

67043

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

İNSEKTİSİT KARBARİLİN KARBOKSİMETİL SELÜLOZ
MİKROKÜRELERDEN KONTROLLÜ SALIMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez No: KİM. YL. 003

TEZİ HAZIRLAYAN

Nuran Işıklan

TEZ YÖNETİCİLERİ

Doç. Dr. M. Yakup Arıca

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yiğitoğlu

KIRIKKALE-1997

Bu Çalışma, Jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

21.10.1997

Başkan

:Yrd. Doc. Dr. Mustafa Lale



Üye

:Yrd. Doc. Dr. Mehmet Toy



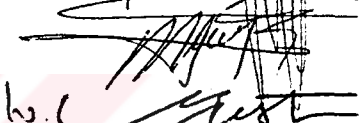
Üye

:Yrd. Doc. Dr. Hasan Nur Testereci



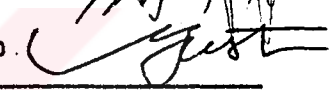
Üye

Doc. Dr. Yakup Arica



Üye

Yrd. Doc. Dr. Mustafa Yiğitoğlu

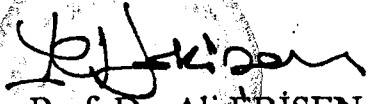


ONAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

21.10.1997

Fen Bil. Enst. Müdürü



Prof. Dr. Ali ERİŞEN



EŞİM'E

ÖZET

Son yıllarda yeni biyolojik olarak aktif bileşiklerin çıkması ve bunların çeşitli disiplinlerde başarılı kullanımı kontrollü salımın önemini artırmıştır. Literatürde bir çok kontrollü salım çalışmasının olmasına rağmen, önemli bir pestisit olan karbaril ile yeterince çalışmanın olmaması, bu çalışmanın yapılmasını sağlamıştır.

Bu çalışmada, pestisit karbarilin tarımsal uygulamalarda etkisinin artırılması ve çevresel zararlarının azaltılması için, çeşitli karboksimetil selüloz (CMC) formülasyonlarının hazırlanarak, pestisit difüzyon kinetiğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın içeriğinde, ana destek maddesi olarak NaCMC, çapraz bağlayıcı olarak $AlCl_3$ kullanılarak mikroküreler oluşturulmuştur. Mikroküre oluşturma işlemi sırasında NaCMC çözeltisi içersine karbaril ilave edilerek (çapraz bağlayıcı ile temasdan önce) yüklü mikroküreler elde edilmiştir. Elde edilen mikroküreler uygun kurutma şartlarında kurutulduktan sonra, salım çalışmaları yapılmıştır. Mikrokürelerin salım hızlarına NaCMC konsantrasyonunun, $AlCl_3$ konsantrasyonunun, $FeCl_3$ konsantrasyonunun, ilaç miktarının, ucuz dolgu maddesi olarak kullanılan kaolin konsantrasyonunun, NaCMC vizkozitesinin ve sıcaklığın etkisi incelenmiştir.

İncelemeler sonucunda, mikrokürelerin salım hızlarının NaCMC konsantrasyonundan, çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan, kaolin konsantrasyonundan, yüklenen karbaril miktarından ve sıcaklıktan önemli ölçüde etkilendiği gözlenmiştir.

Salım kinetiği incelendiğinde, Fickian olmayan salım sonuçları elde edilmiştir.

Mikrokürelerin şişme özelliklerinin incelenmesi sonucunda, bunların genelde salım durumlarıyla paralel olduğu görülmüştür. Hazırlanan mikrokürelerin kimyasal ve fiziksel özellikleri UV, FTIR ve SEM ile karakterize edilmiştir.

Sonuç olarak, hazırlanma koşullarının değiştirilmesi ile, değişik salım özelliklerine sahip istenen özellikte mikrokürelerin yapılmasının mümkün olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karboksimetil selüloz, Kontrollü Salım, Çapraz Bağlı Mikroküreler, Karbaril, Non-Fickian Difüzyonu.



ABSTRACT

Recently the emergence of many novel biologically active compounds and their successful application in many different disciplines, increase the important of controlled release. Although too many research in controlled release have been reported in the literature, the study of carbaryl which is a important pesticide, have not been found, cause made this research.

In this study, to increase influences of application of agricultural and reduce environmental damage, preparation of different carboxymethyl cellulose formulations of pesticide carbaryl and investigation of release kinetic have been aimed.

At the ingredient of study, microspheres were prepared with main support material NaCMC and crosslinker $AlCl_3$. The carbaryl loading process was carried out by adding of the solid drug to the polymer solution before extrusion into the curing solution containing the cation. After preparation microspheres were dried at room temperature, release studies were investigated in the continuous flow cell. The effect of NaCMC concentration, $AlCl_3$ concentration, $FeCl_3$ concentration, quantity of carbaryl, NaCMC viscosity, temperature and kaolin (inexpensive filler) to microspheres release rates were investigated.

At the study results, it was observed that, NaCMC concentration, crosslinker concentration, carbaryl quantity, kaolin concentration and medium temperature influenced microspheres release rates.

When the release kinetics were examined, non-Fickian results were obtained.

Research of microspheres swelling properties observed proportional with release results. Chemical and physical properties of the prepared microspheres, were characterized with UV, FTIR and SEM.

In conclusion, it was possible to obtain microparticles with varying release properties through modification of their preparation conditions.

Keywords: Carboxymethyl cellulose, Controlled Release, Crosslinked Microspheres, Carbaryl, Non-Fickian Diffusion.



TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm tez danışmanlarım, Sayın Doç. Dr. M. Yakup Arıca'ya ve Sayın Yrd. Doç Dr. Mustafa Yiğitoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmaların yürütülmesi sırasında fikir alışverişinde bulunduğum, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Lale'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan Nur Testereci'ye ve tüm bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım süresince beni yalnız bırakmayan, her türlü desteği veren değerli eşime teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ix
TABLoların LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
GİRİŞ	1
BÖLÜM I : KURAMSAL BİLGİLER	3
1.1 Kontrollü Salımda Genel Kavramlar	3
1.2 Kontrollü Salım Sistemleri	3
1.3 Kontrollü Salımda Kullanılan Polimerlerin Erozyon Mekanizmaları	7
1.4 Tarımda Kontrollü Salımın Avantajları Ve Dezavantajları	9
1.5 Kontrollü Salım Teknolojileri	11
1.5.1 Mikrokapsülasyon Yöntemi	14
1.5.2 İlaç Yüklü Mikrokürelerin Yapıları	15
1.6 Kontrollü Salım Sisteminin Kinetiği ve Salım Karakteristiği	15
1.6.1 Matematiksel Modellerin Gelişimi	17
1.7 Pestisitler	19
1.8 Karbarilin Yapısı Ve Özellikleri	20
1.9 Sodyum Karboksimetil Selüloz	22
BÖLÜM II: MATERYAL VE METOT	27
2.1 Materyal	27
2.1. a Kimyasal Maddeler	27
2.1. b Kullanılan Cihazlar	27
2.2 Yöntemler	28
2.2.1 Hektavin 85'in Saflaştırılması	28
2.2.2 Karbaril Yüklü Mikrokürelerin Hazırlanması	28
2.2.3 Mikrokürelerin Salım Çalışması	33

	<u>Sayfa</u>
2.2.4 Mikrokürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini	33
2.2.5 Tutuklanma Verimi	33
BÖLÜM III: SONUÇLAR VE TARTIŞMA	36
3.1 Karbarilin Saflaştırılması Ve	
NaCMC, AICMC, FeCMC Mikrokürelerin Tanımlanması	36
3.1.1 Karbarilin Saflaştırılması ve Spektrofotometrik Tayini	36
3.1.2 NaCMC, AICMC ve FeCMC Mikrokürelerin FTIR Spektrası	37
3.2 AICMC Mikrokürelerinden Karbarilin Kontrollü Salım Çalışmaları	38
3.2.1 AlCl ₃ Konsantrasyonunun Salım Hızına Etkisi	38
3.2.2 NaCMC Konsantrasyonunun Salım Hızına Etkisi	41
3.2.3 NaCMC Zincir Uzunluğunun Salım Hızına Etkisi	43
3.2.4 İlaç Konsantrasyonunun Salım Hızına Etkisi	45
3.2.5 Farklı Çapraz Bağlayıcı Tipinin Salım Hızına Etkisi	49
3.2.6 Kaolin Konsantrasyonunun Salım Hızına Etkisi	51
3.2.7 Sıcaklığın Salım Hızına Etkisi	51
3.2.8. Karbaril Saflığının Salım Hızına Etkisi	53
3.2.9 56 Saat Sonrası Salım	53
3.3 Hazırlanan Mikrokürelerin Denge Su İçerikleri	56
3.4 Hazırlanan Mikrokürelerin Taramalı Elektron Mikrograf Çalışmaları (SEM)	62
3.5 Kinetik Sonuçları	63
BÖLÜM IV: SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	71
EK I	72
KAYNAKLAR	74

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Polimer Salım Mekanizmaları	6
Şekil 1.2 Parçalanma Mekanizmalarının Gösterimi	8
Şekil 1.3 İlaç Yüklü Mikrokürelerin Yapısı	16
Şekil 1.4 Karbarilin Yapısı	22
Şekil 1.5 Sodyum Karboksimetil Selülozun Yapısı	23
Şekil 2.1 Mikroküre Hazırlama Setinin Şematik Çizimi	30
Şekil 2.2 İnjektasyon Nozulunun Kesiti	30
Şekil 2.3 Sürekli Salım Sisteminin Şematik Çizimi	35
Şekil 3.1 Hektavin 85'in FTIR Spektrumu	37
Şekil 3.2 Saflandırılan Karbarilin FTIR Spektrumu	37
Şekil 3.3 Dv NaCMC'nin FTIR Spektrumu	39
Şekil 3.4 D1'in FTIR Spektrumu	39
Şekil 3.5 F1'in FTIR Spektrumu	40
Şekil 3.6 AlCl ₃ Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi	42
Şekil 3.7 NaCMC Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi	42
Şekil 3.8 Değişen NaCMC Ve AlCl ₃ Konsantrasyonlarının İlaç Salım Hızına Etkisi ..	44
Şekil 3.9 NaCMC Vizkozitesinin İlaç Salım Hızına Etkisi	46
Şekil 3.10 NaCMC Vizkozitesinin İlaç Salım Hızına Etkisi	46
Şekil 3.11 Değişen Yv NaCMC Ve AlCl ₃ Konsantrasyonlarının İlaç Salım Hızına Etkisi	47
Şekil 3.12 İlaç Miktarının Salım Hızına Etkisi	48
Şekil 3.13 Yv NaCMC'de İlaç Miktarının Salım Hızına Etkisi	48
Şekil 3.14 Kaolinli Yapıda İlaç Miktarının Salım Hızına Etkisi	50
Şekil 3.15 FeCl ₃ Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi	52
Şekil 3.16 Kaolin Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi	52
Şekil 3.17 Sıcaklığın İlaç Salım Hızına Etkisi	54
Şekil 3.18 Sıcaklığın İlaç Salım Hızına Etkisi	54
Şekil 3.19 Karbaril Saflığının Salım Hızına Etkisi	55
Şekil 3.20 56 Saat Sonrası İlaç Salım Durumu	55

	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.21 NaCMC Konsantrasyonunun Şişmeye Etkisi	59
Şekil 3.22 Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Şişmeye Etkisi	59
Şekil 3.23 İlaç Miktarının Şişmeye Etkisi	60
Şekil 3.24 İlaç Miktarının Şişmeye Etkisi	60
Şekil 3.25 Kaolin Miktarının Şişmeye Etkisi	61
Şekil 3.26 F1'in SEM Mikrografi	64
Şekil 3.27 F3'ün SEM Mikrografi	64
Şekil 3.28 D1'in SEM Mikrografi	65
Şekil 3.29 D9'un SEM Mikrografi	65
Şekil 3.30 D13'ün SEM Mikrografi	66
Şekil 3.31 D14'ün SEM Mikrografi	66
Şekil 3.32 D15'in SEM Mikrografi	67
Şekil 3.33 D16'nın SEM Mikrografi	67
Şekil 3.34 D14'ün SEM Mikrografi	68
Şekil 3.35 D14'ün 10 Saat Salım Sonrası SEM Mikrografi	68
Şekil 3.36 K2'nin SEM Mikrografi	69
Şekil 3.37 K11'in SEM Mikrografi	69

TABLOLARIN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	5
Tablo 1.2 Kontrollü Salım İçin Polimerik Sistemler	12
Tablo 1.3 Kontrollü Salım Teknolojisinde Kullanılan Doğal Polimerler, Sentetik Elastomerler Ve Sentetik Polimerler	13
Tablo 1.4 Difüzyonel Üs Ve İlaç Salım Mekanizmaları	18
Tablo 1.5 İnsektisitlerin Memelilere Olan Zehirliliği	20
Tablo 1.6 Karboksimetil Selülozun Özellikleri	24
Tablo 1.7 Çeşitli Tuzlar ile Sodyum Karboksimetil Selülozun Uygunluğu	25
Tablo2.1 Dv NaCMC ile Oluşturulan Al-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları ..	31
Tablo 2.2 Yv NaCMC ile Oluşturulan Al-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları .	31
Tablo 2.3 Kaolin İçeren Al-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları	32
Tablo 2.4 Fe-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları	32
Tablo 3.1 Hazırlanan Mikrokürelerin % Şişme Durumları	58
Tablo 3.2 Mikrokürelerin Deneysel Kinetik Sonuçları	70

KISALTMALAR

CMC : Karboksimetil Selüloz

Dv NaCMC : Düşük Vizkoziteli Sodyum Karboksimetil Selüloz

Yv NaCMC : Yüksek Vizkoziteli Sodyum Karboksimetil Selüloz

TV : Tutuklanma Verimi

SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu



GİRİŞ

Kontrollü salım, aktif bir kimyasalın, belirli bir hedefe tasarlanan etkisini, belirli bir hız ve süre ile göstermesi şeklinde bir metot olarak tanımlanabilmektedir.

Kontrollü salımda iki ana bileşen vardır. Bunlar; aktif madde ve aktif maddenin salımını düzenleyen polimerik destek maddesidir. Bir çok yeni biyoaktif bileşiklerin çıkması ve bunların çeşitli disiplinlerde başarılı kullanımı, kontrollü salım teknolojisinin gelişmesine sebep olmuştur. Çünkü kontrollü salım, diğer metotlardan daha az aktif madde gerektirmesinden, daha uzun etki süresi oluşturmaya ve özellikle tarımsal kullanımda aktif maddenin parçalanma, buharlaşma ve süzülme kayıplarına imkan vermemesine kadar bir çok avantajla üstünlük sağlamaktadır.

Suda çözünen selüloz türevleri (Ör: NaCMC) çeşitli biyo-medikal ve biyoteknolojik uygulamalarda geniş biçimde kullanılmaktadır. NaCMC tabii bir polimer olan selülozun kimyasal olarak modifikasyonundan sonra sulu ortamlarda çözünür hale getirilmiş bir formu olarak, glikozun β -1-4 yönünde glikozidik bağla birbirlerine bağlandığı biyolojik olarak parçalanabilen bir polimerdir. Bu sebeple kontrollü salım uygulamalarında polimerik destek malzemesinin uygulamadan sonra çevreye herhangi bir atık bırakmaması düşüncesi ile destek malzemesi olarak seçilmiştir. Doğal ve sentetik olarak üretilmesi ve çalışmaya uygun nitelikleri ile son yıllarda CMC ile ilgili çalışmalar giderek önemlilik arz etmektedir. Çeşitli biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalarda kullanım çalışmalarına örnek olarak şunlar gösterilebilir; Darvarı R. ve Hasırcı V.'ın NaCMC ile yaptıkları 2',7'-dikloroflororezinin ve aldikarbın karboksimetil selüloz mikrokürelere kontrollü salım çalışması [1], Arıca B. ve arkadaşlarının yaptıkları NaCMC mikrokürelere hapsedilmiş diklorofenak sodyumun in vitro çalışması [2], M. P. Prasad ve arkadaşının yaptığı çapraz bağlanmış CMC içinde bir larvasitin kontrollü salım formülasyonlarının termal analiz çalışmaları [3], Valentina Iannuccelli ve arkadaşlarının yaptıkları çapraz bağlanmış karboksimetil selüloz taneciklerden ilaç salımı üzerine yükleme metodunun etkisi vs. [4].

Aktif madde olarak karbarilin seçilmesindeki etken ise, önemli bir insektisit olması ve daha önceden karbaril ile bu tür bir çalışmanın yapılmamış olmasıdır.

Çalışmada, polimeri ilaç yüklü çözünmeyen forma dönüştürmek hazırlanışın önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Polimerin çözünmeyen formu, NaCMC üzerindeki karboksimetil gruplarının çok değerlikli bir kation olan Al^{+3} ile çapraz bağlanmasıyla elde edilmiştir. Yükleme yöntemi, polimer çözeltisi içine eklenmiş ve bir süspansiyon oluşturulmuş katı ilacı kation çözeltisi içersine bir peristatik pompa yardımıyla püskürtmekten ibarettir [4]. Bu çalışmada karbaril isimli insektisit kontrol salımı için; NaCMC konsantrasyonunun, $AlCl_3$ konsantrasyonunun, $FeCl_3$ konsantrasyonunun, NaCMC vizkozitesinin, kaolin miktarının, ortam sıcaklığının ve ilaç yükleme miktarının değiştirilmesi ile değişik formülasyonlarda örnekler hazırlanmıştır.

Hazırlanan formülasyonlar oda sıcaklığında bir hafta sürede kurutulduktan sonra $25\text{ }^{\circ}C$ de 10 saatlik salım çalışmaları yapılarak değiştirilen parametrelerin salıma etkisi incelenmiştir.

Ayrıca oluşturulan mikrokürelerin özelliklerinin tesbitinde, FTIR Spektrofotometresinden, UV Spektrofotometresinden, SEM'den faydalanılarak kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkında bilgi verilmiş ve şişme durumları incelenmiştir.

BÖLÜM I

KURAMSAL BİLGİLER

1. 1. Kontrollü Salımda Genel Kavramlar

Bir biyoaktif madde, polimerik bir matriks içinde kimyasal olarak bağlandığı, çözüldüğü veya tutuklandığı zaman, onun toprağa veya çevreye uygulanması halinde, aktif kimyasalın daha yavaş salımı sağlanır. Bu tip bir salım aktif maddenin bozunarak, buharlaşarak ve sızarak kayıp olmasını önler.

Kontrollü salım, aktif kimyasalların, belirlenen bir hedefe, istenilen etkisini belirli bir hız ve süre ile göstermesi şeklinde bir yöntem olarak tanımlanabilir. Bu metotta ideal kontrollü salım hızı sabittir. Kontrollü salımda iki ana bileşen vardır; aktif madde ve aktif maddenin salımını düzenleyen polimerik destek madde.

Kontrollü salım sistemlerinde, ilaç, pestisit veya diğer bioaktif maddeler tabii veya yapay polimerik taşıyıcılar içerisine hapsedilirler. Hapsedilen maddenin salım hızı, polimerin yapısal özelliklerine (zincir uzunluğu, çapraz bağlanma derecesi) ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir [5].

1. 2. Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü salım sistemlerine ait bir sınıflandırma Langer ve Peppas tarafından yapılmış ve bu sınıflandırma Tablo 1.1. de gösterilmiştir [6].

Kontrollü salım sistemlerinde ilaç salım mekanizması genel olarak dört başlık altında toplanabilir;

1. Difüzyon,
2. Kimyasal reaksiyon,
3. Çözücü aktivasyonu,
4. Manyetik kontrol.

İki tip difüzyon kontrollü sistem vardır: Birincisi ilacın polimerik bir film ile çevrildiği sistem (Şekil 1.1A), ikincisi ise ilacın polimerik bir ağ yapısı içerisinde hapsedildiği sistemdir (Şekil 1.1B).

Kimyasal reaksiyon sisteminde kontrollü salım, polimerik yapının parçalanması (Şekil 1.1C) veya ilacın polimerik yapıdan ayrılmasıyla meydana getirilir (Şekil 1.1D). Bu yöntemlerde ilaç yüklü polimerik ağ yapının bir çözücü ile teması sonucu ilaç salımı aktive edilmektedir. Örnek olarak, polimerin ağ yapısı içerisindeki ilacın ağ yapının çevresindeki sıvı ile teması sonucu, dıştaki polimerik ağ yapının şişmeye başlaması, ilacın dışarıya doğru çıkmasını sağlamaktadır (Şekil 1.1E).

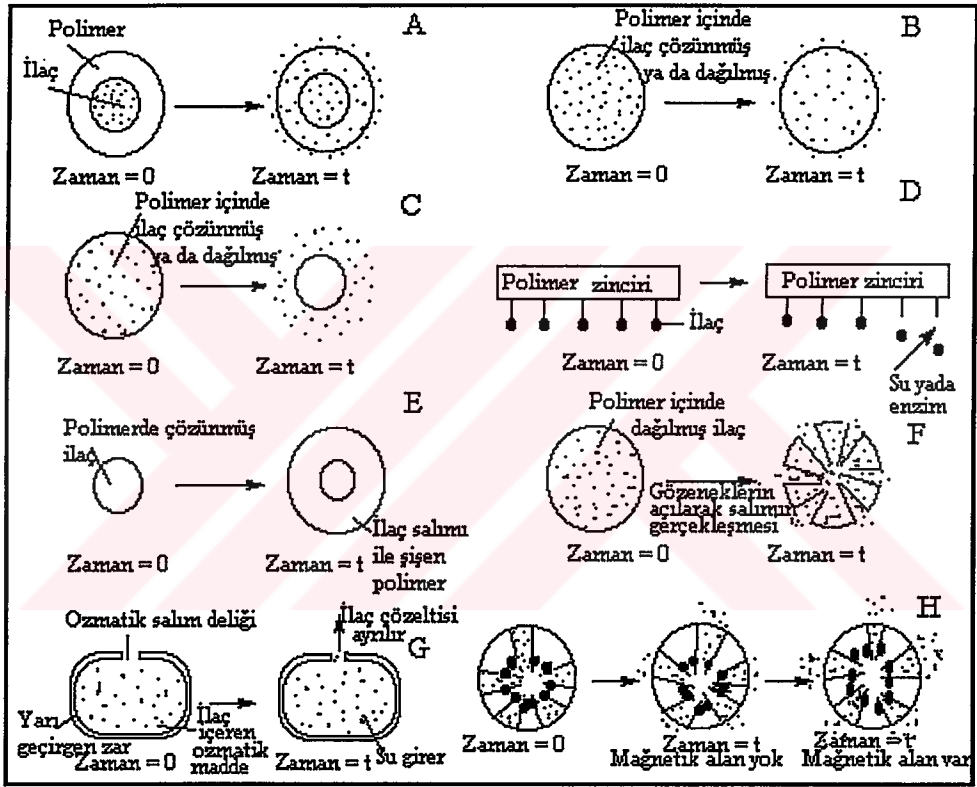
Çözücü aktivasyon sisteminde, suyun ozmotik basıncı ilaç-polimer sistemine etki ederek meydana gelen gözeneklerden ilacın kontrollü salınımı sağlanmaktadır (Şekil 1.1F). Sabit bir salım hızı sağlayabilen etkili ozmotik sistemler, polimerik yüzeyin lazerle delinmesi ile elde edilmektedir (Şekil 1.1G).

Bazı kontrollü salım sistemlerinde, magnetizma gibi kuvvetler kullanılarak, ilacın istenilen yerde salınması dışarıdan magnetik alan kullanılarak kontrol edilmektedir (Şekil 1.1H). Bu sistemlerde dışardan uygulanan magnetik alan kuvveti, polimer içindeki magnetik taneciklerin birbirlerine yaklaşmasını sağlar. Böylece, polimer yapının gözenekleri açılarak, matriksten ilacın kontrollü salımı sağlanır.

Bu mekanizmaların birleştirilmesi de mümkündür. Aktif maddelerin salım hızları, polimerik destek maddesinin yapısıyla ve sistemin dizaynı ile kontrol edilmektedir. Değişik salım yöntemleri oluşturulmasının başlıca nedeni, her birinin değişik avantajlar sağlamasıdır. Örneğin depo sistemlerinde sabit salım hızı elde edilmekte iken, matriks sistemlerinin yapımı daha ekonomik olmaktadır [7].

Tablo 1. 1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Tipi	Kontrol Basamağı	İlaç Salım Mekanizması
1. Difüzyon kontrollü sistemler		
a. Depo sistemler	Konsantrasyon farkı	Difüzyon
b. Matriks sistemler	Konsantrasyon farkı	Difüzyon
2. Kimyasal kontrollü sistemler		
a. Biyoparçalanabilen sistemler	Parçalanma	Difüzyona bağlı reaksiyon
b. Süspansiyon zincir sistemler	Hidroliz	Reaksiyon ve difüzyon
3. Çözücü aktiviteli sistemler		
a. Ozmatik kontrollü sistemler	Ozmoz	Ozmatik akım
b. Şişebilen sistemler	Şişme	Difüzyon
c. Şişme kontrollü sistemler	Ön cephe şişmesi	Difüzyona bağlı relaksiyon
4. Manyetik kontrollü sistemler	Manyetik alan	Difüzyon



Şekil 1.1. Polimer Salım Mekanizmaları.

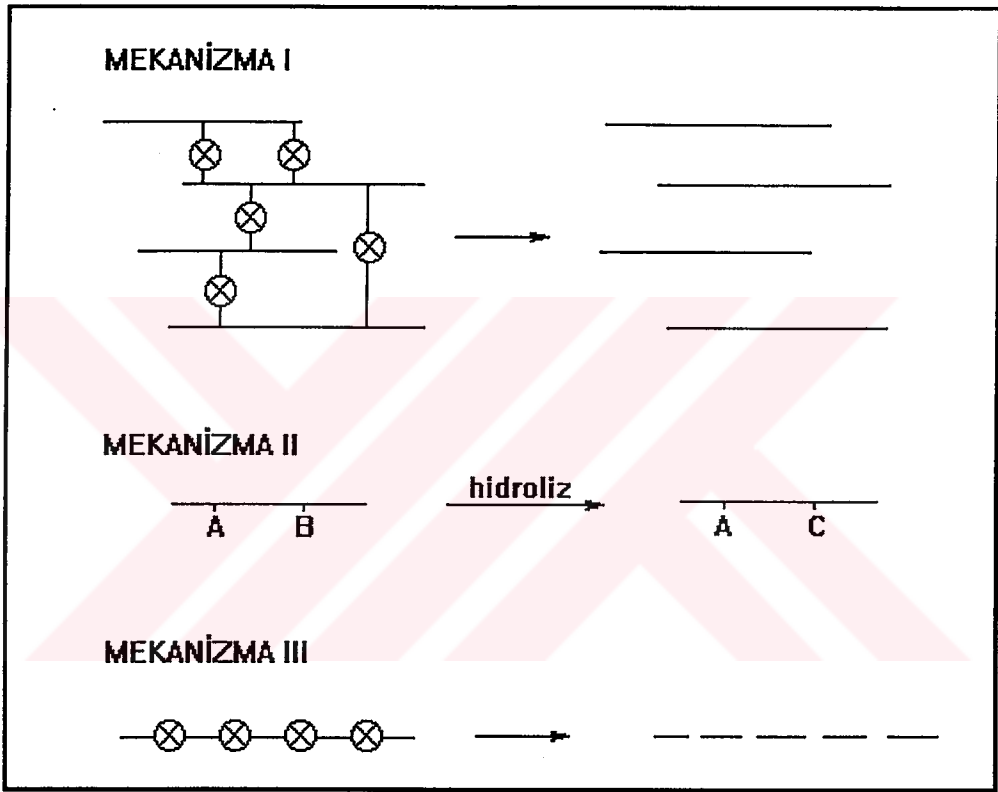
1.3. Kontrollü Salımda Kullanılan Polimerlerin Erozyon Mekanizmaları

Kontrollü salım sisteminden aktif maddenin salımını kontrol eden mekanizma temeline dayandırılarak, genellikle üç kategoriye ayrılabilir. Bu mekanizmalar difüzyon, ozmoz ve polimer erozyonudur [8]. Bununla birlikte bu sınıflama çok sınırlayıcı değildir ve birçok sistemden ilaç salımı birden fazla mekanizma ile kontrol edilebilmektedir. Ozmotik hücrelerden ilaç salım hızı ozmotik kuvvetler ve bir yarı geçirgen zar boyunca uzanan su difüzyon hızı ile kontrol edilmektedir. Erozyonal hücrelerde ise ilaç salımı, genellikle difüzyon ve polimer erozyonu ile kontrol edilmektedir. Çeşitli polimer erozyon mekanizmaları, Şekil 1.2. de gösterildiği gibi üç ana tipte sınıflandırılmaktadır [9].

Tip1 erozyon modeli bir hidrolitik ayrılımdır, polimerin yapısındaki çapraz bağlardan (Tip 1A) ya da ana zincirden (Tip 1B) çözünebilir hale geçen temelde çapraz bağlarla çözünmeyen formda bulunan fakat suda şişebilen polimerleri işaret eder. Tip 1A erozyonda hidrojelin, çapraz bağları suda şişerek polimer zincirinden kopar ve çözünür hale gelir. Parçalanma ürünleri suda çözünebilir yüksek molekül ağırlıklı polimerlerdir. Tip 1B erozyonda ise, hidrojelin yapısında bulunan zincirler, çözünerek, polimerik yapıdan ayrılır ve kontrollü salım, polimerik yapının dağılmasıyla sağlanmış olur. Sonuç olarak, bu tip polimerler implant yapımında kullanılacaksa, bu polimerlerin parçalanma ürünleri küçük ve biyolojik olarak parçalanır olmalıdır.

Tip 2 erozyonda, suda çözünmeyen polimerler kullanılır. Hidrofobik yapıdaki bir grubun içe dönmesi veya hidrofilik yapıdaki grubun iyonizasyonu ile polimer çözünür hale getirilir.

Tip 3 erozyonda ise, hidrofobik grupların ana zincirden ayrılıp, küçük suda çözünebilir zincirlerinin meydana gelmesiyle aktif maddenin salımı sağlanır.



Şekil 1.2. Parçalanma Mekanizmalarının Gösterimi.

1.4. Tarımda Kontrollü Salımın Avantajları ve Dezavantajları

Tarım, uluslararası düzeydeki ekonomik gelişmelerde, gıda, tekstil ve sağlıkla ilgili endüstride en önemli alanlardan birini teşkil etmektedir. Dünya nüfusunun hızlı artışı, buna paralel olarak gıda tüketiminin hızlı artışı, tarımsal ve endüstriyel ürünlerin daha verimli ve iyi kalitede üretilmesini zorunlu kılmaktadır. Zirai-kimyasallar, tarımsal üretimde ürünlerin kalitesini ve miktarını artıran ve ayrıca zararlı bitki, böcek ve küçük hayvanlarla mücadelede kullanılan maddelerdir.

Uygulama metotlarına ve hava şartlarına bağlı olarak, geleneksel yöntemlerle uygulanan tarım ilaçlarının % 90 kadarı, istenilen etkiyi göstermeden, çevreye yayılmaktadır. Bunun sonucu olarak da canlılara ve çevreye zararlı yan etkileri olmaktadır.

Son yıllarda kontrollü salım teknolojisi, geleneksel yöntemlerle meydana gelen yan etkileri bertaraf ederek, zirai-kimyasalların kullanımından sonra çıkan problemleri çözme yaklaşımlarına ümit vericiliği ile, alternatif bir yöntem olmaktadır.

Kontrollü salım formülasyonlarının temel avantajı, tarım ilaçlarını aynı aktiflik periyodunda daha az kullanımını mümkün hale getirmesidir. Aynı zamanda, yarı ömrü kısa olan tarım ilaçlarının formülasyon uygulamaları, geleneksel metotlarla karşılaştığımızda daha fazla avantajlar sağlamaktadır.

Geleneksel metotlar uygulandığı zaman tarım ilaçları genellikle, süzülme, buharlaşma ve parçalanma (fotolitik, hidrolitik ve mikrobial olarak) tesirinde kalırlar[5]. Dolayısıyla işlevlerini yerine getiremeden, aktif maddeler etkisini kaybederler. Tarım ilaçları polimerik yapıların içerisine kimyasal olarak bağlanır veya tutuklanırsa, bunun toprağa veya herhangi bir ortama uygulanması sonucu, aktif maddenin salımı (difüzyon ya da hidrolizle), kullanılan polimerin yapısına bağlı olarak kontrollü sağlanır. Bu yöntemle, aktif maddenin, parçalanma, buharlaşma ya da süzülme yoluyla kaybı en aza indirilmiş olur. Bu sistemlerin uygulanmasıyla, birim ağırlıkta daha verimli ve daha az miktarda aktif madde kullanılması sağlanmış olur. Bu yöntemle geleneksel metotla uygulanandan daha uzun bir periyotta tarım ilacının etkisini göstermesi sağlanır. Çünkü bu sistemlerde aktif maddeler polimerik bir kafese kapatılmakta, bunun sonucu olarak da bakterilerin veya mantarların ilacı parçalamaları daha uzun süre engellenmektedir. İlacın

uzun süre uygulama alanında kalmasını sağlayan dizayndaki formülasyonlar kullanım maliyetini olumlu yönde etkiler.

Tarımda kullanılan pestisitlerin, çoğu, yüksek derecede zehirlidir, suda ve havada yayılmaları nedeniyle çevreye istenmeyen etkiler bırakmaktadırlar. Pestisitler kimyasal olarak bir polimere hapsedilirse, istenmeyen etkileri daha az olacaktır. Çünkü bu durumda aktif içeriğin tamamı bir anda çevreye yayılmayacak ve üstelik kontrol altındaki formülasyonun taşıma ve kullanma riski de azalacaktır. Aynı zamanda, polimer-pestisit sistemi, ölçme ve konsantrasyon seyreltme hatalarını en aza indirger. Bunlara ek olarak hazırlanan formülasyonların, geleneksel makinalarla da uygulanmaları mümkündür.

Formülasyonlarda kullanılan polimerik maddeler, salım sonucunda atığını bırakmamalı veya mimimum atık sağlamalıdır. Çünkü biyolojik yanıtı için gerekli pestisit dozu düşüktür ve kontrollü salınan pestisit, hedef bitki veya hayvan tarafından alınır ve bakiye kalan topraktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanır. Pestisitlerin gereğinden fazla miktarda kullanılması, ekolojik düzenini bozmakta, yağmur ile yüzey su yollarına ve toprak altına süzülerek yeraltı su kaynaklarına karışmaktadır. Kontrollü salım teknolojisi ile bu olumsuz etkiler en aza indirilmektedir.

Bazı kararlı pestisitlerin ve bunların kısmen parçalanmış ürünlerinin, içilebilir su kaynaklarına karışması, ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Bu nedenle, tarım ilaçlarıyla kirlenmiş bölgelerden yiyecek tüketimine son verilmektedir. Kontrollü salım teknolojisi başarı ile uygulanırsa bu tür problemler de ortadan kalkacaktır.

Kontrollü salım teknolojisinin özet olarak avantajları ve dezavantajları:

Avantajları

- Memelilere ve bitkilere karşı toksit etki riskinin azaltılması,
- Daha az ilaçla uzun süre etkinin sağlanması,
- Pestisitlerin çevresel bozunmalardan korunması,
- Yeraltı sularına ve akarsulara karışmasının azaltılması,
- Pestisit çevre kirlenmesine sebep verilmeden kullanılması,
- Az miktarda tarım ilacı kullanımından dolayı ekonomi sağlanması,
- Taşıma kolaylığından dolayı kullanışlı olması.

Dezavantajları;

- Formülasyonda kullanılan polimerik destek maliyetinin fazla olması,
- Destek maddesi bozunmasının ve kalıntılarının olumsuz çevresel etkileri.

Yukarıda da görüldüğü gibi dezavantajları olmasına rağmen, avantajlarının üstünlüğünden dolayı kontrollü salımla ilgili çalışmalar ve yeni teknolojik gelişmeler hızla artmaktadır.

1.5. Kontrollü Salım Teknolojileri

Uygulama ihtiyaçlarına bağlı olarak, en uygun kullanım için kontrollü salım teknolojisinde, araçların temel fiziksel formu, hız kontrol desteği ve bioaktif maddenin etkin olduğu optimum koşullar gözönüne alınmalıdır. Tablo 1.2. de çeşitli kontrollü salım teknolojileri sınıflandırılmıştır [10-15]. Bu sınıflamalardan en yaygın kullanılanı mikrokapsülasyondur.

Kontrollü salım sistemlerinde iki ana bileşen vardır:

- 1) Aktif madde
- 2) Aktif maddenin salımını düzenleyen polimerik destek madde

Kontrollü salım için seçilen polimerlerin aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir;

- Polimerin molekül ağırlığı kontrollü salıma imkan tanınmalıdır,
- Polimer aktif madde gibi fonksiyonel olmamalıdır,
- Polimer ve bozunma ürünleri in vivo ve in vitro uygulamalarda toksit etki yapmamalıdır,
- Polimer depolama süresinde bozunmamalıdır,
- Polimer, üretim bölgesinde kolayca üretilmeli ve fabrikasyonu yapılabilmelidir,
- Polimerin maliyeti ekonomik olmalıdır.

Kontrollü salım formülasyonlarında kullanılan polimerler ise Tablo 1.3.'de gösterilmektedir [16-21].

Tablo 1.2. Kontrollü Salım İçin Polimerik Sistemler

<p>I. Fiziksel Sistemler</p> <p>A. Membranlı hız kontrol depo sistemleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mikrokapsülasyon 2. Makrokapsülasyon 3. Membran sistemler <p>B. Membransız hız kontrol depo sistemleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oyuk fiberler 2. Proplastik ultramikro gözenekli selüloz triasetat 3. Gözenekli polimerik substrat ve köpükler <p>C. Monolitik sistemler (Gözeneksiz, polimerik ya da elastomerik ağ yapı sistemleri)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aşınmayan 2. Aşınabilir 3. Çevresel madde girişli 4. Parçalanabilir <p>D. Lamine yapılar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dış kontrol katmanlarına kimyasal olarak benzeyen depo katmanlı 2. Dış kontrol katmanlarına kimyasal olarak benzemeyen depo katmanlı <p>E. Diğer fiziksel metotlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ozmotik pompalar 2. İyon değişim reçineleri üzerine adsorpsiyon <p>II. Kimyasal Sistemler</p> <p>A. Polimerik matriksin kimyasal erozyonu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Heterojen 2. Homojen <p>B. Polimerik matriksin biyolojik erozyonu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Heterojen 2. Homojen
--

Tablo 1.3. Kontrollü Salım Teknolojisinde Kullanılan Doğal Polimerler, Sentetik Elastomerler Ve Sentetik Polimerler

Doğal Polimerler		
Karboksimetil selüloz	Jelatin	Zein
Selüloz asetat ftalat	Gum arabik	Şelak
Etil selüloz	Nişasta	Bark
Nitro selüloz	Proteinler	Arabinogalaktan
Propil hidroksi selüloz	Süksinlenmiş jelatin	Kraft lignin
Metil selüloz	Doğal kauçuk	Parafin
Sentetik Elastomerler		
Polibütadien	Poliokzan	Hidrin lastik
Poliizopren	Nitril	Kloropren
Neopren	Silikon lastik	Bütıl lastik
Stiren-bütadien lastik	Akrilonitril	
Sentetik Polimerler		
Polivinil alkol	Poliüre	Poliüretan
Polietilen	Polistiren	Epoksi
Polidienvinil klorür	Polipropilen	Polivinil asetat
Polivinil pirolidon	Polivinil klorür	Asetal kopolimer
Poliakrilamit	Poliakrilat	Poli(p-ksilen)
Klorlanmış polietilen	Poliakrilonitril	Poliester
Polihidroksietil metaakrilat	Polieter	Poliamit

1.5.1. Mikrokapsülasyon yöntemi

Mikrokapsülasyon, kontrollü salım da başarı ile uygulanan ve genellikle tercih edilen bir yöntemdir. Mikrokapsüllerin hazırlanmasında başlıca iki teknik kullanılmaktadır:

1-Çözücü buharlaştırma

2-Organik faz ayırım yöntemi

Bu iki yöntem arasındaki en büyük fark, çözücü buharlaştırma yönteminin bir sulu sistem olmasına karşılık, organik faz ayırım yönteminin bir susuz sistem olmasıdır. Birçok pestisit bu yöntemlerden biri kullanılarak mikrokapsülleri hazırlanmaktadır. Uygun yöntemin seçiminde, pestisidin fizikokimyasal özelliklerinin gözönünde tutulması gerekmektedir.

İki mikrokapsülasyon yöntemi arasındaki seçimde, birinci kriter, su içinde bioaktif maddenin çözünürlüğüdür. Çözücü buharlaşma metodu, işlemin basitliğinden ve mikrokürelerin birbirlerine daha az yapışma eğilimi göstermesinden dolayı tercih edilmektedir. Suda çözünmeyen bioaktif maddeler için, sadece organik faz ayırma işlemi uygundur. Mikrokapsülasyonda kullanılan polimerin faz ayırımında, aşağıdaki metotlardan biri kullanılmaktadır.

- Polimere çözücü olmayan ilavesi,
- Polimer çözeltisine karışmayan ikinci bir polimer çözeltisi ilavesi,
- Sıcaklık değişimi,
- Çözücü buharlaştırılması.

Bu iki yönteme alternatif diğer bir yöntem de “ liquid curing ” yöntemidir [4]. Uygulanması oldukça basit olan bu yöntemde, suda çözünebilir polimerler (selüloz türevleri gibi), iki ya da üç değerlikli metal iyonları (Ör: Ca^{+2} , Cr^{+3} , Al^{+3})ile çapraz bağlanarak çözünmez hale dönüştürülür. İlaç yükleme işlemi, basitçe polimer çözeltisine, çapraz bağlayıcı ile temastan önce, ilacın ilavesi ile gerçekleştirilir. Böylece yüklü mikroküreler elde edilebilmektedir.

Mikrokapsül hazırlama yönteminde aşağıdaki kriterler gözönünde bulundurulmalıdır;

1. Aktif maddenin mikrokapsülasyon verimliliği yüksek olmalıdır,
2. Mikroküreler birbirlerine yapışmadan bağımsız hazırlanmalıdır,
3. Salım sonuçları tekrarlanabilir olmalıdır,

4. Mikrokürelerin in vivo salım özelliklerini in vitro koşullara uyarlanabilmelidir.

Mikrokapsülasyonda kullanılan polimerin seçimi, mikrokapsüllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesinde ve salım kinetiğinde önemli bir rol almaktadır. Sonuç olarak mikrokapsülasyonda kullanılan polimer biyoaktif madde ile bir film oluşturma özelliğine sahip olmalıdır. Polimer ile ilaç kimyasal olarak reaksiyona girmemeli ve istenilen özelliklerde mikrokapsülasyon olanağı sağlamalıdır.

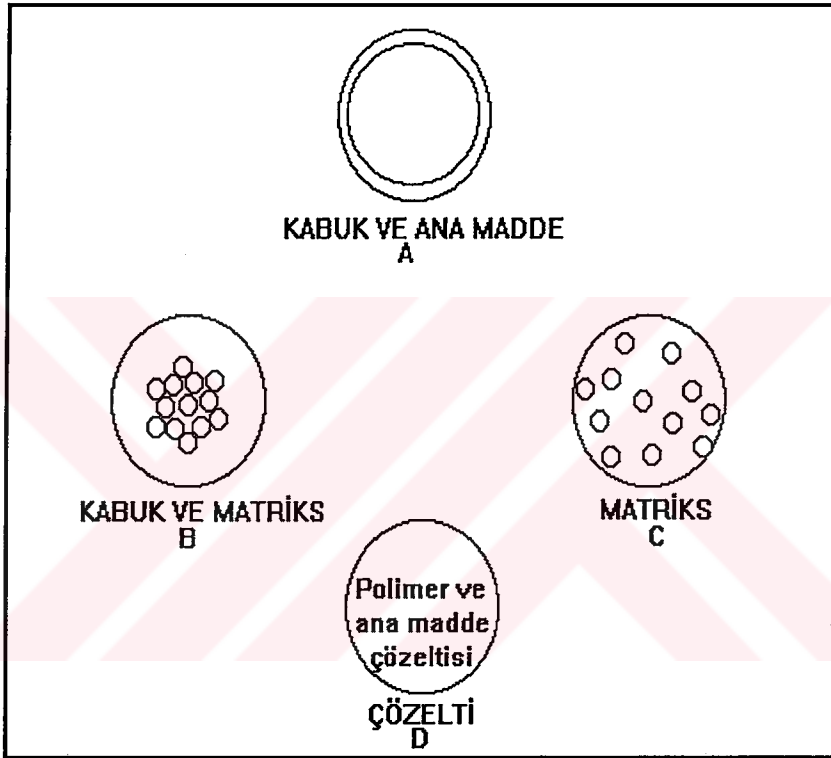
1.5.2. İlaç Yüklü Mikrokürelerin Yapısı

Şekil 1.3.'te dört temel yapının şematik çizimleri gösterilmektedir. Şekil 1.3a, kesiksiz bir zar veya kabuk tarafından çevrilmiş sürekli bir ilaç fazına sahiptir.Yapı mikrokapsül olarak tanımlanır. Şekil 1.3b'de mikrokürenin içindeki ilaç, yapının her kesitinde eşit miktarda tutuklanmıştır. İlaç, eşit miktarlarda mikrokürenin içine doğru yayılarak dağılmıştır. Eğer dış kabuk ya da zar, belirli bir zamanda in vivo uygulamada bozunmadan kalırsa, her iki yapı da membran depo sistemi şeklinde, ilaç salımını sabit bir hızda sağlar. Şekil 1.3c mikroküre şeklindeki yapı ilaç partiküllerinin orantılı yayıldığı polimerik ağ yapıdır. Şekil 1.3d ise, taşıyıcı polimerin içinde ilacın çözündüğü bir sistemi göstermektedir. Şekil 1.3c ve 1.3d, depo sistemi değildir ve her iki sistemde, uzun bir periyottan sonra sabit ilaç salımı verir.

1. 6. Kontrollü Salım Sisteminin Kinetiği ve Salım Karakteristiği

Polimerik sistemlerden kontrollü ilaç salım modellemesi, son onbeş yıldan beri araştırılmaktadır [22-27].

Kontrollü salımın matematiksel modellemesi, polimerden çözünür maddenin salım hızının ve polimere doğru bunun difüzyon davranışının önceden belirlenmesinde kullanılmaktadır. Matematiksel model ile salım verilerinin değerlendirilmesi neticesinde, çözünür madde iletiminin fiziksel mekanizmaları açıklanabilir.



Şekil 1.3. İlaç Yüklü Mikrokürelerin Yapısı.

Bir mikrokapsül örneğinden sulu ortamda biyoaktif maddenin salımı üç basamakta gerçekleşmektedir;

1. Polimerik ağ yapının şişmesi,
2. Biyoaktif maddenin çözücü ile teması ve biyoaktif maddenin çözülmesi,
3. Şişmiş ağ yapıdan, difüzyonel bir işlemle biyoaktif maddenin geçişi.

Birinci basamak genellikle hızlı olmaktadır ve bir mikrokapsülden salım hızını etkilememektedir. Kapsüllenmiş ilacın çözünmesini içeren ikinci basamakda, salım hızı çözülme işlemiyle kontrol edilmektedir. Çoğu çalışmalarda ise üçüncü basamak hız kontrol basamağı olarak kabul edilmektedir.

1.6. 1. Matematiksel Modellerin Gelişimi

Birçok polimerik formülasyonlardan, biyoaktif maddelerin salımı, Fick'in iki difüzyon yasasıyla açıklanmaktadır. Tek yönlü difüzyon, 1.1 ve 1.2 nolu eşitliklerle açıklanmaktadır:

$$J_i = D_{ip} \frac{dC_i}{dx} \quad (1.1)$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ip} \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} \quad (1.2)$$

Bu eşitliklerde C_i (g/cm^3) ve J_i ($\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$), aktif madde konsantrasyonu ve çözünen i nin değişimidir. Sıra ile x ve t , salım durumu ve zamanıdır. D_{ip} (cm^2/s), polimere doğru çözünen difüzyon katsayısıdır. Eşitlik 1.3 ve 1.4'e bu matematiksel ifadeler uygulandığında, salım kesri M_t/M_∞ ve salım hızı dM_t/Adt salım zamanının bir kesri olarak (t) tanımlanmaktadır. Burada A difüzyon alanı, M_t , t zamanında salınmış çözünen miktarı ve M_∞ , sonsuz zamanda (maddenin toplam ilaç içeriği bitimine kadar) salınmış çözünen miktardır.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1.3)$$

$$\frac{dM_t}{Adt} = nkt^{n-1} \quad (1.4)$$

Burada k , birleşen yapının kinetik sabitidir ve kontrollü salım ünitelerinin geometrik karakteristiğidir ve n , salım mekanizmasını gösteren difüzyonel salım üstüdür. İlaç iletiminin değişik şekilleri için n değerleri Tablo 1. 4.'de gösterilmektedir [28,29].

Tablo 1. 4. Difüzyonel Üs ve İlaç Salım Mekanizmaları

Film	Difüzyonel Üs (n)		Difüzyon Mekanizması
	Küre	Silindir	
0.5	0.45	0.43	Durum 1 (Fickian)
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Fickian olmayan
1.0	0.89	0.85	Durum 2 (0. derece)

Sonuç olarak salım hızı, $t^{1/2}$ ile doğru orantılıdır. $n=1$ ile salım kinetiklerinin özel bir durumu, membran tipinden, difüzyon kontrollü sistemden, matris sisteminin bazı geometriksel şekillerinden ya da şişme kontrollü salım sistemlerinden çözünen salımı olduğu zaman elde edilmektedir. Salım kinetiğinin bu tipi yaygın olarak “ 0. derece kinetik ” olarak bildirilmektedir.

1. 7. Pestisitler

Pestisit terimi, istenmeyen organizmalara karşı kullanılan bütün tarım ilaçlarına verilen genel bir isimdir. Pestisitler bitki ya da hayvanda olabilen zararlılara zehirli bir etki göstermektedir. Pestisit, istenmeyen organizmaların yaşam döngüsünün bazı periyotlarında ölümcül bir etki gösteren bir madde olarak da tanımlanabilir ve genellikle zararlının aktif yaşama periyodunda uygulanır.

Pestisitler, kontrol altına alınacak zararlı türüne göre sınıflandırılmaktadır. İnsektisit (böceklere), Akarisit (kenelere), Rodentisit (kemiricilere), Fungisit (mantarlara) ve Herbisit (zararlı bitkilere) karşı kullanılan ilaçlar şeklinde sıralanabilir. Bazı kimyasallar bu sınıflardan birden fazlasının içerisine girmektedir. Örneğin parathion, bir insektisit ve bir akarisit olabilmektedir.

Pestisit, hedef organizmaya karşı, bitkiye ekonomik olarak önemli zarar vermeyecek konsantrasyonda etkili olmalıdır. Bitkinin pestisite karşı duyarlılığı, genellikle gelişme durumu ile değişmektedir.

İnsektisitler

Zararlı böceklere karşı kullanılan, büyük bir bölümü insan ve hayvanlara karşı da zehirli olan ilaçlardır. Çeşitleri ;

- Bitki kökenli insektisitler (Pyrethrins),
- Klorlanmış hidrokarbon insektisitler (DDT, Lindane),
- Organo-fosfor insektisitler (Malathion, Dichlorvos, Trichlorfon),
- Karbamatlar (Carbaryl, Propoxur, Dioxycarbamate).

Mollusisitler

Yumuşakçalar sınıfındaki hayvanlara karşı kullanılan ilaçlardır. (nicloside, trifenmorph, metaldehyde) vs.

Organic rodentisitler

Kemiricilere karşı kullanılan ve insanlara oldukça zararlı olan ilaçlardır.

- Floroasetik asit ve türevleri (Monofluoroacetate),
- Üreaz/Thioureaz (Pyriminil),
- Antikoagulantlar (Warfarin).

Antifungal maddeler

Mantarlara karşı kullanılan ilaçlardır.

Antibiotikler (Nystatin, Amphotericin, Griseofulvin),

İmidazoller (Miconazole, Ketoconazole, Clotrimazole, Econazole).

Tablo 1. 5. İnsektisitlerin Memelilere Olan Zehirliliği

İNSEKTİSİT	Oral (Sıçan) LD ₅₀ mg.kg ⁻¹	Dermal (Tavşan) LD ₅₀ mg.kg ⁻¹
Pyrethrum	200	
DDT	113	
Lindane	88	
Malathion	2800	
Dichlorvos	56-80	
Trichlorphon	630	
Carbaryl	850	
Propuxur	100	1500
Diocarb	60-80	19500

1.8. Karbarilin Yapısı ve Özellikleri

Karbaril, turunçgiller, pamuk, meyve, fındık-ceviz, süs bitkileri, koyu renkli ağaçlar, çimler ve ekinlerde ve bunlarda olduğu kadar kümes hayvanları, çiftlik hayvanları ve evde beslenen hayvanlar üzerindeki 100'ü aşkın çeşitteki böceklerin kontrolünde kullanılan geniş spektrumlu bir karbamat insektisittir. Ayrıca mollusisit ve akrisisit etkisindedir.

Karbamin, Denapon, Dikarbam, Heksavin, Karbaspray Nac, Ravyon, Septen, Sevin, Tercil, Trikarbam ve Union karbid 7744 vs adı altında hazırlanmış çok sayıda ticari formülasyonları mevcuttur. Karbarilin kimyasal ismi ise, 1-Naftil N-metil karbamat'tır.

Karbariller saflığına bağlı olarak renksiz, beyaz, gri ve bu aralıkta başka renklere sahip olabilen katı bir maddedir ve kristalleri kokusuzdur. Karbaril uygun depolama koşullarında ışığa, ısıya ve asitlere karşı kararlıdır. Uygulama esnasında kullanılan malzemelere, paketleme materyallerine ve metallere karşı aşındırıcı değildir.

Karbaril orta derecede zehirli bir insektisittir ve deri temasıyla ya da solunumla az miktarının içeriye alınması yanmalara sebep olabilmektedir, büyük miktarda içeriye alınması ise, solunum ve sinir sistemlerini etkilemekte ve mide bulantısı, mide krampları, ishal, terleme, görüş bozulması, hareket düzensizliği ve aşırı tükürük çıkarma gibi yan etkiler göstermektedir. Ölümcül doz memeliler için (LD₅₀ 100- 850 mg/kg) arasında değişmektedir [30,31].

Karbarilin önemli bir kronik zehirliliği yoktur. Çoğu çalışmalar göstermiştir ki, karbaril az miktarda bir risk arzetmektedir. Bununla birlikte, karbaril belirli koşullarda nitritkarbaril, N-nitrosokarbaril gibi yan parçalanma ürünlerine çevrilmektedir. Nitrosokarbaril, düşük düzeyde laboratuvar test sistemlerinde oldukça mutajeniktir, kanserojenik etkisini, yüksek dozlarda alınmadığı sürece göstermemektedir.

Karbaril hedef olmayan birçok böcekleri de öldürmektedir. Spreyleme alanlarındaki bal arısı popülasyonunun yok edilmesi önemli bir problemdir. Karbarilin suda yaşayan canlılara ve yabani kuş çeşitlerine orta derecede etkisi rapor edilmiştir [30].

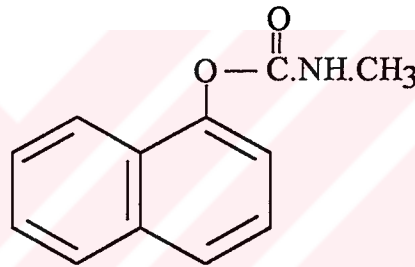
Karbaril birikimi, deniz yosunu, yayın balığı, kerevit ve salyangozlar gibi canlılarda rapor edilmiştir. Balıktaki birikim düzeyi sudaki karbaril konsantrasyonunun 140 katı daha fazla olduğu rapor edilmiştir [32]. Genel olarak bazik ortamlarda karbarilin hızlı bozunmasından dolayı bazik sularda anlamlı bir biyobirikme riski görülmemiştir.

Toprak içindeki karbarilin bozunması çoğunlukla güneş ışığından ve bakterial parçalanmadan kaynaklanmaktadır. Karbarilin tarım alanlarında yarı ömrü 7-28 gün arasında çevre koşullarına bağlı olarak değişmektedir.

Küçük göl sularında karbaril, kimyasal reaksiyonlarla ve biyolojik olarak (bakteriler aracılığı ile) bozunmaktadır. Karbarilin göl sularında yarı ömrü 1-32 gün arasındadır. Karbarilin havadaki yarı ömrü ise, 1-4 ay'dır.

Karbarilin Fiziksel Özellikleri

Suda Çözünürlüğü	: 5mg / 100 ml (20 °C), 4mg /100ml (30 °C).
Çözücüleri	: Karbaril etanol, petrol eteri, dietil eter ve kloroformda çözünür. Az olarakta aseton, dimetil sülfoksit, karışmış kresol ve sikloheksanon gibi polar çözücülerde çözünebilmektedir.
Kaynama Noktası	: 145 °C
Buhar Basıncı	: < 0.0001 torr (20-25 °C)
K (d)	: İyonik değil



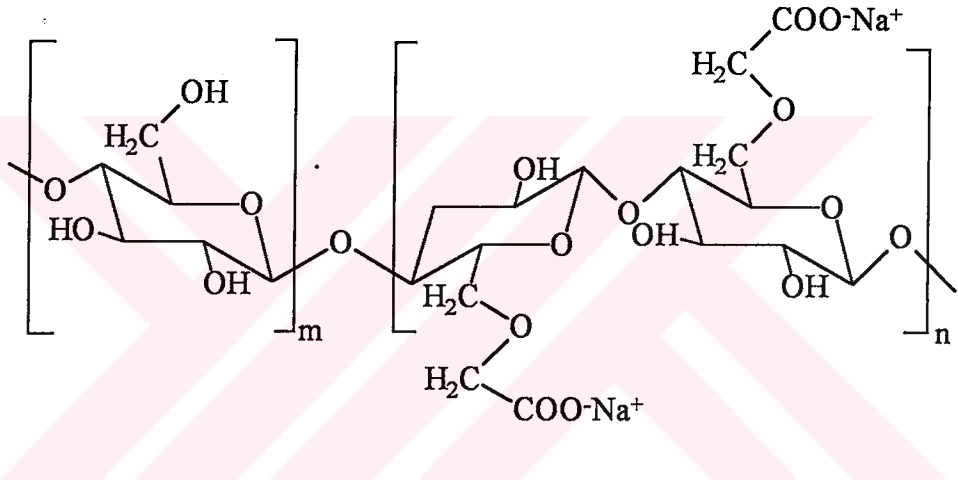
Şekil 1.4. Karbarilin yapısı

1. 9. Sodyum Karboksimetil Selüloz

Tablo 1. 2.' de gösterilen biyo-parçalanabilir polimerlerden bir tanesi karboksimetil selülozdur (CMC). Karboksimetil selüloz, suda çözünen bir selüloz eteri olarak ticari olarak üretilmektedir. Selüloz gum CMC ya da sodyum selüloz glikolat, bu doğal polimerin diğer isimleridir. Karboksimetil selüloz, alkali ve kloro asetik asit ya da sodyum kloroasetat ile selüloz muamelesinin sonucunda elde edilir (Eşitlik 1.5) [33].



Ticari olarak sodyum karboksimetil selüloz, sadece süstitüsyonun bağıl olarak düşük dağılımlarında yapılmaktadır. Burada bir selüloz türevinin süstitüsyon derecesi (D.S.), her bir anhidro glikoz birimi için ortaya koyulmuş süstitüent ortalama sayısı şeklinde tanımlanmıştır. D.S.'i 1'den az olan polimerler, iki ünite tipinden birleşmiş bir kopolimer şeklinde düşünülebilmektedir. Bu tipler, β -1,4- glikozidik bağlarla bağlanmış olan α -D-glikoz ve α -D-glikopranoz 2-O-(karboksimetil)-mono sodyum tuzudur. Polimerin tekrarlanan biriminin kimyasal yapısı Şekil 1. 5.' te gösterilmiştir.



Şekil 1. 5. Sodyum Karboksimetil Selülozun Yapısı.

Karboksimetil selüloz, iyonlaşma sabiti 3×10^{-5} ($pK_i = 4.52$) olan zayıf bir asittir. Asit formunun çökme pH'ı D.S. ile değişir. D.S. 0.1-0.2 de, pH = 6 nın altında çöker. D.S. 0.3-0.5 arasında pH = 3 te ve D.S. 0.7-0.9da pH = 1' in altında çöker. Ayrıca çökme pH' sı kullanılan aside göre de değişmektedir.

Sodyum karboksimetil selüloz, suda çözülebilir. İyi bir şekilde karıştırılarak suda çözülmesinin yanında, % 60' ın üzerinde su içeriği olan etanol ve asetonda da çözülür. Karboksimetil selülozun özellikleri Tablo 1. 6. da gösterilmiştir [34]. Karboksimetil selüloz, mikrobiyolojik, hidrolitik ve oksidasyon yoluyla parçalanmaktadır. Sodyum karboksimetil selülozun mikrobiyolojik bozunması, selülaz enzimi ile gerçekleşmektedir.

Tablo 1. 6. Sodyum Karboksimetil Selülozun Özellikleri

Süstitüsyon Derecesi	0.7-0.8
Mekanik Özellikler (% 50 bağıl nemde)	
Gerilme Direnci, 23 ^o C	12,500-13,700 lb/in ²
Uzama, 25 ^o C	% 7-10
Isısal Özellikler	
Bozunma Sıcaklığı	226-228 ^o C
Charring Sıcaklığı	250-260 ^o C
Fiziksel ve Kimyasal Özellikler	
Nem Adsorpsiyonu	% 17 (% 50 bağıl nemde ve 25 ^o C' de)
Çözünürlük	
Suda	Çözünür
Zayıf asitte	Çözünür
Kuvvetli asitte	Jel
Zayıf bazda	Çözünür
Kuvvetli bazda	Çözünür
Organik çözücülerde	Çözünmez

Selülaz enzimi, selüloz ve karboksimetil selülozda bulunan 1,4-glikozik bağın hidrolizinden sorumludur. Bu enzim, doğada oldukça yaygın bulunan bazı bakteri ve mantarlar tarafından üretilmektedir.

Sodyum karboksimetil selüloz çözeltileri, çeşitli metal iyonlar ile kompleksler oluşturmaktadır. Tablo 1.7. de CMC ile kompleks oluşturan metal tuzları gösterilmektedir.

Tablo 1.7. Çeşitli Tuzlar İle Sodyum Karboksimetil Selülozun Uygunluğu

<u>Çökmez</u>	<u>Çöker</u>	
	<u>NaOH te çözünebilen</u>	<u>NaOH te çözünemeyen</u>
Ba(NO ₃) ₂	Al ₂ (SO ₄) ₃	Cr(NO ₃) ₃
CaCl ₂	BaCl ₂	AgNO ₃
MgCl ₂	SnCl ₂	FeCl ₃
MnSO ₄	AlCl ₃	FeSO ₄
		Pb(CH ₃ CO ₂) ₂

Hidrojellerin ve iyonotropik jellerin çok değerlikli metal iyonları ile kompleksler (metal-şelat) oluşturarak çöktüğü bilinmektedir. Metal-şelat komplekslerinde, hidrojin polimer zincirleri, çok değerlikli metal veya ligantlara (suda çözünen) bağlanır. Bu sistemlerde, çok değerlikli metal iyonu ile şelat oluşturucu polimerler arasında çapraz iyonik bağlar meydana gelir [35]. Silindir şeklinde kapiler gözeneklerin oluşumu, iyonotropik jelin bir karakteristik özelliğidir. Polianyonlar içeren elektrolit çözeltisi ile CMC içeren bir çözelti ile biraraya getirildiği zaman elektrolit çözeltisindeki karşıt iyonlar, CMC moleküllerine doğru difüzyonlanır. Difüzyonlanan karşıt iyonlar, polielektrolit moleküllerinin yük yoğunluklarına ve bunların hidrate eğilimlerine uyarak, polielektrolit üzerindeki ters yüklenmiş tarafta kompleks oluşturarak jelin dehidratasyonuna neden olurlar [36].

Bu apraz bağlanma tekniği, kontrollü salım teknolojisinde aktif madde enkapsülasyonunda [37,38], implantlarda [39], mikrokürelerde [40-44], gözenekli sistemlerde [45] uygulanmıştır. Bu teknikle üretilen kontrollü salım sistemleri, matriksin bozunmadan kaldığı ve geçirgenliğinin bütün aktif maddenin salımına kadar sabit kaldığı süre içerisinde, difüzyon kontrollü ve şişme kontrollü sistemlerin karışımı olarak bildirilmektedir.



BÖLÜM II

MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.a. Kimyasal Malzemeler

Bu çalışmada iki tür sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) kaynağı kullanılmıştır.

a) Düşük vizkoziteli karboksimetil selüloz sodyum tuzu (NaCMC), saflık > %99.5, sudaki vizkozite (% 4) 25 °C de 90-200 mPas, süstitüsyon derecesi (0.70-0.85). Fluka AG İsviçre'den temin edilmiştir.

b) Yüksek vizkoziteli karboksimetil selüloz sodyum tuzu, 25 °C de %1'lik sulu çözeltisinin vizkozitesi 1500-3000 mPas, Sigma, USA'dan satın alınmıştır.

Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan alüminyum klorür ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$ Mr = 241.44), Karlo Erba' dan satın alınmıştır.

Ucuz dolgu maddesi olarak kullanılan kaolin ($Al_2Si_2O_5(OH)_4$), Merk'ten satın alınmıştır.

Hektavin 85 (karbaril), Hektaş Ticaret T.A.Ş. den temin edilmiştir. Kullanılmadan önce yeniden kristalize edilmiş, kullanılıncaya kadar 4 °C de depo edilmiştir.

Hektavin 85 in saflaştırılmasında kullanılan etanol % 98 lik olup Karlo Erba'dan temin edilmiştir.

2.1.b. Kullanılan Cihazlar

Peristaltik Pompa

Mikrokürelerin oluşturulmasında Scientific Industries Inc. peristaltik pompa, 100 mL.h⁻¹ akış hızında kullanılmıştır. Mikrokürelerin salım çalışmasında ise Masterflex marka peristaltik pompa, 100mL.h⁻¹ akış hızında, sürekli salım sistemine düzenli akış hızı sağlamak için kullanılmıştır.

UV Spektrofotometresi

Hazırlanan mikroküreden salınan karbaril miktarları, Ultrospec 2000 UV Spektrofotometresi kullanılarak 199 nm dalgaboyundaki absorpsiyon pikinin şiddetinden tayin edilmiştir.

FTIR Spektrofotometresi

NaCMC, AlCMC-karbaril, FeCMC-karbaril ve hektavin 85'in KBr disklerinin Infrared Spektrası, Mattson 1000 FTIR Spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Mikrokürelerin elektron mikrografları, vakum altında altın ile kaplandıktan sonra, Leitz AMR-1000 taramalı elektron mikroskop kullanılarak elde edilmiştir.

Ayrıca bu temel cihazların yanında, aşağıdaki şu cihazlarda kullanılmıştır:

- Termostat (PolyScience)
- pHmetre (pH 890)
- Mağnetik Karıştırıcı (CAT M6)
- Vakum Etüvü (EV 018)
- Karıştırıcı (R 50 CAT)
- Analitik Terazî (Libror AEG-120)

2.2. Yöntemler

2.2.1. Hektavin 85'in Saflaştırılması

Ticari formülasyon olan hektavin 85' den saf karbaril elde etmek için, uygun çözücü olan etil alkol kullanıldı. 50 g hektavin 85 formülasyonu 100 mL etil alkol içerisinde karıştırılarak karbarilin çözünmesi sağlandı. Yeniden kristallendirme oda sıcaklığında yapıldı, elde edilen kristaller vakum altında 35 °C de bir hafta kurutuldu. Karbarilin saflığı UV spektrofotometresinde incelendi. Karbaril kristalleri kullanıncaya kadar 4 °C de saklandı.

2.2.2. Karbaril Yüklü Mikrokürelerin Hazırlanması

NaCMC mikrokürelerin hazırlanış kompozisyonları ve hazırlama koşulları Tablo 2.1., 2.2., 2.3. ve 2.4. de gösterildi. Şekil 2.1. ve 2.2. deki deney düzenekleri kullanılarak

“liquid curing” yöntemi ile NaCMC mikroküreleri hazırlandı. Çapraz bağlayıcı olarak alüminyum klorür konsantrasyonu (0.1-0.5 M) arasında değiştirildi.

Alüminyum klorür çözeltileri, 0.1 M, 0.3 M ve 0.5 M konsantrasyonunda distile su içerisinde hazırlandı ve filtre edilildikten sonra kullanıldı. Hazırlanan alüminyum klorür çözeltilerinin pH'sı modifiye edilmeden kullanıldı.

Düşük vizkoziteli sodyum karboksimetil selüloz, %2, %3 ve %4 (w/v), yüksek vizkoziteli sodyum karboksimetil selüloz ise, %2, %3 (w/v) derişimlerinde distile su içerisinde çözülerek hazırlandı ve kullanılıncaya kadar 4 °C de saklandı.

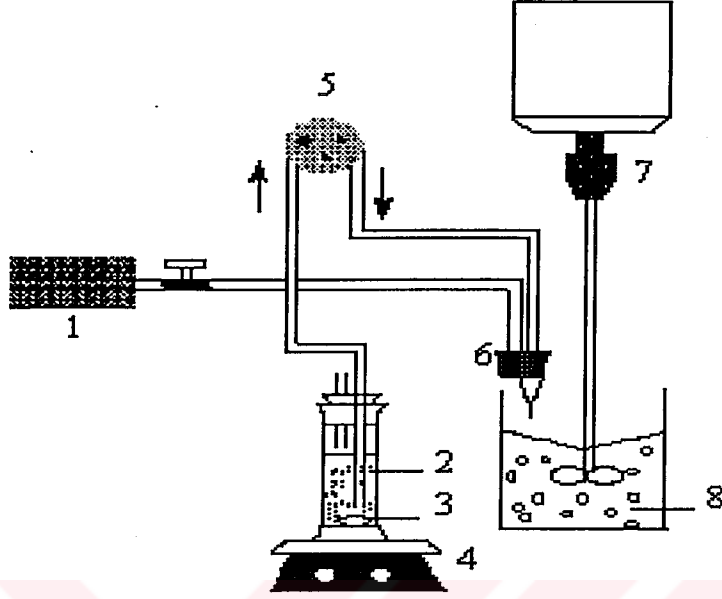
Karbaril kristalleri, havanda mikroskobik parçacıklar haline getirildi. Farklı ilaç yükleme oranları elde etmek için 50 mL NaCMC çözeltileri içerisine 0.25 gr, 0.50 gr ve 0.75 gr ilave edildi ve karıştırılarak süspansiyon haline getirildi.

Bu süspansiyon, bir peristatik pompa aracılığı ile injeksiyon nozulundan damlalar halinde 100 mL.h^{-1} akış hızında, 3 cm yükseklikten 500 mL AlCl_3 çözeltisine damlatıldı. Damlaların düzenli olarak AlCl_3 çözeltisi içerisine düşmesi için injeksiyon iğnesinin etrafında hava pompası yardımı ile ortak eksenli hava çıkışı sağlandı, sürekli karıştırıcı (500 devir/dak) kullanılarak, CMC mikrokürelere çözeltilerinin çözelti ile küresel yapılarını bozmadan teması sağlandı. Damlalar oluşturuldu (iğnenin uzunluğu 1.6 cm ve iç çapı 0.60 mm). NaCMC mikrokürelere hazırlama sistemi Şekil 2.1. de şematik olarak gösterildi.

Farklı özelliklerde NaCMC mikrokürelere oluşturma işlemi oda sıcaklığında yapıldı. 50 mL ilaç/CMC çözeltisinin transferi yaklaşık 30 dakikada tamamlandı. 15 dakika da son damlanın yeterince AlCl_3 çözeltisiyle temas etmesi için karıştırma işlemine devam edildi. CMC mikrokürelere filtrasyonla çapraz bağlayıcı çözeltisinden ayrıldı ve oda sıcaklığında bir hafta sürede kurutuldu.

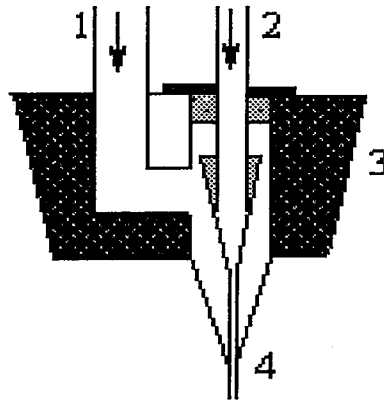
Kaolinli mikrokürelere hazırlamak için, farklı olarak 50 mL CMC/ilaç süspansiyona 1-4 gr aralığında kaolin eklendi ve yukarıda açıklanan yöntemler kullanılarak ilaç/CMC/kaolin mikrokürelere hazırlandı.

NaCMC konsantrasyonu, AlCl_3 konsantrasyonu, ilaç miktarı ve kaolin miktarı değiştirilerek değişik formülasyonlar hazırlandı. Bunların hazırlanış formülasyonları Tablo 2.1., 2.2., 2.3., ve 2.4. de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Mikroküre Hazırlama Setinin Şematik Çizimi:

- 1.Hava pompası, 2.CMC/İlaç süspansiyonu, 3.Mağnet, 4. Mağnetik karıştırıcı,
- 5.Peristaltik pompa, 6. İnjektion nozulu, 7. Tepeden Karıştırıcı,
8. Sürekli Faz (Alüminyum Klorür Çözeltilisi).



Şekil 2.2. İnjektion nozulunun kesiti:

1. Nozul hava girişi, 2. Nozul CMC/İlaç süspansiyonu girişi, 3.Lastik kasa, 4) İnjektion iğnesi

Tablo 2.1. Dv. NaCMC ile Oluşturulan Al-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları

NO	Dv. NaCMC Konsantrasyonu (% w/v)	AlCl ₃ Konsantrasyonu (M)	İ:P* (w/w)	% TV
D1	2.0	0.1	2.5:10	74.8
D2	2.0	0.1	5:10	77.9
D3	2.0	0.1	7.5:10	72
D4	2.0	0.3	2.5:10	67.2
D5	2.0	0.5	2.5:10	42.6
D6	2.0	0.5	5:10	44.8
D7	2.0	0.5	7.5:10	54.7
D8	2.0	0.5	2.5:10**	63.5
D9	3.0	0.1	2.5:15	69
D10	3.0	0.3	2.5:15	49.4
D11	3.0	0.3	5:15	51.5
D12	3.0	0.3	7.5:15	56.3
D13	4.0	0.1	2.5:20	68.5
D14	4.0	0.5	2.5:20	48
D15	4.0	0.5	5:20	52.7
D16	4.0	0.5	7.5:20	54.7

* İlaç-polimer süspansiyonundaki ilaç/polimer oranı(w/w)

**Saflaştırılmadan kullanılan ilaç

Tablo 2.2. Yv. NaCMC ile Oluşturulan Al- CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları

NO	Yv NaCMC Konsantrasyonu (% w/v)	AlCl ₃ Konsantrasyonu (M)	İ:P* (w/w)	%TV
Y1	2.0	0.1	2.5:10	85.3
Y2	2.0	0.1	5:10	77.6
Y3	2.0	0.1	7.5:10	76.3
Y4	3.0	0.3	2.5:15	71.2
Y5	3.0	0.3	5:15	53.6
Y6	3.0	0.3	7.5:15	54.7

* İlaç-polimer süspansiyonundaki ilaç/polimer oranı (w/w)

Tablo 2.3. Kaolin içeren Al-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları

NO	Dv. NaCMC Konsantrasyonu ()** (% w/v)	AlCl ₃ Konsantrasyonu (M)	İ:P* (w/w)	% TV
K1	2.0 (1:1)	0.5	2.5:10	69.1
K2	2.0 (1:1)	0.5	5:10	78.1
K3	2.0 (1:1)	0.5	7.5:10	66
K4	2.0 (1:2)	0.5	2.5:10	90.5
K5	2.0 (1:2)	0.5	5:10	73.4
K6	2.0 (1:2)	0.5	7.5:10	80.3
K7	2.0 (1:3)	0.5	2.5:10	88.1
K8	2.0 (1:3)	0.5	5:10	78.3
K9	2.0 (1:3)	0.5	7.5:10	73.5
K10	2.0 (1:4)	0.5	2.5:10	86.3
K11	2.0 (1:4)	0.5	5:10	85.9
K12	2.0 (1:4)	0.5	7.5:10	79.3

* İlaç-polimer süspansiyonundaki ilaç/polimer oranı (w/w)

** İlaç-Polimer süspansiyonundaki polimer : kaolin oranı (w/w)

Tablo 2.4. Fe-CMC Mikrokürelerin Hazırlanma Koşulları

NO	Dv. NaCMC Konsantrasyonu (% w/v)	FeCl ₃ Konsantrasyonu (M)	İ:P* (w/w)	% TV
F1	2.0	0.1	2.5:10	47.4
F2	2.0	0.3	2.5:10	74.2
F3	2.0	0.5	2.5:10	81.6

* İlaç-polimer süspansiyonundaki ilaç/polimer oranı (w/w)

2.2.3. Mikrokürelerin Salım Çalışması

Değişik formülasyonda hazırlanan mikrokürelerin salım hızlarını ölçmek için 100 mg (ilaç/CMC) mikroküre örnekleri, 24 mL hacimli sürekli salım hücrelerine transfer edildi ve salım hücrelerinden saatte 100 mL/saat akış hızında distile su akışı sağlayacak şekilde peristaltik pompanın hızı ayarlandı (Şekil 2.3.). Her bir saat sonunda alınan örnekten salınan karbaril miktarı 199 nm de UV Spektrofotometresi ile tayin edildi. Salım çalışmaları 25 °C de, 10 ve 56 saat süreyle yapıldı. Sıcaklığın salıma etkisinin incelenmesi amacıyla ayrıca D11 ve K5 örneklerin salımı 35 °C ve 45 °C de çalışıldı.

2.2.4. Mikrokürelerin Denge Su İçeriklerinin Tayini

CMC mikrokürelerin şişme yeteneklerini tespit için, 100 mg lık örnekler 100 mL distile su içerisinde 120 saat süre ile dengeye gelmesi için bekletildi. Bu sürenin sonunda mikrokürelerin üzerindeki yüzey suyu uzaklaştırılarak tartıldı ve 50 °C' de sabit tartıma gelinceye kadar etüvde kurutuldu.

CMC mikrokürelerin denge su içerik değerleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı;

$$\% \text{ Denge su içeriği (w / w)} = \frac{(W_s - W_k)}{W_k} 100 \quad (2.1)$$

Burada W_s ve W_k sırasıyla şişmiş ve kuru mikrokürelerin ağırlıkları olarak gösterildi. Elde edilen denge su içerik değerleri Tablo 3.1.' de sunuldu.

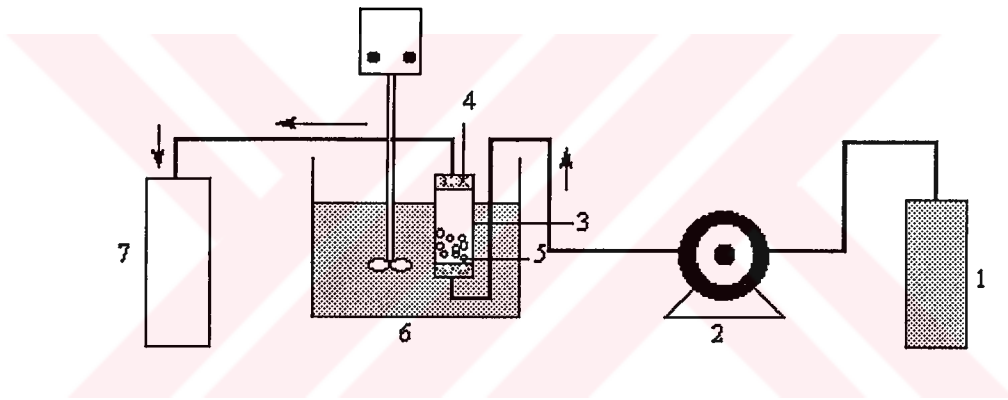
2.2.5. Tutuklanma Verimi (TV)

Tutuklanma Verimi, teorik olarak yüklenmesi gereken ilacın gerçekte ne kadar yüklendiğinin bir ölçüsüdür. 100 mg karbaril yüklü CMC mikroküreleri 10 mL distile suda 1 saat süre ile bekletildi. Bu sürenin sonunda şişen karbaril yüklü CMC mikroküreleri cam baget yardımıyla parçalandı ve üzerine karbarilin tamamının çözülmesi için 10 mL etil alkol ilave edildi. Bu karışım filtre edilerek süzüntü 1000 mL'ye tamamlandı. CMC mikroküreleri içindeki ilaç miktarları UV Spektrofotometresi ile tayin

edildi, CMC mikrokürelere yüklenen karbaril miktarı olarak belirlendi ve teorik olarak yüklenmesi gereken değerin tutuklanma verimliliği olarak hesaplandı.

$$\% \text{ TV} = \frac{D}{T} 100 \quad (2.2)$$

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



Şekil 2.3 Sürekli salım sisteminin şematik çizimi

1. Distile su kabı, 2. Peristatik pompa, 3. Salım hücresi, 4) Gözenekli cam, 5) İlaç Yüklü CMC mikroküreleri, 6) Termostatlı su banyosu, 7) Toplama kabı

BÖLÜM III

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, destek malzemesi olarak NaCMC, Al^{+3} ve Fe^{+3} iyonları kullanılarak çapraz bağlandı ve karbarilin kontrollü salımında kullanıldı. Çalışmanın amacı geleneksel bir şekilde kullanılan pestisitlerin (karbarilin) doğal hayata, insan hayatına ve su kaynaklarına karışarak vereceği zararı en aza indirmektir.

Al^{+3} ve Fe^{+3} iyonları kullanılarak hazırlanan CMC mikrokürelerinin karakterizasyonu, denge su içerikleri, taşıdıkları karbaril miktarları, salım değerleri ve infrared spektra gibi veriler değerlendirilerek yapıldı. CMC mikrokürelerinin içerisine su girişini engelleyerek daha düşük hızda karbaril salımı elde etmek için kaolin kullanıldı ve sonuçlar kaolin içermeyen CMC mikrokürelerinin salım profilleri ile mukayese edildi.

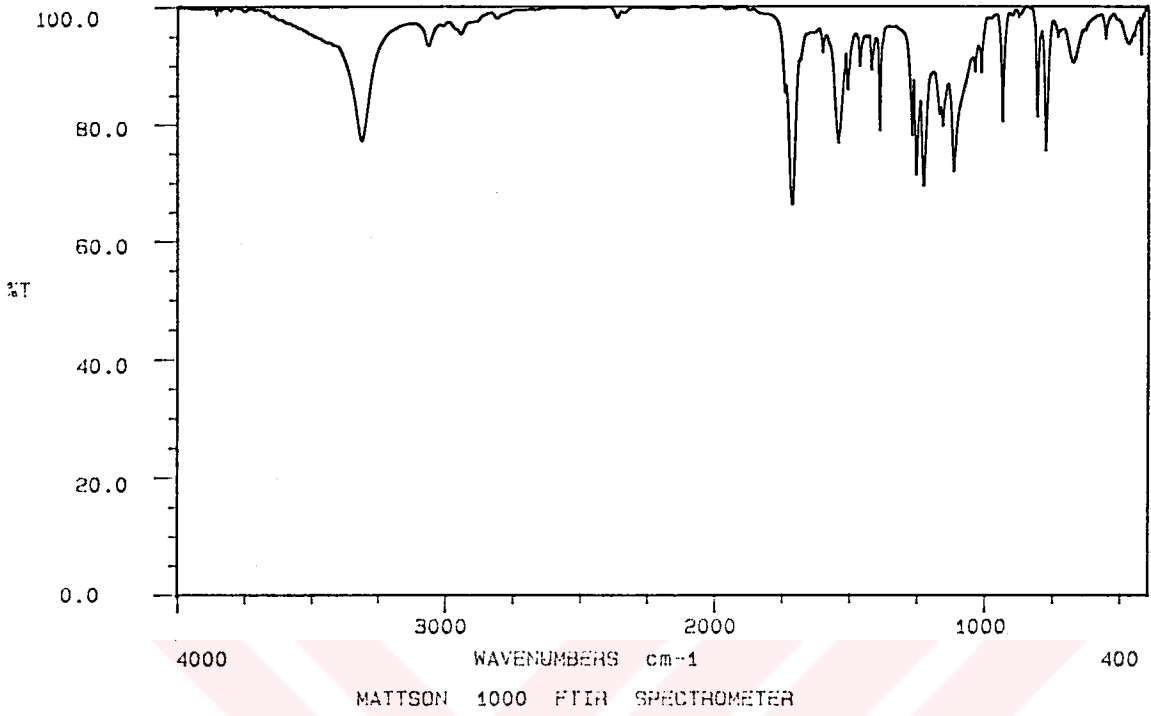
3.1. Karbarilin Saflaştırılması ve NaCMC, AlCMC ve FeCMC Mikrokürelerin Tanımlanması

3.1.1. Karbarilin Saflaştırılması Ve Spektrofotometrik Tayini

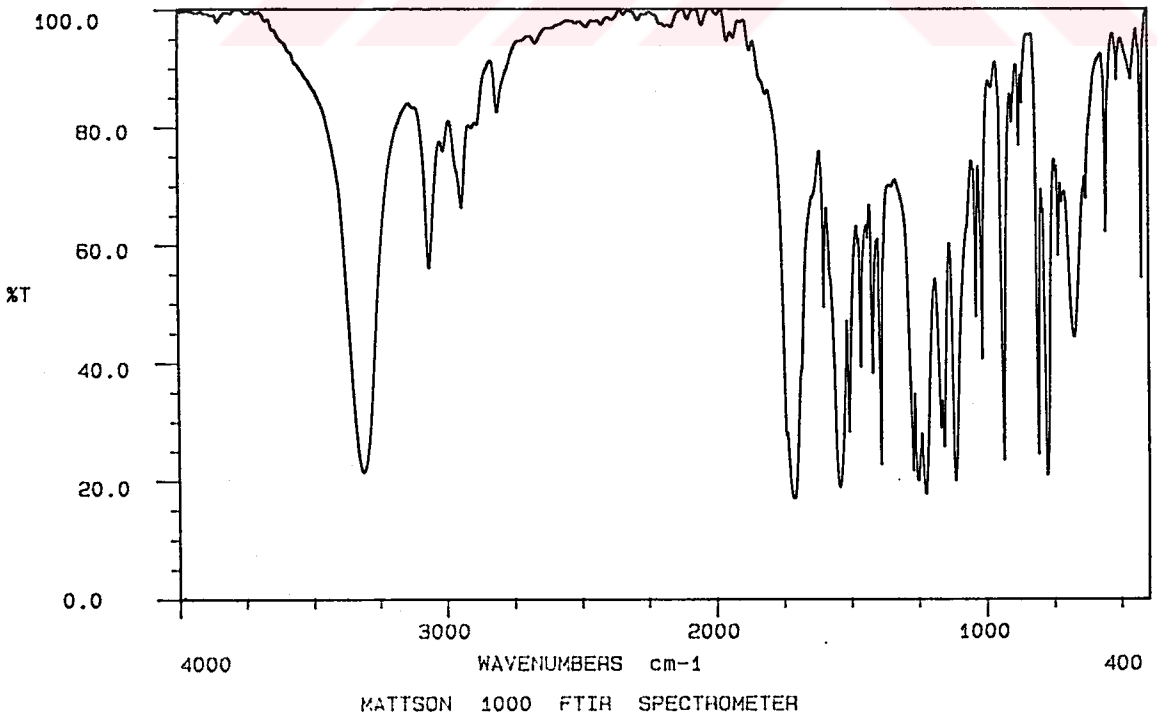
Karbaril ticari bir formülasyon Hektavin 85'den etanol kullanılarak ekstraksiyonundan sonra yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde uçuk pembe ve beyaz arası bir renkte karbaril kristalleri elde edildi.

Karbarilin maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyu 221 nm bulundu. Bu dalgaboyunda 40 ppm'lik karbarilin absorbansı okunamadığından ölçümler 199 nm de yapıldı. Karbarilin bu dalga boyunda elde edilen kalibrasyon eğrisi ve 190 nm ile 350 nm arasındaki absorpsiyon spektrumu Ek I'de verildi. Saflaştırılan karbarilin saflık derecesi UV absorblama verilerine göre hesaplandı ve %98,3 olduğu bulundu.

Hektavin 85'in ve saflaştırılan karbarilin FTIR spektrumları, Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.'de gösterildi. Saflaştırılan karbarilin spektrum piklerinin daha belirgin ve keskin oldukları tespit edildi.



Şekil 3.1. Hektavin 85'in FTIR Spektrumu



Şekil 3.2. Saflandırılan Karbarilin FTIR Spektrumu

3.1.2. NaCMC, AICMC ve FeCMC Mikrokürelerin FTIR Spektrası

Şekil 3.3.'de NaCMC'nin IR spektrasına bakıldığında 1600 cm^{-1} bölgesinde COO^- antisimetrik gerilme, 1420 cm^{-1} de COO^- simetrik gerilme, 1320 cm^{-1} de OH eğilmesi, 1100 cm^{-1} de C-O-C gerilmesi ve 1030 cm^{-1} de OH eğilmesi literatürde tespit edildiği gibi aynı dalga sayılarında gözlenmiştir [46].

Şekil 3.4.'de AICMC spektrasına bakıldığında, NaCMC'ye oranla 1730 ve 1750 cm^{-1} 'de birer omuz görülmektedir. NaCMC'deki $1000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ arasındaki yayvan pik keskin piklere dönüşmüştür. Yine 930 ve 760 cm^{-1} 'deki pikler keskinleşmiştir. Bunların çapraz bağlanmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Omuzların ve yüksek dalgaboyuna kaymaların, karboksil gruplarının çapraz bağlanmasından dolayı olduğu ayrıca literatürde belirtilmiştir [47].

FeCMC'nin IR spektrası da AICMC'ninkine benzemektedir (Şekil 3.5). Fakat AICMC pikleri biraz daha keskin olduğu görülmektedir.

3.2. AICMC Mikrokürelerinden Karbarilin Kontrollü Salım Çalışmaları

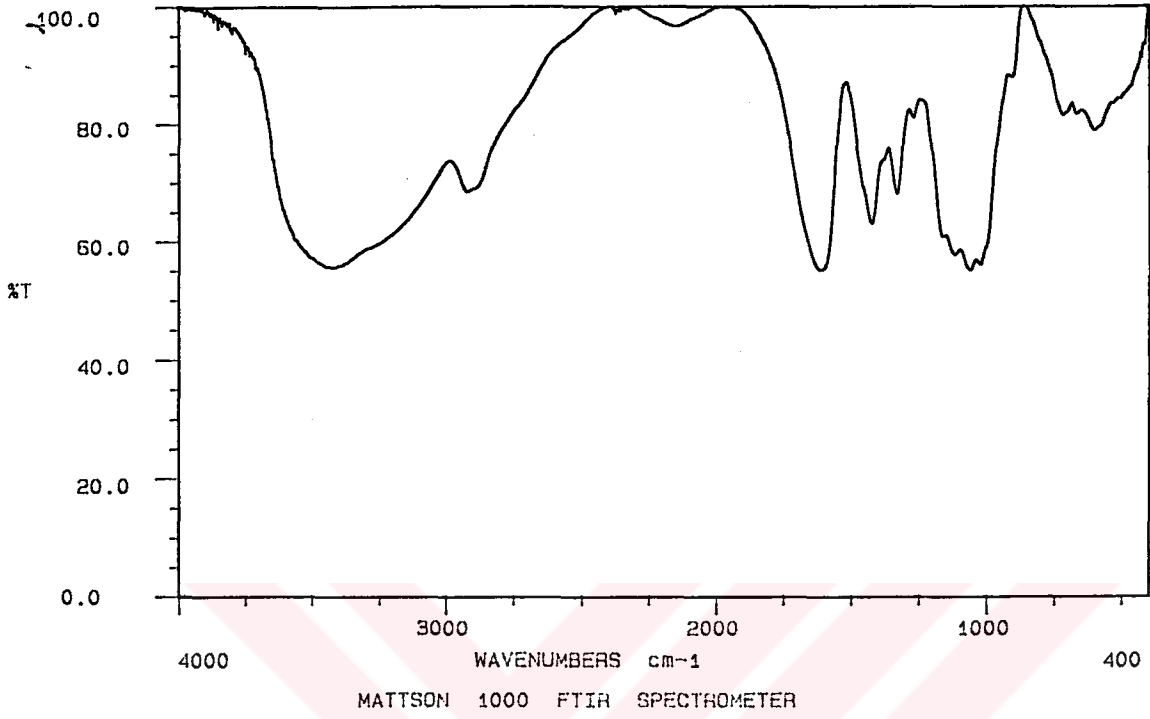
3.2.1. AlCl_3 Konsantrasyonunun Salıma Etkisi

AlCl_3 , su içinde asidik çözelti veren bir tuzdur. Çözeltinin pH'sı, tuzun konsantrasyonu ile orantılı olarak değişir ve aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir.

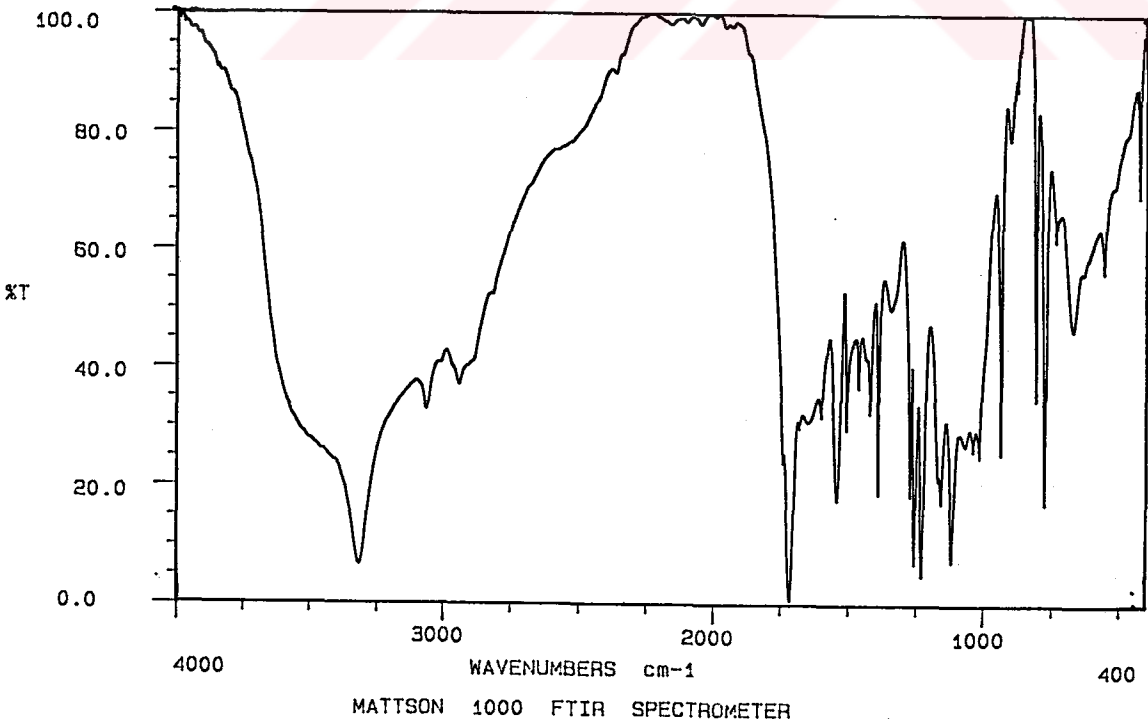
$$\text{pH} = \text{pK}_i + \log \left(\frac{[\text{COO}^-]}{[\text{COOH}]} \right) \quad (3.1)$$

pH'daki değişimle $[\text{COO}^-] / [\text{COOH}]$ oranı değişerek, CMC molekülünün konformasyonu ve çapraz bağlanma nokta sayısı değişir.

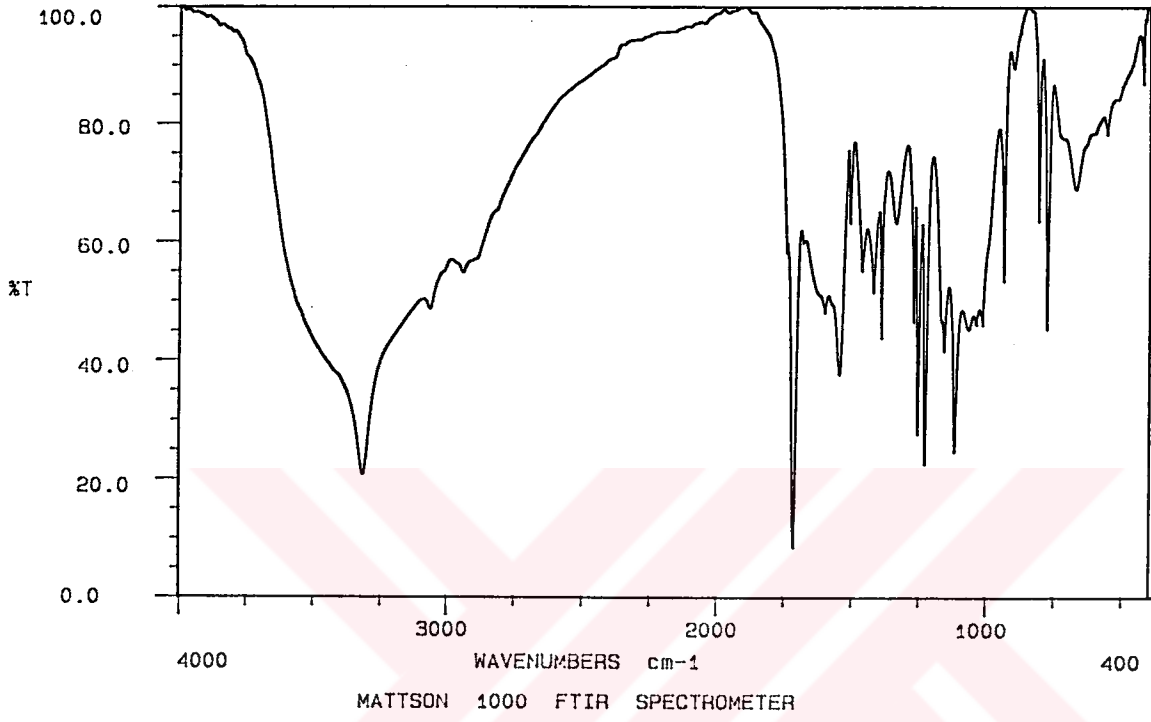
AlCl_3 çözeltinin asitliği, su molekülünün proton verme kuvveti, suyun hidratasyonunda olduğu gibi katyon konsantrasyonuna bağlı olarak artmaktadır. Su moleküllerinde olduğu gibi oksijen atomunun elektron çekme kuvveti pozitif yüklü iyonların varlığıyla artmaktadır ve kısmi pozitif yük veren hidrojen atomlarından elektronların çekilmesiyle protonik karakter artar. Bu temel prensiple açıklandığı gibi alüminyum iyonlarının hidrolizi aşağıda formüle edilmiştir [48]:



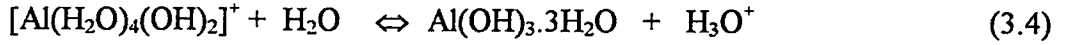
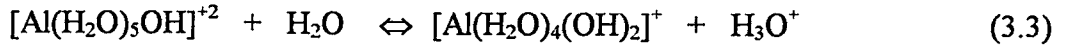
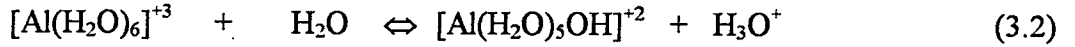
Şekil 3.3. Dv. NaCMC'nin FTIR Spektrumu



Şekil 3.4. D1'in FTIR Spektrumu



Şekil 3.5. F1'in FTIR Spektrumu

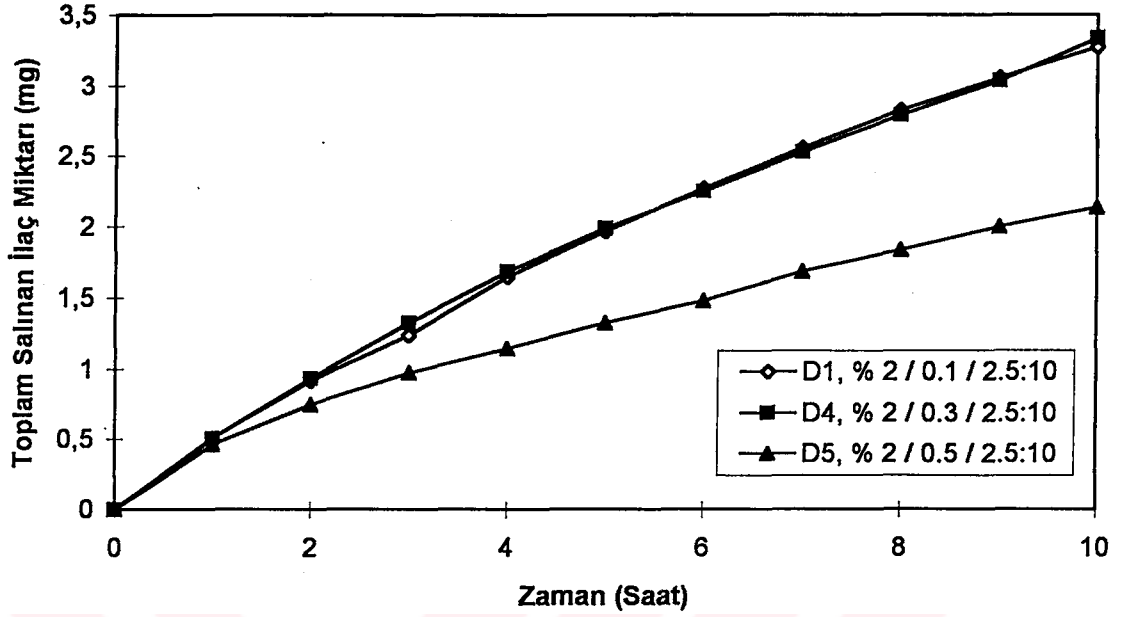


Şekil 3.6.'daki grafikte AlCl_3 konsantrasyonunun 0.1 M'dan 0.3 M ve 0.5 M'a artmasıyla karbarilin salım hızına etkisi 10 saat süre ile incelendi. Toplam salım 0.1 M AlCl_3 'de hazırlanan mikrokürelerde 3.273 mg, 0.3 M'da 3.335 mg ve 0.5 M'da 2.133 mg bulundu. Salım hızı olarak ifade edildiğinde 10 saat sonrası salım hızları sırası ile 0.3273 mg/saat, 0.3335 mg/saat ve 0.2133 mg/saat olarak tayin edildi. Grafikte 0.1 M AlCl_3 ve 0.3 M AlCl_3 ile hazırlanan mikrokürelerin salımlarında bir fark görülmemiştir. Bu sonucun konsantrasyonların yakınlığından olduğu sanılmaktadır. Salım hız değerlerinden görüldüğü üzere çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun 0.1 M'dan 0.5 M'a artması salım hızını yavaşlatmaktadır. Bu sonuç literatürde de belirtilmiştir [1,49]. Bu üç mikrokürenin % tutuklanma verimlerine (% TV) bakıldığında (Tablo 2.1.), 0.5 M AlCl_3 ile hazırlanan mikrokürenin % TV' nin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle, 0.5 M AlCl_3 ile hazırlanan mikrokürelerden beklenenden daha yavaş salım hızı elde edilmiştir.

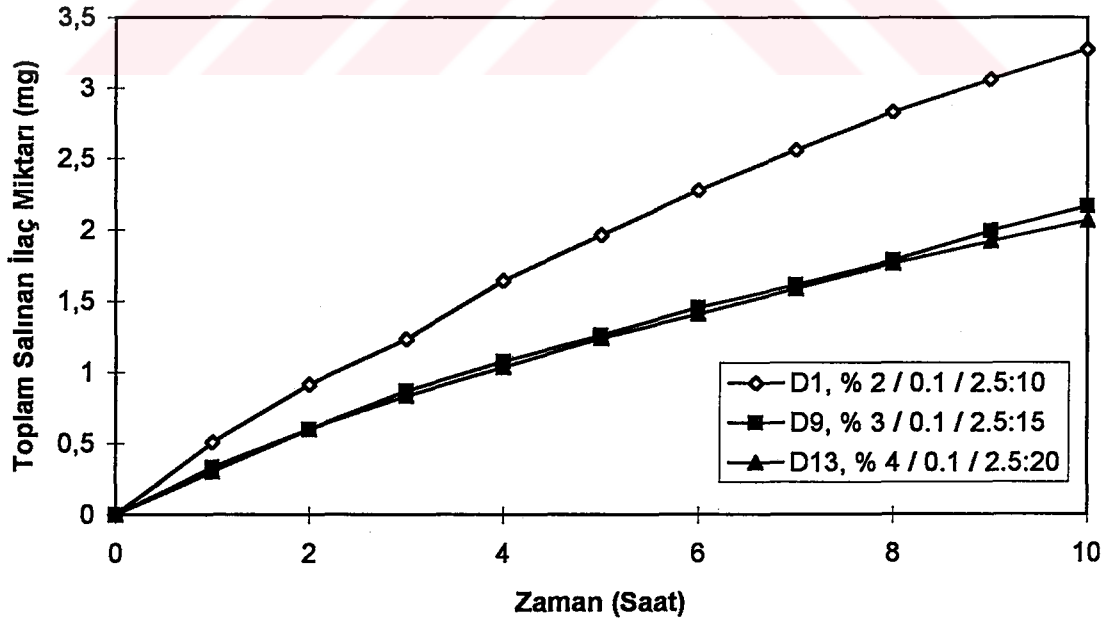
AlCl_3 artışıyla salım hızının azalmasının nedeni, AlCl_3 konsantrasyonunun artması ile çapraz bağlanma derecesinin artmasıdır. Bu da difüzyon için gerekli gözenekleri daraltarak salım hızının yavaşlamasına neden olmuştur. Ayrıca, çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun artmasıyla çapraz bağlanma derecesinin artması sonucunda, polimer zincirlerinin hareketliliğinin azalması, salım hızının azalmasına neden olan faktörlerden birisi olarak düşünülmüştür.

3.2.2. NaCMC Konsantrasyonunun Salım Hızına Etkisi

Şekil 3.7'de, sabit AlCl_3 konsantrasyonu (0.1 M) ve sabit karbaril miktarında (50 mL polimer çözeltisinde 0.25 gr), % 2, % 3 ve % 4'lük NaCMC konsantrasyonlarında hazırlanan mikrokürelerden karbarilin salım miktarları görülmektedir. 10 saatik süre sonunda % 2'lik CMC ile hazırlanan mikroküreden 3.273 mg, % 3'lük CMC'den 2.159 mg ve % 4'lük CMC'den 2.061 mg karbaril salınmıştır. Dolayısı ile salım hızları sırası ile, 0.3273 mg/saat, 0.2159 mg/saat ve 0.2061 mg/saattir.



Şekil 3.6. $AlCl_3$ Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.7. NaCMC Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi

Bu sonuçlar CMC konsantrasyonunun artırılmasının salım hızını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. % 2'lik CMC'nin salımı % 3'lük ve % 4'lüğe göre oldukça hızlı olmasına rağmen, % 3'lük ve % 4'lük CMC çözeltileri ile hazırlanan mikrokürelerin salım hızları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

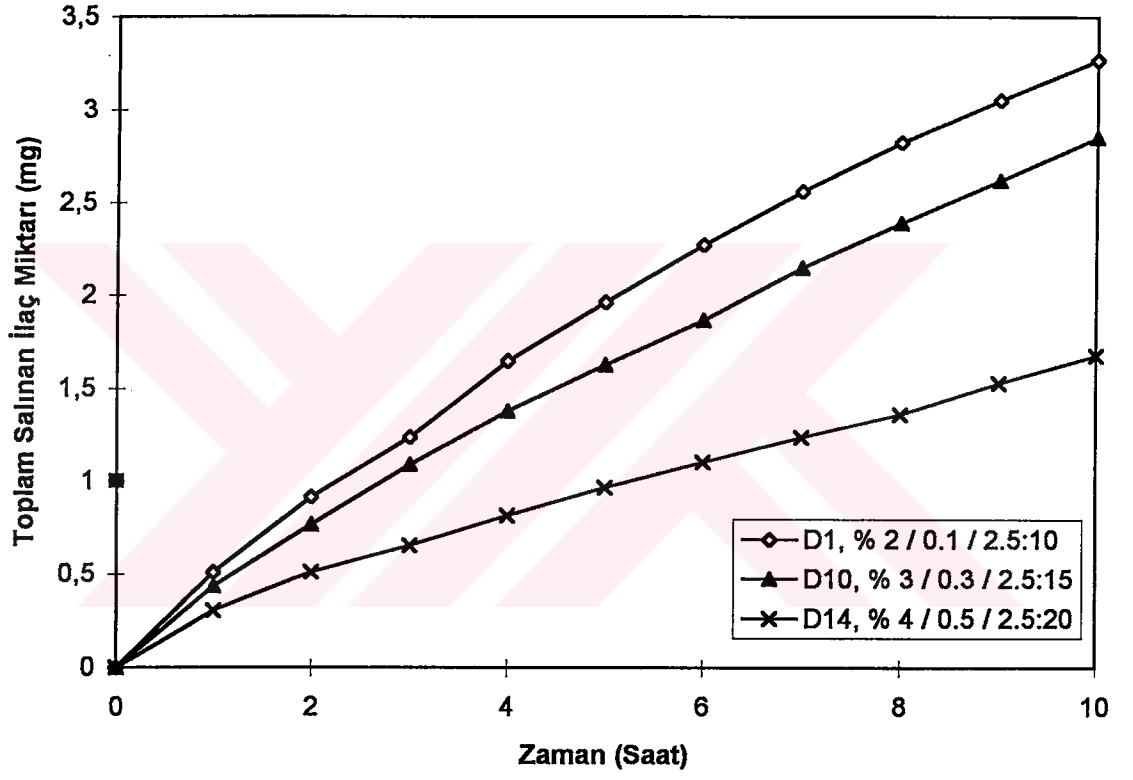
NaCMC konsantrasyonunun % 2'den % 3-4'e artırılması polimer çözeltisinin viskozitesini artırmış ve çapraz bağlanan polimer miktarının artmasına neden olmuştur. Bunun sonucu da salınan ilaç miktarında azalma görülmüştür. Literatürde de benzer sonuçlar rapor edilmiştir [2].

NaCMC yüzdesinin ve çapraz bağlayıcı $AlCl_3$ konsantrasyonunun birlikte artırılması, salım hızında, Şekil 3.8.' de görüldüğü gibi azalmaya neden olmuştur. Bunun sebebi ise yukarıda da açıklandığı gibi, çapraz bağlayıcı $AlCl_3$ konsantrasyonunun ve NaCMC yüzdesinin artırılması sonucunda, çapraz bağlanma derecesinin artmasından kaynaklanmıştır.

Çapraz bağlanma yoğunluğunun artması sonucunda, mikrokürelerin yapısında bulunan polimer zincirlerinin hareketliliği azalmış ve difüzyon için kullanılan gözenekler daralmıştır. Benzer sonuçlar CMC jellerden hazırlanan kontrollü salım sistemleri için de belirtilmiştir [1,2].

3.2.3. NaCMC Polimer Zincir Uzunluğunun Salım Hızına Etkisi

Hazırlanan formülasyonlarda % 2 dv,yv NaCMC ve % 3 dv,yv NaCMC ile salım çalışmaları yapılmıştır. Şekil 3.9 % 2'lik yüksek ve düşük zincir uzunluklu (vizkoziteli) NaCMC ile 0.1 M $AlCl_3$ varlığında ve üç farklı ilaç miktarlarında (2.5:10, 5:10 ve 7.5:10) hazırlanan mikrokürelerden polimer zincir uzunluğunun etkisi araştırılmıştır. 2.5:10 ilaç:polimer oranında karbaril mikrokapsülasyonu durumunda, D1 mikrokürelerden 3.273 mg, Y1 mikrokürelerden 3.713 mg, 5:10 ilaç miktarında D2 mikrokürelerden 3.705 mg, Y2 mikrokürelerden 3.461 mg ve 7.5:10 ilaç miktarında D3 mikrokürelerden 5.033 mg, Y3 mikrokürelerden 6.218 mg karbarilin 10 saat süre ile salındığı tespit edilmiştir. Mikrokürelerin salım hızları karşılaştırıldığında; D1 ve Y1, D2 ve Y2 aralarında anlamlı bir salım farkının olmadığı, Y3'ün salımının ise D3'den fazla olduğu görülmüştür. Polimer zincir uzunluğunun artması ile çapraz bağlanmanın artması, dolayısı ile salım hızının azalması beklenilmesine karşılık yüksek vizkoziteli polimer ile



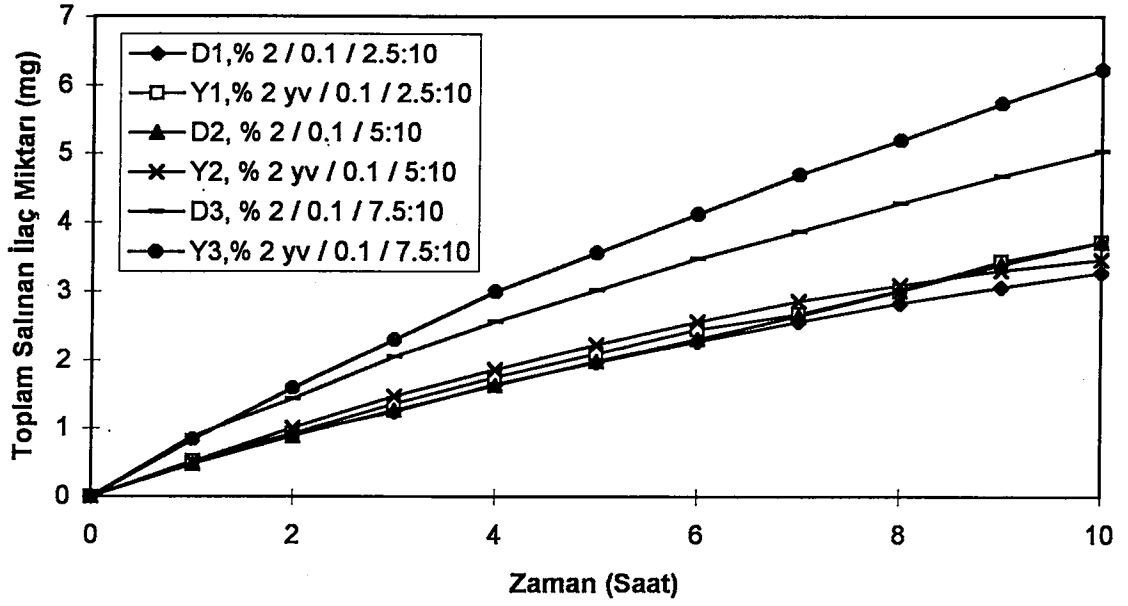
Şekil 3.8. Değişen NaCMC Ve $AlCl_3$ Konsantrasyonlarının İlaç Salım Hızına Etkisi

çalışma zorluklarından (tam küresel mikroküreler elde edilememesi gibi) bu gözlenememiştir. Şekil 3.10.'da % 3'lik yüksek ve düşük zincir uzunluklu NaCMC ile 0.3 M $AlCl_3$ varlığında üç farklı ilaç miktarı (2.5:15, 5:15 ve 7.5:15) yüklenmesi ile hazırlanan mikrokürelerde polimer zincir uzunluğunun salım hızına etkisi incelendiğinde, 2.5:15'lik (ilaç:polimer) karbaril yüklenmesi durumunda, D10 mikrokürelerden 2.852 mg, Y4 mikrokürelerden 1.658 mg, 5:15 ilaç miktarında D11 mikrokürelerden 2.605 mg, Y5 mikrokürelerden 3.466 mg ve 7.5:15 ilaç miktarında D12 mikrokürelerden 3.377 mg, Y6 mikrokürelerden 3.008 mg toplam karbaril 10 saat sürede salındığı görülmüştür. Mikrokürelerin salım hızlarının karşılaştırılmasında ise, % 2'liğe oranla beklenene yakın sonuçlar yani zincir uzunluğunun artması ile salımın azalması görülmüştür. 2.5:15 ve 7.5:15 oranında ilaç:polimer içerikli mikrokürelerde, yüksek vizkoziteli CMC'lilerde salım hızının daha düşük olduğu gözlenmiştir.

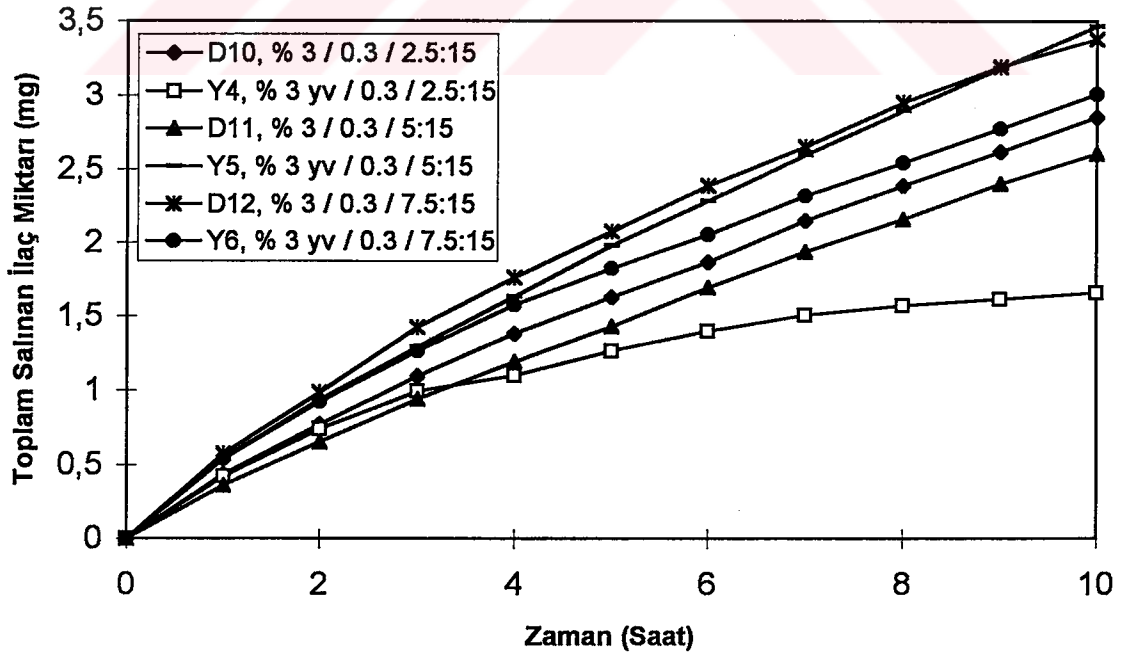
Şekil 3.11.'de % 2 ve % 3'lük (Y1-Y6) yüksek vizkoziteli CMC ile hazırlanan mikroküreler farklı iki konsantrasyonda (0.1, 0.3 M) $AlCl_3$ ile çapraz bağlandığında salım hızına polimer ve çapraz bağlayıcı etkisi incelenmiştir. Düşük vizkoziteli mikrokürelerde olduğu gibi çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasıyla, salım hızının yavaşladığı görülmüştür.

3.2.4. İlaç Konsantrasyonunun Salım Hızına Etkisi

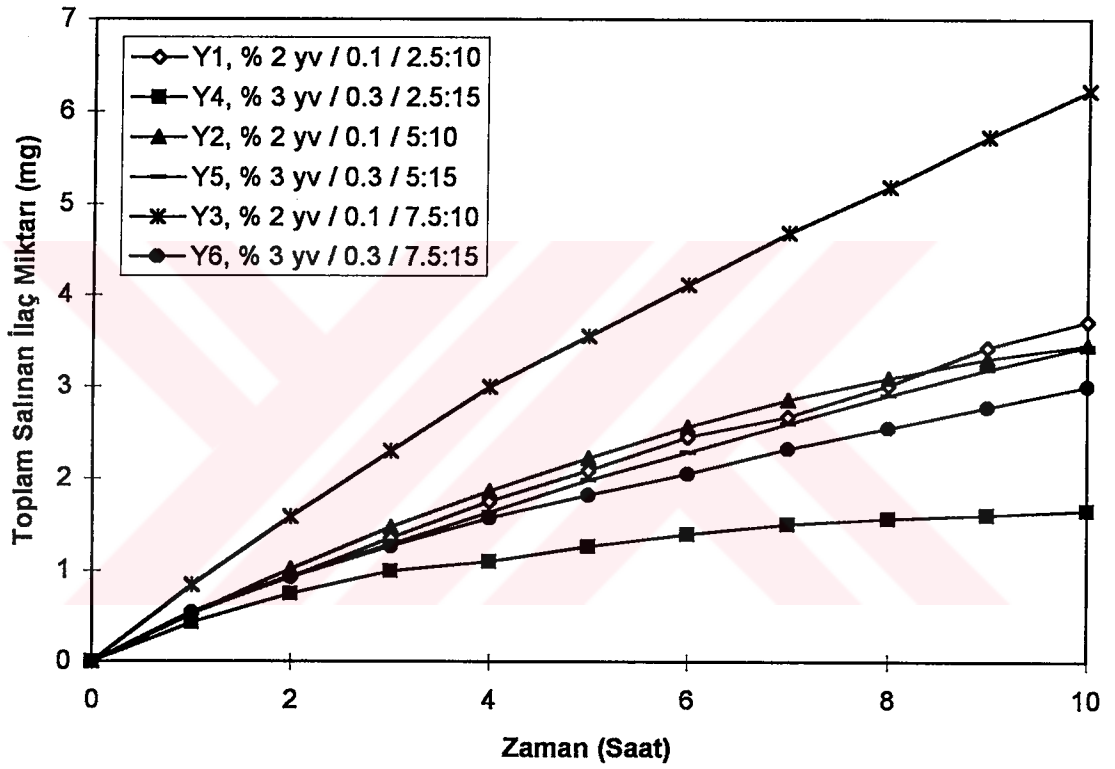
Şekil 3.12.'de % 2'lik NaCMC çözeltilisinde ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonu sabit tutularak (0.1 M $AlCl_3$), farklı ilaç yüklemelerinde (0.25 gr, 0.5 gr ve 0.75 gr) ilaç yükünün salım hızına etkisi görülmektedir. 0.25 gr ilaç içerikli mikrokürelerden 3.273 mg, 0.50 gr ilaç içerenlerden 3.705 mg ve 0.75 gr ilaç içerenlerden 5.033 mg karbarilin 10 saat sürede salındığı tayin edilmiştir. İlaç miktarının artması ile salım hızının arttığı gözlenmiştir. %3 ve %4'lük NaCMC ile hazırlanan mikrokürelerde de aynı sonuç elde edilmiştir. Salım hızları karşılaştırıldığında (sırası ile 0.3273 mg/saat, 0.3705 mg/saat, 0.5033 mg/saat), 2.5:10 ve 5:10 ilaç yükleme miktarlarının hızlarının birbirlerine daha yakın olduğu, 7.5:10 yükleme miktarının ise daha belirgin bir farkla hızlı olduğu görülmüştür.



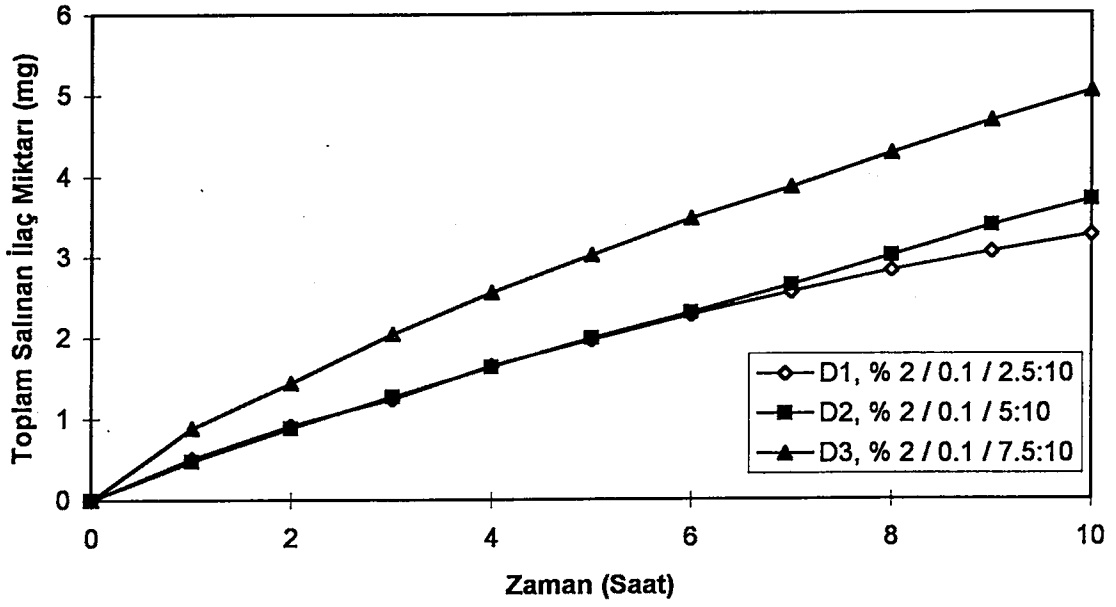
Şekil 3.9. NaCMC Vizkozitesinin İlaç Salım Hızına Etkisi



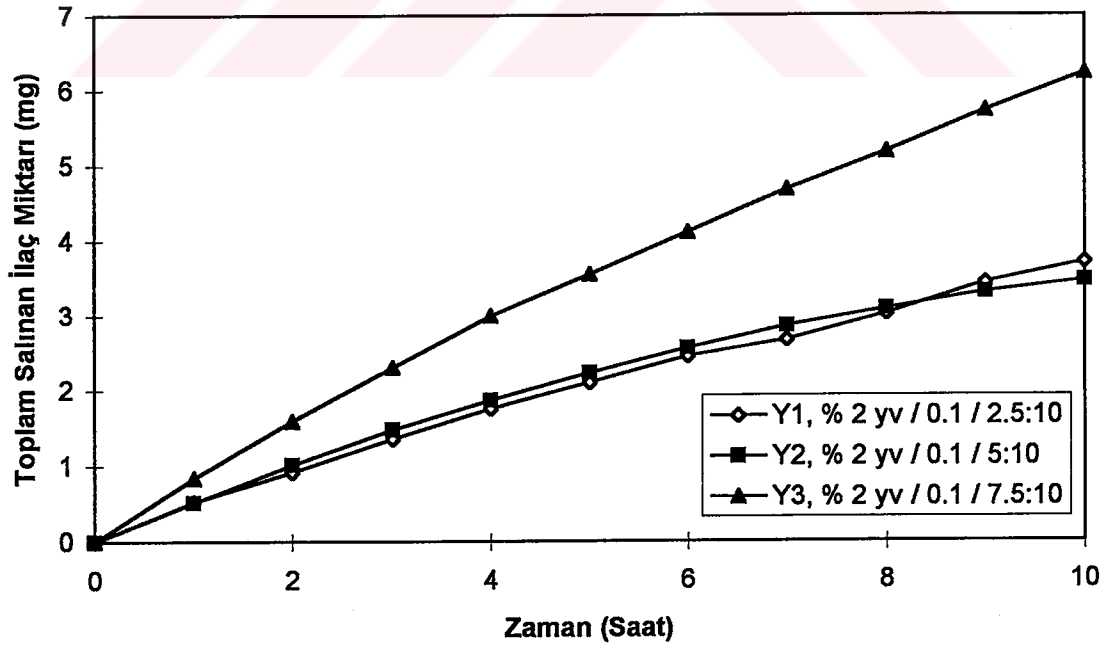
Şekil 3.10. NaCMC Vizkozitesinin İlaç Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.11. Değişik Yv NaCMC Ve $AlCl_3$ Konsantrasyonlarının Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.12. İlaç Miktarının Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.13. Yv NaCMC'de İlaç Miktarının Salım Hızına Etkisi

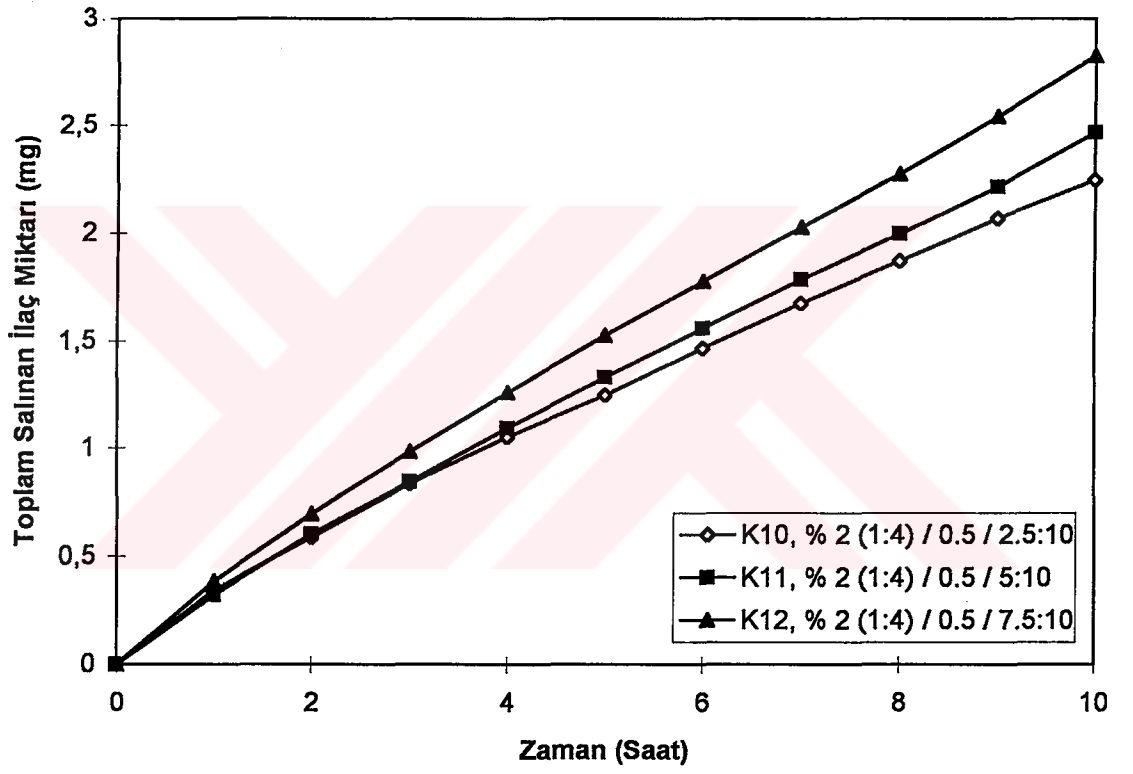
Şekil 3.13.'de % 2'lik sabit yv CMC'de (Y1, Y2, Y3), 0.1 M $AlCl_3$ çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda ve 2.5:10, 5:10 ve 7.5:10 ilaç:polimer oranında hazırlanan mikrokürelerin salım miktarları incelendiğinde, ilaç içeriği 50 mL polimer çözeltisinde 0.25 gr olan mikroküreler 3.713 mg, 0.50 gr olanlar 3.461 mg ve 0.75 gr olanlar 6.218 mg toplam ilaç salımını 10 saat sürede vermişlerdir. Burada da Y1 ve Y2'de salım değerlerinin birbirine yakın olmasına rağmen ilaç yükünün daha fazla artmasıyla salım hızının arttığı görülmüştür.

Şekil 3.14. ise kaolinli formülasyonda ilaç yükünün salıma etkisini göstermektedir. Örnek incelemede % 2 dv NaCMC, polimer:kaolin oranı 1:4, 0.5 M $AlCl_3$ çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve 0.25, 0.5, 0.75 gr ilaç miktarları ile hazırlanan mikrokürelerden salım çalışmaları gösterilmiştir. İlaç içeriği 0.25 gr olan 2.246 mg, 0.50 gr olan 2.466 mg ve 0.75 gr olan 2.828 mg ilaç salımı vermişlerdir. Kaolinli yapıda da ilaç miktarının artması ile salım hızının arttığı gözlenmiştir. Oluşturulan diğer kaolinli mikrokürelerde de aynı sonuçlar elde edilmiştir.

İlaç konsantrasyonunun artması ile salım hızının artmasının sebebi, ilaç konsantrasyon artışının çapraz bağlanma derecesini azaltmasıdır. Burada polimer çözeltisindeki ilaç kristallerinin çapraz bağlanmayı engellemesiyle salım hızının arttığı düşünülmektedir. İlacın hidrofobikliğinin, polimerle uyumunun, çözünürlüğünün de önemli etkileri vardır. Benzer sonuçlar literatürde de tespit edilmiştir [1].

3.2.5 Farklı Çapraz Bağlayıcı Tipinin ($FeCl_3$) Salıma Etkisi

Şekil 3.15.'de çapraz bağlayıcı olarak 0.1 M, 0.3 M, 0.5 M $FeCl_3$, % 2 dv NaCMC ve sabit ilaç miktarında (50 mL polimer çözeltisinde 0.25 gr) hazırlanan mikrokürelerin salım hızları incelenmiştir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu 0.1 M olduğunda 1.966 mg, 0.3 M'da 3.356 mg ve 0.5 M'da 3.306 mg ilaç salındığı görüldü. Grafikte 0.1 M $FeCl_3$ 'ün düşük hızda salıma ve 0.3 M ile 0.5 M $FeCl_3$ 'lerin ise daha hızlı ve birbirlerine yakın salımlarda olduğu görülmüştür. Bu formülasyonda 0.1 M $FeCl_3$ ile hazırlanan mikrokürelerin salım hızı diğer ikisine göre oldukça yavaş bulunmuştur.



Şekil 3.14. Kaolinli Yapıda İlaç Miktarının Salım Hızına Etkisi

Bunların % tutuklanma verimlerine bakıldığında (Tablo 2.4.) 0.1 M FeCl₃'ünki 47.4, 0.3 M FeCl₃'ünki 74.2 ve 0.5 M FeCl₃'ünki 81.6'dır. Görüldüğü gibi 0.1 M FeCl₃'ün ki % tutuklanma verimliliği anlamlı şekilde düşüktür. Bunun sonucunda da 0.1 M çapraz bağlayıcı ile hazırlanan mikrokürelerden daha düşük miktarda toplam salım değeri elde edilmiştir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun tutuklanma verimliliği üzerine bir etkisi olduğu gözlenmiştir.

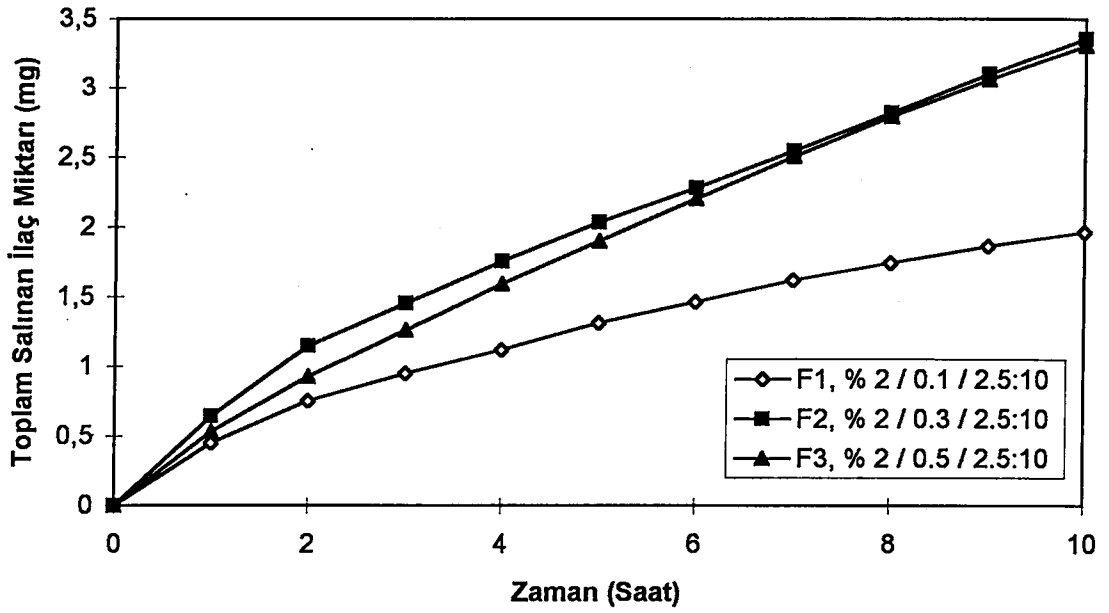
3.2.6. Kaolin Konsantrasyonunun Salıma Etkisi

Şekil 3.16.'da sabit çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda (0.5 M AlCl₃) ve ilaç miktarında (50 mL polimer çözeltisinde 0.50 gr), polimer:kaolin oranının (1:2), (1:3), (1:4) aralığında hazırlanmasıyla, mikrokürelerin salım hızları karşılaştırılmıştır. Salınan toplam ilaç miktarları 10 saat sürede (1:2)'de 3.135mg, (1:3)'de 2.665mg ve (1:4)'de 2.466 mg bulunmuştur. Kaolin konsantrasyonunun artması ile salım hızını olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Bu sonuç literatürde de belirtilmiştir [50]. Diğer kaolinli formülasyonların salım çalışmalarında da aynı şekil de kaolin konsantrasyonu arttıkça salım hızı yavaşlamıştır.

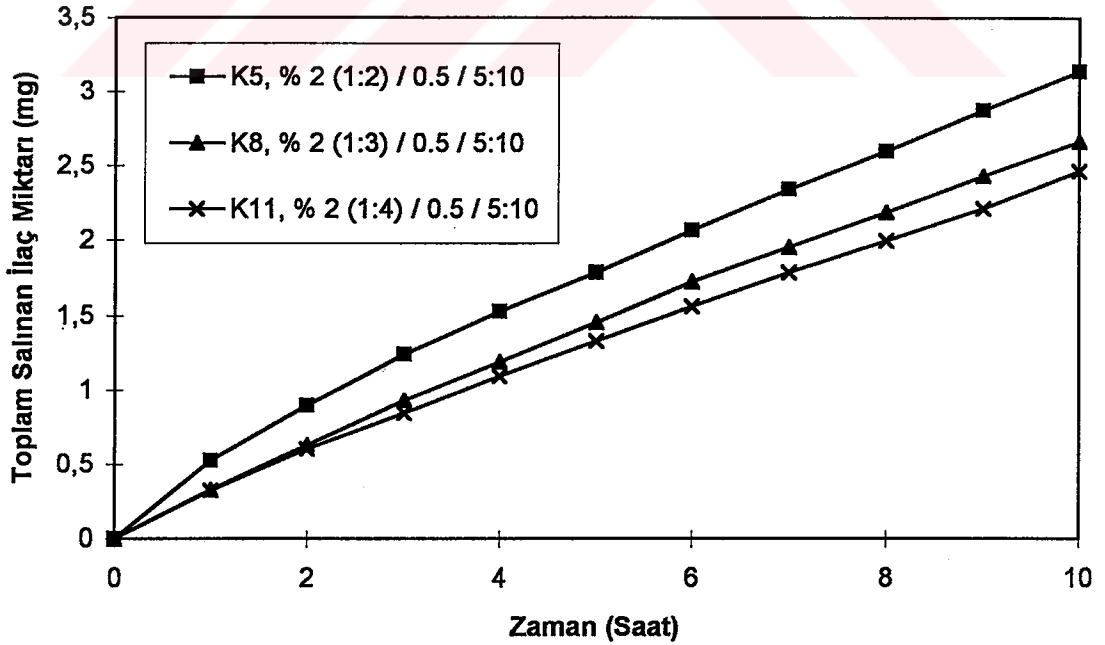
Kaolin konsantrasyonunun artmasıyla salımın yavaşlaması üç sebebe dayandırılabilir; Birincisi kaolin kristallerinin polimer zincirleri arasına girerek çapraz bağlanmayı engellemesi, ikincisi kaolinin, mikroküre içine hapsedilmesinden sonra gözenekleri tıkayarak ilaç salımını yavaşlatması, üçüncü olarak da mikrokürelerin denge su içeriklerini azaltarak (CMC'ye göre daha az su absorplama kapasitesi olduğundan) difüzyon kısıtlamasına neden olup ilacın çözünerek difüzyonunu engellemesi olduğu düşünülmektedir.

3.2.7. Sıcaklığın Salıma Etkisi

Şekil 3.17.'de %3 dv. NaCMC, 0.3 M AlCl₃ çözeltisi ve 5:10 ilaç oranında hazırlanan mikrokürelerin salımları üç değişik sıcaklıkta (25 °C, 35 °C ve 45 °C) 10 saat süre incelendi.



Şekil 3.15. FeCl₃ Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.16. Kaolin Konsantrasyonunun İlaç Salım Hızına Etkisi

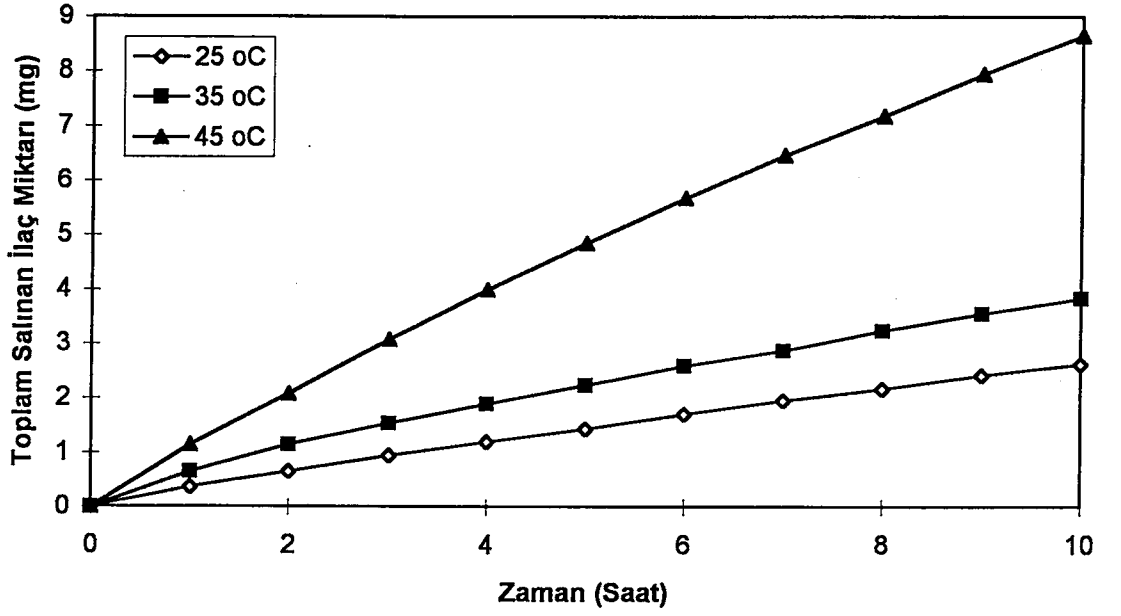
Bu formülasyonlardan, 25 °C'de 2.605 mg, 35 °C'de 3.829 mg ve 45 °C'de 8.647 mg ilaç salımı vermiştir. Sıcaklık artması ile salım hızının olumlu bir yönde arttığı görüldü. Bu sonuç literatürde de belirtilmiştir [51]. % 2 CMC, 0.5 M AlCl₃ çapraz bağlayıcı konsantrasyonu 5:10 oranında ilaç:polimer ve (1:2) oranında polimer:kaolin olan formülasyon için sıcaklık etkisi incelendi ve sonuçlar Şekil 3.18.'de gösterildi. Burada da aynı şekilde sıcaklık artması ile salım hızının arttığı gözlenmiştir. Sıcaklığın salım hızına etkisinin incelenmesi, mikrokürelerin mevsimlere göre salımını ayarlama etken olduğu için önemlilik göstermektedir.

3.2.8. Karbaril Saflığının Salım Hızına Etkisi

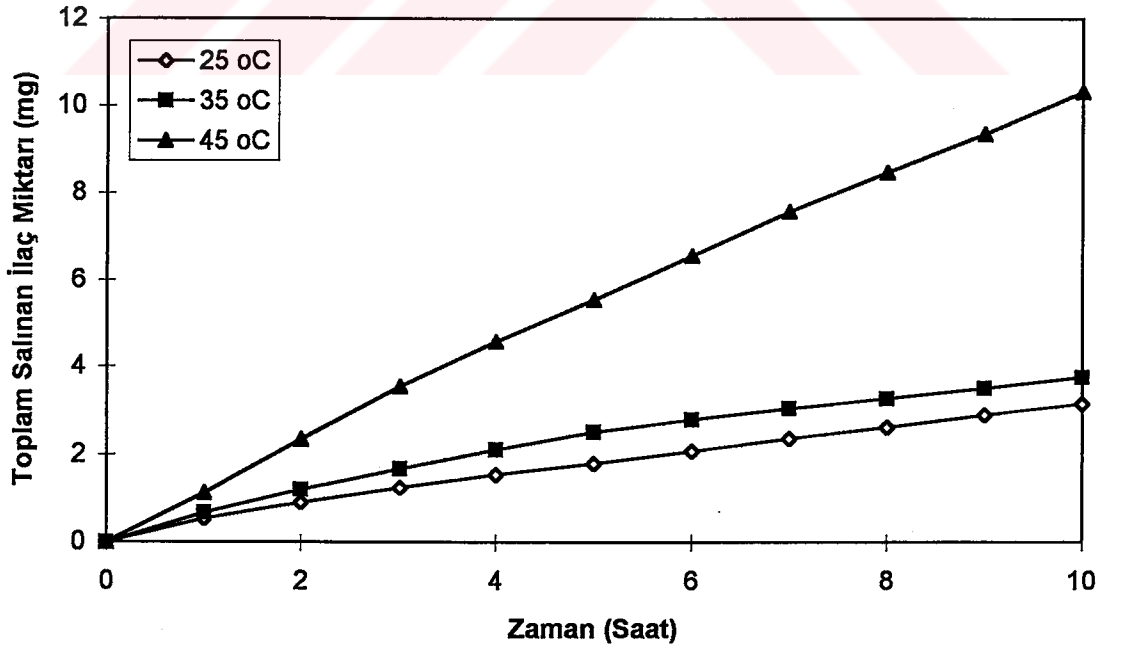
Karbarilin saflığının salım hızına etkisi Şekil 3.19.'da gösterilmiştir ve hektavin 85'e göre saf karbaril daha yavaş salım hızına sahip olduğu gözlenmiştir (Saf karbaril 0.2133 mg/saat, hektavin 85 0.4367 mg/saat). Bunun sebebi ise, hektavin içinde saflığı düşürücü dolgu maddelerinin salımı hızlandırmasıdır. Bu da, dolgu maddelerinin çapraz bağlanmayı engellemesi ya da polimer ile uyumunun az olması şeklinde düşünülmektedir.

3.2.9. 56 Saat Süreli Salım Çalışması

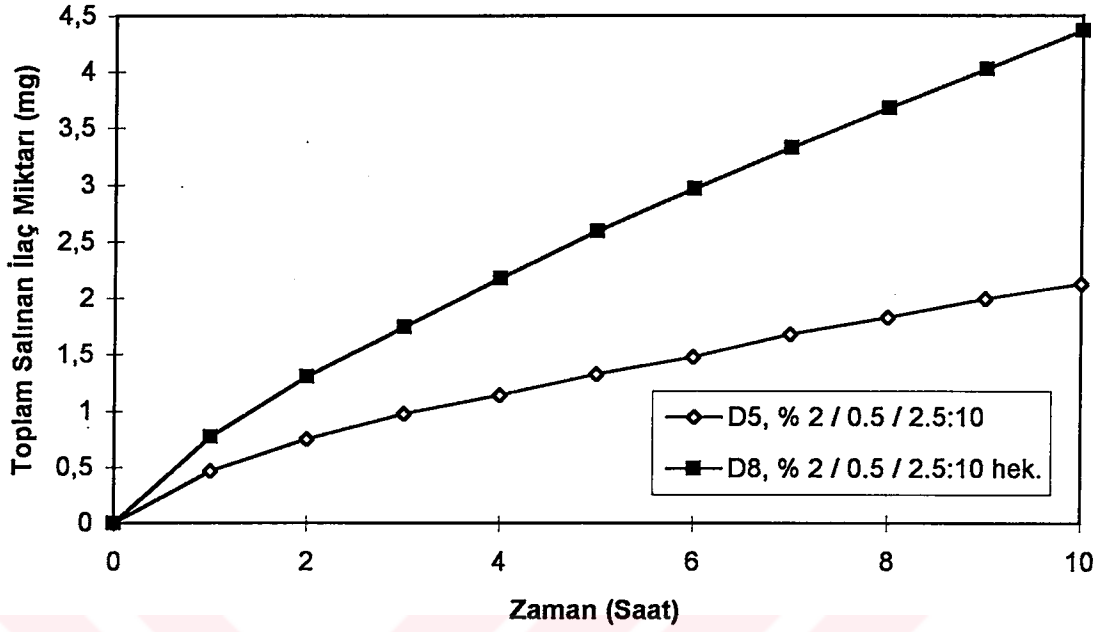
Şekil 3.20. üç değişik örneğin 56 saat süreli salım çalışmasını göstermektedir. 56 saat sonra D3 örneği 11.725 mg, K6 örneği 15.366 mg ve Y3 örneği 19.981 mg ilaç bırakmışlardır. Bu verilere göre salım hızları sırası ile 0.21 mg/saat, 0.27 mg/saat ve 0.36 mg/saat hesaplandı. 56 saat sonra D3 örneğinin % 38'inin, K6'nın % 96'sının ve Y3'ün % 61'inin salındığı saptandı.



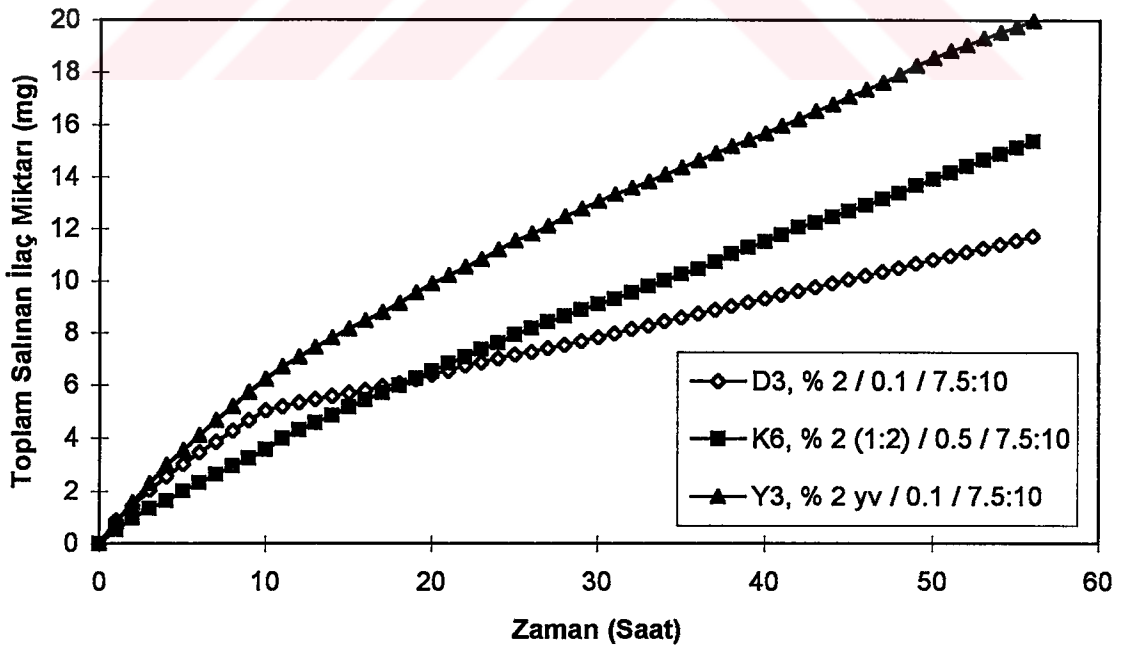
Şekil 3.17. D11 Formülasyonunda Sıcaklığın İlaç Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.18. K5 Formülasyonunda Sıcaklığın İlaç Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.19. Karbaril Saflığının Salım Hızına Etkisi



Şekil 3.20. 56 Sonrası İlaç Salım Durumu

3.3. Hazırlanan Mikrokürelerin Şişme Yetenekleri

Şekil 3.21.'de sabit AlCl_3 (0.1 M) ve ilaç miktarlarında (50 mL CMC çözeltisinde 0.25 gr), CMC konsantrasyonunun artmasının şişmeye etkisi incelendi. % 2'lik CMC ile hazırlanan mikrokürelerde % şişme 92.85, % 3'lükte 72.13 ve % 4'lükte 71.89 tespit edildi. Grafikten CMC konsantrasyonunun artması ile % şişmenin azaldığı görüldü. Bu da çapraz bağlanan grupların artmasıyla, polimer zincirlerinin sulu ortamlarda çözünürlüklerinin azaltması sonucudur. Salım çalışmaları da bunu doğrulamaktadır. Benzer sonuçlar literatürde de tespit edilmiştir [52]Şekilde görüldüğü gibi, % 2'lik ile % 3'lük CMC konsantrasyonları arasındaki % şişme farkı, % 3'lük ile % 4'lük arasındaki şişme farkından daha fazla olduğu görülmüştür.

Şekil 3.22.'de sabit CMC ve ilaç miktarlarında AlCl_3 ve FeCl_3 artmasının % şişmeye etkisi incelendi. AlCl_3 ile hazırlanan mikrokürelerde 0.1 M'da % şişme 92.85 , 0.3 M'da 120.28 ve 0.5 M'da 175.76 tespit edildi. FeCl_3 ile hazırlanan mikrokürelerde ise 0.1 M'da % şişme 57.44 , 0.3 M'da 67.98 ve 0.5 M'da 81.07 bulundu. Görüldüğü gibi her iki çapraz bağlayıcıda artan konsantrasyon ile % şişme artmıştır. Ayrıca FeCl_3 'ün şişmesinin AlCl_3 'e göre az olduğu ve bunun da salım sonuçları ile paralellik içinde olduğu gözlenmiştir. Bu sonucun FeCl_3 ile hazırlanan örneklerin pH'larının AlCl_3 'e göre düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Şekil 3.23.'de dv CMC ve yv CMC ile hazırlanan diğer koşulları sabit olan mikrokürelerin şişme durumları gösterilmektedir. Düşük vizkoziteli CMC ile hazırlanan mikroküreler için 0.25 gr ilaç miktarında (50 mL polimer çözeltisinde) % şişme 92.85 , 0.5 gr'da 66.3 ve 0.75 gr'da 66.13 olarak bulundu. Yüksek vizkoziteli CMC ile hazırlanan mikroküreler için 0.25 gr ilaç miktarında % şişme 93.55 , 0.5 gr'da 78.43 ve 0.75 gr'da 69.51 olarak tespit edildi.Burada da artan ilaç miktarı ile şişmenin azaldığı ve yv CMC'li mikrokürelerin şişme miktarlarının daha fazla olduğu görüldü. Bununla birlikte ilaç miktarları 0.25 ve 0.75 gr olduğu durumlarda yüksek vizkoziteli ve düşük vizkoziteli CMC'li mikrokürelerin şişmelerinde önemli bir fark görülmedi.

Şekil 3.24.'de sabit AlCl_3 (0.5 M) ve CMC (% 2) miktarlarında kaolinsiz ve kaolinli mikrokürelerin artan ilaç miktarıyla şişme yetenekleri incelendi. Kaolinsiz

formülasyonda (50 mL polimer çözeltisinde 0.25 gr ilaç içeriğinde) % şişme 175.76 , 0.5 gr'da 152.41 ve 0.75 gr'da 152.04 bulundu. Kaolinli formülasyonda ise (50 mL polimer çözeltisinde 0.25 gr ilaç içeriğinde) % şişme 92.4 , 0.5 gr'da 73.1 ve 0.75 gr'da 63 tespit edildi. Görüldüğü gibi her iki incelemede de ilaç miktarının artması ile şişme azalmıştır. Bu da artan ilaç miktarı ile ilacın iyonotropik kanalları tıkayıp difüzyonu azaltmasından kaynaklanmıştır. Beklenildiği üzere kaolinli formülasyonun şişme miktarı kaolinsiz olan aynı formülasyona göre daha azdır. Bunun nedenleri 3.2.6.'da açıklanmıştır.

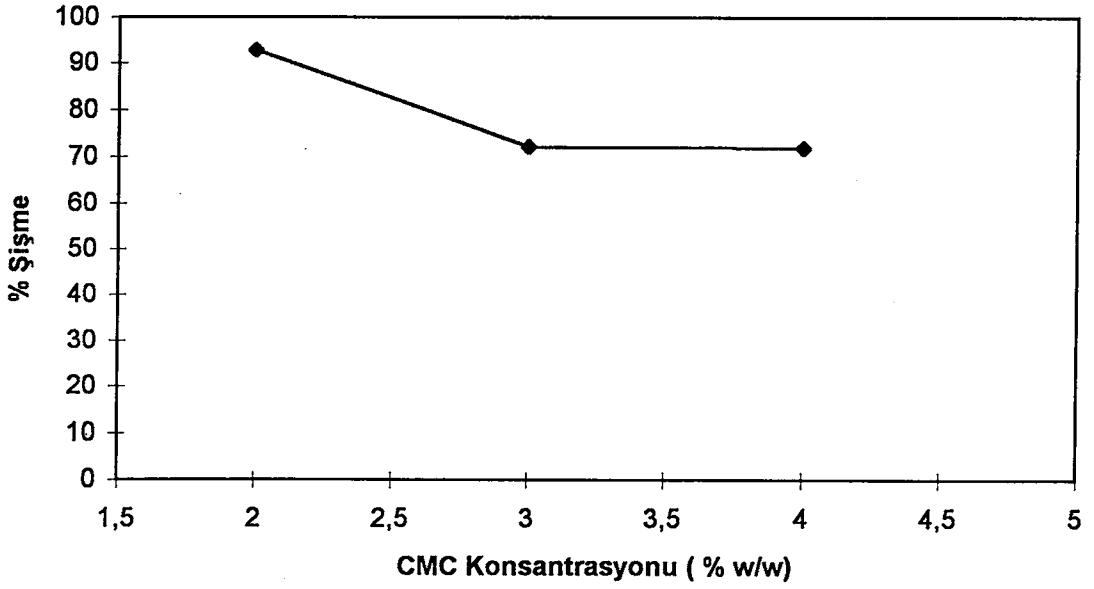
Şekil 3.25.'de artan kaolin miktarı ile % şişme değişimi incelendi. Formülasyonda kaolin olmadığı durumda % şişme 175.76 , (1:1) kaolin içerikli durumda % şişme 161.7, (1:2)'de % şişme 92.4 ,(1:3)'de % şişme 64.2 ve (1:4)'de % şişme 70.2 tespit edildi. Görüldüğü üzere kaolin konsantrasyonunun artmasıyla şişme değerleri azalmıştır. Bu da kaolin miktarının artmasıyla iyonotropik kanalların tıkanması ve kaolinin CMC'ye göre su tutma eğiliminin sonucu difüzyonun azalmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 3.1. Bazı Formülasyonların % Şişme Sonuçları

NO	Örnek NaCMC (*)/AlCl ₃ /İ:P	% Şişme
D1	2.0 / 0.1 / 2.5:10	92.85
D2	2.0 / 0.1 / 5:10	66.30
D3	2.0 / 0.1 / 7.5:10	66.13
D4	2.0 / 0.3 / 2.5:10	120.28
D5	2.0 / 0.5 / 2.5:10	175.76
D6	2.0 / 0.5 / 5:10	152.41
D7	2.0 / 0.5 / 7.5:10	152.04
D8	2.0 / 0.5 / 2.5:10**	116.94
Y1	2.0 yv / 0.1 / 2.5:10	93.55
Y2	2.0 yv / 0.1 / 5:10	78.43
Y3	2.0 yv / 0.1 / 7.5:10	69.51
K1	2.0 (1:1) / 0.5 / 2.5:10	161.7
K4	2.0 (1:2) / 0.5 / 2.5:10	92.4
K5	2.0 (1:2) / 0.5 / 5:10	73.1
K6	2.0 (1:2) / 0.5 / 7.5:10	63
K7	2.0 (1:3) / 0.5 / 2.5:10	64.2
K10	2.0 (1:4) / 0.5 / 2.5:10	70.2
F1	2.0 / 0.1 / 2.5:10	57.44
F2	2.0 / 0.3 / 2.5:10	67.98
F3	2.0 / 0.5 / 2.5:10	81.07
D9	3.0 / 0.1 / 2.5:10	72.13
D10	3.0 / 0.3 / 2.5:10	138.7
D11	3.0 / 0.3 / 5:10	122.02
D12	3.0 / 0.3 / 7.5:10	135.2
Y4	3.0 yv / 0.3 / 2.5:10	162.6
D13	4.0 / 0.1 / 2.5:10	71.89
D14	4.0 / 0.5 / 2.5:10	139.61

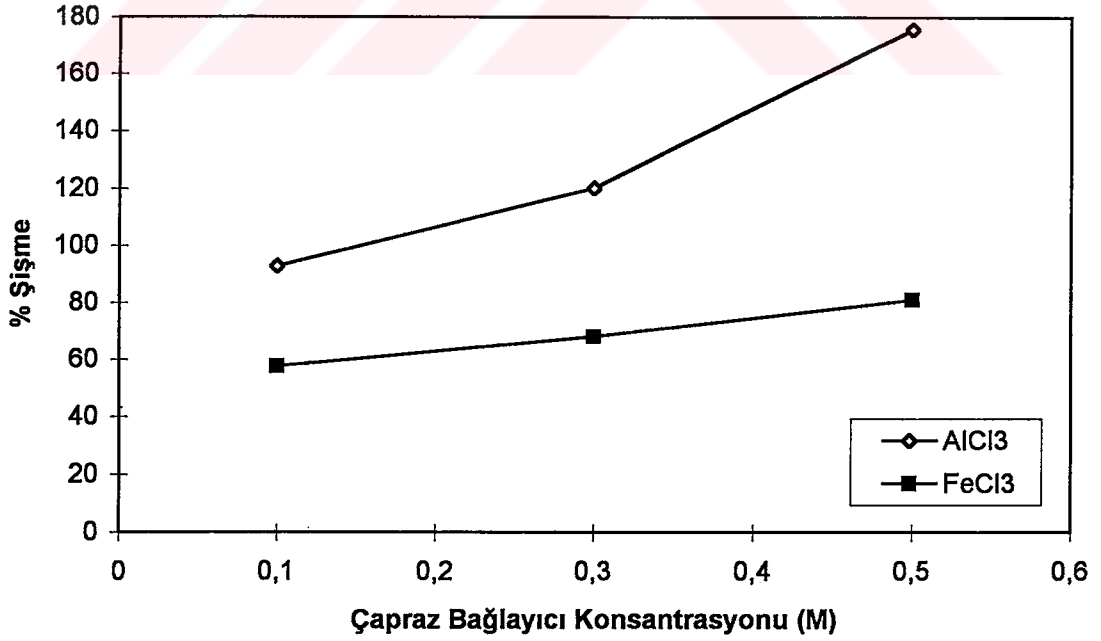
* İlaç-polimer süspansiyonundaki polimer:kaolin oranı (w/w)

** Saflaştırılmadan kullanılan ilaç



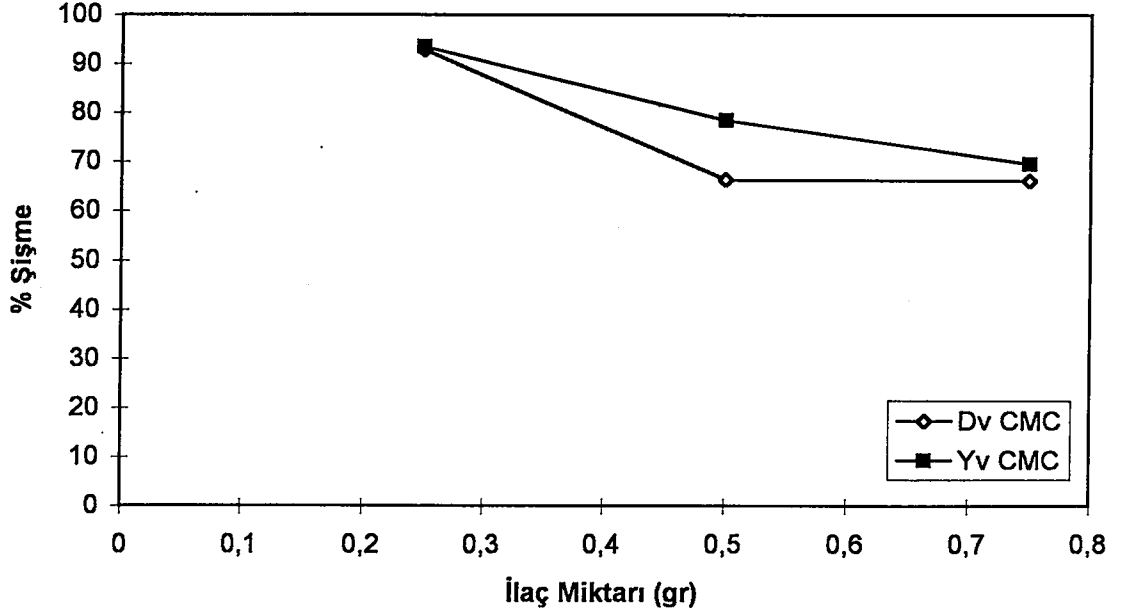
Şekil 3. 21. NaCMC Konsantrasyonunun Şişmeye Etkisi

Koşullar: NaCMC Kons. (w/v) % 2, % 3, % 4, $AlCl_3$ Kons. 0.1 M, İlaç Miktarı 0.25 gr



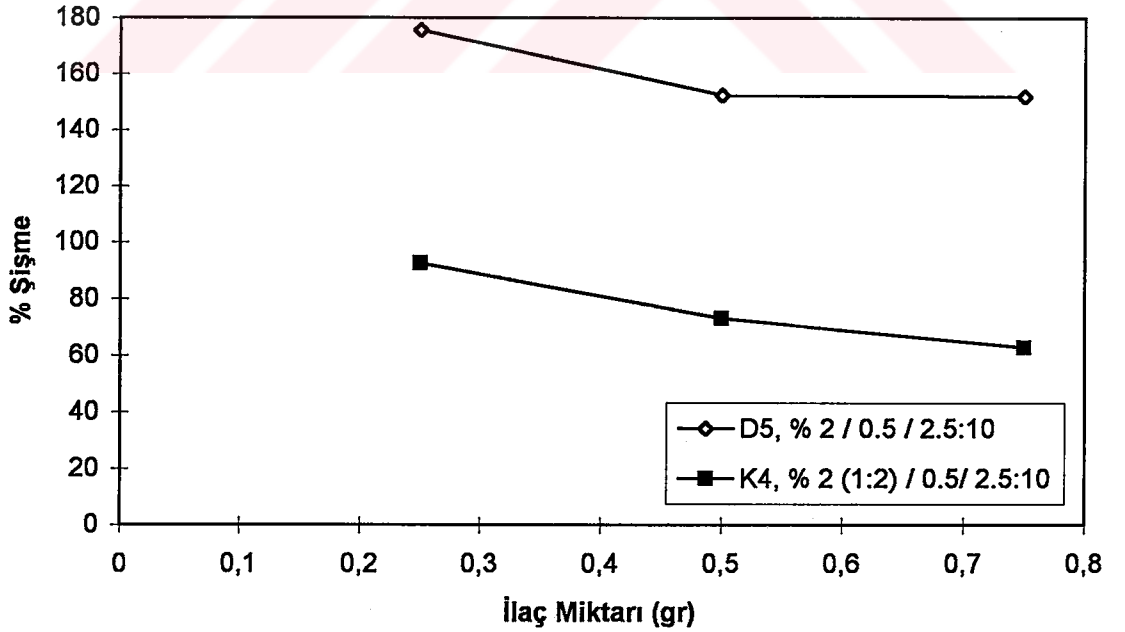
Şekil 3.22. Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Şişmeye Etkisi

Koşullar: NaCMC Kons.(w/v) % 2, $AlCl_3$ ve $FeCl_3$ Kons. 0.1 M, 0.3 M, 0.5 M, İlaç Miktarı 0.25 gr



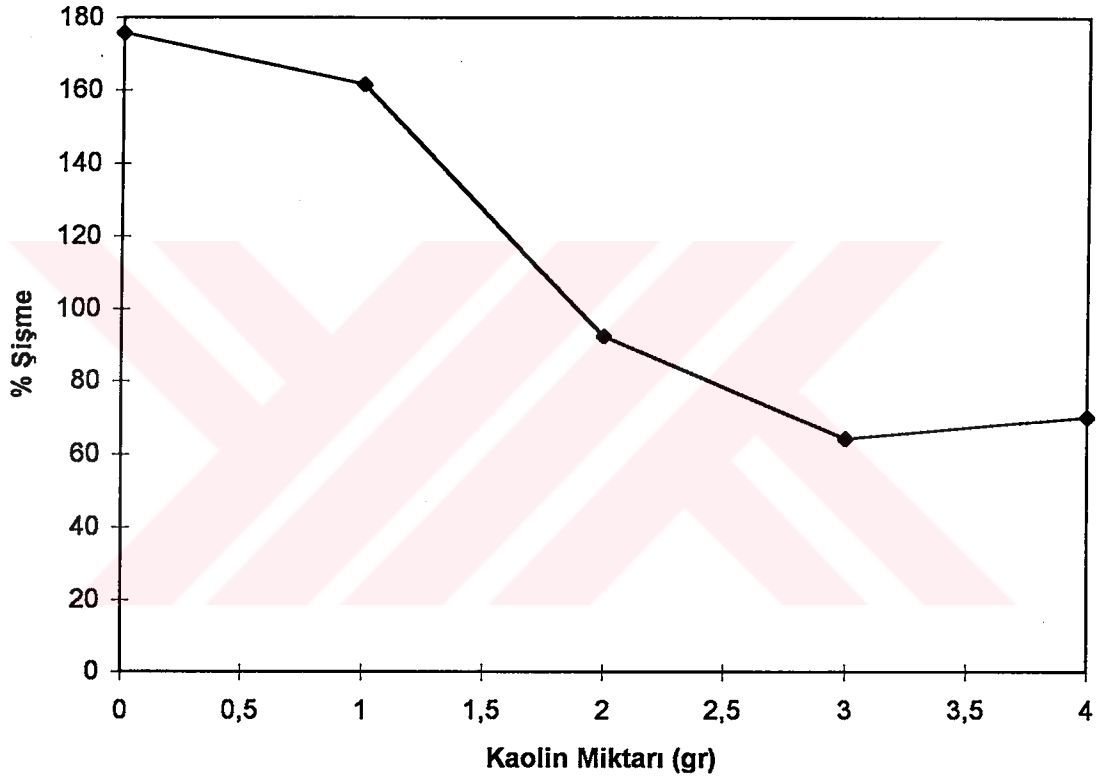
Şekil 3.23. İlaç Miktarının Şişmeye Etkisi

Koşullar: Dv ve Yv NaCMC Kons.(w/v) % 2, $AlCl_3$ Kons. 0.1 M, İlaç Miktarları 0.25 gr, 0.50 gr, 0.75 gr



Şekil 3.24. İlaç Miktarının Şişmeye Etkisi

Koşullar: NaCMC Kons.(w/v) % 2, NaCMC:Kaolin (1:2), $AlCl_3$ Kons. 0.5 M, İlaç Miktarları 0.25 gr, 0.50 gr, 0.75 gr



Şekil 3.25. Kaolin Miktarının Şişmeye Etkisi

Koşullar: NaCMC Kons.(w/v) % 2, NaCMC:Kaolin (1:1), (1:2), (1:3), (1:4),
AlCl₃ Kons. 0.5 M, İlaç Miktarı 0.25 gr

3.4. Hazırlanan Mikrokürelerin Taramalı Elektron Mikrograf Çalışmaları (SEM)

Şekil 3.26. ve 3.27. incelendiğinde, 0.1 M FeCl_3 'den 0.5 M FeCl_3 'e geçildiğinde çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasıyla mikrokürelerin daha küreselleştikleri görülmektedir. Bunun sebebi çapraz bağlanma yoğunluğunun artması ile gözeneklerin azalması ve kuruma esnasında suyun daha yavaş buharlaşması ile şeklinin daha düzgün olmasından kaynaklanmaktadır. 0.5 M FeCl_3 çapraz bağlayıcı ile hazırlanan mikrokürelerin yüzeyinde de daha az kanalların bulunduğu görülmektedir.

Aynı formülasyonlardaki FeCl_3 ve AlCl_3 etkileri incelendiğinde, çapraz bağlayıcı olarak AlCl_3 ile hazırlanan formülasyonun yüzeyinin daha fazla pürüzlü olduğu görülmüştür (Şekil 3.26., 3.28.). Küresellik bakımından anlamlı bir fark olmamasına rağmen FeCl_3 ile hazırlanan örneklerin küresellikleri daha fazla görülmektedir. Dolayısı ile FeCl_3 ile hazırlanan örneklerin salımlarının daha yavaş görülmesi ile uyum içindedir. Sonucun bu şekilde olmasında pH'nin etkisinin olduğu düşünülmektedir. FeCl_3 'lü örneklerin pH'sının daha düşük olması çapraz bağlanmanın artmasından dolayı küresellik ve yüzey pürüzsüzlüğü artmaktadır. Dolayısıyla salım yavaşlamaktadır.

Şekil 3.28., 3.29., 3.30. incelendiğinde görülmüştür ki, NaCMC konsantrasyonunun artmasıyla (sabit AlCl_3 'de) küresellik artmakla birlikte, % 4'lük NaCMC derişiminde küresellikte anlamlı bir şekilde azalma görülmektedir ve mikrokürelerin yüzeylerindeki pürüzlenme artmaktadır. Bunun sonucunda da daha fazla kanallar oluştuğu gözlenmiştir. Bunun sebebi, artan NaCMC konsantrasyonuna karşılık çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun yeterli olamayışı, dolayısı ile çapraz bağlanmanın yeterli olmadığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı formülasyondaki (%4 / 0.1 / 0.25) mikrokürenin çapraz bağlayıcı konsantrasyonu 0.5 M'a artırıldığında, taneciğin küreselliğinin ve yüzeyinin pürüzsüzlüğünün artması bunu daha iyi açıklamaktadır (Şekil 3.31.). 0.1 M çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda hazırlanan mikrokürelerin salımı 0.5 M da hazırlanan mikrokürelerden daha fazladır.

AlCl_3 konsantrasyonunun artmasıyla dolayısı ile pH'nin azalması ile çapraz bağlanan grup sayısı artmış ve böylelikle daha küresel ve daha pürüzsüz mikroküreler

oluşturulmuştur (Şekil 3.28., 3.31.). Bu da salımı yavaşlatan bir faktör olarak gösterilmiştir.

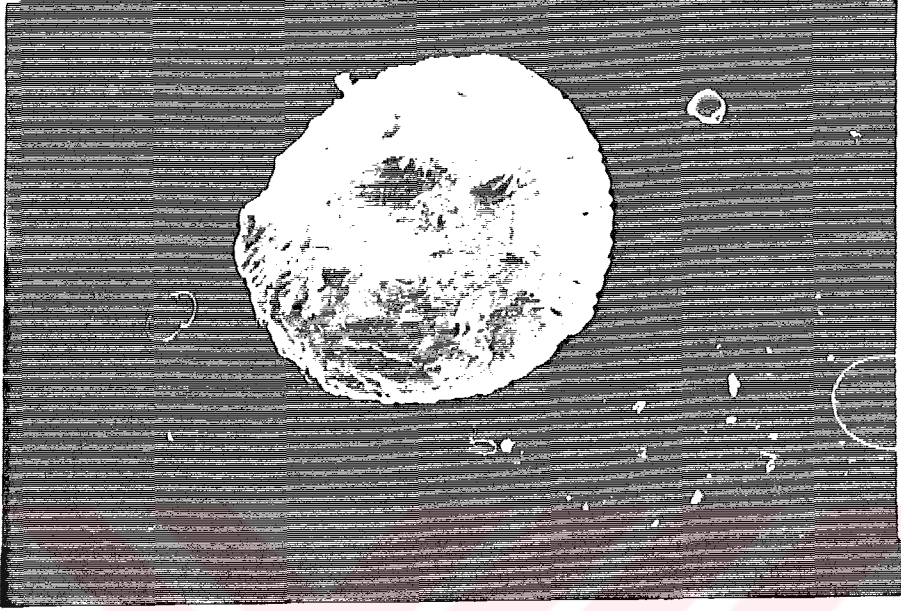
Hazırlanan mikrokürelerde ilaç miktarlarının artması, küreselliğin bozulmasına ve yüzeyin daha fazla pürüzlü olmasına sebep olmuştur(Şekil 3.31., 3.32., 3.33.). Bunun sonucu da ilaç miktarının artması ile salınan ilaç miktarı artmıştır. Burada ilacın polimer ile uyumu, suda çözünürlüğü önemli birer parametredir. Hazırlanan formülasyonlarda ilaç kristallerinin çapraz bağlanma derecesini etkilediği de gözlenmiştir.

10 saat salımı çalışılmış örneklerin SEM mikrografları incelendiğinde, orjinallerine göre karbarilin mikrokürelerden ayrılması sonucu şekilleri bozulmuş ve yüzeyleri pürüzlenmiştir. Bu sonuç ilaç salımı ile mikrokürenin deformasyonundan kaynaklanmıştır (Şekil 3.34., 3.35.).

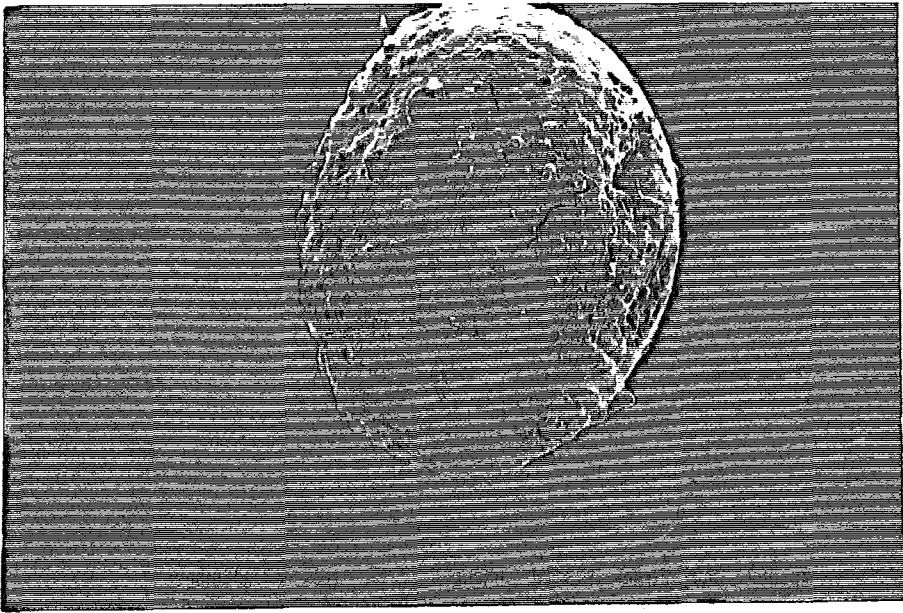
Kaolin etkisi incelendiğinde ise görülmüştür ki kaolin artması ile küresellik artmış ve yüzeydeki çatlaklar kapanmıştır. Dolayısı ile kaolin artmasıyla salım hızının azalmasının nedeni SEM mikrograflarının incelenmesi sonucunda gözlenmiştir(Şekil 3.36., 3.37.).

3.5. Kinetik Sonuçları

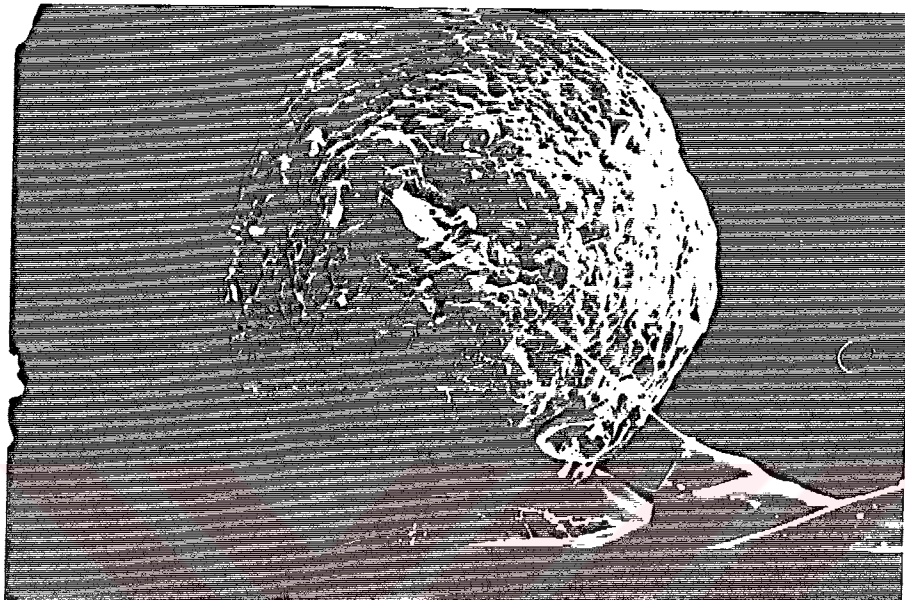
Tablo 3.2.'de, hazırlanan mikrokürelerin deneysel kinetik sonuçları sunuldu. Bir kaç örnek hariç çoğunun difüzyon mekanizmasının Fickian olmayan olduğu saptandı. Örnek hesaplama grafiği Ek I'de gösterildi. Difüzyonel üst değerlerinin 0.444 - 0.841 arasında dağılım gösterdiği tespit edildi. Örneklerin difüzyonel üst değerlerinin daha çok durum I'den öte durum II'ye yaklaştıkları görüldü. Dolayısı ile mikrokürelerin 0. derece kinetiğe daha yakın salım verdikleri saptandı.



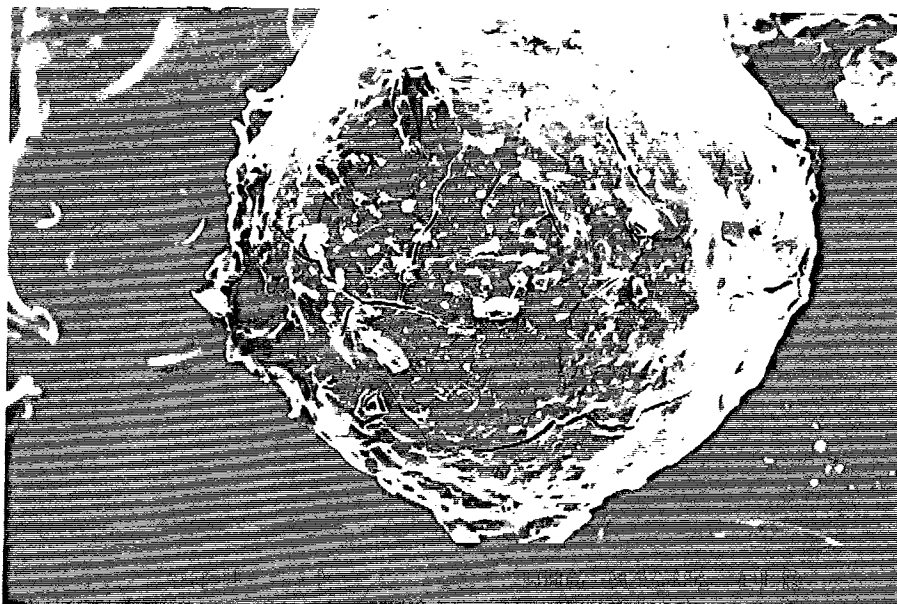
Şekil 3.26. F1'in SEM Mikrografi



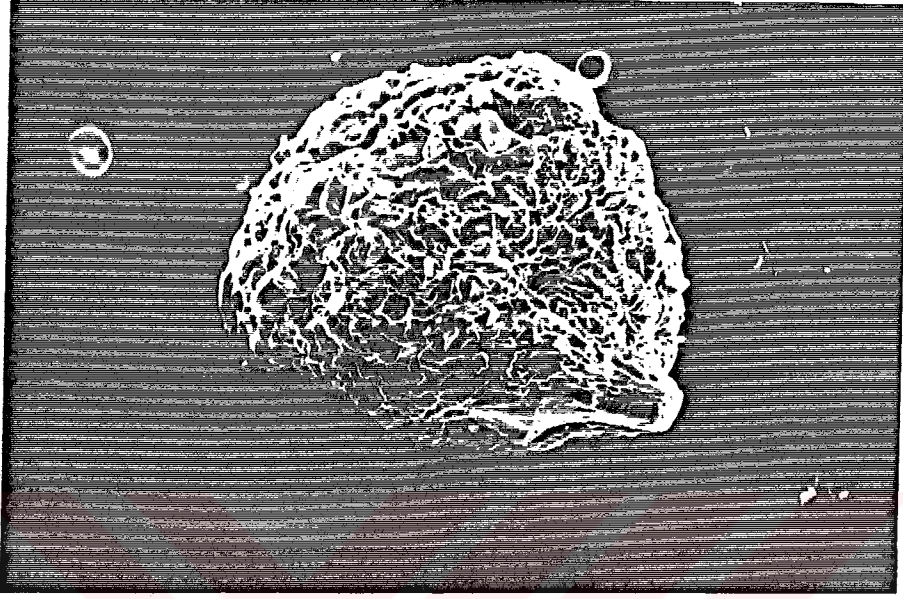
Şekil 3.27. F3'ün SEM Mikrografi



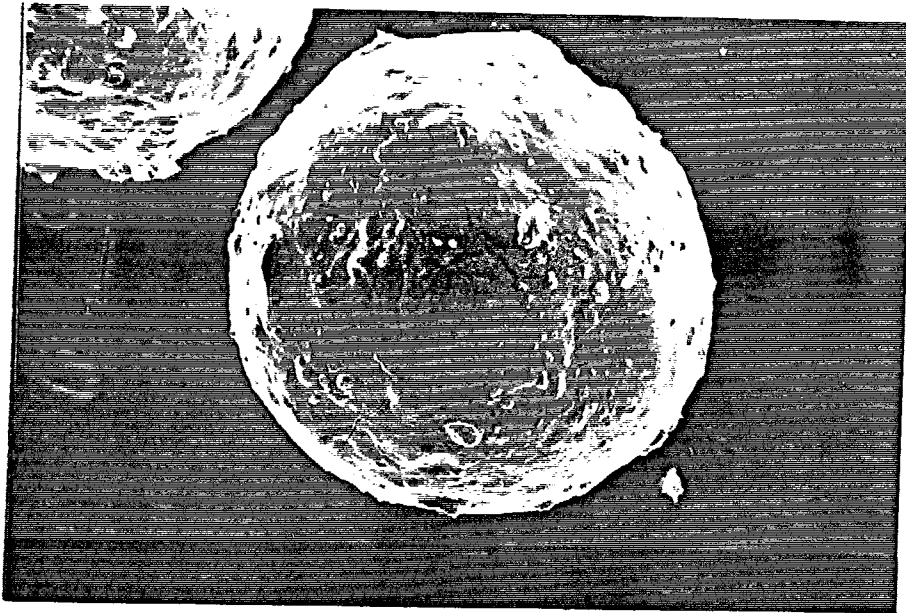
Şekil 3.28. D1'in SEM Mikrografi



Şekil 3.29. D9'un SEM Mikrografi



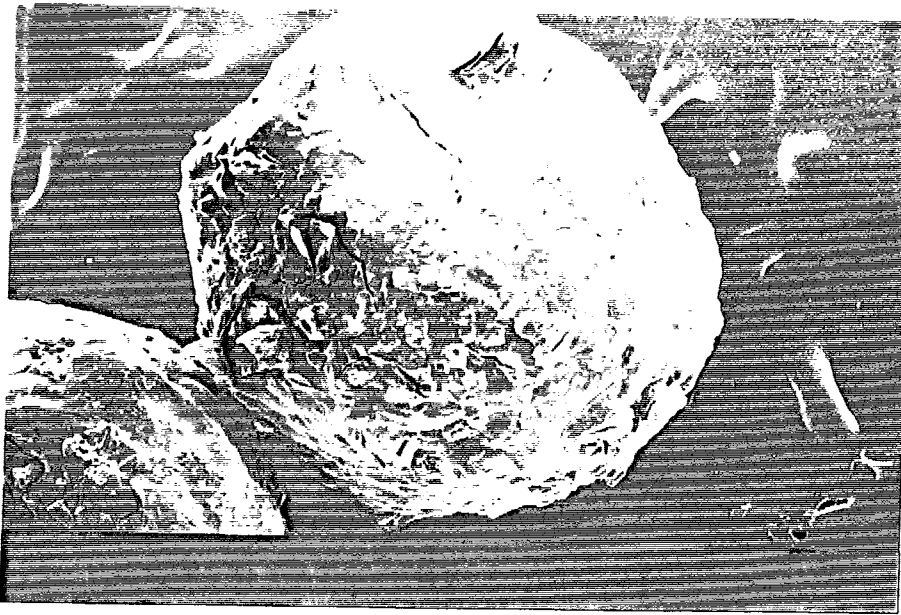
Şekil 3.30. D13'ün SEM Mikrografi



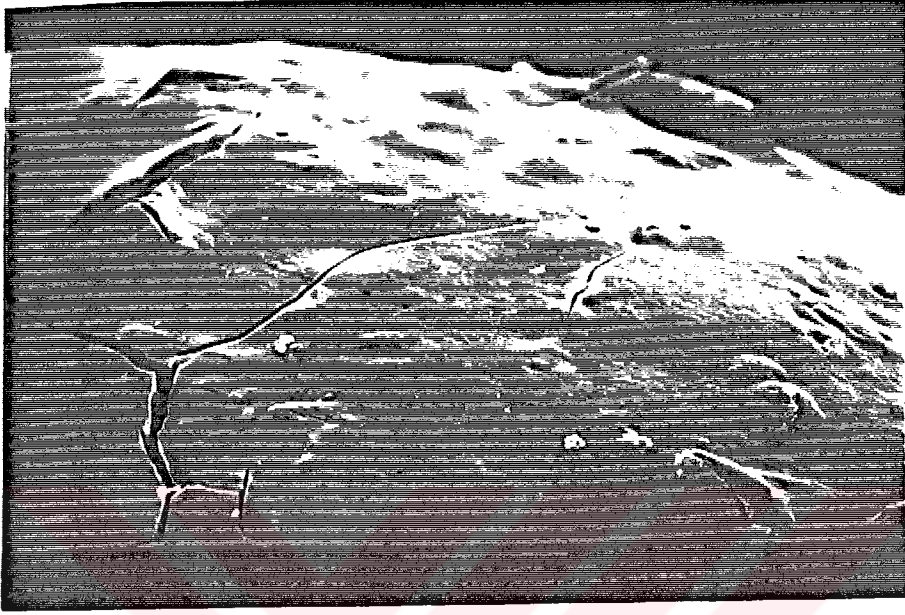
Şekil 3.31. D14'ün SEM Mikrografi



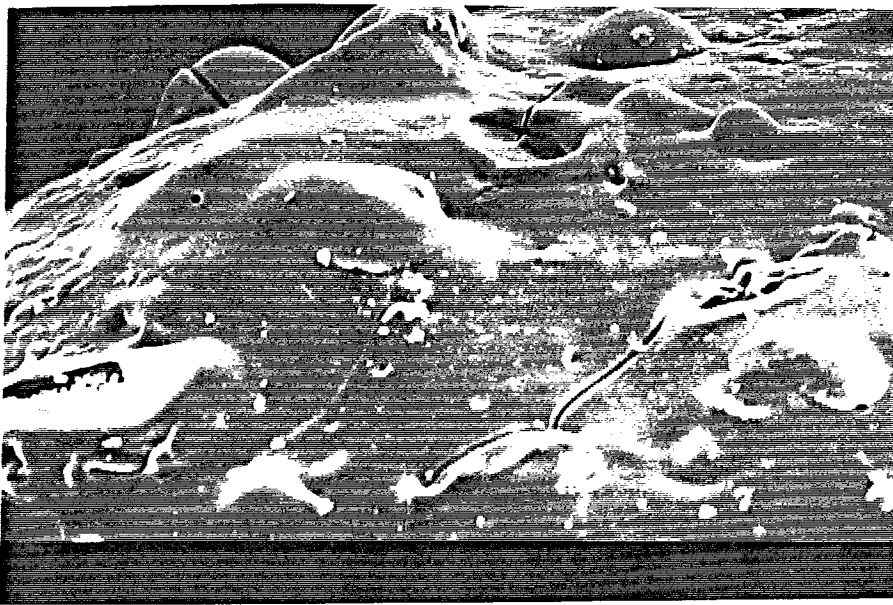
Şekil 3.32. D15'in SEM Mikrografi



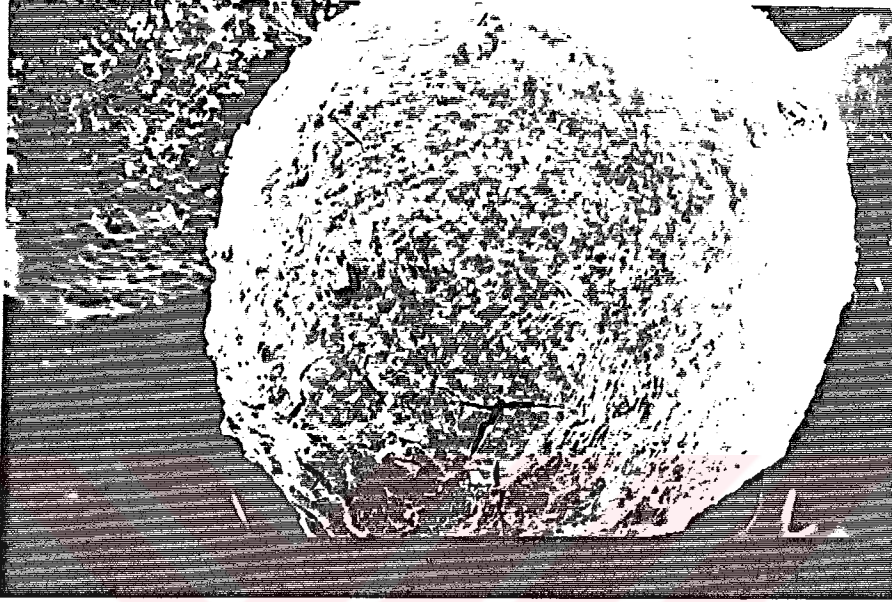
Şekil 3.33. D16'nın SEM Mikrografi



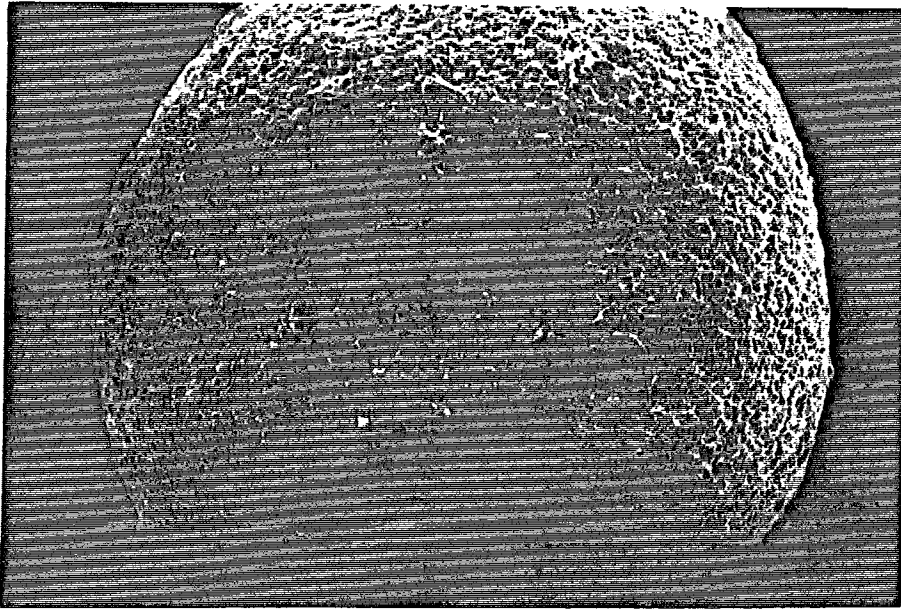
Şekil 3.34. D14'ün SEM Mikrografi



Şekil 3.35. D14'ün 10 Saat Sonrası SEM Mikrografi



Şekil 3.36. K2'nin SEM Mikrografi



Şekil 3.37. K11'in SEM Mikrografi

Tablo 3.2. Deneysel Kinetik Sonuçları

NO	Örnek NaCMC ()/AlCl ₃ /İ:P	AlCl ₃ pH'ı	Kinetik Sabiti (k) (saat ⁻¹)	Difüzyonel Üst (n)	Difüzyon Mekanizması
D1	2.0 / 0.1 / 2.5:10	3.13	0.034	0.760	Fickian olmayan
D2	2.0 / 0.1 / 5:10	3.13	0.0184	0.873	Durum II(0. derece)
D3	2.0 / 0.1 / 7.5:10	3.13	0.0286	0.786	Fickian olmayan
D4	2.0 / 0.3 / 2.5:10	2.79	0.0376	0.794	Fickian olmayan
D5	2.0 / 0.5 / 2.5:10	2.57	0.0543	0.643	Fickian olmayan
D6	2.0 / 0.5 / 5:10	2.57	0.0208	0.611	Fickian olmayan
D7	2.0 / 0.5 / 7.5:10	2.57	0.0151	0.683	Fickian olmayan
D8	2.0 / 0.5 / 2.5:10**	2.57	0.0605	0.746	Fickian olmayan
D9	3.0 / 0.1 / 2.5:10	3.13	0.034	0.739	Fickian olmayan
D10	3.0 / 0.3 / 2.5:10	2.79	0.0614	0.817	Fickian olmayan
D11	3.0 / 0.3 / 5:10	2.79	0.028	0.855	Durum II
D12	3.0 / 0.3 / 7.5:10	2.79	0.0307	0.786	Fickian olmayan
D13	4.0 / 0.1 / 2.5:10	3.13	0.0399	0.770	Fickian olmayan
D14	4.0 / 0.5 / 2.5:10	2.57	0.0569	0.754	Fickian olmayan
D15	4.0 / 0.5 / 5:10	2.57	0.0315	0.683	Fickian olmayan
D16	4.0 / 0.5 / 7.5:10	2.57	0.0709	0.444	Fickian olmayan
Y1	2.0 yv / 0.1 / 2.5:10	3.13	0.0307	0.841	Fickian olmayan
Y2	2.0 yv / 0.1 / 5:10	3.13	0.0199	0.817	Fickian olmayan
Y3	2.0 yv / 0.1 / 7.5:10	3.13	0.0257	0.856	Fickian olmayan
Y4	3.0 yv / 0.3 / 2.5:10	2.79	0.0416	0.560	Fickian olmayan
Y5	3.0 yv / 0.3 / 5:10	2.79	0.0405	0.810	Fickian olmayan
Y6	3.0 yv / 0.3 / 7.5:10	2.79	0.0296	0.738	Fickian olmayan
K1	2.0 (1:1) / 0.5 / 2.5:10	2.57	0.0566	0.746	Fickian olmayan
K2	2.0 (1:1) / 0.5 / 5:10	2.57	0.0258	0.794	Fickian olmayan
K3	2.0 (1:1) / 0.5 / 7.5:10	2.57	0.0235	0.865	Fickian olmayan
K4	2.0 (1:2) / 0.5 / 2.5:10	2.57	0.0707	0.746	Fickian olmayan
K5	2.0 (1:2) / 0.5 / 5:10	2.57	0.05	0.762	Fickian olmayan
K6	2.0 (1:2) / 0.5 / 7.5:10	2.57	0.0315	0.810	Fickian olmayan
K7	2.0 (1:3) / 0.5 / 2.5:10	2.57	0.0701	0.778	Fickian olmayan
K8	2.0 (1:3) / 0.5 / 5:10	2.57	0.0377	0.900	Durum II
K9	2.0 (1:3) / 0.5 / 7.5:10	2.57	0.0375	0.865	Durum II
K10	2.0 (1:4) / 0.5 / 2.5:10	2.57	0.0832	0.833	Fickian olmayan
K11	2.0 (1:4) / 0.5 / 5:10	2.57	0.0412	0.888	Durum II
K12	2.0 (1:4) / 0.5 / 7.5:10	2.57	0.0371	0.849	Fickian olmayan
F1	2.0 / 0.1 / 2.5:10	1.76	0.0474	0.603	Fickian olmayan
F2	2.0 / 0.3 / 2.5:10	1.36	0.0434	0.635	Fickian olmayan
F3	2.0 / 0.5 / 2.5:10	1.15	0.0327	0.794	Fickian olmayan

** Saf olmayan ilaç

BÖLÜM IV

SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

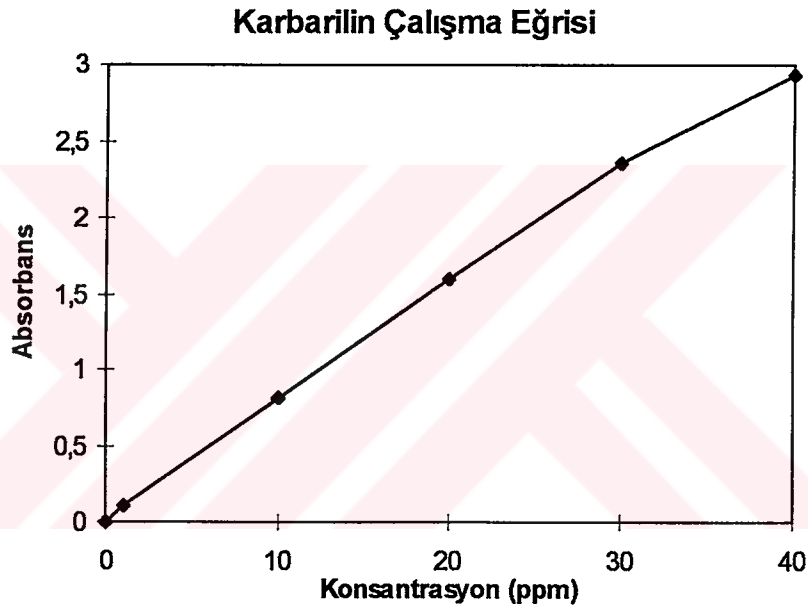
Bu çalışmada, CMC, CMC/kaolin mikroküreleri Al^{+3} ve Fe^{+3} iyonları ile çapraz bağlanarak hazırlandı ve karbarilin kontrollü salımında CMC destek malzemesi olarak kullanıldı. CMC kullanımının diğer destek malzemelerine göre tercih edilmesinin başlıca nedeni, biyolojik olarak parçalanır olması ve su içeriğinin salıma imkan verecek düzeyde olması idi.

Karbarilin kontrollü salımında kullanılmak üzere üç farklı yapıda CMC mikroküreleri hazırlandı ve bu kürelerden sürekli salım sisteminde karbarilin salım hızları incelendi. Yapılan çalışmalar sonucu aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

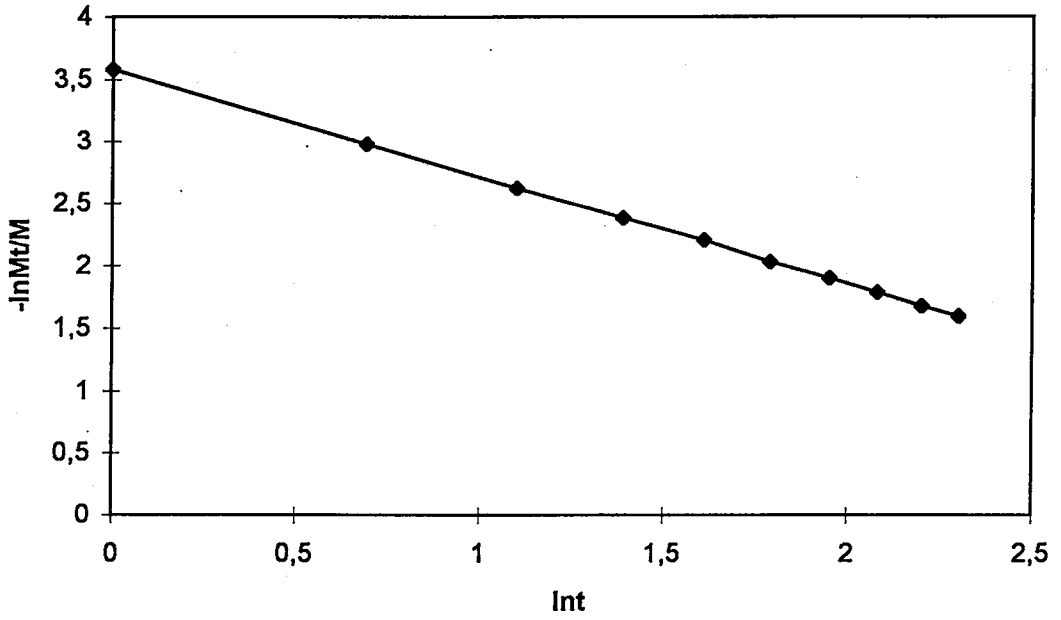
- Çapraz bağlayıcı ve CMC konsantrasyonunun karbarilin salım hızını etkilediği, bunların artması ile salımın yavaşladığı gözlemlendi.
- Karbaril salım hızına, karbaril:CMC oranının etki yaptığı, bu oranın artması ile salım hızının arttığı tespit edildi.
- CMC formülasyonlarına inorganik tuz kaolinin salım hızını etkilediği ve CMC:kaolin oranının artması ile salım hızının azaldığı görüldü.
- Sıcaklık artışı ile salım hızının arttığı izlendi.
- Mikrokürelerin denge su içeriklerinin çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, destek materyal konsantrasyonu, kaolin miktarı ve karbaril yükleme miktarlarından etkilendiği gözlemlendi.
- CMC formülasyonlarının salım davranışlarının, genellikle hidrojellerle oluşturulan salım sistemlerinde olduğu gibi Fickiana uymayan difüzyon mekanizması verdiği tespit edildi.
- CMC:kaolin mikrokürelerinin SEM fotoğrafları elde edildi ve kürelerin büyüklüklerinin birbirine yakın olduğu, kaolinin sistemde bulunmasının mikrokürelerin morfolojik özelliklerini değiştirdiği gözlemlendi.
- Karbarildeki safsızlıkların salımı arttırdığı gözlemlendi.

EK I

1. Karbarilin distile suda çözülerek, 199 nm'de aşağıdaki çalışma eğrisi elde edilmiştir. $A = ECl$ Lambert Beer yasasından grafiğin eğimi 0.079 bulunmuştur. Bu değer salım çalışmalarında okunan absorbanları konsantrasyona çevirmede kullanılmıştır.

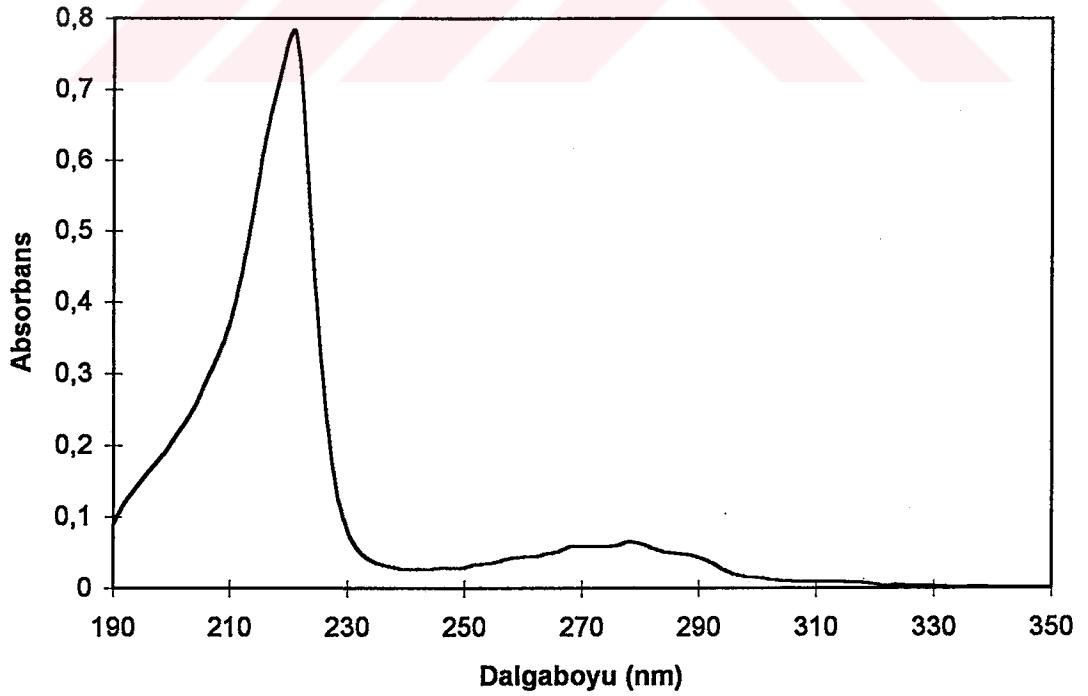


2. Kinetik parametrelerinin tespitinde eşitlik (1.3) kullanılmıştır. Burada n (difüzyonel üs), $\ln t$ 'ye karşı $\ln \frac{M_t}{M_\infty}$ un grafiğe geçirilmesi ile, bu grafiğin eğiminden tespit edilmiştir. k ise eğrinin y eksenini kesim noktasından bulunmuştur. Örnek bir grafik diğer sayfada görülmektedir.



D11'in Fickian Uygunluk Grafiği

3. Karbarilin 2 ppm'lik çözeltilisinin UV absorpsiyon spektrumu ařađdaki gibidir.



Karbarilin UV Absorpsiyon Spektrumu

KAYNAKLAR

- [1] Darvarı R. and Hasırcı V., Pesticide and model drug release from carboxymethyl cellulose Microspheres, *Journal of Microencapsulation*, 13(1), 9-24, 1996
- [2] Arıca B., Arıca M.Y., Kaş H.S., Hıncal A.A., Hasırcı V., In vitro studies of enteric coated diklofenac sodium carboxymethyl cellulose mikrospheres, *J. Microencapsulation* vol. 13, No:6, 689-699, 1996
- [3] Prasad M.P. and Kalyanasundaram M., Thermal analysis of controlled release formulations based on entrapment of a larvacide in cross-linked carboxymethyl cellulose, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol 54, 1879-1885, 1994
- [4] Iannuccelli V., Forni F., Vandelli M.A. and Bernabei M.T., Effect of the loading method on the drug release from crosslinked carboxymethyl cellulose beads, *Journal of Controlled Release*, 23, 13-20, 1993
- [5] Mogul M.G., Akin H., Hasırcı N., Trantolo D.J., Gresser J.D., Wise D.L., Controlled release of biologically active agents for purposes of agricultural crop management, *Resources, Conservation and Recycling*, 16, 289-320, 1996
- [6] Langer R.S. and Peppas N.A., Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems, *Biomaterials*, 2, 201-214, 1981
- [7] Langer R.S., New methods of drug delivery, *Science*, 249, 1527-1533, 1990
- [8] Heller J. and Baker R.W., in *Controlled Release of Bioactive Materials*, R. W. Baker, Ed., Academic Press, New York, chap.1, 1980
- [9] Torchilin V.P., Tischenko E.G., Smirnov V.N. and Chazov E.I., Immobilization of enzymes on slowly soluble carriers, *J. Biomed. Mat. Res.*, 11, 223, 1977
- [10] Paul D.R., *Polymers In Controlled Release Technology*, in *Controlled Release Polymeric Formulations*, D.R. Paul, F.W. Harris, Eds. ACS Symposium Series 33, American Chemical Society, Washengton D.C., 9, 1976
- [11] Scher H.B., *Microencapsulated pesticides*, in *Controlled Release Pesticides*, Scher H.B., Ed., ACS Symposium Series 53, American Chemical Society, Washengton D.C., 127, 1977

- [12] Cardarelli N.F., Kanakkanatt S.V., Matrix Factors Affecting The Controlled Release of Pesticides from elastomers in Controlled Release Pesticides, Scher H.B., Ed., ACS Symposium Series 53, American Chemical Society, Washington D.C., 64, 1977
- [13] Zweig G., Environmental Aspect of Controlled Release Pesticide Formulations, in Controlled Release Pesticides, Scher H.B., Ed., ACS Symposium Series 53, American Chemical Society, Washington D.C., 45, 1977
- [14] Neogi A.N., Allan G.G., Controlled release pesticides: concept and realization, in Controlled Release Biologically Active Agents, 47, A.C. Tanquary, R.C. Lacey, Eds., Plenum Press, New York, 210, 1974
- [15] Zweig J. A., Microcapsule Drug Delivery Systems, in Polymers In Medicine and Surgery, Kronenthal R. L., Oser Z., Martin E., Eds., Plenum Press, New York, 213, 1975
- [16] Peppas N. A. Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Polymers, 2, CRC Press Inc, Florida, 1987
- [17] Melia C. D., Hydrophilic Matrix Sustained Release Systems Based On Polysaccharide Carriers, in Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems, 8, 1991
- [18] Benedetti L.M., Topp E. M., Stella V. J., Microspheres of hyalunoric acid esters fabrication methods and in vitro hydrocortisone release, Journal of Controlled Release, 13(1), 33-41, 1990
- [19] Wen S., Xiaonan Y. Stevanson W. T. K., Microcapsules through polymer complexation I: complex coacervation of polymers containing a high charge density, Biomaterials, 12, 374-384, 1991
- [20] Lenaerts V., Dumoulin Y., Mateescu M. A., Controlled release of theophylline from crosslinked amylose tablets, Journal of Controlled Release, 15(1), 39-46, 1991
- [21] Goosen M. F. A., Leung Y. F., O'shea G. M., Chou S., Sun A. M., Long acting insulin. Slow release of insulin from a biodegradable matrix implanted in diabetic rats, Diabetes, 32(5,Pt.1), 478-81, 1983
- [22] Peppas N. A., in Medical Applications of Controlled Release, Vol. II, 165, Langer R. S., and Wise L. D., Eds., CRC Press, 1984
- [23] Higuchi T., J. Pharm. Sci. , 52, 1145, 1963

- [24] Jalsenjak I., in *Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy*, Donbrow M., Ed., CRC Press Boca Raton, 193, 1992
- [25] Korsmeyer R. W. Gurny R., Doelker E., Buri P. and Peppas N. A., Mechanisms of potassium chloride release from compressed hydrophilic polymeric matrixes effect of entrapped air, *J. Pharm Sci.*, 72(10), 1189-91, 1983
- [26] Langer R. S., Rhine W. D., Hsieh D. S. T. and Bawa R. S., in *Controlled Release of Biologically Active Agents*, Baker R. Ed., Wiley, NY, 1984
- [27] Sadek S. E., In *Biopolymeric Controlled Release Systems*, Wise L. D. Ed., CRC Press, Boca Raton, vol. II, 140, 1984
- [28] Ritger P. L. and Peppas N. A., A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or disks, *Journal of Controlled Release*, 5(1), 23-36, 1987
- [29] Ritger P. L. and Peppas N. A., A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomolous release from swellable devices, *Journal of Controlled Release*, 5(1), 37-42, 1987
- [30] National Library of Medicine, Hazardous Substances Databank, Carbaril, February 4, 1992
- [31] U.S. Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water, Carbaril Health Advisory, Draft Report, August 1987
- [32] Baron, Ronald L., Carbamate Insecticides, in *Handbook of Pesticide Toxocology*, Vol. 3, Classes of Pesdicides, Wayland J. Hayyes, Jr. and Edward R. Lawes, Jr. editors, Academic Press, Inc., NY. 1991
- [33] Ott E., Spurlin H.M., Grafflin M.W., *Cellulose and Cellulose Derivatives 2*. Interscience Publishers, Inc., New York, 1954
- [34] Ott E., Spurlin H.M., Grafflin M.W., *Cellulose and Cellulose Derivatives 3*. Interscience Publishers, Inc., New York, 1954 Aly O. M. and Faust S. D. Suffet I. H., in *pesticides Identification at the Residue Level*, Gould R.F. Ed., Am. Chem. Soc. Washington DC, *Advanced in Chemistry Series*, N0.104, 95, 1978
- [35] Johnson J.C., *Sustained Release Medications*, Noyes Data Corporation, New Jersey, 1980
- [36] Kesting R.E., *Synthetic Polymeric Membranes*, McGraw-Hill Book Company, New

York, 1971

- [37] Salib N.N., El-Menshawy, Ismail A.A., Preparation and evaluation of the release characteristics of methyl cellulose micropellets, *Pharm. Ind.*, 38, 577-80, 1976
- [38] Prasad M.P., Kalyanasundaram M., Iron(III) carboxymethylcellulose as swellable erodible matrix for the controlled release of a mosquito larvicide, *Journal of Controlled Release*, 22, 167-172, 1992
- [39] Smith D.F., U.S. Patent 3, 757,786,1973; From Kronenthal R.L., Oser Z., Martin E., *Polymer In Medicine Surgery*, Plenum Press, New York, 213, 1975
- [40] Dautzenberg, Horst, Loth, Fritz, Pommerening, Klaus, Linow, Preparation of microcapsules using polyelectrolytes Dautzenberg, *Patentschrift (Switz.)* CH 659, 591, 1987
- [41] Heinze T., Winkelmann H., Klemm D., Spherical ionotropic gels of carboxy group-coating derivatives of cellulose as carriers of bioactive compounds part 3. Investigations on the influence of polymers on the structure and the possible formation of xerogels of carboxymethyl cellulose and aluminum ions, *Acta Polymerica*, 41 (2), 76-81, 1990
- [42] Klemm H., Loth D., Muller F., Andreas, Ger. (East)DD 268, 405, 1989
- [43] Sayce, Brown, David, Solid air freshener gels, U.S. Patent, 3, 867, 519, 1975
- [44] Bodo B., Horst D., Ger (East) DD 213, 227, 1984
- [45] Maximilian M., Danusa P., Czech. CS 211, 876, 1983
- [46] *The Infrared Spectra Atlas of Monomers and Polymers*, Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad Laboratories Inc. , Pennsylvania, 1980
- Micheals A.S., U.S. Patent, 3, 867, 519, 1975
- [47] Heinze T., Klemm D., Winkelmann H., Linb W., Spherical gel particles of carboxymethyl cellulose, *Acta Polym.* 40(2), 132-4, 1989
- [48] Wilson J.G., Newal A.B., *General and Inorganic Chemistry*, 1966
- [49] Alhaique F. et all., Gellan in sustained release formulations: preperation of gel capsules and release studies, *Biomaterials*, 17, 1981-1986, 1996
- [50] Connick W.J., Bradow J.M., Wells W., Steward K.K., Van T.K., Preparation evaluation of controlled release formulations of 2,6-dichlorobenzonitrile, *J. Agric. Food Chem.* 32, 1199-1205, 1984

[51] Akin H. and Hasırcı N., Preparation and characterization of crosslinked gelatin microspheres, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 58, 95-100,1995

[52] Issa R. et al., Controlled release of herbicides bound to poly(oligo(oxyethylene)methacrylate) hydrogels, *Journal of Controlled Release*, 13, 1-10, 1990.

