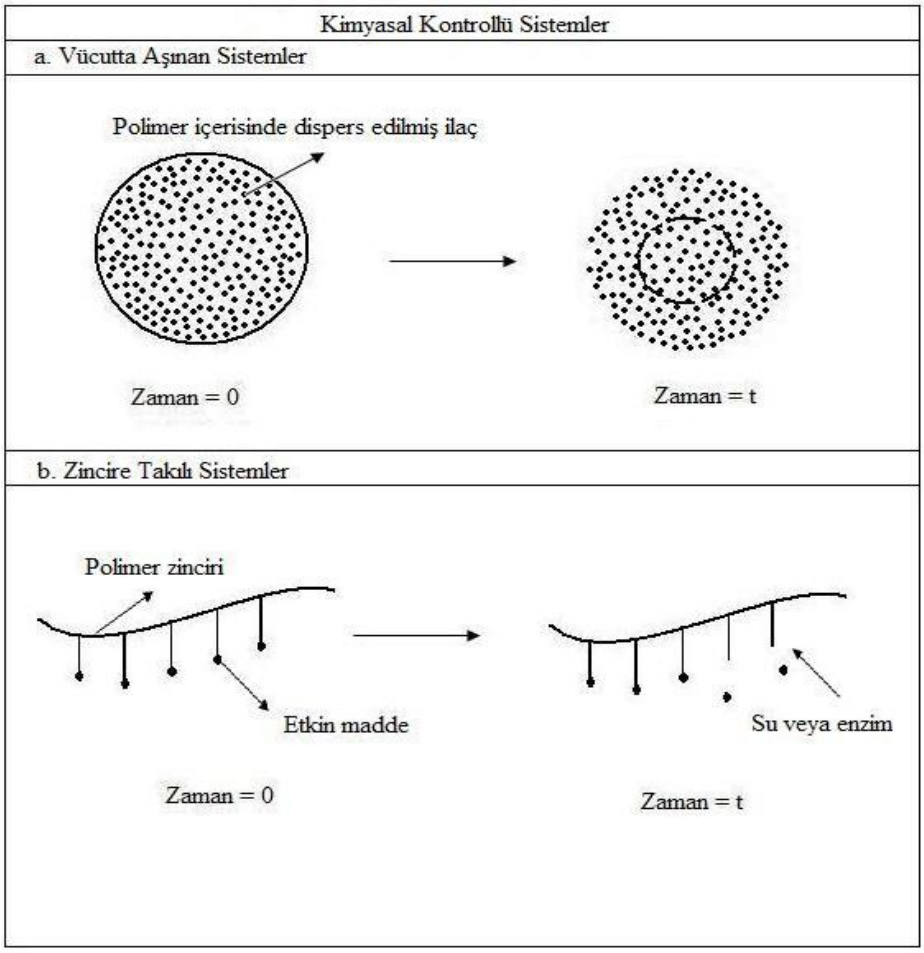



Şekil 2.3. Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik görünümü.

- *Membran sistemler*: Bu sistemlerde ilaç çekirdeği suda çözünmeyen bir polimerik malzeme ile kaplanmıştır. Kaplama malzemesi olan polimerin gözenekleri moleküler düzeydedir. Preparat vücuda alındığında su mide veya bağırsak suları polimerik kaplamadan geçerek ilaç çekirdeğine difüzlenir ve ilaç bu vücut sıvısında çözünür. Vücut sıvısında çözünen ilaç polimerik kaplamadan vücuda difüzlenir. Membran sistemlerde ilaç salımı polimerik materyalin özellikleri ile kontrol edilir [15].

- *Matriks sistemler*: Bu sistemlerde ilaç polimerde çözülmüş ya da dispers edilmiştir. Matriksi çevreleyen sıvı, porlardan ve granüller arası boşluklardan matriksin içine geçerek ilacı çözer. Çözünen ilaç difüzyonla matriksin dışına çıkar [14].

*Kimyasal kontrollü sistemler*




Şekil 2.4. Kimyasal kontrollü sistemlerin şematik görünümü

- *Vücutta aşınan sistemler*: Uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmaması bu yöntemin en önemli avantajıdır [16].

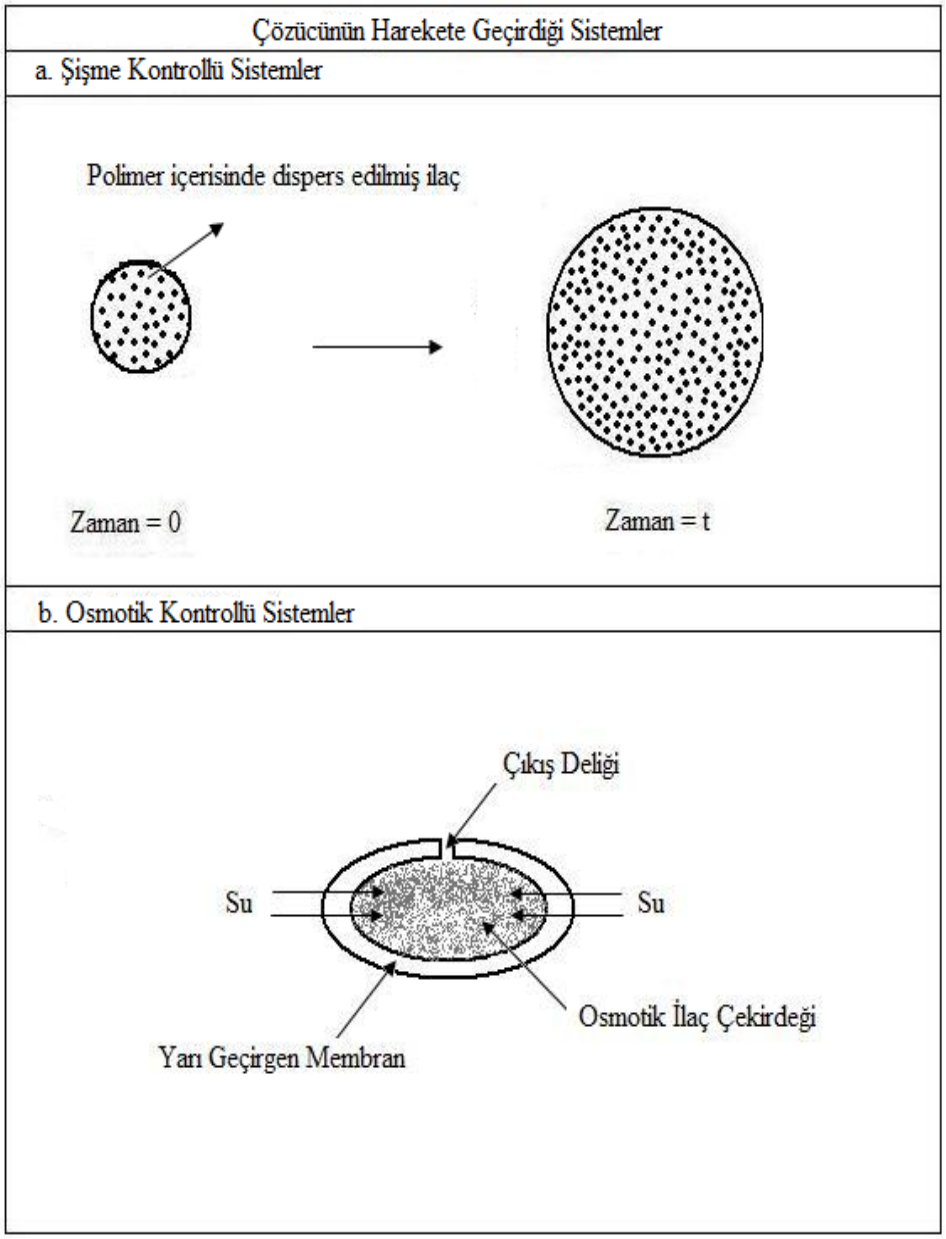
- *Zincire takılı sistemler*: Etken madde bir polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve aradaki bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması sonucunda etken madde salınmaktadır. Toksisiteyi azaltabilmek, terapötik etkinliği arttırabilmek veya etken maddeyi beli bir organa ya da hücreye hedeflemek amacıyla kısa süreli kullanıma yönelik kontrollü salım yapan implantlarda kullanılmaktadır [17].

*Çözücünün harekete geçirdiği sistemler*

- *Şişme kontrollü sistemler*: Bu sistemlerde etken madde polimer çözeltisi içinde çözülmüş ya da dağıtılmıştır; çözücü uçurulduktan sonra kalan maddenin, camsı geçiş sıcaklığı (Tg) deney sıcaklığının altına düşmektedir. Dolayısıyla şişen polimer, kauçuk benzeri yapısı nedeniyle etken maddenin dışarıya difüzyonuna olanak sağlamaktadır. Polimerin şişmesi sonucunda makromoleküler gevşeme artar, bu olay jel benzeri bölgede gözlenmektedir. Bu sistemlerde oluşan makromoleküler gevşemeler ve polimer içindeki çözünme ortamı derişimi, etken maddelerin salım davranışlarını kontrol etmektedir [16,17].

- *Osmotik kontrollü sistemler*: Osmotik cihaz sadece ilaç içeren bir çekirdekten, yarı geçirgen polimer membrandan ve membranda açılmış küçük bir delikten oluşur. Suyun osmotik geçişini ayarlamak için faydalanılan yarı geçirgen membran örnekleri selüloz asetat, etil selüloz, poliüretan, poli(vinil klorür) ve poli(vinil alkol)'dür. Osmotik cihazın vücut akışkanlarıyla temas etmesi durumunda vücut sıvısı yarıgeçirgen membrandan geçer suyun emilimiyle hacimde meydana gelen artış osmotik cihaz içerisinde basıncın artmasını sağlar. Vücut sıvısında çözünen etken madde oluşan osmotik basınçla delikten sabit hızla pompalanır. İlacın salım oranı çevrenin pH'ından etkilenmez, osmotik çıkış sabit kaldığı sürece sabittir. Bir osmotik cihazdan ilaç salımını etkileyen faktörler osmotik basınç, ilacın çözünürlüğü, membranda bulunan salım deliğinin boyutu ve membran türüdür [15].

Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerin şematik görünümü Şekil 2.5.'de sunulmuştur.




Şekil 2.5. Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerin şematik görünümü

### 2.1.4. Kontrollü salım sistemlerinin diğer kullanım alanları

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok alanda kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Nükleer tıpta radyoaktif işaretlenmiş ilaç taşıyıcı sistemler teşhis, tedavi ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

Kontrollü salım sistemleri kozmetikte deri yolu ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan başlıca sistemler emülsiyonlar (klasik, çoklu ve mikroemülsiyonlar), lipozomlar, mikro ve nano katı lipit partiküller ve mikrosüngerlerdir.

Veteriner tedavide kullanılan kontrollü salım sistemler temelde insanlarda kullanılanlarla benzerlik gösterir. Ancak hayvanın ağırlığı ve fizyolojik özellikleri farklı olduğu için salım sistemlerinde de farklılıklar vardır. Bu sistemler oral, oküler, vajinal, transdermal, implant ve enjeksiyonluk dozaj şekilleridir [16].

### 2.1.5. Kontrollü salım sistemleri teknolojisinin geleceği

Kontrollü salım sistemlerinin geleceği, protein kimyasının ve hücre biyolojisinin prensiplerinin yeterli derecede aydınlatılması yanı sıra değişik fonksiyonları olan polimerlerin geliştirilmesine de bağlıdır.

Bugün ilaç araştırmalarında gelinen nokta, 21. yüzyılda hücre ve moleküler biyoloji alanlarındaki yeni gelişmelerin, protein ve peptit yapıların ve genlerin tedavide kullanımını önemli derecede arttıracağıdır ve hatta bu moleküllerin biyolojik aktivitesini bozmadan yapılacak küçük değişimlerle, doğrudan vücutta tedavisine gereksinim duyulan yere gönderilebileceklerinin ipuçlarını taşımaktadır [14].

## 2.2. Mikroküreler

Farklı fizikokimyasal özelliklere sahip ve çapları birkaç μm'den birkaç yüz μm boyutlarına kadar değişen, etkin maddeyi moleküler düzeyde partiküller halinde taşıyan mikro yapılardır. İlaç salımı ile ilgili yapılan pek çok çalışma bozunur

polimer mikroküreler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu tür sistemler aracılığıyla ilacın verilmesi avantajlıdır çünkü mikroküreler oral yolla ve enjeksiyon yoluyla alınabilir, istenilen serbest salım profilleri için uygun olabilir ve bazı durumlarda organ hedefli salım sağlayabilir [17-19].

Mikrokürelerin özellikleri kısaca şu şekildedir;

- Etken maddenin yapısını ve aktivitesini değiştirmeden kontrollü bir şekilde hedef bölgeye salmalı,
- İn-vitro ve in-vivo koşullarda dayanıklı olmalı,
- Etken maddenin yapısı ve aktivitesi üzerinde değişikliğe neden olmamalı,
- Düşük dozda etkin madde kullanımına olanak sağlamalı ve buna bağlı olarak toksisite azalmalı,
- Biyolojik sistemle uyumlu bir yapı göstermeli,
- Parçalanma ürünleri toksik olmamalı ve biyolojik olarak parçalanabilmeli,
- Düşük dozlarda kullanılsa dahi yüksek etki sağlamalıdır [14,20].

### 2.2.1. Mikroküre hazırlanmasında kullanılan polimerler

Kullanılan ilaç, özellikleri, kullanılış yolu, dozu ve salım süresi mikrokürelerin hazırlanmasında kullanılacak polimerlerin seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlardır.

Mikroküre hazırlanmasında kullanılan polimerler biyolojik olarak vücutta parçalanmayan ve vücutta parçalanan polimerler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir. Bu polimerlerde aranan özellikler; biyolojik çevre ile uyumlu olmaları, doku ile teması halinde iltihap ya da irritasyona yol açmamaları, kanserojen etki göstermemeleri ve toksik olmamalarıdır [14].

*Vücutta Parçalanan Polimerler:* Bu polimerler suda çözünmezler fakat biyolojik sıvılarla temas edince hidroliz olurlar veya enzimlerle parçalanırlar. Etkin maddenin salımı polimerin aşınması ile paralel yürür.

Biyolojik olarak parçalanan polimerler doğal ve sentetik polimerler olarak iki gruba ayrılır. Doğal polimerler, metabolize olabilmeleri, kararlılıkları ve büyüklük dağılımlarının kontrol edilebilir olmaları ve suda çözünen ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi sağladıkları için tercih edilirler. Sentetik polimerler ise, istenilen koşullara göre hazırlanabilmeleri, hazırlanma ve saklanma süreleri boyunca dayanıklı olmaları, fazla miktarda ve yüksek saflıkta üretilebildiklerinden dolayı tercih edilirler. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerlere örnekler Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler

| **Doğal Polimerler** | **Sentetik Polimerler** |
|---|---|
| Selüloz | Psödopoliamino asitler |
| Kitin ve Kitosan | Poli(laktik asit) |
| Aljinat | Poli(glikolik asit) |
| Dekstran | Poli(hidroksivalerat) |
| Nişasta | Poli (amino asitler) |
| Kollajen | Poliortoesterler |
| Jelatin | Polianhidritler |
| Albumin | Polihidroksibütirat |
| Fibrinojen | Polikaprolakton |

*Vücutta Parçalanmayan Polimerler*: Bu tip polimerler vücutta herhangi bir değişime uğramayan inert polimerlerdir. Hidrofil veya hidrofob yapıdadırlar. Taşıdıkları etken madde tamamen serbestleştikten sonra süresiz vücutta kalabilirler. Biyolojik olarak parçalanmayan polimerlere örnekler Çizelge 2.2'de sunulmuştur.

Çizelge 2.2. Biyolojik olarak parçalanmayan polimerler [21]

| | |
|---|---|
| Silikon | Poli(hidroksi etil metakrilat) |
| Poliüretan | Poli(hidroksietoksi etil metakrilat) |
| Selüloz asetat | Poli(hidroksidietoksietil metakrilat) |
| Poli(bütil metakrilat) | Poli(metoksietil metakrilat) |
| Poli(etilen-ko-vinil asetat) | Poli(metoksietoksietil metakrilat) |
| Poli(iso bütilen) | Poli(metoksidietoksietil metakrilat) |
| Poli(akrilamid-ko-akrilikasit) | Poli(etilen glikol dimetakrilat) |
| Poli(N-izopropil akrilamid) | Poli(N-vinil-2-pirolidon) |
| Poli(vinil asetat) | Poli(akrilik asit) |
| Poli(etilen glikol akrilat) | Poli(etilen glikol dimetakrilat) |
| Poli(etilen glikol diakrilat) | Poli(etilen glikol) |
| Poli(metakrilik asit) | Poli(etilen glikol metakrilat) |

### 2.2.2. Mikroküre oluşturma yöntemleri

Etken maddenin ve polimerin özellikleri, oluşturulacak kürelerin büyüklük dağılımının ve etken maddenin kararlılığı mikroküre formülasyonu hazırlanırken, göz önünde bulundurulması gereken hususlardır. Mikrokürelerin hazırlanma yöntemleri Çizelge 2.3 ile sunulmuştur [14].

Çizelge 2.3. Mikroküre oluşturma yöntemleri

| **Yöntem** | **Çeşitleri** |
|---|---|
| Polimerleşme | Emülsiyon Polimerleşmesi<br>Süspansiyon Polimerleşmesi<br>Dispersiyon Polimerleşmesi |
| Emülsiyon Oluşturma /Çözücü Buharlaştırma | Yağ/Su Emülsiyonu<br>Su/Yağ Emülsiyonu<br>Su/Yağ/Su Emülsiyonu |
| Koaservasyon | Basit Koaservasyon<br>Kompleks Koaservasyon |

Çizelge 2.3. (Devamı) Mikroküre oluşturma yöntemleri

| | |
|---|---|
| Polikondenzasyon | Süspansiyon Polikondenzasyonu<br>Emülsiyon Polikondenzasyonu |
| Delik Yöntemi | |
| Dispers fazda jelleşme ve<br>Çapraz bağlanma | |
| Püskürterek dondurma | |
| Püskürterek kurutma | |

### 2.2.3. Etken Maddenin Mikroküre lerden Salımı

Mikroküre lerden etken maddenin salımı aşağıdaki mekanizmalarla yürür.

- Polimerik maddede etken maddenin dağıtılması
- Polimer içerisine hapsedilen etken maddenin polimer aşındıkça salımı

Çizelge 2.4'de etken maddenin mikroküre lerden salımında etkili olan parametreler sunulmuştur [22].

Çizelge 2.4. Etken maddenin mikroküre lerden salımını etkileyen faktörler

| | |
|---|---|
| Etken maddenin; | -Molekül kütlesi<br>-Polimerle etkileşimi<br>-Partikül büyüklüğü<br>-Mikroküre içerisindeki yerleşimi |
| Polimerin; | -Molekül ağırlığı<br>-Biyoparçalanabilirliği<br>-Kristal yapısı |
| Çözünme Ortamının; | -pH<br>-Sıcaklık<br>-Karıştırma hızı<br>-Polarite<br>-Enzim varlığı<br>-Emülgatör varlığı |

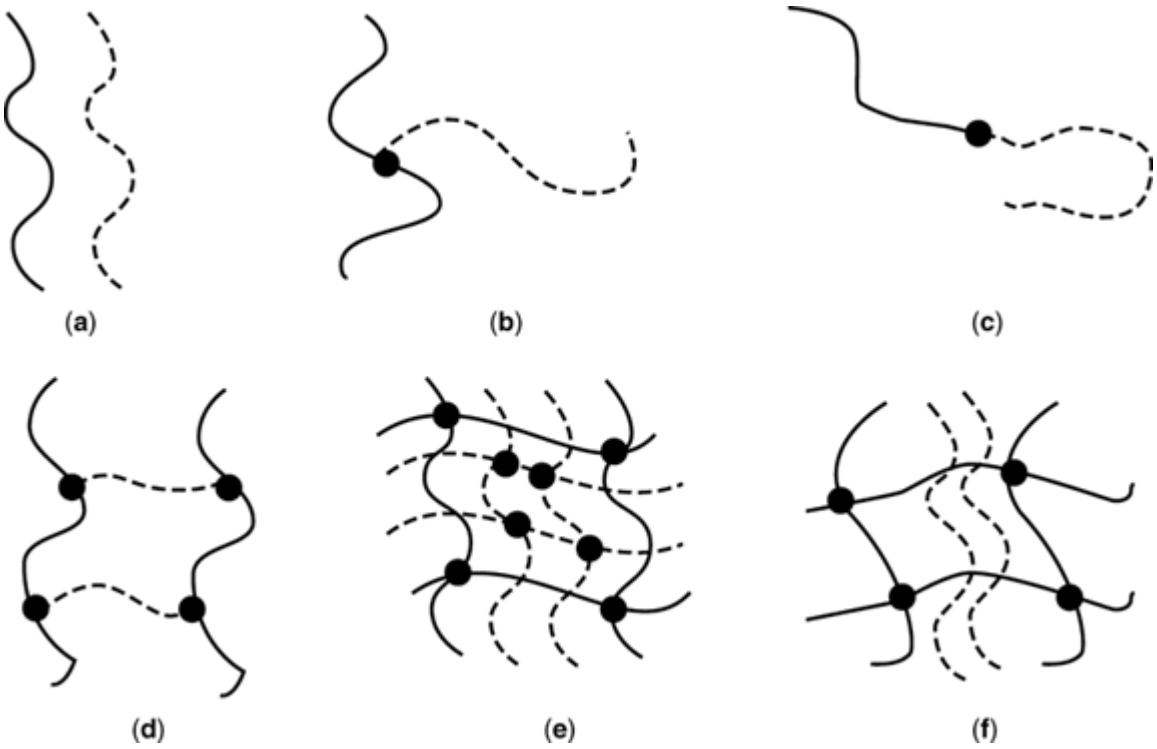
Çizelge 2.4.( Devamı ). Etken maddenin mikrokürelerden salımını etkileyen faktörler

| | |
|---|---|
| Mikrokürenin; | -Hazırlama yöntemi<br>-Partikül büyüklüğü<br>-Hazırlama yöntemi<br>-Partikül büyüklüğü<br>-Etkin madde miktarı<br>-Yüzey özellikleri<br>-Çapraz bağlayıcı derişimi<br>-Çapraz bağlanma süresi |

### 2.2.4. İç içe geçmiş ağ yapılı (Interpenetrating Polymer Network) (IPN) mikroküreler

Son on yılda iç içe geçmiş ağ yapılı polimerler (IPN) üzerine çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır [23]. Her iki polimerinde ağ yapı formunda olduğu, en az bir polimerin diğerinin varlığında aralarında herhangi bir kovalent bağ olmadan çapraz bağlandığı veya sentezlendiği yani iki ağ yapının birbiri içine girmesiyle oluşturulan polikarışımlardır. IPN yapılar, çok fonksiyonlu monomerlerin farklı mekanizmalar ile çapraz bağlanmaları ile sentezlendiklerinden ayrıca polimerleşen monomerler ve birleşme oranları, aktive edici ajanlar ve çapraz bağlayıcılar da önemlidir. IPN'lerden hazırlanan materyaller içerdikleri her bir polimerik ağ yapının değişik kimyasal özelliklerini gösterirler yani bir IPN, iki polimerin var olan değişik karakteristiklerinin bir bileşimidir. Bu IPN'lerin en önemli avantajını oluşturur. Örneğin sıcaklığa veya pH'ya duyarlı şişme gösteren farklı jelleri karıştırarak hazırlanacak bir ağ yapıda her iki özellik bir araya getirilmiş olur. IPN'ler genellikle diğer polimerik yapılardan daha iyi mekanik özelliklere de sahiptir, çünkü IPN yapılarda ağsı formlar arasında daha kuvvetli bağlanmalar söz konusudur. İdeal bir IPN homojen bir yapı sergilemelidir. Ancak, genellikle birçok IPN yapıda, kullanılan polimerlerin özelliklerinden dolayı homojenlik sağlanamaz [24-25]. Bu yapılar; polimer karışımlar, aşı kopolimerler ve blok kopolimerlerden taşıdıkları iki özellikle ayırt edilirler. Birincisi, IPN'lerin çözücü içinde çözünmeyip şişmesidir. İkincisi ise IPN'lerin yapısının, materyal sünmesi ve akışını engellemesidir. Ayrıca aralarında

kovalent bağların olmamasıyla da kopolimerlerden ayrılırlar [23]. Şekil 2.6'da farklı polimer kombinasyonları gösterilmiştir [26].




Şekil 2.6. İkili polimer kombinasyonları (a) polimer karışımı (blend): zincirler arasında bağlanma yok, (b) aşı kopolimer, (c) blok kopolimer, (d) AB-aşı kopolimer, (e) IPN, (f) Semi-IPN.

IPN polimerlerin yapılarına göre sınıflandırılması

*Yarı-IPN (semi-IPN):* Yarı IPN'ler ardışık ya da eş zamanlı polimerizasyon yöntemi ile sentezlenebilirler ve ağ yapısı yerine doğrusal veya dallanmış yapıya sahiptir [27-30].

*Tam IPN (full-IPN):* Çapraz bağlanma veya kovalent bağlanmanın olmadığı iki ya da daha fazla polimerik ağ yapıdan oluşmuş bir yapılardır [31].

*Termoplastik IPN*: Fiziksel çapraz bağların kimyasal çapraz bağlardan daha çok olduğu IPN türleridir. Şekillendirilebilir ve geri dönüştürülebilirler. En az bir bileşenleri blok kopolimer, diğer bileşen ise genellikle yarı kristal ya da camsı bir polimerdir.

*Lateks IPN*: Çoğu IPN termoset özelliğe sahip olması nedeniyle, oluşturulduktan sonra kalıplanmaları zordur. Lateks IPN'ler; çekirdek-kabuk yapısını gösteren lateks parçacıkları şeklinde elde edilir ve kalıplanmaları kolaydır [32].

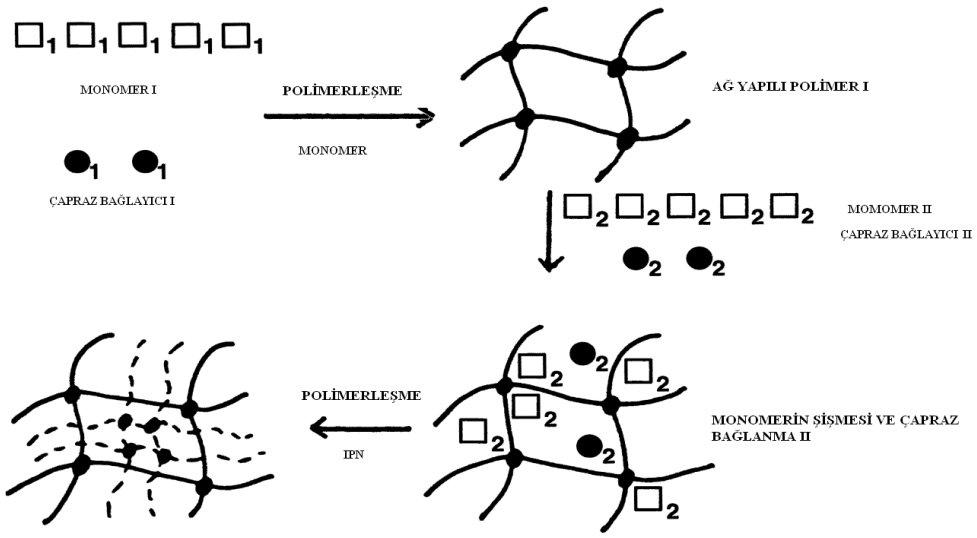
*Gradient IPN*: Bir bölgeden diğerine geçildiğinde çapraz bağ yoğunluğunun ya da bileşiminin sırasıyla her bir bileşenin özelliğini gösterdiği yapılardır [32].

Sentez yöntemine göre IPN'ler

IPN'ler 'Ardışık polimerizasyon' ya da 'eş zamanlı polimerizasyon' ile sentezlenebilirler [28].

*Ardışık Polimerizasyon Yöntemiyle (Sequential) IPN Sentezi*

Katalizör varlığında çapraz bağlayıcı ile monomerlerden biri polimerleştirilerek ağ (*network*) yapı oluşturulur; ikinci monomer ve katalizör bu ağ içinde çapraz bağlanarak IPN sentezlenir. Şekil 2.7.'de Ardışık Polimerizasyon yöntemi ile IPN sentezi verilmiştir.

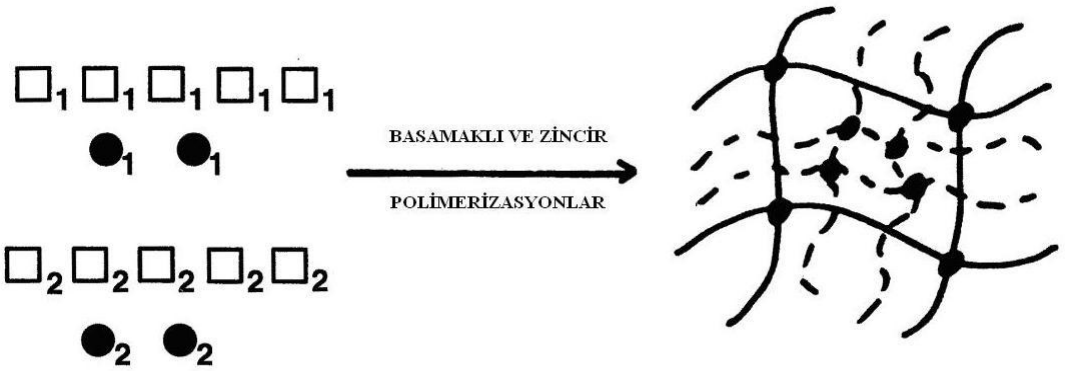



Şekil 2.7. Ardışık Polimerleşme Yöntemi ile IPN Sentezi [26]

*Eş Zamanlı Polimerizasyon Yöntemiyle (Simultaneous) IPN Sentezi*

İki farklı monomerin ve her birinin kendine ait çapraz bağlayıcı ve katalizörünün bir arada tek bir aşamada polimerleşmesi ile oluşur. İki bileşenin birbiriyle reaksiyon vermeden polimerleşmesi gerekir.

Bu durum, genellikle yapılardan birini kondenzasyon reaksiyonu ile diğerini ise serbest radikal reaksiyonu ile polimerleştirerek sağlanır [29]. Şekil 2.8.'de Eş Zamanlı Polimerizasyon Yöntemi ile IPN sentezi gösterilmiştir.




Şekil 2.8. Eş Zamanlı Polimerizasyon Yöntemi ile IPN sentezi [26].

<u>İlaç Salım Kinetiği</u>

Polimerik yapılardan etken maddelerin kontrollü salım mekanizmalarını inceleyen modellerin çoğu, Fick difüzyon eşitliğinin çözümlerine dayanmaktadır. İlaç salım kinetiği, polimerin şişmesi, polimer erozyonu, ilaç çözünme/difüzyon karakteristikleri, matris içinde ilacın dağılımı, ilaç/polimer oranı ve sistem geometrisi (silindir, küre vb.) gibi birçok faktörden etkilenir.

*Sıfırıncı derece kinetik*

Matematiksel olarak sıfır derece hız ifadesi aşağıdaki eşitlikle verilmektedir.

$$-\frac{dC}{dT} = k_0 \tag{2.1}$$

Eş. 2.1'in $0 \rightarrow \infty$ arasında integrali alındığında, Eş. 2.2 elde edilmektedir.

$$C = C_0 - k_0 t \tag{2.2}$$

C : t anında çözünmeden kalan etken madde miktarı,

$C_0$ : Başlangıçtaki etken madde miktarı,

$k_0$ : Sıfırıncı derece çözünme hız sabitidir.

Sıfırıncı derece kinetikte, t'ye karşı C değerleri grafiğe geçirildiğinde eğimi $k_0$ olan bir doğru elde edilir. Bu kinetiğe göre dozaj formundan herbir zaman aralığında çözeltiye geçen etken madde miktarı sabittir. Salım hızının değiştirildiği pekçok dozaj formunda, özellikle kontrollü salım/sürekli salım yapan formlarda asıl olarak bu tip çözünme kinetiklerine uyum sağlanması hedeflenmektedir.

*Birinci derece kinetik*

Bu kinetiğe göre hız ifadesi şu şekilde verilmektedir.

$$-\frac{dC}{dT} = kC \tag{2.3}$$

Eşitliğin $0 \rightarrow \infty$ arasında integrali alındığında, aşağıdaki eşitlik 2.4 elde edilmektedir.

$$\ln C = \ln C_0 - kt \tag{2.4}$$

$C_t$ : t anında çözünmeden kalan etken madde miktarı,

$C_0$ : Başlangıçtaki etken madde miktarı,
K: Birinci derece çözünme hız sabitidir.

Eş. 2.4'de, lnC değerleri t'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi k olan bir doğru elde edilir. Birinci derece kinetikte, zamana bağlı olarak çözünen etken madde miktarı üssel şekilde azalmaktadır. Klasik dozaj formlarının çoğu bu çözünme mekanizmasını göstermekte ve salım süresi değiştirilmiş preparatlar özellikle sürekli salım yapan formülasyonlar, bu tip çözünme işlemine uyum sağlamaktadır.

*Peppas Eşitliği*: İlaç salım kinetiği kümülatif salım sonuçlarının zamana karşı grafiğe geçirilmesiyle Eş. 2.5 ile hesaplanabilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \tag{2.5}$$

Eş. 2.5'in logaritması alınırsa;

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n\log t \tag{2.6}$$

Burada;
$M_t$ : t zamanında salınan etken madde miktarı,
$M_\infty$ : ∞ zamanda salınacak etken madde miktarı,
t : Zaman,
k : İlaç-polimer sistemin karakteristik sabiti,
n : Salım mekanizmasını tanımlayan deneysel bir parametredir.

Bu eşitlik salım mekanizması göz önüne alınmaksızın tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etken madde salımını tanımlamaktadır. Şişen ve şişmeyen polimerik kontrollü salım yapan sistemlerde "n" değerine karşılık gelen salım mekanizmaları belirlenmiştir. n=0,5 ise polimer matriksten ilaç difüzyonu ve ilaç salımı Fick difüzyonunu takip eder. n>0,5 ise bir anormal ya da Fick'e uymayan tipte ilaç difüzyonu gerçekleşir. n=1 ise Fick'e uymayan difüzyon ya da durum II salım kinetiği geçerlidir. Eşitlikteki n değeri, etken

maddenin polimerden salım davranışını açıklayan önemli bir parametredir. Değişik geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve bu değerlerin hangi salım mekanizmalarına uyduğu Çizelge 2.5.'desunulmaktadır.

Çizelge 2.5. Farklı geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve salım mekanizmaları

| İnce film | Silindir | Küre | İlacın salım mekanizması |
|---|---|---|---|
| 0,5 | 0,45 | 0,43 | Fick'e uygun difüzyon (Durum I) |
| 0,5<n<1 | 0,45<n<0,89 | 0,43<n<0,85 | Fick'e uymayan difüzyon (Durum II) |
| 1 | 0,89 | 0,85 | Durum II |
| n>1 | | | Süper Geçiş |

## 2.3. Kullanılan Etken Madde ve Destek Materyalleri

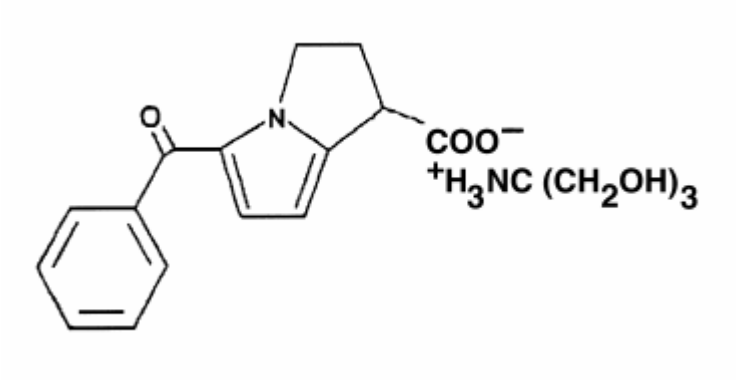
### 2.3.1. Ketorolak trometamin (KT)

Ketorolak tarafından 1989 yılında keşfedilmiştir. Günümüzde antibiyotikler ile birlikte kullanımları en fazla olan ilaç gruplarından birisi olan analjezik ve non steroidal antiinflamatuvar (NSAI) etkili ilaçlardan olup karboksilik asit türevidir. Ancak bu grupta bulunan bileşiklerin etkilerinin güçlü olmasına karşın, yan etkilerininde o derece öne çıkması, bu grup ilaçların kullanımında ciddi sakıncalar oluşturmaktadır.

Tüm NSAI ilaçlarda görülen ortak yan etki gastrointestinal sistem üzerinedir. Bu nedenle konuya ilişkin son araştırmalar gastrointestinal sistem üzerinde en az yan etki gösteren ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesine yönelik çalışmalarda yoğunlaşmaktadır. Bu amaçla "etkisi yüksek, ancak yan etkisi en az NSAI ilaç kavramı gündeme gelmiştir. Konu üzerinde yürütülen çalışmalarda genel yaklaşım; yarılanma ömrü uzun bileşiklerin tasarımıyla, ilacın günlük kullanım miktarının

azaltılması, ilacın vücuttaki yarılanma ömrünün uzun olacak şekilde tasarlanması, günde 3 yada 4 kez kullanım yerine, ilacın daha seyrek alınmasının olanaklı hale getirilmesidir.

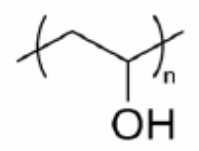
IUPAC adı; (±)-5-benzol-2,3-dihidro-1H-pirozolin-1 karboksilik asit,2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol [25] şeklinde olup R(+) ve S(-) rasemik karışıma sahiptir. S enantiyomerinin yarılanma süresi yaklaşık 2,5 saat, R enantiyomerinin yarılanma süresi ise yaklaşık olarak 5 saattir.




Şekil 2.9. Ketorolak Trometamin'in kimyasal yapısı

### 2.3.2. Poli(vinil alkol) (PVA)

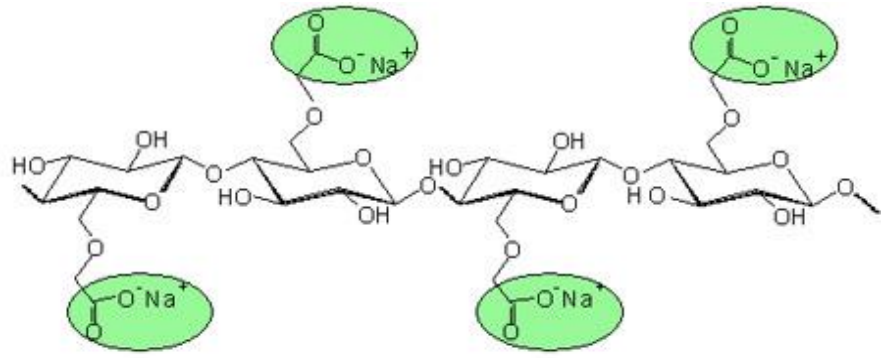
Hidrokarbon çözücülere oldukça dayanıklı olan film, tüp ve lif olarak şekillendirilebilen, beyazımsı sert bir polimerdir. Yapısında hidrofilik gruplar bulunduğu için suyun ve sulu çözeltilerin etkisi büyüktür. Bu yüzden PVA, suda çözünebilen ve su ile tamamıyla karışan çözücülerde de nispeten çözünebilen bir polimerdir. Su ile karışmayan çözücülere de dikkate değer bir şekilde dirençlidir. Hidrokarbon çözücülerden ve yağlardan etkilenmez.




Şekil 2.10. Poli(vinil akol)'ün kimyasal yapısı.

PVA liflerinin nem absorblaması fazla olduğundan, tekstil endüstrisinde, molekül ağırlığı fazla büyük olmayan türlerin polimerizasyon sistemlerinde emülsiyonlaştırıcı olarak, sulu yapıştırıcıların bileşiminde, vinil asetallerin üretiminde, televizyon tüplerinde fosforesans pigmentlerin ve boyaların bağlayıcısı olarak ve polarizlenme merceklerinde kullanılması PVA'nın başlıca uygulama alanlarındandır. PVA filmlerin su buharı ve nem geçirebilme özellikleri hakkında çalışmalar yapılmıştır. Bu bilgiler, gıda alanındaki ilginç katkılarına ilave olarak, yapay böbrek diyaliz zarlarının daha da geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. PVA'nın en çok üretildiği yer olan Japonya'da, baslıca sentetik lif ve filmlerinin imalinde başlangıç maddesi olarak kullanılır. Bir homopolimer veya kopolimer olarak sosis ve sucuk bağırsaklarının hazırlanmasında da kullanılır [33].

### 2.3.3. Sodyum karboksi metil selüloz (NaCMC)




Şekil 2.11. Sodyum Karboksimetil Selüloz'un (NaCMC) kimyasal yapısı [34].

Kimyasal formülü: $C_6H_7O_2(OH)_2OCH_2COO_2Na$

# 3. MATERYAL VE METOD

## 3.1. Materyal

### 3.1.1. Kimyasal maddeler

Etken madde olarak kullanılan KT Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany)' den temin edilmiştir. Dolgu maddesi olarak kullanılan polimerlerden PVA (ortalama molekül kütlesi: 72000 g/mol) Merck firmasından ve NaCMC (orta viskozite) Sigma-Aldich firmasından temin edilmiştir.

Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan GA ve HCI Merck'ten temin edilmiştir. Genipin ise Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Diğer kimyasallar ($Na_2HPO_4$, $NaH_2PO_4$, etanol Merck'ten, n-heksan Carlo Erba Reagents'dan, Span-85 Fluka'dan, sıvı parafin Aklar Kimya'dan temin edilmiştir.

### 3.1.2. Kullanılan cihazlar

*UV spektrofotometresi*: Hazırlanan mikroküreIerden salınan ketorolak trometamin miktarları, Unicam UV2-100 UV/Vısıble spektrofotometresi kullanılarak 323 nm dalga boyundaki absorbsiyon pikinin şiddetinden tayin edilmiştir.

*Fourier transform infrared (FTIR) spektrofotometresi*: NaCMC, PVA, KT, boş ve KT içeren mikroküreIerin infrared spektrumları, KBr diskleri kullanılarak Mattson 1000 model FTIR spektrofotometresi kullanılarak alınmıştır.

*Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)*: Mikrokürelerin ve polimerlerin DSC sonuçları General V4.1C DuPont2000 marka diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak elde edilmiştir.

*Taramalı elektron mikroskobu (SEM)*: Mikroküreleri elektron mikrografları, vakum altında altın ile kaplandıktan sonra Quanta 4000 F Field Emission model taramalı elektron mikroskobu kullanılarak alınmıştır.

*X-ışını kırınımı (XRD)*: İlaç içeren ve boş NaAlg/PVA IPN mikroküreleri XRD sonuçları Rigaku Ultima-IV X-Işını kırınımı cihazı kullanılarak elde edilmiştir.
Ayrıca bu temel cihazların yanında aşağıda verilen cihazlar da kullanılmıştır.

- Çalkalamalı su banyosu (Medline BS-21)
- Magnetik karıştırıcı (Chiltren)
- Etüv (Memmert)
- Ph metre (Hana pH211 Microprocessor pH Meter)
- Analitik terazi (Precisa XB 220A)

## 3.2. Yöntem

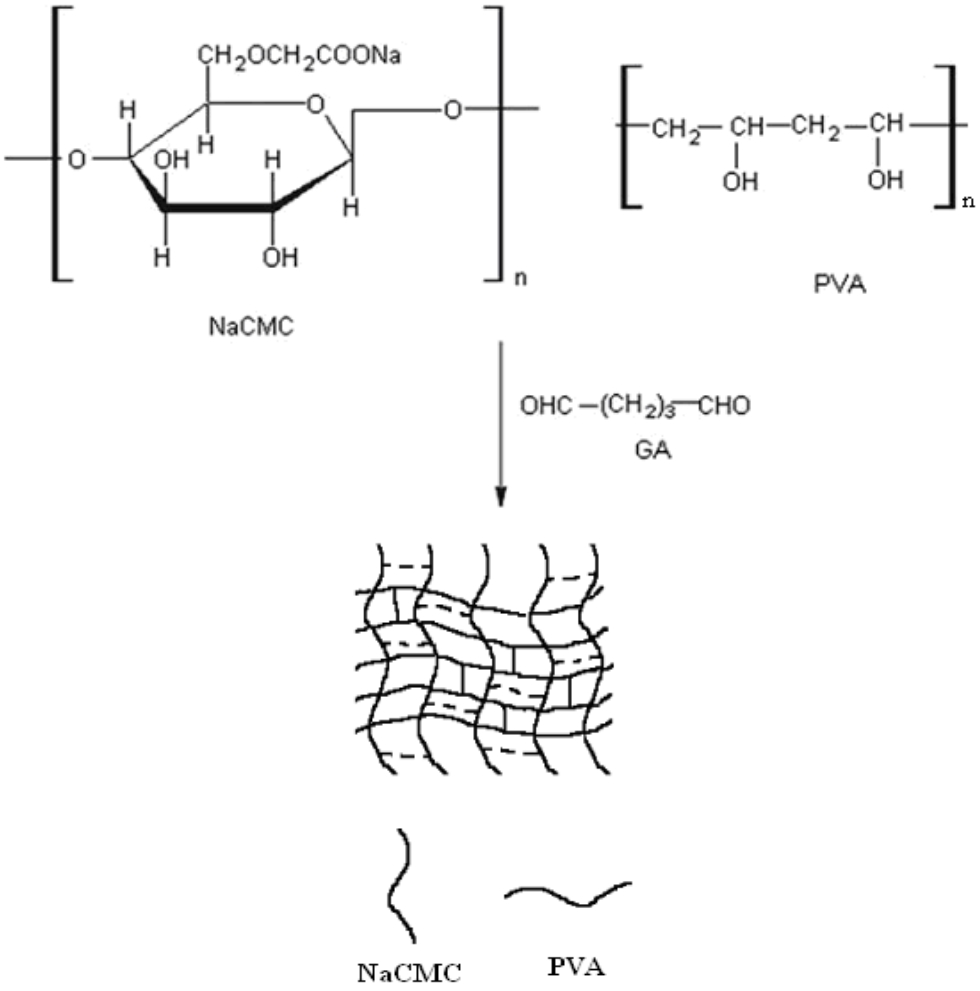
### 3.2.1. KT içeren NaCMC/PVA iç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) mikroküreleri hazırlanması

KT içeren NaCMC/PVA iç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) mikroküreler çapraz bağlayıcı olarak GA kullanılarak emülsiyon çapraz bağlama yöntemiyle hazırlandı. Destek maddesi olarak kullanılan NaCMC % 2 (w/w) ve PVA % 8 (w/w) derişimlerinde hazırlandı. Çizelge 3.1'de verilen farklı polimer oranlarındaki karışımların içerisine yine farklı ilaç/polimer (w/w) oranlarında KT ilave edildi. Bu çözelti 12 saat süre ile karıştırılarak ilaç, polimer çözeltisi içerisinde dağıtıldı. Hazırlanan süspansiyondan 10 mL alınarak %1 (w/w) Span®-85 içeren 25 mL sıvı parafin içerisine yavaşça eklendi. Çapraz bağlama çözeltisi olarak HCl içeren GA, 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 sırasıyla n-heksan, izopropil alkol ve su ile yıkandı. Yıkanan küreler önce oda sıcaklığında kurutuldu daha sonra 40$^{o}$C'de etüvde sabit tartıma getirildi.

Çizelge 3.1. KT yüklü NaCMC/PVA mikrokürelerin hazırlanma koşulları

| No | Polimer (NaCMC/PVA) (w/w) | İlaç/Polimer Oranı (w/w) | Çapraz Bağlayıcı | Çapraz Bağlama Süresi (dak) |
|---|---|---|---|---|
| A1 | 1/1 | 1/8 | GA | 30 |
| A2 | 1/2 | 1/8 | GA | 30 |
| A3 | 1/4 | 1/8 | GA | 30 |
| A4 | 1/6 | 1/8 | GA | 30 |
| A5 | 1/8 | 1/8 | GA | 30 |
| B1 | 1/8 | 1/8 | GA | 45 |
| C1 | 1/8 | 1/1 | GA | 30 |
| C2 | 1/8 | ½ | GA | 30 |
| C3 | 1/8 | ¼ | GA | 30 |
| C4 | 1/8 | 1/6 | GA | 30 |

Çalışmada NaCMC ve PVA çözeltileri belirtilen derişimlerde hazırlanarak Çizelge 3.1.'de belirtilen oranlarda karıştırıldı ve GA ile her iki polimerinde çapraz bağlanması sağlandı. GA her iki polimeri de çapraz bağladığı için Şekil 3.4.'de gösterilen IPN yapı oluşturuldu. Polimerlerin GA ile çapraz bağlanma reaksiyonları Şekil 3.1.'de verildi.




Şekil 3.1. IPN Sentezinin şematik gösterimi

### 3.2.2. KT içeren IPN mikroküreelerden salım çalışması

Farklı formülasyonlarda hazırlanan mikroküreelerin salım hızlarını ölçmek için değişik miktarlarda ilaç içeren mikroküre örnekleri, belirli hacimde salım ortamı içeren cam kap içerisine konularak çalkalamalı su banyosununa yerleştirildi. Salım çalışmaları 37$^{o}$C'de ikişer saat süre ile sırasıyla pH 1,2, 6,8, 7,4 tampon çözeltilerinde gerçekleştirildi. Her iki saat süre sonunda mikroküreler süzülerek bir sonraki pH daki tampon çözeltiye aktarıldı. Mikroküreelerden salınan ketorolak trometamin miktarını belirlemek için farklı sürelerde salım ortamından 5'er mL örnekler alındı ve yerine 5 mL salım ortamı ilave edildi. Salım ortamından alınan 5

mL'lik örneklerin UV spektrofotometresi ile 323 nm'de absorbans değerleri belirlendi. Kalibrasyon grafiği kullanılarak absorbans değerleri yardımıyla derişimler hesaplandı.

### 3.2.3. IPN mikroküreleri denge su içeriklerinin tayini

Boş mikroküreleri şişme yeteneklerinin belirlenmesi amacıyla sabit tartıma gelmiş 50 mg mikroküre örnekleri 50 mL saf su ve pH 1,2; 6,8; 7,4 tampon çözeltileri içerisinde 24 saat süreyle bekletildi. Bu sürenin sonunda mikroküreleri yüzey suyu uzaklaştırılarak tartıldı. Boş mikroküreleri denge su içeriklerinin hesaplanması amacıyla Eş. 3.1. kullanıldı ve % denge su içerik değerleri Çizelge 4.1.'de verildi.

$$\%\ \text{Denge su içeriği (w/w)} = \frac{(W_s - W_k)}{W_k} x100 \qquad (3.1)$$

$W_s$ : Şişmiş mikroküreleri kütlesi,

$W_k$ : Kuru mikroküreleri kütlesi'dir.

### 3.2.4. Tutuklama verimi (TV)

Teorik olarak yüklenmesi gereken ilacın gerçekte ne kadar yüklendiğinin ölçüsü "Tutuklama Verimi" ifadesi ile açıklanır. Emülsiyon çapraz bağlama yöntemi ile hazırlanan mikroküreleri belirtilen miktarda alınarak agat havanında ezildi ve 4 saat süre ile geri soğutucu altında 100 mL su ile ekstrakte edildi. Elde edilen ekstrakt süzülerek ilaç içeriği UV spektrofotometresi ile (323 nm'de) tayin edildi. Mikroküreleri tutuklama verimi değerleri Çizelge 4.3'de sunuldu. Mikroküreleri tutuklama verimleri eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplandı.

$$\%TV = \frac{D}{T} x100 \qquad (3.2)$$

Burada D ve T sırasıyla mikrokürenin içinde gerçekte bulunan ilaç miktarı (mg) ve teorik olarak bulunan ilaç miktarını (mg) göstermektedir.

# 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, değişen oranlarda NaCMC/PVA karışımları hazırlanarak uzun süre sabit terapotik kan düzeyi sağlamak ve ilaç alma ihtiyacını azaltabilmek amacıyla ketorolak trometamin yüklü mikroküreler oluşturuldu. Bu mikrokürelerin sırasıyla farklı pH (1,2; 6,8; 7,4) değerlerinde ilaç salım hızları incelenerek en iyi ilaç/polimer oranı, polimer/polimer oranı ve çapraz bağlama süresi tespit edildi.

Elde edilen mikroküreler FTIR, SEM, DSC ve XRD ile karakterize edildi. Salım sonuçları değerlendirilerek NaCMC/PVA mikroküreler den en iyi salım profili tespit edildi.

## 4.1. KT, NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş ve ilaç içeren mikroküreler in FTIR spektrumları

KT, boş ve 1/8 oranında KT içeren NaCMC/PVA oranı 1/1 olan mikroküreler in FTIR spektrumları Şekil 4.1'de verilmiştir. KT'in FTIR spektrumunda 3350 $cm^{-1}$'de Birbiri ile örtüşmüş N-H ve O-H gerilme bantlarının olduğu düşünülmektedir.

Alifatik C-H gerilme bantlarının sırasıyla 2926 ve 2863 $cm^{-1}$'de, C=O grubuna ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanan bantların ise 1592 ve 1562 $cm^{-1}$'de ortaya çıktığı düşünülmektedir.

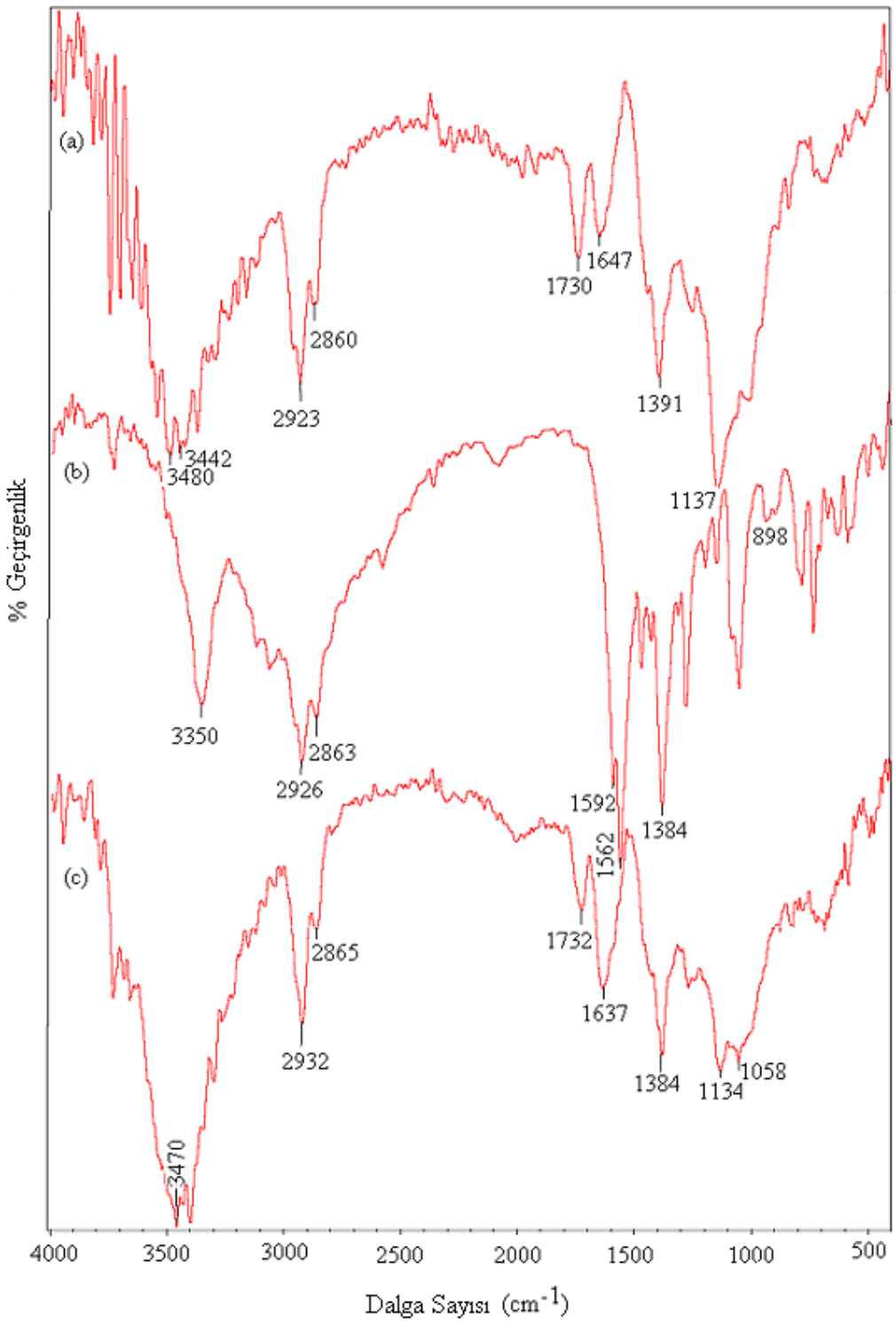
KT içeren mikroküre lerin FTIR spektrumunda gözlenen 1647 $cm^{-1}$'deki pikin KT'in FTIR spektrumunda 1592 ve 1562 $cm^{-1}$'de gözlenen piklerin örtüşmesi ile ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bu durum IPN mikroküre lerde KT varlığını desteklemektedir.

## 4.2. PVA, NaCMC ve NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş mikroküre lerin FTIR spektrumları

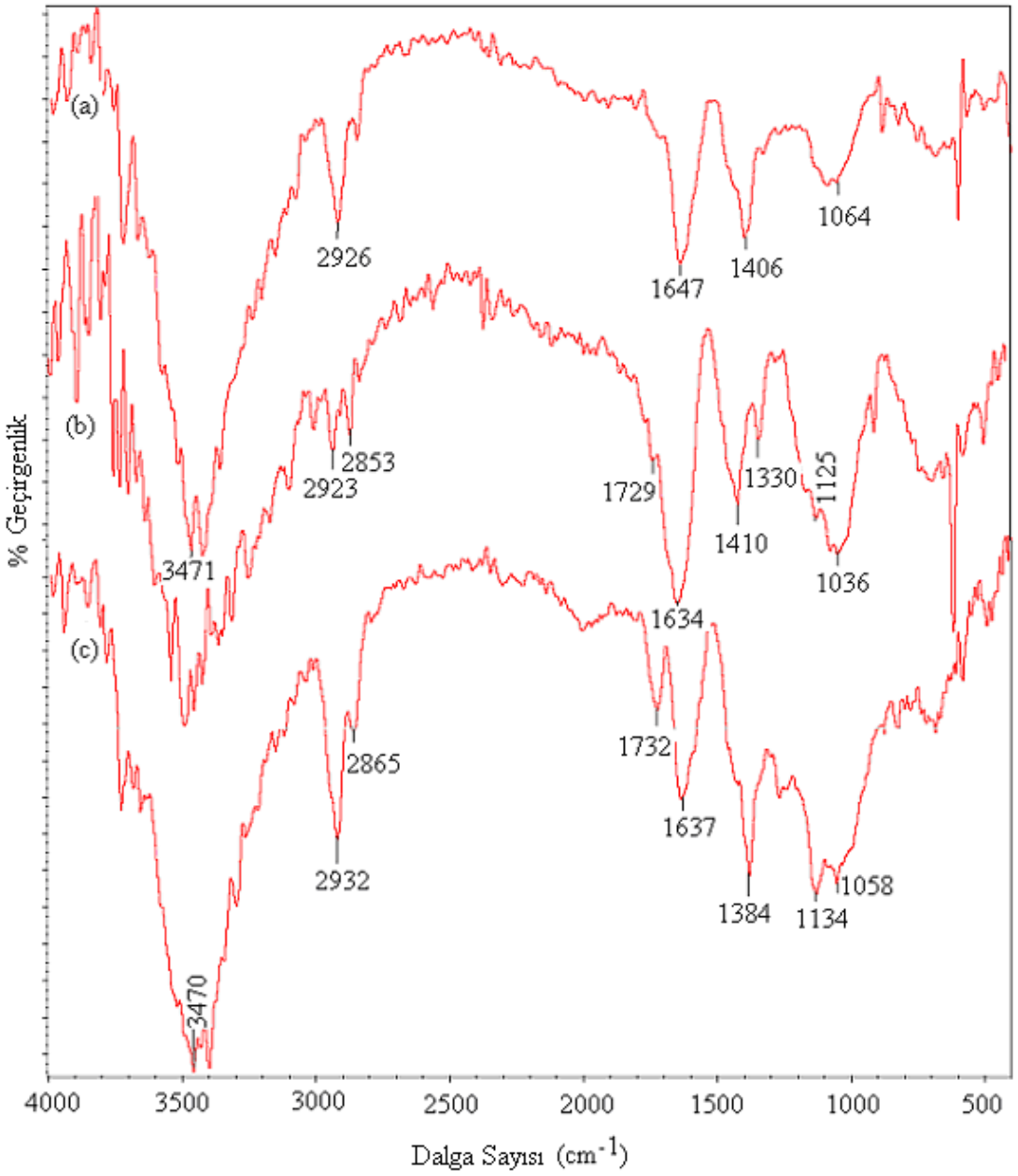
Şekil 4.2.'de PVA, NaCMC ve NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş mikrokürenin FTIR spektrumu verilmiştir. NaCMC'un FTIR spektrumunda 3500-3400 $cm^{-1}$'de görülen bantların O-H grubuna ait gerilme bantları olduğu düşünülmektedir. 2923 ve 2853 $cm^{-1}$'de alifatik C-H bantları ve 1125 ve 1036 $cm^{-1}$'de C-O-C gerilme bantlarının olduğu düşünülmektedir. Asimetrik ve simetrik karbonil grubuna ait (C=O) bantların sırasıyla 1634 ve 1410 $cm^{-1}$'de ortaya çıktığı gözlenmiştir.

PVA'nın FTIR spektrumunda 3471 $cm^{-1}$'de O-H bandı, 2926 $cm^{-1}$'de ise C-H bandı görülmüştür. PVA ve NaCMC polimerlerine ait piklerin NaCMC/PVA IPN mikroküre lerine ait FTIR spektrumunda ortaya çıktığı görülmüştür.

NaCMC'un FTIR spektrumunda 1036 $cm^{-1}$'de gözlenen C-O-C grubuna ait pikin blend mikroküre lerde 1058 $cm^{-1}$'de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca PVA'nın FTIR spektrumunda 1647 $cm^{-1}$'de gözlenen C=O grubuna ait pik, NaCMC'un spektrumunda 1634 $cm^{-1}$'de gözlenmiştir. NaCMC/PVA mikroküre lere ait spektrumda bu pik 1637 $cm^{-1}$'de ortaya çıkmıştır. Bu değerim PVA ve NaCMC polimerlerinin spektrumlarında gözlenen 1647 $cm^{-1}$ ve 1634 $cm^{-1}$ değerlerinin arasında olması blend oluşumunun gerçekleştiğini göstermektedir.



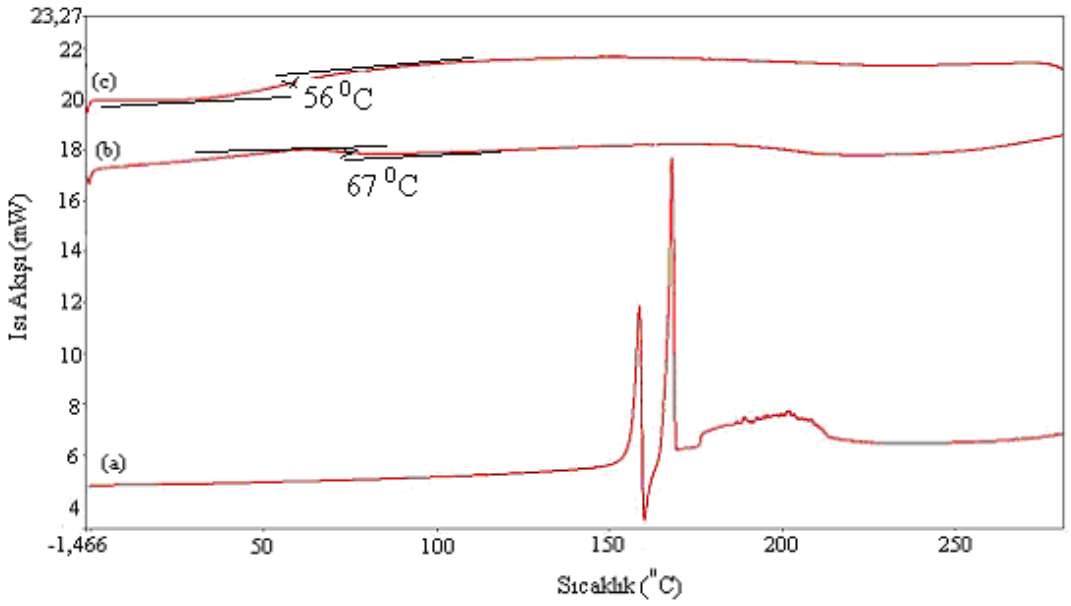

Şekil 4.1. (a) A1 formülasyonlu mikroküre (i/p oranı 1/8, NaCMC/PVA oranı 1/1, çapraz bağlanma süresi 30 dak. ve çapraz bağlayıcı derişimi 0,66 M GA), (b) KT, (c) Boş NaCMC/PVA oranı 1/1 olan mikroküre lerin FTIR spektrumları




Şekil 4.2. (a) PVA polimerinin, (b) NaCMC polimerinin (c) NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş IPN mikrokürelerin (çapraz bağlayıcı GA derişimi 0,66 M, çapraz bağlanma süresi 30) dakika FTIR spektrumları

## 4.3. KT ve IPN mikrokürelerin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogramları

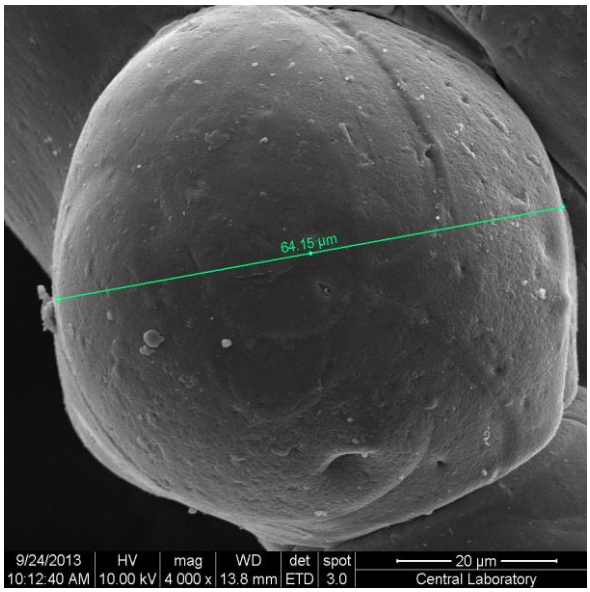
KT (a), KT içeren A1 formülasyonlu mikroküre (b) ve NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş mikrokürelerin (c) DSC diyagramları Şekil 4.3.'te verilmiştir. KT, 170 $^0$C'de erimesinden dolayı keskin endotermik pik verdiği halde ilaç içeren A1 formülasyonlu mikrokürede bu pike rastlanmamıştır. Bu durum, ilacın mikroküre içerisine amorf dağıldığı şeklinde açıklanabilir. Ayrıca A1 formülasyonlu mikrokürelerin Tg değeri 67 ve boş mikrokürelerin Tg değeri 56 olarak tespit edilmiştir. Tg değerindeki artış ilacın mikroküreler içerisine dağıldığını göstermektedir.



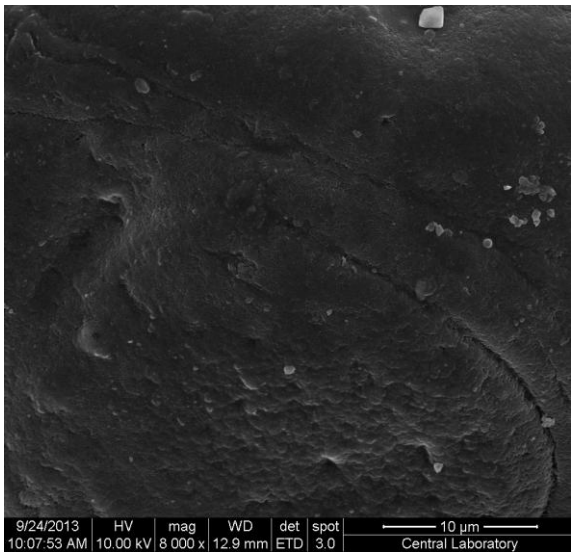

Şekil 4.3. (a) KT, (b) A1 formülasyonlu ve (c) NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş mikrokürelerin DSC termogramları.

## 4.4. NaCMC/PVA IPN mikroküreleri taramalı elektron mikrograf görüntüleri

Resim 4.1 ve 4.2'de sırasıyla A1 formülasyonundaki ilaçlı mikrokürenin 4000 ve 8000 büyütmeli SEM fotoğrafları verilmiştir. Resim 4.1'deki SEM fotoğrafından NaCMC/PVA IPN yapının küresel formda olduğu görülmüştür.



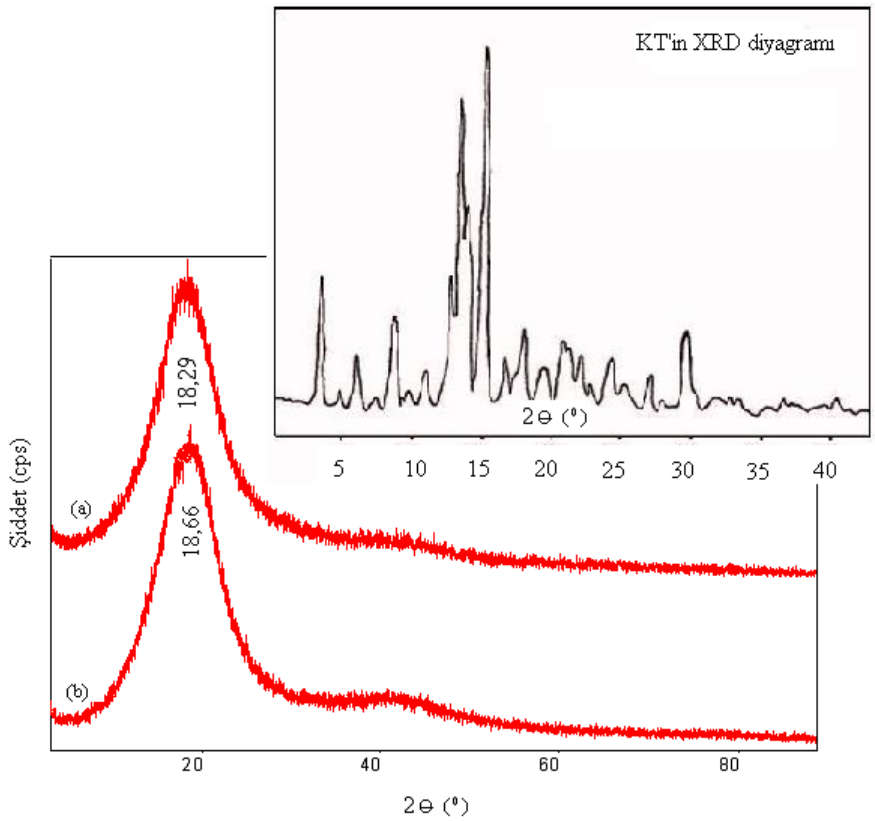

Resim 4.1. A1 **f**ormülasyonlu ilaç içerikli mikrokürenin 4000 büyütmeli SEM görüntüsü




Resim 4.2. A1 formülasyonlu IPN yapılı mikroküreleri̇n 8000 büyütmedeki SEM görüntüsü

## 4.5. IPN Mikroküreleri X-Işını Kırınımı Eğrileri

Şekil 4.4'de boş mikroküre ve KT içerikli mikrokürenin XRD spektrumları verilmiştir. Literatürde KT'in $18^0$ ve $20^0$ arasında karakteristik piki gözlenmiştir [3]. KT içeren NaCMC/PVA IPN mikroküreleri KT karakteristik pikine rastlanmamış, sadece boş mikroküreleri $18,66^0$ ve KT içeren IPN mikroküreleri $18,29^0$'de pikler gözlenmiştir. Bu piklerin polimer ve çapraz bağlayıcı etkileşimlerinden kaynaklanan pikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca KT karakteristik pikinin XRD spektrumlarında gözlenmemesinin nedeni olarak, ilacın IPN mikroküreleri amorf dağılmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte ilaç içerikli mikroküreleri ait XRD spektrumunun şiddetinde ilaç içermeyen mikroküreleri spektrum şiddetine kıyasla azalma görülmüştür. Bu durumun ilaç ve polimer zincirleri arasındaki etkileşim nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

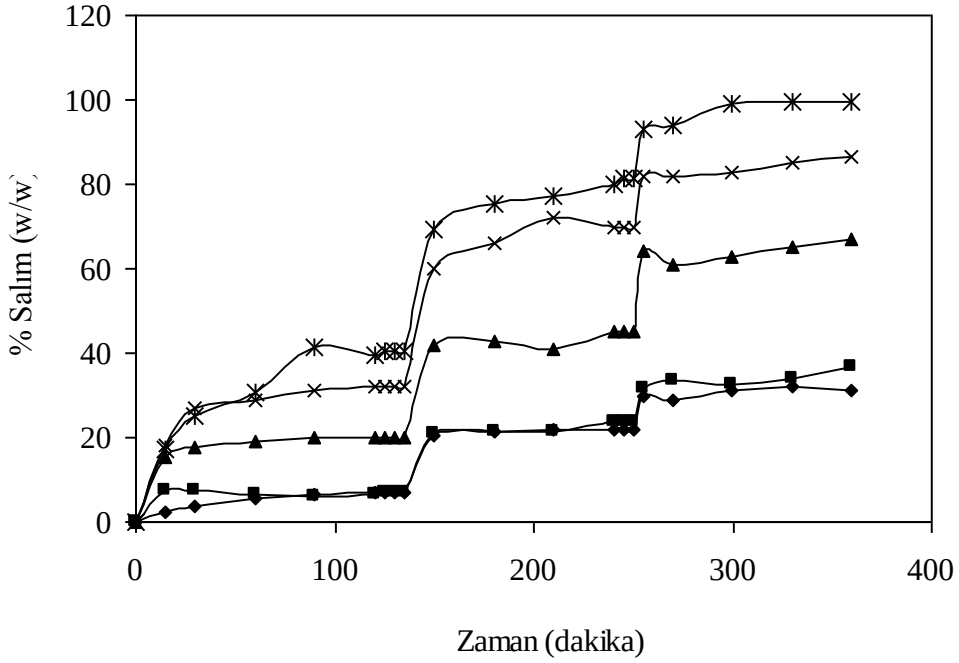



Şekil 4.4. (a) A1 formülasyonlu ve (b) NaCMC/PVA oranı 1/1 olan boş IPN mikroküreleri XRD spektrumları

## 4.6. KT'nin NaCMC/PVA Mikroküreleden Kontrollü Salımı

### 4.6.1. NaCMC/PVA oranının KT salımı üzerine etkisi

NaCMC/PVA oranının mikroküreleerin salımı üzerine etkisini incelemek amacıyla NaCMC/PVA oranı 1/1, 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olan A1, A2, A3, A4 ve A5 formülasyonlu mikroküreleerden i/p oranı 1/8 ve çapraz bağlama süresi 30 dakika koşulu için KT salımı incelendi. IPN mikroküreleerden ilaç salımının polimer oranı ile değişim grafiği Şekil 4.5'te gösterildi.



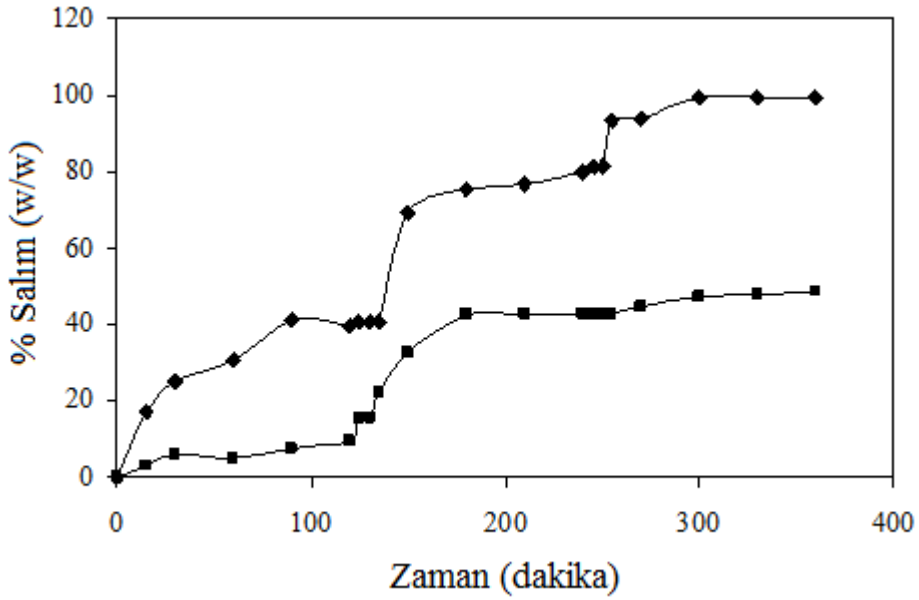

Şekil 4.5. IPN yapıdaki mikroküreleerde NaCMC/PVA oranının salım hızına etkisi (i/p:1/8, ÇBD: 0,66 M GA, ÇBS: 30 dak., ♦: 1/8, ■: 1/6, ▲:1/4, x: 1/2, ∗: 1/1)

Grafik incelendiğinde aynı i/p (w/w) oranındaki NaCMC/PVA mikroküreleerde PVA miktarı arttıkça ilaç salımının arttığı görüldü. NaCMC'un hidrofilik yapısı nedeniyle yüksek miktarda NaCMC içeren mikroküreleerin daha fazla şişme gösterdiği ve KT salımının bu nedenle arttığı düşünülmektedir. NaCMC/PVA oranı 1/1 olan mikroküreleerden salımın kontrollü olduğu ve daha yüksek ilaç salımının

sağlanabilmesi nedeniyle polimer oranı 1/1 olan A1 formülasyonlu mikroküreler ile çalışmaya devam edilmiştir.

### 4.6.2. NaCMC/PVA IPN mikroküreler de çapraz bağlayıcı süresinin KT salımı üzerine etkisi

IPN mikroküreler den KT salımı üzerine çapraz bağlama süresinin etkisini incelemek amacıyla NaCMC/PVAoranı 1/1, ilaç/polimer oranı 1/8 ve çapraz bağlayıcı derişimi 0,66 M GA olan 30 ve 45 dakika çapraz bağlama sürelerinde mikroküreler hazırlandı ve % ilaç salım değerleri incelendi. Salım sonuçları Şekil 4.6'da gösterildi.



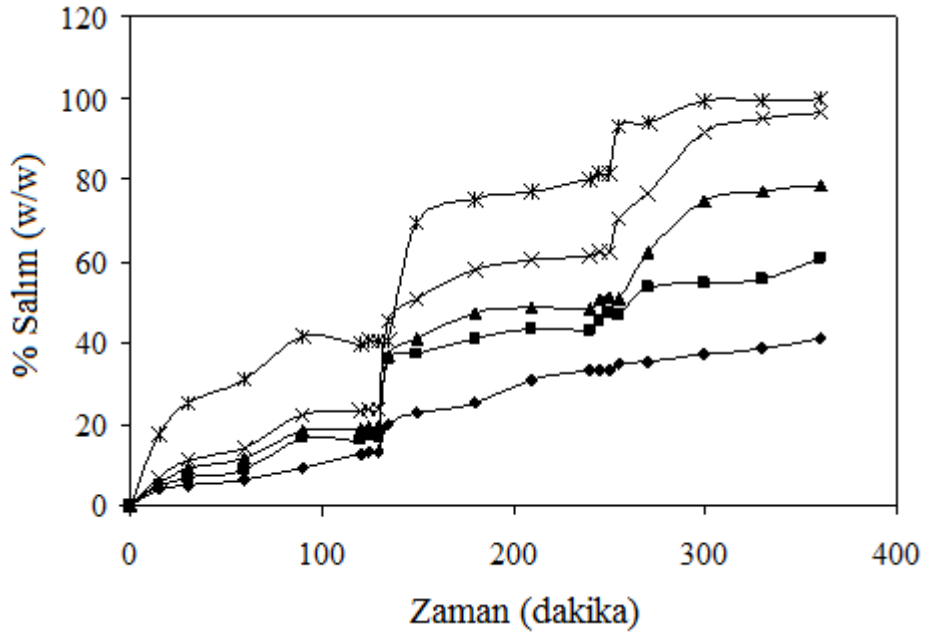

Şekil 4.6. Çapraz bağlama süresinin salım hızına etkisi (NaCMC/PVA: 1/1, i/p oranı: 1/8, ÇBD: 0,66 M GA, ♦: 30 dakika, ■: 45 dakika)

Şekil 4.6 incelendiğinde çapraz bağlama süresinin artmasıyla % ilaç salımının azaldığı görüldü. Bunun nedeninin mikrokürelerdeki çapraz bağ yoğunluğunun artması ve mikrokürelerin yapısının daha sıkı hale gelmesi olarak düşünülmektedir. Çapraz bağlama süresinin artması ile çapraz bağ yoğunluğunun artması mikroküre içerisine daha az çözücünün difüzlenmesine neden olmuş ve mikrokürelerin daha az şiştiği görülmüştür. Bu da ilacın mikroküre dışına çıkmasını zorlaştırmaktadır. En yüksek kümülatif ilaç salımı A1 formülasyonlu mikrokürelerden % 99,6 olarak

bulunmuş ve bundan sonraki çalışmalar bu şartlarda devam edilmiştir. Literatürde benzer şekilde çapraz bağlayıcı süresi arttıkça salımın yavaşladığı çalışmalara rastlanmıştır [35-37].

### 4.6.3. NaCMC/PVA IPN yapılı mikroküre lerde ilaç/polimer oranı değişiminin KT salımı üzerine etkisi

Mikroküre lerden ilaç salımına etki eden diğer bir faktör i/p oranıdır. Bu oranı belirleyebilmek amacı ile NaCMC/PVA oranı 1/1 ve Ç.B.S. 30 dakika sabit tutularak hazırlanan mikroküre lerden KT'in salımı incelenmiştir. KT'in mikroküre lerden salımının i/p oranı ile değişimi Şekil 4.7.'de gösterilmiştir. Polimer oranının 1/1'den 1/8'e doğru artması ile mikroküre lerden KT salımında artma olduğu gözlenmiştir. 6 saat süren salım çalışmaları sonucunda en yüksek ilaç salımı, ilaç/polimer oranı 1/8 olan IPN mikroküre lerde % 99,6 olarak bulunmuştur.




Şekil 4.7. NaCMC/PVA yapılı IPN mikroküre lerde ilaç/polimer oranının salım hızına etkisi (NaCMC/PVA: 1/1, ♦:1/1, ■:1/2, ▲:1/4, x: 1/6, ∗:1/8) Ç.B.S:30 dk, ÇBD: 0,66 M GA

### 4.6.4. NaCMC/PVA IPN yapılı mikroküreler den KT salımına pH'nın etkisi

KT salımı hazırlanan tüm IPN yapılı mikroküreler için sırasıyla pH 1,2; 6,8 ve 7,4'te iki saat süre ile yapıldı. Çalışmalar sonucu elde edilen salım grafikleri incelendiğinde NaCMC/PVA mikroküreler de pH 7,4'de salımın en fazla olduğu, pH 1,2 ortamında salımın en az olduğu görüldü.

### 4.7. NaCMC/PVA IPN mikroküreler ine ait denge şişme değerleri

Farklı formülasyonlarda hazırlanan ilaç içermeyen mikroküreler in farklı pH ortamlarındaki % şişme değerleri Çizelge 4.1 ile verilmiştir. Çizelge 4.1'in incelenmesiyle, IPN mikroküreleri için en yüksek şişme değerinin pH=7,4'te elde edildiği ve pH azaldıkça şişme değerlerinin azaldığı görülmüştür. Farklı formülasyonlarda hazırlanan KT içermeyen boş mikroküreler in değişen pH'lardaki denge şişme deneylerinde en yüksek şişme değerleri NaCMC/PVA oranı 1/1 olan küreler de pH 7,4'de elde edildi. Bu durumun NaCMC miktarı arttıkça hidrofilitenin artmasından ve IPN mikrokürenin daha fazla genişlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çizelge 4.1. Farklı NaCMC/PVA oranlarında hazırlanan boş IPN mikroküreler in % denge şişme değerleri

| **NaCMC/PVA Oranı** | **pH=1,2** | **pH=6,8** | **pH=7,4** |
|---|---|---|---|
| 1/1 | 110,23±4,46 | 128,10±1,85 | 142,±2,08 |
| 1/2 | 86,79±1,24 | 91,94±3,51 | 108,05±1,74 |
| 1/4 | 65,82±4,41 | 78,53±3,97 | 92,76±4,90 |
| 1/6 | 45,71±4,46 | 61,84±1,85 | 73,68±2,08 |
| 1/8 | 20,14±1,24 | 49,12±3,51 | 62,10±1,74 |

## 4.8. Farklı Formülasyonlarda Hazırlanan Mikrokürelerin Verim Değerlerinin ve % Tutuklama Verimlerinin Değişimi

Çizelge 4.2'de KT'in farklı formülasyonlarda hazırlanan NaCMC/PVA IPN mikrokürelerde % tutuklama verimleri ve verim değerleri görülmektedir. Çizelge incelendiğinde yapıdaki NaCMC ve ilaç miktarının fazla olduğu formülasyonlarda tutuklama veriminin arttığı görülmüştür. NaCMC'un yapıya girmesi ile daha fazla şişen mikrokürenin daha fazla ilaç tuttuğu düşünülmüştür.

Çizelge 4.2. KT'in farklı formülasyonlarda hazırlanan NaCMC/PVA IPN mikrokürelerde % tutuklama verimleri ve verim değerleri

| **No** | **NaCMC/PVA Oranı (w/w)** | **İlaç/Polimer Oranı (w/w)** | **Çapraz Bağlanma Süresi (Dakika)** | **%TV** | **% Verim** |
|---|---|---|---|---|---|
| A1 | 1/8 | 1/1 | 30 | 8 | 92 |
| A2 | 1/8 | 1/2 | 30 | 6 | 62 |
| A3 | 1/8 | 1/4 | 30 | 5 | 51 |
| A4 | 1/8 | 1/6 | 30 | 4 | 55 |
| A5 | 1/8 | 1/8 | 30 | 2 | 67 |
| B1 | 1/8 | 1/8 | 45 | 10 | 64 |
| C1 | 1/1 | 1/8 | 30 | 30 | 22 |
| C2 | 1/2 | 1/8 | 30 | 31 | 30 |
| C3 | 1/4 | 1/8 | 30 | 32 | 26 |
| C4 | 1/6 | 1/8 | 30 | 34 | 72 |

## 4.9. Kinetik Sonuçlar

Farklı formülasyonlarda hazırlanan IPN mikrokürelerden salım sonuçlarının kinetik olarak değerlendirilmesi sonucu elde edilen salım hız sabiti k, salım meknizmasını belirleyen n ve kolerasyon katsayısının karekökü olan r değerleri Çizelge 4.3'te verilmiştir. Bu değerler Bölüm 2'de verilen Eş. 2.6 kullanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde mikrokürelerden KT salımının Durum I'e uyan aktarım olduğu gözlenmektedir.

Çizelge 4.3. NaCMC/PVA yapılı mikrokürelere ait kinetik sonuçlar

| **No** | **k** | **n** | **r** | **Difüzyon Mekanizması** |
|---|---|---|---|---|
| A1 | 0,0743 | 0,131 | 0,925 | Durum I |
| A2 | 0,0884 | 0,178 | 0,910 | Durum I |
| A3 | 0,2055 | 0,089 | 0,894 | Durum I |
| A4 | 0,1862 | 0,139 | 0,940 | Durum I |
| A5 | 0,218 | 0,059 | 0,846 | Durum I |
| B1 | 0,232 | 0,106 | 0,893 | Durum I |
| C1 | 0,368 | 0,140 | 0,925 | Durum I |
| C2 | 0,518 | 0,068 | 0,938 | Durum I |
| C3 | 0,344 | 0,116 | 0,946 | Durum I |

# 5. SONUÇLAR

NaCMC/PVA IPN yapılı mikroküre lerden KT salımı çalışmasında;

- NaCMC/PVA mikroküre lerde KT salımının PVA miktarının artması ile arttığı belirlendi. En uygun NaAlg/PVA oranı 1/1 olarak tespit edildi.

- NaCMC/PVA mikroküre lerde çapraz bağlama süresinin artması ile ilaç salımının azaldığı tespit edildi. En yüksek ilaç salımının % 99,6, 0,66 M GA ile 30 dakika çapraz bağlanan mikroküre lere ait olduğu belirlendi.

- Mikroküre lerde ilaç salımının genellikle i/p oranının artmasıyla arttığı tespit edildi. NaCMC/PVA mikroküreleri için en uygun i/p (w/w) oranı 1/8 olarak belirlendi.

- Mikroküre lerden ilaç salımının ortamın pH'ından etkilendiği ortamın pH değeri arttıkça salımın arttığı en yüksek ilaç salımının pH 7,4'de gerçekleştiği gözlendi. Elde edilen mikroküre lerin bağırsakta salım yapabilen mikroküreler olduğu görüldü.

- Yapılan çalışmalarda KT salımının en uygun olduğu koşullar; NaCMC/PVA (w/w): 1/1, i/p oranı: 1/8, çapraz bağlayıcı derişimi 0,66 M GA, çapraz bağlanma süresi 30 dakika ve pH: 7,4 olarak belirlendi. Bu koşullarda en yüksek salım 6 saat sonunda % 99,6 olarak bulundu.

- NaCMC/PVA mikroküre lerin SEM görüntülerinden küresel yapıları doğrulandı.

- NaCMC/PVA mikroküre lerin XRD grafiklerinden KT'in IPN yapıdaki mikroküre lerde amorf olarak dağıldığı tespit edildi.

# KAYNAKLAR


1. Duarte A.R.C., Costa, M.S., Simplicio, A.L., Cardoso, M.M., Duarte C.M.M., "Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs", ***Int. J. Pharm.,*** 308:168-174 (2006).

2. Fu Y.J., Shyu, S.S., Su, F.H., Yu, P.C., "Development of biodegredable co-poly(D-L-lactic/glycolic acid) microspheres for the controlled release of 5-FU by the spray drying method", ***Coll. and. Surf. B***., 25: 269-279 (2002).

3. Rokhade A.P., Agnihotri S.A., Patil S.A., Mallikarjuna N.N., Kulkarni P.V., Aminabhavi T.M., "Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine", ***Carbohydrate Polymers***, 65: 243-252 (2006).

4. Soppimath K.S, Aminabhavi, T.M.,"Water transport and drug release study from crosslinked polyacrylamide grafted guar gum hydrogel microspheres fort he controlled release application", ***Eur. J. Pharm. Biopharm.,*** 53: 87-98 (2002).

5. Kumbar, S.G., Aminabhavi, T.M., "Synthesis and characterization of modified chitosan microspheres: Effect of the grafting ratio on the controlled release of nifedipine through microspheres", ***J. Appl. Polym. Sci***., 89: 2940-2949 (2003).

6. Agarwal, R., Alam, M.S., Gupta B., "Polyvinyl Alcohol-Polyethylene Oxide-Carboxymethyl Cellulose Membranes for Drug Delivery", ***J. Appl. Polym. Sci,*** 1-9 (2013)

7. Soppimath K.S., Kulkarni A.R., Aminabhavi T.M., "Controlled release of antihypertensive drug from the interpenetrating network poly (vinyl alcohol)-guar gum hydrogel microspheres", ***J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*** 11: 27-43 (2000).

8. Sreenivasan K., "On the restriction of the release of water-soluble component from polyvinyl alcohol film by blending β-cyclodextrin", ***J. Appl. Polym. Sci,*** 65(9), 1829-1832 (1997).

9. Orienti, I., There R., Luppi B., Bigucci F., Cerchiara T., Zuccari G., Zecchi V., "Hydrogels formed by crosslinked poly(vinyl alcohol) as sustained drug delivery systems", ***Arch. Pharm.,*** 335: 89-93 (2002).

10. Genç L., M. Demirel, E. Güler and N. Hegazy, "Microencapsulation of ketorolac tromethanmine by means of a coacervation-phase separation technique induced by the addition of non-solvent", ***J. Microencapsulation***, 1: 45-53 (1998).

11. Goerne T.M.L., Garcia M.G.L., Grada G.R., Perez I.O., Lopez E.G. and Lemus M.A.A., "Obtaining of Sol-Gel Ketorolac-Silica Nanoparticles: Characterization and Drug Release Kinetics", ***J. of Nanomaterials***, 1-9 (2013).

12. Kim S.Y:, Lee, Y.M., "Drug release behavior of electrical responsive poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) IPN hydrogels under an electric stimulus", ***J. Appl. Polym. Sci,*** 74:1752-1761 (1999).

13. Kweon D.K., Kang, D.W., "Drug release behavior of chitosan-g-poly(vinyl alcohol) copolymer matrix", ***J. Appl. Polym. Sci,*** 74:458-464 (1999).

14. Danckwets M., Fassihi A.,"Implantable controlled release drug delivery systems:A review", ***Drug Development and Industrial Pharmacy,*** 17(11), 1465-1502 (1991

15. Yüksel G.M., "Flurbiprofen içeren kitozan mikrokürelerden etkin madde çıkışını etkileyen parametrelerin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, ***Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, (2008)

16. Robinson J.R., Lee, V.H.L., "Controlled drug delivery fundamentals and applications", ***Marcel Dekker Inc***., New York, 257-258 (1987)

17. Kawaguchi H., "Functional polymer microspheres", ***Progress in Polymer Science***, 25, 1171-1210 (2000).

18. Vasir J.K., Tambwekar K., Grag G.S., "Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery systems", ***International Journal of Pharmaceutics***, 255, 13-32 (2003).

19. Edlund U., Albertson A.C., "Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery", ***Advances in Polymeric Science***, 157: 67-112 (2002).

20. Thanno B.C., Sunny M.C., Jayakrishnan A., "Oral sustained release drug delivery systems using polycarbonate microspheres capable of floating on the gastric fluid", ***Journal of Pharmacy and Pharmacology***, 45, 21-24 (1993).

21. Olukman M., "Kanser İlacı 5-Fluorourasilin iyonik çapraz bağlı aljinat esaslı mikrokürelerden pH kontrollü salımı", Yüksek Lisans Tezi, ***Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, (2010).

22. İskenderoğlu C., "Düşük molekül ağırlıklı heparinin oral ilaç şekli üzerine çalışmalar", Doktora Tezi, ***Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, (2007).

23. Yörük D., "Manyetik alan ve sıcaklık duyarlı poli(n-t-bütilakrilamit-ko-akrilamit)/poli(vinil metil eter) yarı iç içe geçmiş ağ yapılı ferrojellerinin sentezi

ve karakterizasyonu", Yüksek Lians Tezi, ***Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, (2006).

24. Mishra S., Bajpai R., Katare R., Bajpai A.K., "Radiation induced crosslinking effect on semi-interpenetrating polymer Networks of poly(vinyl alcohol)", ***Express Polymer Letters***, 1(7): 407-415 (2007).

25. Bischoff R., Cray S.E., "Polysiloxanes in macromolecular architecture", ***Progress in Polymer Science***, 24, 185-219 (1999).

26. Sperling L.H., "**Interpenetrating polymer Networks:An overview**", Chapter 1, Page 4, (1992).

27. Mishra S., Bajpai R., Katare R., Bajpai A.K., "Radiation induced crosslinking effect on semi-interpenetrating polymer Networks of poly(vinyl alcohol)", ***Express Polymer Letters***, 1(7): 407-415 (2007).

28. Akdemir Z.S., "pH ve sıcaklığa duyarlı faz geçişi gösteren iç içe geçmiş polimerik ağ yapıların sentezi ve karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, ***Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, İstanbul, (2005).

29. Sperling L.H., "Interpenetrating polymer Networks and related materials", New York, ***Pelnum Press***,(1981).

30. Bischoff R., Cray S.E., "Polysiloxanes in macromolecular architecture", ***Progress in Polymer Science***, 24, 185-219 (1999).

31. Akdemir Z.S., "pH ve sıcaklığa duyarlı faz geçişi gösteren iç içe geçmiş polimerik ağ yapıların sentezi ve karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, ***Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, İstanbul, (2005).

32. Bischoff R., Cray S.E., "Polysiloxanes in macromolecular architecture", ***Progress in Polymer Science***, 24, 185-219 (1999).

33. Ünlü A., "Sulu poli (vinil alkol) ve poli (N-vinil pirolidon) çözeltilerinde, potasyum klorür iletkenliğinin iç (lokal) viskozitesinin ve assosiyasyonunun incelnmesi", Doktora Tezi, ***İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, İstanbul, 34-40 (1987).

34. Cai X., Luan Y., Dang Q., Shao W., Li Z., Zhao Z, "Sustained release of 5-fluorouracil by incorporation into sodium carboxymethylcellulose sub-micron fibers", ***International Journal of Pharmaceutics,*** 419, 240-246, (2011).

35. Şanlı O., Kondolot Solak E., "Controlled Release of Naproxen from Sodium Alginate and Poly(vinyl alcohol)/Sodium Alginate Blend Beads Crosslinked with Glutaraldehyde", ***Journal of Applied Polymer Science***, 112, 2057-2065, (2009)

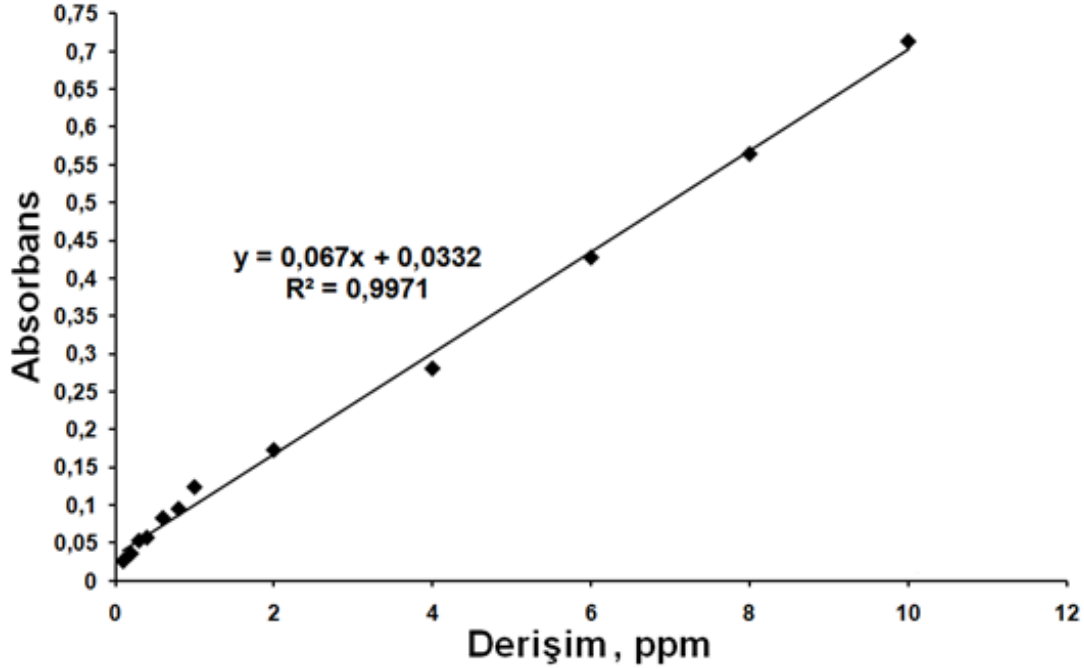
36. Şanlı O., Ay N., Işıklan N., "Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)-grafted-poy(acrylamide)/sodium alginate blend beads", ***Europen Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics***, 65, 204-214, (2007).

37. Işıklan N., "Controlled Release of Insecticide Carbaryl from Sodium Alginate, Sodium Alginate/Gelatin and Sodium Alginate/Sodium Carboxymethyl Cellulose Blend Beads Crosslinked with Glutaraldehyde", ***Journal of Applied Polymer Science,*** 99, 1310-1319, (2006).

38. Çetin M., Vural İ., Çapan Y., Hıncal A.A., "Preparation and characterization of BSA-loaded alginate microspheres", ***FABAD J. Pharm. Sci.,*** 32, 103-107 (2007).

# EKLER

EK-1 Kalibrasyon Eğrisi



# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler


| | |
|---|---|
| Adı Soyadı | : Akın ER |
| Uyruğu | : T.C. |
| Doğum tarihi ve yeri | : 13.06.1986 – Ankara |
| Medeni hali | : Evli |
| e-mail | : enakkimya@gmail.com |


## Eğitim

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet Tarihi |
|---|---|---|
| Lise | Bahçelievler Deneme Lisesi | 2002 |
| Lisans | Kırıkkale Üniversitesi / Kimya Bölümü | 2007 |

## Yabancı Dil

İngilizce

## Hobiler

Sinema, satranç, futbol