



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**QCM-D TEKNİĞİYLE ÇOK TABAKALI FİLM
OLUŞUMUNUN VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Öznur YOLAÇAN

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler Programı

Danışman

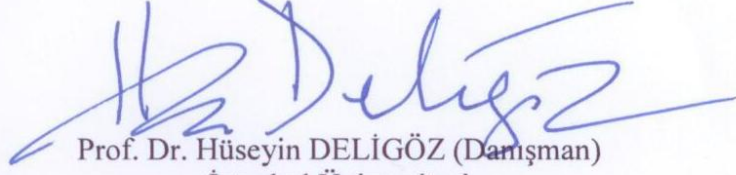
Prof. Dr. Hüseyin DELİGÖZ

Nisan, 2015

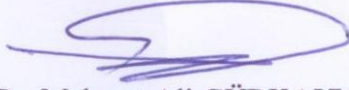
İSTANBUL

Bu çalışma 17/04/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliğı Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

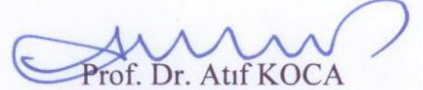
Tez Jürisi:



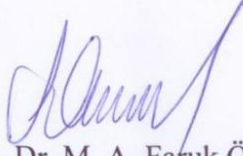
Prof. Dr. Hüseyin DELİGÖZ (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



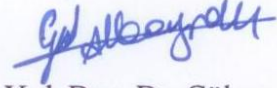
Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRKAYNAK
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Atıf KOCA
Marmara Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. M. A. Faruk ÖKSÜZÖMER
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Yrd. Doç. Dr. Gülşen A. ARI
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliđinin 37682 numaralı projesi ile desteklenmiştir..

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimime engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle ışık tutan, maddi ve manevi anlamda desteğini esirgemeyen, yol gösteren, güvenen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hüseyin DELİGÖZ'e bilimsel ve kişisel anlamda gelişimime her türlü katkısı için en içten dileklerle teşekkür ederim.

Sayın hocam Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ'e özellikle güveni için, araştırmaya teşviki ve öğrettiği her şey için çok büyük bir teşekkürü borç bilirim. Ayrıca Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı'nın diğer değerli öğretim üyelerine de tez çalışmam sırasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederim. Tez çalışmalarımı gerçekleştirebilmem için her imkanı sağlayan çok saygı duyduğum hocam Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRKAYNAK'a ve yine güvenini ve sevgisini hissettiğim çok değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Faruk ÖKSÜZÖMER'e çok teşekkür ederim. Sevgili hocalarım Yrd. Doç. Dr. Tuba GÜRKAYNAK ALTINÇEKİÇ'e ve Yrd. Doç. Dr. Gülşen ALBAYRAK ARI'ya ve son olarak da ilgisi ve tavsiyeleri için kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Aliye ARABACI'ya teşekkür ederim. Masumlukları ve şirinlikleriyle içimi ısıtan prenseslerim Elif Asya ve Melek Sena ALTINÇEKİÇ'e ise hayırlı, güzel bir gelecek dilerim. Tez çalışmalarım süresince burs desteği sağlayan TÜBİTAK'a da ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Hayata atılma sürecim olarak nitelendirdiğim, dünyayı, düzenini, kendimi, insanları tam anlamıyla keşfetmeye başladığıma inandığım, büyük ölçüde sabır ve çaba gerektiren süreç boyunca aydınlık, karanlık her anımda yanımda olan, anlayan ve motive eden, yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Hasan ÖZDEMİR'e merhameti ve iyi karakteri için, dostluğu ve ağabeyliği için kocaman bir teşekkürü borç bilirim. Manevi kardeşim Burcu AYGÜN'e, Büşra ÇALIŞ'a, düşünen Çağrı AGİN'e, dostum Çiler KOÇYİĞİT'e, elimi hiç bırakmayan Deniz BOZOĞLU'na, desteklerini esirgemeyen yol arkadaşım Dilara YILMAZ'a, Eda Hazal BARAN'a, Araş. Gör. Emel ENGİNTEPE'ye, uysalım Emel NUR'a, güzel anne Ezgi ÖZTÜRK YILMAZ'a, kıymet veren Araş. Gör. Göknur DÖNMEZ'e, Kübra DAYIOĞLU'na, candan Mehtap DER'e, Meral HACIOĞLU'na, güleç Merve DOĞU'ya, şefkatini hissettiren Araş. Gör. Merve OKUTAN DENİZ'e, Araş. Gör. Murat TAMER'e, Orkun TÜMER'e, Özgün SERİN'e, Renin Seda KUĞUOĞLU ÖZDEMİR'e, Tuba IŞIK TOSUN'a, Tugay PEHLİVAN'a, verdiği/m değerini farkına vardığım Araş. Gör. Vedat SARIBOĞA'ya ve Zehra ÖZCAN'a paylaştığımız tüm zamanlar için teşekkür ederim. Ek olarak, Mert GÜLCAN'a ve Tuğçe ÇINAR'a da yaşanmış her şey için teşekkürü bir borç bilirim.

Yetiştiren, manevi ve maddi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, üstüme titreyen, dünyadaki en değerli varlıklarım olan meleşim anneciğime, çınarım babacığım, bitirim can yoldaşlarım ablacığım ve Kubilay'ıma, bendeki yeri çok özel olan can dedeciğime, pamuğum babaanneciğime ve gurur kaynağım Çiğdem halacığım duaları, üzerimdeki büyük hak ve emekleri için sonsuz minnetlerimi sunarım.

Nisan, 2015

Öznur YOLAÇAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	xv
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xvi
ÖZET	xvii
SUMMARY.....	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	4
2.1. POLİMERLER	4
2.1.1. Polimer Maddelerin Özellikleri	5
2.1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması	5
2.1.2.1. Doğal Polimerler	6
2.1.2.2. Sentetik Polimerler	6
2.1.2.3. Yarı Sentetik Polimerler	6
2.1.2.4. Organik Polimerler	6
2.1.2.5. İnorganik Polimerler.....	6
2.2. POLİELEKTROLİTLER.....	7
2.2.1. Homopolielektrolitler	7
2.2.2. Polielektrolitlerin Özellikleri.....	10
2.3. TABAKALI KAPLAMA (LAYER-BY-LAYER) (LBL) YÖNTEMİ	12
2.4. KUARTZ KRİSTAL MİKROBALANS-DİSSİPASYON (QCM-D).....	15
2.4.1. Dissipasyon Faktörü.....	19
2.5. SAUERBREY DENKLEMİ	20
2.6. PİEZOELEKTRİK ETKİ.....	22
2.7. İLAÇ	27
2.7.1. İlaçların Vücutta İzlediği Yol.....	27
2.7.1.1. Absorpsiyon.....	28

2.7.1.2. Dağılım	28
2.7.1.3. Metabolizma (Biyotransformasyon).....	29
2.7.1.4. Atılım (İtrah)	29
2.7.2. Kontrollü İlaç Salımı	29
2.7.2.1. Biyoparçalanabilen Polimerler	29
2.7.2.2. Biyoparçalanmayan Polimerler	30
2.7.2.3. Kontrollü Salım Yapan Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması.....	31
2.8.1. Adsorpsiyon Tipleri.....	35
2.8.1.1. Fiziksel Adsorpsiyon.....	35
2.8.1.2. Kimyasal Adsorpsiyon	36
2.8.1.3. İyonik Adsorpsiyon	36
2.8.2. Adsorpsiyona Etki Eden Parametreler	36
2.9. LBL HARMAN İNCE FİMLER.....	37
2.10. TABAKALI KAPLAMA (LBL) YÖNTEMİYLE SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI FONKSİYONEL FİMLERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ UYGULAMALARI.....	39
2.10.1. LbL İnce Filmlerin İlaç Salım Uygulamalarında Kullanımı	39
3. MALZEME VE YÖNTEM	41
3.1. KİMYASAL MADDELER	41
3.2. KULLANILAN POLİELEKTROLİTLERİN KİMYASAL YAPISI	42
3.2.1. Katyonik Polielektrolitler	42
3.2.1.1. Poli(Alilamin Hidroklorit) (PAH)	42
3.2.1.2. Poli(Vinilamin Hidroklorit) (PVA)	43
3.2.1.3. Polietilenimin (PEI).....	43
3.2.1.4. Kitosan (CHI)	43
3.2.2. Anyonik Polielektrolitler.....	44
3.2.2.1. Poli(4-Stiren Sülfonik Asit) Sodyum Tuzu (PSS).....	44
3.2.2.2. Poli(Vinil Sülfat) Potasyum Tuzu (PVS)	44
3.2.2.3. Poli(Akrilik Asit) (PAA)	45
3.3. İLAÇ ETKEN MADDELERİ.....	45
3.3.1. Ibuprofen (IBF) Ve Ibuprofen Sodyum Tuzu (IBF-Na)	45
3.4. ÇOK TABAKALI FİLM OLUŞUMUNDA KULLANILAN POLİELEKTROLİT ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI	46
3.5. IBF VE IBF-NA ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI.....	47
3.6. FOSFAT TAMPON ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI.....	47

3.7. KUARTZ KRİSTAL MİKROBALANS-DİSSİPASYON (QCM-D) ANALİZLERİ	49
3.8. ÇOK TABAKALI SAF VE HARMAN YAPILI LBL FİMLERİN HAZIRLANMASI	50
3.9. HİDROFİLİZE CAM ÜZERİNDE LBL FONKSİYONEL FİMLERİN HAZIRLANMASI	51
3.10. UV-VİS ABSORPSİYON SPEKTROSKOPİSİ ANALİZLERİ.....	52
3.11. YÜZEY TEMAS AÇISI ANALİZLERİ	53
3.12. FE-SEM (ALAN EMİSYON TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOPİSİ) ANALİZLERİ	55
3.13. ÇOK TABAKALI SAF VE HARMAN MEMBRANLARDA UV-VİS YÖNTEMİ İLE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON ÇALIŞMALARI..	56
3.14. MODEL İLACIN ÇOK TABAKALI FİMLERDEN KONTROLLÜ SALIMINA YÖNELİK ÖNCÜ ÇALIŞMALARIN GERÇEKLEŞTİRİLMESİ	56
3.15. IBUPROFEN MODEL İLACININ FOSFAT TAMPON ÇÖZELTİSİ İLE FARKLI PH DEĞERLERİNDE KALİBRASYON EĞRİSİNİN HAZIRLANMASI	57
4. BULGULAR	59
4.1. QCM-D TEKNİĞİ İLE TABAKA GELİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ	59
4.2. ÇOK TABAKALI SAF VE HARMAN LBL FİMLERDE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON ÇALIŞMALARI.....	61
4.3. QCM-D TEKNİĞİ İLE ÇOK TABAKALI FONKSİYONEL FİLM OLUŞTURMA ÇALIŞMALARI.....	62
4.3.1. PAH Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri.....	62
4.3.2. PVA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri.....	66
4.3.3. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri.....	69
4.3.4. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerde Farklı Tabaka Sayısında Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait QCM-D Grafikleri	75
4.3.5. PEI/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri.....	81
4.3.6. Kitosan (CHI)/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri	83
4.3.7. Zayıf Polielektrolitler (PAA) İle Çalışılırken Pompa Debisinin Etkisinin Araştırılması	88
4.3.7.1. Kitosan Kullanılarak Yüksek Debitte Hazırlanan Filmlerin QCM-D Grafikleri.....	88
4.3.7.2. Dallanmış PEI Kullanılarak Yüksek Debitte Hazırlanan Filmlerin QCM-D Grafikleri	91
4.4. QCM-D TEKNİĞİ İLE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON ÇALIŞMALARI.....	94

4.4.1. PAH/PSS-PVS Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri.....	94
4.4.2. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri.....	96
4.4.3. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerde Farklı Tabaka Sayısında Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait QCM-D Grafikleri	99
4.4.4. PEI/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri.....	104
4.4.5. CHI/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri.....	104
4.4.6. Pompa Debisinin IBF-Na Adsorpsiyonunun Üzerine Etkisinin Araştırılması	109
4.4.6.1. CHI/PAA-PSS Filmlerde IBF-Na Adsorpsiyonu.....	109
4.4.6.2. Dallanmış PEI/PAA-PSS Filmlerde IBF-Na Adsorpsiyonu	111
4.5. SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI LBL FİLMLERİN TABAKA GELİŞİMLERİNİN UV-VİS İLE İNCELENMESİ	113
4.6. CHI/PAA ESASLI ÇOK TABAKALI FİLMLERLE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYONUNA AİT ÇALIŞMALAR.....	119
4.7. YÜZEY TEMAS AÇISI ANALİZLERİ	120
4.8. SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI LBL FİLMLERİN FE-SEM ANALİZLERİ	124
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	131
KAYNAKLAR	139
ÖZGEÇMİŞ.....	148

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1: LbL tekniğinin uygulanmasına ait şematik gösterim.	1
Şekil 2.1: Monomer moleküllerinin polimerizasyon tepkimeleriyle birbirlerine bağlanarak polimer molekülünü oluşturma.	4
Şekil 2.2: Stiren monomerinin polimerizasyonu ile bu monomeri çok sayıda içeren polistirenin elde edilmesi.	4
Şekil 2.3: (a) poli(vinilpiridinyumklorür), (b) poli(4-stiren sülfonik asit sodyum tuzu), (c) poli(diallildimetilamonyum klorür) [8].	7
Şekil 2.4: Poli(akrilik asitin) sulu çözeltideki dissosiyasyonu [10].	8
Şekil 2.5: PSS ve PAA kimyasal yapısı.	8
Şekil 2.6: (a) Lineer poli(etilenimin) ve (b) yandal üzerinden poli(vinilamin).	9
Şekil 2.7: Çözeltiye tuz ilavesi sonucu polielektrolit zincirinin yumak konformasyonunu alması [11].	9
Şekil 2.8: Polianyon-polikasyon çözeltilerinden elektrostatik etkileşimle polilituzlarının şematik oluşumu.	11
Şekil 2.9: Poli(akrilik asit)'in pH'a bağlı iyonizasyonu.	12
Şekil 2.10: LbL yönteminin ve LbL tabaka oluşumunun şematik gösterimi.	12
Şekil 2.11: Yüzeyi altın kaplı kuartz sensörün ön ve arka tarafının görünüşü.	17
Şekil 2.12: Tek hücre içerisine yerleştirilmiş sensörün fotoğrafı.	17
Şekil 2.13: Bir piezoelektrik kristal ve mekanik salınımda oluşan kayma.	22
Şekil 2.14: Kuartz kristaldeki piezoelektrik etki (a) Nötr piezoelektrik hücre, (b,c) çekme veya basma kuvveti sonucunda piezoelektrik hücrede yük merkezleri arasında mesafenin değişmesi ve gerilim farkının oluşması.	23
Şekil 2.15: Kuartz kristalinin molekül yapısı.	24
Şekil 2.16: Kuartz kristalin eksende görünümü.	25
Şekil 2.17: Kuartz kristallerde AT ve BT kesmenin birlikte gösterimi [42].	25
Şekil 3.1: Poli(alilamin hidroklorit) (PAH) ve molekül yapısı.	42

Şekil 3.2: Poli(vinilamin hidroklorit) (PVA) ve molekül yapısı.	43
Şekil 3.3: Polietilenimin, lineer (PEI, lineer), Polietilenimin, dallanmış (PEI, dallanmış) ve molekül yapısı.	43
Şekil 3.4: Karides kabuklarından üretilen Kitosanın (CHI) ve molekül yapısı.	44
Şekil 3.5: Poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (PSS) ve molekül yapısı.	44
Şekil 3.6: Poli(vinil sülfat) potasyum tuzu (PVS) ve molekül yapısı.	45
Şekil 3.7: Poli(akrilik asit) (PAA) (Mw: 450,000-5,000) ve molekül yapısı.	45
Şekil 3.8: (a) Ibuprofen ve (b) Ibuprofen Sodyum Tuzunun molekül yapısı.	46
Şekil 3.9: Ultra Saf Su Cihazı ve Ultrasonik Banyo.	46
Şekil 3.10: Kern ABT 220-5 DM marka analitik teraziye ve IKA® C-MAG HS 7 marka ısıtıcı manyetik karıştırıcıya ait fotoğraf.	48
Şekil 3.11: HANNA Instruments HI 255 Combined Meter pH/mV & EC/TDS/NaCl marka pH metreye ait fotoğraf.	48
Şekil 3.12: Q-Sense E1 QCM-D sistemi.	49
Şekil 3.13: Kuartz sensörün kimyasal işleme ardından UV-Ozon işlemiyle temizlenmesine ait gösterim.	50
Şekil 3.14: Bandelin Sonorex marka ultrasound cihazına ait fotoğraf.	52
Şekil 3.15: Perkin Elmer Spektrum One marka UV-vis spektrofotometresi ve “integrating sphere” parçası.	52
Şekil 3.16: KSV Attension THETA marka optik temas açısı ve yüzey gerilimi ölçüm cihazı. .	53
Şekil 3.17: İdeal yüzey üzerindeki damla [92].	54
Şekil 3.18: Yüzey temas açısının hesaplanmasına ait şematik gösterim.	54
Şekil 3.19: Katı yüzey üzerinde ıslatma şartları [92].	55
Şekil 3.20: (a) FE-SEM cihazı için altın kaplama ünitesi ve (b) Philips FEI Quanta FEG 450 marka FE-SEM (Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskopisi) cihazı.	55
Şekil 3.21: IBF’in PBS içerisindeki kalibrasyon eğrisi.	57
Şekil 3.22: IBF’in PBS pH:6,8 ve pH: 11 içerisindeki kalibrasyon eğrisi.	58
Şekil 4.1: LbL kendi kendine bir araya gelen harman yapılı polielektrolitlerin idealize şematik gösterimi.	59
Şekil 4.2: QCM-D cihazında on tabaka oluşumuna ait bir deneme gerçekleştirilirken Q-Soft 401 programından alınan frekans ve dissipasyon değişimleri.	59

Şekil 4.3: QCM-D cihazından elde edilen (PVA/PSS) ₁₀ filmine ait frekans değişimi-süre grafiği.	60
Şekil 4.4: QCM-D cihazında oluşturulmuş bir filme ait ilaç yükleme ve ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyonuna yönelik Q-Soft 401 programından alınan frekans ve dissipasyon değişimleri.	61
Şekil 4.5: Farklı harmonik değerlerde gerçekleştirilen QCM-D denemesinde Δf değerlerinin süreye bağlı olarak değişimi.	62
Şekil 4.6: 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	62
Şekil 4.7: 10 tabakalı LbL PAH/PVS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	63
Şekil 4.8: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PVS25 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	63
Şekil 4.9: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PVS50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	64
Şekil 4.10: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PVS75 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	64
Şekil 4.11: 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	65
Şekil 4.12: Saf ve harman LbL filmlerin tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişimleri. (10 ⁻² M konsantrasyonda PAH, PSS ve PVS kullanılmış, pH:1,8)	66
Şekil 4.13: 10 tabakalı LbL PVA/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	66
Şekil 4.14: 10 tabakalı LbL PVA/PVS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	66
Şekil 4.15: 10 tabakalı LbL PVA/PSS75PVS25 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	67
Şekil 4.16: 10 tabakalı LbL PVA/PSS50PVS50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	67
Şekil 4.17: 10 tabakalı LbL PVA/PSS25PVS75 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	68
Şekil 4.18: Saf ve harman LbL filmlerin tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişimleri. M konsantrasyonda PVA, PSS ve PVS kullanılmış, pH:1,8)	69
Şekil 4.19: 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)	70
Şekil 4.20: 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)	70

Şekil 4.21: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)	70
Şekil 4.22: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)	71
Şekil 4.23: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)	71
Şekil 4.24: 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)	72
Şekil 4.25: 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)	73
Şekil 4.26: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)	73
Şekil 4.27: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)	73
Şekil 4.28: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)	74
Şekil 4.29: 10,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	75
Şekil 4.30: 10,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	76
Şekil 4.31: 6,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	76
Şekil 4.32: 8,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	76
Şekil 4.33: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	77
Şekil 4.34: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	78
Şekil 4.35: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	79
Şekil 4.36: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	79
Şekil 4.37: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	80
Şekil 4.38: 6,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	80

Şekil 4.39: 8,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	81
Şekil 4.40: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	81
Şekil 4.41: 10 tabakalı LbL PEI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	82
Şekil 4.42: 10 tabakalı LbL PEI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	82
Şekil 4.43: 10 tabakalı LbL PEI/PSS75PAA25 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	82
Şekil 4.44: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (pH:1.8) filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	84
Şekil 4.45: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (pH:5.5) filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	84
Şekil 4.46: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	85
Şekil 4.47: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	86
Şekil 4.48: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	86
Şekil 4.49: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	87
Şekil 4.50: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	87
Şekil 4.51: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	88
Şekil 4.52: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	89
Şekil 4.53: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	89
Şekil 4.54: 10 tabakalı LbL CHI/PSS75PAA25 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	90
Şekil 4.55: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	90
Şekil 4.56: 10 tabakalı LbL PEI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri	91

Şekil 4.57: 10 tabakalı LbL PEI/PSS25PAA75 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	92
Şekil 4.58: 10 tabakalı LbL PEI/PSS50PAA50 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	93
Şekil 4.59: 10 tabakalı LbL PEI/PSS75PAA25 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	93
Şekil 4.60: 10 tabakalı LbL PEI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	93
Şekil 4.61: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PVS25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	95
Şekil 4.62: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PVS50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	95
Şekil 4.63: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PVS75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	95
Şekil 4.64: 10 tabakalı LbL PAH/PAA saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	97
Şekil 4.65: 10 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	97
Şekil 4.66: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	97
Şekil 4.67: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	98
Şekil 4.68: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri.	98
Şekil 4.69: 6,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	100
Şekil 4.70: 8,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	100
Şekil 4.71: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	101
Şekil 4.72: 6,5 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	101
Şekil 4.73: 8,5 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	102
Şekil 4.74: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	102

Şekil 4.75: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	103
Şekil 4.76: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	103
Şekil 4.77: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (Mw: 450.000-pH: 5,5) filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	104
Şekil 4.78: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (Mw: 450.000-pH: 1,8) filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	105
Şekil 4.79: 10 tabakalı LbL CHI/PSS (pH: 1,8) filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	105
Şekil 4.80: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	106
Şekil 4.81: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	107
Şekil 4.82: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	108
Şekil 4.83: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	108
Şekil 4.84: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	109
Şekil 4.85: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	109
Şekil 4.86: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	110
Şekil 4.87: 10 tabakalı LbL CHI/PSS75PAA25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	110
Şekil 4.88: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	111
Şekil 4.89: 10 tabakalı LbL PEI/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	111
Şekil 4.90: 10 tabakalı LbL PEI/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	112
Şekil 4.91: 10 tabakalı LbL PEI/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	112
Şekil 4.92: 10 tabakalı LbL PEI/PSS75PAA25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	113

Şekil 4.93: 10 tabakalı LbL PEI/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.	113
Şekil 4.94: 20 tabakalı LbL PAH/PSS filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	114
Şekil 4.95: 20 tabakalı LbL PAH/PSS25PVS75 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	114
Şekil 4.96: 20 tabakalı LbL PAH/PSS50PVS50 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	115
Şekil 4.97: 20 tabakalı LbL PAH/PSS75PVS25 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	115
Şekil 4.98: 20 tabakalı LbL PVA/PSS filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	116
Şekil 4.99: 20 tabakalı LbL PVA/PSS25PVS75 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	116
Şekil 4.100: 20 tabakalı LbL PVA/PSS50PVS50 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	117
Şekil 4.101: 20 tabakalı LbL PVA/PSS75PVS25 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbands ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbands değişimleri.	117
Şekil 4.102: (a) (CHI/PSS) ₁₀ ve (b) (CHI/PSS25PAA75) ₁₀ LbL filmlerine ait UV-vis grafiği.	118
Şekil 4.103: (a) (CHI/PSS50PAA50) ₁₀ ve (b) (CHI/PSS75PAA25) ₁₀ LbL filmlerine ait UV-vis grafiği.	118
Şekil 4.104: 20 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF yüklemesinin PBS pH:6,8 ile etkileşiminde süreye bağlı (a) salınan ilaç miktarı ve (b) % salım.	119
Şekil 4.105: 20 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF yüklemesinin PBS pH:11 ile etkileşiminde süreye bağlı (a) salınan ilaç miktarı ve (b) % salım.	120
Şekil 4.106: Saf Kuartz Cam Desteğin Yüzey Temas Açısına Ait Görünüm.	121
Şekil 4.107: PAH/PSS-PVS Ürünlerine Ait Yüzey Temas Açısı Görünümleri.	122
Şekil 4.108: PVA/PSS-PVS Ürünlerine Ait Yüzey Temas Açısı Görünümleri.	123
Şekil 4.110: (PAH/PSS25PVS75) ₂₀ filme ait 500 ve 10.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	125
Şekil 4.109: (PAH/PSS) ₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	125
Şekil 4.111: (PAH/PSS50PVS50) ₂₀ filme ait 10.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	126
Şekil 4.112: (PAH/PSS75PVS25) ₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	126
Şekil 4.113: (PAH/PVS) ₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	126

Şekil 4.114: (PVA/PSS) ₂₀ filme ait 500, 2.500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	127
Şekil 4.115: (PVA/PSS50PVS50) ₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	127
Şekil 4.117: (PVA/PVS) ₂₀ filme ait 10.000 ve 25.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	128
Şekil 4.116: (PVA/PSS75PVS25) ₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	128
Şekil 4.118: IBF yüklenmiş (CHI/PAA) ₂₀ filminin 10.000 ve 20.000 büyütmedeki SEM görüntüleri.	129
Şekil 4.119: IBF yüklenmiş (CHI/PAA) ₂₀ filminin 10.000 ve 20.000 büyütmedeki SEM görüntüleri.	130

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Kuartz Kristal Sensörün Kaplanmasıda Kullanılan Kimyasal Yapılar.....	18
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.	41
Tablo 3.2: Fosfat Tampon Çözeltisinin pH: 6.8’de Hazırlanması.	47
Tablo 4.1: PAH-PVA/PSS-PVS Filmlerine Ait Ortalama Yüzey Temas Açısı Değerleri.	124

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
Δf	: Frekans Değişimi
Δm	: Ağırlık Değişimi
ΔD	: Dissipasyon Değişimi
n	: QCM-D Ölçümlerinde Kullanılan Harmonik
c	: Kütle Hassasiyeti
Θ	: Yüzey Temas Açısı

Kısaltmalar	Açıklama
QCM-D	: Kuartz Kristal Mikrobals-Dissipasyon
LbL	: Tabakalı Kaplama (Layer-by-Layer)
PAH	: Poli(alilamin hidroklorit)
PVA	: Poli(viniamin hidroklorit)
PEI	: Polietilenimin
CHI	: Kitosan
PSS	: Poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu
PVS	: Poli(vinil sülfat) potasyum tuzu
PAA	: Poli(akrilik asit)
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltisi
IBF	: Ibuprofen
IBF-Na	: Ibuprofen Sodyum Tuzu

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

QCM-D TEKNİĞİYLE ÇOK TABAKALI FİLM OLUŞUMUNUN VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Öznur YOLAÇAN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin DELİGÖZ

Kontrol edilebilir özellikte ilaç salım ve ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Kuartz Kristal Mikrobalans-Dissipasyon (QCM-D) sistemi, tabakalı kaplama (Layer-by-Layer) (LbL) tekniği ile üretilen filmlerin karakterizasyonunda kullanılan son derece güncel tekniklerden birisidir. Bu tekniğin tercih edilmesinin en önemli nedenleri, çok küçük kütle değişimlerine bile hassas olması ve adsorban ile adsorbent arasındaki etkileşimin hassas biçimde belirlenebilmesidir.

Tez kapsamında, tabakalı kaplama (Layer-by-Layer/LbL) tekniği ile saf ve harman yapılı kendi kendine bir araya gelen çok tabakalı fonksiyonel ince filmlerin, QCM-D cihazı ile katyonik polielektrolitler; Poli(alilamin hidroklorit) (PAH), Poli(vinilamin hidroklorit) (PVA), Polietilenimin (PEI), Kitosan (CHI) ve anyonik polielektrolitlerden; Poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (PSS), Poli(vinil sülfat) potasyum tuzu (PVS) ve Poli(akrilik asit) (PAA), oluşturulması ve gelişiminin takip edilmesi amaçlanmıştır. Yine QCM-D cihazına özgü bir özellik olan dissipasyon değerlerinin belirlenmesiyle oluşan LbL fonksiyonel ince filmlerin mekanik özellikleri (yumuşaklık, sertlik vb.) incelenmiştir. Ayrıca QCM-D cihazı ile elde edilen saf ve harman yapılı LbL çok tabakalı fonksiyonel ince filmlerin ilaç (Ibuprofen Sodyum Tuzu) adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmalarına yönelik denemeler gerçekleştirilerek ilaç salım karakterleri ortamın pH değerine, hazırlanan LbL filmin kimyasal ve morfolojik yapısına bağlı olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, tez kapsamında, elde edilen çok tabakalı

fonksiyonel ince filmlerin UV-vis Spektrofotometresi analizleri ve yüzey morfolojilerinin incelenmesi için Yüzey Temas Açısı (Tensiyometre) ve FE-SEM (Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu) analizleri gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmalarında, saf ve harman polielektrolitlerden hazırlanan fonksiyonel çok tabakalı LbL filmlere ait adsorplanan polielektrolit film ağırlığının, adsorplanan ilaç miktarının ve ilaç salım özelliklerinin daldırma sayısına (n), daldırma çözeltisinin pH değerine, kullanılan polielektrolitin türüne, kompozisyonuna ve yük yoğunluğuna bağlı olarak QCM-D sistemi ile başarılı bir şekilde takip edilmiştir. Biyobozunur polielektrolitler kullanılarak hazırlanan filmlerin konvansiyonel polielektrolitlerden hazırlanan filmlere göre ilaç adsorpsiyonunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Anyonik zayıf bir polielektrolit olan PAA kullanıldığında hazırlanan filmlerin IBF-Na ilaç adsorpsiyonu oldukça yüksek iken PSS kullanımı veya harman yapıda PSS oranının artırılması ile bu değerin belirgin oranda düştüğü tespit edilmiştir. Tek boşluklu harman yapılı fonksiyonel filmlerin morfolojilerinin saf filmlere göre daha engebeli olduğu ve bunun da doğrudan ilaç salım miktarını etkilediği bulunmuştur. PBS içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarda LbL çok tabakalı filmlerin uzun süreli ve kontrol edilebilir ilaç salımının olduğu gözlenmiştir.

Nisan 2015, 169 Sayfa.

Anahtar kelimeler: QCM-D, İlaç Salımı, Polielektrolit Çok Tabakalar, Tabakalı Kaplama, İnce Film.

SUMMARY

M.Sc. THESIS

INVESTIGATION OF MULTILAYER FILM FORMATION AND ITS DRUG RELEASE PROPERTIES VIA QCM-D TECHNIQUE

Öznur YOLAÇAN

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department Of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Hüseyin DELİGÖZ

The development of controlled drug delivery and drug delivery systems has gained great importance in recent years. Quartz Crystal Microbalance with Dissipation (QCM-D) system is one of the most current techniques used in the characterization of films produced by the (Layer-by-Layer) LbL technique. The reasons for the selection of QCM-D are its high sensitivity and determination of adsorban-adsorbent interaction very precisely.

In this thesis, it was aimed to prepare pure and blend self-assembled multilayered thin functional films from cationic polyelectrolytes, poly(allylamine hydrochloride) (PAH), poly(vinylamine) hydrochloride (PVA), polyethylenimine (PEI), chitosan (CHI) and anionic polyelectrolytes poly(4-styrene sulfonic acid) sodium salt (PSS), poly(vinyl sulfate) potassium salt (PSS), poly(acrylic acid) (PAA), and to determine the multilayer growth using QCM-D technique. Also, the dissipation values that can be characterized by QCM-D specifically and mechanical properties (smoothness, hardness, etc.) of the LbL functional thin films have been investigated. Furthermore, a series of experiments has been performed to study drug adsorption/desorption onto/from pure and blend structured LbL multilayered functional thin films using QCM-D and IBF-Na release characteristics has been discussed in conjunction with pH of the media, chemical and morphological structure of the prepared LbL film. Besides, UV-vis Spectrofotometry, Contact Angle and FE-SEM (Field Emission Scanning Electron Microscope) analysis of the functional multilayer thin films have been carried out.

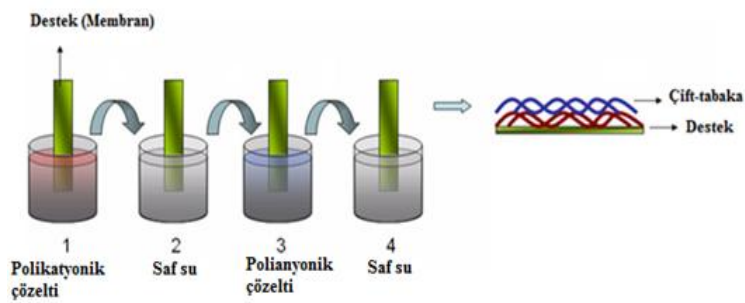
During the thesis studies, the weight of adsorbed polyelectrolyte film, the amount of adsorbed drug and drug release characteristics of functional multilayered LbL films prepared from pure and blends polyelectrolytes have been determined successfully depending on the number of deposition (n), pH of the dipping solution, composition and charge density of used polyelectrolyte using QCM-D system. Drug adsorption of the films prepared from biodegradable polyelectrolytes was higher than those of the films obtained from conventional polyelectrolytes. While the drug adsorption values were quite high for the films if PAA was used as anionic weak polyelectrolyte, the use of PSS and increase its amount in the blend composition lead to a dramatic drop in IBF-Na adsorption. Morphologies of the blend films were rougher than those of pure films and it has been found that the morphologies of the films directly affected the amount of drug release. Also it was pointed out that prolonged and controlled drug release can be sustained in PBS using LbL multilayered films.

April 2015, 169 Pages.

Keywords: QCM-D, Drug Release, Polyelectrolyte Multilayers, Layer-by-Layer (LbL), Thin Film.

GİRİŞ

Günümüzde fonksiyonel ince film teknolojisinin gelişmesine bağlı olarak biyoteknoloji, enerji ve membran teknolojileri gibi alanlarda önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Fonksiyonel ince filmlerin ilaç salım uygulamalarında kullanımlarının son yıllarda büyük ilgi çekmesi, yeni ve alternatif yaklaşımların araştırılmasına neden olmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında farklı kullanım alanlarına sahip ince filmlerin yüzey özelliklerini kontrol edebilmek için tabakalı kaplama (Layer-by-Layer) (LbL) yöntemi ümit verici bir teknik olarak geçen yıllarda öne çıkmıştır. LbL tabakalı kaplama yöntemine ait ilk çalışmalar 1990'lı yıllarda yüzeyi hidrofilize edilmiş nano ya da mikro gözeneklere sahip membran destekler üzerinde Gero Decher tarafından gerçekleştirilmiştir [1]. Bu yöntemde, yüzeyi hidrofilize edilen membran desteğin pozitif yüklü ve negatif yüklü polielektrolitin sulu çözeltisine daldırılmasıyla yüzeyinde ince bir tabaka adsorbe olur. Ardından bu malzemenin tekrar zıt yüklü polielektrolit çözeltisine daldırılmasıyla membran desteğin yüzey yükü değişir. Bu adsorpsiyon adımlarının ardışık olarak çoklu tekrarlanmasıyla, sıralı pozitif veya negatif yüklerden oluşan çok tabakalı film meydana gelmektedir. Membran destek üzerinde LbL kaplama prosedürüne ve çok tabaka oluşumuna ait basit gösterim şeklinde sunulmuştur.



Şekil 1.1: LbL tekniğinin uygulanmasına ait şematik gösterim.

Harman polielektrolitlerden LbL tekniği kullanılarak fonksiyonel ince filmlerin hazırlanması üzerine kısıtlı sayıda çalışma olup, bu sistemlerin ilaç salım uygulamalarında kullanımlarına yönelik P.T. Hammond ve grubunun gerçekleştirdiği bir çalışma ile 2012 yılında yayımlanan güncel yayın dışında araştırma

bulunmamaktadır [2, 3]. Sunulan bu yeni yaklaşımla birlikte LbL harman yapıları fonksiyonel ince filmlerin konvansiyonel filmlere göre; daha hassas film kalınlığı, morfolojisi, kompozisyonu ve ıslatılabilirlik özelliği kontrolü nedeniyle geniş bir pH (pH:2-10) aralığında sürdürülebilir, kontrol edilebilir ilaç salımına sahip olması beklenmektedir [4].

Kuartz Kristal Mikrobalans-Dissipasyon (QCM-D) sistemi, son yıllarda LbL ince film tekniği ile üretilen filmlerin karakterizasyonu için kullanılan tekniklerden birisi olarak dikkat çekmektedir [2-4]. Bu tekniğin tercih edilmesinin en önemli nedenleri, çok küçük kütle değişimlerine bile hassas olması ve adsorban ile adsorbent arasındaki etkileşimin hassas biçimde belirlenebilmesidir. Tekniğin bu özelliği, çok tabakalı LbL ince filmlerin üretilebilirliği ve yapıların tabaka kontrolü için de kullanılmasına olanak sağlamasıdır.

Bu tez çalışmasında, yeni tip çok tabakalı saf ve harman polielektrolit fonksiyonel filmlerin hazırlanması, QCM-D tekniği ile tabaka gelişimlerinin incelenmesi, ilaç adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları, çeşitli karakterizasyonlar ve öncü kontrollü ilaç salım uygulamaları araştırılmıştır. Bu kapsamda;

- QCM-D tekniği ile saf ve harman yapıları çok tabakalı fonksiyonel filmlerin zayıf (PAH) ve kuvvetli pozitif yüklü (PVA) polielektrolitlere karşı kuvvetli negatif yüklü polielektrolitlerden (PSS ve PVS) hazırlanması ve model ilaçla (IBF-Na) adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları,
- Zayıf anyonik polielektrolit olarak Poliakrilik asit (PAA), kuvvetli anyonik polielektrolit olarak PSS ve zayıf katyonik polielektrolit olarak PAH kullanımıyla saf ve harman yapıları çok tabakalı fonksiyonel filmlerin hazırlanması ve model ilaçla (IBF-Na) adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları,
- Tabaka sayısına bağlı olarak adsorplanan madde miktarı değişimleri ve tabaka arası ilaç adsorpsiyonunu QCM-D tekniği ile izleme çalışmaları,
- İki farklı molekül ağırlığında (M_w : 450.000, M_w : 5.000) PAA kullanımı,
- Katyonik polielektrolit olarak PAH yerine daha yüksek yük yoğunluğuna sahip PEI (Polietilenimin) (lineer ve dallanmış) kullanımı,

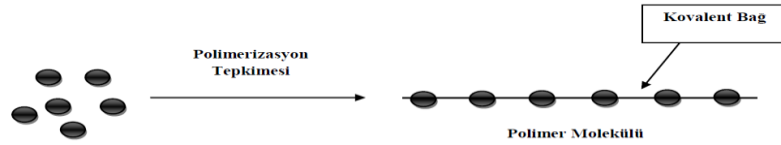
- Biyolojik uyumlu Kitosan'ın (CHI) katyonik polielektrolit olarak kullanımı hazırlanan çok tabakalı filmlerin QCM-D, UV-vis, Yüzey Temas Açısı ve SEM analizleriyle karakterizasyonu,
- QCM-D cihazı sensörü üzerinde geliştirilen fonksiyonel filmlerin, özel UV-Suprasil kuartz cam yüzeylere kaplanarak detaylı karakterizasyonları,
- QCM-D cihazı ile pompa debisinin etkisinin araştırılmasına yönelik çalışmalar,
- PBS (fosfat tampon çözeltisi) içerisinde ilaç salım denemelerinde öncü çalışmalar ve süreye bağlı olarak üç (3) ayrı pH (2; 6,8 ve 11) değerinde salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

GENEL KISIMLAR

2.1. POLİMERLER

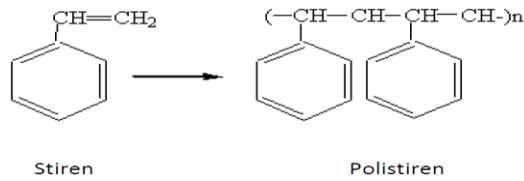
Monomerler, birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen küçük mol kütleli kimyasal maddelerdir. Polimer ise, çok sayıda monomerin kovalent bağlarla birbirlerine bağlanarak oluşturduğu iri moleküldür. Polimer kelimesi, çok anlamına gelen Latince poly- ve tanecik, küçük parça anlamına gelen –meros kelimelerinden türemiştir [5].

Monomer molekülleri, polimerizasyon tepkimeleri üzerinden polimer molekülüne dönüşürler. Bir polimer molekülünde onlarca, yüzlerce, binlerce monomerdan gelen birim bulunabilir.



Şekil 2.1: Monomer moleküllerinin polimerizasyon tepkimeleriyle birbirlerine bağlanarak polimer molekülünü oluşturması.

Buna basit bir örnek olarak “Polistiren” verilebilir. Polistiren birçok stiren monomerinin bir araya gelmesi ile oluşmuştur.



Şekil 2.2: Stiren monomerinin polimerizasyonu ile bu monomeri çok sayıda içeren polistirenin elde edilmesi.

Çok sayıda monomerin birleşmesiyle oluşan herhangi bir polimer molekülü bir zincire, monomer molekülleri ise zinciri oluşturan halkalara benzetilebilir. Bu yüzden polimer molekülü yerine çoğu kez polimer zinciri kavramı kullanılmaktadır. Polimer

molekülleri zincir yapılarının uzunluklarından dolayı makromolekül olarak da sıklıkla adlandırılmaktadır [5].

2.1.1. Polimer Maddelerin Özellikleri

Polimer maddelerin özellikleri aşağıda belirtildiği gibidir [5].

1. Küçük moleküllü maddeler genellikle gaz ya da sıvı haldedirler, polimerler ise büyük moleküllü olup genellikle katı halde ve de serttirler.
2. Küçük moleküllü bileşiklerin çözünmesi uygun çözücülerde kolaylıkla gerçekleşmektedir. Polimerlerin ise çözünmeleri zordur ve çözünme şekilleri küçük moleküllü bileşiklerden tamamen farklıdır. Çözücü molekülleri polimer molekülünden çok küçük olduğu için, önce polimerin içerisine girerler. Bu yüzden polimer şişmekte ve hacmi artmaktadır. Bunun sonucunda makromoleküller arasında olan bağ kuvvetleri zayıflar ve polimerler birbirinden ayrılarak çözeltiye geçmektedirler.
3. Genellikle, küçük moleküllü bileşiklerin çözeltilerinin saydam olduğu, yüksek moleküllü bileşiklerin çözeltilerinin ise saydam olmadığı gözlenmektedir.
4. Küçük moleküllü bileşiklerin çözeltilerinin kristalleşmesi genellikle kolaydır ve belli bir sıcaklıkta olur. Ancak yüksek moleküllü birleşmeler için kristalleşme oldukça zor ve geniş sıcaklık aralığında olmaktadır.
5. Küçük moleküllü birleşimlerin çözeltilerinden ya da eriyik halinden, ince tabakalar meydana getirilemezken, yüksek moleküllü birleşmelerin çözeltilerinden ya da eriyik halinden ince tabakalar meydana getirilebilir.

Polimerler, darbeye, korozyona, sertliğe ve yüksek sıcaklığa karşı dayanıklılığına göre çok geniş uygulama alanlarına sahiptirler.

2.1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerler çok çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler [6].

Polimerler elde edildiği yere (kaynaklarına) göre doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar.

2.1.2.1. Doğal Polimerler

Doğada bulunan canlı varlıkların yapılarında bulunan polimerlerdir. Doğal kauçuk, ipek, jelatin, kitosan, lignin, nişasta, pamuk, protein, selüloz, yün doğal polimerlere örnek olarak verilebilir.

2.1.2.2. Sentetik Polimerler

Yapay olarak sentezlenen polimerlerdir. Endüstride monomerlerden başlayarak sentez edilen poliamid, polietilen, poliesterler, polimetilmetakrilat, polipropilen, polistiren, politetrafloroetilen (teflon), polivinilklorür gibi polimerler ve naylon grubu polimerler örnek olarak verilebilirler.

2.1.2.3. Yarı Sentetik Polimerler

Doğal polimerlerin yapılarının değiştirilmesiyle elde edilen polimerlere yarı-sentetik polimerler denir. Örneğin, selülozun nitrolanmasıyla selüloid elde edilir.

Polimerler ana zincirini oluşturan atomların türü açısından ise organik ve inorganik polimerler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

2.1.2.4. Organik Polimerler

Yapılarında karbon yanında genelde hidrojen atomu bulunmaktadır. Sentetik ve doğal olabilirler. Örnek olarak, doğal kauçuk, nişasta, poliamidler, polietilen, poliesterler, polipropilen, protein, selüloz gibi polimerler gösterilebilir.

2.1.2.5. İnorganik Polimerler

Bazı polimerlerde ana zincirde karbon atomu yerine silisyum, fosfor, sülfür gibi başka atomlar bulunabilir. Ana zincirinde karbon atomu bulunmayan polimerlerdir. İnorganik polimerler yapılarında organik kısım da içerebilirler. Metal ve ametallerden oluşmuş polimerlerdir. Organik polimerlere göre daha yüksek ısı dayanımına sahip ve daha serttirler. İnorganik sentetik polimerlere polioksiloksanlar (Si-O), polisülfürler örnek olarak gösterebilir.

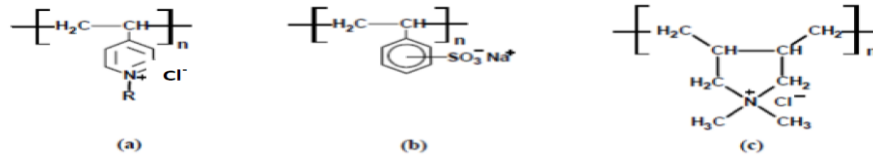
Polimerler, oluştuğu monomer sayısına göre homopolimer, kopolimer, terpolimer olmak üzere de sınıflandırılabilirler.

Bir polimer tek bir monomer biriminin tekrarlanmasından oluşuyorsa buna “homopolimer” denir. Örnek olarak, etilenden elde edilen polietilen ve stirenden elde edilen polistiren verilebilir. Kopolimer ise zincirlerinde kimyasal yapısı farklı birden

fazla monomer birimi bulunan polimerdir. Kopolimer zincirlerinde kimyasal yapıları farklı üç monomer bulunursa terpolimer tanımlaması yapılır.

2.2. POLİELEKTROLİTLER

Polielektrolit terimi, kovalent olarak bağlı anyonik veya katyonik gruplara sahip ve bu gruplara bağlı “counter (karşı)” iyonları olan polimer sistemleri için kullanılmaktadır [7].



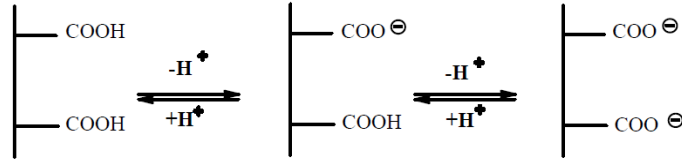
Şekil 2.3: (a) poli(vinilpiridinyumklorür), (b) poli(4-stiren sülfonik asit sodyum tuzu), (c) poli(diallildimetilamonyum klorür) [8].

Prensipite, herhangi bir kimyasal yapının polimer zincirine uygun sayıda iyonik grup kovalent olarak bağlanıp, yapı uygun bir pH’da suda çözünür hale getirilerek bir polielektrolit elde edilebilir. Polielektrolitler genelde katılma ya da kondenzasyon polimerleşme reaksiyonlarıyla sentetik yoldan elde edilebilirler. Pektin gibi anyonik polisakkaritler ve çok sayıda proteinler doğadan elde edilebilir. Nişasta ve selüloz gibi noniyonik doğal polimerlerse kimyasal modifikasyonla polielektrolite dönüştürülebilirler [8]. Endüstride önemli ve farklı kullanım alanlarına sahip polifosfatlar ve polisilikatlar da inorganik polielektrolitler olarak sayılabilir.

Tüm monomerlerinde aynı işaretli yüklere sahip polielektrolitlere homopolielektrolit adı verilmektedir. Hem anyonik hem de katyonik grupların kovalent olarak bağlı bulunduğu makromoleküller ise poliamfolitler olarak adlandırılmaktadırlar. Homopolielektrolitler, anyonik polielektrolitler ve katyonik polielektrolitler olmak üzere iki alt gruba ayrılarak sınıflandırılırken poliamfolitler nötral polielektrolitler olarak da adlandırılmaktadır.

2.2.1. Homopolielektrolitler

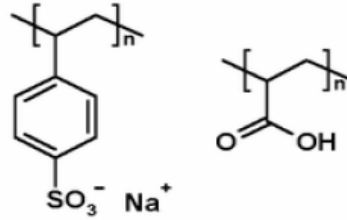
Polielektrolitler, her bir tekrarlayan birimi (monomeri) yüklü bir elektrolit grup taşıyan polimerlerdir [9]. Bu elektrolit gruplar sulu çözeltilerde dissosiyasyon polimeri yüklü hale getirirler. Çözeltileri, tuzlar gibi elektriği iletir ve polimerler gibi viskozdur.



Şekil 2.4: Poli(akrilik asitin) sulu çözeltideki dissosiyasyonu [10].

Polielektrolitin çözeltideki davranışlarından sorumlu iyonik grupların türü, polielektrolit zinciri yapılarının türünden çok daha azdır. Polielektrolitlerin davranışlarını etkileyen başlıca dört faktörden söz edilebilir:

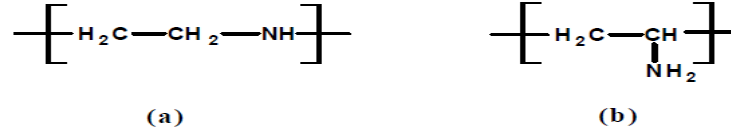
1. Polimere bağlı yüklü gruplar anyonik ve katyonik olarak sınıflandırılır. Bu gruplar da güçlü ve zayıf asitler ve bazlar olarak ikiye ayrılabilir. Kuvvetli bir polielektrolit çözeltide tüm iyonlarına ayrışabilir. Bunun tersine, zayıf bir polielektrolit tüm iyonlarına ayrışamaz. Bu nedenle, zayıf polielektrolitler çözelti içinde tamamen yüklü değildirler ve pH değiştirilerek üzerlerindeki yük dağılımı ayarlanabilir. PSS kuvvetli bir polielektrolitken, PAA zayıf bir polielektrolittir.



Şekil 2.5: PSS ve PAA kimyasal yapısı.

2. Bununla birlikte, iyonik grubun asit ve baz kuvvetlerinin yanında polimer zinciri boyunca uzanan bitişik anyonik ve katyonik yükler arasındaki ortalama uzaklık polielektrolit davranışının tayininde önemli bir parametredir. Bu yük yoğunluğu, iyonik kısımlar arasındaki ortalama uzaklık olarak tanımlanabilir. Bu ortalama yük yoğunluğunun yanında zincir boyunca uzanan iyonik grupların dağılımı da çözünübilirlik gibi polielektrolit özelliklerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir.

3. Polielektrolit özelliklerinin saptanmasında, makroiyonun molekül geometrisinde yüklü kısımların yerleşimi üçüncü önemli noktayı oluşturmaktadır. Şekil 2.6'ya göre, iyonik gruplar ya polimerin ana zincirinin bir birimi olarak (integral tip) ya da bir boşluk ile ana zincire asılı olarak (yan zincirlerde) bulunur. Yüklü grupların geometrik yeri özellikle polianyon-polikasyon kompleksinin zincir konformasyonunu doğrudan etkilemektedir.



Şekil 2.6: (a) Lineer poli(etilenimin) ve (b) yandal üzerinden poli(vinilamin).

4. Düşük molekül ağırlıklı “counter” iyonların türünün özellikle çözünürlük ve yapı üzerinde güçlü bir etkisi bulunmaktadır. Örneğin, poli(diallildimetilamonyum) polikasyonunun klorürlü hali suda kolayca çözünürken, iyodürlü hali çok zor çözünmektedir [8].

Herhangi bir polimerin konformasyonu özellikle polimerin yapısı ve çözelti ilişkisi gibi çeşitli etkenlere bağlıdır. Çözelti içindeki yüksüz bir lineer polimer zinciri rastgele yumak konformasyonu gösterirken, lineer bir polielektrolit üzerindeki yükler birbirini itmesiyle (Coulomb itmesi) en uygun konformasyon olan lineer halde bulunmaya eğilim göstermektedir (Şekil 2.7). Bu düzenleme, polielektrolit çözeltilerinin viskozitesinin artmasına sebep olmaktadır. Polielektrolit çözeltilerinin özellikleri sulu ortamın iyonik şiddetine bağlı olarak değişmektedir. İyonik şiddetin artmasıyla (harici olarak tuz ilavesi gibi) viskozitenin değişmesi makroiyondaki elektrik yükleri arasındaki itme kuvvetinin engellenmesinden dolayı gerçekleşmekte ve iyonik şiddet daha fazla arttığında yüksüz makromoleküllere benzer davranış göstermeye başlamaktadır [11].



Şekil 2.7: Çözeltiye tuz ilavesi sonucu polielektrolit zincirinin yumak konformasyonunu alması [11].

İyonik şiddetin yanında, ortamın pH'ı da iyonik grupların dissosiyasyon derecesi ve polielektrolitin yük yoğunluğunda polielektrolitlerin özelliklerini doğrudan etkilemektedir. Polielektrolit çözeltilerinin diğer bir özelliği ise yüksek iyonik iletkenlikleridir. Elektrik alanı altında, küçük molekül ağırlıklı iyonlardan daha yavaş olmakla birlikte makroiyonlar göç etmektedirler [8].

Polielektrolitlerin karakteristik bir özelliği düşük konsantrasyonlarda deiyonize suda geniş bir hidrodinamik hacme ulaşabilmesidir. Bu etkiye polimer zinciri boyunca yer alan yüklü gruplar arasındaki Coulombik itme kuvveti neden olur ve zincirin çubuğa benzer bir konformasyonda bulunmasını sağlar. Elektrolit eklenmesiyle ya da pH değişimiyle, Coulombik itme kuvvetleri önlenir. Bunun sonucunda zincirin hidrodinamik hacmi azalmakta ve entropik olarak daha uygun konformasyona geçmektedir.

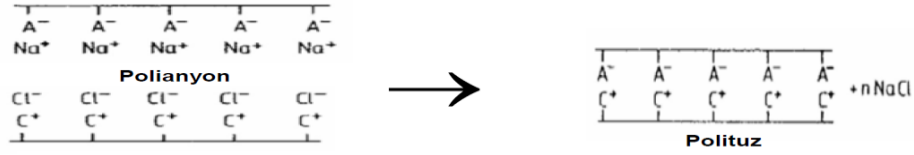
Polielektrolitlerde molekül ağırlığı polimerleşme derecesi ile orantılıdır. Polimerleşme derecesinin artması istenilen kompleksin oluşumunu destekleyici yönde etki ederek polimerin bağlanma miktarında artış gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, polielektrolit çözeltilerinin elektrokimyasal özellikleri genellikle poliyonun zincir boyuna bağlı olarak değişmektedir [12]. Polielektrolitlerin aksine, poliamfolitlerin yapı özellikleri anyonik ve katyonik monomer birimleri arasındaki Coulombik çekme kuvvetleri tarafından yönlendirilmektedir. Anyonik veya katyonik gruplar yeterli miktarda olduğunda (~10-15 mol%), yüklü grupların itme gücü, polielektrolitlerin tipik davranışlarında olduğu gibi zincir konformasyonunda gerilmelere neden olmaktadır. Anyonik ve katyonik grupların molar oranı birbirine yaklaştıkça Coulombik etkileşimler küresel konformasyona neden olmakta ve birçok durumda bu sebeple deiyonize suda çözünmektedirler. Söz konusu tüm bu durumlarda harici olarak elektrolit eklenmesiyle ya da pH'ın değiştirilmesiyle düzensiz bir yumak konformasyonu gözlemlenebilir ve çözünmesi kolaylaştırılabilir [13, 14].

2.2.2. Polielektrolitlerin Özellikleri

Polielektrolit çözeltilerinin özellikleri sulu ortamın iyonik gücüne bağlıdır. İyonik gücün artışıyla birlikte viskozite yönünde oluşan değişikliğin nedeni, temel olarak makroiyondaki elektrik yüklerinin elektrostatik olarak korunmasıdır.

Polielektrolitteki iyonik bir grubun ayrışma derecesini dolayısıyla gerçek yük yoğunluğunu, pH belirlediği için iyonik gücün yanında, ortamın pH'ı da son derece önemlidir. Özellikle zayıf bir polielektrolit pH değerine bağlı olarak değişen dissosiyasyonu nedeniyle kuvvetli bir polielektrolite göre daha fazla etkilenmektedir.

Makroiyonların zıt yüklü türlerle etkileşimleri, çoğunlukla elektrostatik etkileşimler ile oluşmaktadır.

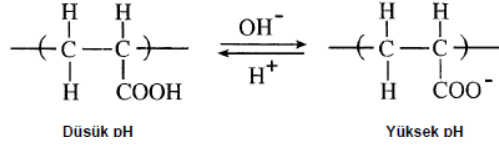


Şekil 2.8: Polianyon-polikasyon çözeltilerinden elektrostatik etkileşimle polituzların şematik oluşumu.

Şekil 2.8'de çözelti içindeki polielektrolitin özellikleriyle ilişkili olarak belirtilmesi gereken üçüncü nokta, oldukça yüksek iyonik iletkenliklerine sahip olmalarıdır. İyonik iletkenlik, makroiyonların ve aynı zamanda yüklü polimer kolloidlerin elektrikli bir alanda düşük moleküler iyonik türlerin hızından tabii ki daha düşük bir hızda göçüyle sonuçlanmaktadır. İyonik iletkenlik aynı zamanda, sistemdeki su miktarına son derece bağlı olan, polielektrolit jellerinde ve su emmiş katı durumdaki polielektrolitlerde de görülmektedir. Polielektrolit-su sistemlerinin bu elektrokimyasal özellikleri yaygın polielektrolit karakterizasyon tekniklerinin yanında önemli uygulama alanlarının temelini de oluşturmaktadır.

Katyonik polielektrolitler, düşük pH değerlerinde iyonizasyondan dolayı daha fazla çözünürler veya çapraz bağlılar ise daha fazla şişmektedirler. Diğer yandan, anyonik polielektrolitler yüksek pH değerlerinde daha fazla çözünmektedirler.

Polielektrolitler üzerinden iyonizasyon komşu iyonize grupların ortaya koyduğu elektrostatik etkilerden dolayı daha zordur. Bu karşılık gelen monoasit ya da monobazın görünür dağılım katsayısını farklı yapmaya eğilimlidir.



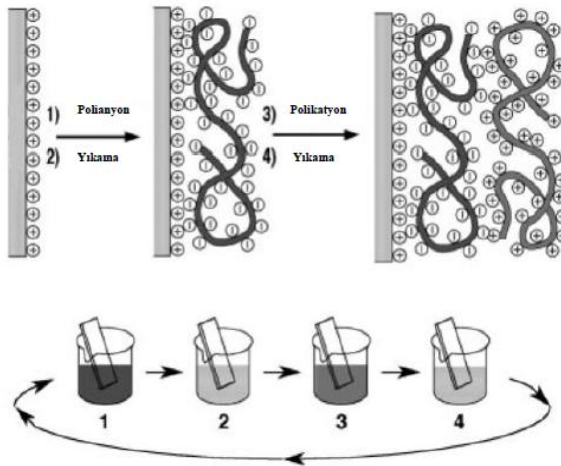
Şekil 2.9: Poli(akrilik asit)'in pH'a bağlı iyonizasyonu.

Polimer zincirindeki iyonize olabilen grupların varlığı elektrolit olmayan polimer hidrojellerle ulaşılanın çok ötesinde şişmeye sebep olmaktadır. Çünkü polielektrolit hidrojellerin şişmesinin ana nedeni, polimer zinciri üzerinde mevcut olan yükler arasındaki elektrostatik itme ve pH, iyonik gerilme, karşıt iyonların türü gibi elektrostatik itmeyi azaltıcı yönde etkilenmiş şişme miktarıdır. Mide ortamının pH değeri (< 3) bağırsak ortamının pH değerinden farklıdır ve bu fark polielektrolit hidrojellerin pH'a bağlı davranışına yeteri kadar büyük oranda neden olmaktadır. Polikationik hidrojeller için normal pH değerlerinde şişme minimumudur ve bu durum hidrojellerden ilaç salımını minimize etmektedir.

2.3. TABAKALI KAPLAMA (LAYER-BY-LAYER) (LbL) YÖNTEMİ

Tabakalı kaplama tekniğinin temelini, yüzeyi genellikle negatif yüklerle yüklendirilmiş desteklerin elektrostatik olarak sırasıyla katyonik (pozitif) ve anyonik (negatif) yüklü polielektrolitlerle kaplanması oluşturmaktadır [1, 15].

Yüzeyi negatif yüklü desteğe katyonik ve anyonik polielektrolit çözeltilerinin ardışık olarak kaplanması ile çok tabakalı ince bir filmin oluşturulmasının şematik gösterimi Şekil 2.10'da sunulmuştur [16].



Şekil 2.10: LbL yönteminin ve LbL tabaka oluşumunun şematik gösterimi.

Tabakalı kaplama tekniğinde; yüzeyi yüklü bir desteğin, ardışık olarak karşıt yüklü iki polielektrolitin sulu çözeltilerine daldırılarak elektrostatik kuvvetler aracılığıyla kaplanması gerçekleştirilmektedir. Yüklü desteğin her bir daldırma adımından sonra yüzey yükü, bir sonraki tabakanın kaplanmasına olanak sağlayacak şekilde karşıt yüklerle kaplanmakta ve böylece güçlü elektrostatik kuvvetlerle stabilize edilmiş çok tabakalı bir filmin destek yüzeyinde oluşumu gerçekleştirilmektedir [17].

1927 yılında Irving Langmuir ve Katherine Blodgett ultra ince filmlerin üretimi için mükemmel bir teknik olan ve daha sonra dünya çapında Langmuir-Blodgett (LB) tekniği olarak bilinen yöntemi keşfetmişlerdir. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar heyecan verici olmasına rağmen ticari sektörde başarıya ulaşılammıştır. Bu problem G. Decher ve çalışma arkadaşlarının ultra ince filmlerin üretimi için elektrostatik olarak kendi kendine bir araya gelen tabakalı kaplama yöntemini keşfetmesi ile ortadan kalkmıştır. Kendi kendine bir araya gelen çok tabakalar konusunda aynı zamanlarda diğer çalışmalar ise Ralph G. Nuzzo tarafından gerçekleştirilmiştir.

Tabakalı kaplama yöntemine ait ilk çalışmalar 1990'lı yıllarda G. Decher [18, 19] tarafından gerçekleştirilmiş ve takip eden yıllarda bu yöntemin farklı uygulamalar için kullanılması amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar da bildirilmiştir.

1992 yılında Dr. Harry Finklea organize çok tabakaların elektronik transfer kinetikleri hakkında bir rapor yayınlamış ve takiben 1997 senesinde G. Decher ve Julius Rebek tarafından iki meşhur yayın ortaya konulmuştur [20, 1, 21].

Son zamanlarda Amerika'da Michigan State Üniversitesi, Kimya ve Malzeme Bilimi hocalarından Dr. Thomas J. Pinnavaia ve yine Amerika'nın Virginia Üniversitesi, Kimya Bölümünden Dr. Harry Finklea LbL yöntemi ile kendi kendine bir araya gelen çok tabakaların pratik uygulamaları üzerine çalışmalar gerçekleştirmektedir.

Leicester üniversitesinin araştırma takımı ise elektronik ve molekül mühendisliğinde olağanüstü sonuçlar yaratacak nano düzenlenmiş filmlerin gelişimi için yeni bir teknik üzerinde çalışmalar gerçekleştirmektedir.

Farklı polielektrolit çiftlerini kullanarak Tieke ve çalışma arkadaşları alkol/su karışımlarının pervaporasyon ile ayırımı için değişik türlerdeki polielektrolit çok

tabakalı membranları hazırlamışlardır. Verimli özelliklerdeki LbL adsorpsiyon prosesine sahip membranların elde edilebilmesi için 60 çift tabakanın bir araya gelmesi gerektiği Tieke ve ekibi tarafından not edilmiştir [22, 23, 24].

Tabakalı kaplama yöntemi polielektrolit/polielektrolit sistemleri için kullanabildiği gibi ayrıca inorganik molekül kümeleri, küçük organik moleküller, nanoparçacıklar, nanotüpler ve nanoteller, nanolevhalar, polimerler, organik boyalar, dendrimerler, porfirinler, biyolojik polisakkaritler, polipeptitler, nükleik asitler ve DNA, proteinler ve virüsler, seramikler, kolloidler, biyoaktif moleküller gibi neredeyse her yüklü tür için de başarılı bir şekilde kullanılabilir.

LbL filmleri oluşturan kuvvetler sadece elektrostatik etkileşimler ile sınırlı olmayıp hidrojen bağları, yük transferi, kovalent bağlanma, biyolojik teşhis ve hidrofobik etkileşimlerin de oluşturma kuvvetlerinin arasında olduğu keşfedilmiştir.

Basit ve kontrol edilebilir bir uygulama tekniği olan LbL tekniği, çok yönlü uygulama olanağı sunmasının yanı sıra herhangi bir şekil ya da türdeki yüzeylere kaplama işleminin gerçekleştirilebilmesini de olanaklı kılmaktadır. Tekniğin uygulama alanları ise, sensörler [25], doğrusal olmayan optikler [26], fotoaktif filmler [27], ilaç yükleme ve salımı [28, 29] gibi birçok teknolojik malzemenin üretimi ve de gaz ayırma [30], pervaporasyon [31] ya da mikrofiltrasyon [32], enerji-yakıt hücresi [33] gibi farklı uygulama alanlarına sahip membran sistemlerinde kullanılmak üzere çok tabakalı kompozit membranların hazırlanmasıdır.

LbL tekniği kontrollü tabaka yapısı ve kafes parametreleri vs. ile suda çözünebilir malzemelerden hazırlanan ultra ince nano yapıları elektrostatik kendi kendine bir araya gelen filmlerin üretimi için özgün bir yöntemdir.

Tabakalı kaplama tekniği ile üretilen ultra ince filmler başlıca UV-Vis Absorpsiyon Spektroskopisi, Floresans Spektroskopisi, X-Işınları Difraksiyonu (XRD), Raman Spektroskopisi, IR Spektroskopisi, Elektron ve Nötron Difraksiyonu, Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM), Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM), Elektron Spin Rezonans Spektroskopisi (ESR), Raman Spektroskopisi, Kızılötesi Spektroskopisi, Taramalı Transmisyon Mikroskopu (STM), Yüzey Temas Açısı (Tensiyometre), Kuartz Kristal Mikrobilans-Dissipasyon (QCM-D), Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM), Brewster

Açısı Mikroskopisi (BAM), X-Işımları Fotoelektron Spektroskopisi (XPS), Atomik Emisyon Spektrofotometresi (AES), İkincil İyon Kütle Spektrometresi (SIMS) cihazları ile karakterize edilmektedir.

LbL tekniği biyomedikal uygulamalar için hazırlama kolaylığı, çok yönlülüğü, filmlerde biyomoleküllerin farklı türlerinin yüksek seviyedeki adsorplanma/absorplanma kabiliyeti, malzemelerin yapısı üzerindeki iyi kontrolü, ortam ve fizyolojik koşullar altında ürünlerin sağlamlığı gibi olağanüstü avantajlara sahiptir. Bu sebeple, fonksiyonel ve organize çok tabakalı biyomolekül içeren LbL fimler biyomoleküler araçların fabrikasyonu için potansiyel uygulamaya sahip biyokimya ve biyoteknoloji alanlarında önemli bir araştırma konusudur. Yöntemin uygulama alanları arasında biyobenzetimler, biyosensörler, ilaç salınımı, protein ve hücre adezyonu, hücresel fonksiyonların aracılığı, yerleştirilebilir malzemeler ve yapay biyomembranlar bulunmaktadır.

2.4. KUARTZ KRİSTAL MİKROBALANS-DİSSİPASYON (QCM-D)

Kuartz Kristal Mikrobalans (QCM), ilk olarak vakumdaki ve gaz fazındaki yüzeylerdeki kütle değişikliklerini algılamak için Sauerbrey tarafından yapılan titreşimli bir piezoelektrik kuartz kristalin kütle değişimi ile ilgili kristalin frekans değişimi arasında bağlantı kurarak Sauerbrey eşitliğini elde etmesiyle ilgili çalışmadan sonra 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir. Ayrıca 1980'li yıllarda tekniğin aynı zamanda sıvı fazlarda da çalışacağı keşfedilmiştir ki bu da tekniğin sıklıkla sadece sıvı bazlı olan biyolojik sistemler için kullanılmasına imkan sağlamıştır.

Kuartz Kristal Mikrobalans-Dissipasyon sistemi ise 1990'lı yıllarda Chalmers Teknoloji Üniversitesinin Uygulamalı Fizik Bölümünde keşfedilmiştir. Bu sistem tabakaların viskoelastik özelliklerinin incelenmesini sağlamıştır. Ayrıca polimer tabakaları, protein etkileşimleri, DNA hibritleşmesi ve lipid çift katmanlar üzerine çalışmalar başlamıştır. Sistem, 1996 yılında Göteborg, İsveç'te Q-Sense AB şirketinde kurularak kanıtlanmıştır. Günümüzde Q-Sense firması QCM-D cihazlarının lider üreticisidir. Aynı zamanda elektrokimyasal modülü (EQCM-D) gibi çeşitli kombine sistemler geliştirmişlerdir. Q-Sense sistemi; adsorpsiyonu, degradasyonu, şişmeyi, su içeriğini,

kalınlığı, kütle değişikliklerini, yapısal değişiklikleri, etkileşimleri, çapraz bağlanmayı belirleyebilmek için idealdir.

QCM-D, kullanım alanlarına bağlı olarak farklı piezoelektrik sensörlerin (altın, kuartz vb. kaplanmış) yüzeyinde meydana gelen ağırlık değişimlerini nanogram seviyesinde tespit edebilen bir sistemdir. Yine QCM-D sisteminde Q-Soft 401 yazılım programıyla adsorplanan tabakalardaki yapısal değişiklikler dissipasyon faktörünün okunması doğrultusunda eş zamanlı olarak takip edilebilmektedir. Bu sistem, ayrıca adsorplanan polielektrolit çok tabakaların oluşumunun izlenmesi, faz geçişlerinin izlenmesi ve nanomalzeme-lipid membran etkileşimleri gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hidrasyonu ve tutulmuş su miktarını ölçerek biyomoleküler kütle ve çözücü kütlelerinden katkıları ayırmak için optik bir teknik ile kombine edilme ihtiyacı duymaktadır. QCM-D ve yansıma ölçüm aynı sensör yüzeyinde gerçekleşmektedir. QCM-D cihazını QCM'den ayıran en önemli parametreler ise filmin kalınlığının yeni bir alanda gözlenmesi, sıvı fazda biyoölçüm olanağı ve eş zamanlı frekans ve dissipasyon ölçümleridir.

QCM-D cihazı temel 5MHz rezonans frekans değerine sahip olup, 1'den 13'e, 7 farklı harmonik (5MHz, 15 MHz, 25 MHz, 35 MHz, 45 MHz, 55 MHz ve 65 MHz) ve bunların dissipasyon değerlerinin değişimini göstermektedir. Bu cihaz ile gerçekleştirilen çalışmalarda, piezoelektrik kristal sensörün rezonans frekans değişikliğine bağlı olarak sensör yüzeyinde adsorplanan/desorplanan madde miktarı, frekans ve dissipasyon farkı olarak (Δf and ΔD) gösterilmektedir. Kuartz kristaller aynı zamanda piezoelektrik aygıtlar olarak da bilinirler ve sabit sıcaklıklarda sabit rezonans frekansına sahiptirler. Kuartz kristal uygun bir elektronik devreye bağlandığında belli bir frekansta rezonans yapmakta ve bu rezonans frekansı çok küçük kütle değişimlerine karşı bile (nanogram seviyesinde) duyarlı olduğu için hassas ölçümler alınmaktadır. Bu özellik nedeniyle, QCM-D sisteminde kuartz kristal üzerine kaplanan ince filmin kalitesinin belirlenmesi ve frekans değişimi ile kütle değişimi arasındaki ilişki incelenebilmektedir. Dissipasyon dönüşümleri ise adsorplanan malzemenin özellikleriyle ilgili bir parametre olup, yumuşak veya zayıf biçimde bağlanan malzemeler daha yüksek dissipasyon değeri gösterirken görece olarak daha sert yapıdaki ürünler ise düşük dissipasyon değerleri göstermektedir [34].

QCM-D cihazı içerisindeki en önemli parçalardan birisi kuartz kristal sensördür. Piezoelektrik bir malzemeden yapılan ve altın kaplanmış sensöre ait fotoğraf ve tek hücre içerisinde yerleştirilmiş fotoğraf sırasıyla Şekil 2.11’de sunulmuştur.



Şekil 2.11: Yüzeği altın kaplı kuartz sensörün ön ve arka tarafının görünüşü.

Kuartz Kristal Mikrobals-Dissipasyon sisteminde kuartz kristali iki metal elektrot arasına yerleştirilmiştir. Elektrotlar çoğunlukla altın olmakla birlikte, gümüş, nikel veya platin de olabilmektedir ve elektrotlar kristal yüzeyine termal evaporasyon tekniği ile yerleştirilmektedir. Bu sebeple yalnızca elektrotlar arasındaki alan piezoelektrik aktiftir. Kristal sabit potansiyelde titreştikçe bu elektrotlara vurmakta, böylece elektrotlar kristalin titreşim frekansının bulunmasına yardımcı olmaktadır. Fakat bu titreşim frekansının enerjisi çok düşük olduğu için, frekansın geri dönüşümlü (feedback) bir osilatör ile yükseltilmesi gerekmektedir [35].



Şekil 2.12: Tek hücre içerisine yerleştirilmiş sensörün fotoğrafı.

Analizlerde kullanılan sensörlerin çapı 14 mm olup kalınlığı ise 0,3 mm olup, tabaka yapısı kuartz disk, Cr ve altın'dan oluşmaktadır. Kullanılan altın'ın kalınlığı 100 nm olup kullanılan kaplama metodu fiziksel buhar depolamadır.

Kuartz kristaller genellikle 15 MHz'in altında osilasyon göstermektedir. Basit olmaları, hızlı ve gerçek zamanlı yanıt alınabilmesi, kolay erişilebilmesi, ucuz olmaları gibi özellikleri sebebiyle kuartz kristaller biyoalgılamada kullanılan en popüler transdüserlerden birisidir.

Tablo 2.1: Kuartz Kristal Sensörün Kaplanması Kullanılan Kimyasal Yapılar.

Kuartz Kristal Sensörün Kaplanması Kullanılan Kimyasal Yapılar	
Temel Elementler	Ag, Au, Co, Cr, Cu, Fe, Ir, Pt, Ta, Ti, W
Oksitler	Silikondioksit, Alüminyumoksit, Demiroksit, Zirkonyumoksit, Seryumoksit, Çinkooksit
Nitratlar	Tantalyumnitrit, Silikonnitrit
Karbitler	Demirkarbit, Silikonoksikarbit
Diğer	Hidroksiapatit, Paslanmaz Çelik, Polistiren, AF1600 (Teflon Benzeri), Selüloz, Biyotin

Cihazda sistem temel olarak, kuartz kristali, kristal yüzeyindeki elektrota belirli bir gerilim uygulayan güç kaynağı, osilatör ve frekansmetreden oluşmaktadır. Frekansmetre dışında frekanslı elektrik sinyaliye dönüştürerek ölçümlerin bilgisayar ortamına alınmasını sağlayacak frekans voltaj (F/V) dönüştürücüler de kullanılabilmektedir [35].

QCM-D denemeleri sonucunda frekans değişimlerinden *Sauerbrey denklemi* kullanılarak sensör üzerindeki filmlerin oluşumu sırasındaki kütle değişimleri hesaplanabilmektedir [36].

$$\Delta m = -c \frac{1}{n} \Delta f \quad (2.1)$$

Bu denklemde; c, kütle hassasiyetidir. 5 MHz'lik bir kristal için $c = 17,7 \text{ ng}/(\text{cm}^2 \text{ Hz})$ 'dir. Δf , frekans değişimi ve n ise QCM-D ölçümlerinde kullanılan harmoniktir.

QCM-D grafiklerinden Sauerbrey denklemi ile hesaplanan kütle değişimleri, literatürde verilen çalışmalarla uyum göstermesi ve karşılaştırma kolaylığı sağlaması açısından birim alan başına hesaplanarak, tüm grafikler bu şekilde hazırlanmıştır. QCM-D sensörünün alan hesabı için adsorpsiyonun gerçekleştiği altın kaplı kısmın çapı 1 cm olup, sensörün alanı;

$$A = \pi r^2 \text{ (Daire Alanı)}; r = 5 \text{ mm} = 0,5 \text{ cm}$$

$$A = 3,14 * (0,5 \text{ cm})^2 = 0,785 \text{ cm}^2, \text{ şeklinde hesaplanmıştır.}$$

2.4.1. Dissipasyon Faktörü

$$D = \frac{1}{Q} = \frac{1}{2\pi} \times \frac{E_{HARCANAN}}{E_{DEPOLANAN}} \quad (2.2)$$

$E_{HARCANAN}$ = Salınım Başına Harcanan Enerji

$E_{DEPOLANAN}$ = Sistemde Depolanan Toplam Enerji

ΔD , viskoelastisite ile ilgili bir kavramdır. Dissipasyon, sistemdeki tüm kayıpların toplamıdır. ($D_{TOPLAM} = D_{MONTAJ} + D_{ELEKTRONİK} + \dots$) Sauerbrey ilişkisinin geçerliliğini doğrular. Şişmeyi ve hidrasyonu gözlemler. Viskoelastik modelleme yapar. Yapısal değişikliklerin iç yüzünü gösterir [36].

Her salınım sırasında kaybedilen enerjiyi ölçmek ve böylece dissipasyonu elde edebilmek için, kristalin bir darbeli şekilde neden olduğu salınım ve bozulma süresi, τ ölçülebilir.

Bozulma süresi, salınımın ulaştığı maksimum genlikten $(1/e) * (\text{maksimum genlik})$ arasında geçen süredir. Bozulma süresi dissipasyon ile aşağıdaki eşitlik ile ilişkilendirilebilir:

$$D = \frac{2}{w\tau} \quad (2.3)$$

Burada; w , salınım eğrisinin açısal frekansıdır.

$$A(t) = A_0 e^{\frac{-t}{\tau}} \sin(\omega t + \varphi) + C, t \geq 0 \quad (2.4)$$

Burada; $A(t)$ t anındaki genlik, φ faz ve C ise dc ofsetine bağlı sabittir.

2.5. SAUERBREY DENKLEMİ

Kuartz kristali üzerinde oluşan ince film tabakası şeklinde malzeme birikimi ile buna karşılık gelen kristalin rezonans frekansı değişimi Sauerbrey eşitliğiyle tanımlanmaktadır. Bu eşitlik, 1959 yılında G. Sauerbrey tarafından piezoelektrik kristallerin üzerine bağlanan kütlenin değişimini, osilasyon frekansı ile korele etmek amacıyla oluşturulmuştur.

Bir kuartz kristalde kalınlığı (Δx) ile rezonans frekansı (f) arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir. Burada “N” frekans katsayısı olup, AT-kesme kuartz kristallerde değeri 1.67×10^5 cmHz’dir.

$$\Delta x = N / f \quad (2.5)$$

Kalınlık aynı zamanda kütlesi ile de aşağıdaki gibi ilişkilidir.

$$\Delta x = m / A \cdot \rho_q \quad (2.6)$$

Burada; m: kristal kütlesi (g), A: kristal üzerindeki elektrodun altında kalan alan (cm²) ve ρ_q : kristal yoğunluğudur. (Kuartz için: 2.65 g/cm³) Yukarıdaki iki denklik birleştirilir ve yeniden düzenlenirse aşağıdaki hale gelir.

$$f = \rho_q \cdot N \cdot A / m \quad (2.7)$$

Eğer kristal elektrodlerden birinin yüzeyine Δm kadar kütle ilave edilirse bu bir frekans kaymasına (Δf) neden olur.

$$\Delta f = -(f^2 / \rho_q \cdot N \cdot A)(\Delta m / 1 + \Delta m / m) \quad (2.8)$$

Bu ifade, kuartz kristaller için, ilgili sabitler yerine konulursa şu şekli alır:

$$\Delta f = -2,26 \times 10^{-6} \cdot f^2 \cdot \Delta m / A \quad (2.9)$$

Sauerbrey denklemi; bir sabit sayı olacak şekilde yazılırsa, $\Delta m = -K \cdot \Delta f$, $\Delta f = f_c - f_0$ için $\Delta m = K_x (f_c - f_0)$ olacaktır.

Kütle artışı (Δm) durumunda, eşitliğin her iki tarafının bozulmaması için (f_0 , sabit), f_c frekans değerinin azalması gerekmektedir. Dolayısıyla kütle artışına göre frekansta azalma görülecektir [37].

Burada görüldüğü gibi kristal üzerine ilave edilen kütle (Δm), kristalin salınım frekansında kaymaya neden olur (Δf), ki bu kayma ölçülebilirse kütle artışı yukarıdaki basit ifadeyle hesaplanabilir. Bu denklik ilk kez Sauerbrey tarafından türetilmiş olup onun adıyla anılmaktadır [38].

$$\Delta f = -\frac{2\Delta m f_0^2}{A\rho_q\mu_q} = -\frac{2f_0^2}{A\rho_q\nu_q}\Delta m \quad (2.10)$$

$$\Delta f = f_c - f_0 = -\frac{2f_0^2}{A\rho_q\mu_q}\Delta m \quad (2.11)$$

Burada;

Δf : Frekans Değişimi,

f_0 : Kuartz Kristalin Rezonans Frekansı,

f_c : Kuartz Kristal Ve Yüzeyde Oluşan Film Tabakası İle Birlikte Osilasyon Frekansı,

Δm : Eklenen Kütle,

ρ_q : Kuartz Kristal Yoğunluğu (2,648 g/cm³),

μ_q : AT Kesim Kuartz Kristal İçin Kayma Genliği Katsayısı (2.947x10¹¹g/cm.s²),

ν_q : Kuartz Kristaldeki Kayma Dalga Hızı,

A: Kuartz Kristalin Yüzey Alanı'dır.

Sauerbrey denkleminin kuartz kristal sensörlerde uygulanabilmesi için üç şartın sağlanması gerekmektedir [39].

1- Ölçümü yapılacak kütle katı olmalıdır.

2- Kuartz kristal yüzeyinde homojen olarak dağılmış olmalıdır.

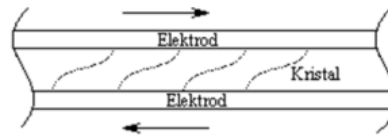
3- Frekans değişimi, $\Delta f < 0.02$ Hz olmalıdır.

Sauerbrey 14 MHz AT-kesim kristalle çalışmış ve 2% hata ile 20 µg/cm² ye kadar kütle ölçümünü gerçekleştirmiştir. Daha sonraki yıllarda Sauerbrey'nin QCM için yaptığı

orijinal çalışması kristal tasarımında osilatör sürücü devreleri ve frekans kütle ilişkileri yönünden geliştirilmiştir. 1971 yılında Behrndt kütle ölçümünü $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan ng/cm^2 seviyesine taşımıştır [38].

2.6. PİEZOELEKTRİK ETKİ

Yunanca “piezein” ön ekinden türetilmiş olan, bastırmak, sıkıştırmak anlamına gelen piezoelektrisite, ilk olarak Pierre ve Jacques Curie tarafından, 1880 yılında tanımlanmıştır. Curie kardeşler, kuartz, şeker kamışı, topaz, turmalin, rochelle tuzu gibi bazı kristallerin yüzeyine mekanik etki uygulandığında, kristal yüzeyleri arasında uygulanan bu gerilimin etkisi ile doğru orantılı olarak artan bir elektrik potansiyel farkının meydana geldiğini bildirmişlerdir. Fakat ilerleyen yıllarda bu isimlendirmenin tam doğru olmadığı, elektrik potansiyel farkının oluşmasının uygulanan mekanik gerilimin direkt sonucu olarak değil, bu gerilimin meydana getirdiği kristaldeki boyut değişimi ile alakalı olduğu anlaşılmıştır [40]. Piezoelektrik etki adını verdikleri keşfin bir yıl sonrasında, Curie kardeşler, piezoelektrik kristalinin iki yüzeyi arasına uygulanan elektriksel gerilim farkının kristallerde boyut değiştirmeye, gerinime (“strain”) yol açtığını göstermişlerdir. Bu anlamda, piezoelektrik malzeme elektrotları arasına gerilim uygulandığında mekanik bir deformasyon oluşmaktadır. Başka bir ifadeyle, “ters piezoelektrik etki” olarak bilinen bu etkiyi kullanarak, kristal yüzeyler arasına uygulanan elektriksel gerilimin şiddetini değiştirme ve piezoelektrik kristalin boyutlarını bununla orantılı olarak değiştirmek mümkün olmaktadır. Curie kardeşler, kristalin farklı yönlere büküldüğü zaman, önceki simetri durumuna göre kristal yüzeyinin çeşitli bölümlerinde pozitif ve negatif yükler oluştuğunu görmüşlerdir [41].

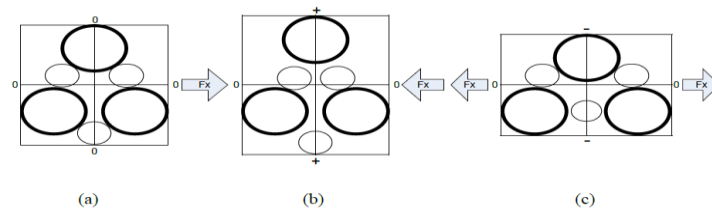


Şekil 2.13: Bir piezoelektrik kristal ve mekanik salınımda oluşan kayma.

Şekil 2.13’de görüldüğü gibi piezoelektrik uygulamalarında kristal, iki metal elektrod arasına sandviç edilmiştir. Elektrodların bu şekilde yerleştirilmesi, salınan (“osillating”) elektrik alanının kristal yüzeyine dik yönde olmasını sağlamaktadır. Oluşan elektrik

alanı kristal yığın yapısında mekanik salınımına sebep olmaktadır. Elektrodlar birbirinin tam olarak karşısına geldiği durumda mekanik salınım en yüksektir. Mekanik salınımın (“vibrasyon”) yol açtığı kayma ise elektrodlara paralel yöndedir. Kristal yüzeyine metal buharlarının depozite edilmesiyle elektrodlar hazırlanmaktadır. Depozite edilen metal miktarıyla kristalin çalışma frekans seviyesi ayarlanmaktadır.

Piezoelektrik malzemeler terslenebilirler; yani “direkt piezoelektrik etki” sergileyen (stress uygulandığında elektrik potansiyel üreten) malzemeler, ters piezoelektrik etki (uygulanan elektrik alan sonucunda stress-strain üretimi) de göstermektedirler.



Şekil 2.14: Kuartz kristaldeki piezoelektrik etki (a) Nötr piezoelektrik hücre, (b,c) çekme veya basma kuvveti sonucunda piezoelektrik hücrede yük merkezleri arasında mesafenin değişmesi ve gerilim farkının oluşması.

Piezoelektrik kristalin x ekseni boyunca bir kuvvet, karşılıklı olarak zıt yönlerde kristalin iki yüzeyine uygulandığında, silisyum atomu tarafından pozitif, oksijen atomları tarafından negatif yük birikmektedir ve bu nedenle kristalin y ekseni doğrultusundaki diğer yüzeyinde bir elektrik yükü oluşmaktadır. Çıkış geriliminin polaritesi ve büyüklüğü, uygulanan kuvvetin büyüklüğüne ve yönüne bağlıdır. Kristal x ekseni boyunca karşılıklı olarak zıt yönlerde çekilirse y ekseni doğrultusundaki diğer iki yüzeyinde bu kez ters polariteli bir elektrik yükü oluşmaktadır. Kuvvet kristale uygulanmaya devam ederse yükler tekrar içsel kaçaklardan dolayı nötrleşmekte ve bundan dolayı piezoelektrik malzeme kararlı durum yerine, değişen kuvvetlere cevap vermektedir. Yani piezoelektrik malzemeler AC elemanlardır.

Piezoelektrik malzemelerin kararlılık, kolay şekil alma, sıcaklıktan ve nemden etkilenmeme, yüksek çıkış gibi özelliklere sahip olmaları istenmektedir. Bu özelliklerden en önemlisi kararlılıktır. En kararlı piezoelektrik ve ferroelektrik olmayan malzemelerden birisi de kuartzdır (SiO_2). Oda sıcaklığında düşük sıcaklık katsayısına

sahip kuartz malzemeler, çıkışları çok küçük olmalarına rağmen, kararlı olmaları nedeniyle osilatörlerde ve sensör uygulamalarında sıkça kullanılmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi birçok kristal piezoelektrik özellik göstermesine rağmen, sadece kuartz (SiO_2) elektrik, mekanik, kimyasal ve termal özelliklerinin bileşimiyle ticari öneme sahip olmayı başarmıştır. Şekil 2.15’de görüldüğü gibi her bir birim hücresi üç tane SiO_2 molekülünden oluşan kuartz kristali doğal olarak bulunduğu gibi sentetik olarak da üretilmektedir. Kuartz çoğu kimyasal çözücülerden etkilenmediği gibi piezoelektrik özelliğini 579 °C gibi yüksek sıcaklıklara kadar koruyabilmektedir [42].



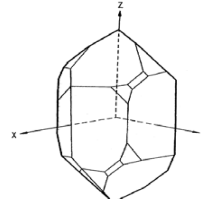
Şekil 2.15: Kuartz
kristalinin molekül
yapısı.

Ters piezoelektrik etki QCM-D yönteminin temel dayanağını oluşturmaktadır ve dalgalı potansiyel farkı piezoelektrik kristalin kararlı pozisyonunda mekanik olarak titreşmesine neden olmaktadır. Mekanik osilasyondaki değişiklikler, piezoelektrik kristallerin akupunktur elektromekanik özellikleri sayesinde elektriksel ölçümlerden rahatlıkla gösterilebilmektedir.

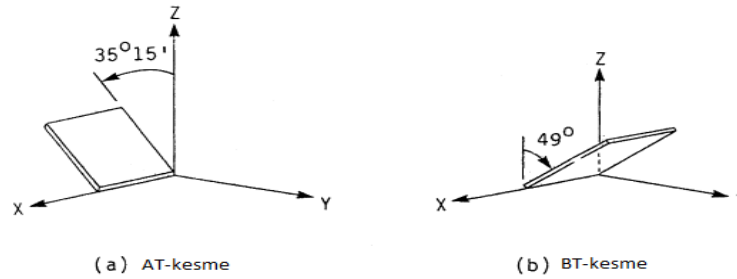
Piezoelektrik kristallerin farklı yön ve frekanslarda eğilmeleri vibrasyon modu olarak tanımlanmakta olup, birçok vibrasyon modu vardır. Vibrasyon, kristal içindeki atomların belli bir zaman içinde orijinal konumlarından deforme olmuş konuma geçmeleri, buradan yine orijinal konuma dönmeleri ve bunu izleyen evrede tersi yönde deforme konuma geçmeleri ve yine orijinal konuma dönmeleri şeklinde devam eden sürekli aynı şekilde tekrarlanan bir davranışı ifade etmektedir. Bu döngülerin birim zamanda tekrarlanma sayısı, kristalin rezonans (temel) frekansı olarak tanımlanmaktadır. Piezoelektrik kristallerde pozitif ve negatif yüklü iyonlar bulunmaktadır. Vibrasyon sonucu yük dağılımı değişmekte başka bir ifadeyle polarizasyon oluşmaktadır. Bu nedenle, bu salınım frekansına karşı salınan elektrik alan

oluşumu söz konusudur. Elektrik alan salınım frekansı, rezonans frekansı ile aynıdır. Piezoelektrik uygulamalarda kullanılan kristaller 10-16 mm boyutlarında, yaklaşık 0.15 mm kalınlığında disk, dikdörtgen ya da kare şeklindedir. Rezonans frekansları 5, 9 veya 10 MHz olan kuartz kristaller tercih edilmektedir. Metal elektrodlar altın, alüminyum, gümüş yahut nikel olabilir. Elektrod çapları 3-8 mm, kalınlıkları ise 0.3-1.0 nm aralığındadır. Altın elektrodların birçok uygulamada tercih edilmesinin nedeni yüksek elektrik iletkenlikleri ve inert olmalarıdır. Gümüş elektrodların ise sulu ortamlarda uzun süreli kararlılığı düşüktür.

Kuartz kristaller, piezoelektrik dedektör özelliğinin sağlanması için belli bir açıyla kesilir. Piezoelektrik biyosensör çalışmalarının çoğunda da AT-kesimli kristaller kullanılmaktadır. Kristal yapının karakteristik düzlemi ile kesme tabakasının arasındaki açı AT ve BT kesmelerde sırasıyla $35^{\circ}15'$ ve $-49^{\circ}00'$ dır. AT-kesme kristaller diğerlerine göre çok daha kararlıdır ve sıcaklık katsayıları 1 ppm/ $^{\circ}\text{C}$ 'dir.



Şekil 2.16: Kuartz kristalin ekseninde görünümü.



Şekil 2.17: Kuartz kristallerde AT ve BT kesmenin birlikte gösterimi [42].

J. L. Limson ve R. Fogel immobilize (tutuklanmış) enzimlerle üretilen kendi kendine bir araya gelen filmlerin kütle ve reolojik ölçümlerini QCM-D cihazı ile gerçekleştirmiş ve bu doğrultuda bir yayın hazırlamışlardır [43]. Per Stenius, Tekla Tammelin ve Juha Merta QCM-D sistemi ile katyonik nişasta ve silika üzerindeki benzer sodyum

alkanoatların bir serisinden oluşmuş komplekslerin adsorpsiyonunu incelemişlerdir [44]. Hidrofobik kendi kendine bir araya gelen tek tabakalara adsorplanan ribonükleaz-A'nın adsorpsiyon tersinirliği ve viskoelastik özellikleri Jacob L. Jordan ve Erik J. Fernandez tarafından QCM-D sistemi ile incelemiştir [45]. Charles Poitras ve Nathalie Tufenkji tarafından yaşayabilen *Escherichia coli* O157:H7 keşfi için Kuartz Kristal Mikrobals-Dissipasyon sistemi kullanılarak bir biyosensör keşfedilmiştir [46].

Angelika Kunze ve ekibi lipid çift tabakalı uygulamalar için elektrotsuz QCM-D tekniğini kullanmışlardır [47]. Terri Saarinen, Monika Österberg ve Janne Laine yüksek ve düşük yük yoğunluklu polielektrolitlerden elde edilen polielektrolit çok tabakaların ve komplekslerin adsorpsiyonunu incelemek için silika ve selüloz yüzeyler kullanarak QCM-D tekniği ile çalışmışlardır [48]. QCM-D sistemini kullanarak Kitosan/Aljinat çok tabaka topluluklarının üzerindeki Albumin (HSA) adsorpsiyonu Gabriela V. Martins ve arkadaşları tarafından incelenmiştir [49]. Markus Schwind, Christoph Langhammer, Bengt Kasemo ve Igor Zorić nötral pH'taki ve 23 °C'de gazı alınmış Ultra Saf Sudaki 262 nm çapındaki ve 20 nm yüksekliğindeki Alüminyum nanodisklerin korozyon (oksidasyon) kinetiklerini QCM-D ve nanoplazmonik ölçümler aracılığıyla gerçekleştirmişlerdir [50]. Polistiren yüzeylere adsorplanan sığır çene alt bezi musinin (BSM) ve ticari olarak hazırlanan bir musinden ekstrakte edilen bovin serum albuminin adsorpsiyon profilleri ve viskoelastik özellikleri Adam A. Feiler ve ekibi tarafından QCM-D cihazı ile incelenmiştir [51].

Morten Foss ve çalışma arkadaşları fibrinojenin normal sıcaklıkta ve insan fibrinojeninin 37 °C'de titanyum oksit, tantalyum oksit ve altın yüzeylerdeki adsorpsiyonunu QCM-D tekniği ile incelemişlerdir [52]. Jesper Hedin ve ekibi İmidazol (Im-EHEC) ile kimyasal olarak modifiye edilmiş etil(hidroksietil)selülozun hidrofobik yüzeylerdeki adsorpsiyon davranışını QCM-D tekniği ile incelemişlerdir [53]. David A. Beattie ve takımı, düzenli buğday dekstrini (Dekstran TY), fenil süksinat dekstrin (PS Dekstrin) ve stiren oksit dekstrin (SO Dekstrin) olmak üzere üç dekstrin temelli polimerin altın üzerindeki bir alkanetiyoil tabakasına karşılık bir hidrofobik yüzeydeki adsorpsiyonunu QCM-D ile incelemişlerdir [54]. Bo Feng ve çalışma arkadaşları QCM-D ve LbL tekniğini birlikte kullanarak titanyum üzerinde kendi kendine bir araya gelen desil bis fosfonat-kollajen tabakalarının karakterizasyonunu ve osteoblast uygunluğunu incelemişlerdir [55].

2.7. İLAÇ

İlaç, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesini veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini ya da bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır.

İlaç kullanılırken organizmanın fizyolojisi ve ilacın etki mekanizması çok iyi bilinmelidir. En iyi tedavi için; ilaç hastada gereken dozda, uygun zamanda, gerekli zaman aralıklarında, uygun yol ile ve uygun hastalık için kullanılmalıdır.

İlaçlar vücutta aşağıdaki değişiklikleri yapmaktadırlar. Bunlar;

- İlaçlar, vücut fonksiyonları veya zihinsel fonksiyonlar üzerinde etki oluştururlar.
- İnsan vücudunda üretilen veya dışarıdan alınması gereken ve eksikliği sonucu hastalık oluşturan aktif maddeleri yerine koyarlar.
- Vücuda girerek hastalık yapan patojen mikrop, parazit veya bazı zararlı maddeleri dışarıya atar veya yok edilmelerini sağlarlar [56].

Kimyasal sentez yolu ile ya da doğal kaynaklardan kazanılan, insan ve hayvan organizmasındaki hastalıkların engellenmesinde, geriletilmesinde, iyileştirilmesinde ve tanısında kullanılan, kimyasal yapısı ve özellikleri saptanmış olan maddeler ilaç etken maddesi olarak tanımlanmaktadır.

2.7.1. İlaçların Vücutta İzlediği Yol

Uygulanan ilaçların organizmada sistematik etki oluşturabilmeleri için kan dolaşımına karışmaları öncelikli olmak üzere, kanla etki yerine ulaşmaları, daha sonra da vücuttan uzaklaştırılmaları gerekmektedir. Bu olaylar tıpta “farmakokinetik” olaylar olarak adlandırılmaktadır. İlaçların farmakokinetiği absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım olmak üzere dört basamakta incelenmektedir.

Emilimin tam olmaması, ilacın vücutta iyi dağılamaması, etki yerine ulaşmadan yıkılması ya da vücuttan uzaklaştırılması nedeniyle vücuda verilen herhangi bir ilacın tümü etki yerine ulaşamaz. “Biyoyararlanım” terimi ilacın farmakolojik etkisini gösterebilen bölümünün uygulanan ilaç miktarına oranını ifade etmektedir [57].

2.7.1.1. Absorpsiyon

Farmakolojide absorpsiyon (emilim), uygulama yerinden ilaçların kan veya lenf dolaşımına geçmesini içermektedir. Uygulanan ilacın dozu, moleküllerinin büyüklüğü, yağda çözünürlüğü, iyonizasyon derecesi, uygulanan dokudan geçen kan akımı, farmasötik şeklin bazı fiziksel özellikleri ve ilacın farmakolojik etkisi absorpsiyonu etkileyen faktörlerdir. Küçük moleküllü, yağda çözünürlüğü yüksek ilaçlar daha büyük oranda absorpsiyona uğramaktadırlar [58].

Klinikte en sık olarak kullanılan ilaç uygulama yolu oral yoldur. Ağızdan alınan katı farmasötik şekiller önce ufak taneciklere ayrılırlar (disintegrasyon). Tanecikler içindeki moleküllerinin mide-bağırsak suyunda çözünmesi (dissolüsyon) bunu izlemektedir. Çözünen ilaç kan dolaşımına geçmektedir. Sıvı farmasötik şekiller ise ağızdan alındıklarında disintegrasyon ve dissolüsyon aşamalarından geçmezler. Bu nedenle, bağırsaktan daha hızlı emilmektedirler [58].

Bazı ilaçlar mide asidinde bazıları ise mide-bağırsak kanalında bulunan bazı enzimler tarafından parçalanmaktadır. Bu yüzden bu ilaçların emilimleri azalır. Bu tip ilaçlar parenteral (ilaç veya serumların ağız yolu ile değil damar yolu, adale içi gibi yollarla verilmesi) yoldan verilmelidir. Ayrıca, mide asidinde parçalanan ilaçlar bağırsakta açılan tablet ya da kapsül şeklinde ağızdan uygulanabilmektedir [58].

İlaçların çoğu zayıf asit veya zayıf baz olduklarından iyonizasyon dereceleri ortamın pH'ından etkilenmektedir. Asidik ilaçlar bazik ortamda, bazik ilaçlar ise asidik ortamda daha çok iyonize halde bulunmaktadır. İyonize ilaç dissolüsyon için, noniyonize ilaç ise absorpsiyon için daha elverişlidir. Dolayısıyla ortamın pH'ı ve bu pH'da herhangi bir değişiklik, ilaçların emilimini doğrudan etkilemektedir [58].

2.7.1.2. Dağılım

Kana geçen ilaç molekülleri kan dolaşımıyla ve daha sonra da kapilerden dokulararası sıvıya geçerek vücuda dağılmaktadırlar. Bazı ilaçlar dokular arası sıvıdan hücre içine de geçebilir. Dağılım, ilaçların etki yerine ulaşabilmeleri ve etkilerini gösterebilmeleri için çok önemli olup ilaç moleküllerinin gerek kapilerden dokular arası sıvıya, gerekse buradan hücre içine geçmeleri genellikle basit difüzyon aracılığıyla olur. Sonuç olarak ilaçlar şu sıvı kompartmanları içinde dağılırlar:

1. Plazma,
2. Dokulararası (interstisyel) sıvı kompartmanı ve
3. Hücre içi (intraselüler) sıvı kompartmanıdır.

2.7.1.3. Metabolizma (Biyotransformasyon)

Absorpsiyon ve dağılım basamaklarından sonra etkisini gösteren ilacın vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. İlaçların büyük bir kısmı bu nedenle vücutta bazı enzimler aracılığıyla yıkılırlar. Bu enzimler “biyotransformasyon enzimleri” olarak adlandırılmaktadırlar. Biyotransformasyon sonucunda ilaçlar daha az etkili veya etkisiz; suda daha fazla çözünen ve böylece böbrekler aracılığıyla daha kolay atılabilir bileşikler haline dönüştürülmektedir [58].

2.7.1.4. Atılım (İtrah)

İtrahtan sorumlu en önemli organ böbreklerdir. Ayrıca karaciğerde safra içine, akciğerlerde ekspirasyon havası içine, tükürük, süt ve diğer salgılarla da ilaç ve metabolitleri atılmaktadır [58].

2.7.2. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerler çok genel sınıflandırılmaya tabi tutulmuşlardır. Bu polimerler, biyoparçalanabilen ve biyoparçalanmayan polimerler olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmışlardır [59].

2.7.2.1. Biyoparçalanabilen Polimerler

Suda çözünmeyen biyoparçalanabilen polimerler, biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğramaktadırlar. Biyolojik parçalanmada özellikle yığın parçalanmada iki aşama vardır. Birinci aşama, moleküler bağların rastgele kopmasıdır. Bunun sonucunda değişen molekül ağırlığı polimerin mekanik özelliklerinde ve morfolojisinde değişimlere neden olur ama ağırlık kaybı olmaz. İkinci aşama ise zincir kopmasının yanı sıra ölçülebilir ağırlık kaybıdır. Bu aşamada, polimerlerin molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözülen en küçük birim oligomerler oluşmaktadır.

Polimerlerin parçalanması, enzimatik ya da hidrolitik mekanizmalarla veya her ikisi ile birden olur. Hangi mekanizmanın polimerin parçalanmasında daha fazla olduğu özellikle parçalanma ortamı gibi birçok faktöre bağlıdır. Parçalanma ayrıca bu mekanizmalardan biriyle başlayıp diğerine dönüşebilir [59].

2.7.2.2. *Biyoparçalanmayan Polimerler*

Biyolojik ortamlarda parçalanmayıp hidrofilik ya da hidrofobik yapıda olurlar. Hidrojeller, hidrofilik polimerler olup suda çözünmeyip şişerler. Hidrofobik polimerler ise suda çözünmez ve şişmezler. Hidrojeller ilacın kontrollü salımına olanak sağlarlar.

İlaç salımını kontrol eden bir araç olarak polimerlerin kullanıldığı sisteme ‘’kontrollü salım sistemi’’ denir. Kontrollü salım sistemlerinde ilaç bir polimer yapıdan belli bir süre boyunca salınmaktadır. İlaç salımında amaç, doğru ilacın belirli periyodik zaman aralıklarında, doğru derişimde, istenilen bölgeye salınmasıdır.

Kontrollü salım, etkin bir maddenin belirli bir sistem içerisinde istenen miktarda, istenen sürede ve istenen hızda çıkmasını sağlayan tasarımlardır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak gibi beklentilere en iyi cevap veren sistemlerdir [59].

Bütün kontrollü salım sistemlerinin ana amacı ilaçların güvenliğini ve tedavinin etkinliğini arttırmaktır. Her etken maddenin etkili olduğu bir plazma aralığı vardır ve buna ‘’terapötik pencere’’ denilmektedir. Etken madde kontrollü ilaç salımının hedefi ilacın vücudun en uygun bölgesine terapötik doz ile salımını sağlayarak hastaya en düşük doz şeklinde verilmesini sağlamak ve ilacın farmakolojik etkisini uzun süre tutmaktır.

Kontrollü salım sistemlerinin faydaları şunlardır [60]:

- Etkin maddenin plazma düzeyinin belirlenen sürede istenilen değerde tutulabilmesi,
- Etkin maddenin yan etkilerinin ve toksisitesinin ortadan kaldırılabilmesi veya azaltılabilmesi,
- In vivo yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanmasının engellenebilmesi ve yarılanma ömrünün uzatılabilmesi,
- Sık olmayan aralarla ilaç alınması nedeniyle tedaviye uyumun artması,
- Sisteme yüklenen total etkin madde miktarının alışlagelmiş dozaj şekillerine göre daha az olması,

- Kontrollü salım sistemlerinin istenen bölge, organ, dokuya hedeflendirilebilmesidir. Bu sistemler içinde verilen etkin maddelerin tedavi etkinliği ve güvenilirliği artmaktadır.

Bütün bu yararlarına rağmen kontrollü salım sistemlerinin henüz aşılammış bazı sorunları da bulunmaktadır [60]. Bunlar;

- Kullanılan polimerlerin veya sistemin ilacın maliyetini aşırı artırması,
- Kullanılan polimerlerin kendisinin veya parçalanan ürünün toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk gösterme olasılığı,
- Sistem kullanıldıktan sonra etkin madde salımının istenilen anda durdurulamaması,
- Üretimde, saklamada, dağıtım sürecinde oluşabilecek fiziksel değişikliklerde (kılcal çatlaklar vb.) sistemin güvenilirliğinin zayıflaması,
- Her etkin maddenin bu sistemle hazırlanamaması şeklindedir.

Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri, geciktirilmiş salım sistemleri ve uzatılmış salım sistemleri olmak üzere iki grup altında toplanır. Uzatılmış salım sistemleri ise kontrollü salım sistemleri ve sürekli salım sistemleri olmak üzere iki alt başlık altında toplanabilir [60].

2.7.2.3. Kontrollü Salım Yapan Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin seçiminde, kullanım yolu, etkin maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınmaktadır. Kullanım yolu öncelikli olarak değerlendirilmektedir. Etkin maddeler değişik yollarla vücuda verilmektedirler. Etkin maddenin cinsi, dozu ve etki süresi, kullanım yolunun doğru seçiminin yapılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Oral, nazal, bukal, oküler, rektal veya vajinal yollar dışında enjeksiyon, transdermal yollar kullanılmaktadır.

İlaçların polimer ya da lipid sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır [61]. Bunlar; 1. Difüzyon kontrollü sistem: a) Rezervuar sistemi (Membran sistemler), b) Matris sistemi (Monolitik sistemler). 2. Kimyasal olarak kontrollü sistemler: a) Biyolojik olarak aşınabilir sistemler, b) Polimer yapıya etken maddelerin bağlı olduğu sistemler. 3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler: a) Şişme

kontrollü salım sistemleri, b) Ozmotik kontrollü salım sistemleri. 4. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salım gerçekleştiren sistemlerdir.

A) *Difüzyon Kontrollü Sistemler:* Gözenekli hidrojellerde, hidrojellerin gözenek büyüklüğü ilacın molekül boyutundan daha büyük olabilir [56]. Bu yüzden, difüzyon katsayısı hidrojin gözeneklerine bağlıdır. Fakat hem gözenekli hidrojeller hem de gözeneksiz hidrojeller için gözenek büyüklükleri ilacın molekül ağırlığı ile karşılaştırılabilir. Çapraz bağlı ağ yapısı içindeki polimer zincirleri sterik engel oluşturduğundan ilaç difüzyon katsayısı azalmaktadır [62, 63]. Difüzyon kontrollü sistemler en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden difüzyonu ile kontrol edilmektedir. Difüzyon kontrollü sistemler, membran ve matriks sistemler olmak üzere iki şekilde hazırlanırlar.

B) *Membran Sistemler:* Membran sistemlerde, ilaç taşıyıcı sistemin etrafı suda çözünmeyen polimer bir membranla kaplanmış olup etkin madde, membran içinde dağılmıştır. Sonra membrandan sistemi çevreleyen ortama difüze olmaktadır [64]. Rezervuar veya zar-kontrollü olarak isimlendirilen ilaç salım cihazları, ilacın ince bir polimerik zar ile çevrelenmiş bir çekirdek görünümündedir. Zardan difüzyonla ilaç salımı gerçekleşmektedir. Membran suda çözünen özellikte, gözeneksiz ya da mikro gözenekli olabilir. Çözünen membranlar önce etken madde geçişini tamamen engeller, sonra çözünerek ilacın tamamını serbest bırakmaktadır. Gözeneksiz membranlardan geçiş ise etken maddenin bu polimerde çözünebilir olmasını gerektirmektedir. Gözenekli membranlardan serbestleşme başlıca gözeneklerden gerçekleşmektedir. Membran sistemler sıfırıncı dereceden kinetiğe yani sabit salım hızına kolaylıkla ulaşabilmektedirler [65]. İlaç salımı sistemin geometrisi ile kontrol edilmektedir. Membran kalınlığı ve polimerin yapısı da ilaç salımını etkileyen diğer faktörlerden sayılabilir. Vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra rezervuar sistemler, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. İkinci kullanım transdermal (deri geçişli) sistem olarak adlandırılmaktadır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışmaktadır [64, 65].

C) *Matriks Sistemler:* Matriks sistemlerde ise etkin madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapısı içerisinde çözünmüş veya dağılmıştır. Matriks homojen

(gözeneksiz) ya da heterojen (gözenekli) olarak hazırlanabilmektedir. Kalan boş matriks sistemde etken madde salımından sonra atılmaktadır. Kaplama işleminin yapılamadığı durumlarda etkin madde parçalanabilen polimerlerle karıştırılıp matriks sistemler elde edilmektedir. Bu sistemlerde difüzyon hızı sabit olduğundan derinlerdeki molekülün matriksten çıkması çok daha uzun zaman almakta, dolayısıyla salım hızı düşmektedir.

D) Kimyasal Kontrollü Sistemler: Kimyasal kontrollü sistemler ise salım matriksi içerisinde bazı reaksiyonların meydana gelmesiyle ilacın salımı şeklinde tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonlar, enzimatik ya da hidrolitik bozunmayla polimer zincirinin yarılması veya ilaç ile polimer ağ yapısı arasında meydana gelen dönüşümlü ya da dönüşümsüz reaksiyonların meydana gelmesiyle olmaktadır [66]. Normal koşullar altında hidrojellerin yüzey ve yığın erozyonu ilaç salım hızıyla kontrol edilmektedir.

E) Biyolojik Olarak Aşınabilir Sistemler: Etkin madde polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır. Etkin madde difüzyonla salınırken polimer faz kütlesi erozyon nedeniyle azalmaktadır.

F) Polimer Yapıya Etken Maddelerin Bağlı Olduğu Sistemler: Bu sistemlerde etkin madde bir polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve aradaki bağın hidrolitik ya da enzimatik olarak kopması ile etkin madde salınmaktadır. Toksikiteyi azaltabilmek, terapötik etkinliği arttırabilmek veya etkin maddeyi belli bir organa ya da hücreye hedeflemek amacıyla kısa süreli kullanıma yönelik kontrollü salım yapan implantlarda kullanılmaktadır.

G) Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler:

Şişme Kontrollü Sistemler: Bu sistemlerde salım, polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda polimer zincirinde gevşeme sonucu gerçekleşmektedir. Hidrojellerin dinamik şişme davranışı polimerik ağın yapısı ve polimer-çözücü etkileşimleri ile kontrol edilebilmektedir. İlaç camsı polimerik ağın içine alındığı zaman su geçişi ilaç salımı ile ilişkili olarak kontrol edilmektedir.

Ozmotik Kontrollü Sistemler: Bu sistemlerde difüzyonla membrandan sistemin içine giren sıvının yarattığı ozmotik basınç etkin maddenin dışarı çıkmasını kontrol eder. Etkin madde yarı geçirgen bir membran içindedir ve genellikle derişimi, doyumluk

sınırının üstündedir. Sistemde ozmotik işlemi yürüten bir tuz da bulunabilmektedir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte ve böylece etkin madde çözünmektedir. Etkin madde, bu membrandan difüze olamayacağı için lazer ile açılmış olan delikten salıverilmektedir.

2.8. ADSORPSİYON

Adsorpsiyon, ortamda mevcut türlerden birinin konsantrasyonunun belli bir bölgede (yüzeyde) artması şeklinde ifade edilmektedir.

Konsantrasyonun artışı halinde pozitif adsorpsiyon, azalışı halinde ise negatif adsorpsiyon söz konusudur.

Adsorpsiyon olayı maddenin sınır yüzeyinde moleküller arasındaki kuvvetlerin denkleşmemiş olmasından ileri gelir. Bu yüzden adsorpsiyon sırasında maddenin sınır yüzeyinde bir birikme meydana gelir [82].

Atom, iyon veya moleküllerin bir katı yüzeyinde tutunmasına adsorpsiyon, tutunan taneciklerin yüzeyden ayrılmasına desorpsiyon, katı adsorplayıcı maddeye (adsorban), katı yüzeyinde tutunan maddeye ise adsorplanan (adsorbat) adı verilmektedir [83].

Desorpsiyon ise adsorpsiyon işleminin tersi olup, adsorbatın adsorban yüzeyinden sıvı faza geçmesi olarak tanımlanmaktadır ve adsorbanların geri kazanımı ile tekrar kullanımına olanak sağlamaktadır.

Adsorpsiyon olayı sabit sıcaklık ve basınçta kendiliğinden gerçekleştiği için, adsorpsiyon sırasındaki serbest enerji değişimi ($\Delta G < 0$) daima negatif işaretli olmaktadır. Diğer taraftan, gaz veya sıvı ortamında daha düzensiz olan tanecikler katı yüzeyinde tutunarak daha düzenli hale geldiğinden, adsorpsiyon sırasındaki entropi değişimi de negatif işaretlidir ($\Delta S < 0$). Bu durumda sabit sıcaklıkta (T) entalpi değişimi (ΔH) her zaman negatif olmaktadır.

$$\Delta H = \Delta G + T\Delta S \quad (2.12)$$

Adsorpsiyon her zaman ısı veren (ekzotermik), desorpsiyon ise ısı alan (endotermik) bir olaydır.

Adsorpsiyonun hızı ve miktarı, adsorplayıcı yüzeyinin bir fonksiyonu olup çözeltinin adsorpsiyonu; sıcaklığa, adsorplanacak maddenin doğasına ve çözeltideki derişimine bağılı olarak değışebilmektedir [84].

Sıvıların adsorpsiyonunda, adsorpsiyon katı madde ile çözünen arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır.

Çözeltiden bir katıya adsorpsiyon, belirli bir çözücüde çözünen katı sistemi için iki belirgin özelliğın birinin ya da ikisinin sonucu olarak oluşabilir. Bunlar;

- 1) Adsorpsiyon için ana sürücü güç, çözücüye göre çözünenin hidrofobik özelliğı,
- 2) Katı için çözünenin yüksek bir ilgiye sahip olmasıdır.

Bir çözeltide bulunan adsorbatın adsorban tarafından adsorplanması işlemi dört aşamada gerçekleşmektedir:

- Gaz ya da sıvı fazda bulunan adsorbat, adsorbanı kapsayan bir film tabakası sınırına doğru difuze olur.
- Film tabakasına gelen adsorbat buradaki durgun kısımdan geçerek adsorbanın gözeneklerine doğru ilerler.
- Adsorbanın gözenek boşluklarında hareket ederek adsorpsiyonun meydana geleceğı yüzeye doğru ilerler.
- En son olarak adsorbatın adsorbanın gözenek yüzeyine tutunması meydana gelir (sorpsiyon).

2.8.1. Adsorpsiyon Tipleri

Adsorplanan moleküller ile adsorplayıcı yüzey arasındaki çekim kuvvetlerinin türüne bağılı olarak üç farklı adsorpsiyon tipi bulunmaktadır.

2.8.1.1. Fiziksel Adsorpsiyon

Fiziksel adsorpsiyon, katı yüzey ile adsorplanan madde molekülleri arasındaki fiziksel çekim kuvvetleri sonucu oluşan adsorpsiyonu kapsamaktadır. Fiziksel adsorpsiyonda, adsorplanan moleküllerin adsorplayıcı yüzeyine bağlayan kuvvetler, zayıf Van der Waals kuvvetleridir. Adsorbent katının kristal örgüsü içine girmez ve çözünmez fakat yüzeyi tamamen kaplar. Çekim kuvvetleri zayıf olduğu için desorpsiyon daha kolay ve hızlıdır. Fiziksel adsorpsiyon genellikle düşük sıcaklıkta gözlenir ve buna bağılı olarak

düşük enerjili bir adsorpsiyon ile karakterize edilmektedir. Fiziksel adsorpsiyon tersinir olup, proses çok çabuktur. Sıcaklık arttıkça fiziksel adsorpsiyon genellikle azalmaktadır. Bu tür adsorpsiyonda adsorplanmış tabaka birden fazla molekül kalınlığında (çok tabaka) da olabilir. Adsorpsiyon sonucu, ekzotermik olarak yoğunlaşma enerjisinden biraz fazla ısı açığa çıkmaktadır [85].

2.8.1.2. Kimyasal Adsorpsiyon

Kimyasal adsorpsiyon, adsorplanan molekülleri ile adsorplayıcı yüzey molekülleri veya atomları arasındaki kimyasal bağdan ileri gelmektedir. Bu tür adsorpsiyonda kimyasal etkileşim söz konusu olduğu için desorpsiyon olayı güçleşmektedir. Kimyasal olarak adsorplanmış moleküller ara yüzeyde serbest olarak hareket edemezler. Bu tür adsorpsiyonda adsorplanan, adsorplayıcı üzerindeki aktif merkezlerle kuvvetli bağlar oluştururken adsorplayıcı ve adsorplanan arasındaki bağ, kimyasal tepkimelerde olduğu gibi sıcaklık artışıyla daha da kuvvetlenmektedir. Kimyasal adsorpsiyon, tersinmez ve tek tabakalı olup genellikle yüksek sıcaklık aralığında gerçekleşmektedir.

2.8.1.3. İyonik Adsorpsiyon

İyonik adsorpsiyon, adsorplanan ve adsorplayıcı arasındaki elektrostatik çekim kuvvetlerinin etkisi ile meydana gelmektedir. Burada adsorplayıcı ve adsorplanan maddenin zıt elektrik yüklerine sahip olması ve yüzeylerin birbirini çekmesi son derece önemlidir. Elektrik yükü fazla olan ve küçük çaplı iyonlar yüzeyde daha iyi adsorplanmaktadır.

Birçok durumda fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon birlikte meydana gelmektedir. Bu nedenle bir adsorpsiyon olayında fiziksel ve kimyasal adsorpsiyonu birbirinden ayırt etmek kolay değildir. Bazı maddeler düşük sıcaklıklarda fiziksel, yüksek sıcaklıklarda ise kimyasal olarak adsorplanabilmektedir [85].

2.8.2. Adsorpsiyona Etki Eden Parametreler

Adsorpsiyon prosesini etkileyen önemli parametrelerden önemlileri aşağıda özetlenmiştir [86].

A) Yüzey Alanı: Adsorpsiyon bir yüzey olayıdır. Dolayısıyla spesifik yüzey alanıyla orantılıdır. Spesifik yüzey alanı, toplam yüzey alanının adsorpsiyona uygun olan kısmı şeklinde tanımlanmaktadır. Adsorbentin tanecik boyutunun küçük, yüzey alanının geniş

ve gözenekli yapıda olması genel olarak adsorpsiyonu arttırmaktadır. Ayrıca yüzeyde bulunan fonksiyonel gruplar da adsorplayıcının adsorplama davranışını etkileyen önemli faktörlerdendir.

B) Adsorbent ile Adsorplanan Maddenin Cinsi ve Özellikleri: Adsorplayıcının gözenek büyüklüğüne en uygun büyüklükte olan molekül daha iyi adsorplanmaktadır. İyonlaşma arttıkça, adsorpsiyon azalır. Yüklü türler için adsorpsiyon minimum, nötral olanlar için ise maksimumdur.

C) Ortamın pH'ı: Adsorpsiyon olayında çözeltinin pH değeri önemli bir kontrol parametresidir. H^+ ve OH^- iyonlarının kuvvetli adsorplanmaları nedeniyle diğer iyonların adsorpsiyonu çözeltinin pH değerinden etkilenmektedir. Ortamda fazlaca hidrojen veya hidroksil iyonu bulunursa bu iyonlar adsorplanan madde iyonları ile yüzeye tutunma yarışına girerler. Asidik ve bazik bileşiklerin iyonizasyon derecesi de adsorpsiyonu etkiler.

D) Sıcaklık: Adsorpsiyon tepkimeleri genellikle ortama ısı aktaran yani ekzotermik tepkimelerdir. Bu nedenle, genellikle sıcaklık azaldıkça adsorpsiyon artmaktadır. Açığa çıkan ısının genellikle fiziksel adsorpsiyonda yoğunlaşma veya kristalizasyon ısıları mertebesinde, kimyasal adsorpsiyonda ise kimyasal reaksiyon ısıları mertebesinde olduğu bilinmektedir. Ancak reaksiyon ortamdan ısı alan yani endotermik bir reaksiyonsa, adsorpsiyon sıcaklığın artması ile artmaktadır.

E) Temas Süresinin Etkisi: Adsorban ile çözeltinin temas süresi önemlidir. Adsorban, etrafını çevreleyen sıvı filmdeki maddeyi hızla adsorplamaktadır. İlk temas anında adsorpsiyon hızı yüksektir. Süre ilerledikçe adsorpsiyon hızında azalma görülmektedir. Adsorbanın adsorplama işlemini en iyi yaptığı zaman aralığı denge süresini ortaya çıkarmaktadır.

2.9. LbL HARMAN İNCE FİMLER

Çoklu polielektrolitlerden (iki veya daha fazla) hazırlanan harman filmlerin kalınlık, kompozisyon ve pH cevaplarının LbL fimlere göre çok daha iyi bir şekilde kontrol edildiği ilk defa Schlenoff ve Caruso'nun grupları tarafından rapor edilmiştir [67, 68]. Caruso ve ekibi 2005-2008 yılında harman LbL ince filmlerin özelliklerini araştırarak

nano boyuttaki LbL filmlerin yüzeyinin hassas bir şekilde geliştirilmesinin biyosensör ve biyomedikal malzemelerden korozyon koruma kaplamalarına kadar farklı alanlar için kullanım alanı oluşturduğunu ifade etmişlerdir [69-71].

Bu çalışmalarda, LbL çok tabakalı harman film ve yüzey örtü malzemeleri, sentetik ve doğal çok bileşenli polielektrolit harman çözeltilerden hazırlanmıştır. Bu yaklaşım artan film kararlılığı, daha iyi film morfolojisi kontrolü ve geliştirilmiş biyolojik cevap için son derece kullanışlı (ekonomik ve pratik) olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda ilaç salım/taşıyım üzerine herhangi bir inceleme gerçekleştirilmeksizin olası uygulama alanı olarak önerilmiştir.

2011 yılında B.Tieke ve arkadaşları polielektrolit çok tabakalı harman filmlerin, farklı bir uygulama alanında, seçimli iyon ayırımı üzerinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada, LbL çok tabakalı harman membranların LbL membranlara göre iyon ayırımında belirgin şekilde üstün olduğu ve ideal ayırım faktörünün ($\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$) için 45'ten 197 ± 10 değerine yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmada gözlenen bu belirgin artış yukarıda bahsedilen kontrol edilebilir üstün özelliklere atfedilmiştir [72].

Frank Caruso tarafından geliştirilen LbL harman ince film yaklaşımının ilaç salım/taşıyım uygulamalarında sadece 2011 yılında çok kısıtlı sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda; P.T.Hammond ve grubu, LbL filmleriyle gerçekleştirdiği çalışmaya benzer şekilde anyonik yüklü bir protein molekülünü, ovalbumin (Ova), iki farklı katyonik polielektrolitle, poli(beta-amino ester) and poli(L-lysine) (PLL), kaplayarak hazırladıkları filmin ilaç salım özelliklerini incelemişlerdir [73]. Çalışmada 20 çift tabakaya kadar çıkılmış ve hazırlanan filmin kalınlığı 100-600 nm aralığında tespit edilmiştir. Takiben hazırlanan LbL harman tabakasından ovalbumin salımı zamana bağlı takip edilmiş, poli(beta-amino ester) esaslı ürünlerde salım çok hızlı iken PLL esaslı filmlerde geciktirilmiş salım gözlenmiştir. Harman kompozisyonu yüzde 90/10-50/50 aralığında tutularak ilaç salımının 25 saatten sonra başladığı sistemler geliştirilmiştir. Bu geniş salım süreleri LbL film morfolojisi, yük yoğunluğu ve pH değişimlerine bağlı olarak açıklanmaya çalışılmıştır.

Frank Caruso ve grubu tarafından geliştirilen, iki veya daha fazla sayıda harman polielektrolit çözeltilerinden harman LbL ince filmlerin/membranların klasik film hazırlama yöntemlerine göre film kalınlığı ve morfolojisinin çok daha hassas biçimde

kontrol edilebilmesinin yanı sıra pratik ve ekonomik bir teknikle hazırlanması da son derece önemlidir. Harman LbL ince fonksiyonel filmlerin ilaç salım/taşıma çalışmaları son derece sınırlı sayıda olup, harman çok tabakalı filmlerin hazırlanmasında kullanılan polielektrolit tiplerinin, harman karışım oranlarının ve pH/tuz ilavesi gibi kaplama koşullarının ilaç yükleme ve ilaç salım özelliklerine etkisi araştırılmamıştır.

2.10. TABAKALI KAPLAMA (LbL) YÖNTEMİYLE SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI FONKSİYONEL FİMLERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ UYGULAMALARI

2.10.1. LbL İnce Filmlerin İlaç Salım Uygulamalarında Kullanımı

MIT-USA'den P.T. Hammond ve grubu tarafından LbL ince filmlerin ilaç salımında kullanımına yönelik önemli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu grubun, geçenlerde rapor ettiği bir çalışmada LbL filmlerin elektrik akımıyla ilaç salımının aktive edilmesi sağlanmış, küçük ve hidrofobik özellikteki teröpatik ilaçların salımı incelenmiştir [74]. Diğer bir çalışmada, transdermal ilaç uygulaması için çok tabakalı ince fonksiyonel filmlerin kullanımını araştırmışlardır. Bu amaçla, hidrolitik olarak bozunabilir, protein ve oligonükleotid yüklenmiş LbL filmler kullanılmıştır [73]. Bu grup, başka bir çalışmada, model protein lizozim ve bir hidrolitik olarak parçalanabilir ve bir biyouyumlu sentetik polikasyon LbL filmler hazırlamış, power law salım profillerine 2-34 gün aralığında ulaşılmıştır. Salım sonuçları, sentetik polikasyonun bozunabilirliğine, tabaka kaplama sayısına veya polianyon olarak kullanılan polisakkarit tipine bağlı olarak açıklanmıştır [75].

Helmut Möhwald ve grubu dokuların, yaşayan hücrelerin ve enzimatik reaksiyonların uyarı duyarlı ince filmlerle çalışılmasının temel prensip ve mekanizmalarını ortaya koymuşlardır [76, 77]. H. Möhwald ve grubu en son review çalışmasında LbL filmlere yüklenen ve salınan biyoaktif moleküller için rezarvuar olarak kullanımlarını rapor etmişlerdir. Ayrıca bu review çalışmada düzlemsel ve üç boyutlu kendi kendine bir araya gelen polielektrolit filmlerle ışığa duyarlı ilaç salım çalışmaları bildirilmiştir [78].

Mansouri ve arkadaşları çalışmalarında iki ve üç boyutlu çok tabakalı filmin geçirgenliğine etkileyen parametrelerden iyonik kuvvet, tabaka sayısı ve ortam pH'nın etkilerini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlardan LbL film boyunca geçirgenliğin ilgili parametrelere önemli ölçüde bağlı olduğu tespit edilmiştir [79].

Guzman ve arkadaşları, poli(akrilik asit) (PAA) and farklı oranlarda asetillendirilmiş kitosan (CHI)'dan polielektrolit çok tabakaların bir beta-blocker, propranolol, ilaç yükleme ve salımında kullanılabilirlikleri asettilendirme yüzdesine bağlı olarak incelenmiştir. Çalışmalarda LbL tabakaların gelişim ve kalınlıkları kuartz kristal mikrobals-dissipasyon (QCM-D) ile takip edilmiştir. Çoklu tabakaların ilaç yükleme miktarı daha düşük asetillendirilmiş LbL filmlerde gözlenmiştir [80]. Bunun yanı sıra, Ibuprofen, furosemid, indometazin, dexamethazon, paklitaksel, tamoksifen, ampisilin, rifampisin, ciproflaksin, gentamisin gibi ilaç bileşikleri farklı yapıdaki polielektrolitler kullanılarak yüklenmiş ve salım hızları üzerinde gerek kaplamanın fiziksel ve kimyasal yapısı gerekse de morfolojik özelliklerinin etkileri araştırılmıştır [81].

Bu tez kapsamında literatürden farklı olarak yüzey özellikleri daha iyi kontrol edilebilen harman yapılı LbL çok tabakalı filmlerin hazırlanması, tabaka gelişimlerinin incelenmesi ve model ilaç (IBF-Na) etkileşimleri QCM-D tekniği ile belirlenmiştir. Bununla birlikte, model ilaç olarak IBF-Na'nın LbL çok tabakalı filme adsorpsiyonu ve bu filmde desorpsiyonu (salımı), LbL hazırlama koşullarına, polielektrolit türlerine, ortamın pH değerine ve zamana bağlı olarak incelenmiştir. Ayrıca, QCM-D tekniği ile hazırlanan LbL çok tabakalı filmlerin polielektrolitler arası ve polielektrolit-model ilaç etkileşimleri araştırılmıştır.

MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL MADDELER

Tez genelinde kullanılan tüm kimyasal maddelere ve özelliklerine ait detaylar Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

Poli(alilamin hidroklorit)(PAH) (Mw: 15,000 g/mol)	Sigma-Aldrich
Poli(vinilamin hidroklorit) (PVA) (Mw: 25,000 g/mol)	Sigma-Aldrich
Polietilenimin, lineer (PEI) (Mw: 25,000 g/mol)	Polysciences
Polietilenimin, dallanmış (PEI) (Mw: 800 g/mol)	Sigma-Aldrich
Kitosan (CHI)	Sigma-Aldrich
Poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (PSS) (Mw: 70,000 g/mol)	Sigma-Aldrich
Poli(vinil sülfat) potasyum tuzu (PVS) (Mw: 170,000 g/mol)	Sigma-Aldrich
Poli(akrilik asit) (PAA) (Mw: 450,000 g/mol)	Polysciences
Poli(akrilik asit) (PAA) (Mw: 5,000 g/mol)	Farper
Ibuprofen sodyum tuzu (IBF-Na) (≥ 98 %)	Fluka
Ibuprofen (IBF) (≥ 98 %)	Sigma-Aldrich
Sodyum Klorür (NaCl)	Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit (HCl) (37%)	Riedel-de-Haen
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Sigma-Aldrich

Hidrojen peroksit (34.5-36.5%)	Sigma-Aldrich
Amonyum hidroksit (26%)	Riedel-de-Haen
Asetik asit (100%)	Sigma-Aldrich
Sülfürik asit H ₂ SO ₄ (%95-97)	Riedel De Haen
İzopropanol (2-propanol)	Sigma-Aldrich
Potasyum Hidroksit (KOH)	Sigma-Aldrich
Metanol	Sigma-Aldrich
Toluen	Sigma-Aldrich
(3-Aminopropil)trimetoksi-silan	Sigma-Aldrich
Potasyum Klorür (KCl)	Sigma-Aldrich
Potasyumdihidrojenfosfat (KH ₂ PO ₄)	Sigma-Aldrich
Sodyumdihidrojenfosfat (Na ₂ HPO ₄)	Sigma-Aldrich
Azot gazı (99.9%)	Linde
Ultra saf su	Millipore

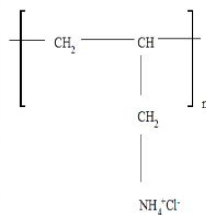
3.2. KULLANILAN POLİELEKTROLİTLERİN KİMYASAL YAPISI

Tez çalışmalarında polielektrolit çözeltileri olarak kullanılan anyonik ve katyonik polielektrolitlere aşağıda sunulmuştur.

3.2.1. Katyonik Polielektrolitler

3.2.1.1. Poli(Alilamin Hidroklorit) (PAH)

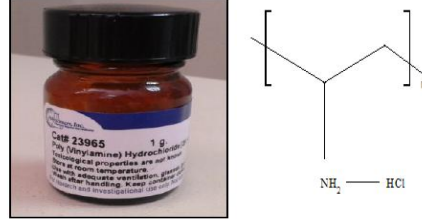
Zayıf, konvansiyonel bir polielektrolittir. Alilaminin polimerizasyonu sonucunda hazırlanan hidrofilik bir polimer olup ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı dağılımı 15,000 g/mol'dür.



Şekil 3.1: Poli(alilamin hidroklorit) (PAH) ve molekül yapısı.

3.2.1.2. Poli(Vinilamin Hidroklorit) (PVA)

Zayıf bir konvansiyonel polielektrolittir. Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı dağılımı 25,000 g/mol'dür.



Şekil 3.2: Poli(vinilamin hidroklorit) (PVA) ve molekül yapısı.

3.2.1.3. Polietilenimin (PEI)

Zayıf, konvansiyonel bir polielektrolit olup ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı dağılımı 25,000 g/mol'dür. Kolay iyonize olmaz ancak asidik koşullarda suda çözünür.



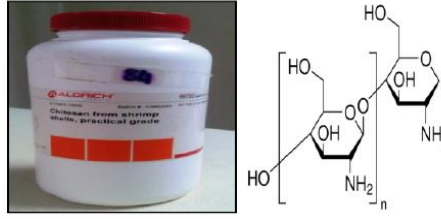
Şekil 3.3: Polietilenimin, lineer (PEI, lineer), Polietilenimin, dallanmış (PEI, dallanmış) ve molekül yapısı.

3.2.1.4. Kitosan (CHI)

Zayıf bir polielektrolittir. Doğal katyonik bir polisakkarit olan kitosan, biyobozunur, biyoyumlu yapısı, antibakteriyel özelliği ve in vivo makromoleküllere yüksek çekim gücü nedeniyle yaygın olarak kullanılan biyomalzemelerdendir [87].

Kitosanın, toksik özellikte olmaması, çevreye zarar vermeden biyolojik olarak parçalanabilir özellikte olması ve vücut içerisinde, tamamen zararsız ürünlere (amino şekeri) parçalanmasından ötürü herhangi bir yan etkisi de bulunmamaktadır [88].

Çeşitli ilaçlar, kitosan matrisi içerisine (film, mikrokapsül, kaplanmış tablet vb.) yerleştirilmektedir. Farklı şekillerde kitosan içerisine hapsedilmiş ilaçlar da bulunmaktadır. Kitosanın serbest amin grubu katyonik özellik kazandırması nedeniyle negatif yüklü ilaçlar, polimerler ve biyoaktif moleküllerle etkileşimini sağlamaktadır. Jel oluşturabilmesi, kopolimer gibi çok çeşitli formlarda bulunması ilaç salım sistemlerinde büyük avantaj sağlamaktadır. Midede tahrişi engelleyen antiasit ve antiülser aktivitelere sahip olması da ideal materyal haline getirmektedir [89].

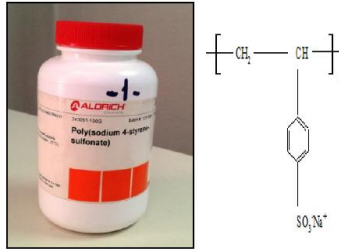


Şekil 3.4: Karides kabuklarından üretilen Kitosanın (CHI) ve molekül yapısı.

3.2.2. Anyonik Polielektrolitler

3.2.2.1. Poli(4-Stiren Sülfonik Asit) Sodyum Tuzu (PSS)

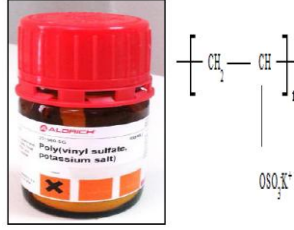
Hidrofilik, kuvvetli, konvansiyonel bir polimerdir. Su ve düşük glikollerde çözünebilir. Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı dağılımı 70,000 g/mol'dür.



Şekil 3.5: Poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (PSS) ve molekül yapısı.

3.2.2.2. Poli(Vinil Sülfat) Potasyum Tuzu (PVS)

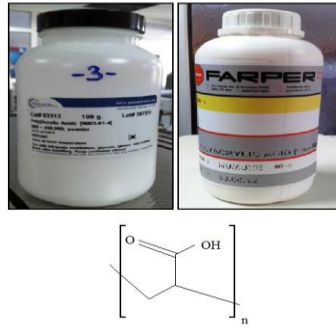
Kuvvetli, konvansiyonel bir polielektrolittir. Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı dağılımı 170,000 g/mol'dür.



Şekil 3.6: Poli(vinil sülfat) potasyum tuzu (PVS) ve molekül yapısı.

3.2.2.3. Poli(Akrilik Asit) (PAA)

İyonik olmayan bir polimerdir. Yapısında, ana zincirinde ve fonksiyonel gruplarında, artı veya eksi herhangi bir yük içermeyen ancak bu haliyle suda çözünen polimerlere iyonik olmayan polimerler denir. Zayıf, konvansiyonel bir polielektrolittir. Poli(akrilik asit) (PAA) yüksek pH değerlerinde iyonize olmaktadır.



Şekil 3.7: Poli(akrilik asit) (PAA) (Mw: 450,000-5,000) ve molekül yapısı.

3.3. İLAÇ ETKEN MADDELERİ

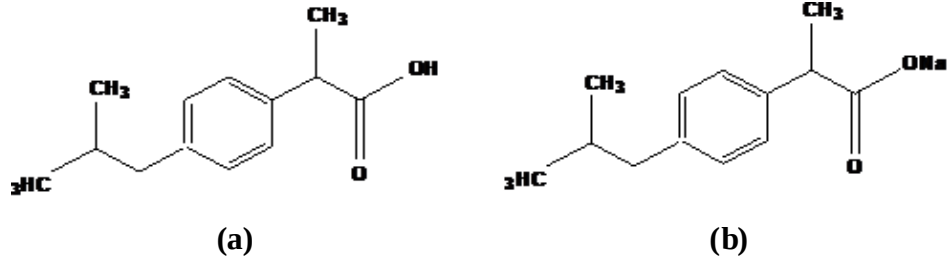
3.3.1. Ibuprofen (IBF) Ve Ibuprofen Sodyum Tuzu (IBF-Na)

Ibuprofen asidik, propiyonatlar grubundan, nonsteroid antiinflamatuvar (steroid yapıda olmayan iltihap önleyici) bir ilaçtır. IBF-Na, analjezik (ağrı giderici) ve antipiretik (ateş düşürücü) olarak kullanılmaktadır. Ibuprofen vücutta iltahap ve ağrıya neden olan hormonları azaltmak suretiyle etki göstermektedir.

Beyaz toz halinde bulunan Ibuprofen, suda çok az çözünmektedir (<1 mg/ml). Ancak metanol, etanol ve aseton gibi organik çözücülerde kolay çözünmektedir. Düşük pH (<6) değerine sahip çözeltilerde çok düşük çözünürlüğe sahipken (~0,05 mg/mL)

yüksek pH (>7) değerine sahip çözeltilerde kolaylıkla çözünmektedir (~5 mg/mL). Vücutta etkisini gösterdikten sonra böbrekler yoluyla atılır [90].

Model ilaç olarak IBF-Na çözeltisinin kullanımı suda kolayca çözünür olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.8: (a) Ibuprofen ve (b) Ibuprofen Sodyum Tuzunun molekül yapısı.

3.4. ÇOK TABAKALI FİLM OLUŞUMUNDA KULLANILAN POLİELEKTROLİT ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI

Polielektrolit çözeltileri hazırlanırken, çözeltilerin konsantrasyonu hepsinde standart olup daha önceki literatür çalışmalarından 0,01 M olarak belirlenmiştir. Polimer elektrolitlerin hazırlanmasında çözücü olarak, iletkenliği 25°C’de 18.2 mΩ olan ultra saf su kullanılmıştır. Homojen polielektrolit çözeltilerin pH ayarları, tabakalı kaplama işleminden önce 1N hidroklorik asit (HCl) ve 1N sodyum hidroksit (NaOH) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polielektrolit çözeltilerinin pH değerlerinin LbL kaplamalar üzerindeki etkisini incelemek amacıyla anyonik/kasyonik polielektrolit çözeltisinin iyonizasyon derecesine göre iki farklı pH değerinde (pH=1,8-5,5) çalışılmıştır. Polielektrolit çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan Ultra Saf Su Cihazı ve Ultrasonik Banyo fotoğrafları aşağıdaki şekillerde sunulmuştur.



Şekil 3.9: Ultra Saf Su Cihazı ve Ultrasonik Banyo.

Tez çalışmalarında 0,01 M olarak belirlenen konsantrasyonda çözündürülen katyonik ve anyonik polielektrolit çözeltilerine ilk çalışmalarda 0,3 M NaCl ilave edilmiş ve çözünmenin tamamlanmasının ardından elektrolit çözeltilerinin pH değeri seyreltik HCl ve NaOH ilaveleriyle beraber 1,8'e ayarlanmıştır. Diğer çalışmalarda ise, konsantrasyonu 0,01 M olarak belirlenen katyonik ve anyonik polielektrolit çözeltilerine tuz ilave edilmemiş ve yukarıda belirtildiği şekilde polielektrolit çözeltilerinin pH değeri istenilen değerlere ayarlanmıştır.

3.5. IBF VE IBF-Na ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI

Tez çalışmalarında 0,01 M olarak belirlenen konsantrasyonda çözündürülen IBF ve IBF-Na çözeltilerini çözünmesinin tamamlanmasının ardından ilaç çözeltilerinin pH değerleri doğrudan 6-7,5 aralığında okunmuştur.

3.6. FOSFAT TAMPON ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI

Fonksiyonel filmlerin gerek karakterizasyonu gerekse ilaç salım çalışmalarının gerçekleştirilmesi için özel UV-Suprasil Kuartz camlar temin edilmiştir. Cam destek üzerine tabakalı kaplamalar (20 tabaka) yapılmış, bu kaplanmış cam destek 24 saat model ilaç çözeltisinde ilacın tabakalar arasına adsorpsiyonu için yüklemeye bırakılmış olup 24 saat sonunda fosfat tampon çözeltisinde (PBS) salım denemeleri gerçekleştirilmiştir. PBS, Tablo 3.2'de belirtildiği şekilde hazırlanmıştır.

Tablo 3.2: Fosfat Tampon Çözeltisinin pH: 6.8'de Hazırlanması.

Kullanılan Kimyasal	Miktar (Gram)
KCl	0,40
KH ₂ PO ₄	0,40
Na ₂ HPO ₄	2,30
NaCl	16,00

Belirtilen maddeler tartılarak 2 litre ultra saf su içinde manyetik karıştırıcı yardımı ile çözülmüş ve denemelerde kullanılmak üzere stok hazırlanmıştır. Fosfat Tampon

Çözeltilerinin pH ayarları, 1 N Hidroklorik Asit (HCl) ve 1 N Sodyum Hidroksit (NaOH) damla damla ilave edilerek pH=2/6,8/11 olarak ayarlanmış ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

Tez çalışmalarında örnekleri tartmak için Kern ABT 220-5 DM marka analitik terazi kullanılmıştır. Ölçüm aralığı 1 mg ile 220 g arasındadır. Doğruluk hassasiyeti ise 0,1 mg ile 0,01 mg arasındadır. pH değerlerinin ayarlanması sırasında ise HANNA Instruments HI 255 Combined Meter pH/mV & EC/TDS/NaCl marka pH metre kullanılmıştır.



Şekil 3.10: Kern ABT 220-5 DM marka analitik teraziye ve IKA® C-MAG HS 7 marka ısıtıcı manyetik karıştırıcıya ait fotoğraf.

pH değerlerinin ayarlanması sırasında ise HANNA Instruments HI 255 Combined Meter pH/mV & EC/TDS/NaCl marka pH metre kullanılmıştır.



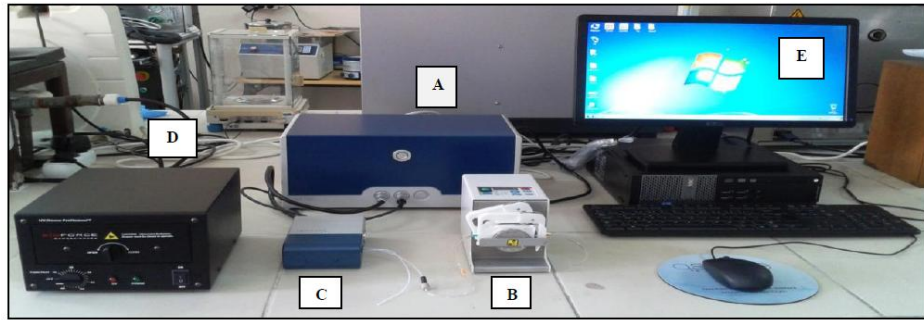
Şekil 3.11: HANNA Instruments HI 255 Combined Meter pH/mV & EC/TDS/NaCl marka pH metreye ait fotoğraf.

Optimize LbL kaplama şartlarını belirlemek amacıyla aşağıdaki parametreler incelenmiştir [22]:

- Polielektrolit çözeltilerinin konsantrasyonunun etkisi,
- Polielektrolit çözeltilerinin pH değerinin etkisi,
- Polielektrolit çözeltileri içerisinde tuz varlığının etkisi,
- Farklı polielektrolit türlerinin etkisi,
- Polielektrolitlerin saf veya harman olarak kullanılması,
- Polielektrolit çözeltilerinin geçirilme süresinin etkisi,
- Polielektrolit çözeltilerinin geçirildiği akış hızının (debinin) etkisi,
- Oluşturulan tabaka sayısının etkisi.

3.7. KUARTZ KRİSTAL MİKROBALANS-DİSSİPASYON (QCM-D) ANALİZLERİ

Saf ve harman polielektrolitlerden hazırlanan fonksiyonel LbL filmlerin destek üzerinde çok tabakalı hazırlanması sırasında adsorplanan polielektrolit film ağırlığının, filmin kalınlığının, adsorplanan ilaç miktarının ve ilaç salım özelliklerinin daldırma sayısına (n), daldırma çözeltisinin pH değerine, kullanılan polielektrolitin türü ve yük yoğunluğuna bağlı olarak kantitatif olarak hesaplanabilmesi için Q-sense firmasından alınan QCM-D E1 sistemi kullanılmıştır.



Şekil 3.12: Q-Sense E1 QCM-D sistemi.

A: Elektronik Ünite

B: Peristaltik Pompa

C: Hücre Platformu (İç kısmında kuartz kristal sensör bulunmaktadır.)

D: UV-Ozon Ünitesi

E: Q-Soft 401 Yazılım Programı

QCM-D ölçümleri için son derece önemli bir role sahip olan sensörler, her deneme öncesi hem temizlik hem de yüzeyinin aktive edilmesi amacıyla sırasıyla önce kimyasal ortamda ardından da UV/Ozon ortamında bekletilerek işlem görmektedir. Kuartz kristal sensörlerin kimyasal işlemi için sensörler hacimce 5/1/1 oranında ultra saf su/%25'lik amonyak çözeltisi/%35'lik hidrojen peroksit çözeltisi karışımında 75°C'de 10 dakika bekletilip sonrasında bol miktarda Milli Q Ultra Saf Su ile iyice yıkanmaktadır. Takiben sensörler azot gazı akımında iyice kurutulmaktadır. Son olarak, QCM-D ölçümüne başlanmadan önce kuartz kristal sensör 10 dakika boyunca UV/Ozon sisteminde bekletilerek yüzeyi hidrofilize edilip ve sensörün yüzeyindeki tüm organik maddeler uzaklaştırılarak kullanıma hazır hale getirilmektedir. İlgili olaylara ait görseller sırasıyla Şekil 3.13'de sunulmuştur.



Şekil 3.13: Kuartz sensörün kimyasal işlemle ardından UV-Ozon işlemiyle temizlenmesine ait gösterim.

3.8. ÇOK TABAKALI SAF VE HARMAN YAPILI LbL FİLMLERİN HAZIRLANMASI

Her QCM-D analizi öncesinde, kullanılacak olan kuartz kristal sensör kimyasal ve UV/ozon işleminin ardından tek hücre içine yerleştirilmiş ve elektronik üniteye gerekli bağlantıları yapılmıştır. Takiben Milli Q Ultra Saf Su ile baseline işleminin ardından belirli konsantrasyonda ve pH değerinde hazırlanmış olan pozitif ve negatif yüklü polielektrolit çözeltileri belirli bir debide kristal sensör üzerinden devamlı olarak geçirilmiştir. Tüm denemeler 24 °C'de gerçekleştirilmiş ve istenen tabaka sayısına ulaşıncaya kadar devam edilmiştir. LbL kendi kendine bir araya gelen saf ve harman yapıları filmlerin hazırlanmasında, polielektrolit çözeltileri sırasıyla 10 dakika boyunca kuartz kristal sensör üzerinden geçirilmiştir. Zıt yüklü polielektrolit çözeltilerinin yüzeyden geçirilmesi arasında 5 dakika boyunca Milli Q Ultra Saf Su ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sürelerin tercih edilmesindeki en temel kriter, kuartz kristal sensör üzerindeki frekans değişimlerinin kararlı hale gelmesi için yeterli görülmesidir.

Yıkama işlemi yüzeye sıkı biçimde bağlanmayan polielektrolitin uzaklaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Polielektrolit çözeltilerinin farklı debilerde sensör yüzeyinden geçirilmesi sırasında yüzeyde meydana gelen değişimler frekans ve dissipasyon değişimi olarak Q-Soft 401 adlı programda hesaplanarak takip edilmiştir.

LbL kendi kendine bir araya gelen (self-assembled) filmler tek bir katyonik ve anyonik polielektrolit çözeltisinden hazırlanıyor ise saf, iki veya daha fazla polielektrolit çözeltisinin karıştırılmasıyla hazırlanıyorsa harman olarak adlandırılır. Harman polielektrolit çözeltileri hacmen 75/25, 50/50 ve 25/75 olacak şekilde belirlenmiştir. 10 tabakalı saf bir LbL film (PAH/PSS)₁₀ şeklinde gösterilirken, hacmen %50 PSS ve %50 PVS içeren polielektrolit çözeltisinden hazırlanan harman yapılı LbL film (PAH/PSS50PVS50)₁₀ şeklinde kısaltılarak gösterilmiştir.

3.9. HİDROFİLİZE CAM ÜZERİNDE LbL FONKSİYONEL FİLMLERİN HAZIRLANMASI

LbL kendi kendine bir araya gelen saf ve harman yapılı filmlerin hazırlanmasında, kuartz destek (Suprasil, Hellma GmbH, Müllheim/Baden, Germany) bir seri kimyasal işlemin ardından daha önce 0,01 M konsantrasyonda hazırlanan pozitif ve negatif yüklü polielektrolit çözeltilerine sırasıyla 10 dakika boyunca daldırılmıştır. Zıt yüklü polielektrolit çözeltilerinin yüzeyden geçirilmesi arasında 5 dakika boyunca Milli Q Ultra Saf Su ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Tüm denemeler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve 20 tabaka tamamlanıncaya kadar devam edilmiştir. Yıkama işlemi yüzeye sıkı biçimde bağlanmayan polielektrolitin uzaklaştırılması amacıyla yapılmıştır.

UV-vis analizlerinde özel olarak temin edilen kuartz cam destekler, bir seri kimyasal işlemle modifiye edilerek yüzeyi LbL kaplamaya uygun hale getirilmiştir. Bu amaçla, cam yüzeyinin modifikasyonu için aşağıdaki işlemler sırasıyla gerçekleştirilmiştir.

- Camlar ilk olarak hacimce 70:30 oranında (100 mL) hazırlanan H₂SO₄-H₂O₂ ("Pirana çözeltisi") karışım çözeltisinde 1 saat bekletilmiş,

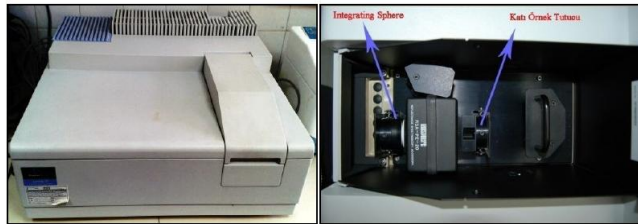
- 50 mL izopropanolde 2,5000 g KOH içeren çözelti (%5'lik) hazırlanarak, camlar bu çözeltinin içerisinde, ultrasound cihazında 50°C'de 1 saat boyunca bekletilmiş,
- Camlar metanol ile yarım saat boyunca yıkanmış,
- Hacimce 1:1 oranında metanol-toluen karışımı hazırlanmış ve camlar bu karışım çözeltisinde yarım saat boyunca bekletilmiş,
- Camlar sadece toluen ile yarım saat yıkanmış,
- Toluen'deki 3-Aminopropilmetil-dietoksisilan çözeltisinde camlar 24 saat daldırılarak bekletilmiş,
- Camlar toluen ve toluen-metanol karışımında yarım saat boyunca yıkanmış ve
- Son olarak, camlar metanol içerisinde yarım saat bekletildikten sonra, Milli Q Ultra Saf Su ile yıkanmış ve azot gazı ile kurutulmuştur.



Şekil 3.14: Bandelin Sonorex marka ultrasound cihazına ait fotoğraf.

3.10. UV-vis ABSORPSİYON SPEKTROSKOPİSİ ANALİZLERİ

Tez çalışmalarında, hazır destek üzerine farklı katyonik ve anyonik çözeltiler kullanılarak kaplamalar yapılmış ve oluşan çok tabakanın takibi için UV-vis analizleri gerçekleştirilmiştir. UV-vis analizleri “integrating sphere” ünitesi içeren Perkin-Elmer Spektrum One marka cihazda gerçekleştirilmiş ve cihaza ait gösterimler Şekil 3.15’de gösterilmiştir.



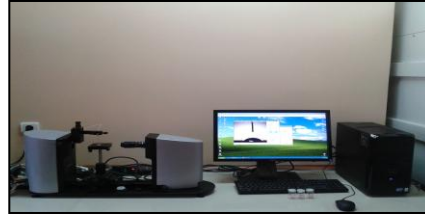
Şekil 3.15: Perkin Elmer Spektrum One marka UV-vis spektrofotometresi ve “integrating sphere” parçası.

Bu çalışmalarda, tabaka gelişimini takip edebilmek amacıyla anyonik polielektrolit olarak PSS kullanımı özellikle tercih edilmiş ve PSS'e ait 226 nm'deki pik takip edilmiştir.

Ultraviyole ve görünür ışık (UV-vis) absorpsiyon spektroskopisi, bir ışın demetinin bir örnekten geçtikten veya bir örnek yüzeyinden yansıtıldıktan sonraki absorpsiyon/transmisyon değerlerinin ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Işık şiddetinin azalması, absorpsiyonun arttığını göstermektedir. UV-vis spektroskopisi genellikle çözeltideki moleküller veya inorganik iyon komplekslerin ölçümünde kullanılmaktadır. Ancak katıdan ölçüm yapılmasını sağlayan ekipmanlarla (integrating sphere) birlikte de kullanılabilir. Işık kaynağı olarak döteryum ve tungsten lamba içermektedirler [91].

3.11. YÜZEY TEMAS AÇISI ANALİZLERİ

Cam destek üzerine hazırlanan filmlerin yüzey özelliklerinin ve ıslatılabilirliklerinin incelenmesi amacıyla temas açısı analizleri KSV Attension THETA marka optik temas açısı ve yüzey gerilimi ölçüm cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Cihaza ait bir fotoğraf Şekil 3.16'da gösterilmiştir.



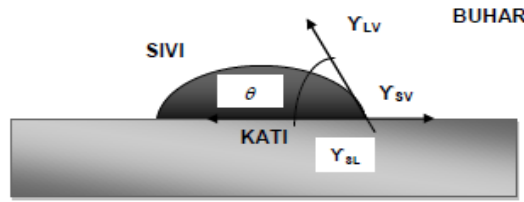
Şekil 3.16: KSV Attension THETA marka optik temas açısı ve yüzey gerilimi ölçüm cihazı.

Yüzey temas açısı (θ), oda sıcaklığında katı yüzeye damlatılan sıvının tanjantının statik olarak tespiti ile belirlenmektedir. Ölçümlerde pendant drop tekniği kullanılarak 5 mikrolitre Milli Q Ultra Saf Su vasıtasıyla örnek üzerinde en az 3 noktadan ölçüm alınarak analizler gerçekleştirilmiştir.

Az miktarda bir su damlası bir yüzeye yerleştirildiğinde şekli sıvı hacmi ve sıvı-yüzey arasındaki temas açısı tarafından belirlenen bir damla oluşturmaktadır. Denge temas açısı ile sistemin enerjisi bir lokal minimuma ulaşmaktadır. Eğer damla hacmi μl ya da daha az düzeyde ise yerçekiminden kaynaklanan etkiler küçüktür ve damla şekli küreye çok yakındır. Denge temas açısı yüzey şartlarına bağlıdır. Eğer sistem idealse ve dengeye gelmişse (düzlemsel, sert ve homojen) denge temas açısı katı, sıvı ve buhar tarafından oluşturulan üçlü-faz temas çizgisindeki yüzeyler arası gerilim kuvvet dengesinden belirlenen ve Young eşitliğiyle (Eşitlik 3.1) verilen Young açısına eşittir [92].

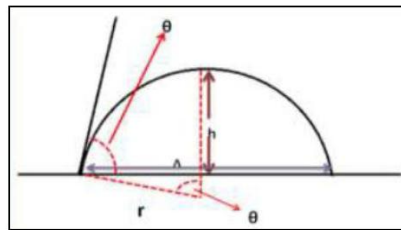
$$\gamma_{LV} \cos \theta_0 = \gamma_{SV} - \gamma_{SL} \quad (3.1)$$

Burada; θ_0 , Young temas açısı, γ_{SL} , γ_{SV} ve γ_{LV} sırasıyla, katı-sıvı, katı-buhar (hava) ve sıvı-buhar ara yüzeylerindeki yüzey gerilimleridir.



Şekil 3.17: İdeal yüzey üzerindeki damla [92].

Moleküllerdeki denkleşmemiş kuvvetlerin etkilerinden dolayı katı yüzeylerde serbest bir enerji meydana gelir. Katı yüzeyindeki bu serbest yüzey enerjisi her noktada aynı değildir. Sıvılarda yüzeyle sıvının içi arasında dinamik bir denge olduğundan, her noktada serbest yüzey enerjisi aynı değerdedir [93].

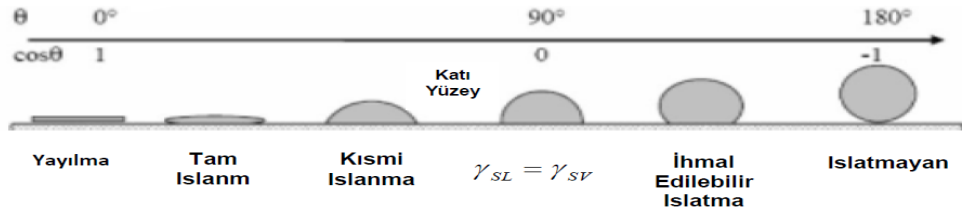


$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{2h}{\Delta} \right)$$

Şekil 3.18: Yüzey temas açısının hesaplanmasına ait şematik gösterim.

Bu analizde katı bir yüzeye sıvı damlatıldığında, su damlasının şekli damlatılan katı malzemenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre şekil almakta olup, yüksek enerjili

yüzeylerde su yüzeyde düzgün olarak dağılarak ince bir film oluşturur. Bu durumda temas açısı sıfırdır ve yüzey tamamen ıslanır. Temas açısı 90° den küçük bir yüzey ıslanan veya hidrofilik karakterdedir. Buna karşın, düşük enerjili yüzeylerde su damlaları termodinamik olarak kararlı hali seçerek küresel şekillerini korumaya çalışırlar. Bu tür malzemelerde temas açısı 90° üzerinde olup, yüzey ıslanmayan ya da hidrofobik (su sevmeyen) karakterdedir. Hidrofobik materyaller “su itici” olarak nitelendirilmektedir [94].



Şekil 3.19: Katı yüzey üzerinde ıslatma şartları [92].

3.12. FE-SEM (ALAN EMİSYON TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOPİSİ) ANALİZLERİ

Hazırlanan filmlerin morfolojik yapısının incelenmesi amacıyla FE-SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda Philips FEI Quanta FEG 450 marka FE-SEM (Field-Emission Scanning Electron Microscopy) cihazı kullanılarak farklı büyütme oranlarında yüzeyden görüntüler alınmıştır. QCM-D cihazında kullanılan sensörün kırılkan olması nedeniyle FE-SEM analizleri aynı koşullarda cam üzerine kaplanan çok tabakalı filmlerden görüntü alınması suretiyle gerçekleştirilmiştir. Analiz öncesi numuneler altın ile kaplanmıştır.



(a)



(b)

Şekil 3.20: (a) FE-SEM cihazı için altın kaplama ünitesi ve (b) Philips FEI Quanta FEG 450 marka FE-SEM (Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskopisi) cihazı.

3.13. ÇOK TABAKALI SAF VE HARMAN MEMBRANLARDA UV-vis YÖNTEMİ İLE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON ÇALIŞMALARI

Tabakalı kaplama yöntemine göre yüzeyi hidrofilize edilmiş cam destek sırasıyla önce on dakika katyonik çözeltisine daldırılıp, bağlanmayan yapıların uzaklaştırılması amacıyla beş dakika ultra saf su çözeltisine daldırılmış ardından on dakika anyonik polielektrolit çözeltisine ve son olarak da aynı amaçla ultra saf suya daldırılarak bir çift tabaka oluşturulmuştur. Bu işlemler yirmi kere tekrarlanarak yirmi çift tabaka oluşturulmuştur. Hazırlanan çoklu tabaka ilaç yüklenmesi amacıyla ilaç içeren fosfat tampon çözeltisinde (PBS) yirmi dört saat bekletilmiştir. Bu süre QCM-D verilerinden ve literatür taramalarından elde edilerek belirlenmiştir. Yirmi dört saat tamamlanınca destek malzemesi salım amacıyla tabakanın bozulmayacağı en uygun pH değerine sahip ve en iyi salım yapabilecek fosfat tampon çözeltisine daldırılmıştır. İlk beş dakika ve bir saat boyunca onar dakikalık süreyle salım değerleri UV-vis cihazında verilen absorbansa karşılık gelen konsantrasyondan okunmuştur. Burada absorbanstan konsantrasyona geçiş ilaç çözeltisi için belirli oranda yapılan seyreltmelerle çizilen kalibrasyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

3.14. MODEL İLACIN ÇOK TABAKALI FİMLERDEN KONTROLLÜ SALIMINA YÖNELİK ÖNCÜ ÇALIŞMALARIN GERÇEKLEŞTİRİLMESİ

Tez çalışmalarında QCM-D analizi ile model ilacın desorpsiyonu hesaplanırsa bile farklı ortamlarda ve kontrollü ilaç salım denemelerinin özel cam üzerine kaplanacak ilaç yüklenmiş fonksiyonel çok tabakalı filmlerden gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda kontrollü salım çalışmalarının şu şekilde gerçekleştirilmesi düşünülmüştür. Bu kapsamda, öncelikle özel cam üzerine kaplanan fonksiyonel filme ilaç yüklemesinin ardından bu film birkaç defa ultra saf su ile yıkanmış ve ardından fosfat tampon çözeltisi (PBS)'ne daldırılmıştır. Daha sonra belli zaman aralıklarında alınan örneklerden salınan ilaç miktarı aşağıdaki formül kullanılarak zamana bağlı olarak tayin edilmiştir. Bu sebeple model ilacın karakteristik bantlardaki molar ekstinksiyon katsayıları kullanılarak denklem yardımıyla zamana bağlı olarak hesaplanmıştır. Bu noktada, salım değerlerini konsantrasyon veya yüzde cinsinden ifade edebilmemiz için ilacın kalibrasyon grafiğini hazırlamak gerekmektedir. IBF için hazırlanan kalibrasyon eğrisi Şekil 3.21'de verilmiştir. Takiben bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak moleküler

genişleme katsayısı (molar extinction coefficient) parametresi hesaplanmıştır. Son olarak;

$$C = \frac{A}{\epsilon * l} \quad (3.2)$$

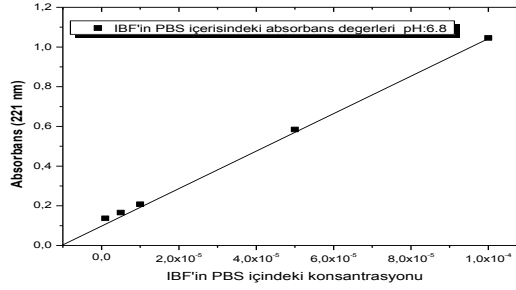
Bu denklemde;

C: Konsantrasyon (mol/L),

A: Absorbans,

E: Moleküler genişleme katsayısı (mol/cm),

l: Işının takip ettiği yolun mesafesi (cm)'dir.

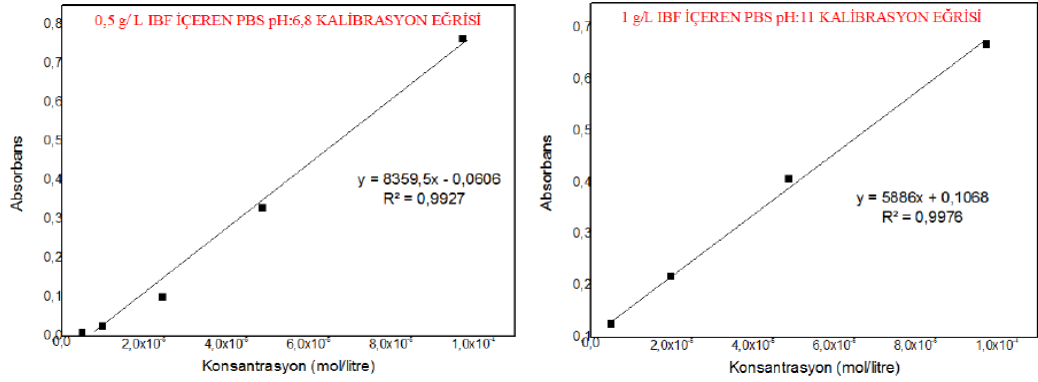


Şekil 3.21: IBF'in PBS içerisindeki kalibrasyon eğrisi.

3.15. IBUPROFEN MODEL İLACININ FOSFAT TAMPON ÇÖZELTİSİ İLE FARKLI pH DEĞERLERİNDE KALİBRASYON EĞRİSİNİN HAZIRLANMASI

Yapılan literatür araştırması sonucu gerekli miktarlar belirlenmiş olup 0,5 g/L Ibuprofen model ilaç içeren fosfat tampon çözeltisi pH:6,8'de hazırlanmıştır. 0,5 g/L Ibuprofen ve aşağıdaki Tablo 3.2'de verilen kimyasallar belirtilen miktarlarda tartılarak 2 litre ultra saf su içinde manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak çözülmüş ve ardından pH ayarı için 1 N Hidroklorik Asit (HCl) ve 1 N Sodyum Hidroksit (NaOH) damla damla ilave edilerek çözeltinin pH değeri 6,8 olarak ayarlanmıştır. Ardından hazırlanan çözeltiden 1 mL alınarak 10 mL'lik balon jodede 10 katına seyreltilmiştir. Bu şekilde sırasıyla 10-1000 kat aralığında fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile seyreltilerek çözeltiler hazırlanmış ve UV-vis cihazında absorbans değerleri ölçülmüştür. 10-1000 kat aralığında seyreltilerek hazırlanmış çözeltilerin konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır. Takiben UV-vis verilerinden bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri arasında doğrusal olacak şekilde ve en yüksek korelasyon değerine sahip seyreltme değerleri seçilerek kalibrasyon eğrileri hazırlanmıştır. Aynı işlem Ibuprofen içeren

fosfat tampon çözeltisi için pH=11’de de benzer şekilde denenmiş ve kalibrasyon eğrisi Şekil 3.22’de sunulmuştur.



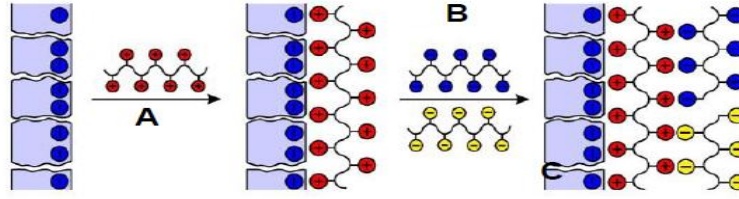
Şekil 3.22: IBF’in PBS pH:6,8 ve pH: 11 içerisindeki kalibrasyon eğrisi.

IBF’in pH:6.8 ve pH:11’deki PBS çözeltilerinde çözünürlüğü olduğu için kalibrasyon eğrileri rahatlıkla hazırlanırken IBF’in asidik koşullarda PBS içerisinde pH=2 asidik değerinde son derece sınırlı çözünürlüğü olması sebebiyle kalibrasyon eğrisi hazırlanamamıştır.

BULGULAR

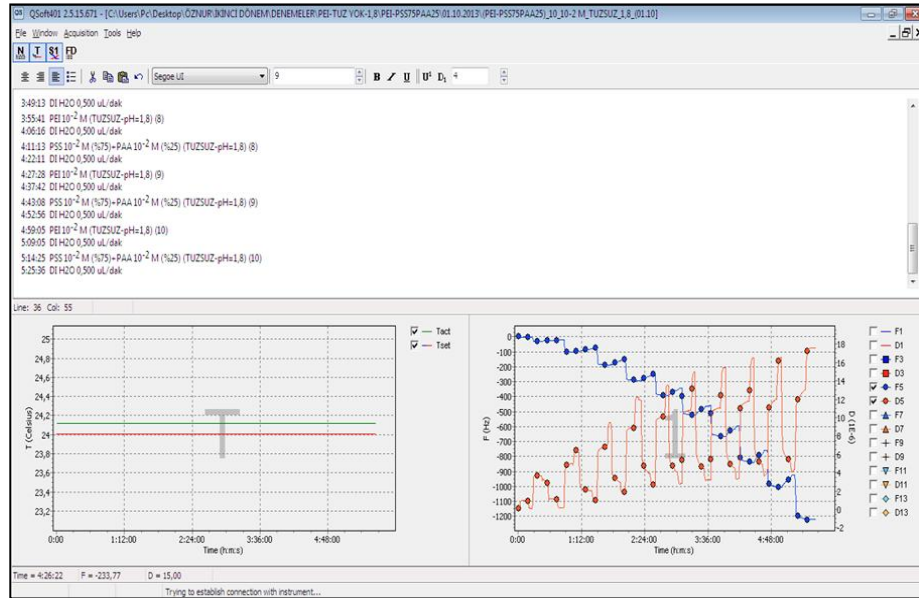
4.1. QCM-D TEKNİĞİ İLE TABAKA GELİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

LbL çok tabakalı harman yapılı film Bölüm 3.8’de anlatıldığı şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan harman yapılı filme ait bir gösterim Şekil 4.1’de sunulmuştur.



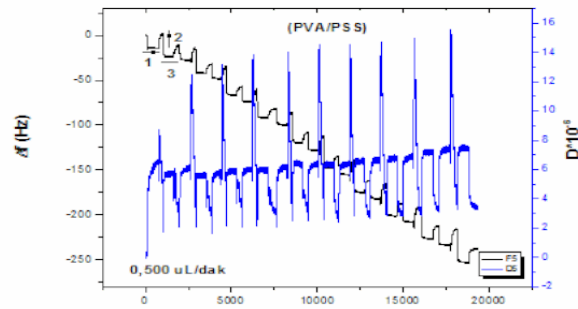
Şekil 4.1: LbL kendi kendine bir araya gelen harman yapılı polielektrolitlerin idealize şematik gösterimi.

QCM-D cihazında bir deneme gerçekleştirilirken alınan görüntü Şekil 4.2’de sunulmuştur.



Şekil 4.2: QCM-D cihazında on tabaka oluşumuna ait bir deneme gerçekleştirilirken Q-Soft 401 programından alınan frekans ve dissipasyon değişimleri.

Öncelikle LbL film çalışmalarında QCM-D'yi daha iyi açıklayabilmek için herhangi bir QCM-D grafiği üzerinde meydana gelen değişimleri belirtmekte yarar bulunmaktadır. Buna göre, Şekil 4.3'de 10 tabakalı PVA/PSS filmine ait QCM-D grafiği örnek olarak gösterilmiştir. Başlangıçta Milli-Q Ultra Saf Su kullanılarak baseline alınmasının ardından "1" pozisyonunda PVA sensör üzerine gönderilmiştir. PVA'nın kuartz sensör üzerine gönderilmesinin ardından frekansta bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş yaklaşık 60 saniye sonra adsorpsiyonun tamamlandığına işaret eden bir platoya ulaşmıştır. PVA adsorpsiyonunun tamamlanmasının ardından "2" pozisyonunda Milli-Q Ultra Saf Su sistemden geçirilerek yüzeye zayıf biçimde tutunmuş olan polielektrolit zincirleri uzaklaştırılmıştır. Bu yıkama adımı, zayıf bağlanmış veya bağlanmamış polielektrolit zincirlerinin yüzeyden desorpsiyonu nedeniyle frekans değerinde bir artışa neden olmuştur. Bu adsorpsiyon ve yıkama basamakları "3" ile gösterilen pozisyonda negatif yüklü elektrolit olan PSS için gösterilmiştir. Tüm bu işlemlere 10 tabaka katyonik ve anyonik polielektrolit tamamlanıncaya kadar devam edilmiştir. Şekil 4.3'den 2 çift tabaka oluşumunun ardından homojen film gelişimini gösteren kaplama sayısına bağlı olarak frekansın lineer olarak değiştiği saptanmıştır. Bu sensörün altındaki altın tabakasının etkisi olarak değerlendirilmektedir. Benzer bir ara yüzey etkisi daha önce Caruso tarafından rapor edilmiştir [95].



Şekil 4.3: QCM-D cihazından elde edilen (PVA/PSS)₁₀ filmine ait frekans değişimi-süre grafiği.

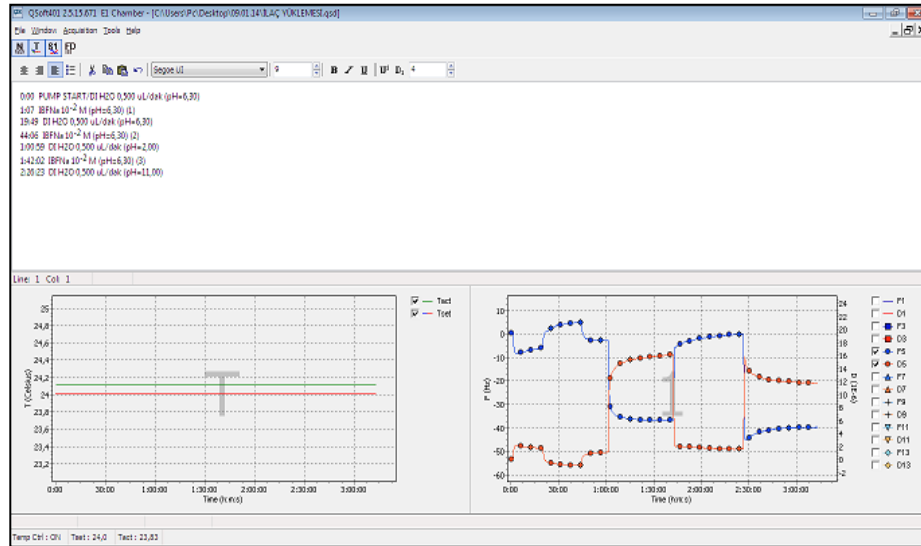
Diğer taraftan, dissipasyon değişimi adsorplanan malzemenin özellikleriyle ilgilidir. Yumuşak veya zayıfça bağlanmış tabakaların dissipasyon faktörü yüksekken, daha sert tabakaların dissipasyon değerleri düşük kalmaktadır. Şekil 4.3'den görüleceği üzere, LbL filmin PVA veya PSS ile teması halinde dissipasyonda görülen değişim bu filmin Milli-Q Ultra Saf Su ile temasından daha geniştir. Bu durum; polielektrolit çözeltisinin

viskozitesine, yoğunluğuna ve zayıf biçimde bağlanmış olan polielektrolit zincirlerinin yüzeyden ayrılmasına bağlı olarak açıklanabilmektedir. Tek bir çift tabaka adsorpsiyonu durumunda dissipasyondaki değişimi son derece küçük olmakla birlikte, (PVA/PSS)₁₀ için gözlenen toplam dissipasyon (ΔD) değeri 3×10^{-6} olarak gözlenmiştir ki bu durum da yapının sert olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir [96-98].

4.2. ÇOK TABAKALI SAF VE HARMAN LBL FİLMLERDE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON ÇALIŞMALARI

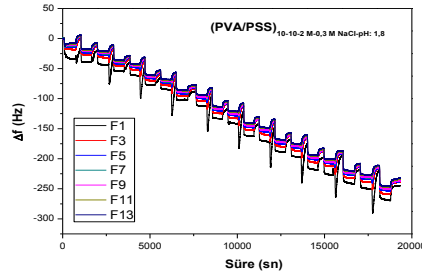
QCM-D cihazı ile ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmalarına yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, hazırlanan saf ve harman yapıları kendi kendine bir araya gelen LbL filmler üzerinden belirli konsantrasyonda ve pH değerinde ilaç çözeltisi geçirilmiş ve frekans dolayısıyla da adsorplanan ve desorplanan ilaç miktar değişimleri tespit edilmiştir.

İlacın çok tabakalı filminden desorpsiyonunun incelenmesi için film üzerinden her bir frekans değişimi dengeye ulaşıncaya kadar geçirilen IBF-Na çözeltisinden sonra frekans değişimi dengeye ulaşıncaya kadar sırasıyla Milli Q Ultra Saf Su, pH= 2 olan su ve pH= 11 olan su geçirilerek yüzeyden desorbe olan ilaç miktarı belirlenmiştir.



Şekil 4.4: QCM-D cihazında oluşturulmuş bir filme ait ilaç yükleme ve ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyonuna yönelik Q-Soft 401 programından alınan frekans ve dissipasyon değişimleri.

Yüksek gürültü yapan 1. ve 3. harmonik değişimler dışında daha yüksek harmonikler birbirleri ile örtüşmektedir. Bu sebeple, bundan sonraki bölümde gösterilen tüm QCM-D sonuçları normalize edilmiş olup 5. harmonik frekansın süreye bağlı dissipasyon ve frekans değişimlerini göstermektedir. Normalizasyon *Sauerbrey denkleminde* gösterildiği şekilde frekans değişimlerinin harmonik sayısına bölünmesi ile edilmiştir. Şekil 4.5’de farklı harmonik değerlerde frekans değişimlerinin (Δf) süreye bağlı olarak gösterimi sunulmuştur.

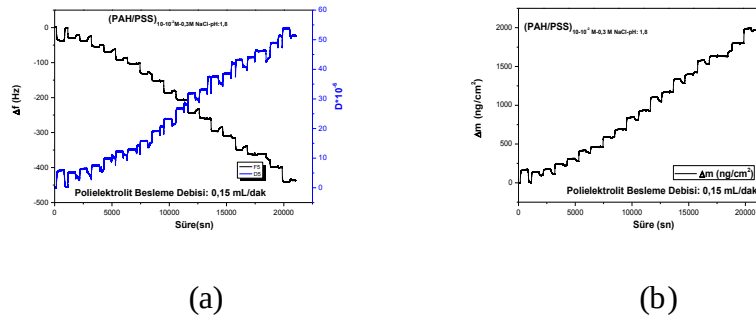


Şekil 4.5: Farklı harmonik değerlerde gerçekleştirilen QCM-D denemesinde Δf değerlerinin süreye bağlı olarak değişimi.

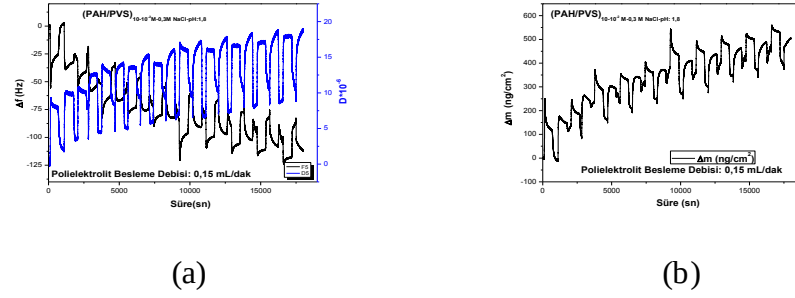
4.3. QCM-D TEKNİĞİ İLE ÇOK TABAKALI FONKSİYONEL FİLM OLUŞTURMA ÇALIŞMALARI

4.3.1. PAH Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri

Polielektrolit çifti olarak zayıf katyonik bir polielektrolit olan PAH ve kuvvetli negatif yüklü polielektrolitler olarak PSS, PVS ve bunların üç farklı harmandaki (75/25, 50/50, 25/75) karışımları kullanılmıştır. Saf ve harman yapılı LbL filmlerin süreye bağlı frekans, dissipasyon ve kütle değişimleri Şekil 4.6-4.10’da gösterilmiştir.

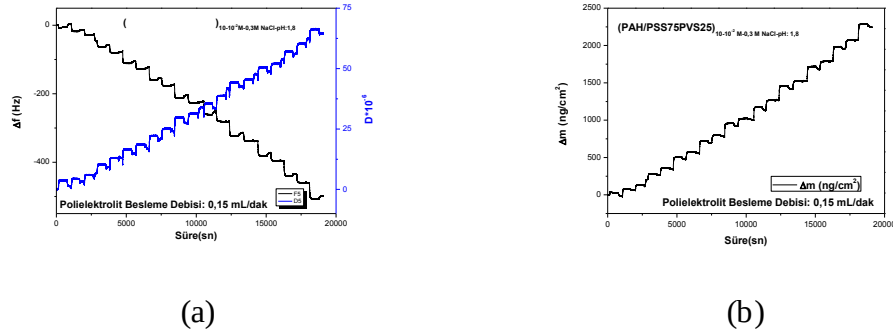


Şekil 4.6: 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

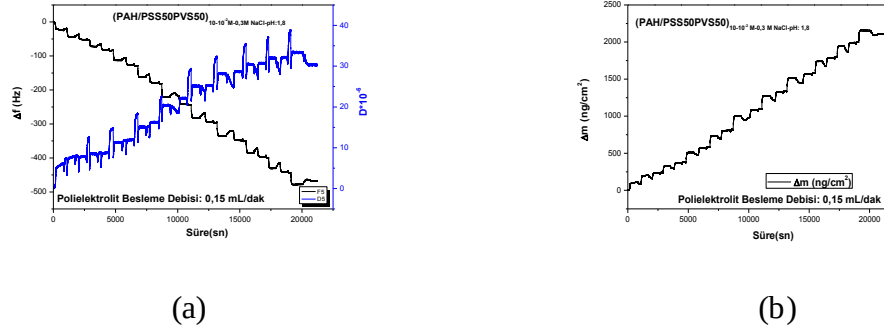


Şekil 4.7: 10 tabakalı LbL PAH/PVS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

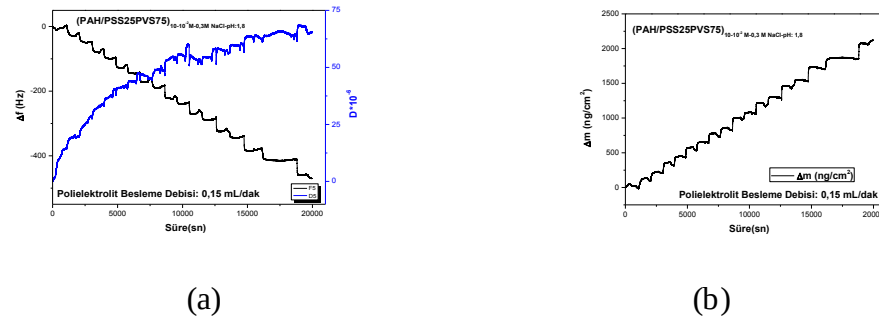
Şekil 4.6’da PAH/PSS’ten hazırlanan on tabakalı filmin, $(PAH/PSS)_{10}$, Δf değeri -441,7 Hz iken PVS esaslı on tabakalı analog filmin, $(PAH/PVS)_{10}$, Δf değeri -110,3 Hz’dir. Bu durum PAH çözeltisinin karşısında PSS elektrolitinin yer aldığı denemelerde meydana gelen frekans değişimi dolayısıyla kütle adsorpsiyon değişiminin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Yine bu saf on tabakalı $(PAH/PSS)_{10}$ ve $(PAH/PVS)_{10}$ filmlerinin kütle değişimleri Şekil 4.6 ve 4,7’de sunulmuştur. Buna göre PAH-PSS’ten kuartz kristal sensör üzerine adsorplanan miktar 1.563,5 ng iken PVS’ten hazırlanan kompleksin 290,5 ng olarak sensör üzerinde adsorplandığı tespit edilmiştir. PSS kullanıldığında daha yüksek miktarda adsorplanan ürünün pH 1,8’de PSS’in tamamen iyonize olmasından dolayı yüzeyde daha fazla miktarda tutunmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca, PVS’in PSS’e göre yüksek olan yük yoğunluğu nedeniyle pH 1,8’de PAH’ın iyonize yüklerinin karşılanmasında daha az miktarda adsorpsiyonun yeterli olması da, elde edilen sonucu açıklamaktadır.



Şekil 4.8: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PVS25 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



Şekil 4.9: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PVS50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

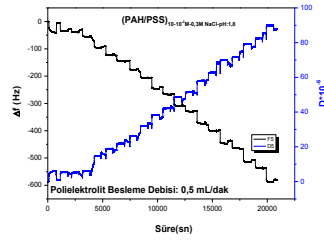


Şekil 4.10: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PVS75 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

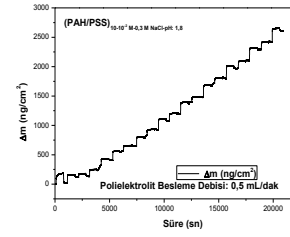
PAH, PSS ve PVS'ten hazırlanan saf filmlerin dışında harman çok tabakalı fonksiyonel filmlerin hazırlanması ve QCM-D sistemi ile tabaka gelişimlerinin takip edilmesine yönelik çalışmalarda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, üç farklı oranda (hacimce PSS/PVS 75/25, 50/50, 25/75) karıştırılan polielektrolit çözeltileri kullanılmıştır. Hazırlanan bu harman yüzeylere ait frekans değişim ve adsorplanan madde miktarlarının süre ve kaplama sayısına bağlı olarak değişimleri Şekil 4.8, 4.9, 4.10'da gösterilmiştir.

Şekillerden görüleceği üzere çok tabakalı harman filmlerde PSS hacminin düşüşüne bağlı olarak frekans değişimi yavaşlamaktadır. Örneğin (PAH/PSS75PVS25)₁₀ örneğinin frekans değişim değeri -508,5 Hz iken (PAH/PSS25PVS75)₁₀ örneğinin frekans değişim değeri -464,7 Hz olarak tespit edilmiştir. Diğer bir ifadeyle hacmen %75 oranında PSS bulunan çözeltiden hazırlanan on tabakalı film sensör üzerinde 1.800,2 ng adsorplanırken, %75 oranında hacmen PVS içeren çözeltiden hazırlanan üründen 1.645,1 ng adsorplanmaktadır. %50 oranında PSS ve %50 oranında PVS içeren çözeltiden hazırlanan filmde ise 1.704,3 ng yüzeyde birikme meydana gelmiştir.

Bir başka çalışmada besleme debisi olarak 0,15 mL/dak yerine 0,5 mL/dak polielektrolit çözeltisi debisi ile deneme yapılarak frekans ve kütle değişimleri incelenmiş ve ilgili grafikler Şekil 4.11’de sunulmuştur. Buna göre, polielektrolit besleme debisinin 0,5 mL/dak’ya yükseltilmesiyle sensör üzerinde frekans değişimi -441,7 Hz’den -584,1 Hz’e değişmiş ve adsorplanan madde miktarı ise 1.563,5 ng’dan 2.067,7 ng değerine artmıştır.



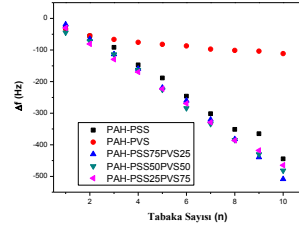
(a)



(b)

Şekil 4.11: 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

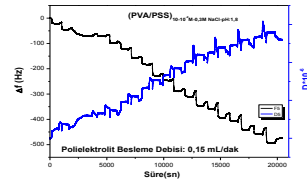
Harman LbL filmlerin oluşumunda kullanılan polielektrolit çözelti kompozisyonun ve yüzeye adsorplanan tabaka sayısının frekans değişimlerine, Δf , etkilerini tespit etmek üzere incelenmiş ve ilgili grafik Şekil 4.12’de verilmiştir. Tüm grafiklerde artan tabaka sayısına bağlı olarak, 2 çift tabaka sonrasında lineer bir frekans değişimi gözlenmiştir. Bu durum kuartz sensörün durumuna göre gözlenebilecek bir durum olduğu Caruso ve grubu tarafından benzer şekilde rapor edilmiştir [95]. İlgili grafikten harman yapıları LbL filmlerin frekans değişimlerinin saf (PAH/PSS)₁₀ ve (PAH/PVS)₁₀’in arasında olduğu ve harman yapıları LbL filmlerin hacimce daha yüksek oranda PSS içeren çözeltilerden hazırlanması durumunda frekans değişim değerlerinin daha yüksek olduğu diğer bir ifadeyle yüzeyde daha fazla adsorpsiyon meydana geldiği belirlenmiştir. Bu sonuç doğrudan PSS’in PVS’e göre pH 1,8 değerinde daha kolay iyonize olabilmesiyle açıklanabilir.



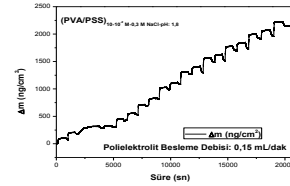
Şekil 4.12: Saf ve harman LbL filmlerin tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişimleri. (10^{-2} M konsantrasyonda PAH, PSS ve PVS kullanılmış, pH:1,8)

4.3.2. PVA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri

Polielektrolit çifti olarak kuvvetli katyonik bir polielektrolit olan PVA ve kuvvetli negatif yüklü polielektrolitler olarak PSS, PVS ve bunların üç farklı harmandaki (75/25, 50/50, 25/75) karışımları kullanılmıştır. Söz konusu polielektrolitlerle kuartz kristal sensör üzerinde gerçekleştirilen QCM-D analizlerinden elde edilen frekans değişimleri ve adsorplanan madde miktarları tabaka sayısına bağlı olarak Şekil 4.13-4.17’de gösterilmiştir.

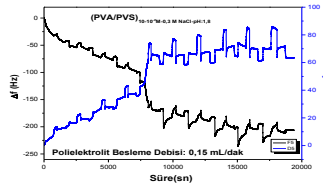


(a)

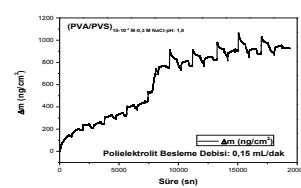


(b)

Şekil 4.13: 10 tabakalı LbL PVA/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)

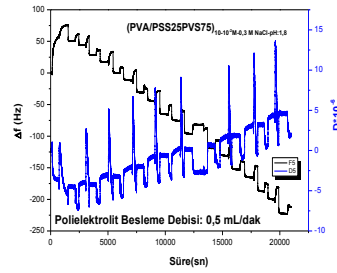


(b)

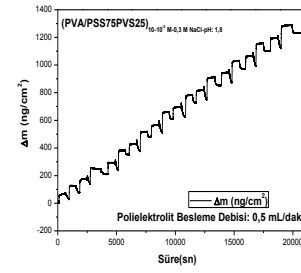
Şekil 4.14: 10 tabakalı LbL PVA/PVS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

PVA/PSS’ten hazırlanan on çift tabakalı filmin Δf değeri -495,1 Hz iken PVS esaslı on tabakalı analog filmin Δf değeri -132,7 Hz’dir. Bu durum PAH çözeltisinin karşısında PSS elektrolitinin yer aldığı denemelerde meydana gelen frekans değişimi dolayısıyla

kütle adsorpsiyon değişiminin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Yine bu saf on tabakalı (PVA/PSS)₁₀ ve (PVA/PVS)₁₀ filmlerinin kütle değişimleri şekilde sunulmuştur (Şekil 4.13 (b) ve 4.14 (b)). Buna göre (PVA/PSS)₁₀'ten kuartz kristal sensör üzerinde adsorplanan miktar 1.752,8 ng iken PVS'ten hazırlanan kompleksin 409,8 ng olarak sensör üzerinde adsorplandığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde, PSS kullanıldığında sensör üzerinde daha yüksek miktarda adsorplanma pH 1,8'de PSS'in tamamen iyonize olmasından kaynaklanmaktadır.

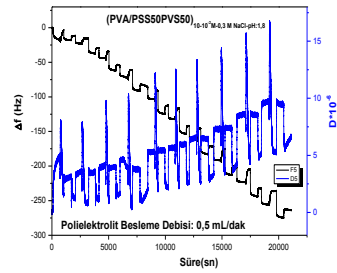


(a)

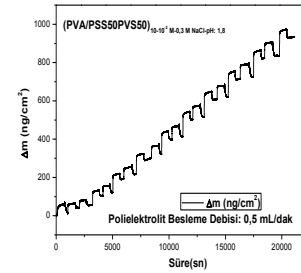


(b)

Şekil 4.15: 10 tabakalı LbL PVA/PSS75PVS25 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

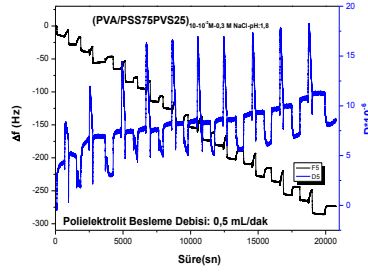


(a)

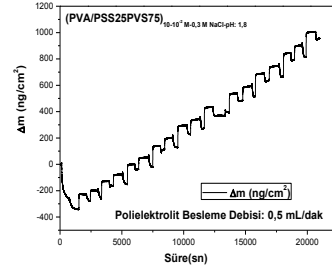


(b)

Şekil 4.16: 10 tabakalı LbL PVA/PSS50PVS50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



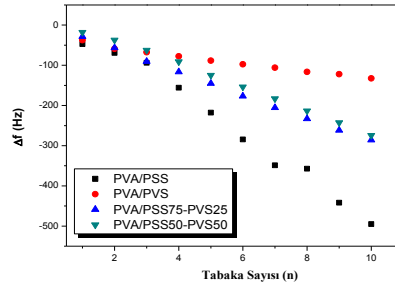
(b)

Şekil 4.17: 10 tabakalı LbL PVA/PSS25PVS75 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

PVA, PSS ve PVS'ten hazırlanan saf filmlerin dışında harman çok tabakalı fonksiyonel filmlerin hazırlanmasına yönelik çalışmalarda üç farklı hacimde karıştırılan polielektrolit çözelti harmanları kullanılmıştır. Bu oran, hacimce PSS-PVS 75-25, 50-50, 25-75 şeklindedir. Hazırlanan bu harman yüzeylere ait frekans değişim ve adsorplanan madde miktarlarının süre ve kaplama sayısına bağlı olarak değişimlerini Şekil 4.15-4.17'de gösterilmiştir. Pozitif yüklü elektrolit olarak PAH kullanıldığı LbL filmlere benzer şekilde, şekillerden görüleceği üzere çok tabakalı harman filmlerde PSS hacminin düşüşüne bağlı olarak frekans değişimi yavaşlamaktadır. Örneğin (PVA/PSS75PVS25)₁₀ filminin frekans değişim değeri -285,7 Hz iken (PVA/PSS25PVS75)₁₀ örneğinin frekans değişim değeri -222,8 Hz olarak tespit edilmiştir. Diğer bir ifadeyle hacmen %75 oranında PSS bulunan çözeltiden hazırlanan on tabakalı film sensör üzerinde 1.011,6 ng adsorplanırken, %75 oranında hacmen PVS içeren polielektrolit harman çözeltisinden hazırlanan film 788,6 ng birikmektedir.

PVA, PSS ve PVS'ten hazırlanan saf ve harman çok tabakalı fonksiyonel filmlerin dissipasyon (ΔD) değerleri incelendiğinde, (PVA/PSS)₁₀ ve (PVA/PVS)₁₀ filmlerin ΔD değerleri 15×10^{-6} - 20×10^{-6} arasında yer almaktadır. Buna karşın, belirtilen polielektrolitlerden oluşturulan LbL harman filmlerin dissipasyon değerleri 3×10^{-6} - 8×10^{-6} arasında değişerek artan PVS miktarına bağlı olarak ΔD değeri düşmekte diğer bir ifadeyle daha sert yapıları kendi kendine bir araya gelen LbL kompleks filmler hazırlanabilmektedir. Bu durumun PVS'in PSS'e göre daha yüksek yük yoğunluğuna sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Harman LbL filmlerin oluşumu/gelişimi üzerine kullanılan polielektrolit çözeltisi kompozisyonunun etkilerini tespit etmek üzere frekans değişimlerinin, Δf , yüzeye adsorplanan tabaka sayısına bağlı değişimleri incelenmiş ve ilgili grafik Şekil 4.18’de verilmiştir. Tüm grafiklerde artan tabaka sayısına bağlı olarak, 2 çift tabaka sonrasında lineer bir frekans değişimi gözlenmiştir. Bu, kuartz sensörün altındaki altın kaplama nedeniyle ara yüzeyde gözlenebilecek olası bir durum olduğu Frank Caruso ve grubu tarafından rapor edilmiştir [95]. İlgili grafikten harman yapıllı polielektrolitlerin frekans değişimlerinin saf (PVA/PSS)₁₀ ve (PVA/PVS)₁₀’in arasında olduğu ve harman yapıllı LbL filmlerin hacimce daha yüksek oranda PSS içeren çözeltilerden hazırlanması durumunda frekans değişim değerlerinin daha yüksek olduğu diğer bir ifadeyle yüzeyde daha fazla adsorpsiyon meydana geldiği belirlenmiştir. Bu sonuç doğrudan PSS’in PVS’e göre pH 1,8 değerinde daha kolay iyonize olabilmesiyle açıklanabilir. Ayrıca, PVS’in PSS’e göre yüksek olan yük yoğunluğu nedeniyle pH 1,8’de PVA’nın iyonize yüklerinin karşılanmasında daha az miktarda adsorpsiyonun yeterli olması da, elde edilen sonucu açıklamaktadır. Benzer çalışma, PAH kullanılarak yapılan ve Bölüm 4.1.1’de verilen sonuçlarla uygunluk göstermektedir.

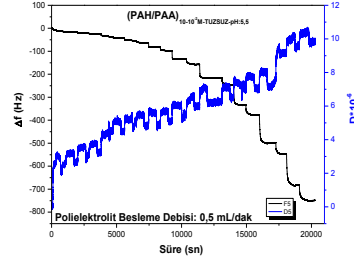


Şekil 4.18: Saf ve harman LbL filmlerin tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişimleri. M konsantrasyonda PVA, PSS ve PVS kullanılmış, pH:1,8)

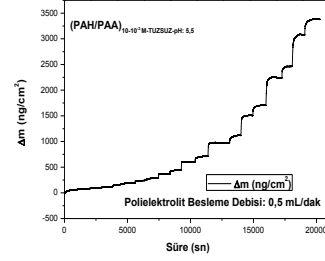
4.3.3. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri

Tez önerisinde belirtilen pH'a bağlı yapısal değişikliklerin çok tabaka oluşumuna, ilaç adsorpsiyonuna ve desorpsiyonuna etkilerini incelemek amacıyla zayıf polielektrolitlerin kullanımı hedeflenerek PAA tercih edilmiştir. PAA'nın molekül ağırlığının çok tabaka oluşumuna, çok tabaka adsorpsiyonuna ve ilaçla etkileşimine etkilerini incelemek amacıyla iki farklı molekül ağırlığında (M_w : 450.000 ve M_w : 5.000) PAA kullanımı araştırılmıştır. Katyonik polielektrolit olarak PAH ve anyonik polielektrolit olarak PSS ve PAA'nın kullanıldığı LbL saf ve harman filmlerin frekans değişimleri Şekil 4.19-4.28’de gösterilmiştir.

Yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan on tabakalı PAH/PSS-PAA (pH: 5,5) saf ve harman filmlerin QCM-D eğrileri Şekil 4.19-4.23’de sunulmuştur.

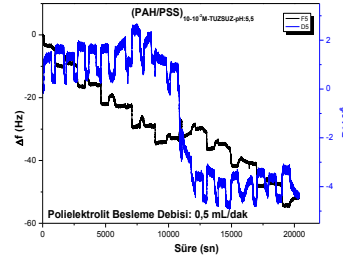


(a)

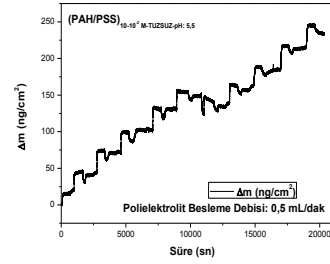


(b)

Şekil 4.19: 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri (PAA Mw: 450000)

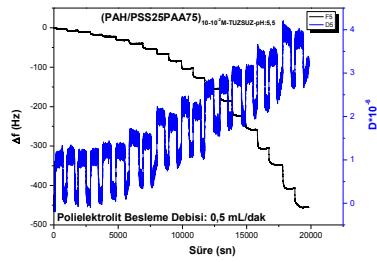


(a)

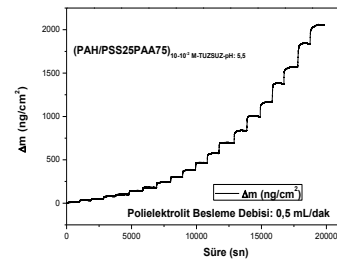


(b)

Şekil 4.20: 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri (PAA Mw: 450000)

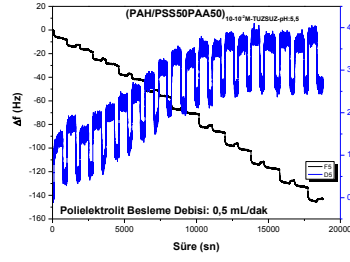


(a)

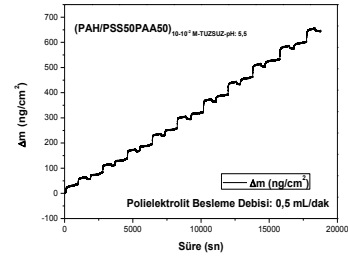


(b)

Şekil 4.21: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)

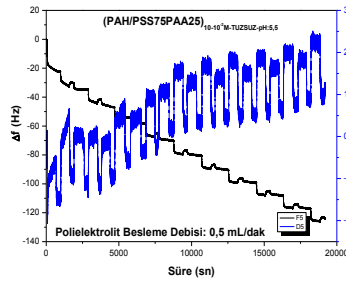


(a)

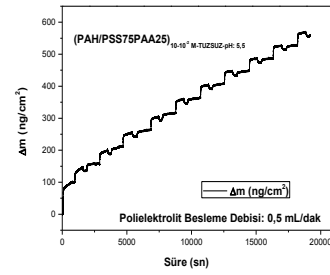


(b)

Şekil 4.22: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)



(a)



(b)

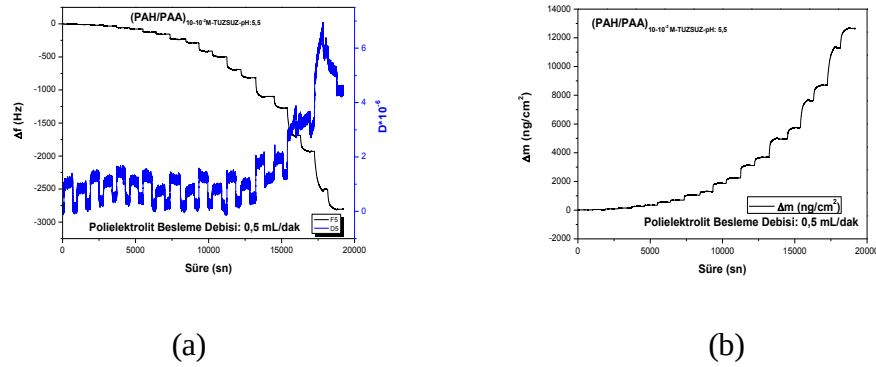
Şekil 4.23: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 450000)

Şekil 4.19’da görülen (PAH/PAA)₁₀ çok tabakalı filmin beklendiği üzere artan tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişiminin arttığı diğer bir ifadeyle yüzeyde adsorplanan madde miktarının geliştiği görülmektedir. (PAH/PAA)₁₀ filminin on tabaka sonrasında frekans değişimi -751,4 Hz olarak bulunmuştur. Sauerbrey denklemi kullanılarak on tabaka sonrasında 2.660,0 ng polielektrolit tabakasının yüzeye adsorplandığı gözlenmiştir. (PAH/PAA)₁₀’un dissipasyon eğrisinde ise on tabaka sonrasında dissipasyon değeri $10 \cdot 10^{-6}$ olarak gözlenmiştir. Artan tabaka sayısına bağlı olarak dissipasyon değerinin artması yüzeye adsorplanan polielektrolitler arasındaki etkileşimin zayıflayarak yapının daha esnek hale gelmesi şeklinde yorumlanmaktadır.

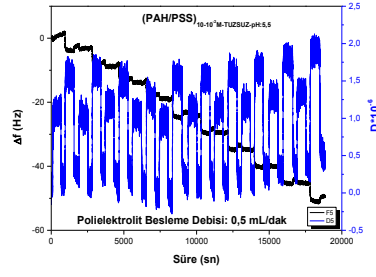
Şekil 4.20’de görülen (PAH/PSS)₁₀ filminin oluşumuna ait QCM-D grafiği incelendiğinde on tabaka sonrasında frekans değişimi -51,4 Hz ve buna karşı gelen adsorplanan madde miktarı 182,0 ng olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Şekil 4.20 (a)’da görülen dissipasyon değişimi (PAH/PSS)₁₀’da oldukça sınırlı kalmış ve on tabaka

sonrasında dissipasyon değişimi yaklaşık $0,5 \cdot 10^{-6}$ olarak görülmüştür. Bu durum, PAH ile PSS arasındaki etkileşimin yüksek olması ve buna bağlı olarak sert yapılı polielektrolit kompleks yapılı çok tabakalı filmlerin oluşumuyla açıklanabilir. Yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan (PAH/PAA)₁₀'un (PAH/PSS)₁₀'a göre yüzeyde daha fazla miktarda adsorplanması, pH 5,5 'da zayıf bir polielektrolit olan PAA'nın kısmen iyonize olması ve yumağımsı konformasyonu nedeniyle söz konusu pH değerinde PAH'ın iyonize yüklerinin karşılanması daha fazla miktarda adsorpsiyonun gerekli olması ile açıklanabilir. Şekil 4.19-4.20'de yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılarak harman yapılı LbL çok tabakalı filmlerin frekans ve dissipasyon değişimleri ile zamana bağlı adsorplanan madde miktarları gösterilmiştir. Buna göre harman filmlerin frekans değişim değerleri saf (PAH/PAA)₁₀ ve (PAH/PSS)₁₀ arasında değişmektedir. Benzer şekilde hesaplanan adsorplanan madde miktarları da 446,0 ng ile 1.607,0 ng arasında değişmektedir. Bununla birlikte, harman yapılı filmlerde PAA miktarlarının artışına bağlı olarak dissipasyon değerinin arttığı ve (PAH/PSS25PAA75)₁₀ filminin dissipasyon değeri $3,5 \cdot 10^{-6}$ olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, harman çok tabakalı filmler için dissipasyon değişiminin frekans değişimine benzer şekilde saf filmlerin dissipasyon değerleri arasında olduğunu göstermektedir.

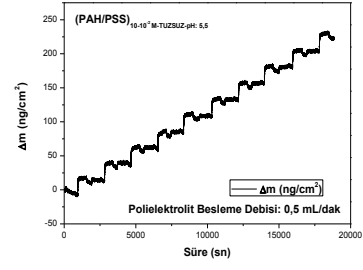
PAA'nın düşük molekül ağırlıklı kullanımıyla hazırlanan (pH: 5,5) çok tabakalı filmlere ait QCM-D grafikleri ve süreye bağlı olarak adsorplanan madde miktarı grafikleri Şekil 4.24-4.28'de sunulmuştur.



Şekil 4.24: 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)

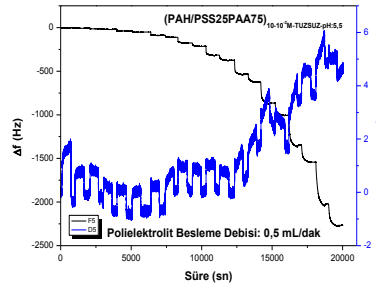


(a)

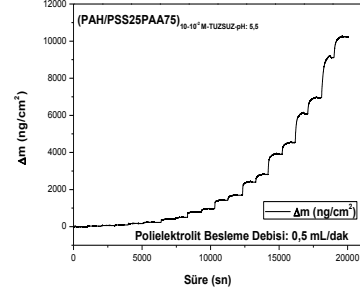


(b)

Şekil 4.25: 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)

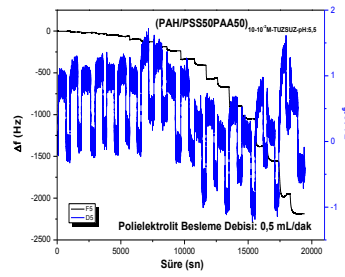


(a)

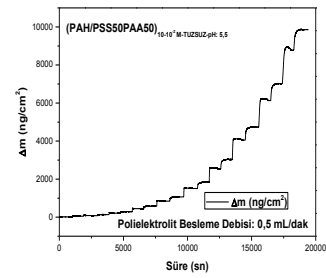


(b)

Şekil 4.26: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)

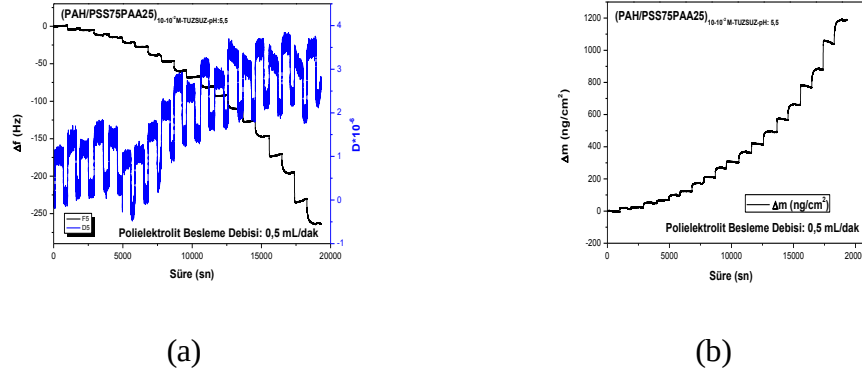


(a)



(b)

Şekil 4.27: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)



Şekil 4.28: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri. (PAA Mw: 5000)

Düşük molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan (PAH/PAA)₁₀ LbL filminin frekans değişimi -2.828,8 Hz olduğu buna karşılık adsorplanan madde miktarının 10 mikrogram olduğu tespit edilmiştir. Molekül ağırlığı 5.000 olan PAA'dan hazırlanan çok tabakalı filmin dissipasyon değişimi yaklaşık $4 \cdot 10^{-6}$ olarak tespit edilmiştir. Bu değer özellikle 8 tabaka sonrasında artış göstermektedir. Molekül ağırlığı 450.000 olan PAA kullanılarak hazırlanan filmler ile karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan filmlerin yüzeyde daha fazla adsorplandığı ve adsorplanan bu LbL filmlerin de yüksek molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan LbL filmlere göre daha sert yapıda olduğu tespit edilmiştir.

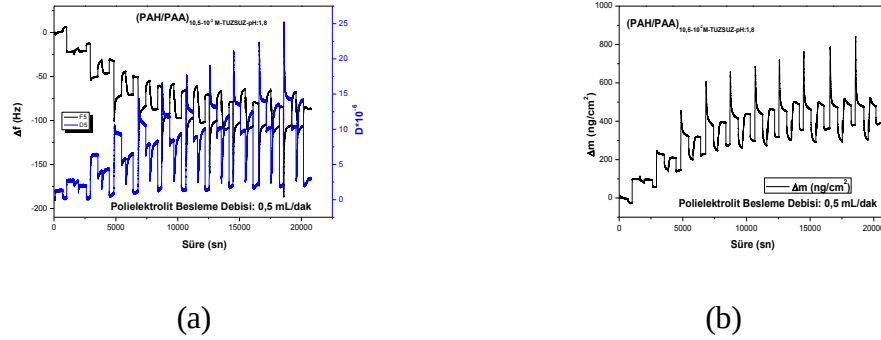
Düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan LbL filmin PAA adsorpsiyonunun yüksek olmasının nedeninin, düşük zincir uzunluğuna bağlı olarak polielektrolit kompleks oluşumu sırasında PAA'nın gerek yüzeye gerekse de kompleksin içerisine difüzyonu (interpenetrating diffusion) ve buna bağlı olarak adsorpsiyonun arttığı düşünülmektedir.

Molekül ağırlığı 5.000 olan PAA' dan hazırlanan LbL harman filmlerin frekans değişimleri saf (PAH/PAA)₁₀ ve saf (PAH/PSS)₁₀ filmlerin arasında olup -265,6 Hz ile -2.281,0 Hz arasında değişmektedir. Bunlara tekabül eden adsorplanan madde miktarları ise 940,4 ng ile 8,0 mg arasında değişmektedir. Şekil 4.26-4.28 arasında görülen harman LbL filmlerin dissipasyon değerlerinin PSS oranının artmasına bağlı olarak düştüğü ancak PAA miktarının artmasına bağlı olarak çok az miktarda geliştiği gözlenmektedir.

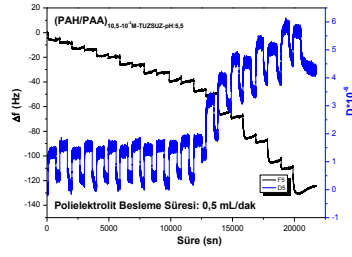
4.3.4. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerde Farklı Tabaka Sayısında Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait QCM-D Grafikleri

Çok tabakalı film oluşumunda tabaka sayısının adsorplanan kütle miktarına ve nihai filmdeki kompozisyonuna etkilerini gözlemleme amacıyla (PAH/PAA-PSS) sistemleri 4,5/6,5/8,5/10,5 tabaka üzerinden değerlendirilmiştir. Elde edilen QCM-D grafikleri sırasıyla Şekil 4.29-4.32’de gösterilmiştir.

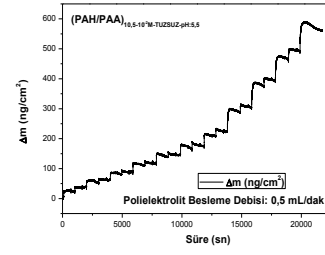
Bu kapsamda pH:1,8’deki PAH ve PAA çözeltilerinden hazırlanan (PAH/PAA)_{10,5} filminin Δf değeri -86,2 ve buna karşılık gelen adsorplanan madde miktarı 390,9 ng/cm²’dir. pH 1,8’deki çözeltilerden hazırlanan filmin dissipasyon değeri $3 \cdot 10^{-6}$ olup bu değer ilgili pH değerinde polielektrolitlerin düzlemsel yapısından kaynaklanmaktadır. QCM-D sensör üzerinde eşit molar konsantrasyondaki çözeltileri geçirilen PAH/PAA’nın çok tabakalı harman filmde %88 PAH, %12 PAA olacak şekilde kompozisyonu belirlenmiştir. (Şekil 4.29)



Şekil 4.29: 10,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



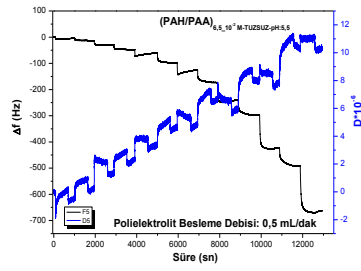
(a)



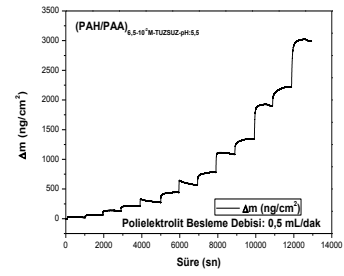
(b)

Şekil 4.30: 10,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

pH:1,8’de hazırlanan PAH/PAA örneğiyle karşılaştırabilmek amacıyla pH:5,5 olan PAH ve PAA’da hazırlanan filmin QCM-D grafikleri Şekil 4.30’da verilmiştir.

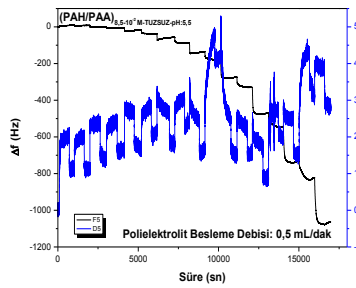


(a)

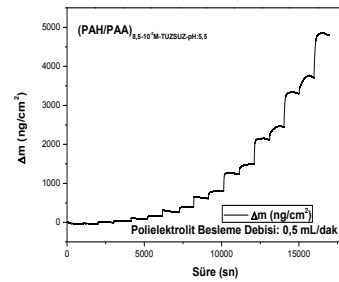


(b)

Şekil 4.31: 6,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)

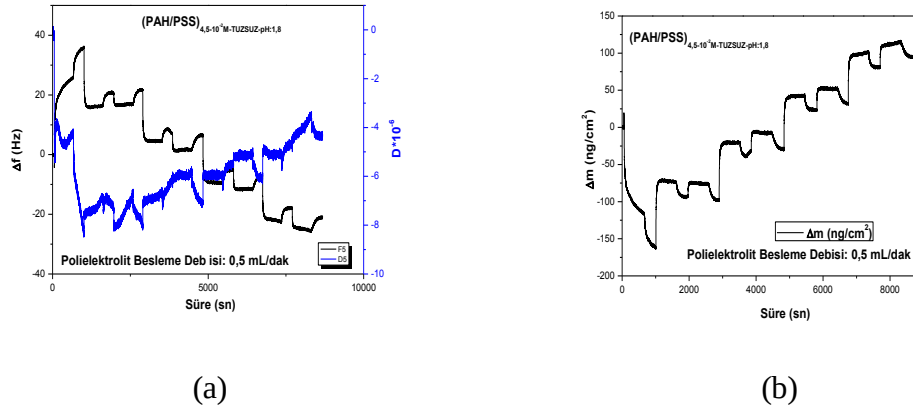


(b)

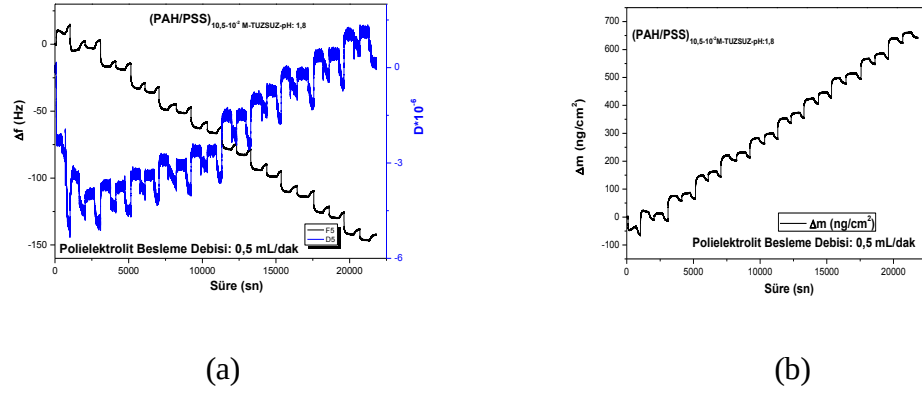
Şekil 4.32: 8,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Şekil 4.31 ve 4.32’den görüleceği üzere (PAH/PAA)_{6,5} ve (PAH/PAA)_{8,5} ürünlerinin birim alan başına kütle adsorpsiyonları 2.990,1 ng/cm² ve 4.815,7 ng/cm² olarak gerçekleşmiştir. Bu değerler PAH/PAA’dan 10,5 tabaka ile pH:1,8’deki çözeltilerinden gerçekleştirilen filmin adsorpsiyon değerinden yaklaşık 10-15 kat daha yüksektir. Bu durumun, hem PAH hem de PAA’nın zayıf polielektrolitler olması nedeniyle pH’a kuvvetli duyarlılıklarından ve polielektrolit konformasyon yapısının yumağımsı olmasından kaynaklanmaktadır [100]. (PAH/PAA)_{6,5} ve (PAH/PAA)_{8,5} dissipasyon değerleri $3 \cdot 10^{-6}$ - $10 \cdot 10^{-6}$ seviyesinde değişmektedir. İlginç olarak, artan tabaka sayısına bağlı olarak nihai saf film kompozisyonundaki PAH yüzdesi, % 63,2’den (6,5 tabaka için) % 70,5’e (8,5 tabaka için) artmaktadır. Bu durum, tabaka tabaka kaplama yönteminden çoklu tabakaların oluşumu sırasında her bir katmanın kendine ait büyüme davranışı olmasından kaynaklanmaktadır.

Bununla birlikte PAH/PSS pH:1,8’deki PAH ve PSS’den hazırlanan 4,5 ile 10,5 tabakalı filmlere ait QCM-D grafikleri de Şekil 4.33-4.34’de sunulmuştur.



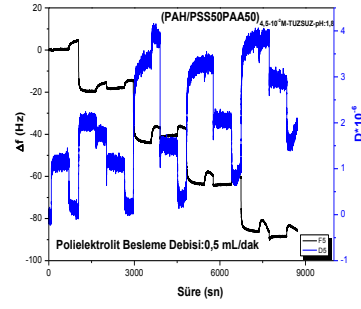
Şekil 4.33: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



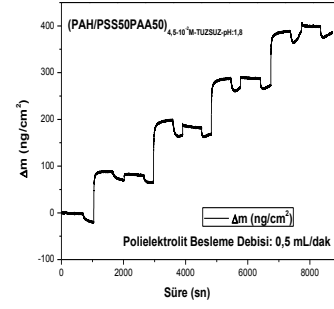
Şekil 4.34: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Şekil 4.33 ve 4.34'den görüleceği üzere (PAH/PSS)_{4,5}'a ait Δf değeri -20,0 Hz civarında olup bunun karşılığında 94,5 ng/cm² madde yüzeyde adsorplanmıştır. Tabaka sayısı artırıldığında (PAH/PSS)_{10,5} filminin frekans değişimi yaklaşık -140,0 Hz ve buna karşılık olarak ise 642,8 ng/cm² madde yüzeyde adsorplanmıştır. Tabaka sayısının 4,5'dan 10,5'a çıkarılmasıyla gözlenen bu belirgin artış, artan tabaka sayısına bağlı olarak yüzeye daha iyi adsorplanmasıyla açıklanabilir. Hatta bu düşüncemizi desteklemek üzere QCM-D analizinin detaylı incelemesiyle oluşan (PAH/PSS)_{10,5} filminin % 86,7 oranında PSS içerdiği bunun da yukarıda ifade edildiği gibi PSS'in pH 1.8'de yüksek disosiyasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yine karşılaştırma amacıyla pH:1,8'deki PAH/PSS-PAA çözeltilerinden hazırlanan harman filmin QCM-D grafikleri 4,5 tabaka için Şekil 4,35'de ve 10,5 tabaka için de Şekil 4,36' da sunulmuştur.

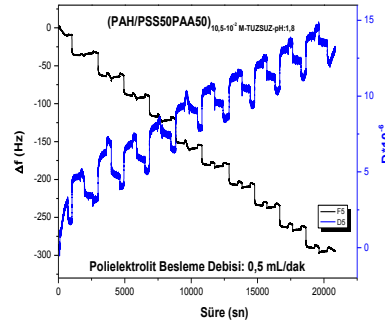


(a)

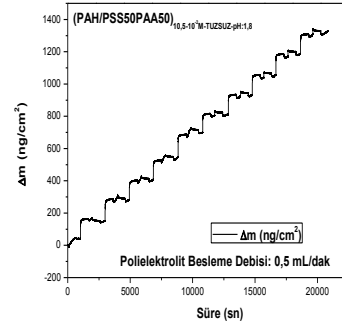


(b)

Şekil 4.35: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)

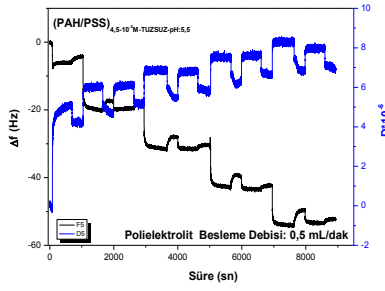


(b)

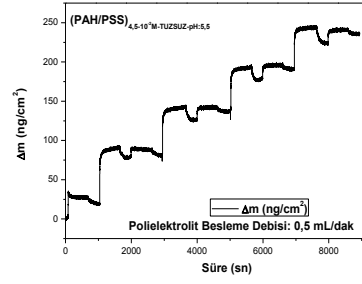
Şekil 4.36: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

(PAH/PSS50PAA50)_{4,5} filminin Δf değeri -90,0 Hz civarında olup birim yüzeye adsorplanan miktar $382,2 \text{ ng/cm}^2$ 'dir. Aynı sistem için tabaka sayısı 4,5'dan 10,5'a çıkarıldığında oluşan filmin frekans değişim değeri yaklaşık -300,0 Hz ve adsorplanan madde miktarı ise $1299,4 \text{ ng/cm}^2$ ' dir. Bu sonuçlar aynı pH değerindeki PAH/PSS' e göre karşılaştırıldığında 10,5 tabaka da PAH/PSS filmine göre yaklaşık iki kat daha fazla adsorpsiyon gözlenmektedir.

Diğer bir seri çalışmada, karşılaştırma amacıyla pH değeri 5,5 olan PAH ve PSS'den 4,5/6,5/8,5/10,5 tabakalı filmler hazırlanmış ve bu denemelere ait QCM-D grafikleri Şekil 4.37-4.40'da sunulmuştur.

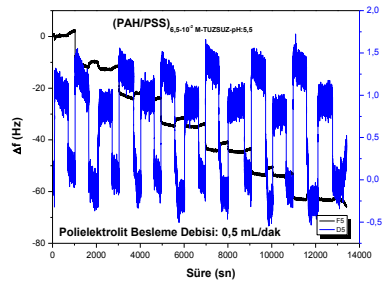


(a)

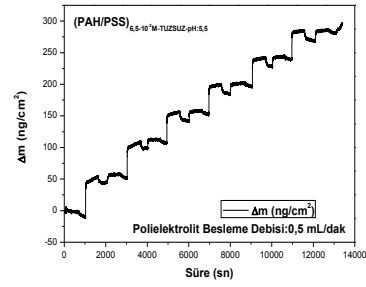


(b)

Şekil 4.37: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



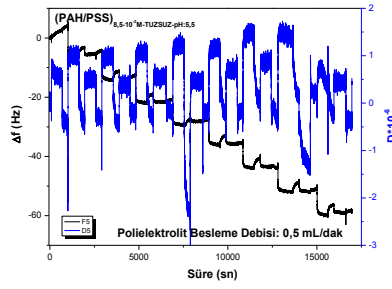
(a)



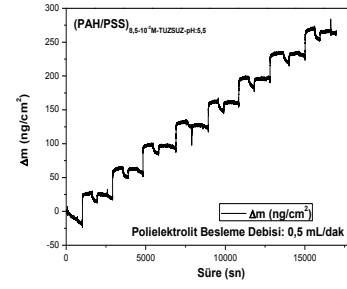
(b)

Şekil 4.38: 6,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

(PAH/PSS)_{4,5} filminin Δf değeri -52,0 Hz olup buna karşılık gelen birim alan başına adsorplanan madde miktarı 235,8 ng/cm²'dir (Şekil 4.37). Kaplama sayısının 6,5'a çıkması durumunda 295,4 ng/cm² ve 8,5 olması durumunda 339,9 ng/cm² ve 10,5 olması durumunda 401,4 ng/cm² madde adsorplanmıştır (Şekil 4.38). Görüleceği üzere tabaka sayısının artışına paralel olarak tüm polielektrolit tiplerinde olduğu gibi belirgin artış meydana gelmektedir. Burada dikkat çekici diğer bir husus, artan tabaka sayısına bağlı olarak saf filmin kompozisyonundaki PSS miktarının artmasıdır ki bu durum pH:1,8'deki elektrolitlerden hazırlanan film için de aynen geçerlidir. Farklı tabakalarda PAH ve PSS'in pH:5,5'deki çözeltilerinden hazırlanan farklı tabakalardaki filmlerin dissipasyon değerleri $1 \cdot 10^{-6}$ - $8 \cdot 10^{-6}$ mertebesinde değişiklik göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, PAH/PSS filmlerin sert özellikte olduğu bulunmuştur.

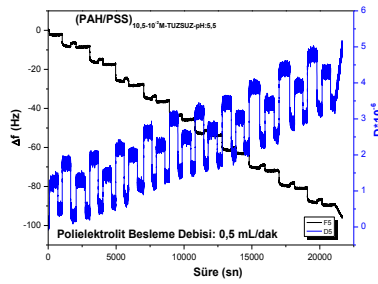


(a)

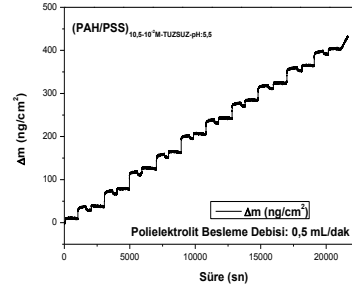


(b)

Şekil 4.39: 8,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)

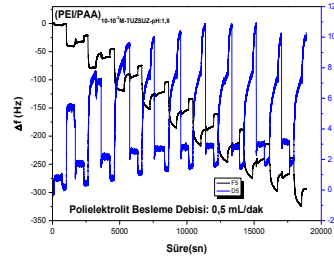


(b)

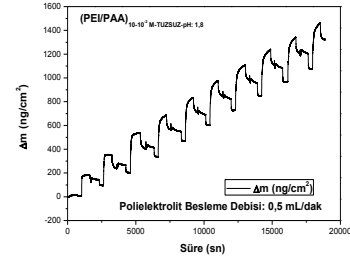
Şekil 4.40: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

4.3.5. PEI/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri

Zayıf, katyonik polielektrolit olarak lineer yapılı Polietilenimin (PEI) kullanılmış ancak Polietilenimin asidik ortamda çözünmesi nedeniyle çözeltilerin pH değeri 1,8 olarak ayarlanmıştır. Şekil 4.41-4.43’de PEI esaslı LbL saf ve harman filmlerin frekans değişimleri, dissipasyon değişimleri ve yüzeyde adsorplanan madde miktarları süreye bağlı olarak gösterilmiştir.

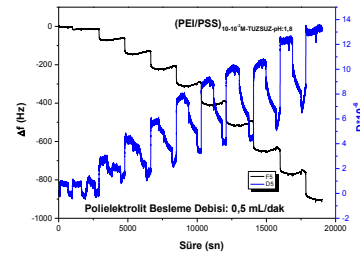


(a)

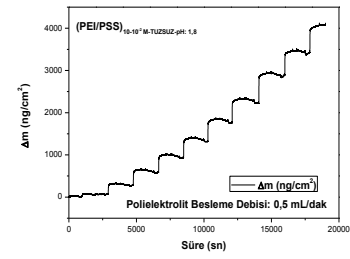


(b)

Şekil 4.41: 10 tabakalı LbL PEI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

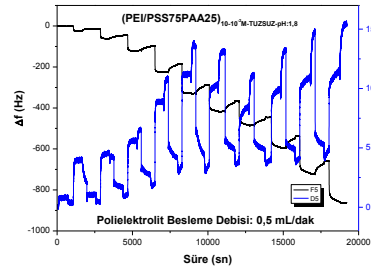


(a)

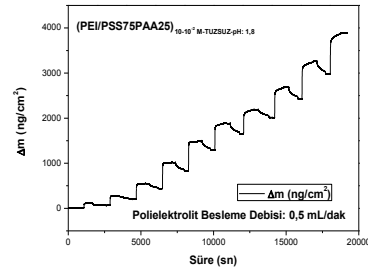


(b)

Şekil 4.42: 10 tabakalı LbL PEI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

Şekil 4.43: 10 tabakalı LbL PEI/PSS75PAA25 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

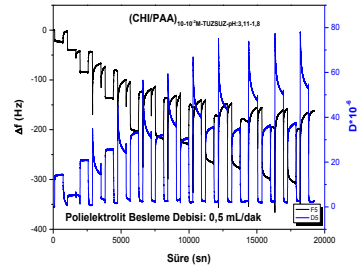
PEI'nin asidik koşullarda çözünmesi nedeniyle tercih edilen pH aralığı PAA'nın zayıf iyonize olduğu buna karşılık PSS'in kuvvetli iyonize olduğu değerdir. Bu sebeple, (PEI/PSS)₁₀ LbL çok tabakalı filmin frekans değişim değeri -935,5 Hz olup bu değer Sauerbrey denkleminde göre 3.311,7 ng adsorpsiyona tekabül etmektedir. Buna karşın (PEI/PAA)₁₀ ürününün Δf değeri -323,5 Hz iken adsorplanan madde miktarı ise 1.145,3 ng'dır. PEI esaslı saf filmlerin dissipasyon değerleri karşılaştırıldığında ΔD değerleri 0'a oldukça yakın olup PEI esaslı filmlerde yapının sert olduğunu göstermektedir. Bu

durumun başlıca en büyük nedeninin, yüksek yük yoğunluğuna bağlı olarak polielektrolit tabakaları arasındaki etkileşimin yüksek olması diğer bir ifadeyle daha kuvvetli bir bağlanmanın meydana gelmesi olduğu düşünülmektedir. Şekil 4.43’de verilen PEI esaslı bir LbL harman filmin Δf değeri -852,9 Hz ve buna tekabül eden adsorplanan madde miktarının 3.019,4 ng olduğu tespit edilmiştir. (PEI/PSS75PAA25)₁₀ filmin dissipasyon değeri PEI esaslı diğer filmlere göre daha yüksek olup $10 \cdot 10^{-6}$ olarak belirlenmiştir.

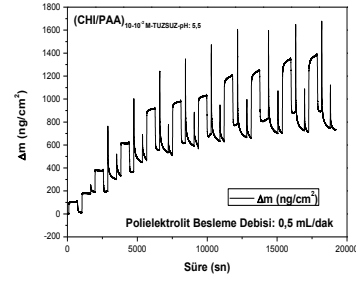
4.3.6. Kitosan (CHI)/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlere Ait QCM-D Grafikleri

Hazırlanan fonksiyonel filmlerin biyoyumlu ve ilaçla etkileşimi daha yüksek olabilecek polielektrolitlerden hazırlanması için Kitosan katyonik polielektrolit olarak tez çalışmalarında kullanılmıştır. Kitosan’ın asidik ortamda çözünür olması nedeniyle standart prosedürle çözündürülen Kitosan ilave pH ayarı olmaksızın pH 3,1 değerinde kullanılmıştır. Bu çalışmalarda Kitosan’a karşılık yüksek molekül ağırlıklı (Mw: 450.000) PAA tercih edilmiştir. Bu noktada kullanılacak polielektrolitin pH değerinin Kitosan’ın çözünürlüğüne etkisini görmek amacıyla Kitosan çözeltisinin pH’ı ayrı ayrı 1,8 ve 5,5 değerlerine ayarlanarak, Kitosan’ın bu pH değerlerinde çökelti verip vermediği incelenmiştir. Herhangi bir çökelmenin meydana gelmemesi sebebiyle pH 1,8 ve 5,5 olarak denenebilmiştir.

Kitosan esaslı LbL çok tabakalı filmlerde öncelikle yüksek molekül ağırlıklı PAA’ ya karşı LbL filmler hazırlanmış ve bu filmlerin frekans değişimleri ve dissipasyon değişimleri süreye bağlı olarak Şekil 4.44 ve 4.45’de sunulmuştur.

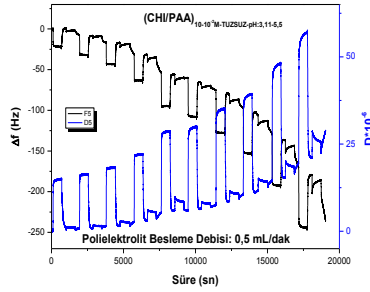


(a)

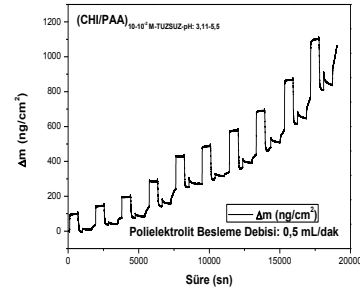


(b)

Şekil 4.44: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (pH:1.8) filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



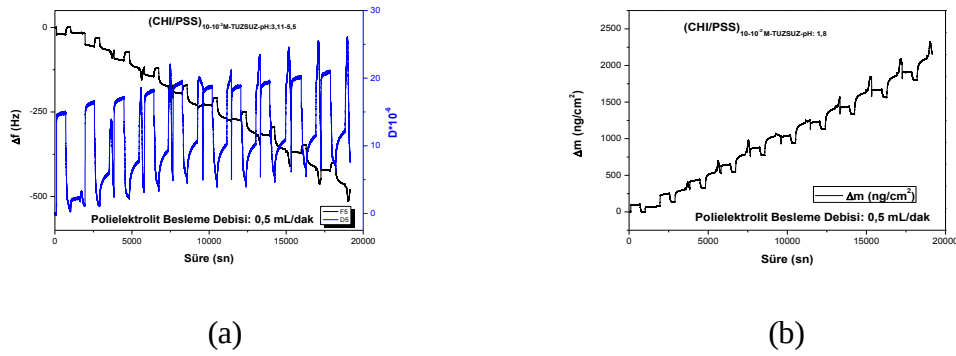
(b)

Şekil 4.45: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (pH:5.5) filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Şekil 4.44’de pH değeri 3,1 olan Kitosan ile pH değeri 1,8 olan yüksek molekül ağırlıklı PAA’dan hazırlanan (CHI/PAA)₁₀ filminin frekans değişimi -178,9 Hz ve buna karşılık gelen adsorplanan madde miktarı ise 633,5 ng olarak tespit edilmiştir. Kullanılan PAA’nın pH değerini 1,8’den 5,5’e çıkarılmasının ardından (CHI/PAA)₁₀ çok tabakalı filminin frekans değişim değeri -187,5 Hz ve buna karşılık gelen kütle değişim değeri 664,0 ng olarak hesaplanmıştır. Kitosan esaslı ve farklı pH’lardaki filmlerin adsorpsiyon değerleri daha farklı değerlerde olması beklenirken son derece küçük bir fark saptanmıştır. Bu küçük farklanma, PAA’nın pH 5,5’te daha iyi disosiyasyon olması ile açıklanabilir ancak burada yüzeye adsorplanan en önemli kısmın Kitosan olduğu da şekillerden görülmektedir. İki farklı pH değerindeki PAA kullanılarak hazırlanan Kitosan esaslı çok tabakalı filmlerin dissipasyon değerleri incelendiğinde pH değeri 5,5 olan PAA’dan hazırlanan (CHI/PAA)₁₀ filmin dissipasyon değeri, yaklaşık $23 \cdot 10^{-6}$ iken pH değeri 1,8 olan PAA’dan hazırlanan filmin dissipasyon değişimi yaklaşık $1 \cdot 10^{-6}$

seviyesindedir. Bu durum, Kitosan ile PAA arasındaki etkileşimin pH'a bağlı olarak değişime uğradığı ve çok tabakadaki PAA'nın pH'a bağlı konformasyonundaki değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şöyle ki PAA'nın pH 5,5'te konformasyonu yumağımsı (coil) şekilde olup pH 1,8'de PAA'nın konformasyonu düzlemseldir (train like). Buna bağlı olarak da polielektrolit kompleksteki zincirsel sertliğin değiştiği düşünülmektedir.

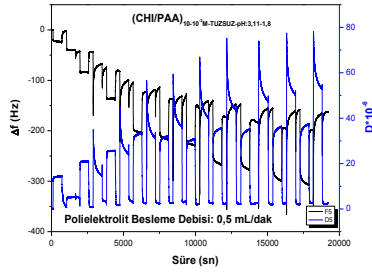
Kitosan ile yapılan diğer bir denemede Kitosanla birlikte pH değeri 1,8 olan PSS ile LbL ince filmler hazırlanarak, (CHI/PSS)₁₀ filme ait frekans ve dissipasyon değişimleri Şekil 4.46'da gösterilmiştir.



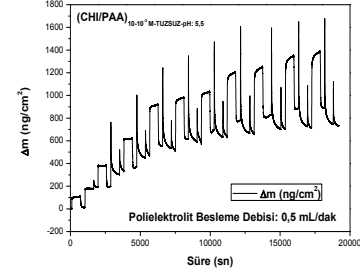
Şekil 4.46: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Bu filme ait frekans değişimi -467,3 Hz iken buna karşılık gelen kütle değişimi 1.654,0 ng olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.46'dan görüleceği üzere (CHI/PSS)₁₀ filmin dissipasyon değişimi $10 \cdot 10^{-6}$ mertebesinde. (CHI/PSS)₁₀ filminin yüzeyde (CHI/PAA)₁₀ filme göre daha fazla adsorplanmasının nedeni PSS'in pH 1,8 değerinde tamamen iyonize olarak yüzeye kaplanmasından kaynaklanmaktadır.

Kitosan esaslı çok tabakalı filmlerin hazırlanması çalışmalarına kapsamında saf CHI/PAA, CHI/PSS filmlerle, bu polielektrolitlerden hazırlanan harman yapıları ürünlerin QCM-D grafikleri Şekil 4.47-4.51'de sunulmuştur.



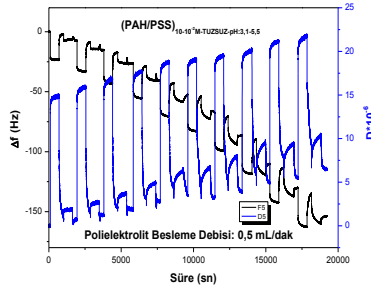
(a)



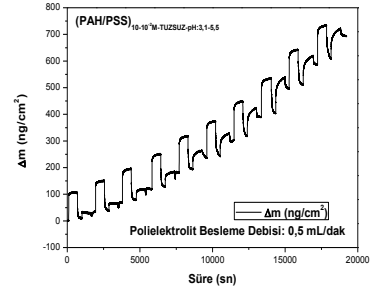
(b)

Şekil 4.47: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Kitosanın yüksek molekül ağırlıklı ($M_w:450000$) PAA ile hazırlanan saf filmin frekans değeri $-187,5$ Hz olup buna karşılık gelen alan başına adsorplanan miktar ise $845,7$ ng/cm^2 olarak hesaplanmıştır.



(a)



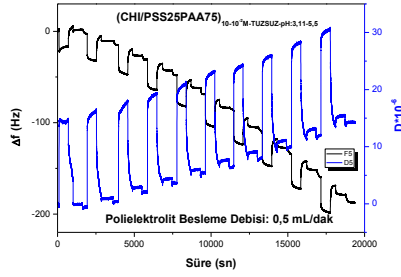
(b)

Şekil 4.48: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

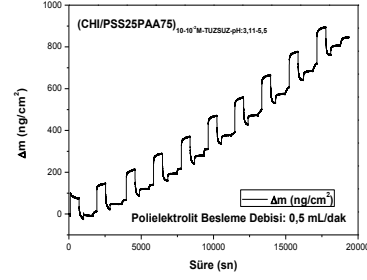
(CHI/PSS)'ten hazırlanan saf filmin ise Δf değeri $-161,5$ Hz olup buna karşılık gelen adsorpsiyon miktarı ise $728,3$ ng/cm^2 olarak hesaplanmıştır. (CHI/PAA)₁₀ filminin (CHI/PSS)₁₀ filmine göre yüzeyde daha çok adsorplanması, Poli(akrilik asit)'in zayıf bir polielektrolit olması nedeniyle yük dengesi sağlamak üzere daha fazla miktarda yüzeye adsorplanmasıyla açıklanabilir. Benzer sonuçlar Schlenoff ve grubunun çok tabakalı filmler üzerinde gerçekleştirdiği çalışmanın sonucunda da rapor edilmiştir [68].

(CHI/PAA)₁₀'dan hazırlanan filmin dissipasyon değeri $24 \cdot 10^{-6}$ olup yapının esnek olduğu anlamına gelmektedir. Bu durum büyük olasılıkla zayıf bir polielektrolit olan PAA'nın pH:5,5'te konformasyonel yapısının yumağımsı yapıda olması ile açıklanabilir. (CHI/PSS)₁₀'dan hazırlanan filmin dissipasyon derecesi ise $10 \cdot 10^{-6}$ olup,

(CHI/PAA)₁₀'ya göre yapının daha sert olduğunu göstermektedir. (CHI/PSS25PAA75)₁₀ ürünü için QCM-D grafikleri Şekil 4.49'da gösterilmiştir. Buna göre beslemede %25 oranında PSS içeren harman filmin Δf değeri -180,6 ve buna karşılık gelen adsorpsiyon değeri 814,4 ng/cm²'dir.



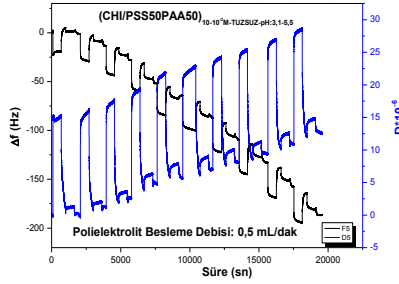
(a)



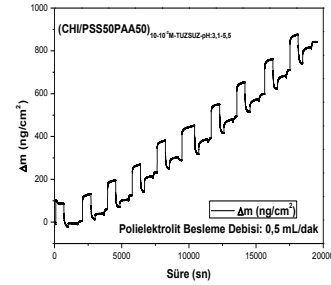
(b)

Şekil 4.49: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

(CHI/PSS25PAA75)₁₀ filminin dissipasyon değeri yaklaşık $15 \cdot 10^{-6}$ seviyesindedir. Harman yapıdaki filmde PSS varlığının (CHI/PAA)₁₀ filme göre yapıya sertlik kazandırdığı sonucuna ulaşılmıştır.



(a)



(b)

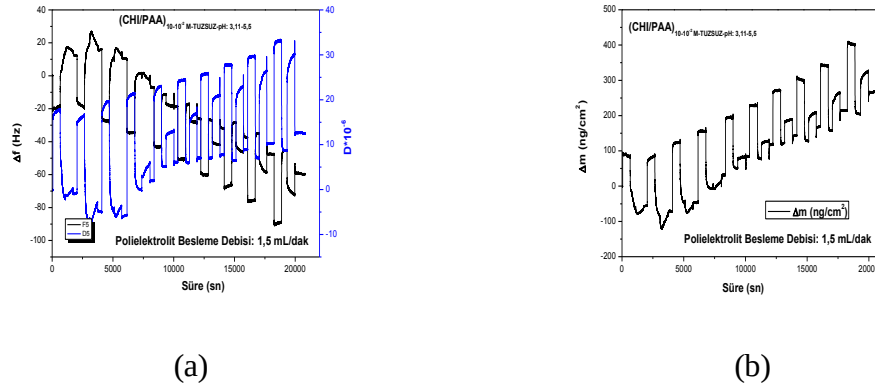
Şekil 4.50: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

İlgili QCM-D grafiklerinden harman yapı filmin kompozisyonunun belirlenmesi için çalışmalar gerçekleştirilmiş ve harman yapı içerisinde artan PSS miktarına bağlı olarak harman film yapısındaki yüzde Kitosan oranının belirgin oranda düştüğü saptanmıştır. Örneğin, (CHI/PSS25PAA75)₁₀ örneği için harman film yapısında %58,2 Kitosan vardır.

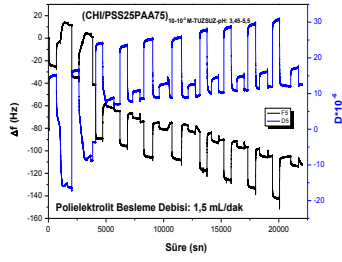
4.3.7. Zayıf Polielektrolitler (PAA) İle Çalışılırken Pompa Debisinin Etkisinin Araştırılması

4.3.7.1. Kitosan Kullanılarak Yüksek Debide Hazırlanan Filmlerin QCM-D Grafikleri

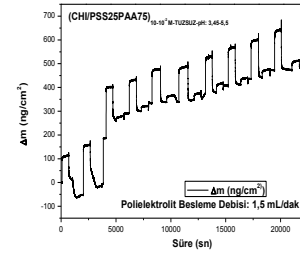
Yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılması durumunda yüzeyde adsorplanan madde miktarlarında tespit edilmiş olan farklanmanın araştırılması amacıyla tez çalışmaları genelinde kullanılmış olan 0,5 mL/dak debinin üç kat üzerinde (1,5 mL/dak) debi ile çözeltiler sensör üzerinden geçirilerek yüzeyde biriken adsorpsiyon değerleri belirlenmiş ve karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda (CHI/PAA)₁₀, (CHI/PSS)₁₀ ve bunların harmanları kullanılarak çok tabakalı filmler hazırlanarak QCM-D analizleri, frekans değişimleri ve yüzey alan başına adsorplanan madde miktarı olarak Şekil 4.51-4.53'de sunulmuştur.



Şekil 4.51: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

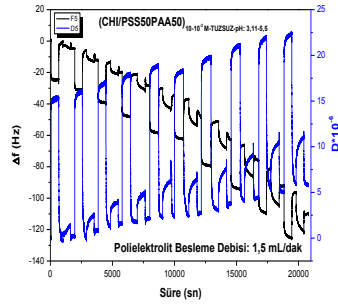


(a)

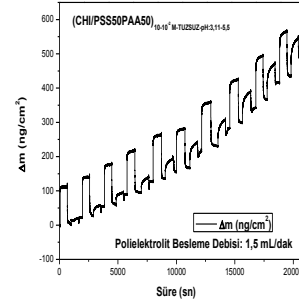


(b)

Şekil 4.52: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)

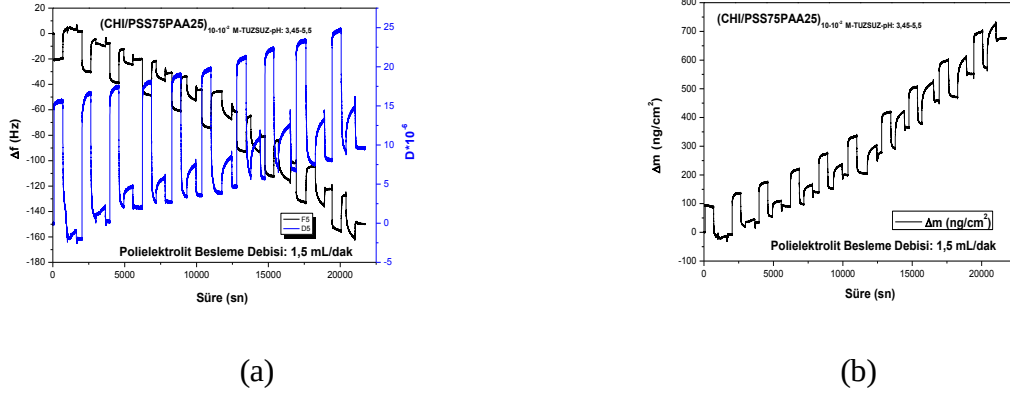


(b)

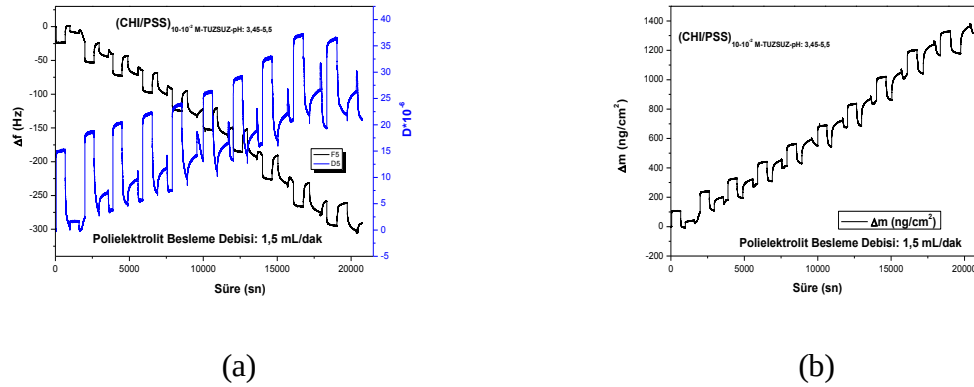
Şekil 4.53: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Yüksek debi etkisini görmek için (1,5 mL/dak) gerçekleştirilen çalışmalarda kullanılan Kitosan çözeltisi 3,1-3,4 pH değerinde olup PSS ve PAA'nın ise pH değeri 5,5'te sabit tutulmuştur. Bu koşullarda yapılan denemelerde (CHI/PSS)₁₀ için frekans değişimi -151,0 Hz, (CHI/PAA)₁₀ için ise frekans değişimi -72,0 Hz olarak tespit edilmiştir. CHI/PSS-PAA'dan hazırlanan harman filmlerin frekans değişim değerleri de (CHI/PSS)₁₀ ve (CHI/PAA)₁₀ frekans değerlerinin arasında değişmektedir. Bu frekans değerleri için Sauerbrey denklemi kullanılarak birim alan başına düşen adsorbe katı madde miktarı hesaplandığında, (CHI/PAA)₁₀ yaklaşık 326,0 ng yüzeyde birikirken (CHI/PSS)₁₀ 682,0 ng olarak yüzeyde birikmiştir. Buna karşın, yüzeyde adsorplanan madde miktarı harman filmler için 517,0 ng ve 720,0 ng arasında değişmektedir. (CHI/PSS)₁₀'ten hazırlanan tabakanın bu koşullar altında (CHI/PAA)₁₀'dan hazırlanan filme göre yüzeyde daha fazla adsorbe olması pH 5,5'ta PSS'in kuvvetli polielektrolit olması nedeniyle yüksek protonize olmasına bağlanabilir. Ancak (CHI/PAA)₁₀'dan

hazırlanan filmin yine PAA için protonizasyon anlamına gelen pH 5,5'ta daha düşük adsorbe olmasında yük yoğunluğu ve PAA'nın konformasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.54: 10 tabakalı LbL CHI/PSS75PAA25 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



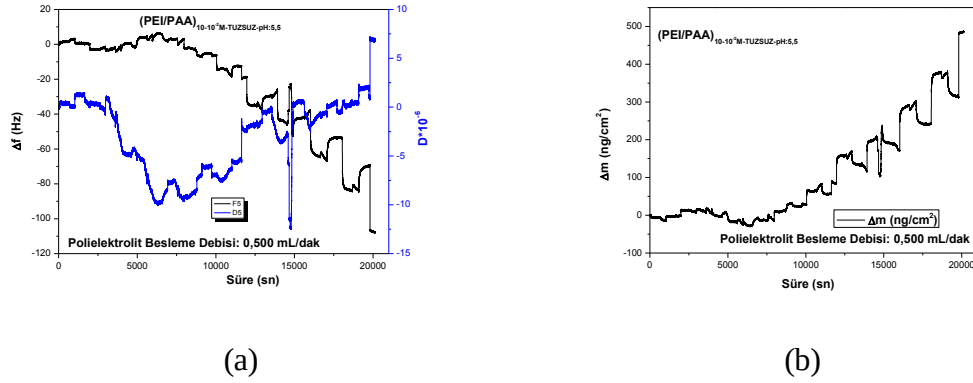
Şekil 4.55: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Dissipasyon değerleri incelendiğinde (CHI/PAA)₁₀'nın $30 \cdot 10^{-6}$ dissipasyon değerine karşılık (CHI/PSS)₁₀'in dissipasyon değeri $11 \cdot 10^{-6}$ 'dir. Bu değerler (CHI/PSS) yük yoğunluğunun oldukça düşük olmasıyla açıklanabilir. Tieke ve arkadaşlarının raporunda (CHI/PSS) yük yoğunluğu 0,07 olarak verilmiş olup, oldukça düşüktür. (CHI/PAA)₁₀'dan hazırlanan polielektrolit kompleksin yük yoğunluğu (CHI/PSS)₁₀'e göre göreceli olarak daha yüksek olsa bile diğer bir ifadeyle daha sıkı ve rijit yapılar oluşturması beklense bile (CHI/PAA)₁₀'nın dissipasyon değeri oldukça yüksek bulunmuştur. Bu sebeple, PAA'nın kullanıldığı sistemlerde yük yoğunluğundan ziyade pH'a duyarlı konformasyon değişikliğinin önemli olduğu düşünülmektedir [22].

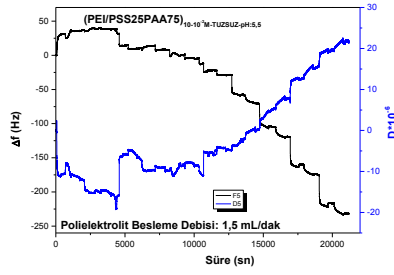
Yüksek debi ile gerçekleştirilen bu sonuçlar 0,5 mL/dak'lık debi ile gerçekleştirilen ve yine aynı polielektrolitlerden hazırlanan filmlerle 4.3.6 başlığı ile verilen denemeler ile karşılaştırıldığında en büyük farklanma şöyledir; (CHI/PAA)'dan hazırlanan filmin frekansı -220,7 Hz iken yüksek debi ile çözelti geçirilmesi durumunda bu değerin çok büyük bir düşüşle -72,0 Hz'e gerilediği görülmektedir. Polielektrolit çözeltilerinin göreceli olarak sürekli ve daha düşük hızda geçirilmeleri durumunda zayıf bağlanmış PAA yapısının yüzeyde desorpsiyonunun daha düşük olduğu görülmektedir. Benzer durum (CHI/PSS) ve (CHI/PSS-PAA) harmanlarında gözlenmekte olup artan besleme debisine bağlı olarak frekans değişimlerinin belirgin oranda azaldığı diğer bir ifadeyle yüzeyde adsorplanan madde miktarının düştüğü tespit edilmiştir.

4.3.7.2. Dallanmış PEI Kullanılarak Yüksek Debide Hazırlanan Filmlerin QCM-D Grafikleri

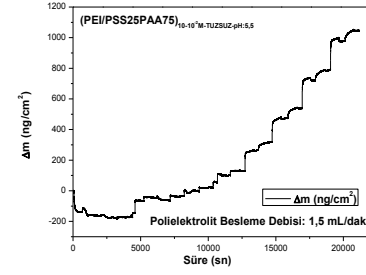
Yüksek debili polielektrolit geçirilme çalışmalarına dallanmış Polietilenimin kullanılarak devam edilmiş ve yukarıda anlatılan Kitosan temelli filmler ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Dallanmış PEI, PSS ve yüksek molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan çok tabakalı fonksiyonel filmlerin frekans değişim ve birim alan başına adsorplanan madde miktarı grafikleri Şekil 4.56-4.60'da sunulmuştur.



Şekil 4.56: 10 tabakalı LbL PEI/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)

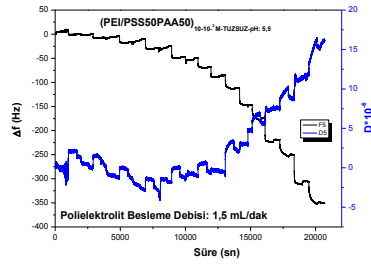


(b)

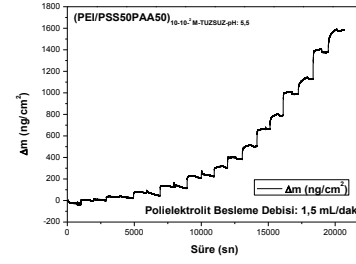
Şekil 4.57: 10 tabakalı LbL PEI/PSS25PAA75 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Dallanmış PEI/PAA-PSS'in pH değerleri 5,5 olup bu değerde tüm elektrolitlerin orta dereceli disosiyasyon olduğu ve Polietilenimin yapısı nedeniyle yük yoğunluğunun arttığı belirlenmektedir. Örneğin PEI/PSS için yük yoğunluğu literatürde 0,1 olarak rapor edilmiştir [22]. Şekiller incelendiğinde (PEI/PAA)₁₀ için frekans değişim değeri -70,0 Hz iken (PEI/PSS)₁₀ için bu değer -125,0 Hz olarak tespit edilmiştir. Daha önceki sonuçlardan farklı olarak (PEI/PSS-PAA) harmanından hazırlanan filmlerin frekans değişim değerleri (PEI/PSS)₁₀ ve (PEI/PAA)₁₀'dan belirgin oranda yüksek olmuştur. Şekillerin frekans değişimleri incelendiğinde özellikle (PEI/PAA)₁₀ ürünün frekans değişiminin literatürden ve elde edilen çalışmalarda sonuçlardan farklı olduğu, yaklaşık beş tabaka sonuna kadar yüzeyde adsorplanan madde olmadığı ve adsorpsiyonun gerçekleşmediği görülmektedir. Buna karşın (PEI/PSS)₁₀ ve (PEI/PAA)₁₀'dan hazırlanan harman yapıları ürünlerin frekans değişimlerinin ise literatürle uyumlu olarak çıktığı gözlemlenmiştir.

PAA kullanımı durumunda adsorpsiyonda gözlenen bu durum zayıf polielektrolit olması nedeniyle yüksek debi ile polielektrolit çözeltilerinin geçirilmesi durumunda yüzeye zayıfça tutunan polielektrolit yüzeylerinin yüzeyden ayrılması şeklinde yorumlanabilir. Ancak buna karşın, harman yapısında ise PSS ile birlikte kullanım halinde yüzeye adsorplanan madde miktarı oldukça artmıştır ki bu durum beklentilerimizin dışında olup kısmen yüklü PAA'nın PSS ile birlikte yüzeye daha kuvvetli biçimde adsorbe olması ve adsorpsiyon değerlerinin yüksek olmasıyla açıklanabilir.

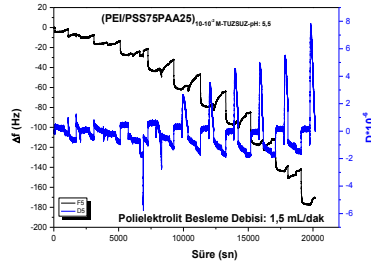


(a)

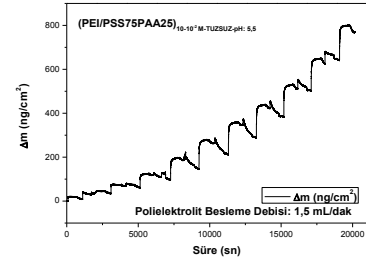


(b)

Şekil 4.58: 10 tabakalı LbL PEI/PSS50PAA50 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

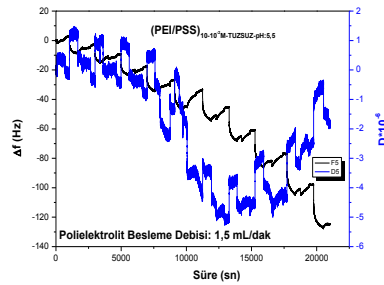


(a)

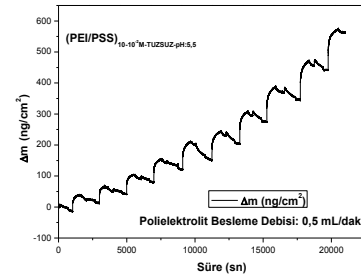


(b)

Şekil 4.59: 10 tabakalı LbL PEI/PSS75PAA25 harman filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

Şekil 4.60: 10 tabakalı LbL PEI/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

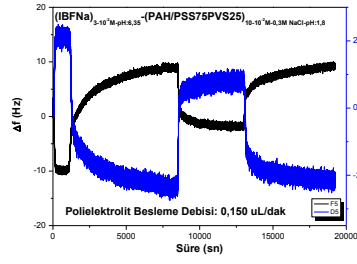
Dallanmış PEI'dan elde edilen sonuçlar Kitosan temelli fonksiyonel filmlerin frekans ve kütle değişimleri ile karşılaştırıldığında özellikle saf yapıda veya diğer bir ifadeyle tek bir anyonik polielektrolitin kullanıldığı (PEI/PSS), (CHI/PSS) ve (PEI/PAA), (CHI/PAA) yapıların benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu yapı içerisinde aslında PAA'nın zayıf bir polielektrolit olması nedeniyle Kitosan veya yüksek yük yoğunluklu

Polietilenimindeki yüklere karşılık yük dengesini sağlamak üzere yüzeyde daha çok adsorplanması beklenebilir. Ancak yüksek debi geçişi ile (1,5 mL/dak) gerçekleştirilen denemelerde beklenilenin aksi gerçekleşmiştir. Benzer durum yukarıda ifade edildiği üzere (CHI/PAA)’dan elde edilen çok tabakalı filmler için de elde edilmiştir. Bu sebeple genelde literatürde elde edilen ve birbirleriyle karşılaştırılan denemelerin sonuçlarının polielektrolit besleme debisi de göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

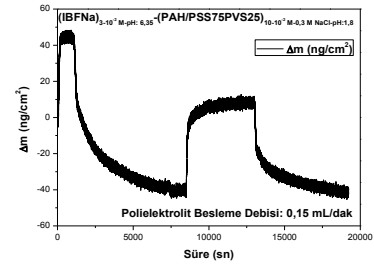
4.4. QCM-D TEKNİĞİ İLE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON ÇALIŞMALARI

4.4.1. PAH/PSS-PVS Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri

Tez kapsamında PAH/PSS-PVS esaslı harman LbL filmlerin model ilaç olarak IBF-Na adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmalarına elde edilen sonuçlar Şekil 4.61-4.63’de verilmiştir. IBF-Na adsorpsiyon çalışmaları için öncelikle on tabakalı LbL harman filmler kuartz sensör üzerinde geliştirilmiş, ardından frekans değişimi kararlı hale gelinceye kadar 0,01 M konsantrasyondaki ilaç çözeltisi (pH:6.8) devamlı olarak hücre içerisindeki sensör yüzeyinden geçirilmiştir. Aşağıdaki şekillerden de görüleceği üzere, ilk adsorpsiyon denemesi için ortalama 1-5 dakika içerisinde frekans değişimi dengeye gelmesine rağmen standart olarak 10 dakika veya üzerinde ilaç çözeltisi sürekli olarak kuartz sensör üzerinden geçirilmiştir. Takiben ilaç yüklenmiş LbL tabakaları Milli Q Ultra Saf Su ile yıkanarak, yüzeyde adsorbe olamamış veya zayıf bağlanmış IBF-Na uzaklaştırılmıştır. Son olarak, farklı pH değerlerinde çözeltiler kullanılarak geliştirilen LbL tabakalarının ilaç desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

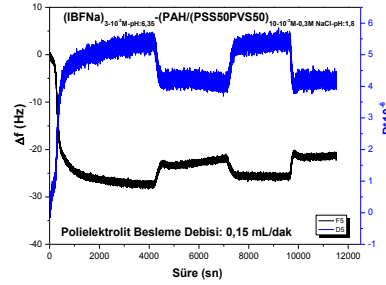


(a)

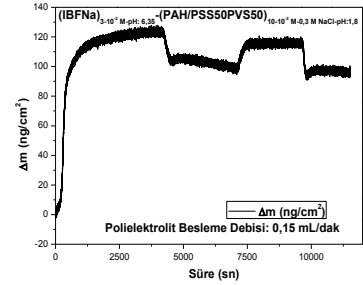


(b)

Şekil 4.61: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PVS25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

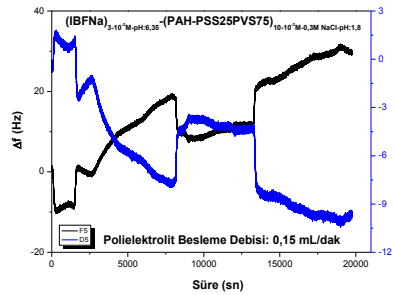


(a)

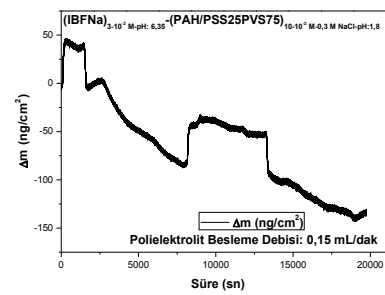


(b)

Şekil 4.62: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PVS50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

Şekil 4.63: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PVS75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

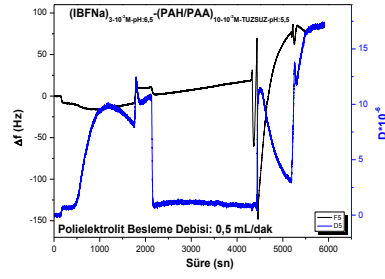
Hazırlanan harman yapılı LbL filmlerin ilaç adsorpsiyonuna ait Şekil 4.61-4.63'ten, (PAH/PSS75PVS25)₁₀ filminin IBF-Na adsorpsiyonu 34,6 ng iken, (PAH/PSS25PVS75)₁₀ filminin ilaç adsorpsiyonu 151,7 ng olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, (PAH/PSS50PVS50)₁₀ filminin ilaç adsorpsiyon değeri 97,7 ng olarak

gerçekleşmiştir. IBF-Na yüklenmiş LbL tabakalarının Milli Q Ultra Saf Su ile yıkanması sonrası (Şekil 4.61 b, 4.62 b ve 4.63 b), ilacın (PAH/PSS75PVS25)₁₀ filminden uzaklaştığı, buna karşın diğer harman yapılı 10 tabakalı LbL filmlerin ilaç adsorpsiyonunu ağırlıkça %10-20 oranında kaybederken, önemli bölümünü koruduğu tespit edilmiştir. Bu durum, ilaç ile PAH arasındaki etkileşimin hacimce %50 ve altında PSS içeren polielektrolit çözeltilerinden hazırlanan LbL filmlerde daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Buna karşın, hacimce %75 ve üzerinde PSS içeren polielektrolit harmanından hazırlanan filmin adsorplamış olduğu tüm ilacı salıvermesi, PSS'in pH 1,8 de tamamen iyonize olması ve PAH ile kuvvetli etkileşim sağlaması nedeniyle IBF-Na/PSS arası etkileşimin son derece zayıf kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

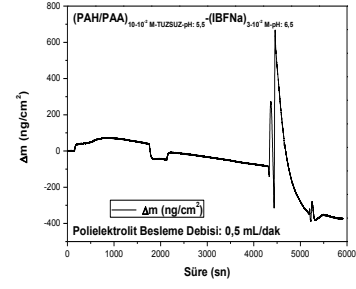
Öte yandan ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri sırasında LbL çok tabakaların bozunması frekans değişiminin tam tersi yönde gelişerek pozitif olarak gerçekleşmesiyle anlaşılabilmektedir. Bu bağlamda, yüklenen ilacın LbL çok tabakalardan desorpsiyonu için Milli Q Ultra Saf Su (nötral pH, 6,3) ile yıkama işlemi sırasında, hacimce %50 ve altında PSS içeren polielektrolit harmanından hazırlanan filmde hiçbir tabaka dekompozisyonu meydana gelmemiştir. Buna karşın (PAH/PSS75PVS25)₁₀ filmde sınırlı oranda tabaka dekompozisyonunun meydana geldiği düşünülmektedir.

4.4.2. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri

PAH/PSS-PAA'dan hazırlanan LbL saf ve harman filmlerin (PAA Mw: 450.000 ve 5.000) on tabaka film oluşturulmasının ardından ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda on tabakalı filmin hazırlanmasından sonra öncelikle IBF-Na yüklemesi yapılmış ardından Ultra Saf Su ile yıkanmıştır. pH değerine bağlı olarak ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyonunun incelenmesi açısından sırasıyla önce model ilaç ardından da pH 2'deki ve 11'deki çözeltilerle yıkama işlemleri gerçekleştirilmiştir. Örnek bir adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmasının QCM-D cihazı ile takibine yönelik grafik Şekil 4.64'de gösterilmiştir.

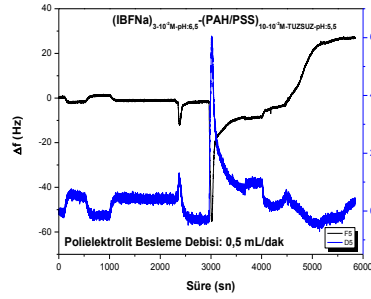


(a)

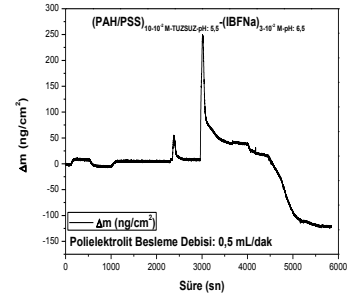


(b)

Şekil 4.64: 10 tabakalı LbL PAH/PAA saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

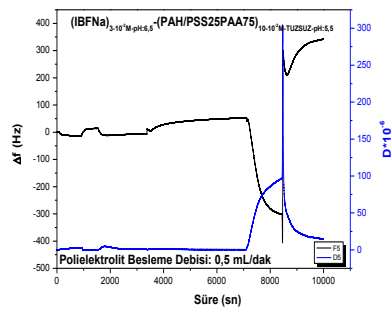


(a)

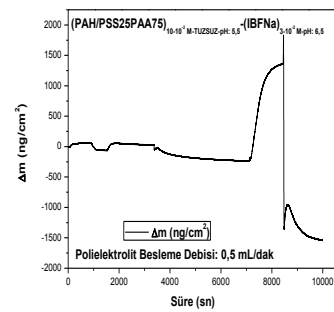


(b)

Şekil 4.65: 10 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

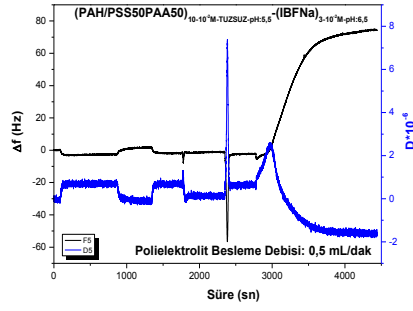


(a)

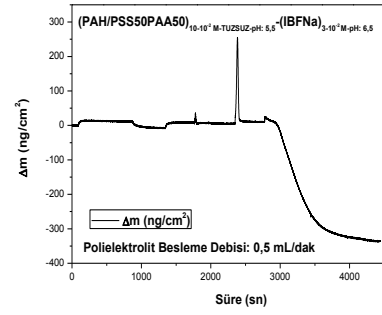


(b)

Şekil 4.66: 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

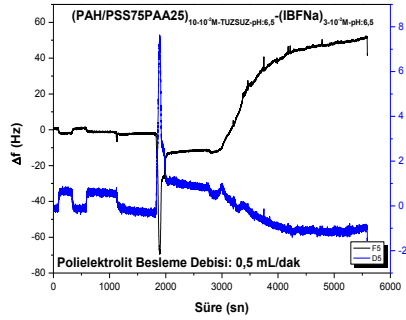


(a)

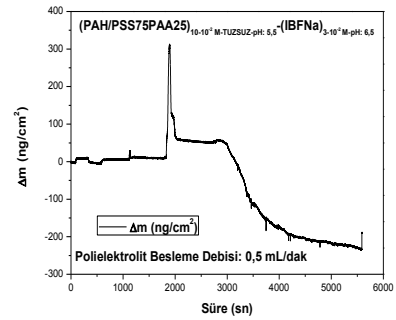


(b)

Şekil 4.67: 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

Şekil 4.68: 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans ve (b) kütle değişimleri.

Yüksek molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan PAH/PSS-PAA LbL filmlerin IBF-Na adsorpsiyonunda 3,0 ile 45,0 ng arasında adsorpsiyon tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde saf (PAH/PAA)₁₀ ürünün en yüksek model ilaç adsorpsiyonuna ulaştığı buna karşın harman filmlerde PSS miktarının artışına bağlı olarak ilaç adsorpsiyonunun belirgin şekilde düştüğü gözlenmiştir. Örneğin IBF-Na'nın ilk adsorpsiyonunda (PAH/PAA)₁₀ için 39,4 ng IBF-Na adsorplanırken (PAH/PSS75PAA25)₁₀ için adsorplanan ilaç miktarı 9,7 ng seviyesindedir. (PAH/PAA)₁₀ ürününün pH=2 ve pH=11'de çok tabaka degradasyonuna uğradığı buna karşın PAH/PSS-PAA harman ürünlerinin pH=2 ve pH=11'de herhangi bir degradasyona uğramadığı tespit edilmiştir. (PAH/PAA)₁₀ ürününde asidik ve bazık koşullarda LbL çok tabaka degradasyonu farklı pH'larda PAA'nın zayıf polielektrolit olmasına bağlı olarak deprotonize olması ve ilaç molekülü ile çok tabaka arasındaki PAA'nın etkileşiminin zayıflamasından kaynaklandığı

düşünülmektedir. Buna karşın yüksek oranda PSS yüklenen harman filmlerin asidik ve bazik koşullarda çok tabaka degradasyonuna uğramaması PSS'in kuvvetli polielektrolit olmasına bağlı olarak farklı pH değerlerinde yapısal entegrasyonunda bütünlüğün bozulmaması şeklinde açıklanabilir.

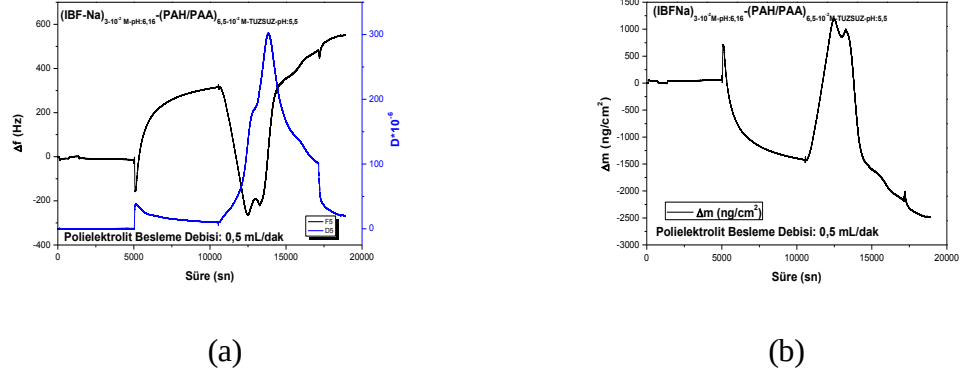
İlaç adsorpsiyon ve desorpsiyonuna bağlı olarak PAH/PAA-PSS ürünlerinin dissipasyon değerleri saf filmler için yüksek iken PAH/PSS-PAA'dan hazırlanan harman filmler için sıfıra yakın olduğu tespit edilmiştir. Saf filmlerin yüksek dissipasyon göstermesi ilaç ilavesine bağlı olarak çok tabakanın şişmesine bağlanabilir. Ancak yapıdaki PSS miktarının fazla olmasına bağlı olarak dissipasyon değerleri düşük kalmakta bu da yapının ilaçla şişmediğini göstermektedir. Bu sonuç, PSS'in kuvvetli polielektrolit olmasına bağlı olarak zincirsel (train like) yapıli polielektrolit kompleks oluşturmamasından kaynaklanmaktadır.

Diğer bir seri çalışmada, düşük molekül ağırlıklı PAA (Mw: 5.000) ve PSS'ten hazırlanan PAH/PSS-PAA filmlerinin IBF-Na çalışmaları sunulmuştur. Bu tür filmlerin ilaç adsorpsiyonunda PAH/PSS ve PAA içeren tüm harman filmlerde ilaç yüklemesine bağlı olarak LbL çok tabakaya ait frekans değişimlerinin negatif yerine pozitif alana geçtiğı diğer bir ifadeyle çok tabaka degradasyonunun kuvvetli bir şekilde başladığı tespit edilmiş ve ne su ile yapılan ne de farklı pH değerlerindeki çözeltilerle yapılan yıkama işlemleri yapılamamıştır. Bu ilginç durum, düşük molekül ağırlığında PAA kullanımı durumunda model ilacın tuz olarak davranması ve polielektrolit kompleks oluşumuna atfedilen denklemi tersine çevirdiğı diğer bir ifadeyle polielektrolit kompleksin bozularak çok tabakaların degrade olarak yüzeyden uzaklaştığı şeklinde değerlendirilmektedir. Özellikle düşük molekül ağırlıklı polielektrolit çözeltilerinden hazırlanan LbL filmlerin ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları için uygun olmadığı da tespit edilmiştir.

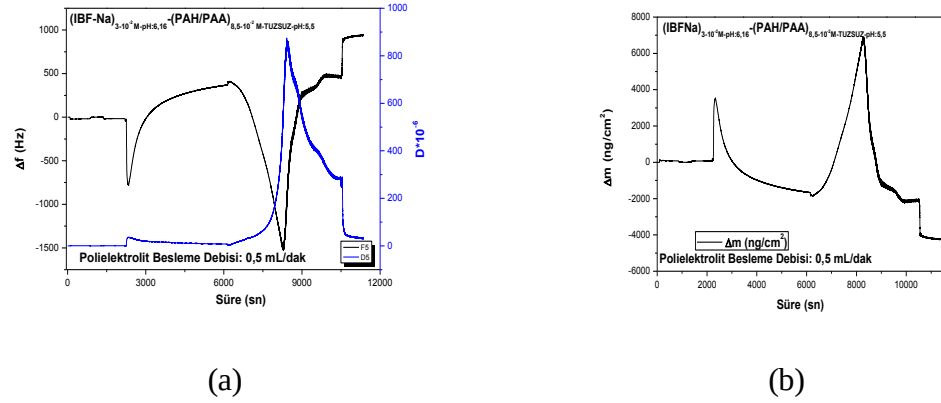
4.4.3. PAH/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerde Farklı Tabaka Sayısında Gerçekleştirilen Çalışmalara Ait QCM-D Grafikleri

Tabaka sayısının model ilaç adsorpsiyonu ve çok tabakalı PAH/PSS-PAA sisteminde (4,5/6,5/8,5/10,5) tabaka sayısına sahip filmler hazırlanarak QCM-D sensör üzerinde ilaç adsorpsiyonları ve desorpsiyonları çalışılmıştır. Bir seri çalışmada pH 5,5

PAH/PAA ürününden 6,5 ve 8,5 tabakalı filmler hazırlanmıştır. İlgili filmlere ait QCM-D grafikleri Şekil 4.69-4.70'de gösterilmiştir.



Şekil 4.69: 6,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

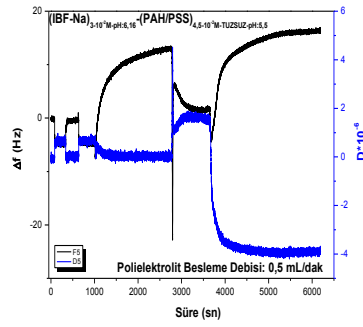


Şekil 4.70: 8,5 tabakalı LbL PAH/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

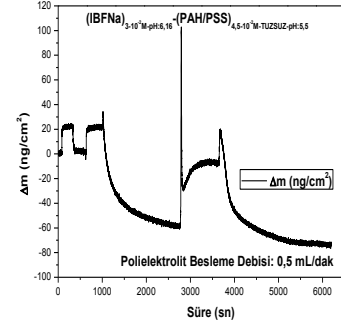
Şekillerden görüleceği üzere, 6,5 tabakalı (PAH/PAA) filminin IBF-Na adsorpsiyonu $51,9 \text{ ng}/\text{cm}^2$ iken tabaka sayısının 8,5'e çıkarılması ile IBF-Na adsorpsiyonu $148,8 \text{ ng}/\text{cm}^2$ 'ye yükselmektedir. Bu durum yüzeye adsorbe olan ilacın aynı zamanda çok tabaka ile etkileşimi ve çok tabakanın morfolojik değişimine bağlı olduğu düşünülmektedir. İleriki bölümlerde de görüleceği üzere tabaka sayısının artması ile yüzey pürüzlülüğünün arttığı ve bununda model ilaç adsorpsiyonunu geliştirmiş olabileceği düşünülmektedir. (PAH/PAA)'dan hazırlanan filmler tabaka sayısından bağımsız olarak pH:2 ve 11'deki çözeltilerde çok tabaka degradasyonuna uğradıkları için dissipasyon değerleri kullanılan çözeltinin pH değerine bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Bu durum, pH=2'de PAA'nın zayıf yüklü olmasından pH=11'de ise

PAH'nın zayıf yüklere sahip olması nedeniyle poliyonların arasındaki elektrostatik etkileşimin azalması ve bunun da çok tabaka degradasyonuna dönüşmesi ile açıklanmaktadır.

Yukarıdaki filmlere analog olarak PAH/PSS'ten (pH:5,5) hazırlanan (PAH/PSS)_{4,5}, (PAH/PSS)_{6,5}, (PAH/PSS)_{8,5}, (PAH/PSS)_{10,5} filmlere ait QCM-D grafikleri ise Şekil= 4.71-4.73'de sunulmuştur.

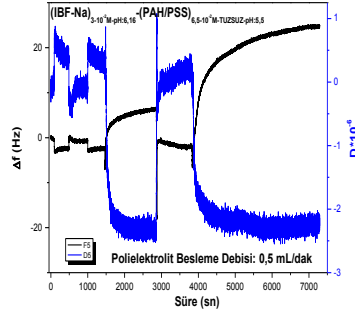


(a)

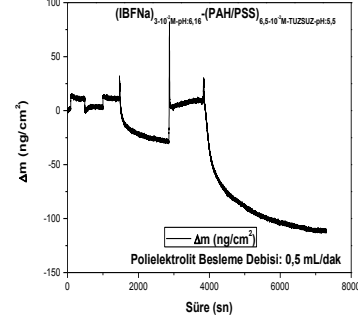


(b)

Şekil 4.71: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

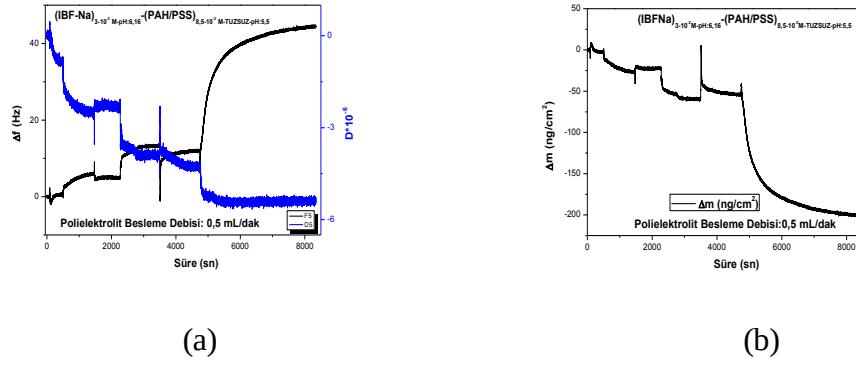


(a)

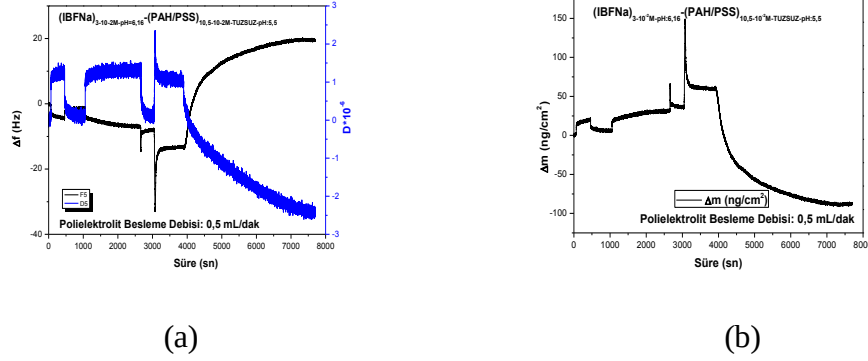


(b)

Şekil 4.72: 6,5 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



Şekil 4.73: 8,5 tabakalı LbL PAH/PSS saf filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

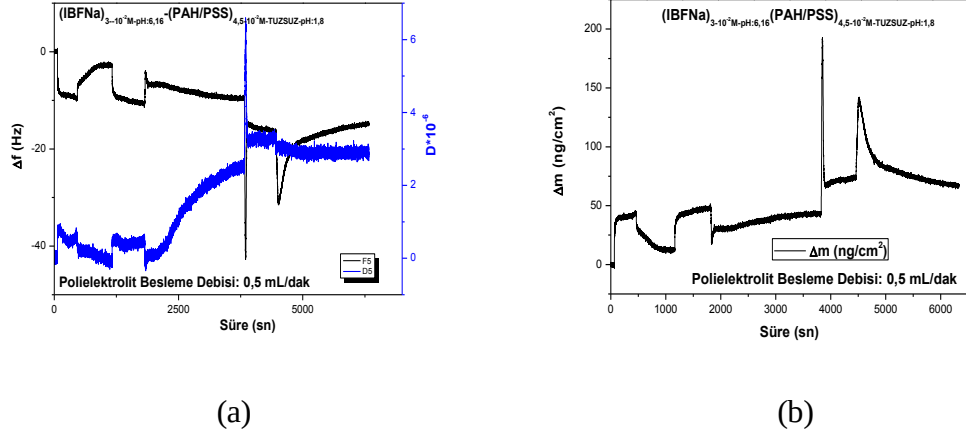


Şekil 4.74: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

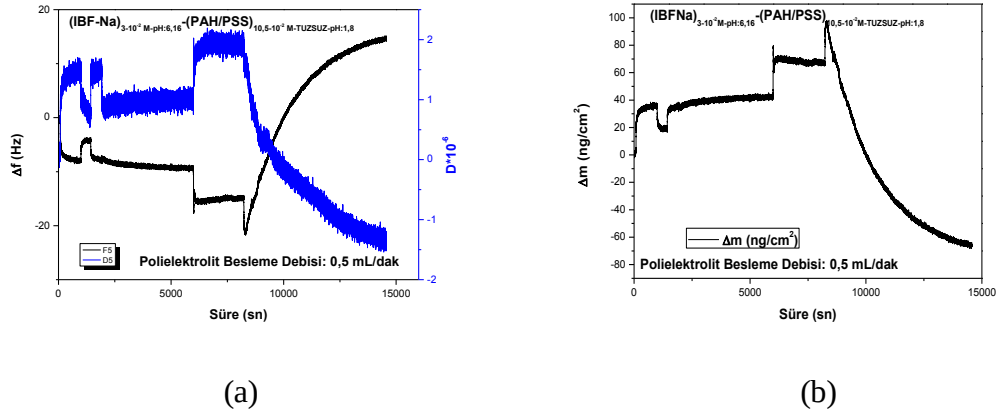
Şekillerden görüleceği üzere artan tabaka sayısına bağlı olarak 8,5 tabakaya kadar model ilaç adsorpsiyonunda bir artış gözlenmektedir. (PAH/PSS)_{8,5} filminin model ilaç olarak IBF-Na adsorpsiyonu 26,0 ng/cm²'dir (Şekil 4.73). Burada genel olarak söylenecek en önemli şey aynı koşullarda hazırlanan (PAH/PAA) filminin (PAH/PSS)'ten hazırlanan filmlere göre ilaç adsorpsiyonunun son derece yüksek olduğudur. Bunun başlıca nedenlerinin; (i) çok tabaka ile ilaç arasındaki etkileşimin (PAA kullanımı durumunda hidrojen bağları) daha iyi olması, (ii) QCM-D dissipasyon eğrilerinden görüleceği üzere PAA kullanımına bağlı olarak daha esnek filmlerin oluşması ve ilaç adsorpsiyonun kolaylığı (iii) son olarak ilerideki bölümde görüleceği üzere PAA kullanılarak hazırlanan filmlerin yüzey pürüzlülüğünün daha yüksek olması, olduğu düşünülmektedir. Düşüncemize göre yüzey pürüzlülüğüne bağlı fiziksel adsorpsiyonun yüksek olması ve kuvvetli ikincil etkileşimler (hidrojen bağları, dipol dipol etkileşimler) bu farklara neden olmaktadır. PAA kullanılan sistemlerin yüksek ilaç

adsorpsiyonuna karşılık en büyük sıkıntısı pH değerine duyarlı olması ve nötral ortam dışında hazırlanan çok tabakalı filmin kolaylıkla degradasyona uğramasıdır.

Ek olarak, pH:1,8'deki PAH ve PSS çözeltilerinden hazırlanan filmlerin adsorpsiyon ve desorpsiyonları incelenmiş ve ilgili OCM-D grafikleri Şekil 4.75-4.76'da gösterilmiştir.



Şekil 4.75: 4,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



Şekil 4.76: 10,5 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Şekil 4.75 ve 4.76'dan görüleceği üzere (PAH/PSS)_{4,5} filminin IBF-Na adsorpsiyonu 12,6 ng/cm², (PAH/PSS)_{10,5} filminin model ilaç adsorpsiyonu ise 19,0 ng/cm²'dir. Görüleceği üzere pH:1,8'deki PAH/PSS çözeltilerinden hazırlanan filmin ilaç adsorpsiyonu PAH/PAA esaslı filmlere göre düşük kalmıştır. Elde edilen bu sonuçta, düşük ilaç adsorpsiyonu için yukarıda tartışıldığı üzere ilaç ile çok tabaka arasındaki etkileşimin yeterli olmaması ve yüzey pürüzlülüğünün son derece önemli olduğunu

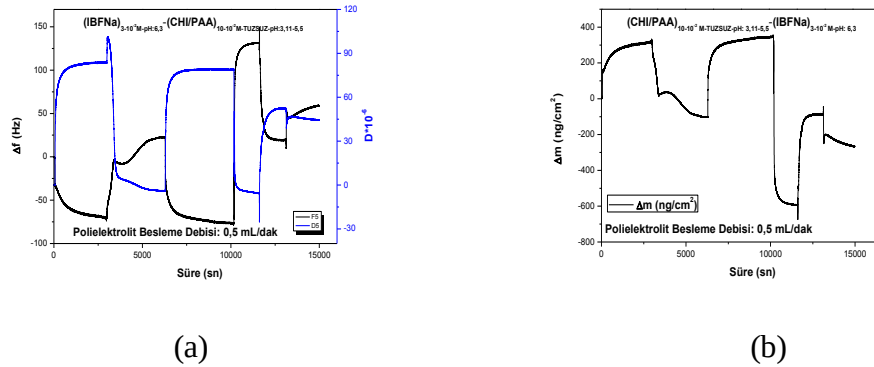
göstermektedir. PAH/PSS filmlere ait diğer önemli bir sonuç da eğer film pH:1,8'deki çözeltilerden hazırlanırsa hiçbir şekilde çok tabaka degradasyonu meydana gelmemektedir. Bu durum PSS'in oldukça kuvvetli bir polielektrolit olması ve pH değişimine bağlı olarak elektrostatik etkileşimini kaybetmemesiyle açıklanabilir.

4.4.4. PEI/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri

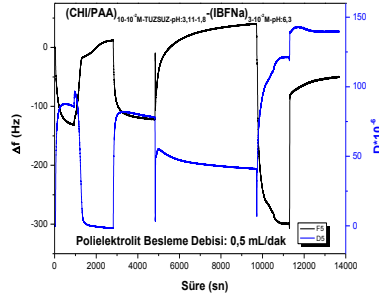
PEI/PSS-PAA'dan hazırlanan LbL saf ve harman ürünlerin IBF-Na yüklemeleri için QCM-D analizleri gerçekleştirilmiştir. IBF-Na'nın tercih edilme sebebi olan suda çözünürlüğünün değişmemesi açısından pH= 7,3 olarak sabit tutulmuş ve denemeler bu şekilde gerçekleştirilmiştir. Ancak PEI nötral ve bazik pH değerlerinde çökmesi nedeniyle yüzeye IBF-Na ilavesi ile Polietileniminin yüzeyden ayrıldığı ve bunda çok tabaka degradasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Bu sebeple PEI/PSS-PAA'dan hazırlanan ürünlerin QCM-D çalışmalarında ilaç adsorpsiyonu gerçekleştirilememiştir.

4.4.5. CHI/PSS-PAA Esaslı Çok Tabakalı Filmlerle İlaç Adsorpsiyon Ve Desorpsiyonuna Ait QCM-D Grafikleri

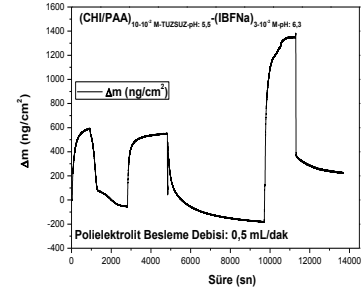
Kitosan/PSS-PAA saf filmlerin IBF-Na etkileşimleri frekans ve disipasyon değişimleri ile kütle adsorpsiyonları Şekil 4.77-4.81'de sunulmuştur.



Şekil 4.77: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (Mw: 450.000-pH: 5,5) filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

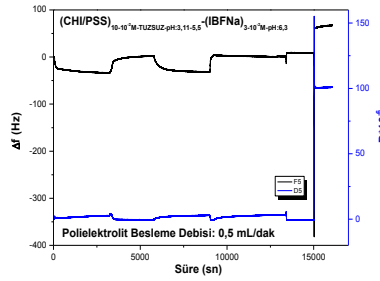


(a)

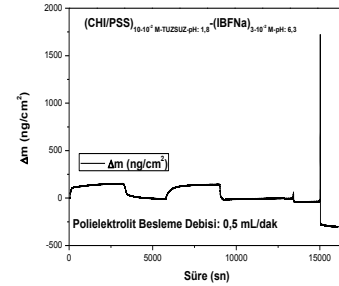


(b)

Şekil 4.78: 10 tabakalı LbL CHI/PAA (M_w : 450.000-pH: 1,8) filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

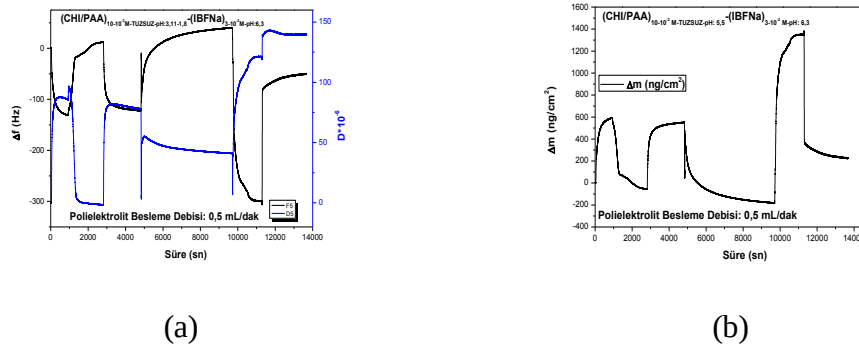
Şekil 4.79: 10 tabakalı LbL CHI/PSS (pH: 1,8) filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Buna göre pH değeri 1,8 olan PAA çözeltisinden hazırlanan $(\text{CHI/PAA})_{10}$ filminin frekans değeri yaklaşık $-130,9$ Hz iken buna tekabül eden kütle değişimi $463,0$ ng olarak hesaplanmıştır. PAA'nın pH değerinin 5,5'e çıkarılmasıyla beraber $(\text{CHI/PAA})_{10}$ filminin frekans değeri $-70,3$ ve kütle değişimi ise $248,8$ ng olarak hesaplanmıştır.

Poli(akrilik asit)'in pH değerinin artışıyla ilgili olarak yüzeyde adsorplanan madde miktarı çok az miktarda artarken IBF-Na adsorpsiyonunun düştüğü görülmektedir. Bu durumun, IBF-Na ile etkileşime girecek serbest PAA miktarının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşın, pH değeri 1,8 olan PSS'ten hazırlanan filmin ilaç adsorpsiyon denemesinde $-33,7$ Hz ve buna karşılık gelen $119,4$ ng ilaç adsorpsiyonunun olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, Kitosan-PSS filmlerde yüzeyde daha fazla ilaç adsorplanmasına rağmen ilaç adsorpsiyonunun düşük kaldığını ve ilaç adsorpsiyonunda yüzeyde fazla adsorplanmanın etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Kanımızca buradaki en önemli gelişmeler ilaç molekülleri ile çok tabakalı

film arasında etkileşime girecek grupların bulunmaması ile yapının morfolojisi ve esnekliği olduğu düşünülmektedir. Şöyle ki; (CHI/PAA)₁₀'dan hazırlanan filmlerin dissipasyon değerleri $14 \cdot 10^{-6}$ - $40 \cdot 10^{-6}$ değeri arasında iken (CHI/PSS)₁₀ filminin dissipasyon değeri sıfıra yakındır. (CHI/PAA)₁₀' dan hazırlanan filmlerin daha esnek olduğu ve ilacın film yüzeyine adsorpsiyonu ile birlikte çok tabakalı film içerisine difüzyonu sonucunda bu miktarın arttığı düşünülmektedir.

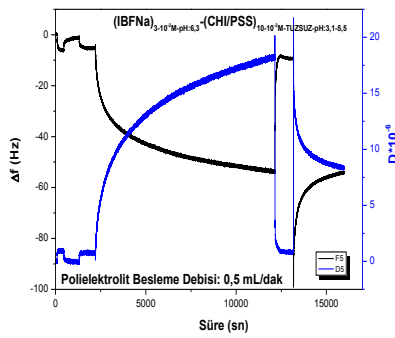
(CHI/PAA)₁₀ ve (CHI/PSS)₁₀ filmlerden IBF-Na desorpsiyonu ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda nötral ve asidik ortamda herhangi bir dekompozisyonun olmadığı ancak bazik koşullarda (CHI/PAA)₁₀ filminin büyük oranda (CHI/PSS)₁₀ filminin ise düşük oranda degrade olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, (CHI/PAA)₁₀ ve (CHI/PSS)₁₀ filmlerin ilaç adsorpsiyon değerlerinin yüksek değerler arasında olduğu ve PAA kullanımı durumunda bu değerlerin daha da arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca hazırlanan bu filmlerin nötral ve asidik pH değerlerinde kararlı bazik pH'ta ise bozulmaya uğradığı tespit edilmiştir.



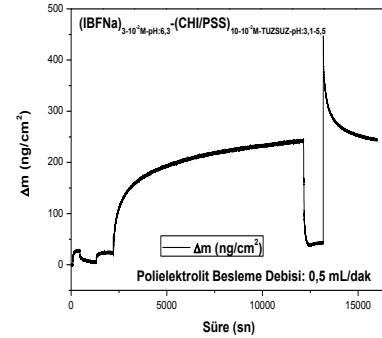
Şekil 4.80: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

(CHI/PAA)₁₀ filmi üzerinden QCM-D sensöründe model ilaç olarak IBF-Na geçirilip dengeye gelmesi beklendikten sonra okunan frekans değişim değeri -70,3 Hz olup bu değere karşılık gelen birim hacimde adsorplanan ilaç miktarı $316,9 \text{ ng/cm}^2$ olarak bulunmuştur. Takiben pH=2 ve pH= 11'deki sıvılar film yüzeyinden geçirildiğinde asidik çözeltinin kısmi çok tabaka dekompozisyonuna neden olduğu gözlenmiştir. Oysa, bazik koşullarda CHI'nın tamamen dissosiyasyonunu kaybetmesi ve oldukça zayıf yüklü olması nedeniyle CHI/PAA arasındaki elektrostatik etkileşimi kaybederek çok

tabaka degradasyonuna uğraması beklenebilirdi. Elde edilen bu sonuç, aynı zamanda düşük yük yoğunluğuna sahip CHI ile PAA arasında hidrojen bağı vb. ikincil etkileşimlerin yapıyı bir arada tuttuğunu ve herhangi bir çok tabaka bozunmasını engellediğini göstermektedir. İlaç yüklenmiş bu filmin ilaç yüklemesine ve kullanılan yıkama çözeltisinin pH'ına göre dissipasyon değerleri $55 \cdot 10^{-6}$ - $83 \cdot 10^{-6}$ civarında değişmektedir. Bu durumun yapının kısmi dekompozisyonu ile birlikte pH ayarlamak için kullanılan tuz çözeltisinin (HCl/NaOH) çok tabakayı şişirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



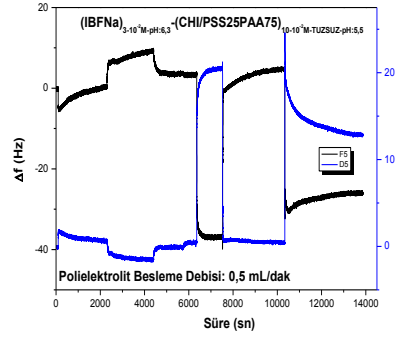
(a)



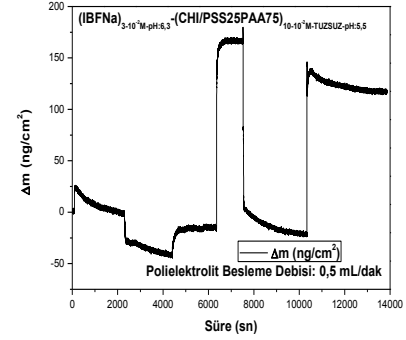
(b)

Şekil 4.81: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

(CHI/PSS)₁₀ filminin üzerine IBF-Na çözeltisi geçirilerek gerçekleştirilen model ilaç yükleme çalışmasında Δf değeri -6,2 Hz buna karşılık gelen ilaç yüklemesi ise $28,1 \text{ ng/cm}^2$ 'dir. $28,1 \text{ ng/cm}^2$ ilaç içeren (CHI/PSS)₁₀ filmi farklı pH'lardan çözeltilerle muamele edildiğinde hızlı bir şekilde salınım meydana geldiği ancak buna karşı çok tabaka ait bir dekompozisyonun olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ilaç içeren bu filmin, dissipasyon değeri $1 \cdot 10^{-6}$ mertebesinde sert yapılı bir film olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

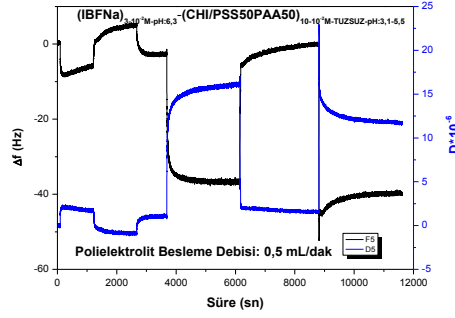


(a)

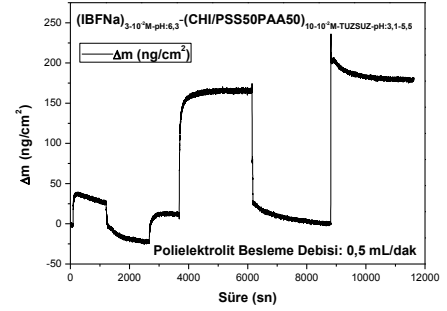


(b)

Şekil 4.82: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

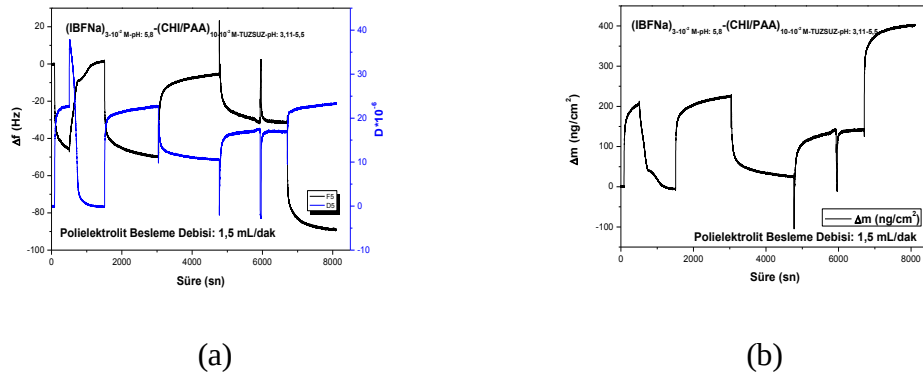
Şekil 4.83: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Benzer şekilde, Şekil 4.82 ve 4.83'ten görüleceği üzere Kitosan esalı harman yapılı filmlerin besleme akımındaki PSS'in artırılması ile ilaç adsorpsiyonunun düştüğü gözlenmektedir. Besleme akımındaki PAA'nın artması ile asidik koşullarda kısmi çok tabaka degradasyonu gözlenmektedir. (CHI/PAA)₁₀ saf filminin daha yüksek IBFNa adsorpsiyonu vermesi (316,9 ng/cm²) (CHI/PAA)₁₀'ten hazırlanan filmin dissipasyon değerlerine göre daha esnek olmasından ve IBF-Na ile PAA arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir.

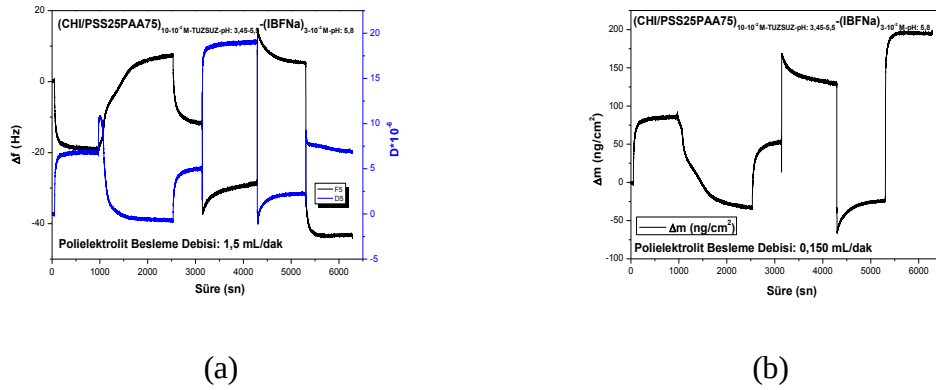
4.4.6. Pompa Debisinin IBF-Na Adsorpsiyonunun Üzerine Etkisinin Araştırılması

4.4.6.1. CHI/PAA-PSS Filmlerde IBF-Na Adsorpsiyonu

Tez kapsamında ilaç çözeltisi besleme debisinin adsorplanan ilaç miktarının etkisini incelemek amacıyla pompa debisi üç katına çıkarılarak denemeler gerçekleştirilmiş ve elde edilen grafikler Şekil 4.84-4.88’de sunulmuştur. Şekillerden görüleceği üzere (CHI/PAA)₁₀, (CHI/PSS)₁₀, (CHI/PAA-PSS)₁₀ harman filmler model ilaç olarak kullanılan IBF-Na’yı adsorlamaktadır. Buna göre, IBF-Na adsorpsiyonu 28,8 ile 198,4 ng/cm² arasında değişmektedir.



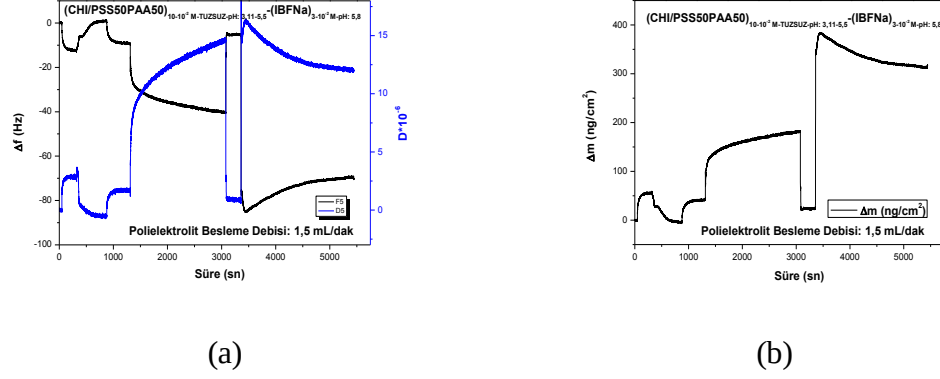
Şekil 4.84: 10 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



Şekil 4.85: 10 tabakalı LbL CHI/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

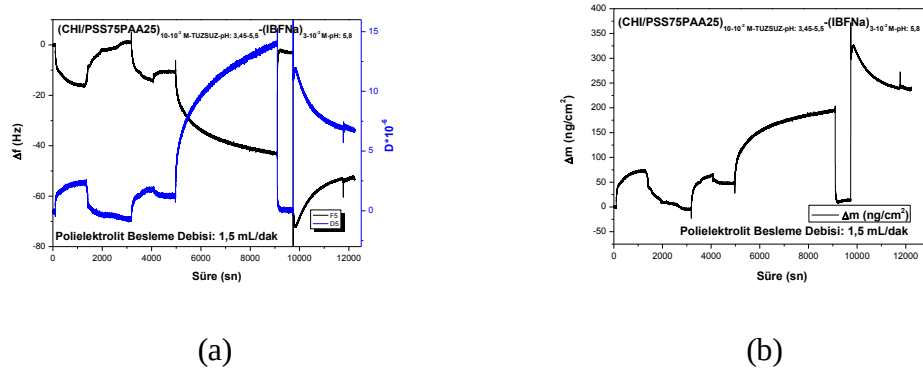
En yüksek ilaç adsorpsiyonu (CHI/PAA)₁₀’da olup değeri 198,4 ng/cm²; en düşük IBF-Na adsorpsiyonu ise on tabakalı (CHI/PSS)₁₀ için 28,5 ng/cm²’dir. CHI/PAA-PSS’ten hazırlanan harman filmlerin ise ilaç adsorpsiyonu ise bu iki saf filmin ilaç adsorpsiyonları arasında değişmektedir. Bu filmlerde dissipasyon değerleri de saf (CHI/PAA)₁₀ filminde en yüksek olup CHI/PAA-PSS harman filmlerde de yüksek

molekül ağırlıklı PAA'nın besleme debisindeki konsantrasyona bağlı olarak artmaktadır. Benzer bir açıklama, literatürde de uyumlu olarak bulunmaktadır [99].



Şekil 4.86: 10 tabakalı LbL CHI/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

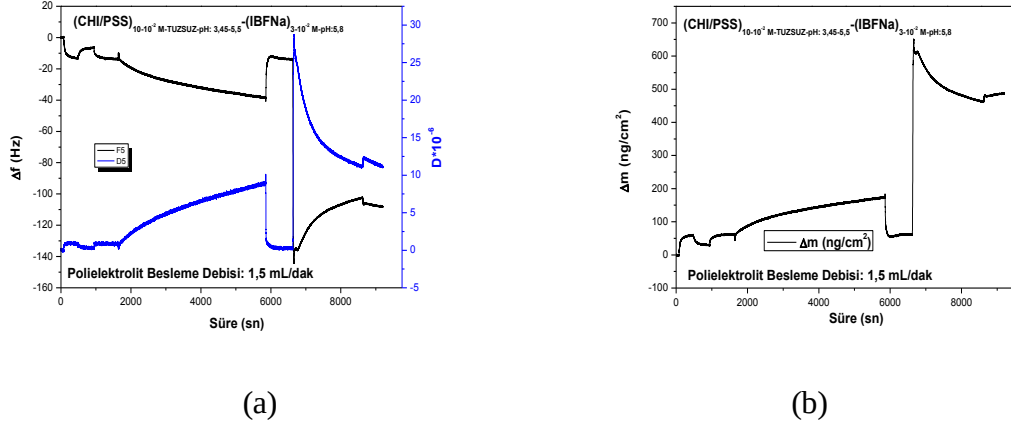
CHI/PSS-PAA harman ve saf filmlerinden IBF-Na'nın desorpsiyonu için sırasıyla pH=6,3'te Ultra Saf Su, pH=2'deki asidik su ve pH=11'deki bazik su geçirilmiştir. Bu denemeler sonucunda hiçbir örneğin nötral, asidik ve bazik koşullarda çok tabaka degradasyonuna uğramadığı ve kimyasal olarak kararlı davrandığı tespit edilmiştir. PAA gibi zayıf bir elektrolitin bulunduğu bir ortamda çok tabaka degradasyonunun meydana gelmemesinin, çok tabaka oluşumunda Kitosan ile elektrostatik etkileşimin yanı sıra Hidrojen bağları, Van Der Waals bağları gibi önemli fiziksel etkileşimlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.



Şekil 4.87: 10 tabakalı LbL CHI/PSS75PAA25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Karşılaştırma amacıyla aynı LbL çok tabakalı filmler kullanılarak düşük debili IBF-Na geçirilmiş ve CHI/PAA için 346,5 ng/cm^2 ve CHI/PSS için 66,2 ng/cm^2 ilaç

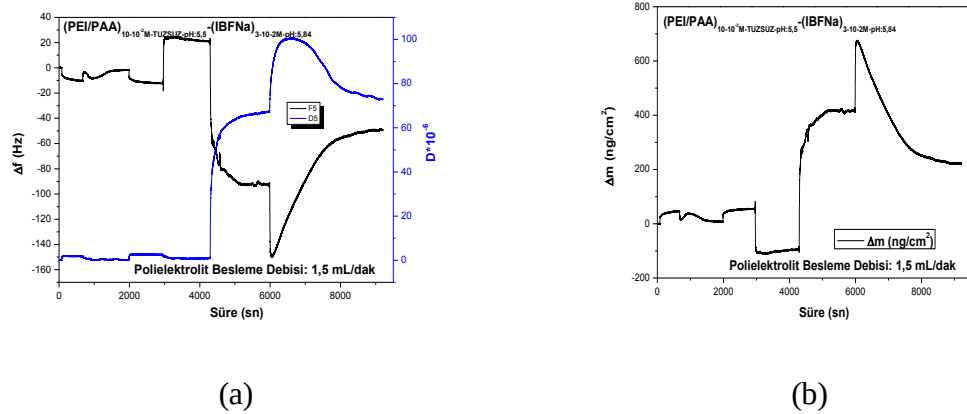
adsorpsiyonu tespit edilmiştir (Bölüm 4.4.5). Bu değerler, yüksek debili ilaç geçirilmesi durumunda elde edilen adsorpsiyon değerlerinin yaklaşık 2 katına denk gelmektedir. Bu durumun başlıca sebebinin ilaç çözeltisinin yüksek debiyle geçirilirken yapıya bağlanması için gerekli etkileşim zamanını bulamaması ve zayıf bağlanmış bazı küçük moleküllerin yapıdan ayrılması şeklinde yorumlanmaktadır.



Şekil 4.88: 10 tabakalı LbL CHI/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

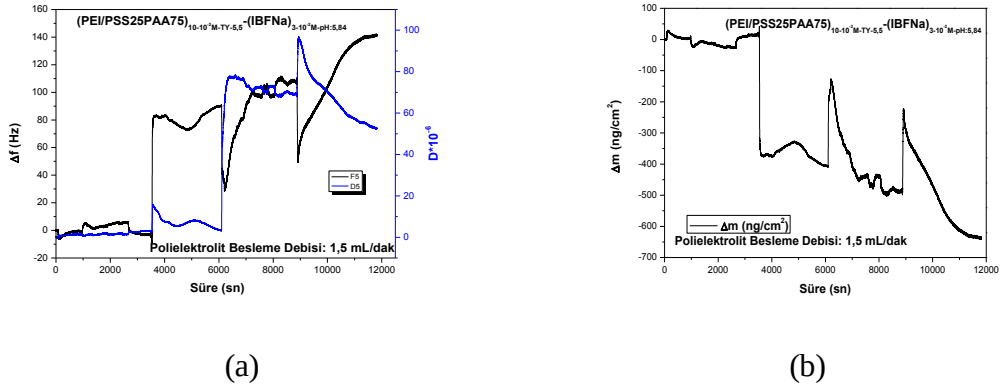
4.4.6.2. Dallanmış PEI/PAA-PSS Filmlerde IBF-Na Adsorpsiyonu

Yüksek debili ilaç çözeltisi geçiriminin ilaç adsorpsiyonu üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla diğer bir seri çalışma da Dallanmış Polietilenimin (PEI) kullanımı üzerinedir. Bu kapsamda, PEI/PAA, PEI/PSS, PEI/PAA-PSS saf ve harman yapılı filmlerin IBF-Na adsorpsiyonları çalışılarak, elde edilen grafikler Şekil 4.89-4.93’de gösterilmiştir.

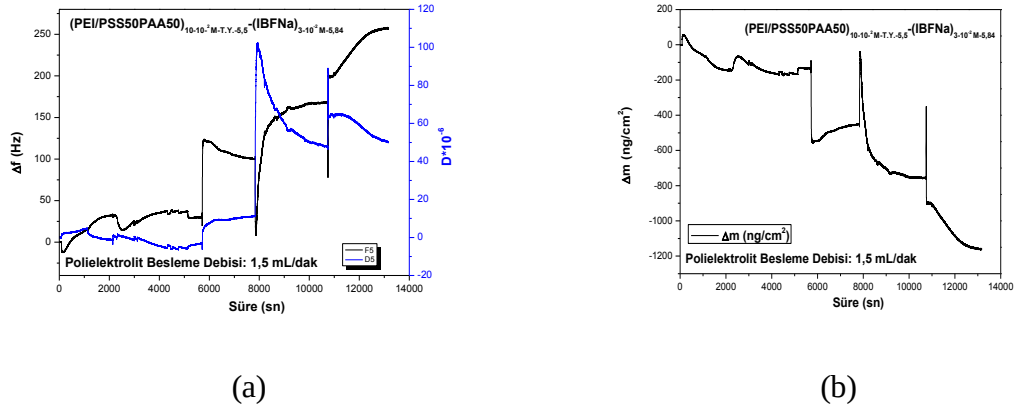


Şekil 4.89: 10 tabakalı LbL PEI/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Şekillerden görüleceği üzere yüksek debide IBF-Na çözeltisinin geçirilmesi ile sadece (PEI/PAA)₁₀ ve (PEI/PAA75PSS25)₁₀ örnekleri için pozitif adsorpsiyon gözlemlenmiş diğer PSS içeren saf ve harman yapıları filmler için ilaç adsorpsiyonu gözlemlenememiştir. (PEI/PAA)₁₀ ve (PEI/PSS25PAA75)₁₀ filmleri için IBF-Na adsorpsiyonları 34,9 ng/cm² ile 25,3 ng/cm² olarak bulunmuştur. Bu sonuç, yüksek debili ilaç geçirimi ile zaten düşük ilaç adsorpsiyonuna sahip sistemlerde ilaç yüklemesini daha da düşürmektedir.

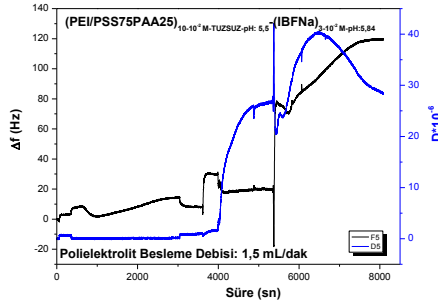


Şekil 4.90: 10 tabakalı LbL PEI/PSS25PAA75 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

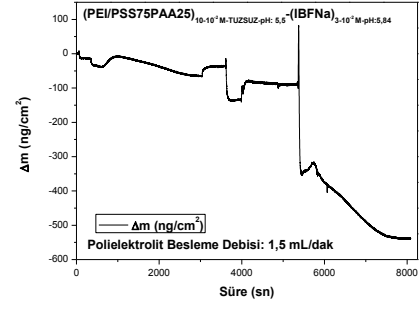


Şekil 4.91: 10 tabakalı LbL PEI/PSS50PAA50 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

Dallanmış PEI esaslı saf ve harman yapıları filmlerin ilaç desorpsiyon çalışmalarına PAA'nın bulunduğu durumlarda çok tabaka degradasyonunun olmadığı PSS içeren saf ve harman yapıları filmlerin ise çok tabaka dekompozisyonuna ulaştığı tespit edilmiştir. Bunun nedeninin, pH=11'de zayıf yüklü PEI'nin PSS ile yeterli elektrostatik etkileşimi sağlayamaması ve çok tabaka bozunmasına uğradığı sonucuna ulaşılmıştır.

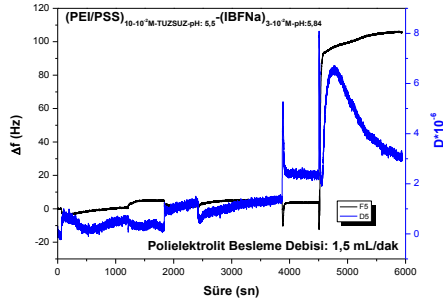


(a)

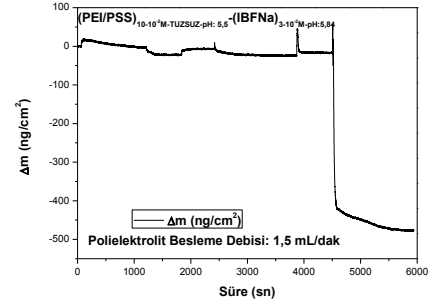


(b)

Şekil 4.92: 10 tabakalı LbL PEI/PSS75PAA25 harman filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.



(a)



(b)

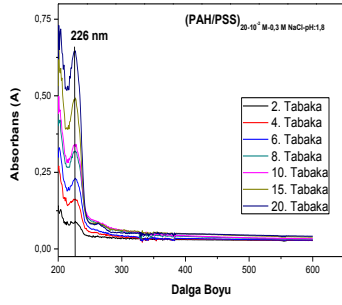
Şekil 4.93: 10 tabakalı LbL PEI/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans, dissipasyon ve (b) kütle değişimleri.

4.5. SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI LbL FİLMLERİN TABAKA GELİŞİMLERİNİN UV-vis İLE İNCELENMESİ

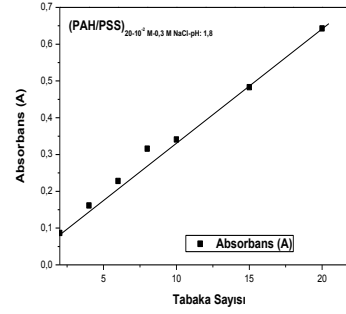
LbL çok tabakalı filmlerin destek üzerinde oluşumunu gözlemek ve tabaka sayısına bağlı olarak çok tabaka gelişimini incelemek amacıyla UV-vis analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde yirmi tabakaya kadar oluşturulan çoklu filmlerin her çift tabaka sonrasında analizleri gerçekleştirilerek tabaka gelişimleri hakkında bilgi elde edilmiştir. İlgili UV-vis grafikleri Şekil 4.94-4.101’de verilmiştir.

Bu denemelerin ortak özeliği UV görünür alanda aromatik grupların bulunması nedeniyle absorbans yapan PSS’in kullanılmasıdır. PSS’in UV absorbans piki 226-228 nm aralığında değişmektedir. Bu sebeple bu aralıktaki absorbans takip edilmiştir. Şekil 4.94-4.97’de katyonik polielektrolit olarak PAH, anyonik polielektrolitler olarak ise

PSS ve PVS kullanılan saf ve harman yapılı yirmi çift tabakalı LbL filmlerin dalga boyuna bağlı absorptans ve tabaka sayısına bağlı absorptans grafikleri çizilmiştir. Hem saf (PAH/PSS)₂₀ filminin hem de farklı oranda PSS ve PVS içeren harman filmlerde tabaka sayısına bağlı olarak 228 nm’de PSS yapısına atfedilen pikin şiddetinin lineer olarak arttığı gözlemlenmiştir.

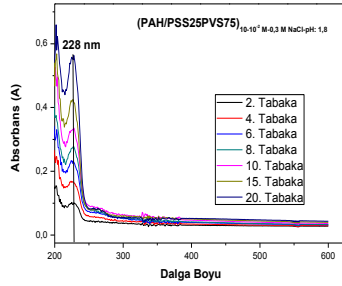


(a)

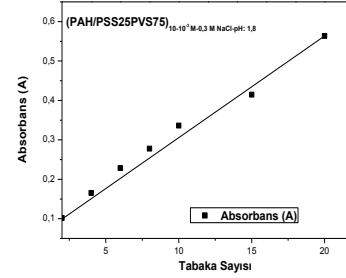


(b)

Şekil 4.94: 20 tabakalı LbL PAH/PSS filmin (a) dalga boyuna bağlı absorptans ve (b) tabaka sayısına bağlı absorptans değişimleri.



(a)

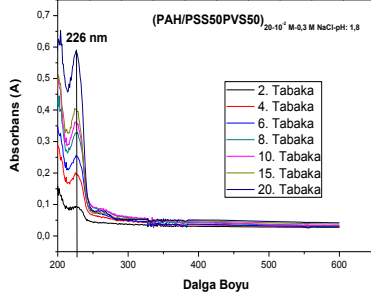


(b)

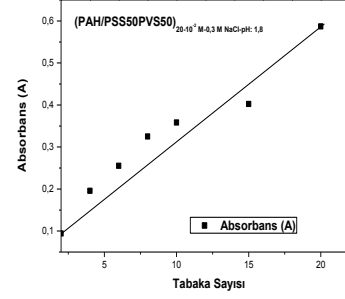
Şekil 4.95: 20 tabakalı LbL PAH/PSS25PVS75 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorptans ve (b) tabaka sayısına bağlı absorptans değişimleri.

Beklediğimiz üzere 228 nm’de en şiddetli pikin saf yapılı ürün için 0,65 olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir. Harman yapılı filmlerin tabaka sayısına bağlı olarak 228 nm’deki pik şiddeti harman yapıdaki, PSS’in artışına bağlı olarak artmaktadır. Bu da harman filmlerin hazırlanması sırasında besleme bileşimindeki PSS’in artırılması ile yüzeye kaplanan filmde PSS’in arttığı anlamına gelmektedir. Burada diğer önemli bir nokta 20 tabakalı filmlerin hazırlanmasında harici tuz içeren polielektrolitler kullanılması nedeniyle literatürde belirtildiği üzere tabaka gelişimlerinin daha parabolik olması ve her çift tabaka sonrasında tabaka gelişiminin artarak meydana gelmesi

beklenmektedir. Ancak deneysel çalışmalar sonrasında tüm fimlerinde gelişiminde tabaka sayısına bağlı olarak lineer geliştiği saptanmıştır.

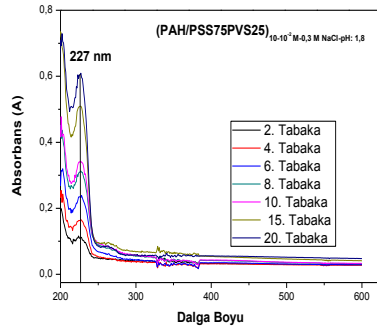


(a)

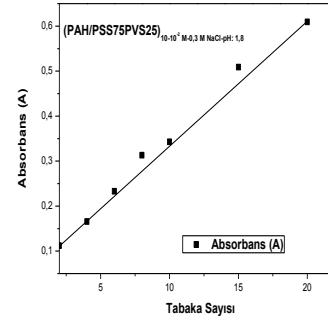


(b)

Şekil 4.96: 20 tabakalı LbL PAH/PSS50PVS50 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorban ve (b) tabaka sayısına bağlı absorban değışimleri.



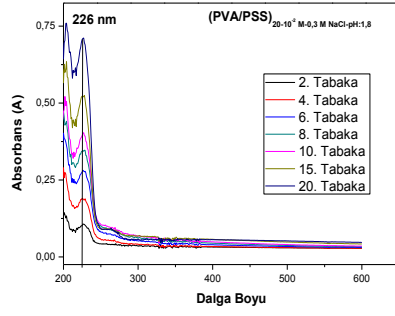
(a)



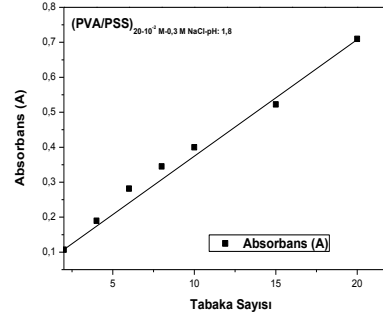
(b)

Şekil 4.97: 20 tabakalı LbL PAH/PSS75PVS25 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorban ve (b) tabaka sayısına bağlı absorban değışimleri.

Benzer şekilde PAH/PSS-PVS'ten hazırlanan filmlere analog olarak katyonik polielektrolit olarak PVA'nın kullanıldığı diğeri bir seri çalışma yapılarak dalga boyuna bağlı absorban ve tabaka sayısına bağlı absorban değışimleri Şekil 4.98-4.101'de verilmiştir.

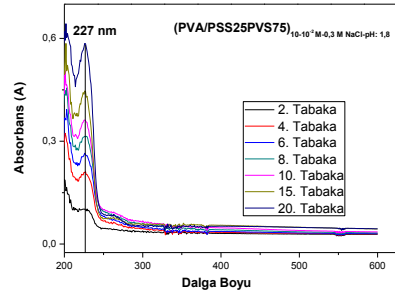


(a)

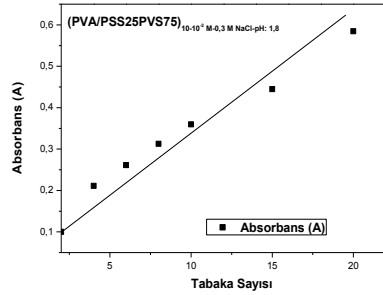


(b)

Şekil 4.98: 20 tabakalı LbL PVA/PSS filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbans ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbans değişimleri.



(a)

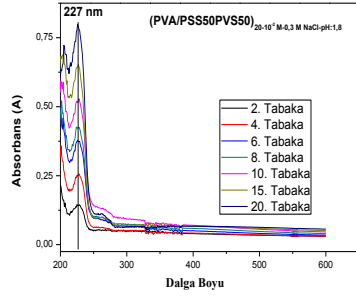


(b)

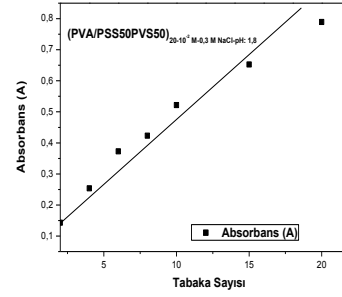
Şekil 4.99: 20 tabakalı LbL PVA/PSS25PVS75 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbans ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbans değişimleri.

PAH/PSS-PVS filminin UV-vis sonuçlarına benzer olarak tabaka sayısındaki artışa bağlı olarak filmdeki PSS gruplarına atfedilen 228 nm'deki pikin şiddetinin lineer olarak arttığı tespit edilmiştir. PVA/PSS-PVS'ten hazırlanan saf filmin ve besleme çözeltisinde %50'nin üzerinde PSS içeren harman yapılı filmlerin oldukça benzer absorbans verdiği ve 0,72 ile 0,75 aralığında değiştiği saptanmıştır. Bu durumun PSS'in tamamen iyonize olduğu asidik koşullar altında besleme bileşiminin %50'nin üzerinde bulunması durumunda nihai filmin hemen hemen eşit oranda PSS içerdiğini doğrulamaktadır. Bu sonuç 2014 yılında Deligöz tarafından hazırlanan makalede de doğrulanmaktadır [34]. Ayrıca PVA/PSS-PVS'ten hazırlanan saf ve harman yapılı filmlerin analog olan PAH/PSS-PVS'ten hazırlanan filmlere oranla son ürünlerdeki PSS içeriğinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Örneğin PAH/PSS'ten hazırlanan 20 tabakalı filmde PSS'ten kaynaklanan pikin absorbans değeri 0,65 civarında iken PVA/PSS'ten hazırlanan filmin ise absorbans değeri 0,72 olarak gerçekleşmiştir. Bu

durumun katyonik polielektrolit olarak kullanılan PVA'nın PAH'a göre daha yüksek yük yoğunluğu nedeniyle yüklerini nötralize etmek amacıyla daha fazla anyonik polielektrolite ihtiyaç duymasından kaynaklanmaktadır.

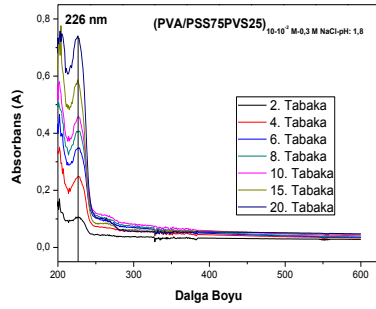


(a)

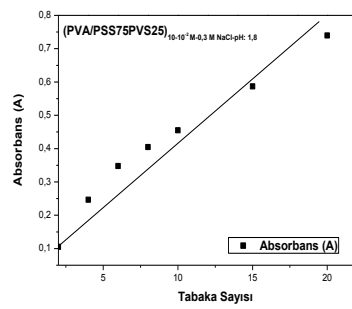


(b)

Şekil 4.100: 20 tabakalı LbL PVA/PSS50PVS50 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbans ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbans değışimleri.



(a)

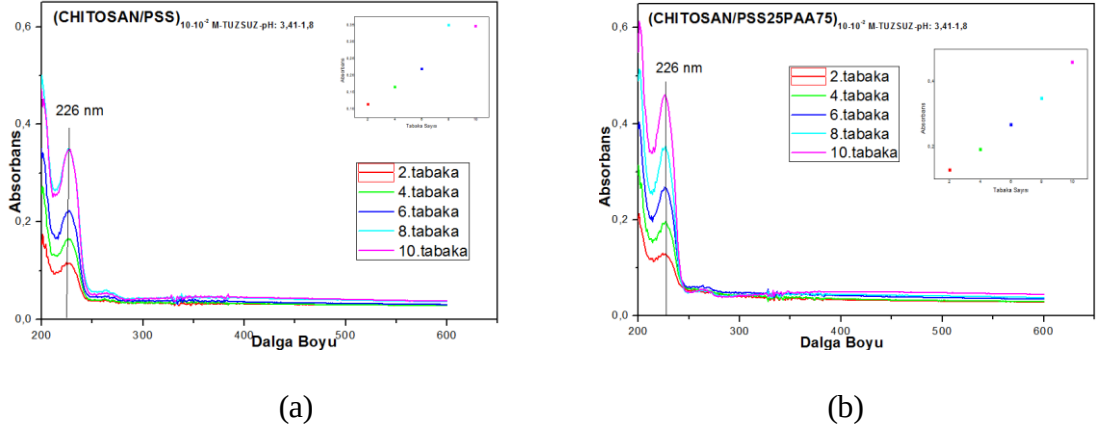


(b)

Şekil 4.101: 20 tabakalı LbL PVA/PSS75PVS25 filmin (a) dalga boyuna bağlı absorbans ve (b) tabaka sayısına bağlı absorbans değışimleri.

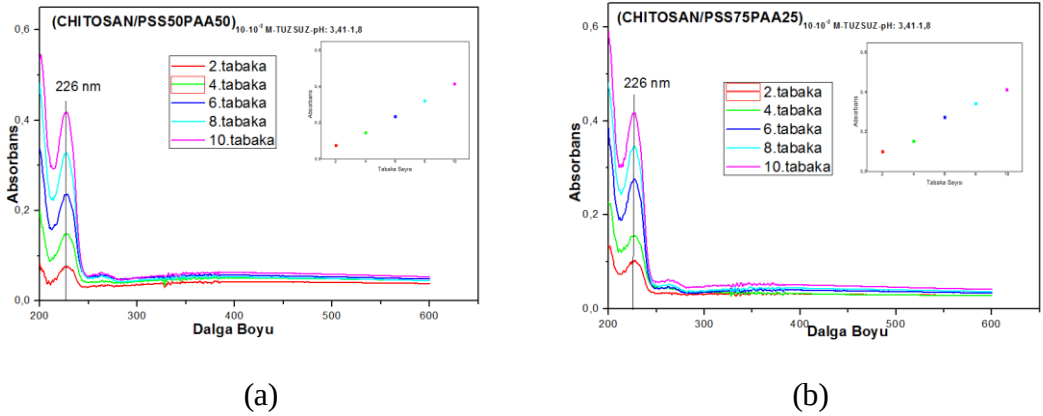
Kitosan esaslı saf ve harman yapıllı çok tabakalı LbL fonksiyonel filmlerin oluşumunu incelemek amacıyla UV-vis analizleri gerçekleştirilerek, elde edilen grafikler Şekil 4.102-4.103'de gösterilmiştir. Grafikler incelendiğinde PSS yapısından kaynaklanan ve yaklaşık 226 nm dalga boyunda gözlenen pikin absorbans değeri gerek PSS esaslı saf film gerekse PSS içeren harman filmlerde 0,4 civarında olduğu gözlenmiştir. Özellikle harman filmlerde polielektrolit besleme bileşimine bağlı olmayan bu absorbans değeri, benzer miktarlarda PSS'in çok tabaka içerisinde yer aldığına işaret etmektedir. Bu sonuç, saf veya harman yapıllı çok tabakalı ürünlerin nihai kompozisyon çalışmalarıyla da desteklenmektedir. Bu durumun en önemli ve beklenen sonucu

kullanılan PSS çözeltisinin pH değerinin 1,8 olması ve bu değerde PSS'in üstün dissosiyonuna bağlı olarak katyonik polielektrolit karşısında PAA'a karşı adsorpsiyon üstünlüğü göstermesidir.



Şekil 4.102: (a) (CHI/PSS)₁₀ ve (b) (CHI/PSS25PAA75)₁₀ LbL filmlerine ait UV-vis grafiği.

Bununla birlikte, ilgili grafiklerden çıkan diğer bir önemli sonuçta, şekillerin içerisinde gösterilen tabaka sayısına bağlı absorbans değişim grafiklerinde artan tabaka sayısına bağlı olarak adsorblanan PSS miktarının lineer olarak arttığını ve bunun da ilgili polielektrolit çiftleri için çok tabaka gelişiminin lineer olarak davrandığını göstermektedir.

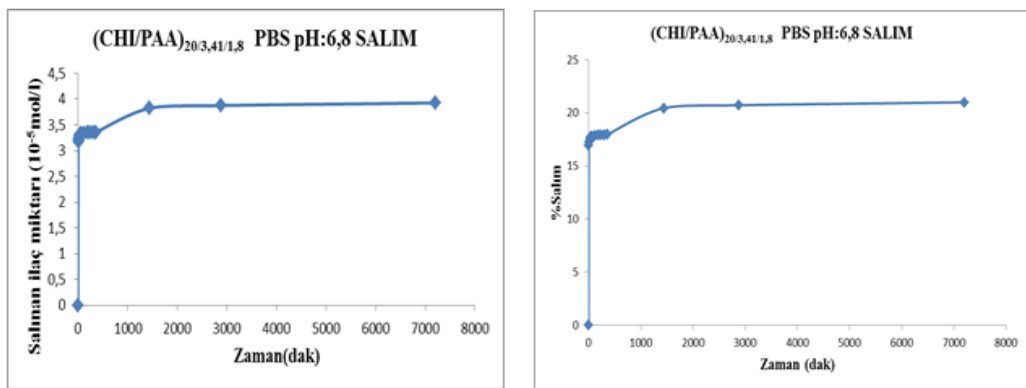


Şekil 4.103: (a) (CHI/PSS50PAA50)₁₀ ve (b) (CHI/PSS75PAA25)₁₀ LbL filmlerine ait UV-vis grafiği.

4.6. CHI/PAA ESASLI ÇOK TABAKALI FİMLERLE İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYONUNA AİT ÇALIŞMALAR

QCM-D çalışmalarında IBF-Na tuzu kullanılmak zorunluluğu nedeniyle model ilaç olarak IBF'in kullanımı için özel bir cam destek üzerine 20 tabaka filmler hazırlanmış ve IBF adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda yukarıda da belirtildiği üzere QCM-D'nin sonuçları esas alınarak yüksek ilaç adsorpsiyonuna sahip saf ve harman yapılı bir seri fonksiyonel film hazırlanmış ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

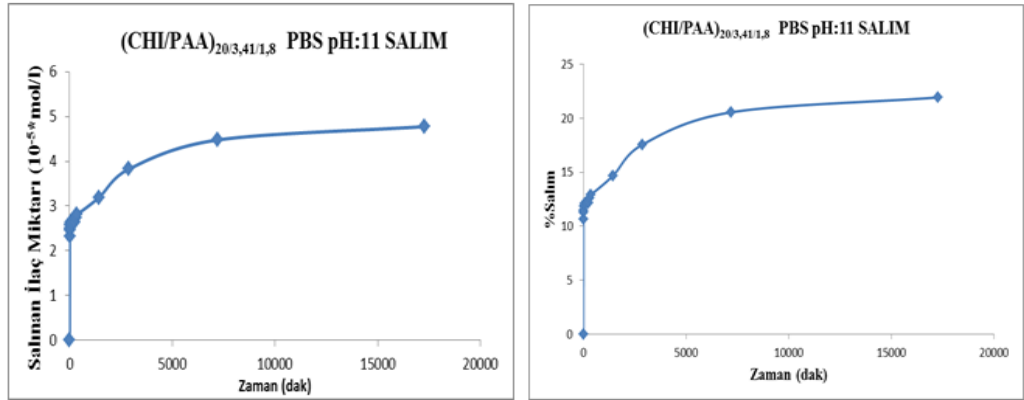
Bu amaçla öncelikle QCM-D sonuçlarına göre en yüksek ilaç yüklemesine sahip (CHI/PAA)₂₀ filmin PBS pH:6,8 ve pH:11 çözeltilerindeki ilaç salımları incelenmiştir. (CHI/PAA)₂₀ filmlerine ait salınan ilaç miktarının ve % salımın süreye bağlı değişimleri Şekil 4.104-4.105'de verilmiştir. Şekillerden görüleceği üzere, PBS pH:6,8 ve PBS pH:11'de salınan IBF miktarı ve % salım miktarları oldukça birbirine yakın olup, (CHI/PAA)₂₀ filminin % salım değeri pH:6,8 ve pH:11'de sırasıyla 120 saat sonunda (5 gün) % 21 ve % 20,6 olarak hesaplanmıştır. 20 tabakalı CHI/PAA filminin pH:11'deki salımı uzatılarak 288 saat (12 gün) sonunda tekrar ölçüm alınmış ve % salım değerinin % 21,9 olduğu tespit edilmiştir. Her iki salım denemesinde de çok kısa sürede salınan ilacın yaklaşık % 50'lik kısmının 1 dakika içinde gerçekleştiği ve daha sonra salım hızının yavaşlayarak pH:6,8'de 1440 dakika (24 saat) pH:11'de ise 2880 dakika (48 saat) sonra dengeye ulaştığı bulunmuştur.



Şekil 4.104: 20 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF yüklemesinin PBS pH:6,8 ile etkileşiminde süreye bağlı (a) salınan ilaç miktarı ve (b) % salım.

(CHI/PAA)₂₀ filminin yüksek ilaç yüklemesine karşın gerek nötr koşullarda gerek bazik koşullarda salım değerlerinin daha yüksek olması beklenebilirdi. Özellikle (CHI/PAA)₂₀ filmin bazik koşullarda Kitosanın deiyonize olmasına bağlı olarak PAA ile arasındaki

elektrostatik etkileşimin azalarak çok tabaka degradasyonunun meydana gelmesi beklenebilirdi. Ancak gerek QCM-D sonuçları gerekse de UV-Vis tekniğiyle takip edilen ilaç salım sonuçları LbL (CHI/PAA)₂₀ filmin çok tabaka degradasyonuna uğramadığını göstermektedir. Bunun nedenininde Kitosanın yapısal konformasyonu ile birlikte iyonize olmayan amin, hidroksil gibi grupların pH:11'de tamamen iyonize durumda bulunan PAA ile hidrojen bağları, Van der Waals bağları gibi ikincil bağlarla bağlandığını göstermektedir [99].

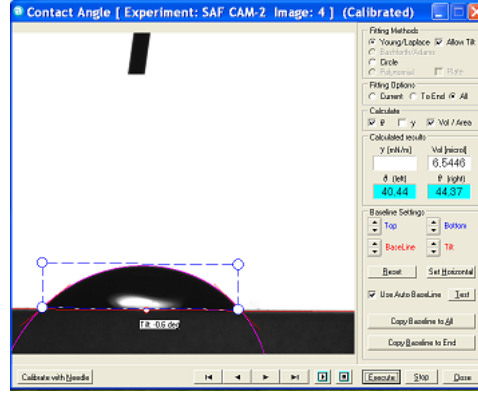


Şekil 4.105: 20 tabakalı LbL CHI/PAA filmin IBF yüklemesinin PBS pH:11 ile etkileşiminde süreye bağlı (a) salınan ilaç miktarı ve (b) % salım.

4.7. YÜZEY TEMAS AÇISI ANALİZLERİ

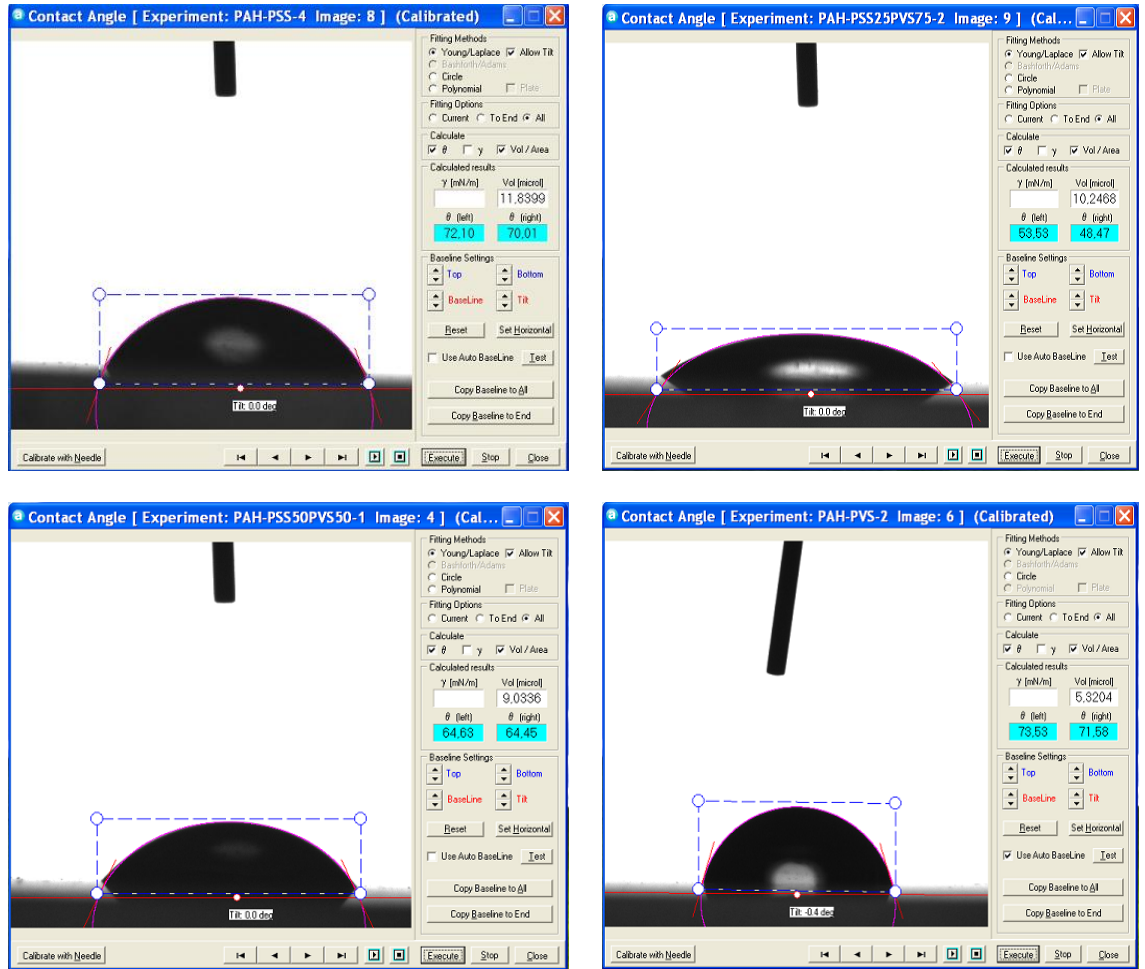
Hazırlanan filmlerin kullanılan polielektrolit türüne ve kompozisyonuna bağlı olarak yüzey hidrofilite/hidrofobitesinin değişimlerini incelemek amacıyla temas açısı ölçüm analizleri gerçekleştirilmiştir. İlgili resimler Şekil 4.106-4.107'de ve ortalama temas açısı değerleri Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Literatürden bilindiği üzere Θ açısının 90° ve üzerinde olması durumunda yüzey hidrofobik ve 90° 'nin altında olması durumunda ise hidrofilik olarak değerlendirilmektedir. Filmlerin hazırlanmasında taşıyıcı yüzey olarak kullanılan UV Suprasil özel camın temas açısı değeri ortalama $42,4^\circ$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç kimyasal olarak ön işleme tabi tutulan camın yüzeyinin hidrofilik (su seven) yapıda olduğunu göstermektedir.



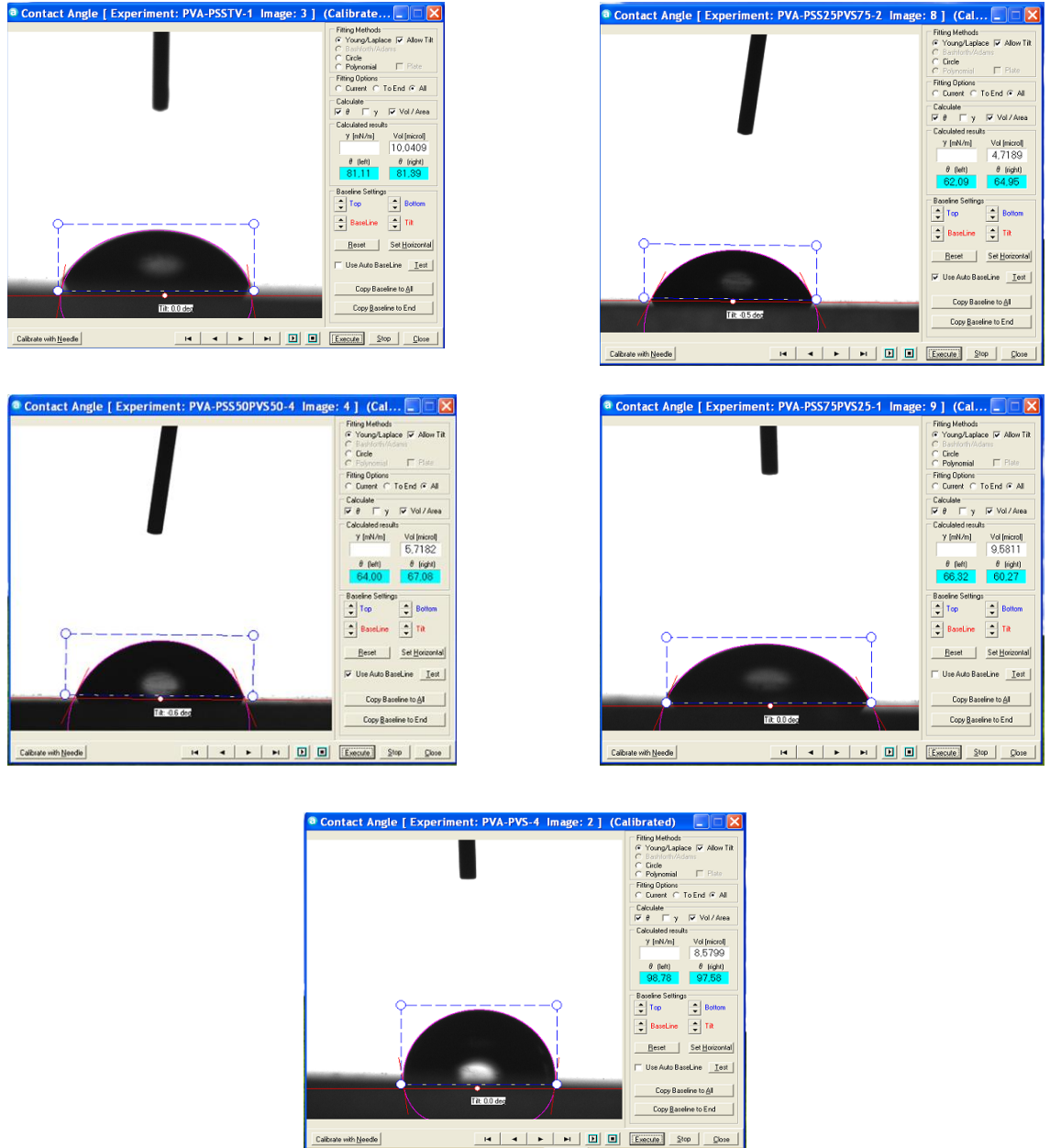
Şekil 4.106: Saf Kuartz Cam Desteğin Yüzey Temas Açısına Ait Görünüm.

Hazırlanan filmlerde PAH/PSS-PVS ve PVA/PSS-PVS sistemler kullanılmıştır. Buna göre 0,3 M NaCl içeren saf PAH ve PSS'ten hazırlanan filmin ortalama temas açısı $70,4 \pm 3^\circ$ iken PAH ve PVS'ten hazırlanan filmin ise temas açısı değeri $71,5 \pm 3^\circ$ olarak tayin edilmiştir. Görüldüğü üzere (PAH/PSS)₁₀ ve (PAH/PVS)₁₀ filmlerinin temas açısı değerleri birbirlerine oldukça yakındır. Yüzeylerin temas açısını etkileyen en önemli iki etkenin yüzeyin kimyasal yapısı ve morfolojisi olduğu düşünüldüğünde bu iki saf filmin karşılaştırılmasında morfolojik özelliklerin önemli olduğu görülmektedir. SEM fotoğraflarından da görüleceği üzere (PAH/PVS)₁₀ yüzeyi tamamen pürüzsüz iken (PAH/PSS)₁₀ yapısının yüzeyinde farklı oluşumların bulunduğu dikkat çekmektedir. Pürüzsüz yapıda, pürüzlü yapıya göre suyun tutunmasının görece olarak zor olmasından dolayı temas açısı değerlerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu seri çalışmada ilginç olarak harman filmlerin ortalama temas açısı değerlerinin saf filmlere göre belirgin oranlarda daha düşük ve hidrofilik karakterlerde olduğu tespit edilmiştir. PAH/PSS-PVS'ten hazırlanan harman yapıları filmlerin ortalama temas açısı değerleri $49,8 \pm 5^\circ$ ve $62,7 \pm 2^\circ$ arasında değişmektedir. Harman filmlerin hazırlanmasında beslemedeki PVS oranı hacmen %75 iken temas açısının daha düşük bu oranın yüzde 50'ye düşürülmesi ile temas açısı değerinin yükseldiği görülmektedir. Diğer bir ifade ile PAH/PSS-PVS'ten hazırlanan filmlerde beslemedeki PSS miktarının artışına bağlı olarak temas açısı değerlerinin görece olarak arttığı görülmektedir. Bu durumun PSS yapısındaki aromatik halkanın hidro fobik yapısından kaynaklandığı ve hazırlanan filmin su sevmeyen karakterinin gelişmesi şeklinde yorumlanmıştır.



Şekil 4.107: PAH/PSS-PVS Ürünlerine Ait Yüzey Temas Açısı Görünümleri.

Diğer bir seri çalışmada PVA/PSS-PVS'ten hazırlanan filmlerin ortalama temas açısı değerleri Tablo 4.1 'de gösterilmiştir. (PVA/PSS)₁₀ filminin ortalama temas açısı $81 \pm 2^\circ$ iken (PVA/PVS)₁₀ filminin ortalama temas açısı $97,3 \pm 4^\circ$ olarak tespit edilmiştir. PVA/PSS-PVS filmlerinde analoğu olan PAH/PSS-PVS'ten hazırlanan saf yapılı filmlere benzer şekilde PVS kullanımı durumunda temas açısı değerinin arttığı gözlenmektedir. Bu durumun yukarıda ifade edildiği gibi (PVA/PVS)₁₀ filminin yüzeyinde oluşum bulunmaması nedeniyle düzgün olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.108: PVA/PSS-PVS Ürünlerine Ait Yüzey Temas Açısı Görünümleri.

PVA esaslı harman yapıllı filmlerin ortalama temas açısı değerleri incelendiğinde yüzeyin hidrofilitesinin arttığı ve θ değerlerinin belirgin oranda düştüğü saptanmıştır. Ancak harman yapıllı bu filmlerin temas açısı değerlerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu ve $66,4 \pm 3^\circ$ ile $67,3 \pm 3^\circ$ arasında olduğu belirlenmiştir. Bu düşüşün ana nedeninin yüzey oluşumunda yer alan ve polielektrolitler arası kompleks oluşumuna atfedilen agredat oluşumunun azalması ancak yüzeyde bu tür oluşumların az miktarda

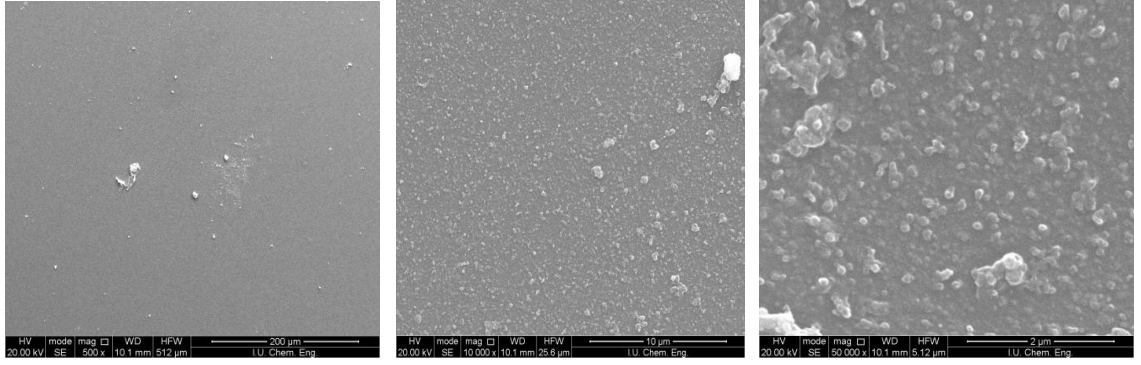
olsa dahi gözlenmesinden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır. PVA/PSS-PVS'ten hazırlanan harman yapılı filmlerin kendi aralarında birbirlerine oldukça yakın olan temas açısı değerlerinin beslemedeki PSS artışına bağlı olarak az da olsa arttığı belirlenmiştir ki bu durumun yukarıda da belirtildiği gibi PSS yapısındaki aromatik grupların hidro fobik özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 4.1: PAH-PVA/PSS-PVS Filmlerine Ait Ortalama Yüzey Temas Açısı Değerleri.

LbL Çok Tabakalı İnce Film	Θ_{SOL}	$\Theta_{\text{SAĞ}}$	Θ_{ORT}
SAF UV SUPRASİL CAM	40,44	44,37	42,4
(PAH/PSS) ₂₀	69,7	71,1	70,4 ± 3
(PAH/PSS25PVS75) ₂₀	52,3	47,3	49,8 ± 5
(PAH/PSS50PVS50) ₂₀	63,4	62,5	62,9 ± 2
(PAH/PVS) ₂₀	72,6	70,3	71,5 ± 3
(PVA/PSS) ₂₀	81,8	80,2	81 ± 2
(PVA/PSS25PVS75) ₂₀	68,8	63,9	66,4 ± 3
(PVA/PSS50PVS50) ₂₀	66,9	66,6	66,8 ± 3
(PVA/PSS75PVS25) ₂₀	69,8	64,8	67,3 ± 3
(PVA/PVS) ₂₀	97,2	97,4	97,3 ± 4

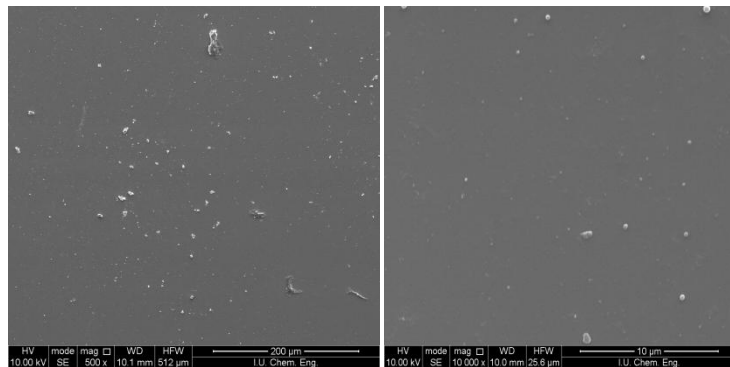
4.8. SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI LbL FİMLERİN FE-SEM ANALİZLERİ

Hazırlanan LbL çok tabakalı filmlerin yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla 20 çift tabakalı PAH/PSS-PVS'ten hazırlanan saf ve harman yapılı filmlerin SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. İlgili fotoğraflar Şekil 4.109-4.113'te sunulmuştur.

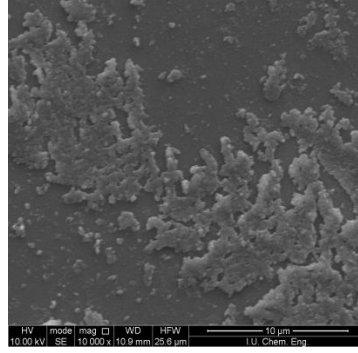


Şekil 4.109: (PAH/PSS)₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.

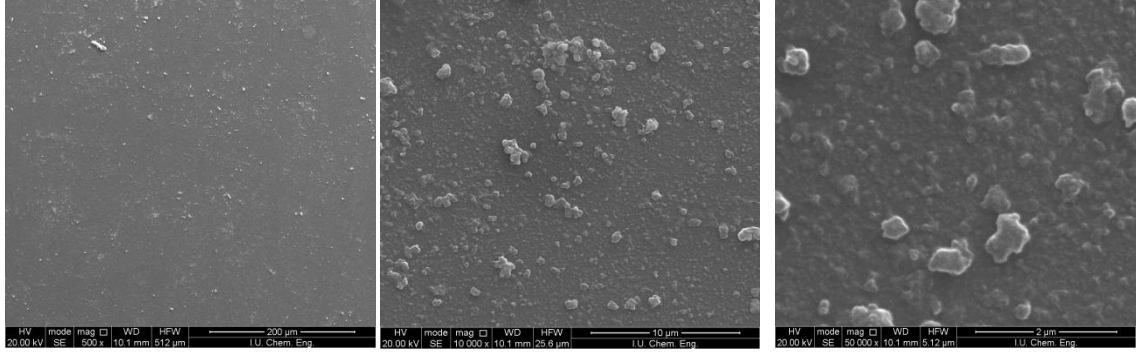
Farklı büyütme oranlarında çekilen fotoğraflardan (PAH/PSS)₂₀ filminin 500 büyütmedeki resminde yüzey düzgün görünmekle birlikte filmin büyütme oranı arttırıldığında yüzeyin aslında pürüzsüz olmadığı ve farklı boyutlarda kümelenmiş taneciklerin (aglomeratların) olduğu tespit edilmiştir. Özellikle 10.000 ve 50.000 büyütmede SEM resimlerinde rahatlıkla gözlenen bu aglomeratların interpolielektrolit kompleks yapı nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Buna karşın diğer bir saf film olan (PAH/PVS)₂₀'in 10.000 ve 50.000 büyütmeli SEM resimlerinde herhangi bir tanecik veya kümelenmiş yapı gözükmemektedir. Bu durumun UV-vis analiz kısmında da anlatıldığı gibi PVS'in yüksek yük yoğunluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı seri içerisinde harman filmlerin SEM görüntüleri değerlendirildiğinde besleme çözeltisindeki PVS oranının yüksek olduğu örneklerin (PAH/PSS25PVS75)₂₀ yüzeyinin oldukça homojen olduğu ve herhangi bir aglomerat yapının oluşmadığı gözlenmiştir. Besleme bileşiminde %50 ve üzerinde PSS kullanımı durumunda ise hazırlanan filmlerin yüzeylerinde çeşitli kümelenmiş yapıların meydana geldiği görülmekte olup bu durum yukarıda ifade edildiği gibi PVS'in yüksek yük yoğunluğu nedeniyle daha homojen yapılar oluşturduğunu doğrulamaktadır.



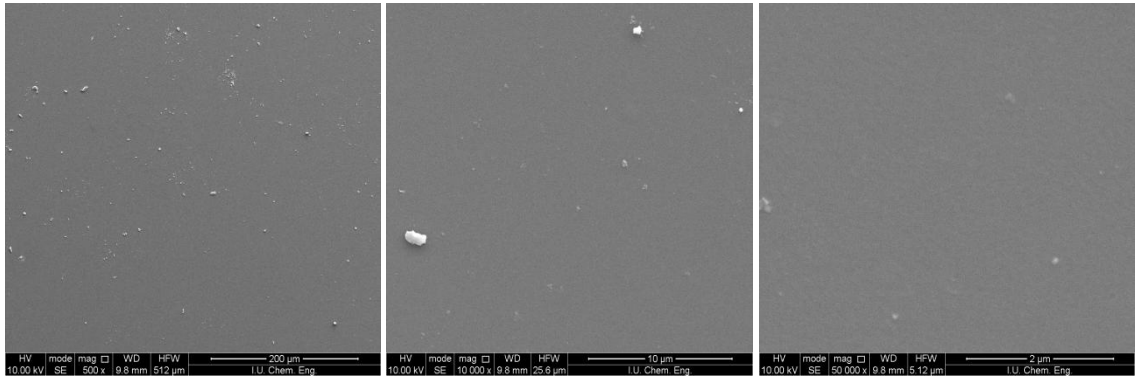
Şekil 4.110: (PAH/PSS25PVS75)₂₀ filme ait 500 ve 10.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.



Şekil 4.111:
(PAH/PSS50PVS50)₂₀ filme
ait 10.000 büyütmedeki SEM
görüntüsü.

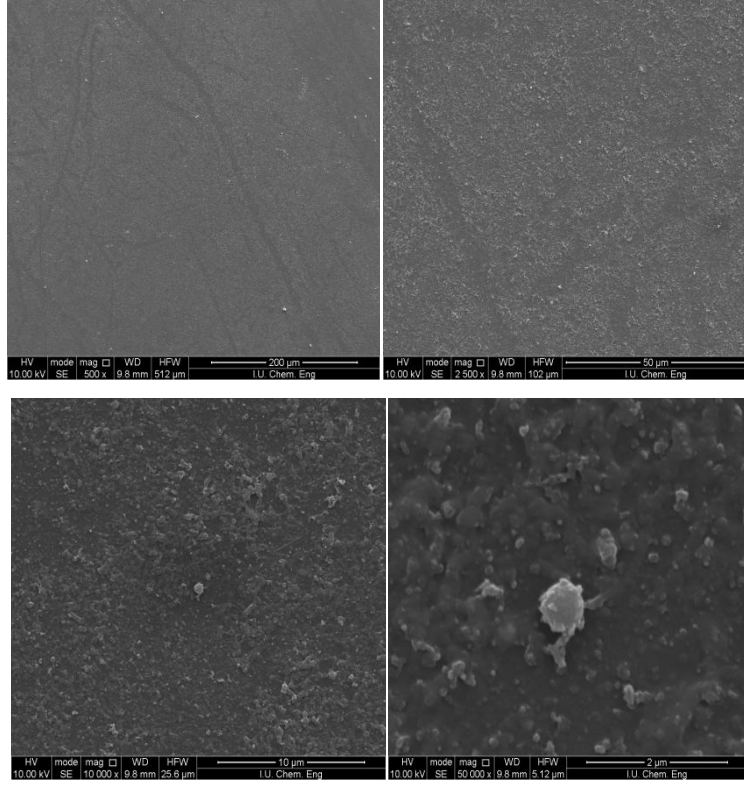


Şekil 4.112: (PAH/PSS75PVS25)₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.



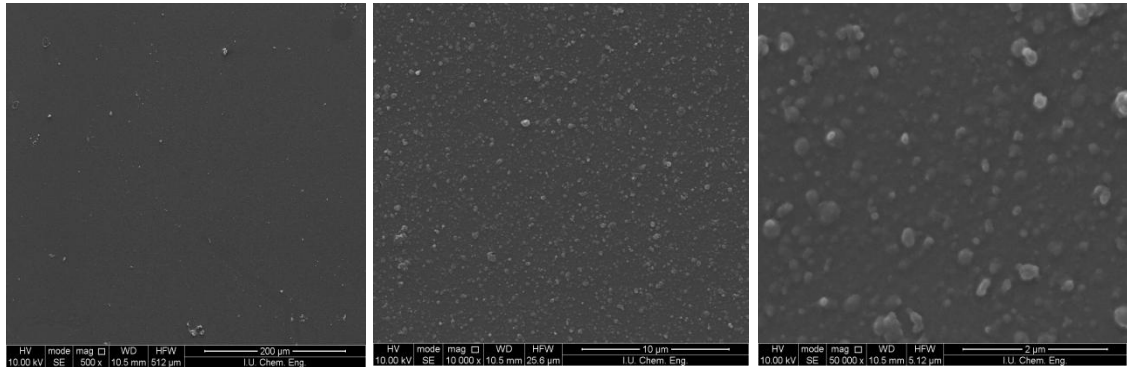
Şekil 4.113: (PAH/PVS)₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.

PVA/PSS-PVS'ten hazırlanan saf ve harman yapılı LbL çok tabakalı filmlerin yüzey görüntüleri için SEM analizleri gerçekleştirilerek Şekil 4.114-4.117'de gösterilmiştir.

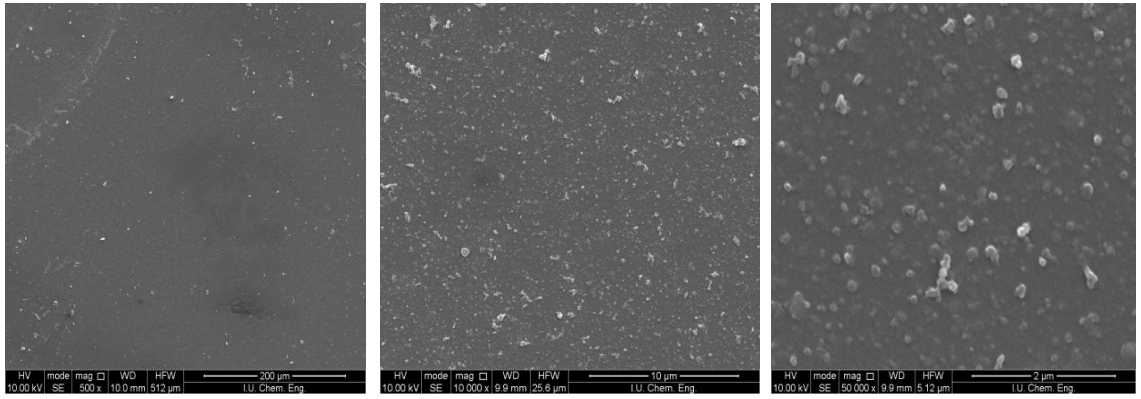


Şekil 4.114: (PVA/PSS)₂₀ filme ait 500, 2.500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.

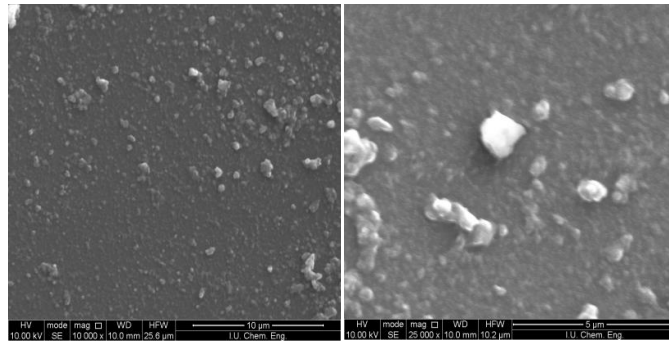
Buna göre (PVA/PSS)₂₀'ten hazırlanan filmin farklı büyütmelerdeki SEM analizlerinde yüzeyde az olmakla birlikte heterojen alaşımlar gözlemlenmektedir ve analog olarak değerlendirilebilecek (PAH/PSS)₂₀ filmine göre daha heterojen yapıların oluştuğu tespit edilmiştir. Bu durum anyonik ve katyonik polielektrolit olarak kullanılan PVA ve PVS'in yük yoğunlukları nedeniyle polielektrolit segmentleri arasında yeni kompleks oluşumlarının meydana gelmesiyle açıklanabilir.



Şekil 4.115: (PVA/PSS50PVS50)₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.



Şekil 4.116: (PVA/PSS75PVS25)₂₀ filme ait 500, 10.000 ve 50.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.

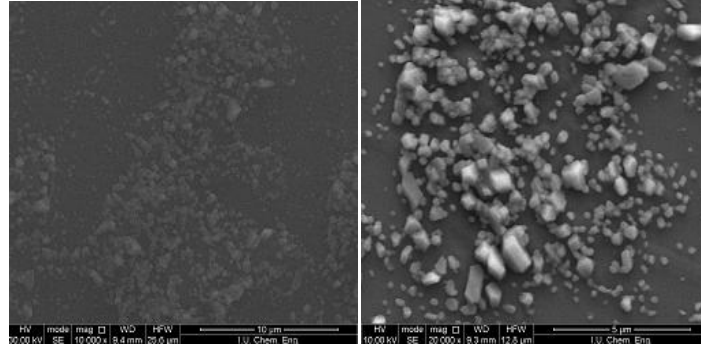


Şekil 4.117: (PVA/PVS)₂₀ filme ait 10.000 ve 25.000 büyütmedeki SEM görüntüsü.

Saf filmlerin yanı sıra PVA/PSS-PVS'ten hazırlanan filmlerin 50.000 büyütmeli SEM görüntülerinde de benzer heterojen yapıli oluşumlar dikkat çekmektedir. Genel olarak LbL çok tabakalı filmlerde saf veya harman yapıli ürünlerin yük yoğunluğuna bağılı olarak daha homojen veya daha heterojen oluşumların gözlemlendiğı bunun da polielektrolit yük yoğunluğundan kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.

4.9. SAF VE HARMAN YAPILI ÇOK TABAKALI LbL FİMLERİN İLAÇ ADSORPSİYON VE DESORPSİYON SONRASI FE-SEM ANALİZLERİ

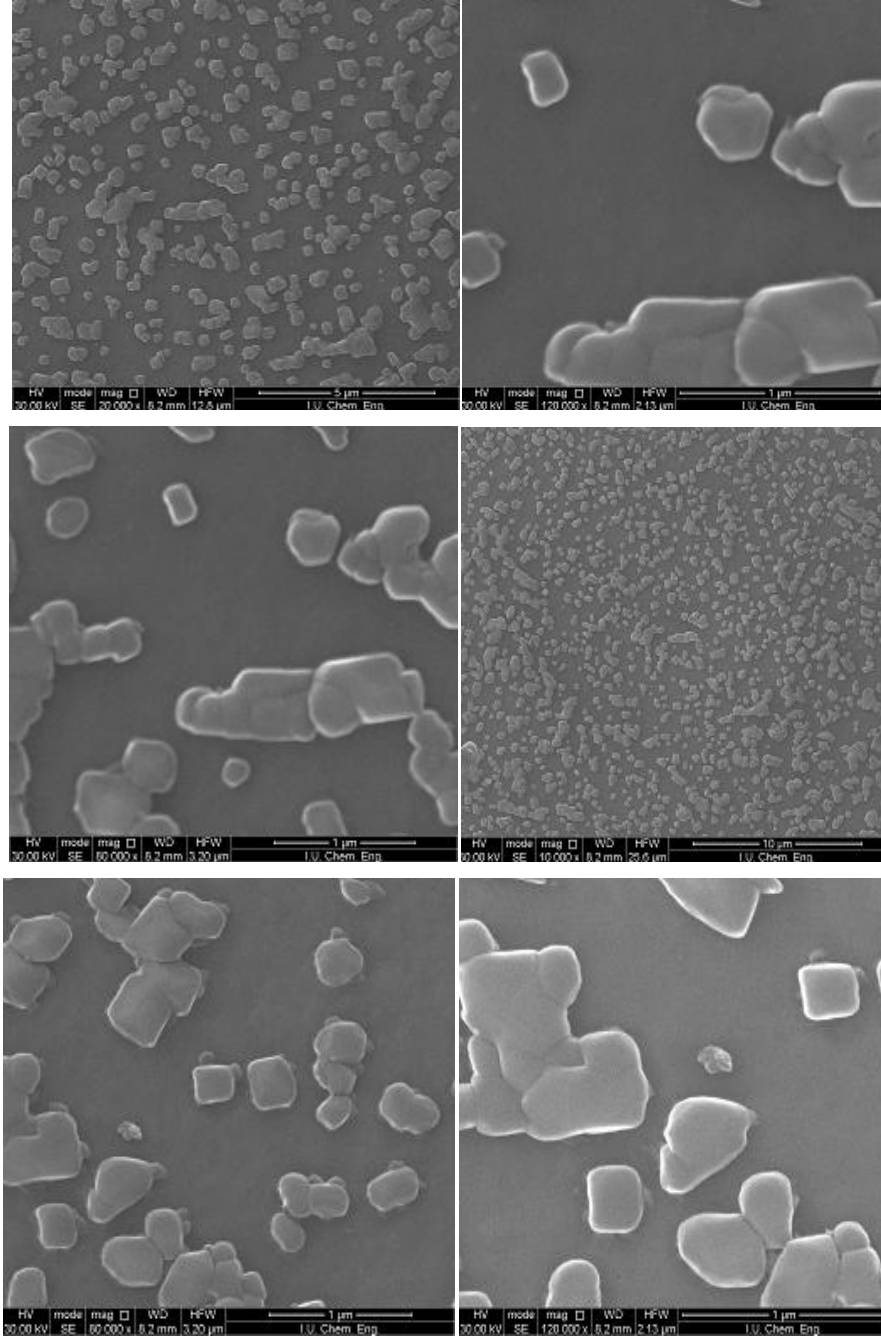
Tez kapsamında en yüksek model ilaç adsorpsiyonunu veren LbL filmlerden biri olan sırasıyla pH:3,41 ve 1,8'den hazırlanan (CHI/PAA)₂₀ filminin 0,5 g/L IBF içeren PBS pH:6,8'de 24 saat ilaç yüklenmiş halinin ve 144 saat (6 gün) sonra nötral ve bazık koşullarda ilaç salımı sonrası SEM resimleri Şekil 4.118'de gösterilmiştir.



Şekil 4.118: IBF yüklenmiş (CHI/PAA)₂₀ filminin 10.000 ve 20.000 büyütmedeki SEM görüntüleri.

Şekil 4.118'den de görüleceği üzere IBF, (CHI/PAA)₂₀ filminin yüzeyinde bölgesel olarak adsorplanmıştır. Model ilaç çözeltisinde yükleme sonrası LbL filmin yüzeyinde adsorplanan ilacın farklı parçacık büyüklüklerinde olduğu gözükmemektedir. Bu durum ilaç yükleme sonrası çözeltideki ultra saf suyun buharlaşması sonucu oluşan ilaç partiküllerinin hidrofobik etkileşimlerle biraraya gelerek çeşitli aglomerat ve agregatlar oluşturduğu tespit edilmiştir. Takiben ilaç yüklenmiş bu fonksiyonel filmin 288 saat (12 gün) pH:11'deki PBS çözeltisinde salım sonrası SEM fotoğrafı farklı büyütme oranlarında alınarak Şekil 4.119'da verilmiştir. Buna göre farklı büyütme oranlarında gerçekleştirilen SEM analizinden ilaç partiküllerinin çok büyük oranda yüzey üzerinde kaldığı gözlenmiştir. Bu durum, UV-vis ile IBF salımı denemelerinde de bulduğumuz yaklaşık % 21 salımı sonucuyla uyumlu olup geri kalan ilaç partiküllerinin yüzeyde kaldığını göstermektedir. 10.000 büyütmeli (sağ kolon ikinci satır) SEM resminde ilacın oldukça homojen biçimde yüzeyde yayılmış biçimde olduğu görülmektedir. Yüzeye daha yakından bakıldığında 120.000 büyütmeli (sağ kolon ikinci satır) resimde ilaç partiküllerinin adsorplandığı yüzeyin kısmen büzüşerek daha engebeli bir hale geldiği tespit edilmiştir. Bu durumun pH:11'de CHI'nın dissosiyasyon derecesinin düşmesine

bağlı olarak oluşan filmin daha bağlanma yoğunluğunun düşerek daha yumağımsı hal almasıyla açıklanabilir. Burada diğer önemli bir parametrenin de CHI/PAA'nın düşük yük yoğunluğu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.119: IBF yüklenmiş (CHI/PAA)₂₀ filminin 10.000 ve 20.000 büyütmedeki SEM görüntüleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İlaç salım sistemleri için yenilikçi LbL yöntemiyle kontrol edilebilen kalınlıkta, morfolojide filmlerin hazırlanması ve ilaç uygulamalarında kullanımlarının incelenmesi önem taşımaktadır. Tez kapsamında, yeni tip çok tabakalı saf ve harman polielektrolit fonksiyonel filmlerin hazırlanması, Kuartz Kristal Mikrobalans-Dissipasyon (QCM-D) tekniği ile tabaka gelişimlerinin incelenmesi ve yine QCM-D tekniği ile öncü kontrollü ilaç salım uygulamaları araştırılmıştır. Tez genelinde yapılan çalışmalar başlıca; (a) çok tabaka oluşumu/gelişimi üzerine farklı yük yoğunluğu ve özelliklere sahip polielektrolit çözeltilerinin kullanımı, (b) ilaç adsorpsiyon/desorpsiyonu ve çok tabakalı film ile model ilaç etkileşimi, (c) çok tabaka oluşumunun/gelişiminin pH ve harman kompozisyonuna bağlı olarak UV-vis analiziyle takibi, (d) saf ve harman LbL film detaylı yüzey özelliklerinin (morfoloji ve ıslanabilirlik) SEM analizi ve yüzey temas açısı ölçümleri ile belirlenmesi, (e) cam yüzey üzerine kaplanan model ilaç (IBF) içeren filmlerin PBS içerisinde salımı şeklindedir.

Tez çalışmalarında zayıf ve kuvvetli pozitif ve negatif yüklü polielektrolitler kullanılmıştır. Bu kapsamda, katyonik polielektrolit olarak zayıf PVA, PAH ve PEI kullanılmıştır. Anyonik polielektrolitler olarak PSS ve PVS kuvvetli polielektrolit, PAA ise zayıf polielektrolit olarak uygulanmıştır. Bu sentetik poliyonların yanı sıra yük yoğunluğu oldukça düşük zayıf, katyonik bir polielektrolit olan biyobozunur Kitosan'da kullanılmıştır. Bu polielektrolitler kullanılarak saf ve harman yapıları LbL filmler hazırlanmıştır. Harman yapıları filmlerin hazırlanmasında polielektrolit çözeltileri hacmen 75/25, 50/50 ve 25/75 olacak şekilde kullanılmıştır. Tez çalışmalarında IBF-Na model ilaç olarak tercih edilmiş ve LbL çok tabakalı film üzerine/üzerinden adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Saf ve harman polielektrolitlerden çok tabakalı filmlerin LbL tekniğiyle hazırlanması ve gelişimi Kuartz Kristal Mikrobalans-Dissipasyon (QCM-D) tekniğiyle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Tüm QCM-D grafiklerinde artan tabaka sayısına bağlı olarak, 2 çift tabaka sonrasında lineer bir frekans değişimi gözlenmiştir. Bu durum kuartz sensörün durumuna göre gözlenebilecek bir durum olduğu Caruso ve grubu

tarafından benzer şekilde rapor edilmiştir. Harman yapılı polielektrolitlerin frekans değişimlerinin saf (PAH/PSS)₁₀ ve (PAH/PVS)₁₀ 'in arasında olduğu ve harman yapılı LbL filmlerin hacimce daha yüksek oranda PSS içeren çözeltilerden hazırlanması durumunda frekans değişim değerlerinin daha yüksek olduğu diğer bir ifadeyle yüzeyde daha fazla adsorpsiyon meydana geldiği belirlenmiştir. Bu sonuç doğrudan PSS'in PVS'e göre pH 1,8 değerinde daha kolay iyonize olabilmesiyle açıklanabilir. Öte yandan artan PVS miktarına bağlı olarak ΔD değeri düşmekte diğer bir ifadeyle daha sert yapılı kendi kendine bir araya gelen LbL kompleks filmler hazırlanabilmektedir. Bu durumun PVS'in PSS'e göre daha yüksek yük yoğunluğuna sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

(PAH/PAA)₁₀ çok tabakalı filmin beklendiği üzere artan tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişiminin arttığı diğer bir ifadeyle yüzeyde adsorplanan madde miktarının geliştiği görülmektedir. Artan tabaka sayısına bağlı olarak dissipasyon değerinin artması yüzeye adsorplanan polielektrolitler arasındaki etkileşimin zayıflayarak yapının daha esnek hale gelmesi şeklinde yorumlanmaktadır. Ayrıca PAA'nın konformasyonu gereği de bu tür bir yapı meydana getirmesi beklenmektedir.

Molekül ağırlığı 450.000 olan PAA kullanılarak hazırlanan filmler ile karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan filmlerin yüzeyde daha fazla adsorplandığı ve adsorplanan bu LbL filmlerin de yüksek molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan LbL filmlere göre daha rijit yapıda olduğu tespit edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan LbL filmin PAA adsorpsiyonunun yüksek olmasının nedeninin, düşük zincir uzunluğuna bağlı olarak polielektrolit kompleks oluşumu sırasında PAA'nın gerek yüzeye gerekse de kompleksin içerisine difüzyonu (interpenetrating diffusion) ve buna bağlı olarak adsorpsiyonun arttığı düşünülmektedir. Örneğin; (CHI/PAA)₁₀ filminin (CHI/PSS)₁₀ filmine göre yüzeyde daha çok adsorplanması, PAA'nın zayıf bir polielektrolit olması nedeniyle yük dengesi sağlamak üzere daha fazla miktarda yüzeye adsorplanmasıyla açıklanabilir.

QCM-D analizlerinden çıkan dissipasyon sonuçlarına göre genel olarak LbL filmlerin dissipasyon değerlerinin PSS oranının artmasına bağlı olarak düştüğü, buna karşın PAA miktarının artmasına bağlı olarak arttığı gözlenmektedir. Kuvvetli katyonik polielektrolit olarak lineer yapılı polietilenimin kullanılmış ancak polietilenimin asidik

ortamda çözünmesi nedeniyle çözeltilerin pH değeri 1,8 olarak ayarlanmıştır. PEI'nin asidik ortamda çözünmesi nedeniyle PEI'ya PSS kullanımı durumunda dissipasyon değerleri son derece düşük olup oluşan filmin sert ve düzlemsel yapılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç, PEI'nın yüksek yük yoğunluğu nedeniyle daha sıkı yapılı polielektrolit kompleksler oluşturmalarıyla açıklanabilir.

Hazırlanan fonksiyonel filmlerin biyouyumlu ve ilaçla etkileşimi daha yüksek olabilecek polielektrolitlerden hazırlanması için Kitosan katyonik polielektrolit olarak tez çalışmalarında kullanılmıştır. Dissipasyon değerleri için; Kitosan ile PAA arasındaki etkileşimin pH'a bağlı olarak değişime uğradığı ve çok tabakadaki PAA'nın pH'a bağlı konformasyonundaki değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şöyle ki; PAA'nın pH 5,5'te konformasyonu yumağımsı (coil) şekilde olup pH 1,8'de PAA'nın konformasyonu düzlemseldir (train like). Buna bağlı olarak da polielektrolit kompleksteki zincirsel sertliğin değiştiği düşünülmektedir. (CHI/PSS)₁₀'dan hazırlanan filmin dissipasyon derecesi ise $17 \cdot 10^{-6}$ olup, (CHI/PAA)₁₀'ya göre yapının daha sert olduğunu göstermektedir. Harman yapıdaki filmde PSS varlığının (CHI/PAA)₁₀ filme göre yapıya sertlik kazandırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Diğer bir seri çalışmada, tabaka sayısının hazırlanan ürünlerin Kuartz kristal sensör üzerine adsorpsiyonu ve oluşan ürünün dissipasyon değerleri incelenmiştir. Buna göre, (PAH/PAA)_{6,5} ve (PAH/PAA)_{8,5} ürünlerinin birim alan başına kütle adsorpsiyonları 2.990,1 ng/cm² ve 4.815,7 ng/cm² olarak gerçekleşmiştir. Bu değerler PAH/PAA'dan 10,5 tabaka ile pH:1,8'deki çözeltilerinden gerçekleştirilen filmin adsorpsiyon değerinden yaklaşık 10-15 kat daha yüksektir. Bu durumun, hem PAH hem de PAA'nın zayıf polielektrolitler olması nedeniyle pH'a kuvvetli duyarlılıklarından ve polielektrolit konformasyon yapısının yumağımsı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde (PAH/PSS)_{4,5} filminin yüzeyden 94,5 ng/cm² adsorplanırken tabaka sayısının 10,5'e çıkarılması ile adsorpsiyon miktarı 642,8 ng/cm²'ye yükselmektedir. Bu durum, tabaka sayısının artışına paralel olarak tüm polielektrolit tiplerinde olduğu gibi belirgin artış meydana gelmektedir.

Tez kapsamında, LbL film hazırlamada kullanılan polielektrolitlerin beslemedeki yüzdesinin LbL filmin yapısında farklı oranlarda olduğu daha önceki çalışmalardan bilinmektedir. Burada kullanılan polielektrolitin yük yoğunluğu pH değerine duyarlılığı ve benzeri parametreler nedeniyle nihai filmin yapısında polielektrolitler farklı

oranlarda yer almaktadır. Örneğin, PAH/PAA'dan hazırlanan farklı tabaka sayısına sahip ürünlerde artan tabaka sayısına bağlı olarak nihai saf film kompozisyonundaki PAH yüzdesi, % 63.2'den (6,5 tabaka için) % 70,5'e (8,5 tabaka için) artmaktadır.

Tabaka sayısının 4,5'dan 10,5'a çıkarılmasıyla gözlenen bu belirgin artış özellikle PSS'in pH 1,8'de tamamen dissosiyasyon olarak yüzeye iyi adsorplanmasıyla açıklanabilir. Hatta bu düşüncemizi desteklemek üzere QCM-D analizinin detaylı incelemesiyle oluşan (PAH/PSS)_{10,5} filminin % 86,7 oranında PSS içerdiği bunun da yukarıda ifade edildiği gibi PSS'in yüksek disosiyasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

IBF-Na'nın LbL filme yüklenmesi ve salım çalışmaları QCM-D cihazında yapılan analizlerle takip edilmiştir. Bu kapsamda, öncelikle 10 tabakalı LbL filmler oluşturulmuş daha sonra üzerine IBF-Na'nın sudaki çözeltisinden besleme yapılarak ilaç yüklemesi tamamlanmış ve takiben nötral, asidik ve bazik pH'larda yıkama işlemleriyle gerek ilaç salım gerekse de çok tabaka degradasyonu hakkında fikir sahibi olunmuştur. Buna göre: (PAH/PAA)₁₀ ürününün pH=2 ve pH=11'de çok tabaka degradasyonuna uğradığı buna karşın PAH/PSS-PAA harman ürününün pH=2 ve pH=11'de herhangi bir degradasyona uğramadığı tespit edilmiştir. PAH/PAA ürününde asidik ve bazik koşullarda LbL çok tabaka degradasyonu farklı pH'larda PAA'nın zayıf polielektrolit olmasına bağlı olarak disosiyasyon olması ve ilaç molekülü ile çok tabaka arasındaki PAA'nın etkileşiminin zayıflamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşın yüksek oranda PSS yüklenen harman filmlerin asidik ve bazik koşullarda çok tabaka degradasyonuna uğramaması PSS'in kuvvetli polielektrolit olması ve farklı pH değerlerinde yapısal entegrasyonunda bütünlüğün bozulmaması şeklinde açıklanabilir. (PAH/PAA)₁₀ ürününün pH=2 ve pH=11'de çok tabaka degradasyonuna uğradığı buna karşın PAH/PSS-PAA harman ürününün pH=2 ve pH=11'de herhangi bir degradasyona uğramadığı tespit edilmiştir. PAH/PAA ürününde asidik ve bazik koşullarda LbL çok tabaka degradasyonu farklı pH'larda PAA'nın zayıf polielektrolit olmasına bağlı olarak deprotonize olması ve ilaç molekülü ile çok tabaka arasındaki PAA'nın etkileşiminin zayıflamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşın, yüksek oranda PSS yüklenen harman filmlerin asidik ve bazik koşullarda çok tabaka degradasyonuna uğramaması, PSS'in kuvvetli polielektrolit olması ve farklı pH değerlerinde yapısal entegrasyonunda bütünlüğün bozulmaması şeklinde açıklanabilir. İlaç adsorpsiyon ve desorpsiyonuna bağlı olarak PAH/PAA-PSS ürünlerinin

dissipasyon değerlerinin saf filmler için yüksek buna karşın PAH/PSS-PAA'dan hazırlanan harman filmler için sıfıra yakın olduğu tespit edilmiştir. Saf filmlerin yüksek dissipasyon göstermesi ilaç ilavesine bağlı olarak multilayer tabakasının şişmesine bağlanabilir. Ancak yapıdaki PSS miktarının fazla olmasına bağlı olarak dissipasyon değerleri düşük kalmakta bu da yapının ilaçla şişmediğini göstermektedir.

Diğer bir seri çalışmada, gerçekleştirilen düşük molekül ağırlıklı PAA (Mw: 5.000) ve PSS'ten hazırlanan PAH/PSS-PAA filmlerinin IBF-Na çalışmaları sunulmuştur. Bu tür filmlerin ilaç adsorpsiyonunda PAH/PSS ve PAA içeren tüm harman filmlerde ilaç yüklemesine bağlı olarak LbL çok tabakaya ait frekans değişimlerinin negatif yerine pozitif alana geçtiği diğer bir ifadeyle çok tabaka degradasyonunun kuvvetli bir şekilde başladığı tespit edilmiş ve ne su ile yapılan ne de farklı pH değerlerindeki çözeltilerle yapılan yıkama işlemleri yapılamamıştır. Bu ilginç durum düşük molekül ağırlığında PAA kullanımı durumunda model ilacın tuz olarak davranması ve polielektrolit kompleks oluşumuna atfedilen denklemi tersine çevirdiği diğer bir ifadeyle polielektrolit kompleksin bozularak çok tabakaların degrade olarak yüzeyden uzaklaştığı şeklinde değerlendirilmektedir. Özellikle düşük molekül ağırlıklı polielektrolit çözeltilerinden hazırlanan LbL filmlerin ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları için uygun olmadığı tespit edilmiştir.

PAH/PSS-PAA sisteminin IBF-Na ilaç adsorpsiyonuna yönelik olarak, aynı koşullarda hazırlanan (PAH/PAA) filminin (PAH/PSS)'ten hazırlanan filmlere göre ilaç adsorpsiyonunun son derece yüksek olduğudur. Bunun başlıca nedenlerinin; (i) çok tabaka ile ilaç arasındaki etkileşiminin (PAA kullanımı durumunda hidrojen bağları nedeniyle etkileşimin) daha iyi olması, (ii) QCM-D dissipasyon eğrilerinden görüleceği üzere PAA kullanımına bağlı olarak daha esnek filmlerin oluşması ve ilaç adsorpsiyonun kolaylığı (iii) son olarak PAA kullanılarak hazırlanan filmlerin yüzey pürüzlülüğünün daha yüksek olması ve adsorpsiyonu artması yönünde olduğu düşünülmektedir. Düşüncemize göre yüzey pürüzlülüğüne bağlı fiziksel adsorpsiyonun yüksek olması ve kuvvetli ikincil etkileşimler (hidrojen bağları, dipol dipol etkileşimler) bu farklara neden olmaktadır. PAA kullanılan sistemlerin yüksek ilaç adsorpsiyonuna karşılık en büyük sıkıntısı pH değerine duyarlı olması ve nötr ortam dışında hazırlanan çok tabakalı filmin degradasyona uğrayabilmesidir.

Hazırlanan harman yapılı (PAH/PSS75PVS25)₁₀ filmin IBF-Na adsorpsiyonu 34,6 ng iken, (PAH/PSS25PVS75)₁₀ filminin ilaç adsorpsiyonu 151,7 ng olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, (PAH/PSS50PVS50)₁₀ filminin ilaç adsorpsiyon değeri 97,7 ng olarak gerçekleşmiştir. IBF-Na yüklenmiş LbL tabakalarının Milli Q Ultra Saf Su ile yıkanması sonrası ilacın (PAH/PSS75PVS25)₁₀ filminden uzaklaştığı, buna karşın diğer harman yapılı 10 tabakalı LbL filmlerin ilaç adsorpsiyonunu ağırlıkça % 10-20 oranında kaybederken, önemli bölümünü koruduğu tespit edilmiştir. Bu durum; ilaç ile PAH arasındaki etkileşimin hacimce % 50 ve altında PSS içeren polielektrolit çözeltilerinden hazırlanan LbL filmlerde daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Buna karşın; hacimce % 75 ve üzerinde PSS içeren polielektrolit harmanından hazırlanan filmin adsorplamış olduğu tüm ilacı salıvermesi, PSS'in pH 1,8 de tamamen iyonize olması ve PAH ile kuvvetli etkileşim sağlaması nedeniyle IBF-Na/PSS arası etkileşimin son derece zayıf kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri sırasında LbL çok tabakaların bozunması frekans değişiminin tam tersi yönde gelişerek pozitif olarak gerçekleşmesiyle anlaşılabilmektedir. Bu bağlamda; yüklenen ilacın LbL çok tabakalardan desorpsiyonu için Milli Q Ultra Saf Su (nötral pH, 6,3) ile yıkama işlemi sırasında, hacimce % 50 ve altında PSS içeren polielektrolit harmanından hazırlanan filmde hiçbir tabaka dekompozisyonu meydana gelmemiştir. Buna karşın (PAH/PSS75PVS25)₁₀ filmde sınırlı oranda tabaka dekompozisyonunun meydana geldiği düşünülmektedir.

Benzer şekilde, Kitosan esalı harman yapılı filmlerin besleme akımındaki PSS'in artırılması ile ilaç adsorpsiyonunun düştüğü gözlenmektedir. Besleme akımındaki PAA'nın artması ile asidik koşullarda kısmi çok tabaka degradasyonu gözlenmektedir. (CHI/PAA)₁₀ saf filminin daha yüksek IBFNa adsorpsiyonu vermesinin (346,5 ng/cm²) (CHI/PAA)₁₀'ten hazırlanan filmin dissipasyon değerlerine göre daha esnek olmasından ve yüzey pürüzlülüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

PEI/PSS-PAA'dan hazırlanan LbL saf ve harman ürünlerin IBF-Na yüklemelerinde PEI'nın nötral ve bazik pH değerlerinde çökmesi nedeniyle yüzeye IBF-Na ilavesi ile PEI'nın yüzeyden ayrıldığı ve bununla çok tabaka degradasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Bu sebeple, PEI/PSS-PAA'dan hazırlanan ürünlerin QCM-D çalışmalarında ilaç adsorpsiyonu gerçekleştirilememiştir.

LbL filmlerin tabaka gelişimlerinin gözlenmesi amacıyla QCM-D sonuçlarının yanında UV-vis analizi de gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda ultraviyole alanda absorbans veren PSS'in PAH/PVA'ya karşı çok tabaka filmi hazırlanmış ve belli aralıklarla tabakalar arasında UV analizi gerçekleştirilmiştir. İlgili bölümde de verildiği üzere hazırlanan çok tabakanın gelişimi lineer olarak artmaktadır. LbL film oluşumunda kullanılan PSS'in adsorplanma miktarı ise QCM-D sonuçlarına benzer şekilde karşıdaki poliyonun yük yoğunluğu ve pH'a duyarlılığına bağlı olarak tespit edilmiştir.

QCM-D analizleriyle ilaç yükleme ve salım çalışmalarına ek olarak model ilaç yirmi tabakalı saf/harman yapıları LbL filmlere/filmlerden adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiş ve yüklenen/salınan ilaç miktarları UV-vis analizi ile takip edilmiştir. (CHI/PAA)₂₀ filminin PBS pH:6,8 ve PBS pH:11'de salınan IBF miktarı ve % salım miktarları oldukça birbirine yakın olup, (CHI/PAA)₂₀ filminin % salım değeri pH:6,8 ve pH:11'de sırasıyla 120 saat sonunda (5 gün) % 21 ve % 20,6 olarak hesaplanmıştır. 20 tabakalı CHI/PAA filminin pH:11'deki salımı uzatılarak 288 saat (12 gün) sonunda tekrar ölçüm alınmış ve % salım değerinin %21,9 olduğu tespit edilmiştir. Her iki salım denemesinde de çok kısa sürede salınan ilacın yaklaşık % 50'lik kısmının 1 dakika içinde gerçekleştiği ve daha sonra salım hızının yavaşlayarak pH:6,8'de 1440 dakika (24 saat) pH:11'de ise 2880 dakika (48 saat) sonra dengeye ulaştığı bulunmuştur. (CHI/PAA)₂₀ filminin yüksek ilaç yüklemesine karşın gerek nötral koşullarda gerek bazik koşullarda salım değerlerinin daha yüksek olması beklenebilirdi. Özellikle (CHI/PAA)₂₀ filmin bazik koşullarda Kitosanın deiyonize olmasına bağlı olarak PAA ile arasındaki elektrostatik etkileşimin azalarak çok tabaka degradasyonun meydana gelmesi beklenebilirdi. Ancak gerek QCM-D sonuçları gerekse de UV-vis tekniğiyle takip edilen ilaç salım sonuçları LbL (CHI/PAA)₂₀ filmin çok tabaka degradasyonuna uğramadığını göstermektedir. Bunun nedeninin de Kitosanın yapısal konformasyonu ile birlikte iyonize olmayan amin, hidroksil gibi grupların pH:11'de tamamen iyonize durumda bulunan PAA ile hidrojen bağları, Van der Waals bağları gibi ikincil bağlarla bağlandığını göstermektedir [99].

Sonuç olarak tezde, ilaç salım sistemleri için yenilikçi, ekonomik ve pratik bir yaklaşımın sunulmasının yanı sıra; LbL kaplama koşullarına bağlı olarak (i) morfolojisi ve kompozisyonu kontrol edilebilen, (ii) farklı tür ilaçlar için yükleme ve salım özellikleri ayarlanabilen ve geniş bir pH (pH:2-11) aralığında ilaç salımı yapabilen

sistemler geliştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, farklı ilaç ve uygulamalar için LbL fonksiyonel filmlerin yapısına, yüzey özelliklerine, ortamın pH'ına ve ilaç-film arası etkileşimine bağlı olarak farklılıklar taşınması gerektiğini göstermiştir. Bu anlamda, LbL tekniğiyle fonksiyonel filmlerin kontrol edilebilen özelliklerde hazırlanması ve ilaç salım uygulamalarında kullanılması oldukça ümit verici sonuçlar vermiştir.

KAYNAKLAR

- [1]. Decher, G., 1997, Fuzzy nanoassemblies: Toward layered polymeric multicomposites, *Science*, 277, 1232-1237.
- [2]. Hong, J., Kim, B.S., Char, K., Hammond, P.T., 2011, Inherent charge-shifting polyelectrolyte multilayer blends: A facile route for tunable protein release from surfaces, *Biomacromolecules*, 12, 2975-2981.
- [3]. Jang, Y., Akgün, B., Kim, H., Satija S., Char, K., 2012, Controlled release from model blend multilayer films containing mixtures of strong and weak polyelectrolytes, *Macromolecules*, 45, 3542-3549.
- [4]. Cho, J., Quinn, J.F., Caruso, F., 2004, Fabrication of polyelectrolyte multilayer films comprising nanoblended layers, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 2270-2271.
- [5]. Saçak, M., 2010, *Polimer Kimyası*, Gazi Kitabevi, Ankara.
- [6]. Baysal, B., 1994, *Polimer Kimyası*, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara.
- [7]. Karahan, M., Tuğlu, S., Akdeste, Z.M., 2013, Polyelectrolytes and its biological properties, *Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, 31, 85-106.
- [8]. Dautzenberg H., Jaeger W., Kötzt J., 1994, *Polyelectrolytes: Formation, characterization and application*, Hanser Publishers, Munich.
- [9]. Bromberg, L.E., 2001, Interactions among proteins and hydrophobically modified polyelectrolytes, *J. Pharm. Pharmacol.*, 53, 541-547.
- [10]. Çimen N.S., 2006, *Proteinlerin poliakrilik asit ile suda çözünmeyen kompleksleri*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü.
- [11]. Mustafaev M.I., 1996, *Biyopolimerler*, TÜBİTAK, Gebze/Kocaeli, Türkiye.
- [12]. Merle Y., 1987, Synthetic polyampholytes 5. influence of nearest-neighbor interactions on potentiometric curves, *J. Phys. Chem.*, 91, 3092-3098.
- [13]. Higgs P.G., Joanny J.F., 1991, Theory of polyampholyte solutions, *J. Chem. Phys.*, 94, 1543.
- [14]. Langer, R., 1998, Drug delivery and targeting, *Nature*, 392, 5-10.

- [15]. Decher, G., Eckle, M., Schmitt, J., Struth, B., 1998, Layer-by-Layer assembled multicomposite films, *Current Opin. Colloid Interface Sci.*, 3, 32-39.
- [16]. Jiang, S.P., Liu, Z., Tian, Z.Q., 2006, Layer-by-Layer self-assembly of composite polyelectrolyte-nafion membranes for direct methanol fuel cells, *Adv. Mater.*, 18, 1068-1072.
- [17]. Decher, G., Hong, J.D., 1991, Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process: 1 Consecutive adsorption of anionic and cationic bipolar amphiphiles on charged surfaces, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.*, 46, 321-327.
- [18]. Decher, G., Hong, J.D., Schmitt, J., 1992, Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process: 2 Consecutively alternating adsorption of anionic and cationic polyelectrolytes on charged surfaces, *Thin Solid Films*, 210/211, 831-835.
- [19]. Decher, G., Schlenoff, J.B., 2002, *Multilayer Thin Film, Sequential Assembly of Nanocomposite Materials (First Edition)*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, ISBN: 3-527-30440-1.
- [20]. Finklea, H.O., Hanshew, D.D., 1992, Electron-transfer kinetics in organized thiol monolayers with attached pentaamine(pyridine)ruthenium redox centers, *Journal of the American Chemical Society*, 114, 3173-3181.
- [21]. Conn, M.M., Rebek, J., 1997, Self-assembling capsules, *Chem. Rev.*, 97, 1647-1668.
- [22]. Tieke, B., Van Ackern, F., Krasemann, L., Toutianoush, A., 2001, Ultrathin self-assembled polyelectrolyte multilayer membranes, *Eur. Phys. J. E.*, 5, 29-39.
- [23]. Toutianoush, A., Krasemann, L., Tieke, B., 2002, Polyelectrolyte multilayer membranes for pervaporation separation of alcohol/water mixtures, *Colloids Surf. A*, 198-200, 881-889.
- [24]. Toutianoush, A., Tieke, B., 2002, Pervaporation separation of alcohol/water mixtures using self-assembled polyelectrolyte multilayer membranes of high charge density, *Mater. Sci. Eng.*, 22, 459-463.
- [25]. Sun, Y.P., Zhang, X., Sun, C.Q., Wang, B., Shen, J.C., 1996, Fabrication of ultrathin film containing bi-enzyme of glucose oxidase and gluoamylase based on electrostatic interaction and its potential applications as a maltose sensor, *Macromol. Chem. Phys.*, 197, 147.
- [26]. Casson, J.L., Mcbranch, D.W., Robinson, J.M., Wang, H.L., Roberts, J.B., Chiarelli, P.A., Johal, M.S., 2000, Reversal of interfacial dipole orientation in polyelectrolyte superlattice due to polycationic layers, *J. Phys. Chem. B*, 104, 11996-12001.

- [27]. Zapotoczny, S., Golonka, M., Nowakowska, M., 2005, Novel photoactive polymeric multilayer films formed via electrostatic self-assembly, *Macromol. Rapid. Commun.*, 26, 1049-1054.
- [28]. Chung, A.J., Rubner, M.F., 2002, Methods of loading and releasing low molecular weight cationic molecules in weak polyelectrolyte multilayer films, *Langmuir*, 18, 1176-1183.
- [29]. Shi, X., Caruso, F., 2001, Release behavior of thin-walled microcapsules composed of polyelectrolyte multilayers, *Langmuir*, 17, 2036-2042.
- [30]. Levasalmi, J.M., McCarthy, T.J., 1997, Poly(4-methyl-1-pentene) Supported polyelectrolyte multilayer films: Preparation and gas permeability, *Macromolecules*, 30, 1752-1757.
- [31]. Haack, J.M., Lenk, W., Lehmann, D., Lunkwitz, K., 2001, Pervaporation separation of water/alcohol mixtures using composite membranes based on polyelectrolyte multilayer assemblies, *J. Membr. Sci.*, 184, 233-243.
- [32]. Haack, J.M., Rieser, T., Lenk, W., Lehmann, D., Berwald, S., Schwarz, S., 2000, Effect of polyelectrolyte complex layers on the separation properties and the fouling behavior of surface and bulk modified membranes, *Chem. Eng. Technol.*, 23, 114-118.
- [33]. Deligöz, H., Yilmaztürk, S., Gümüšoğlu, T., 2013, Improved direct methanol fuel cell performance of Layer-by-Layer assembled composite and catalyst containing membranes, *Electrochimica Acta*, 111, 791-796.
- [34]. Deligöz, H., Tieke, B., 2014, QCM-D study of Layer-by-Layer assembly of polyelectrolyte blend films and their drug loading-release behavior, *Colloids and Surfaces A*, 441, 725-736.
- [35]. Öztuna, A., 2009, *Antraks sporlarının hızlı deteksiyonuna yönelik kuartz kristal mikrobaleans (QCM) yöntemine dayalı biyosensör geliştirilmesi*, Doktora Tezi, Genelkurmay Başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, KBRN Bilim Dalı Başkanlığı.
- [36]. Nileback, E., 2009, *A novel biotinylated surface designed for QCM-D applications*, Master Thesis, Linköping University, Institute of Technology.
- [37]. Michalzik, M., Wilke R., Buttgenbach S., 2005, Miniaturized QCM-based flow system for immunosensor application in liquid, *Sensors and Actuators B*, 111–112, 410–415.
- [38]. Shirazi, H.M., 2000, *Quartz crystal microbalance/heat conduction calorimetry (QCM/HCC), a new technology capable of isothermal, high sensitivity, mass and*

heat flow measurements at a solid/gas interface: Polymer coated QCM sensors for detection of the mix gases, Thesis (PhD), Drexel University.

- [39]. Wang X., Li M., Chen S., 2011, Long memory from sauerbrey equation: A case in coated quartz crystal microbalance in terms of ammonia, *Hindawi Publishing Corporation, Mathematical Problems In Engineering*, 2011, 1-9.
- [40]. Janshoff, A., Galla, H.J., Steinem, C., 2000, Piezoelectric mass-sensing devices as biosensors- an alternative to optical biosensors, *Angewandte Chemie International English Edition*, 39(22), 4004-4032.
- [41]. Luong, J.H., Guilbault, G.G., 1991, Analytical applications of piezoelectric crystal biosensors, *Bioprocess Technology*, 15, 107-138.
- [42]. Steinem, C., Janshoff, A., 2006, Transport across artificial membranes-an analytical perspective, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385, 433-451.
- [43]. Fogel, R., Limson, J.L., 2011, Probing fundamental film parameters of immobilized enzymes-towards enhanced biosensor performance: Part I-QCM-D mass and rheological measurements, *Enzyme And Microbial Technology*, 49, 146-152.
- [44]. Merta, J., Tammelin, T., Stenius, P., 2004, Adsorption of complexes formed by cationic starch and anionic surfactants on quartz studied by QCM-D, *Colloids And Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 250, 103-104.
- [45]. Jordan, J.L., Fernandez, E.J., 2008, QCM-D sensitivity to protein adsorption reversibility, *Biotechnology and Bioengineering*, 101, 837-842.
- [46]. Poitras, C., Tufenkji, N., 2009, A QCM-D-based biosensor for e. coli o157:h7 highlighting the relevance of the dissipation slope as a transduction signal, *Biosensors and Bioelectronics*, 24, 2137-2142.
- [47]. Kunze, A., Zach, M., Svedhem, S., Kasemo, B., 2011, Electrodeless QCM-D for lipid bilayer applications, *Biosensors and Bioelectronics*, 26, 1833-1838.
- [48]. Saarinen, T., Österberg, M., Laine, J., 2008, Adsorption of polyelectrolyte multilayers and complexes on silica and cellulose surfaces studied by QCM-D, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 330, 134-142.
- [49]. Martins, G.V., Merino, E.G., Mano, J.F., Alves, N.M., 2010, Crosslink effect and albumin adsorption onto chitosan/alginate multilayered systems: An in situ QCM-D study, *Macromol. Biosci.*, 10, 1444-1455.
- [50]. Schwind, M., Langhammer, C., Kasemo, B., Zoric, I., 2011, Nanoplasmonic sensing and QCM-D as ultrasensitive complementary techniques for kinetic

- corrosion studies of aluminum nanoparticles, *Applied Surfaces Science*, 257, 5679-5687.
- [51]. Feiler, A.A., Sahlholm, A., Sandberg, T., Caldwell, K.D., 2007, Adsorption and viscoelastic properties of fractionated mucin (BSM) and bovine serum albumin (BSA) studied with quartz crystal microbalance (QCM-D), *Journal Of Colloid and Interface Science*, 315, 475-481.
- [52]. Hemmersam, A.G., Rechendorff, K., Foss, M., Sutherland, D.S., Besenbacher, F., 2008, Fibronectin adsorption on gold, Ti-, and Ta-oxide investigated by QCM-D and RSA modelling, *Journal Of Colloid and Interface Science*, 320, 110-116.
- [53]. Hedin, J., Isaksson, D., Andersson, M., Nyden, M., 2009, Bi-layer formation of imidazole-modified Ethyl(Hydroxyethyl)Cellulose at a hydrophobic surface as monitored by QCM-D, *Journal Of Colloid and Interface Science*, 336, 388-392.
- [54]. Sedeva, I.G., Fetzer, R., Fornasiero, D., Ralston, J., Beattie, D.A., 2010, Adsorption of modified dextrans to a hydrophobic surface: QCM-D studies, AFM imaging and dynamic contact angle measurements, *Journal Of Colloid and Interface Science*, 345, 417-426.
- [55]. Ni, Y., Liu, Z., Gao, W., Qu, S., Weng, J., Feng, B., 2011, Characterization of self-assembled decyl bis phosphonate-collagen layers on titanium by QCM-D and osteoblast-compatibility, *Applied Surface Science*, 257, 9287-9292.
- [56]. Bican, F., 2009, *PEG-DA hidrojellerin şelat varlığında fotopolimerizasyonla polimerleştirilmesi ve ilaç salımının araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- [57]. Ekmen, M., 2009, *Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı.
- [58]. Berkman, K., Dedeoğlu, A., Oktay, S., Onat, F., Toker, F., 1992, *Sağlık Meslek Yüksekokulları İçin Farmakoloji*, Marmara Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
- [59]. Özçalışkan, E., 2010, *Aminoasit içeren polimerik nanopartiküllerden antikanser ilaç salımının incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı.
- [60]. Demir, N., 2011, *Küresel poli(etilen glikol)diakrilat hidrojellerin sentezi, tanımlanması ve ilaç salımında kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- [61]. Sözmen, N.N., 2008, *Biyomedikal uygulamalarında akıllı polimer kullanılması ve karakterizasyon yönteminin kuartz kristal mikro dengeleyici sistemler ile geliştirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

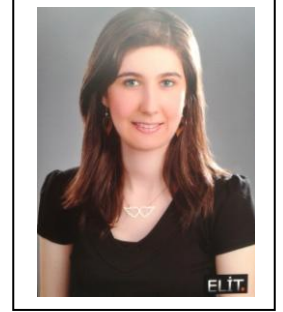
- [62]. Peppas, N.A., 1986, *Hydrogels In Medicine And Pharmacy*, CRC Press, Boca Raton.
- [63]. Masaro, L., Zhu, X.X., 1999, Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids, *Prog. Polym. Sci.*, 24, 731-775.
- [64]. Arifin, D.Y., Lee, L.Y., Wang, C.H., 2006, Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1274-1325.
- [65]. Serra, L., Domanech, J., Peppas, N., 2009, Engineering design and molecular dynamics of mucaadhesive drug delivery systems as targeting agents, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 519-528.
- [66]. Peppas, N., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46.
- [67]. Quinn, J.F., Yeo, Y.C.C., Caruso, F., 2004, Layer-by-Layer assembly of nano-blended thin films: Poly (allylaminehydrochloride) and a binary mixture of a synthetic and natural polyelectrolyte, *Macromolecules*, 37, 6537-6543.
- [68]. Sui, Z., Schlenoff, J.B., 2003, Controlling electroosmotic flow in microchannels with pH-responsive polyelectrolyte multilayers, *Langmuir*, 19, 7829-7831.
- [69]. Yap, H.P., Quinn, J.F., Ng, S.M., Cho, J., Caruso, F., 2005, Colloid surface engineering via deposition of multilayered thin films from polyelectrolyte blend solutions, *Langmuir*, 21, 4328-4333.
- [70]. Quinn, A., Such, G.K., Quinn, J.F., Caruso, F., 2008, Polyelectrolyte blend multilayers: A versatile route to engineering interfaces and films, *Advanced Functional Materials*, 18, 17-26.
- [71]. Quinn, A., Tjipto, E., Yu, A., Gengenbach, T.R., Caruso, F., 2007, Polyelectrolyte blend multilayer films: Surface morphology, wettability, and protein adsorption characteristics, *Langmuir*, 23, 4944-4949.
- [72]. Hoffmann, K., Friedrich, T., Tieke, B., 2011, Layer-by-Layer assembled polyelectrolyte blend membranes and their use for ion separation and rejection, *Polymer Engineering and Science*, 8, 1497-1506.
- [73]. Su, X., Kim, B.S., Kim, S.R., Hammond, P.T., Irvine, D.J., 2009, Layer-by-Layer assembled multilayer films for transcutaneous drug and vaccine delivery, *ACS Nano*, 3, 3719-3729.

- [74]. Schmidt, D.J., Moskowitz, J.S., Hammond, P.T., 2010, Electrically triggered release of a small molecule drug from a polyelectrolyte multilayer coating, *Chem. Mater.*, 22, 6416-6425.
- [75]. Macdonald, M., Rodriguez, N.M., Smith, R., Hammond, P.T., 2008, Release of a model protein from biodegradable self assembled films for surface delivery applications, *Journal of Controlled Release*, 131, 228-234.
- [76]. Skirtach, A.G., Yashchenok, A.M., Möhwald, H., 2011, Encapsulation, release and applications of LbL polyelectrolyte multilayer capsules, *Chemical Communications*, 47, 12736-12746.
- [77]. Delcea, M., Möhwald, H., Skirtach, A.G., 2011, Stimuli-responsive LbL capsules and nanoshells for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, 730-747.
- [78]. Volodkin, D., Skirtach, A., Möhwald, H., 2011, LbL films as reservoirs for bioactive molecules, *Bioactive Surfaces, Advances in Polymer Science*, 240, 135-161.
- [79]. Mansouri, S., Winnik, F.M., Tabrizian, M., 2009, Modulating the release kinetics through the control of the permeability of the Layer-by-Layer assembly: A Review, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6, 585-597.
- [80]. Guzman, E., Chulia-Jordan, R., Ortega, F., Rubio, R.G., 2011, Influence of the percentage of acetylatin on the assembly of LbL multilayers of poly(acrylic acid) and chitosan, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13, 18200-18207.
- [81]. Moskowitz, J.S., Blaisse, M.R., Samuel, R.E., Hsu, H.P., Harris, M.B., Martin, S.D., Lee, J.C., Spector, M., Hammond, P.T., 2010, The effectiveness of the controlled release of gentamicin from polyelectrolyte multilayers in the treatment of staphylococcus aureus infection in a rabbit bone model, *Biomaterials*, 31, 6019-6030.
- [82]. Karaman, İ., 2010, *Soma linyitinin fiziksel aktivasyonu ve aktiflenmiş ürüne boyar madde adsorpsiyonu*, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı.
- [83]. Sarıkaya, Y., 1997, *Fizikokimya*, Gazi Kitabevi, Ankara.
- [84]. Yener, J., 1997, *Atık sularındaki fenol ve klorofenollerin adsorpsiyon yöntemi ile giderilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [85]. Berkem, A.R., Baykut, S., 1984, *Fizikokimya- adsorpsiyon*, İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi, İstanbul.

- [86]. Monser, L., Adhoum, N., 2002, Modified activated carbon for the removal of copper, zinc, chromium and cyanide from wastewater, *Separation and Purification Technology*, 26, 137-146.
- [87]. Gün, M., 2013, Aljinat-kitosan nanopartiküllerin kolşisin salımında kullanılmasının araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- [88]. Demir, A., Seventekin, N., 2009, Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3, 92-103.
- [89]. Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Fel, O., Peppas, N.A., Gurny, R., 2004, Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57, 19–34.
- [90]. Qiu, X., Donath, E., Möhwald, H., 2001, Permeability of Ibuprofen in various polyelectrolyte multilayers, *Macromolecular Materials and Engineering*, 286, 591-597.
- [91]. Zhu, Y., Shi, J., Shen, W., Dong, X., Feng, J., Ruan, M., Li, Y., 2005, Stimuli-responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayer core–shell structure, *Angewandte Chemie*, 117, 5213–5217.
- [92]. Bayrak, A.B., 2009, *Birbirine karışmayan sıvılarda mercecek oluşumu ve temas açılarının ölçümü*, Yüksek Lisans Tezi, Gebze İleri teknoloji Enstitüsü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı.
- [93]. Kwok D.Y., Neumann A.W., 1999, Contact angle measurement and contact angle interpretation, *Advances in Colloid and Interface Science*, 81, 167-249.
- [94]. Gürşen, S., 2011, *Polisiyanürat esaslı yüzey örtü malzemelerinin hazırlanması ve kullanımlarının incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı.
- [95]. Cho, J., Quinn, J.F., Caruso, F., 2004, Fabrication of polyelectrolyte multilayer films comprising nanoblended layers, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 2270-2271.
- [96]. Garg, A., Heflin, J.R., Gibson, H.W., Davis, R.M., 2008, Study of film structure and adsorption kinetics of polyelectrolyte multilayer films: Effect of pH and polymer concentration, *Langmuir*, 24, 10887-10894.
- [97]. Blacklock, J., Sievers, T.K., Handa, H., You, Y.Z., Oupick, D., Mao, G., Möhwald, H., 2010, Cross-linked bio-reducible Layer-by-Layer films for increased cell adhesion and transgene expression, *J. Phys. Chem. B*, 114, 5283-5291.

- [98]. Koker, S.D., Hoogenboom, R., Geest, B.D., 2012, Polymeric multilayer capsules for drug delivery, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2867-2884.
- [99]. Graisuwan, W., Wiarachai, O., Ananthanawat, C., Puthong, S., Soagarun, S., Kiatkamiornwong, S., Hoven, V.P., 2012, Multilayer film assembled from charged derivatives of chitosan: Physical characteristics and biological responses, *Journal of Colloid and Interface Science*, 376, 177-188.

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Öznur YOLAÇAN
Uyruğu	T.C.
Doğum tarihi, Yeri	1989, İSTANBUL
Telefon	0535 374 52 82
E-mail	oznur.yolacan@hotmail.com

Eğitim

Derece	Kurum/Anabilim Dalı/Programı	Yılı
Yüksek Lisans	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı/Kimyasal Teknolojiler Programı	2015
Lisans	İ.Ü. Kimya Mühendisliği Bölümü	2012
Lise	50. Yıl Avcılar İnsa Y.D.A Lisesi	2007

Makaleler / Bildiriler

Yolaçan, Ö., Deligöz, H., 2013, Determination of Layer-by-Layer Blend Film Formation and Drug Uptake Properties Using QCM-D Technique, 27th ECIS Conference, 01-06 September 2013, Sofia, Bulgaria.

Yolaçan, Ö., Yılmaz, D., Deligöz, H., 2014, Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunun ve Ibuprofen (IBF) ile Etkileşiminin QCM-D Tekniğiyle Takibi, 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Antalya, Türkiye.

Yılmaz, D., Yolaçan, Ö., Deligöz, H., 2014, Farklı Yapılı İlaçların Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunda Kullanılabilirliğinin İncelenmesi ve Desorpsiyon Çalışmaları, 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Antalya, Türkiye.

Yolaçan, Ö., Yılmaz, D., Deligöz, H., 2014, Biyobozunur Polielektrolitlerden Farklı Yöntemlerle Fonksiyonel İnce Filmlerin Hazırlanması ve Çeşitli İlaçlarla Etkileşimlerinin İncelenmesi, 11. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 02-05 Eylül 2014, Eskişehir, Türkiye.

Yılmaz, D., Yolaçan, Ö., Kaşgöz, H., Deligöz, H., 2014, Nano Yapılı Fonksiyonel İnce Filmlerin Kontrollü İlaç Salım Karakteristiklerinin İncelenmesi, 11. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 02-05 Eylül 2014, Eskişehir, Türkiye.