



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



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POLİMER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN
HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ SALIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ**

Sinem KARADEMİR

**Kimya Anabilim Dalı
Fiziksel Kimya Programı**

**Danışman
Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ**

Haziran, 2015

İSTANBUL

Bu çalışma 25/06/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Fiziksel Kimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:



İmza

Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



İmza

Prof. Dr. Fatma Serpil GÖKSEL
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



İmza

Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



İmza

Prof. Dr. Ayfer SARAÇ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi



İmza

Prof. Dr. Özlem CANKURTARAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterlięinin 29014 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasını oluşturmamda emek ve tecrübeleri ile bana destek olan tez danışmanım, Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamızı değerlendiren saygıdeğer jüri üyesi hocalarım; Prof. Dr. Ayfer SARAÇ, Prof. Dr. Gülten GÜRDAG, Prof. Dr. Serpil GÖKSEL, Prof. Dr. Özlem CANKURTARAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans sürecinde, destek ve yardımlarından dolayı Dr. Dariush NIKJOO'ya teşekkür ederim.

Manevi olarak desteklerini her zaman hissettiren değerli arkadaşlarım; Kim. Sıla ALP, Kim. Sibel AYDOĞAN'a ve beni ben olduğum için seven, destekleyen tüm değerli dostlarıma hayatıma kattıkları değerler için teşekkür eder, sevgilerimi iletirim.

Her konuda desteğim olan, fikirlerime ve kararlarıma saygı duyarak, koşulsuz sevgilerini her zaman hissettiren en değerli varlığım; anneme ve babama sonsuz teşekkürler...

Haziran, 2015

Sinem KARADEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	viii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	4
2.1. POLİMER NEDİR?	4
2.2. POLİMERLERİN SINIFLANDIRILMASI	5
2.2.1. Polimeri oluşturan bileşiklerin kaynağına göre.....	5
2.2.1.1. Doğal Polimerler	5
2.2.1.2. Yarı Sentetik Polimerler	5
2.2.1.3. Sentetik Polimerler	5
2.2.2. Yapısına Göre.....	5
2.2.2.1. Düz Zincirli Polimerler (Lineer polimerler) :	6
2.2.2.2. Dallanmış Polimerler	6
2.2.2.3. Çapraz Bağlı Polimerler	6
2.2.3. Termal özelliklerine göre	8
2.2.3.1. Termoplastik Polimerler.....	8
2.2.3.2. Termoset Polimerler	8
2.2.4. Polimerizasyon Şekline Göre	8
2.2.4.1. Katılma Polimerleri.....	8
2.2.4.2. Kondenzasyon Polimerleri	8
2.2.5. Polimerlerin Kimyasal Özelliklerine Göre.....	9
2.3. İLAÇ SEKTÖRÜNDE KULLANILAN POLİMERLER	10
2.3.1. Çalışmada kullanılan biyopolimerler ve kimyasallar hakkında bilgi.....	11

2.3.1.1. Kitosan (CS)	12
2.3.1.2. Aljinik Asitin Sodyum Tuzu (SA).....	13
2.3.1.3. Manyetit tozu (Fe_3O_4).....	14
2.3.1.4. Pantoprazol	15
2.4. NANOTEKNOLOJİ VE AKILLI İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ.....	15
2.5. BİYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMALARI	18
2.6. İLAÇ NEDİR?	19
2.7. İLACIN TARİHSEL SÜRECİ	20
2.8. İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI	21
2.9. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER	22
2.9.1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Amacı	25
2.10. İLAÇ SALIM MEKANİZMASI	26
2.11. POLİMER NANOPARTİKÜLLERİN HAZIRLANMA TEKNİKLERİ	27
2.11.1. İyonik jelleşme ya da hidrofilik polimerlerin eldesi metodları	27
2.11.1.1. Çözücü evaporasyonu.....	27
2.11.1.2. Nanoçöktürme.....	29
2.11.1.3. Emülsiyon oluşturma / Çözücü difüzyonu	29
2.11.1.4. Tuz çıkışı.....	30
2.11.1.5. Diyaliz.....	30
2.11.1.6. Süperkritik akışkan teknolojisi (SCF).....	30
2.11.2. Monomerlerin polimerizasyonu ile nanopartikül hazırlama metodları.....	31
2.11.2.1. Emülsiyon polimerizasyonu.....	31
2.11.2.2. Mini emülsiyon	31
2.11.2.3. Mikro emülsiyon	31
2.11.2.4. Ara yüzey polimerizasyonu.....	32
2.11.2.5. Kontrollü / Yaşayan radikal polimerizasyonu (C/LRP)	32
2.12. MANYETİK ALAN	32
2.12.1. Diyamanyetiklik.....	34
2.12.2. Paramanyetiklik.....	34
2.12.3. Ferromanyetiklik	34
2.12.4. Manyetik Alanın Ölçülmesi	35
3. MALZEME VE YÖNTEM	36
3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR	36
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR	36

3.3. DENEYİN YAPILIŞI	38
3.3.1. Pantoprazol ve manyetit (Fe_3O_4 -demir oksit) içeren sodyum aljinat mikrokürelerin (SA-M-PP) hazırlanması	38
3.3.2. SA-M-PP içeren mikrokürelerin Kitosan (CS) kaplanması	39
3.3.3. Tampon çözeltiler ve deney bileşenlerinin hazırlanışı	40
3.3.3.1. $\text{pH}=2,2$ tampon çözeltisinin hazırlanışı	40
3.3.3.2. $0,2 \text{ M KCl}$ çözeltisinin hazırlanışı	40
3.3.3.3. $\text{pH}=7,4$ tampon çözeltisinin hazırlanışı	40
3.3.3.4. $0,2 \text{ M KH}_2\text{PO}_4$ çözeltisinin hazırlanışı	40
3.3.3.5. %1 lik asetik asit / Sodyum asetat tampon hazırlanışı ve kitosan çözeltisi	40
3.3.4. Hazırlanan örneklerin şişme kinetiğinin incelenmesi	40
3.3.5. Şişme ve salım deneylerinde manyetik alan uygulanması	43
4. BULGULAR	44
4.1. HAZIRLANAN ÖRNEKLERİN FT-IR ANALİZLERİ	45
4.2. HAZIRLANAN ÖRNEKLERİN SEM ANALİZLERİ	50
4.3. MİKROKÜRELERİN ŞİŞME DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ	52
4.4. MİKROKÜRELERDE İLAÇ SALIM ÇALIŞMALARI	67
4.5. İLAÇ SALIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ	72
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	75
KAYNAKLAR.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	84

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1 : a)Doğrusal, b)Çapraz bağlı (Düşük yoğunluk), c)Çapraz bağlı (Yüksek yoğunluk) polimer yapılar.....	5
Şekil 2.2 : Polimerlerin Sınıflandırılması.....	7
Şekil 2.3 : Bileşenlerinin kaynağına göre polimerlerin sınıflandırılması.	9
Şekil 2.4 : Kitin molekül yapısı.	12
Şekil 2.5 : Kitin ve kitosan molekül yapılarının karşılaştırılması.....	13
Şekil 2.6 : Polimer esaslı ilaç taşıyıcı sistem.	23
Şekil 2.7 : Kandaki konsantrasyonlarına bağlı olarak ilaç etki profilleri (Park, 2014).	24
Şekil 2.8 : Polimerik ilaç taşıma sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları.	26
Şekil 2.9 : Çözücü evaporasyonu metodu.	28
Şekil 2.10 : Çubuk mıknatısta dairesel akım nedeniyle meydana gelen manyetik alan.	33
Şekil 3.1 : Manyetik alan üretici.	37
Şekil 3.2 : SA-M-PP içeren mikrokürelerin iyonik jelleşme ile hazırlanışı.....	39
Şekil 3.3 : Şişme işlemi uygulanan manyetik mikroküreler.	41
Şekil 3.4 : pH=7,4 tampon çözeltisinde parçalanmış manyetik mikroküreler.	42
Şekil 3.5 : pH=7,4 tampon çözeltisinde tamamen parçalanmış manyetik mikroküreler.	42
Şekil 3.6 : Şişme ve ilaç salım deneyleri için manyetik alan oluşturan sistemin görüntüsü.	43
Şekil 4.1 : Pantoprazol Kalibrasyon Eğrisi.	45
Şekil 4.2 : SA-M mikrokürenin FT-IR spektrumu.	46
Şekil 4.3 : SA-M-PP mikrokürenin FT-IR spektrumu.	47
Şekil 4.4 : SA-M-CS mikrokürenin FT-IR spektrumu.	47
Şekil 4.5 : SA-M-PP-CS mikrokürenin FT-IR spektrumu.	48
Şekil 4.6 : a) SA-M / b) SA-M-PP / c) SA-M-CS / d) SA-M-PP-CS mikrokürelerin FTIR spektrumlarının kıyaslaması.....	48

Şekil 4.7 : Kitosan kaplanmamış SA-M ve SA-M-PP örneklerin farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri.	50
Şekil 4.8 : Kitosan kaplanmış SA-M ve SA-M-PP örneklerin farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri.	51
Şekil 4.9 : Distile suda, 25°C ve 37°C ‘de, SA-M örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.	52
Şekil 4.10 : Distile suda, 25°C ve 37°C ‘de, SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.	53
Şekil 4.11 : Distile suda, 25°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.	54
Şekil 4.12 : Distile suda, 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.	55
Şekil 4.13 : Distile suda, 25°C ve 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin % şişme grafiği..	55
Şekil 4.14 : Distile suda, 25°C ve 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.	56
Şekil 4.15 : pH = 2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de, SA-M örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.	57
Şekil 4.16 : pH = 2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de, SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.....	57
Şekil 4.17 : pH=2.2 tampon çözeltisinde, 25°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.....	58
Şekil 4.18 : pH = 2,2 tampon çözeltisinde, 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.....	59
Şekil 4.19 : pH=2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin % şişme grafiği.	59
Şekil 4.20 : pH=2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.	60
Şekil 4.21 : pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de, SA-M örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.	61
Şekil 4.22 : pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de, SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.....	61
Şekil 4.23 : pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.....	62
Şekil 4.24 : 25°C ‘de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.	63

Şekil 4.25 : 25°C ‘de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde ($\vec{B}$) etkisi altında % şişme grafiği.	63
Şekil 4.26 : 25°C ‘de SA-M-CS örneklerinin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.	64
Şekil 4.27 : 37°C ‘de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.	65
Şekil 4.28 : 37°C ‘de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde ($\vec{B}$) etkisi altında % şişme grafiği.	65
Şekil 4.29 : 37°C ‘de SA-M-CS örneklerin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.	66
Şekil 4.30 : 37°C ‘de SA-M-CS örneklerin farklı pH değerlerinde ($\vec{B}$) etkisi altında % şişme grafiği.	66
Şekil 4.31 : 25°C ‘de farklı miktarlarda PP içeren SA-M örneklerin distile suda % salım grafiği.	67
Şekil 4.32 : 25°C ‘de farklı miktarlarda PP içeren SA-M örneklerin distile suda % salım grafiği ($\vec{B}$ etkisi altında).	68
Şekil 4.34 : 0,25 g PP içeren SA-M-PP yapıda maksimum ilaç salımı yapan örnekler arasında distile suda, 25°C ve 37°C ‘de ilaç salım yüzdelerinin kıyası.	69
Şekil 4.35 : 25°C ‘de distile suda 0,25 g PP içeren SA-M-PP örnekler ile SA-M-PP- CS örneklerin % salım değerleri kıyaslanması.	69
Şekil 4.36 : 25°C ‘de distile suda ve farklı pH değerlerinde 0,25 g PP içeren SA-M-PP örneklerin % ilaç salım yüzdeleri.	70
Şekil 4.37 : 25°C’de 0,25 g PP içeren SA-M-PP-CS örneklerin farklı tampon çözeltiler ve distile sudaki % şişme değerleri.	71

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1 : Pantoprazol Kalibrasyon Değerleri.	44
Tablo 4.2 : 37°C’de, pH=2,2 ve pH=7,4 ortamlarında 0,0625 g pantoprazol içeren mikrokürelerin ilaç salımı için yapılan kinetik hesaplamalar sonucu elde edilen veriler..	74
Tablo 4.3 : 37°C’de, pH=2,2 ve pH=7,4 ortamlarında 0,0625 g pantoprazol içeren mikrokürelerin ilaç salımı için manyetik alan etkisinde yapılan kinetik hesaplamalar sonucu elde edilen veriler.	74

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler

Açıklama

$\vec{B}$	: Manyetik Alan
W_s	: Şişmiş hidrojelin ağırlığı
W_d	: Başlangıçtaki kuru hidrojelin ağırlığı
W_o	: İlacın salım sistemindeki başlangıç miktarı
W_t	: t anında ilacın salım sistemindeki miktarı
F_t	: $1 - (W_t / W_o)$: t zamanında salınan ilaç kesrini
K_o	: Salım oranı ya da sıfırıncı dereceden salım sabitini
M_t	: t zamanında salınan etken madde miktarı
M_∞	: Sonsuz zamanda salınacak etken madde miktarı
k	: Salım yapan sistemin yapısal ve geometrik özelliklerini birleştiren sabit
n	: Salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit

Kısaltmalar

Açıklama

SA	: Sodyum aljinat
CS	: Kitosan
MNP	: Manyetit (Fe_3O_4) nanopartiküller
DNA	: Deoksiribonükleik asit
T	: Tesla
PNPs	: Polimerik nanopartiküller
PP	: Pantoprazol
M	: Manyetit (Fe_3O_4)
mKMK	: Manyetik Kompozit Mikroküreler
LbL	: Tabaka Kaplama Metodu (Layer-by-layer)

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

POLİMER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

Sinem KARADEMİR

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

Son yıllarda ilaç salım sistemlerinin hazırlanması üzerinde yapılan bilimsel çalışmaların sayısında önemli artış gözlenmektedir. Biyobozunur polimerik nanopartiküller (PNPs) ve ilaç salım matrislerinin hazırlanmasında genellikle, kitin, kitosan, aljinat, selüloz, jelatin, nişasta gibi biyolojik olarak bozunabilir polimerler kullanılmaktadır. Ayrıca, bu polimerlerin doku mühendisliğinde; transdermal yara örtüleri, biyoadheziv sistemler, implantlar gibi yeni ilaç taşıma teknolojilerinde biyomalzeme olarak kullanımı yaygın hale gelmiştir. Bu polimerler ikili veya üçlü kompozitleri şeklinde de kullanılmakta ve böylece bu malzemelerin yapısına fiziksel, kimyasal, mekanik ve morfolojik bazı üstünlükler katılmaktadır.

Bu tez çalışmasında, sodyum aljinat, kitosan, ferro partikül kullanılarak manyetik alana duyarlı biyoküreler hazırlanmıştır. Bir kısım manyetik biyoküreler ferropartiküllerin

aljinat ile kaplanmasıyla hazırlanmıştır. Diğer örnekler, tabaka kaplama tekniği (LbL) kullanılarak sodyum aljinat kaplandıktan sonra üst kısımları kitosan ile kaplanmıştır. Farklı yapıda hazırlanan biyokürelerin, şişme özellikleri mide ve bağırsak pH'ında sıcaklığa bağlı olarak manyetik alanlı ve manyetik alansız ortamda incelenmiştir. En iyi şişmenin 25°C'de, SA-M ve SA-M-CS örnekler için, pH=7,4 tampon çözeltisinde manyetik alan uygulanmayan ortamda gerçekleştiği bulunmuştur.

Hazırlanan örneklerin şişme yüzdelerinin manyetik alansız ortamda daha fazla olduğu görülmüştür. Örneklerin, FT-IR ve SEM kullanılarak yapısal ve morfolojik analizleri yapılmıştır. İlaç salım miktarlarını ve kinetiğini incelemek için ferrojeller hazırlanırken farklı miktarlarda pantoprazol ilaç etken maddesi yüklenmiştir. Kinetik çalışmalar için; sıfırıncı derece kinetik eşitliği ve Korsmeyer-Peppas modeli kullanıldı. Korelasyon katsayıları (R^2) karşılaştırıldığında ilaç salım kinetiğinin Korsmeyer-Peppas modeline daha çok uyduğu bulunmuştur. Deneysel sonuçlara göre manyetik alan etkisinde SA-M-PP-CS örneğinden ilaç salımın Korsmeyer-Peppas modeline en iyi uygunluk gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada hazırlanan örneklerin pantoprazol ilaç etken maddesinin salım sistemleri için uygun malzemeler olduğu görülmüştür.

Haziran 2015, 100 Sayfa

Anahtar kelimeler: Sodyum aljinat, Kitosan, Mikroküre, Kontrollü salım, İlaç taşıyıcı sistem,

SUMMARY

M. Sc. THESIS

THE PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF POLYMERIC DRUG CARRIER SYSTEMS AND INVESTIGATION OF DRUG RELEASE KINETIC

Sinem KARADEMİR

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

Nowadays, the number of scientific researches has been considerably increased in the preparation and investigation of the drug release systems. Biodegradable polymers as chitin, chitosan, alginate, cellulose, gelatine, starch are usually used for the preparation of drug release matrix systems. In addition, the use of these polymers as biomaterials have become commonly usage in the novel technologies of the drug release systems in tissue engineering as transdermal patches, bioadhesive systems, implants. These polymers can also be used binary and ternary composites depending on their usage purpose, thus some advantages can be added on the structure of these materials.

In this thesis, magnetic field sensitive biospheres have been prepared using sodium alginate, chitosan, ferro particles. Some part of the magnetic spheres were prepared by covering of nano-ferro-magnetic particles with sodium alginate. The rest of the samples were covered by chitosan after covering sodium alginate using by Layer-by-layer (LbL)

technique. The swelling properties of the prepared biospheres in different structures were investigated in the gastric and intestinal pH, depending on the temperature and the applied magnetic field. The effective swelling was observed on the samples of SA-M and SA-M-CS at pH=7,4 buffer solution and 25°C temperature without magnetic field. The swelling percent of the samples was found higher values in the non-magnetic field comparing with the swelling samples in the magnetic field. The structural and morphological analysis of the prepared samples have been performed using FT-IR and SEM respectively. Drug active ingredient has been delivered on the ferrogels during the preparation process in order to investigate the amount of the release and kinetics. Zeroth order kinetic equation and Korsmeyer-Peppas model were used for the kinetic studies. The kinetic of the drug release followed Korsmeyer-Peppas model by comparing the correlation coefficients (R^2). The samples prepared in this work are found to be suitable materials for the pantoprazole releasing systems.

June 2015, 100 Pages

Keywords: Sodium alginate, Chitosan, Controlled release, Microspheres, Drug Delivery Systems

1. GİRİŞ

Yaşayan organik sistemlerin temel bileşenleri arasında proteinler, polisakkaritler ve nükleik asitler gibi polimerler yer almaktadır. Sentetik polimerler, endüstriyel ve bilimsel değeri olan ve canlı yapısına uyum sağlayan biyopolimerleri taklit ederek ve onların eşsiz özelliklerinden yararlanılarak hazırlanmaktadır. En önemli özelliklerinden biri de, dış etkileşimlere ve uyarılara yanıt vermeleridir. Biyopolimerlerin bu özelliklerinden yararlanılarak, küçük çevresel uyarılardan büyük itici kuvvetler elde edilme yoluna gidilmiştir. Son birkaç yılda, biyopolimerlerin fonksiyonel kısımları arasında ortak etkileşimler kavramı yaratıcı bir fikir olarak yeni sentetik polimer sistemlerinin geliştirilmesine imkan tanımıştır.

Uyarıya duyarlı polimerler, çevresel koşullarda dış değişimlere bağlı olarak geniş ve ani fiziksel ve kimyasal değişimlerle yanıt verirler. Bilimsel çalışmalarda bu tür polimerler çeşitli şekilde isimlendirilirler. En yaygın olarak; “uyarılara duyarlı polimerler” ismi “uyarılara duyarlı”, “akıllı” ya da “çevreye duyarlı polimerler” şeklinde kullanılmaktadır. Bu polimer sistemleri bir uyarıyı sinyal olarak tanıyabilir ve sinyalin büyüklüğünü değerlendirerek yapısında değişimler oluştururlar. Polimer sisteminde değişime neden olan birçok farklı uyarı mevcuttur. Bunlar fiziksel ve kimyasal uyarılar olarak sınıflandırılabilirler. Kimyasal uyarılar; pH, iyonik faktörler, kimyasal ajanlar olabilirler. Bu tür uyarılar, polimer zincirleri arasındaki ya da polimer zincirleri ile çözücü arasındaki moleküler düzeyde etkileşimleri değiştirmektedir. Sıcaklık, elektrik alan ve manyetik alan, mekanik baskı gibi fiziksel uyarılar polimerlerin başlangıç durumlarını ve çeşitli enerji kaynaklarının seviyesini etkilemektedir. Polimer sistemlerinin uyarılara karşı yanıtları, ilaç salım sistemlerinde, biyoteknolojik, ve kromatografi gibi çalışmalarda ve bu gibi ilgili uygulamalarda çok yararlı olup, bilimsel araştırmalarda ayrı bir önemi vardır. Bazen bir polimer sistemi iki ya da daha fazla uyarıya duyarlı olmaktadır (Gil ve Hudson, 2004).

Son yıllardaki çalışmalarda, etkili ilaç dağıtım ve salım materyalleri olarak biyobozunur nanopartiküller üzerindeki gelişmeler ilgi görmektedir. İlaç dağıtım araştırmalarında

hedef bölgeye ilacı taşıyan, terapötik etkiyi arttıran ve yan etkileri minimuma indiren çeşitli polimerler kullanılmıştır (Soppimath ve diğ., 2001).

Biyoyumluluğun arttırılabildiği ve ilaçların yan etkilerinin azaltılabildiği duyarlı ilaç salım sistemleri, son dönemlerde ilaç salım teknolojisinde bir akım haline gelmiştir. Çeşitli dış etkenlere duyarlı ilaç salım sistemlerinde; pH duyarlı sistemler daha dikkat çekici hale gelmiştir. Sağlıklı kan ve normal dokularla karşılaştırıldığında inflamasyon, enfeksiyon ve malign yumuşak doku tümörleri gibi birçok vücut lezyonu varlığında pH değerlerinin kanda, dokularda ve hatta hücre organelleri için dahi daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Böylece asite duyarlı ilaç salım sistemlerinde, normal dokuların çevresinde daha yavaş ilaç salımı, asidik hastalıklı dokuların çevresinde daha hızlı ilaç salımı yapacak şekilde tasarlanması ile hedef tedavi bölgelerinde ilacı daha etkin hale getirip, ilaçların yan etkilerini azaltma imkanı oluşturulmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, sürekli salımlı tabletler, miseller, mikropartiküller ve mikroküreler gibi pH- duyarlı salım sistemlerinde birkaç farklı dozaj formu yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu formlar arasında mikroküre, daha geniş yüzey alanı ve yüksek ilaç yükleme verimi nedeniyle daha umut vericidir (Zou ve diğ., 2014). Polimerik mikrokapsüller farklı mikroenkapsülasyon yöntemleri ile elde edilebilmekte ve ilaç mikrokapsülasyonu teknolojisi ilaç stabilizasyonu için kaliteli korumayı sağlamaktadır. İlacın mikroküreler içine sıkıştırılması ile özel kullanım alanlarında kontrollü ve daha uzun süreli salım yapması sağlamaktadır (Lam ve Gambari, 2014).

Mide rahatsızlıkları ile ilgili ilaçların biyoyararlanım ve terapötik etkinliklerinin geliştirilebilmesi için ilacın etki ettiği bölgelerde alıkonma süresinin arttırılması gerekmektedir. Geleneksel ilaç dozaj sistemlerinde mide ve ince bağırsakta ilacın tutulma süresi kısadır ve biyoyararlanım azdır. Bu nedenle daha uzun süreli ilaç tutulmasını sağlamak, biyofaydayı arttırmak için kontrollü ilaç salım sistemleri kullanılmaktadır. İlacın tutulma süresini arttırmak amacıyla çeşitli sistemler oluşturmaya çalışılmıştır. Bu durumda her sistemin limitleri bulunmaktadır. Şişen ve genişleyen sistemlerde kalıcı tutulmanın riskleri vardır. Benzer şekilde, biyoadeziv sistemlerde ilacın yüksek derişimlerde bölgede tutulması mukoza tabakasında tahrişe sebep olmaktadır. Bu problemleri en aza indirmek için yüzen poröz boncuklar kullanılabilir. Uygun ilaç dozajının midede kalma süresini arttırmanın zorluklarını

anlayabilmek için, midede tutulma süresini etkileyebilecek fizyolojik parametreler incelenmelidir (Singh ve diğ., 2010).

Midede ilacı tutabilmek için farklı yöntemler denenmiştir. Bu yöntemler;

- ✓ mukoadhezif sistemler,
- ✓ yüksek yoğunluklu sistemler,
- ✓ açılabilen, genişleyebilen veya şişebilen sistemler ve
- ✓ intragastrik yüzen sistemler,
- ✓ manyetik alana duyarlı sistemler,
- ✓ gözenekli hidrojel sistemleri

içermektedir (Devrim ve Canefe, 2006).

Bu çalışmada, manyetit (Fe_3O_4) nanopartikülleri içeren sodyum aljinat (SA) ferrojeli, kalsiyum klorür (CaCl_2) çapraz bağlayıcısı kullanılarak iyonotropik jelleşme sonucunda manyetik kompozit mikroküreler (mKMK) haline dönüştürülmüştür. Elde edilen aljinat manyetik mikrokürelerin üzeri daha sonra, tabaka kaplama metodu esas alınarak kitosan (CS) doğal polisakkariti tabakası ile kaplanmıştır. Kitosan ile kaplanarak elde edilen aljinat mikroküreler SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu), FT-IR ile karakterize edilmiştir. Sıcaklık, pH, manyetik alan gibi farklı parametrelerin etkisi ile ilaç yüklü taneciklerin şişme ve ilaç salım değerleri incelenerek karşılaştırılmıştır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. POLİMER NEDİR?

Çok sayıda molekülün kimyasal bağlarla belirli bir düzen içinde bağlanarak yüksek molekül ağırlıklı bileşik olan polimerler canlı yaşamında büyük rol oynamaktadır. Gerçekte canlı yapısında proteinler, enzimler, karbonhidratlar, lipidler gibi birçok doğal polimer bulunmaktadır. Ayrıca tahta, kauçuk, deri, ipek gibi doğada var olan polimerler yüzyıllar boyunca insanlığa hizmet etmiştir. Günümüzde çeşitli gereçler kullanılarak polimerlerin elde edilme proseslerinde büyük gelişmeler sağladıkları gibi plastik, kauçuk ve elyaf malzemeler gibi faydalı polimerlerin de sentetik olarak eldesine olanak sağlamıştır. Metaller ve seramikler gibi mühendislik malzemelerinin polimerik özellikleri, moleküllerin dizilişleri ile ilgilidir. Polimer kelimesindeki “-mer” eki Yunanca bir kelime olan “meros” yani “parça” kelimesinden gelmektedir. Bu nedenle “polimer” kelimesi “birçok parçadan oluşan” anlamına gelmektedir. Polimerlerin büyük bölümü genellikle organik bağlar içermektedir fakat silikon bazlı Si-O bileşimindeki gibi bazı polimerler anorganik de olabilir (Kailas, 2006).

Monomerler, polimerleri oluşturan temel ve genelde kovalent bağlarla tekrarlanan molekül birimler halinde birbirine bağlanarak polimerik yapıyı oluşturmaktadır. Polimerizasyon, düşük molekül ağırlıklı monomerlerin kovalent bağlarla bağlanarak yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin eldesi sürecidir. Bir polimer aynı zamanda makromolekül olarak ifade edilebilir. Bir molekülün monomer olabilmesi için, fonksiyonel gruplar içermeli ve diğer monomer molekülleri ile bağlanma kapasitesine sahip olmalıdır. Gerçekte çift işlevli olmayan iki adet fonksiyonel grup içeren olefinler, çift bağında ilave elektron çifti olmasına rağmen çift işlevli moleküller gibi davranabilirler. Polimer, düşük ağırlıklı moleküllerin (monomer) tekrarlanan birimlerinden oluşan doğal ya da sentetik makromoleküller olabilir. Polimer ve plastik terimleri günlük yaşamda genellikle birbirinin yerine kullanılır ama polimerler, selüloz, kehribar, doğal kauçuk gibi diğer materyalleri de kapsayan plastiklerin dışında çok daha geniş molekül bir sınıfıdır (Ali ve diğ., 2005 ; Schroeder, 1983).

2.2. POLİMERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Polimerler, moleküllerinde yer alan farklı tiplerde ve çok sayıdaki atom sebebiyle sayısız şekillerde bulunabilirler. Polimerler farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olup, mekanik davranışları ve termal karakteristikleri de çok çeşitlidir. Bu özelliklerine bağlı olarak, polimerleri çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür.

2.2.1. Polimeri oluşturan bileşiklerin kaynağına göre

Doğada meydana gelişlerine göre üç tipte sınıflandırılabilirler;

2.2.1.1. Doğal Polimerler :

Bu polimerler biyopolimerler olarak da bilinmektedir. Doğal kauçuk, doğal ipek, selüloz, nişasta, proteinler gibi doğada meydana gelen polimerlerdir.

2.2.1.2. Yarı Sentetik Polimerler :

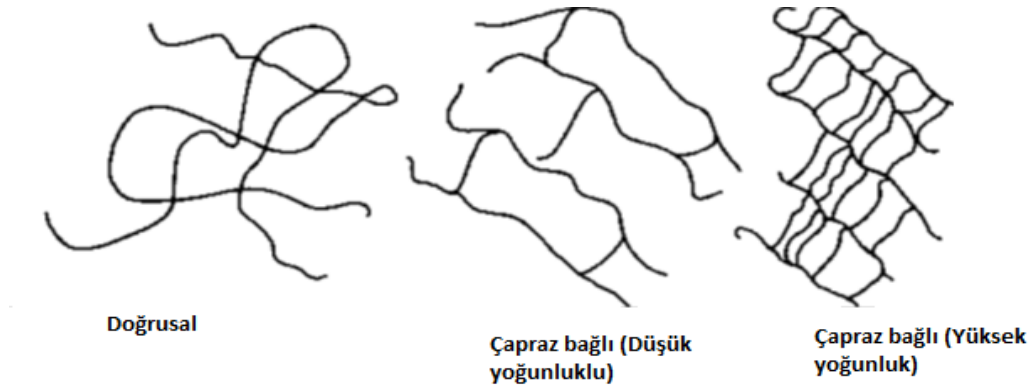
Bu polimerler kimyasal olarak modifiye edilmiş doğal polimerlerdir. Hidrojene edilmiş doğal kauçuk, selüloz nitrat, metil selüloz gibi polimerler örnek olarak verilebilir.

2.2.1.3. Sentetik Polimerler :

Bu polimerler, laboratuvar ortamında sentezlenmiş polimerlerdir. Polivinil alkol, polietilen, polistiren, polisülfon vs.

2.2.2. Yapısına Göre

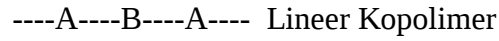
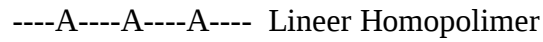
Yapısındaki diziliş göz önünde bulundurulduğunda polimerler üç şekilde sınıflandırılırlar.



Şekil 2.1 : a)Doğrusal, b)Çapraz bağlı (Düşük yoğunluk), c)Çapraz bağlı (Yüksek yoğunluk) polimer yapıları.

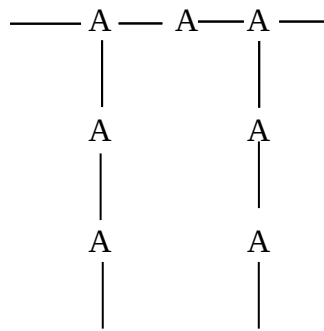
2.2.2.1. Düz Zincirli Polimerler (Lineer polimerler) :

Monomer birimlerinin lineer olarak dizildiği yapılardır. Aynı monomer birimlerinden oluştuğu gibi, farklı yapıdaki monomerlerin dizilmesinden de oluşurlar.

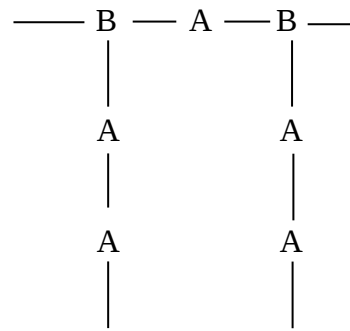


2.2.2.2. Dallanmış Polimerler :

Monomer birimlerinin dallanmış olarak dizildiği polimerlerdir. Aynı ya da farklı monomerlerden oluşurlar.



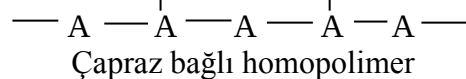
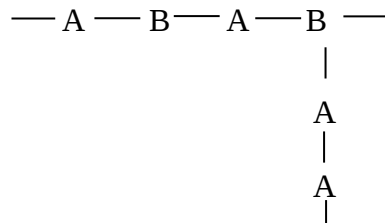
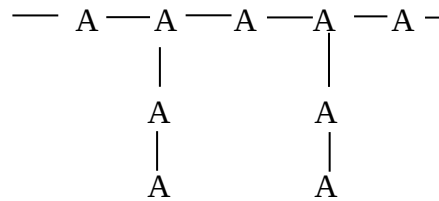
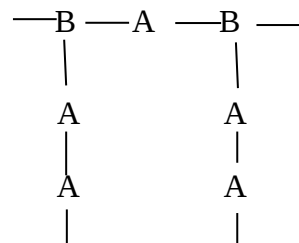
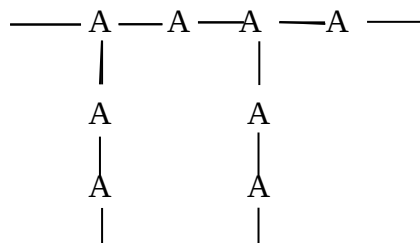
Dallanmış homopolimer



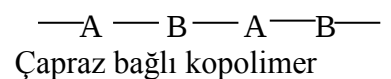
Dallanmış kopolimer

2.2.2.3. Çapraz Bağlı Polimerler :

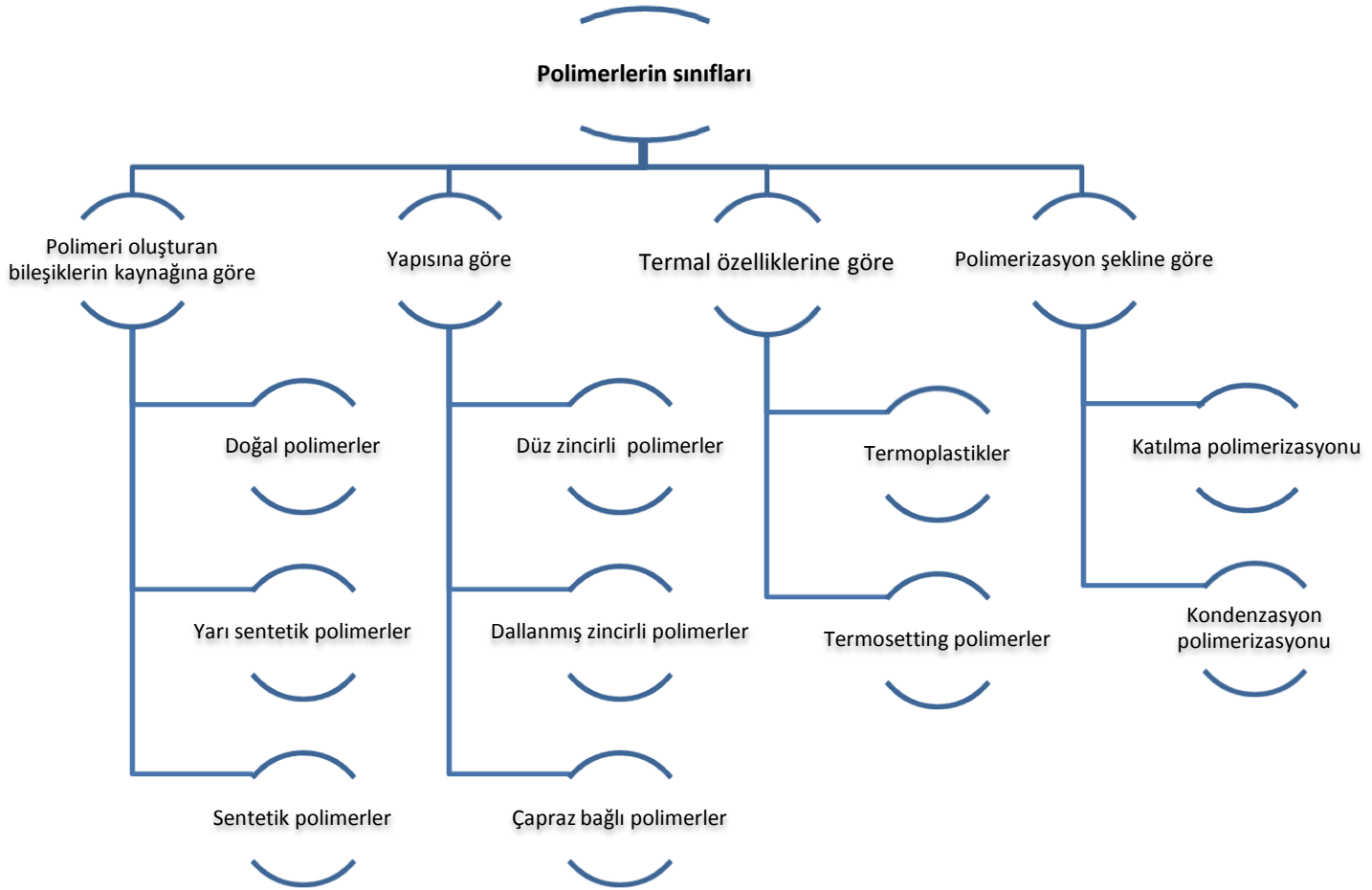
Monomer birimlerinin zincir şeklinde biraraya geldiği polimer yapısıdır.



Çapraz bağlı homopolimer



Çapraz bağlı kopolimer



Şekil 2.2 : Polimerlerin Sınıflandırılması.

2.2.3. Termal özelliklerine göre

Polimerler termal tepkilerine göre temel olarak iki grupta sınıflandırılabilirler.

2.2.3.1. Termoplastik Polimerler :

Bu polimerler, termal enerji uygulanarak, özelliklerinde çok fazla değişim meydana gelmeksizin tekrar tekrar yumuşatılabilir ve geri dönüştürülebilir. Poliolefinler, naylonlar, lineer poliesterler ve polieterler, PVC, balmumu bu grupta yer alan başlıca polimerlerdir.

2.2.3.2. Termoset Polimerler :

Isıtıldıklarında kimyasal değişime uğrayan ve eritemeyen kütleler haline dönüşen polimerlerdir. Sertleştirme süreci daha büyük ve çapraz bağlı polimer zincir moleküllerinin oluşumuna sebep olur. Fenolik reçineler, üre, epoksi reçineler gibi polimerler termoset polimerlere örnek verilebilir.

2.2.4. Polimerizasyon Şekline Göre

Polimerizasyon yöntemlerine göre polimerler iki şekilde sınıflandırılır; katılma polimerizasyonu ve kondenzasyon polimerizasyonu.

2.2.4.1. Katılma Polimerleri :

Monomer moleküllerinin zincir mekanizması ile birbirine basit ve hızlı bir şekilde bağlanması ile elde edilen polimerlerdir. Olefinik, diolefinik, vinil ve ilgili monomerlerden oluşturulmaktadır. Bu polimerizasyon prosesi; başlama, ilerleme ve sonlanma olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Başlangıç aşamasında monomere başlatıcı eklenir ve monomerin karbon atomlarını çeken reaktif bölgeye sahip serbest radikaller meydana gelir. Reaktif bölge monomerdeki diğer karbon atomlarına transfer edilir ve zincirleme olarak ilerleme safhası oluşmaya başlar. Polimerizasyon tamamlanma aşamasına geldiğinde geri kalan monomerler reaktif bölgeye ulaşmak için uzun bir mesafe boyunca difüzyonu gerektirmektedir bu nedenle polimerin büyüme hızı azalır (Chanda, 2006 ; Kailas, 2006).

2.2.4.2. Kondenzasyon Polimerleri :

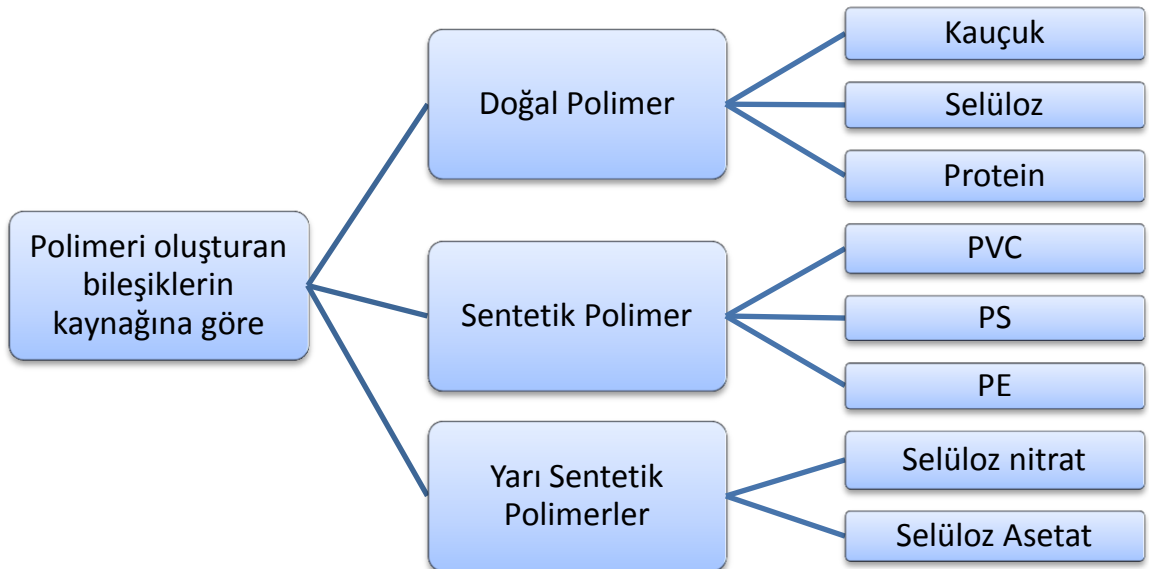
Basamaklı polimerizasyon olarak da bilinmektedir. Bir monomer türünden daha fazlasını içermektedir ve genellikle reaksiyon sonucunda H_2O , HCl gibi küçük molekül

ağırlıklı ürünler ayrılmaktadır. Bunlar $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, $-NCO$, vb. gibi reaktif fonksiyonel gruplar içeren bifonksiyonel ve polifonksiyonel monomer moleküller arası reaksiyon sonucunda oluşmaktadır.

2.2.5. Polimerlerin Kimyasal Özelliklerine Göre

Kimyasal yapılarına göre ; polimer ana zincirinde yer alan atomların türüne göre organik ve anorganik olarak sınıflandırılmaktadır. Organik polimerlerin yapısında karbon ve bunun yanı sıra genellikle hidrojen atomu bulunur. Poliesterler, polietilen, poliamidler, polipropilen, doğal kauçuk, proteinler, selüloz gibi polimerleri organik polimerlere örnek olarak verebiliriz.

Polimerlerin ana zincirinde çoğunlukla karbon atomu yer almaktadır fakat bazı polimerlerde ana zincirde karbon atomu yerine fosfor, silisyum, sülfür gibi farklı atomların bulunduğu polimerlere “anorganik polimerler” denilmektedir. Anorganik polimerler organik kısımlar da içermektedir. Silikon anorganik polimere örnek gösterilebilir.



Şekil 2.3 : Bileşenlerinin kaynağına göre polimerlerin sınıflandırılması.

2.3. İLAÇ SEKTÖRÜNDE KULLANILAN POLİMERLER

Biyopolimerler, biyolojik olarak parçalanabilir olup, deneysel ortamda ya da vücutta çözülebilen veya ürünleri vücudun normal metabolitleri olan, metabolik dönüşümler sayesinde hatta metabolik dönüşüme uğramadan tamamen vücuttan atılabilen polimerler olarak tanımlanmaktadır. Bozunma ürünleri toksik olmamalıdır ve malzemenin bozunma oranı ile mekanik özellikleri amaçlanan uygulama ile eşleşmelidir. İlaç salım uygulamalarında önceleri poli(dimetilsiloksan)(PDMS), polistiren (PS), Poliürethan (PU), ve Poli(etilen-ko-vinilasetat) (EVA) gibi bozunmayan hidrofobik polimerler kullanılmıştır fakat işlevselliği bittikten sonra bu maddelerin, vücuttan uzaklaştırılması gerektiği için canlı üzerindeki deneylerde uygun bulunmamıştır (Mathiowitz, 1999). Bu nedenle, biyobozunur polimerler ilaç salımından sonra vücuttan uzaklaştırma gerektirmediği için ilaç salım uygulamalarında tercih edilen maddelerdir (Sharma ve diğ., 2013 ; Kim ve diğ., 2014). Polimer matrislerin biyoerozyonu yerine ilaç salımı tercih edilir. Bu nedenle doğal ve sentetik biyobozunur polimerlerin ilaç salım uygulamalarında kullanılması için geniş ölçüde araştırmalar yapılmaktadır.

Doğal polimerler genellikle mükemmel biyoyumumlulukları nedeni ile seçilmektedirler. Bu polimerler, yapısal olarak doğal hücresel ortamları iyi taklit edebilmektedirler. Ayrıca, eşsiz mekanik özellikleri ve hidrolitik ya da enzimatik mekanizma ile biyolojik olarak bozunabilirler. Ancak bazıları viral enfeksiyon riski, antijenlik, kararsız madde (radikal) oluşturma, özelliklerinde kısım kısım değişiklik göstermeleri gibi belirli doğal dezavantajlara sahiptirler (Barbucci, 2002). Sentetik polimerler, bazı durumlarda doğal polimerlere göre malzeme alanında büyük üstünlükler sağlamaktadırlar. Sentetik polimerlerin esneklikleri ve elde proseslerinin tekrarlanabilmeleri gibi özellikleri nedeniyle bu maddelerin geniş bir spektrum aralığında özelliklerinin geliştirilebilmesi mümkün olmaktadır. Bunun yanı sıra bu polimerlerin yapıları çeşitlendirilerek bozunma oranlarının iyi kontrol edilebilme olanağı da mevcuttur.

Selüloz türevleri gibi polisakkaritler ilaç salım uygulamalarında kullanılan önemli matrislerdir (Swarbrick ve Boyan, 1991 ; Robert ve diğ., 2006). Nişastanın ilaç salım sistemlerinde bazı uygulamalarda yer almıştır. Yavaş salımlı ilaç dağıtım sistemlerinde, ticari adı Contramid olan amilozca zengin nişasta kullanılmaktadır. Aljinat

hidrojellerinin de ilaç salım sistemlerinde kullanım potansiyelleri vardır (Mumper, 1994 ; Tønnesen, 2002 ; Izawa, 2013). Örneğin, aljinat kürecikler birçok katyonik ilaç salım sistemlerinde ve ayrıca çeşitli büyüme faktörlerinin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır. Aljinat ve kitosan gibi diğer katyonik polimerlerin polielektrolit kompleksleri hücresel kapsülleme veya ilaç dağıtım matrisleri olarak kapsamlı olarak incelenmektedir. Çapraz bağlı kitosan hidrojeller kontrollü ilaç salım sistemleri için değişebilir çapraz bağ yoğunlukları nedeni ile cazip materyallerdir. Diğer ilaç dağıtım sistemleri proteinler, jelatin komplekslerini içermektedir.

Kassab ve diğ. (1997), biyolojik olarak uyumlu, işlenebilir ve bozunabilir olmaları nedeni ile polihidroksialkanoatları (PHA) ilaç salım uygulamalarında matris olarak kullanmışlardır (Ueda, 2003 ; Shrivastav ve diğ., 2013). Poly(γ -glutamic acid) (γ -PGA) yeni bir ilaç salım sistemi olarak Taxol adlı kanser tedavisinde kullanılan etken madde salımında kullanılmıştır (Li, 1998). Choi ve diğ. (1995) ise Poli(glutamik asit)'in hidrojellerini γ -ışıması vasıtası ile ilaç salım matrisi olarak hazırlamış ve kullanmışlardır.

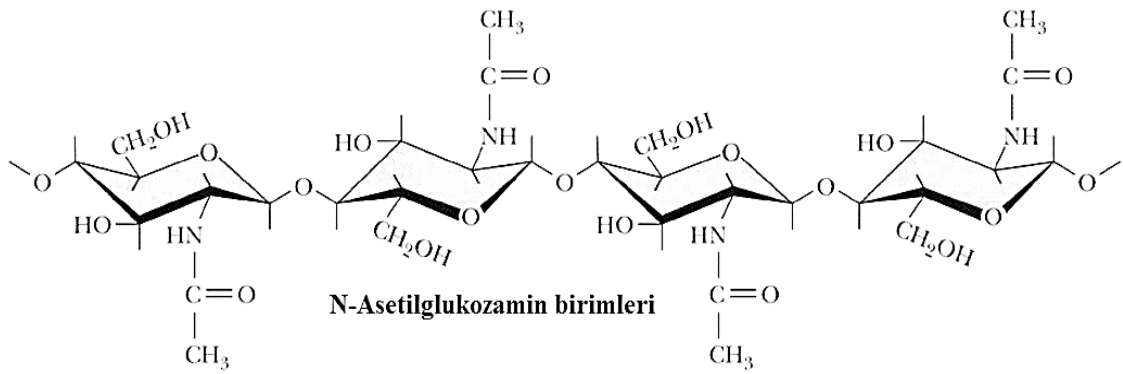
Jain ve diğ. (2011) ilaç salım uygulamalarında en önemli biyobozunur polimerlerin; poli(laktik asit) - (PLA), poliglikolik asit - (PGA) ve kopolimerleri (PLAGA) alifatik poliesterler olduğunu belirtmişlerdir. PEG (Bezemer ve diğ., 2000) ve poli(esterkarbonatlar) (Nair ve Laurencin, 2006) ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılmıştır. İlaç salım matrisi olarak önemli bir diğer polimer ise; alifatik poliester olan poli(kaprolakton) (PCL)'dir ve PLAGA ile kıyaslandığında düşük bozunurluk ve yüksek geçirgenliğe sahiptir (Cynthia ve diğ., 2012). İlaç salım matrisi olarak sıfırıncı derece kinetiğinin oluşturulduğu poli(orto esterler) ve polianhidridler geliştirilmiştir (Mathiowitz, 1999 ; Attawia ve diğ., 2001 ; Chiu Li ve diğ., 2002 ; Heller, ve diğ., 2002).

2.3.1. Çalışmada kullanılan biyopolimerler ve kimyasallar hakkında bilgi

Bu çalışmada günümüzde ilaç sektöründe ve araştırmalarında yaygın olarak kullanılan biyopolimerler; kitosan, aljinat kullanılmış ve manyetit nanopartikülleri ile kompozit manyetik alana duyarlı hale getirilmiştir.

2.3.1.1. Kitosan (CS)

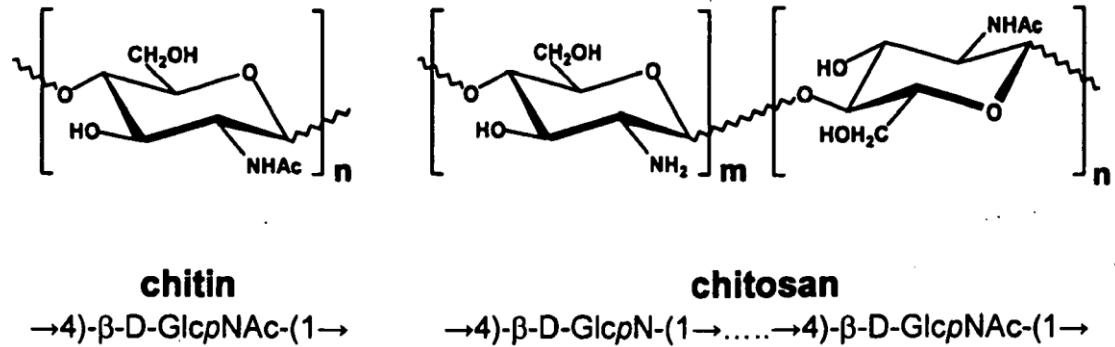
Kitin, yunanca kökenli “zırh” anlamına gelen bir kelimedir. Doğada selülozdan sonra en çok bulunan ikinci amino polisakkarittir. Omurgasız eklem bacaklılarda, maya ve mantarlarda dış iskeleti oluşturan kristal mikrolif yapısında bulunmaktadır. Başlıca yengeç ve karides kabuklarından elde edilmektedir ve poli- $[\beta-(1,4)\text{-N-asetil-D-glukozamin}]$ yapısındadır. Alkali ortamda deasetilasyonu sonucunda kitosan elde edilmektedir (Rinaudo, 2006). Kitine göre daha avantajlı bir doğal biyopolimer olan kitosan, son 50 yılda araştırmacılar için ilgi odağı olmuştur. Ticari olarak elde edilebilirliğinin daha kolay oluşu, toksik özellikte olmaması, biyolojik olarak parçalanabilir olması ve biyoyumlu özelliğine sahip olması, diğer polimerlere kıyasla daha üstün fiziksel ve kimyasal özelliklerinin olması ve birçok formda kullanılabilirliği nedeniyle medikal, atık su arıtma, tekstil, eczacılık, biyoteknoloji, gıda, ziraat, kozmetik gibi birçok alanda tercih edilen bir materyaldir (Demir ve Seventekin, 2009).



Şekil 2.4 : Kitin molekül yapısı.

Kitosan temel olarak doğrusal yapıda rasgele dağılmış D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin gruplarının $\beta-(1-4)$ glikozidik bağları ile birleşmesi sonucu oluşan zayıf katyonik polisakkarittir. Kitosanın deasetilasyon derecesi uyarılara verdiği yanıtta etkili bir parametredir. Kitosan, yapısındaki amin grupları nedeniyle pH'a duyarlılık özelliği kazanmıştır aynı zamanda bu gruplar memeli hücrelerindeki bileşenler ile etkileşimini arttırmakta ve mikrop öldürücü özellik kazandırmaktadır. Ayrıca bu gruplar zıt yüklü ilaçlara karşı, çapraz bağlanarak ya da graft şeklindeki düzenlemeler ile afiniteyi sağlamaktadır. Kovalent çapraz bağlı ağlar oluşturmak için genel olarak

glutaraldehit, formaldehit, genipin veya okzalik asit gibi maddeler kullanılırken, iyonik çapraz bağlı hidrojel elde etmek için kalsiyum fosfat, β -gliserofosfat, sitrat ya da tripolifosfat kullanılmaktadır (Lorenzo ve diğ., 2013). Kitosan, lineer bir amino kopolimer kompleksi olup, amfifilik bir yapıdadır. Kitosan, son zamanlarda hayvansal dokulardaki biyoyumlulukları ve biyobozunurlukları nedeniyle, medikal ve farmasötikal uygulamalarda büyük ilgi görmektedir. Ayrıca kitosanın ayrışma ürünleri toksik yapıda olmadığından, bağışıklık sistemine zarar vermeyen, kanserojen olmayan yapılardır. Kitosanın sudaki çözünürlüğünü arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Tekrar edilebilir ilaç salım profilleri oluşturması, kolay işlenebilir fizikokimyasal yapısı sebebi ile kitosan bazlı hidrojel tercih edilmektedir. Kitosan hidrojellerin özelliklerini değiştirebilmek için en uygun ve etkili yöntemlerden birisi çapraz bağlamaktır. Çapraz bağlı hidrojel, üç boyutlu makro moleküler ağ yapılar oluşturur, hidrofiliktirler ve büyük miktarda su ya da biyolojik sıvıyı absorbe edebilirler. Kitosanın glukozamin gruplarındaki hidroksil ve amino grupları çapraz bağlanma reaksiyonları için aktif merkezleri oluşturmaktadırlar (Ghaemy ve Naseri, 2012). Şekil 2.5 'te kitin ve kitosanın moleküler yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.5 : Kitin ve kitosan molekül yapılarının karşılaştırılması.

2.3.1.2. Aljinik Asitin Sodyum Tuzu (SA)

Aljinat, kahverengi deniz yosunları, agar agar gibi bitkilerden elde edilen doğal, hidrofilik, yüksek molekül ağırlıklı, doğrusal yapılı, anyonik bir heteropolisakkarittir. Aljinik asit, α -L-guluronik asit (G) ile β -D-mannuronik asit (M) arasında (1,4) glikozidik bağlı kalıntıların düzenli olmayan geniş blok halinde desenlenmesi ile oluşan doğrusal kopolimeridir. Aljinatın yapısındaki G ve M yapılarının oranları, elde edildiği kaynağa göre çeşitlilik göstermektedir. G oranı M oranına göre daha yüksek

olan aljinat türleri daha dayanıklı yapıdadır çünkü Pb^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} ve Ca^{2+} gibi $2+$ değerlikli katyonlara daha fazla afinite gösterir. Aljinat, plazmadaki glukoz ve kolesterol düzeyini düşürerek diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu azaltmaktadır. Aljinatın sadece kolon sisteminde değil, vücudun geri kalan kısımlarında da kimyasal mutojen maddeleri adsorbladığı belirlenmiştir. Ayrıca yara örtülerinde kullanılmaktadır (Singh ve diğ., 2010). Biyoteknoloji endüstrisindeki uygulamalarda en çok kullanılan doğal biyopolimerlerden biridir. Gıda ve içecek sektöründe uzun yıllar kıvam arttırıcı, jelleştirici ve kolloidal stabilizatör olarak kullanılmıştır. Kitosan molekülündeki amino grupları ve aljinat molekülündeki karboksil grupları arasındaki elektrostatik etkileşimler sayesinde bu polimerlerden sentezlenen ilaç taşıyıcı sistemler daha dayanıklı salım mikrokapsülleri oluştururlar ve pH duyarlı materyaller haline gelirler (Xu ve diğ., 2007 ; Shu ve Zhu, 2002).

2.3.1.3. Manyetit tozu (Fe_3O_4)

Nanometre (nm) ölçekli yapılar modern biyoteknoloji uygulamaları için büyük öneme sahiptir. Nano malzeme içeren yapılar, moleküler açıdan değerlendirildiklerinde, kimyasal, fiziksel, biyolojik olarak gelişmiş özellikler göstermektedirler. Fiziksel ve /veya kimyasal olarak karakteristik özelliklerdeki gelişimler, nanokompozitlerde belirgin şekilde gözlenebilmektedir (Majewski ve Thierry, 2007). Manyetit (Fe_3O_4) gibi oksitler nano-üretim teknolojilerinde sıklıkla kullanılan ve araştırılan malzemelerdir. Dıştan uygulanan manyetik alana duyarlılık göstermesi, aynı zamanda boyutlarından dolayı biyodağılım ve biyoeliminasyon süreçlerinde gelişme sağlaması nedeni ile manyetit partikülleri biyomedikal sektörde geniş kullanım alanına sahiptir. Demir oksitin daha geniş bir uygulama alanı kazanması için; manyetit içerikli manyetik nanopartiküllerin yüzeyleri hidrofilik ligantlara sahip ya da yapıların üzerinde amin, hidroksil ve karboksilat fonksiyonel grupları içerecek şekilde hazırlanarak, hidrofilik grupların bağlanmasına elverişli duruma getirilebilir. Nanopartiküllerin yüksek hidrofilik özellik gösterecek şekilde hazırlanmasının üstünlüğü; enzim, protein, aminoasit ve DNA gibi biyolojik yapılar ile etkileşimleri artarak, biyomedikal uygulamalarda kullanıma uygun hale gelmeleridir. Dıştan uygulanan manyetik alan ile daha aktif hale getirilebilen malzemeler birçok üstünlük sağlayabilmektedir. Çünkü biyolojik dokular bu manyetik alandan etkilenmezler. Fakat hidrofilik özellik gösteren yapıları elde edebilmek için, yüzeyde özgün gruplar oluşturmak gerekmektedir ve

nanometre düzeyinde yüzey çalışması yapmak zor bir uygulamadır (Mauricio ve diğ., 2013).

2.3.1.4. Pantoprazol

Bu çalışmada ilaç salım kinetiğinin incelenmesinde model ilaç etken madde olarak pantoprazol kullanılmıştır. Pantoprazol, gastrik ülser ve gastroözofageal tedavisinde kullanılan bir proton pompası inhibitörüdür. Pantoprazole, asidik koşullarda kararsız olup, mide-bağırsak sisteminde absorbe edilmelidir ve enterik dağıtım sistemleri gerekmektedir (Sharma ve diğ., 2010).

2.4. NANOTEKNOLOJİ VE AKILLI İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ

Nanoteknoloji, malzemelerin nano (10^{-9} m) boyutta görüntülenmesi, ölçülmesi, modellenmesi, kontrol edilmesi ile ilgili çalışmaları kapsayan bir bilimdir. Nanoteknoloji; üç adet atomdan oluşan küçük bir su molekülünden, hemoglobin gibi oksijen taşıyan bir protein molekülüne ya da DNA zincirine kadar çok geniş bir alanı kapsayan yeni bir teknolojidir (Gao ve diğ., 2014). Nanoteknoloji moleküler düzeyde fonksiyonel sistemlerin mühendisliğidir. Geniş bir konu olmakla birlikte genel olarak 100 nm altındaki geniş aralıkta malzemelerin yapısını kontrol etmek ve bunlardan faydalanmak üzerine yoğunlaşmıştır. Nano terimi, Yunanca bir kelime olan “nanos” kelimesinden türemiştir ve anlamı “ cüce, aşırı küçük” şeklindedir. Nanoteknoloji, genel amaçlı teknoloji olarak ifade edilir. Çünkü toplumun bütün alanlarında ve hemen hemen tüm endüstriyel uygulamalarında önemli bir etkiye sahiptir. Nanobilim ve nanoteknoloji son dönemlerde bilim ve mühendislik alanında en çok gelişme ve ilerleme kaydeden teknolojidir. Fiziksel, kimyasal, biyoloji ve sağlık bilimlerinde yeni ve gelişmiş özelliklere sahip materyaller elde etme amacı bu gelişimin çok hızlı gerçekleşmesine neden olmaktadır. Bu çalışmalar, kişisel araçların, iletişim, sağlık, ulaşım, tarım gibi alanlarda kullanılan ürünlerin daha uzun ömürlü, temiz, güvenli ve daha akıllı olmasına imkan sağlamaktadır (Kaur ve diğ., 2012).

Nanotıp ve veterinerlik alanı dahil olmak üzere, nanoteknolojinin sağlık alanındaki uygulamaları çok önemli bir yer tutmaktadır. Dışarıdan uygulanarak yapılan tedavilerde (ağız, damar içi, deri altı vb.) kullanılan ilaç preparatlarında ciddi problemler söz

konusudur. Sistemli olarak kontrol altında tutulmak zorundadır ve hedeflenen hücrelerde tedavici edici etkiye ulaşana kadar tüm vücut bir dereceye kadar zehirlenmiş olur. Ayrıca hedef bölgeye ulaşana kadar, tedavi edici etkiye sahip birçok bileşik vücudun düzenli savunma mekanizmaları tarafından yok edilmektedir. Çift tabakalı lipid membran, her yerde bulunan ökaryot hücreler, tıbbi ilaçlar için giderek tanınan önemli hedeflerdir ama ilaç molekülünün membrana karşı yüksek afinite sağlaması için gerekli olan hidrofobik olma özelliği, yönetim noktası ve hedef bölge arasındaki sulu ortamda ilacın taşınabilmesi açısından dezavantaj oluşturmaktadır.

İlaç dağıtım sistemlerinin amacı; kullanılan ilaç etken maddenin özelliklerini korumak üzere kaplanması ve hedef bölgeye ulaştırılarak serbest bırakılmasıdır.

Burada amaç ilacın hedef bölgede etkinliğinin sağlanmasıdır. Bu nedenle ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan kaplamanın uygulandığı bölgedeki çevresel faktörlere yanıt verebilmesi gerekmektedir. Temel gereksinim, kan dolaşımındaki proteinleri bağlayarak ve yapısını değiştirerek, immün sistemde olumsuz etkilere sebep olabilecek bir yapıda olmamalı, biyouyumlu yüzeylerden oluşmalıdır. Örneğin; mideye ulaştırılması tasarlanan bir ilaç etken maddesi kalsiyum karbonatın içi boş bir küresi ile taşınmalıdır. Bu malzeme midedeki yüksek konsantrasyonlu hidroklorik asitte çözünecek ve ilacı serbest bırakacaktır. Kapsüllenmemiş ilaç sistemlerinde olduğu gibi kapsüllenmiş ilaç sistemlerinde nanoteknolojiden faydalanılır ve nanoküreler daha büyük moleküller olarak kullanılmaktadır (Ramsden, 2009).

Nanoteknoloji kullanılarak elde edilen ilaç sistemlerinde, ilaçların kabul edilebilir oranlarda ve güvenli dozaj miktarlarında ayarlanarak ilaçların performansı ve hasta uyumunun artırılması sağlanır ayrıca ilaç maliyetleri önemli ölçüde azaltılabilir. Geleneksel ilaçlara göre, kanser, astım, hipertansiyon, HIV ve şeker hastalığı gibi kronik hastalıkların tedavisinde nanoteknolojiden yararlanılarak elde edilen ilaç salım sistemleri daha iyi sonuçlar sağlamaktadır.

İlaç salım sistemleri, biyoaktif maddeyi hedeflenen organ ya da dokulara ulaştırarak, nüfuz etmesini sağlamak üzere bu bölgelerde seçici olarak birikir. Organ ya da dokulardaki birikmeyi sağlayabilmek için, pasif ya da antikor kaynaklı aktif hedeflemeyen yararlanarak, bazı ligandlar ya da hücreye nüfuz edebilen peptidler tarafından hücre içinde taşınması önerilmiştir. Bu durumda, bir ilaç salım sistemi çok fonksiyonlu olmalı ve belirli işlevleri gerektiğinde açıp kapatabilme özelliğine sahip olmalıdır. Multifonksiyonel bir ilaç salım sisteminde diğer önemli gereksinim en iyi

şekilde kontrol edilebilir olmalıdır. Örneğin; sistemin hedef bölgenin yüzeyinde birikebilecek ve uzun ömürlü olacak şekilde oluşturulması isteniliyorsa iki özelliğe sahip olması gerekmektedir. Birincisi; taşıyıcı malzemenin döngü içerisindeki yarılanma ömrü yeterli uzunlukta olmalıdır. İkinci özellik ise; ilaç taşıyıcı sistemin hedef hücreler içine alınması için geçen süre, taşıyıcı sistemin bozunmasına ve hücreler arası boşlukta ilaç kaybına izin vermeyecek derecede hızlı olmalıdır. Biyolojik aktif maddelerin hücre içerisine taşınması ilaç taşıma sistemlerinin önemli problemlerindendir. Lipozomlar, miseller gibi nanopartiküllü ilaç taşıma sistemleri ilacın etkinliğini arttırmak için ve ayrıca DNA taşıma ve hedefleme için oldukça sık kullanılmaktadır. Bazı proteinlerin ve peptidlerin hücrenin sitoplazmasına direkt olarak geçebildiği hatta hücre çekirdeğine dahi ulaşabildiği farkedilmiştir. Bu nedenle küçük ilaç molekülleri, DNA ve enzimler gibi büyük molekülleri ve kuantum noktaları, demir oksit nanopartikülleri, lipozomlar gibi nano boyutlu yapıları hücre içine taşımak amacı ile kullanılmışlardır. Bazı proteinlerin ve peptitler aracılığı ile küçük moleküllerin direkt olarak iletim mekanizması; elektrostatik etkileşimler, hidrojen bağları ile gerçekleşmektedir.

Akıllı ilaç taşıma sistemleri ile, ilaç salım sistemleri konusunda önemli başarılar ve gelişmeler kaydedilmiştir. Uyarılara duyarlı taşıma sistemleri olarak da adlandırılan bu sistemler, bir uyarıcıya bağlı olarak polimer sistemleri üzerinde hızlı fizikokimyasal değişimler oluşturulması esasına dayanmaktadır. Bu uyarılar; fiziksel (sıcaklık, mekanik baskı, ultrason, elektrik, ışık), kimyasal (pH, iyonik kuvvet) ya da biyolojik (enzimler, biyomoleküller) olabilir. Bu uyarılar sistem içerisindeki değişimlerle olabileceği gibi istenilen şekilde ilaç salım profili oluşturabilmek amacıyla yapay olarak canlının fizyolojik koşullarının değiştirilmesi sonucu dış etken olarak da sağlanabilir.

Biyomedikal alanda mikro ve nano partiküllerin kullanımı özellikle geleneksel ilaç sistemlerine göre ilaç taşıma sistemlerinde büyük üstünlük sağlamıştır. Taşımayı arttırmış, ürünün karakteristik özelliklerinin korunmasında yüksek performans sağlamış, pahalı ilaçların etkin ve dolayısı ile az miktarlarda kullanılmasını, biyolojik ortamda ilacın çevresel etkilerden korunmasını sağlayarak biyolojik aktivitesini uzatmıştır. Böylece daha az yan etki ile daha etkili tedavi imkanı oluşturulmuştur.

Daha etkili ilaç taşıma sistemlerinin araştırılması yeni biyoaktif moleküllerin keşfedilmesiyle ekonomik açıdan maliyetlerin düşürülmesini sağlayacaktır.

Nanoteknoloji ile ilaç ve gen taşıma sistemlerinde gelişimlere yön vererek, moleküler görüntüleme, biyoışaretleyiciler, biyosensörler gibi biyomedikal uygulamalarda, moleküler tanıma, tanı, geri bildirim gibi özellikleri bu sistemlere entegre ederek birçok yenilik elde edilmesi planlanmaktadır. Nano düzeydeki etkileşimleri ve sinyalleri anlayarak biyolojik sistemleri taklit etmemiz mümkün olacaktır (Emeje ve diğ., 2012).

2.5. BİYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMALARI

Biyoteknoloji, ortak iki özelliğe sahip teknolojiler grubudur. Canlı hücreler ve onların molekülleri hakkında çalışması ve hayatımızı geliştirebilmek için geniş bir alanda uygulanabilir olmasıdır. Biyoteknoloji, tarih öncesi çağlardan beri gelişen bir bilim dalıdır. İlk çağlardaki insanlar, kendi bitkilerini yetiştirebildiklerini farkedip biyoteknolojiyi kullanmayı öğrenmişlerdir. Sütün peynir ya da yoğurda dönüştürülmesi, meyve sularından şarap veya sirke eldesi ve arpa başta olmak üzere çeşitli tahıllardan fermantasyon sayesinde çeşitli içeceklerin eldesi gibi insanların ihtiyaçlarının karşılanmasında yüzyıllardır kullanılan bir teknik daldır. Binlerce yıldır küçücük organizmalar sayesinde meyve, süt, tahıl gibi ürünleri yeni ürünlere dönüştürmektedirler. Bu sistemle yararlı ürünler üretilebildiği gibi zararlı ürünler ve kimyasallar da etkisiz hale getirilebilir.

Örneğin; fırıncılar ilk dönemlerde sert ve ince kraker yapıdaki ekmek yerine, yumuşak ve süngerimsi ekmeği elde edebildiklerini keşfetmişlerdir. Hayvan yetiştiricilerinin farklı fiziksel özellikleri geliştirmek ya da istenmeyen özellikleri yok etmek için uygun hayvan türlerini çiftleştirmeleri nedeniyle ilk biyoteknoloji uygulamacıları olarak kabul edilebilmektedirler.

Biyoteknoloji, organizmaları ve onların ürünlerini ticari amaçlar için kullanmaktadır.

Moleküler biyolojideki son gelişmeler, biyoteknolojinin dünya ekonomisi ve toplumlar üzerindeki çarpıcı etkileri nedeni ile yeni bir amaç, yeni bir tanım kazanmıştır.

Genetik mühendisliği, modern biyoteknoloji ile ortaya çıkmış olup, genetik mühendisliği alanında istenilen özellikte ya da karakteristikte organizmalar elde etmek amacı ile organizmalar arasında gen transferi ya da değişimi süreci üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bütün organizmalar, DNA (Deoksiribonükleik asit) olarak bilinen basit genetik materyal tarafından programlanıp, yönetilen hücreler topluluğudur. DNA, şeker ve fosfatın yanı sıra, adenin (A), guanin (G), sitozin (S), timin (T) nükleotidlerin “çift

sarmal” olarak adlandırılan spiral yapıdaki kombinasyonundan oluşur. DNA’nın bölümleri, bazı hücrelerin özel proteinlerini nasıl ürettiği hakkında bilgi verir. Bu bölümlere gen adı verilir. Bazı proteinlerin varlığı ve yokluğu organizmanın özelliği ve karakteristik yapısını belirler. Bitki ve hayvan türlerinde 10000’den fazla farklı gen tespit edilmiştir. Bir organizmanın tüm genleri hücre çekirdeğindeki kromozomlar ile düzenlenmiştir. Hücrelerin çoğalması esnasında, DNA şeridinin çift sarmalı ayrılır ve her DNA belirli bir protein modelini oluşturmak üzere mutasyon ve hatalı kopyalama haricinde daima adenin nükleotid timin ile guanin ise sitozin ile eşleşir. Biyoteknoloji uzmanları bir organizma ile başka bir organizma arasındaki DNA bölümlerini kesip tekrar düzenlemek için enzimleri kullanır. Bu rekombinant (homolog çeşitlenme) DNA (rDNA) teknolojisi olarak adlandırılır. Araştırmacılar, bu teknolojiyi kullanarak farklı organizmalar arasında gen transferi yapabilmekte ve böylece istenilen özellikte ürün eldesi ya da ürünlerin istenmeyen özelliklerinin ortadan kaldırılmasını sağlayabilmektedirler. Genetik mühendisliği, gen terapisinde ilgili ilaçların üretiminde kullanılır. Biyoteknik metodlar, farmasötik ve çeşitli amaçlar için kullanılacak birçok protein eldesinde kullanılırlar (Keener ve diğ., 2000).

2.6. İLAÇ NEDİR?

İlaçlar, insan ve hayvan metabolizmasında meydana getirdikleri etki ile hastalıkların tanısında, hastalığın kontrol altına alınmasında etkilerinin azaltılmasında, tedavisinde kullanılan, rahatlatan, ağrı ve sancıyı gideren veya bu hastalıklardan korunmayı mümkün kılan kimyasal ya da bitkisel maddelerdir.

Kullanılan ilaçtan gereken etkiyi elde edebilmek için ilk olarak ilacın etkisinin başlatılacağı yere ulaşması ve yeterli miktarda bulunması gereklidir. İlaç etken maddesi canlı organizmaya etki ettiğinde temel olarak üç olay ilacın organizmadaki değişimini etkilemektedir ve bu olaylar aralarında etkileşim halindedir. Bu olaylar: a - Emilim (absorbsiyon), b - Dağılım (distribüsyon) ve c - Atılım (eliminasyon) şeklindedir (Vural, 2005).

2.7. İLACIN TARİHSEL SÜRECİ

İlaç endüstrisinin modern çağı, insanların sezgisel, gözlemsel ve deneme yanılma metodu ile bitkilerin, hayvanların ve minerallerin tedavi edici özelliklere sahip olduğuna inanmasından binlerce yıl sonra, bileşiklerin izolasyonu ve saflaştırılması, kimyasal sentezleri ve bilgisayar destekli ilaç tasarımı ile 19. yüzyılda başladığı kabul edilmektedir. 20. yüzyılda kimya ve fizyoloji gibi alanlarda araştırmaların birleştirilmesi ile temel ilaç keşif süreçlerinin anlaşılması artış göstermiştir (Dailey, 2010).

Tıbbi müstahzarların bitkiler, hayvanlar ve minerallerden yapıldığına dair en eski kayıtlara Çin, Hindu ve Akdeniz uygarlıklarında rastlanmaktadır. İlk bitkisel tariflerin yer aldığı en eski eczacılık kitabı olan ve M.Ö. 28. yy. civarında efsanevi lider Shennong tarafından yazıldığı sanılan "Shennong Bencaojing"de, "chang shan" olarak bilinen "Dichroa febrifuga" türü bitkiden elde edilen maddenin ateş düşürücü özellikte olduğu belirtilmiştir.

Mısır'ın İskenderiye şehrinde simyacılar M.Ö. 2. yy.'da kurşun karbonat, arsenik, civa içeren nispeten saflaştırılmış inorganik kimyasallar hazırlamışlardır.

M.S. I. Yüzyılda Yunan hekim Pedanius Dioscorides bazik bakır asetat ve bakır sülfatı tıbbi ajanlar olarak reçete etmiştir ve bilinen ilaçları "De Materia Medica" adlı kitapta toplayarak ilk farmakope kitabını hazırlamışlardır.

Orta çağda polifarmasi konularına yönelinmiş ve içinde 100'den fazla aktif madde bulunan "theriaca" isimli karışım büyük şöhret kazanmıştır. Aureolus Theophrastus Bombastus (1493-1541), başta İbni Sina olmak üzere İskenderiye kütüphanesinde bulunan Arapça tıp kitaplarını Latince'ye çevirmiş, demir ve arseniği tedaviye sokmuş, orta çağın akılcı olmayan ilaçlarını reddetmiş ve kimyasal olarak iyi bilinen maddelerin reçetesini yazmıştır. JR Glauber (1604-1688) Na-sülfat'ı tedaviye sokmuştur. JJ Wepfer (1620-1695) ilk kez hayvan deneyleri ile ilaçların farmakolojik ve toksik etkilerini ortaya koymuştur (Küçüküseyin, 2014).

Modern ilaçlarda düzenleme, 19. yüzyılda özellikle kimya, fizyoloji, farmakoloji gibi temel bilimlerdeki atılımlar ile gelişmeye başlamıştır. 2. Dünya Savaşı sonrasında modern ilaç araştırma ve geliştirme alanında sağlam temeller atılmıştır.

İlaçların gelişim sürecinde meydana gelen talihsiz olaylar ilaçlardaki düzenlemelere katkıda bulunmuştur. 1937'de ABD'de güvenlik testi yapılmadan kullanılan bir kimyasal sülfonilamid iksiri nedeniyle 100 üzerinde insan dietilen glikol zehirlenmesi

sonucu öldükten sonra, ABD tarafından 1938 yılında Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası ile yeni ilaçlar için pazarlama öncesi bildirim gereksinimi getirilmiştir (Răgo, L., Santoso B., 2008).

2.8. İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Avrupada “tıbbi ürün” tanımı AB kurallarına göre; insanlarda tedavi edici ya da önleyici maddelerin içeriği ya da kombinasyonlarına göre, farmakolojik, immünolojik ya da metabolik etkilerle fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek, düzenlemek ya da tıbbi tanı oluşturmak amacıyla kullanılan ürünler olarak tanımlanabilir. İlaçlar çok çeşitli özelliklerine bakılarak sınıflandırılabilir.

İlaçların kaynağına göre sınıflandırılması ;

- Doğal kaynaklı ilaçlar: Bitkisel veya deniz ürünlerinden elde edilen bazı ilaçlar
- Yarı-sentetik ilaçlar: Bitkisel ve kimyasal sentezle elde edilen etken maddelerin birlikte kullanıldığı ilaçlar (Steroidler)
- Kimyasal sentez ile elde edilen ilaçlar
- Hayvansal kökenli ilaçlar (Hormonlar, Enzimler)
- Mikrobiyal kökenli ilaçlar (Antibiyotikler)
- Biyoteknoloji ve genetik mühendisliği ile elde edilen ilaçlar (Hibridoma tekniği ile elde edilen ilaçlar)
- Radyoaktif maddelerden elde edilen ilaçlar

Ayrıntılı ve yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflandırma şekli ise ilaçların farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılmasıdır.

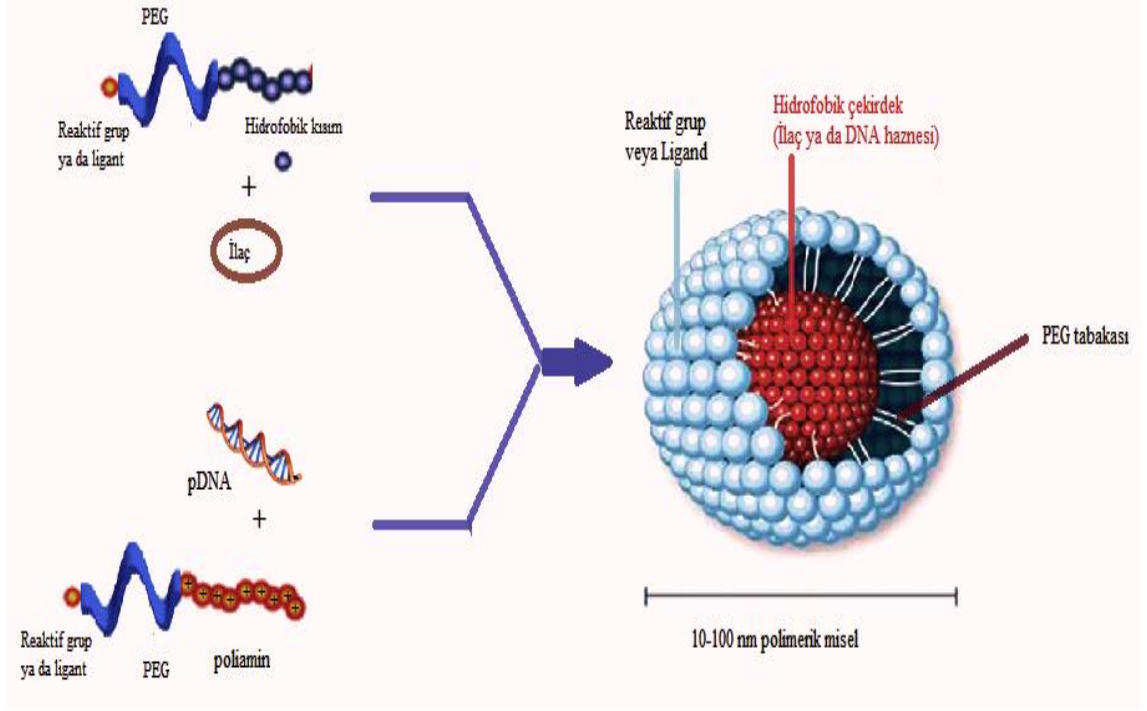
İlaçların farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılması ;

- Antipiretikler (Ateş düşürücüler)
- Analjezikler (Ağrı kesici)
- Antimalaryal (Sıtma tedavisi)

- Antibiyotikler (Mikrobik canlı gelişimini inhibe edenler)
- Antiseptikler (Yanık, kesik ve yaralarda mikrobik canlı büyümesini engeller)
- Duygudurum dengeleyiciler (Lityum ve valpromide)
- Hormon değıştiriciler (Premarin)
- Oral kontraseptifler
- Uyarıcılar (Metilfenidat, Ritalin)
- Sakinleřtiriciler (Meproamat, klorpromazin, rezerpin, klordiazepoksit, diazepam ve alprazolam (Janssen, 2009).

2.9. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

İlaç taşıyıcı sistemler, terapötik maddelerin vücudun istenilen bölgelerine taşınmasını sağlayarak, istenilen sürelerde salınmasını kontrol eden ve bu maddelerin etkinlikleri üzerinde önemli rolü olan sistemlerdir. Bazı ilaçların maksimum fayda sağladığı konsantrasyon aralığı mevcuttur, bu aralığın altında veya üzerinde toksik etki gösterebilir ya da hiçbir tedavi edici etki sağlamayabilir. Diğer yandan, ciddi hastalıkların bazılarının tedavisinde hedef dokulara multidisipliner bir yaklaşımla, çok yavaş süreçlerde ilaçların tedavi etkisi göstermesi önerilmiş ve hatta bir ihtiyaç haline gelmiştir. Bu ihtiyaçlar nedeni ile ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri, spesifik olmayan toksisiteleri, bağışıklık, biyotanıma ve etkinliklerini kontrol altına alabilmek için yeni fikirler oluşturulmuştur. Bu yeni stratejiler genellikle “ilaç taşıma sistemleri” olarak bilinmekte ve polimer teknolojisi, analitik kimya, moleküler biyoloji gibi disiplinlerarası yaklaşımlar ile ilaçların birleştirilmesi esasına dayanmaktadır (Shaik ve diğ., 2012).



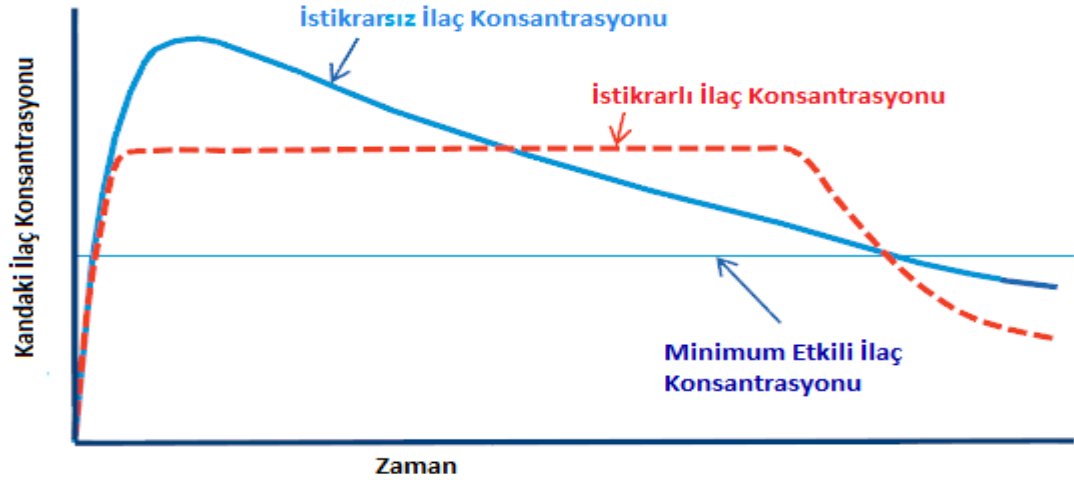
Şekil 2.6 : Polimer esaslı ilaç taşıyıcı sistem.

1952’de ilk sürekli salım formülasyonunun tanıtılması ile ilerleyen kontrollü ilaç taşıyıcı teknolojisi son yıllarda yoğun bir şekilde gelişim göstermiştir. 1950–1980 dönemleri aralığında, 1. nesil ilaç taşıyıcı sistemlerde oral ve transdermal sürekli salım sistemlerinin geliştirilmesi ve ilaç salım mekanizmalarının çözümlenmesi üzerine odaklanılmıştır. 1980–2010 yılları arasında, 2. nesil sistemlerde sıfırıncı dereceden salım sistemlerinin; kendiliğinden düzenlenebilen, ilacı daha uzun süre depo edebilen ve nanoteknoloji bazlı sistemler olarak elde edilmesine çalışılmıştır. 2. Nesil çalışmalarının son kısmında ise çoğunlukla nanopartiküllerle çalışılmıştır.

İlk kontrollü salım formülasyonu Smith Kline ve French tarafından 1952’de dekstroamfetamin (Dexedrine) ’in 12 saatlik ilaç taşıyıcı sistemi ile tanıtıldı (Helfand ve Cowen, 1983; Lee ve Li, 2010).

Bu gelişmeden sonra, 1970’lerin sonuna kadar oluşturulan ilaç taşıma sistemlerinin salım mekanizmalarının; çözünme, difüzyon, osmoz ve iyon değişimi gibi temel özelliklerinin anlaşılması yönünde çalışmalar yapılmıştır.

İkinci nesil çalışmaların başlarında, sıfırıncı derece salım kinetiğine sahip sistemlerin, kandaki ilaç konsantrasyonu değerlerinin istikrarlı olarak korunması için en uygun sistemler olduğu düşünülmüştür (Park, 2014).



Şekil 2.7 : Kandaki konsantrasyonlarına bağlı olarak ilaç etki profilleri (Park, 2014).

İlaçlar, farmakokinetik profillerinden bağımsız olarak, kandaki konsantrasyonları minimum etki konsantrasyonunun üzerinde kaldığı sürece etkilidirler. (Maksimum konsantrasyonlarının toksik düzeyin altında olduğu varsayılırsa.)

10 yıl süren yoğun çalışmalar neticesinde, sıfırıncı derece ilaç dağıtımının sürekli ilaç salım sistemlerinin gelişmesi için tamamen gerekli olmadığı anlaşılmıştır. İkinci nesil çalışmalarda, “akıllı polimerler” ve “hidrojeller” olarak tanımlanan, pH, sıcaklık ya da glukoz oranları gibi çevresel faktörlerdeki değişimler ile tetiklenen birçok ilaç dağıtım sistemi geliştirilmiştir.

İlaç taşıma sistemleri, farmasötik bileşenlerin, insanlara ve hayvanlara tedavi edici amaçla verilmesi için kullanılan metodlardır.

2.9.1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Amacı

Farmasötik bir bileşimin insanlarda ve hayvanlarda terapötik etki yaratmak için, önceden belirlenen oranlarda, bölgesel, sistematik ve periyodik olarak, belirli süreler içerisinde, uygun bir teknik ile verilmesi “ilaç dağıtımı” olarak bilinir. İlaç dağıtım teknolojisi, ilaç emilimini, ilaç salım profilini, hastalara uyum ve kolaylık sağlamak amacı ile ürün güvenliğini ve etkinliğini artırıcı yönde değiştirmektedir. Bu ürünler uzun süre kanda sabit bir ilaç düzeyi elde edilmesini sağlar ve sonuç olarak kandaki ilaç seviyelerindeki değişim ile meydana gelen yan etkileri minimize edilmiş ve önlenmiş olur. Kontrollü ilaç salımında, önceden belirlenmiş oranlarda, lokal veya sistematik olarak belirli süreli ilaç dağıtımı yapılır (Srikanth ve diğ., 2013).

Geleneksel ilaç salım sistemleri, ilaç formülasyonunu uygun formda içeren oral uygulama için sıkıştırılmış tabletler ya da intravenöz uygulama için solüsyonlar şeklindedir. Bu dozaj formlarında yüksek doz ilaç gerektiren tedaviler için ciddi limit sorunu, düşük etkinlik, toksisite ve olumsuz yan etki sorunları vardır. Yeni bir sağlık gereksinimi olarak, geleneksel sistemlerin yetersiz ilaç limit sorununu çözmek amacı ile yeni ilaç taşıma sistemleri geliştirilmiştir.¹

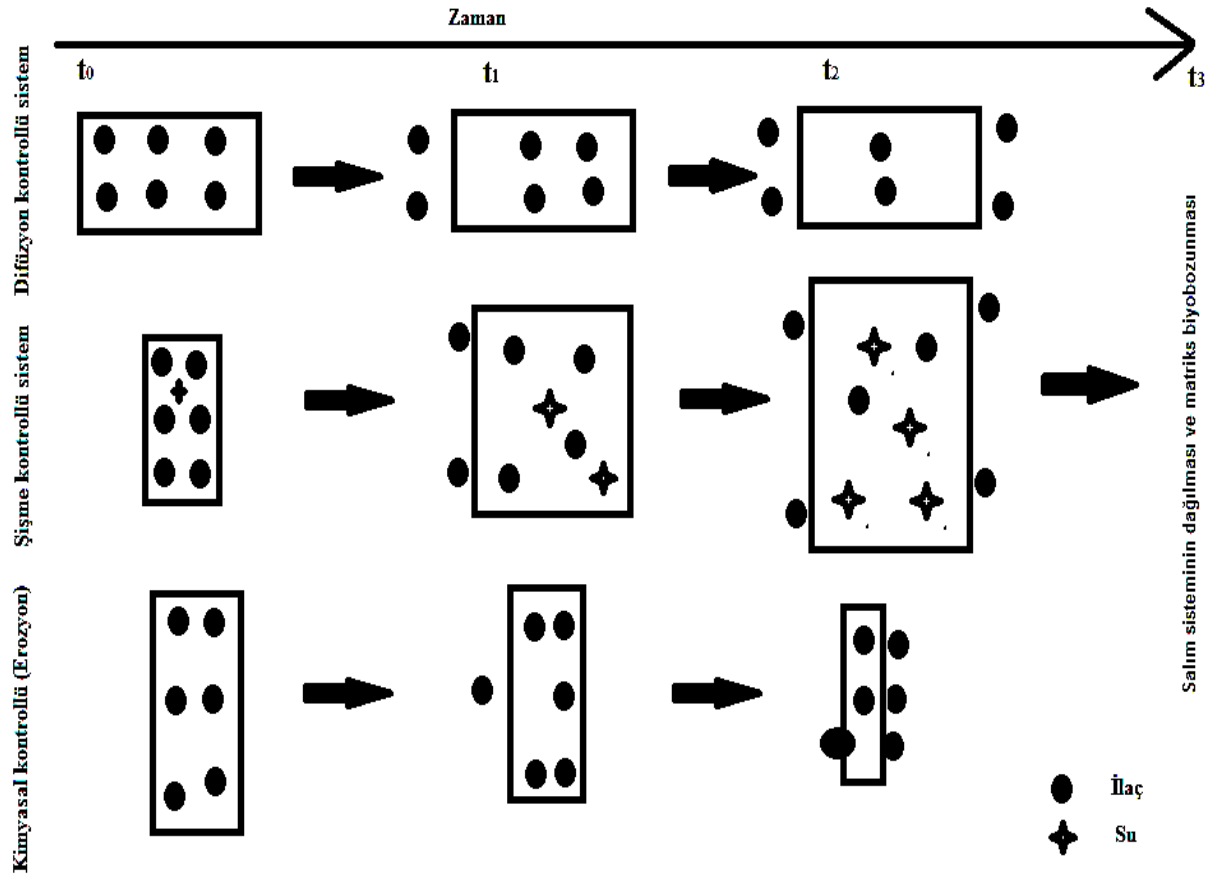
¹<http://www.dsir.gov.in/reports/techreps/tsr090.pdf>

2.10. İLAÇ SALIM MEKANİZMASI

Polimerik ilaç taşıma sistemlerinin ilacı dokulara taşıması genel olarak üç fizikokimyasal mekanizma ile gerçekleşir.

- 1- Polimer nanopartiküllerin hidratasyon ile şişmesi sonucu meydana gelen difüzyon sonucunda ilaç salımı
- 2- Bir enzimatik reaksiyon ile polimerde meydana gelen kopma, çatlama, bozulma sonucu ilacın hapsedildiği iç çekirdekten salımı.
- 3- İlacın şişmiş nanopartiküllerden salımı ve polimerden ayrılması

Ayrıca yukarıdaki sistemleri birarada içeren kompleks salım mekanizmaları da mevcuttur.



Şekil 2.8 : Polimerik ilaç taşıma sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları.

2.11. POLİMER NANOPARTİKÜLLERİN HAZIRLANMA TEKNİKLERİ

Özel uygulamalar için polimerik nanopartiküllerin (PNPs) özellikleri en uygun hale getirilmelidir. Kullanılacak polimerde, istenilen özelliklerin elde edilebilmesi için polimerin hazırlanma şekli büyük önem taşımaktadır. Polimerizasyon tekniği, iyonik jelleşme veya önceden hazırlanmış polimerler gibi farklı teknikler kullanılabilir. Polilaktik asit (PLA), poli(D, L-glikolid) (PLG), poly(D, L- laktid-ko-glikolid) (PLGA) ve poli(siyanoakrilat) (PCA) gibi polimerler kullanılarak önceden hazırlanmış polimerin içerisinde ilaç dağıtımı, biyobozunur nanopartikül hazırlamak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte farklı metodlar kullanılarak ilaç yükleme ve salım yapılabilir. Bu metodlar;

- a) Çözücü evaporasyonu
- b) Nanoçöktürme
- c) Emülsiyon oluşturma / Çözücü difüzyonu
- d) Tuz çıkışı
- e) Diyaliz
- f) Süperkritik akışkan teknolojisi (SCF)

Ayrıca monomerlerin polimerizasyonu ile nanopartikül hazırlama metodları:

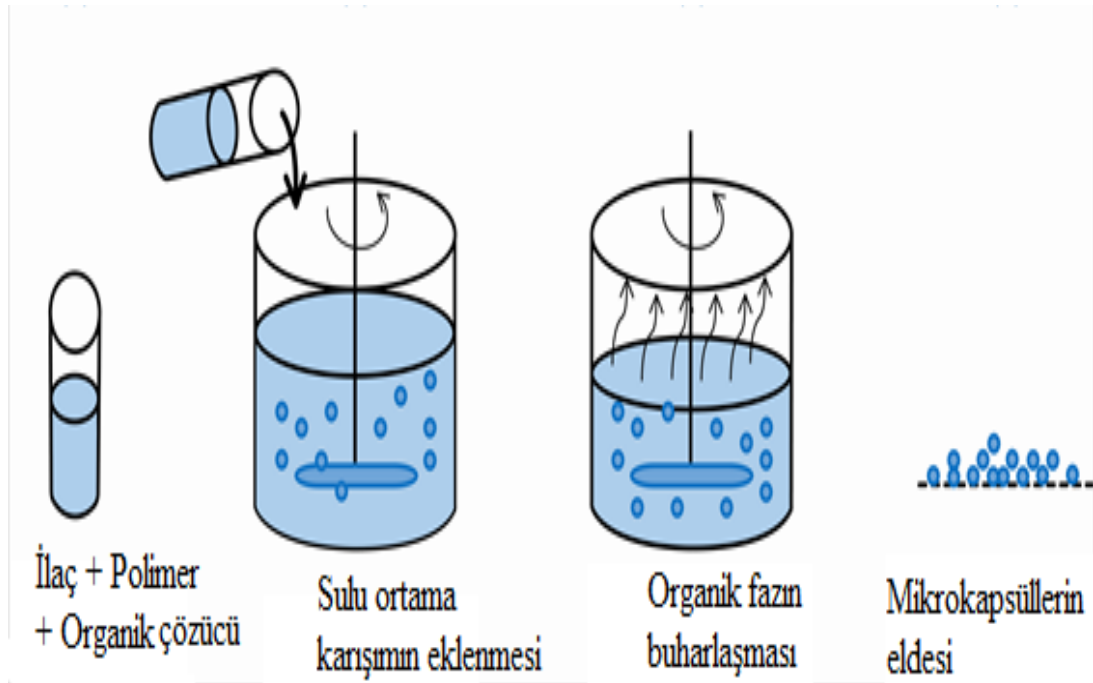
- a) Emülsiyon
- b) Mini emülsiyon
- c) Mikro emülsiyon
- d) Ara yüzey polimerizasyonu
- e) Kontrollü / Yaşayan radikal polimerizasyonu (C/LRP)

2.11.1. İyonik jelleşme ya da hidrofilik polimerlerin eldesi metodları

2.11.1.1. Çözücü evaporasyonu

Çözücü evaporasyon metodu, polimerik nanopartiküllerin (PNPs) elde edilebilmesi için ilk geliştirilen methodtur. Bu yöntemde polimer çözeltisi uçucu çözücüler içerisinde hazırlanır ve emülsiyonlar formüle edilir. Geçmiş dönemlerde, diklorometan ve

kloroform ile polimer hazırlanması daha sık tercih edilirken, daha iyi toksikolojik profile sahip olan etil asetat bu kimyasalların yerine kullanılmaya başlanmıştır. Emülsiyon, çözücünün buharlaşması sonucu sürekli faz içine difüze olacak şekilde nanopartikül süspansiyonuna dönüştürülmektedir. Alishılmış metodlarda, emülsiyon oluşturmak amacı ile iki temel strateji kullanılır. Tekli emülsiyon; yağ/su (o/w) yada ikili emülsiyon su/yağ/su (w/o/w) şeklinde hazırlanmaktadır. Bu metodlarda, oda sıcaklığında sürekli manyetik karıştırma ya da düşük basınç altında, yüksek hızlı homojenizasyon veya çözücü buharlaştırma sonrasında ultrasonikasyon kullanılır. Daha sonra, katılaşmış nanopartiküller ultrasantrifüj ile toplanır ve yüzey aktif maddeler gibi katkı maddelerinin yok edilmesi için damıtılmış su ile yıkanır. Stabilizatör konsantrasyonu, tipi, karıştırıcı hızı ve polimer konsantrasyonu gibi parametreler partiküllerin boyutunu belirler. Küçük boyutta tanecik elde edebilmek için yüksek hızlı homojenizasyon ya da ultrasonikasyon yapılır.



Şekil 2.9 : Çözücü evaporasyonu metodu.

2.11.1.2. Nanoçöktürme

Çözücü yer değiştirme metodu olarak da adlandırılan bu metod, organik bir çözeltide önceden oluşturulmuş bir polimerin çökmesi ve yüzey aktif madde bulunan veya bulunmayan sulu ortamda organik çözücünün difüzyonu aşamalarını içermektedir. Genellikle polimer, su ile karışabilen orta dereceli polaritedeki çözücüde çözülür ve nanokürelerin çökmesine neden olur. Bu faz, yüzey aktif madde olarak bir stabilizatör ihtiva eden sulu çözelti içine enjekte edilir. Su ve organik çözücü ara yüzeyi arasında polimer birikimi, çözücünün hızlı yayılması ve kolloidal süspansiyonun anlık oluşmasına neden olur. İşlemin ilk aşamasında kolloidal polimer parçacıklarının oluşumunu kolaylaştırmak için, faz ayrılması polimeri çözmeyen tamamen karışabilir çözücü ile yapılabilir. Çözücü yer değiştirme metodu, küçük hacimde toksik olmayan yağ organik faza katıldığında nanokapsüllerin hazırlanmasına imkan sağlar. Nanokapsüllerin yağ esaslı merkezi boşlukları dikkate alındığında, genellikle nanokapsüller elde edildiğinde, lipofilik ilaçlar için yüksek yükleme verimliliği rapor edilmiştir. Bu basit yöntemin kullanışlılığı, kendiliğinden emülsiyon oluşumu için difüzyon oranı yeterli olan ve su ile karışabilen çözücüler ile sınırlıdır. Daha sonra, su ile karışabilen çözücüler kararsızlık oluştursa da, oluşan damlacıkların birleşme oranı yeterince yüksek değilse ani emülsifikasyon gözlenmez. Aseton ve diklorometan da çözücü olarak ve ilaçların hapsedilmesini arttırmak amacı ile kullanılır. Diklorometan ortalama partikül boyutunu arttırır ve toksik olduğu kabul edilmektedir. Bu metod temel sulu faz ile çözücünün karışabilirliği nedeni ile lipofilik ilaçlara uygulanabilir fakat suda çözünebilir ilaçların kapsüllenmesi için uygun değildir. Bu metod, Poli (laktik asit) (PLA), poli (D, L-laktid-ko-glikolid) (PLGA), polikaprolakton (PCL) ve poli (metil vinil eter-komaleik anhidrid) (PVM/MA) gibi polimerler için uygulanmıştır.

2.11.1.3. Emülsiyon oluşturma / Çözücü difüzyonu

Bu yöntem, çözücü evaporasyon metodunun değiştirilmiş halidir. Kapsül oluşturulacak polimer, propilen karbonat gibi kısmen su ile karışabilen bir çözücüde çözülür ve iki sıvının başlangıçtaki termodinamik dengesini sağlamak için su ile doyurulur. Aslında, organik çözücü su ile ya da başka organik çözücüde kısmen karışabilir olduğunda, polimerin çökmesini ve nanopartiküllerin oluşumu sağlamak için, aşırı su ile seyreltilerek dağılmış fazdaki çözücünün difüzyonu kolaylaştırılır. Daha

sonra, polimer – su ile doymuş çözücü fazı stabilize edici içeren sulu bir çözelti içinde emülsifiye olur. Dış faz çözücü difüzyonuna sebep olur, nanokürelerin veya nanokapsüllerin yağ -polimer oranına göre oluşumunu sağlar. Son olarak, kaynama noktasına bağlı olarak, çözücü buharlaştırma ya da filtrasyon ile ortamdan uzaklaştırılır. Bu tekniğin bazı avantajları vardır. Genellikle % 70 üzerinde kapsülleme verimi, homojenleştirmeye gerek yoktur, tekrarlanabilir, ölçme kolaylığı vardır, basit ve dar alanda dağıtım yapılabilir. Olumsuz özellikleri ise, süspansiyondan yüksek hacimlerde su kaybı ve suda çözünen ilacın emülsifikasyon esnasında doymuş sulu dış faza sızması kapsülleme verimini azaltmaktadır.

2.11.1.4. Tuz çıkışı

Bu metot, su ile karışabilen çözücünün sulu fazdan tuz çıkışı ile ayrılmasına dayanmaktadır. Emülsiyon oluşturma / çözücü difüzyonu tekniğinin değişik bir şekli olarak tanımlanabilir. Polimer ve etkin madde ilk olarak aseton gibi bir çözücüde çözünür ve sonrasında tuz çıkışına neden olan (magnezyum klorür, kalsiyum klorür, magnezyum asetat gibi elektrolitler veya sukroz gibi elektrolit olmayan) madde içeren sulu jel emülsiyon oluşur. Burada, kolloidal stabilize edici maddeler (polivinilprolidon, hidroksietil selüloz) kullanılır. Bu yağ/su emülsiyonu asetonun sulu faza difüzyonunu arttırmak için yeterli hacimde su ile seyreltilir böylece nanokürelerin oluşumu hızlanır.

2.11.1.5. Diyaliz

Diyaliz, küçük ve sınırlı dağılmış polimerik nanopartiküller elde edebilmek için basit ve etkili bir yöntemdir. Polimer, organik çözücü içinde çözülür ve uygun moleküler ağırlığa göre diyaliz yapan diyaliz tüpü içerisine yerleştirilir. Diyaliz, çözücü olmayan karışabilir çözücüye karşı, bir önceki karışabilir çözelti ile yapılır. Çözücünün membran içinde yer değiştirmesi sonucunda çözünürlüğü azalan polimer çökelti oluşturur ve homojen nanopartiküller elde edilir. Bu metotta kullanılan çözücü, nanopartiküllerin morfolojisi ve parçacık büyüklüğünü etkilemektedir.

2.11.1.6. Süperkritik akışkan teknolojisi (SCF)

Polimerik nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan metodların çevre için zararsız hale getirilebilmesi için süper kritik akışkanlar gibi çevre dostu, yüksek saflıkta PNPs elde edilmesini sağlayan ve organik çözücü içermeyen çözücülerin kullanımını

arttırmıştır. Süperkritik akışkan teknolojisi ile nanopartikül hazırlanması için iki metod geliştirilmiştir.

- 1- Süperkritik çözeltinin hızlı genleşmesi (RESS)
- 2- Sıvı çözücü içine süper kritik çözeltinin hızlı genleşmesi (RESOLV).

2.11.2. Monomerlerin polimerizasyonu ile nanopartikül hazırlama metodları

Özel uygulamalar için istenilen özelliklerde polimer nanopartiküller, monomerlerin polimerizasyonu sürecinde tasarlanabilir. Monomerlerin polimerizasyon metodları aşağıdaki beş ayrı başlık altında gruplanabilir.

2.11.2.1. Emülsiyon polimerizasyonu

Emülsiyon polimerizasyonu, en hızlı ve kolay ölçeklendirilebilir bir polimerizasyon metodudur. İki kategoride sınıflanabilir ve organik ya da sulu sürekli faz kullanımı esasına dayalıdır. Sürekli organik faz metodu, monomerin bir emülsiyon, ters mikro emülsiyon ya da monomerin çözünmediği malzemede içinde dağılması esasına dayanır. Nanopartiküllerin hazırlanması için birinci metod olarak, polimerizasyonun ilk aşamalarında birarada toplanmayı önlemek için yüzey aktif maddeler ya da koruyucu çözünür polimerler kullanılır. Toksik solventler, yüzey aktif maddeler, monomer ve başlatıcılara gereksinim duyulması nedeni ile bu yöntem önemini kaybetmiştir.

2.11.2.2. Mini emülsiyon

Mini emülsiyon polimerizasyonu ile ilgili çalışmalarda faydalı polimer malzeme eldesini içeren yayınlarda artış göstermektedir. Bu yöntemde; su, monomer karışımı, dengeleyici, yüzey aktif madde ve başlatıcı içeren formül kullanılmaktadır.

2.11.2.3. Mikro emülsiyon

Mikro emülsiyon polimerizasyonu, nano boyutlu polimer partiküllerinin hazırlanması için yeni ve etkili bir yöntemdir. Polimerizasyon kendiliğinden gerçekleşir ve yüksek miktarlarda yüzey aktif madde kullanılır. Böylece yağ/su arayüzey gerilimini sıfıra yaklaştırır.

2.11.2.4. Ara yüzey polimerizasyonu

Polimerik nanopartiküllerin hazırlanmasında, iyi bilinen yöntemlerdendir. Sırasıyla iki fazda çözünen iki reaktif monomer ya da maddenin polimerizasyon aşamalarını içerir. Polimerizasyon reaksiyonu iki sıvının arayüzeyinde gerçekleşir.

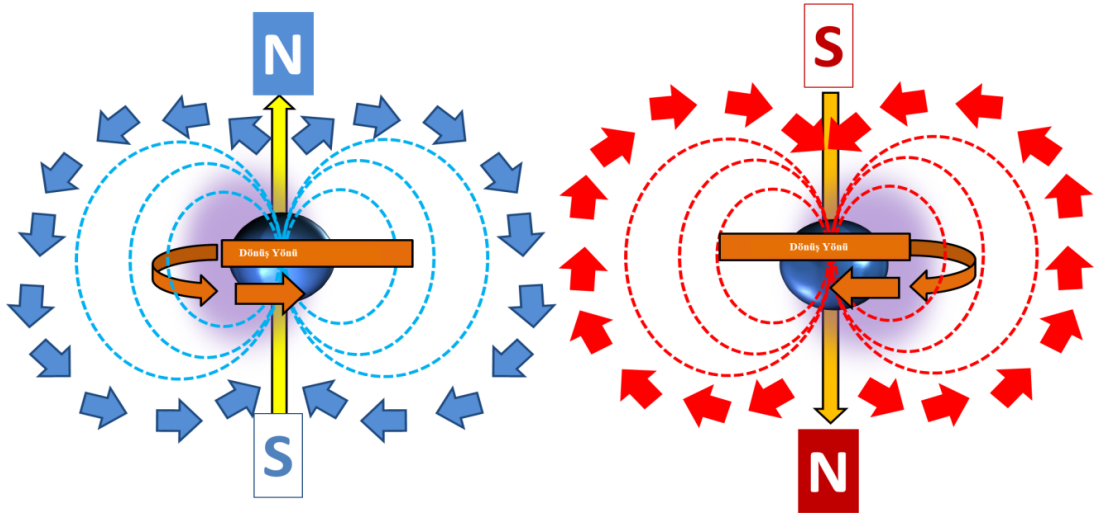
2.11.2.5. Kontrollü / Yaşayan radikal polimerizasyonu (C/LRP)

Bu metod istenilen molekül ağırlığında polimerlerin elde edilmesine imkan sağlamaktadır (Nagavarma ve diğ., 2012).

2.12. MANYETİK ALAN

Antik çağlarda insanlar doğal demir mineralleri ile özellikle manyetit ile manyetik olayları farketmişlerdir. Elektromanyetik olayların açıklanmasına Oersted ve Faraday gibi fizikçiler büyük katkıda bulunmuştur. 1822 yılında Ampere, manyetik malzemeleri araştırmış ve küçük dairesel bir elektrik akımına benzer olarak manyetik moment ve manyetik dipolleri açıklamıştır. Manyetik alanlar, yer çekim alanları gibi görülebilir ya da dokunulabilir alanlar değildir. Manyetik alanların varlığını, manyetize metal parçalar, doğal manyetik kayalar veya elektrik akımı taşıyan bakır rulo halindeki geçici mıknatıslar gibi objelere etkisinden dolayı fark edebiliriz. Genelde malzemeler paramanyetik ve diyamanyetik olarak iki kategoride sınıflanmıştır.

1895 yılında Pierre Curie demirin magnetik özelliğinin sıcaklıkla değişimini bulmuş ve manyetizma konusunda önemli deneysel katkılar yapmıştır. Pierre-Ernest Weiss ile basit atomik bir magnetik moment olan magneton kavramını geliştirmiştir. Curie-Weiss kuralı ile manyetik momentin farklı manyetik etkileşimlerinin paralel ve paralel olmayan konfigürasyonları için ferromanyetik ve antiferromanyetik kavramları geliştirmiştir (Likhtenshtein ve diğ., 2008).



Şekil 2.10 : Çubuk mıknatısta dairesel akım nedeniyle meydana gelen manyetik alan.

Ampere kanununa göre; üzerinden akım geçen bir iletkenin çevresinde, elektrik devresi tarafından manyetik alan oluşur. Oluşturulan manyetik alan, 2.1 eşitliği ile hesaplanır ve bu eşitliğe “Ampere kanunu” adı verilir. Oluşan manyetik alan iletkenin geçen akım ile doğru orantılıdır.

$$\oint \vec{B} \cdot d\vec{l} = \mu_0 \cdot i \quad (2.1)$$

Burada; B manyetik alan, dl sonsuz küçük yol vektörü, μ_0 manyetik geçirgenlik sabiti, i ise akımdır. Kapalı bir devrede oluşan toplam akım, manyetik alanın çizgi integraline eşittir.

Elektromanyetizmanın temel denklemlerinden biri Gauss’un manyetizma kanunudur. Bu kanun yalıtılmış manyetik kutupların mevcut olmadığını belirtir. Bu durumda herhangi bir kapalı bir Gauss yüzeyi için toplam manyetik akı eşitlik 2.2 ‘de gösterildiği şekilde sıfırdır.

$$\oint \vec{B} \cdot d\vec{S} = 0 \quad (2.2)$$

Malzemelerin manyetik özellikleri, manyetik alana maruz kaldıklarında verdikleri mıknatıslanma tepkisi ile direkt olarak belirlenebilir. Mıknatıslanma tepkisi, malzemeyi oluşturan parçaların bireysel manyetik momentlerine bağlı olarak belirlenir. Maddelerin manyetik özellikleri, o maddeyi oluşturan elektronların hareketlerine bağlıdır. Elektronların yörüngesel ve spin hareketleri nedeniyle atomda bir akım ve dolayısıyla

dipol moment oluşur. Maddedeki net dipol momentin büyüklüğü onun manyetikliğini belirler. Maddelerin manyetik alanla etkileşim derecelerini belirleyen bağıl manyetik geçirgenlik (μ_b) değeridir.

$$\mu_b = \vec{B} / \vec{B}_0 \quad (2.3)$$

Bağıl manyetik geçirgenliği 1'den biraz küçük olan maddelere diyamanyetik, 1'den biraz büyük olan maddelere paramanyetik, 1'den çok büyük olan maddelere ise ferromanyetik maddeler denilmektedir (Yamauchi ve diğ., 2008).

2.12.1. Diyamanyetiklik:

Diyamanyetik maddeler bir mıknatısa yaklaştırılınca mıknatıs tarafından itilir, yani bunlar manyetik alanı zayıflatırlar. Bakır, kurşun, bizmut, karbon, gümüş, cıva gibi maddeler diyamanyetik özelliktedir.

2.12.2. Paramanyetiklik:

Paramanyetik maddeler mıknatısa yaklaştırıldığında ondan çok az etkilenir, yani içine konduğu manyetik alanı biraz sıkılaştırmış olur. Platin, hava, uranyum, mangan, alüminyum, sodyum ve oksijen paramanyetik maddelere örnektir.

2.12.3. Ferromanyetiklik:

Ferromanyetik maddeler mıknatıs tarafından çekilirler. Bu maddelere örnek olarak, demir, permaloy, yumuşak çelik, nikel, kobalt verilebilir. Bu maddeler ısıtıldıklarında belli bir sıcaklıkta (Curie sıcaklığı) mıknatıslık özelliğini kaybederler ve aniden paramanyetik olurlar (Taşkan, 2013).

2.12.4. Manyetik Alanın Ölçülmesi

Manyetik alan şiddeti farklı teknolojiler kullanılarak ölçülmektedir. Her tekniğin kullanılabileceği belirli özellikler vardır. Bazı teknikler sadece manyetik alanın var olup olmadığını belirlerken, bazıları skaler ve vektörel olarak da manyetik alandaki değişimin kesin ölçümlerinde kullanılabilir. Düşük şiddetteki alanları ölçmek için kullanılan araçlara “manyetometre”, yüksek alan ölçümünde kullanılanlara ise “gaussmetre” adı verilmektedir.

İndüksiyon bobini ve manyetik alan dedektörü manyetometreleri vektör ölçüm araçlarında en yaygın kullanılanlardır. Diğer düşük alan vektör ölçüm aletlerine göre daha güvenilir, ucuz ve sağlamdırlar. Fiber optik manyetometreler en son geliştirilmiş düşük alan araçlarıdır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR

Alginic acid sodium salt (Sigma-Aldrich 180947)
 Chitosan (Sigma-Aldrich 448877)
 Calcium Chloride Dihydrate cryst. (1.023.821.000 Merck)
 Sodium Hydroxide Pellets Pure (1.064.621.000 Merck)
 Potassium chloride, 99+% (ACS) 7447-40-7
 Sodium acetate (2622403 Merck)
 Asetik asit (Akkimya)
 Magnetite (Fe_3O_4)
 Pantoprazol (Panref, Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.)

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

Su banyosu : Hazırlanan karışımların istenilen sıcaklıklara getirilebilmesi için Wisebath marka WB-6 model su banyosu kullanılmıştır.

Saf Su Cihazı : 4176 numaralı bilimsel proje ile temin edilen Nüve NS103 marka ve model saf su cihazı çalışmalarda kullanılan saf su eldesinde kullanılmıştır.

UV-VIS Spektrofotometre : Hazırlanan ilaç etken madde içerikli polimer kompozitlerden ortama salınan ilacın derişimini belirlemek amacı ile alınan ölçümlerde PG Instruments marka T 80 + model UV/VIS spektrofotometre kullanılmıştır.

Hassas Terazı : Kullanılan kimyasal malzemelerin miktarının tartımında ve ayrıca hazırlanan polimerlerin şişme miktarlarının tayininde Precise 205 A 5 CS Analitik ve Radwag AS 220/C/2 hassas teraziden yararlanılmıştır.

pH metre: Mikrokürelerin şişme deneylerinde kullanılmak üzere hazırlanan tampon çözeltilerin pH'larının belirlenmesinde Chebios T 620 pH metre kullanılmıştır.

Ultrasonik Banyo : Hazırlanan aljinat manyetit ferrojellerinin homojenleştirilmesi işlemi ile Protech marka ultrasonik banyo kullanılarak yapılmıştır.

Sonikatör : Bandelin HD 3100 marka ve model sonikatör manyetik nanopartiküllerin ve ilaç etken maddesinin çözeltide homojen dağıtılabilmesi amacı ile kullanıldı.

Manyetometre : Elde edilen mikrokürelerin manyetik alan uygulamalarında, İstanbul Üniversitesinde dizayn edilen bakır sarım üzerinden geçen akımla orantılı olarak manyetik alan oluşturan bir sistem kullanılmıştır.



Şekil 3.1 : Manyetik alan üretici.

SEM: Elde edilen mikrokürelerin içerisindeki demir oksit tanecik belirlenmesinde ve hazırlanan örneklerin morfolojik yapılarının incelenmesinde Quanta 450 FEG taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır.

FT-IR : Bu çalışmada hazırlanan örneklerin yapısal analizlerini gerçekleştirmek için, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi'nde bulunan Perkin-Elmer marka Precisely Spectrum One model Fourier Transform Infrared Spektroskopisi cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

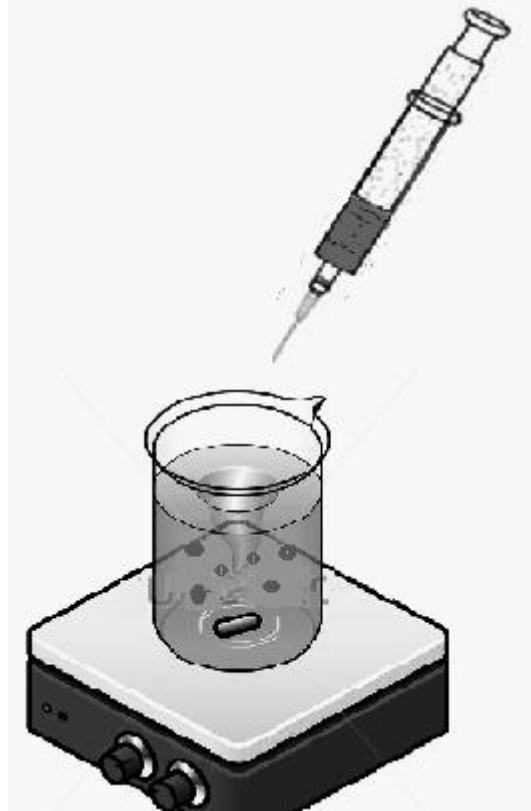
3.3. DENEYİN YAPILIŞI

Bu çalışmada, belirlenen oranda nanopartikül ve değişen miktarlarda pantoprazol içeren aljinat ferrojelleri hazırlanarak, CaCl_2 çözeltisinde iyonik jelleşme sonucunda manyetik kompozit mikroküreler elde edilmiştir. Daha sonra tabaka kaplama metodundan yararlanarak, aljinat küreler kitosan ile kaplanarak ve çok tabakalı kompozit mikroküreler hazırlanmıştır. Elde edilen mikrokürelerin distile suda, farklı pH değerlerindeki tampon çözeltielerde ($\text{pH} = 2,2$ ve $\text{pH} = 7,4$), 25°C ve 37°C sıcaklık değerlerinde şişme ve ilaç salım değerleri ölçülerek, değişen pH ve sıcaklık değişimlerine verdikleri tepkiler incelenmiştir.

3.3.1. Pantoprazol ve manyetit (Fe_3O_4 -demir oksit) içeren sodyum aljinat mikrokürelerin (SA-M-PP) hazırlanması

Bu çalışmada, pantoprazol (PP) ve manyetit (M) içeren sodyum aljinat (SA) mikroküreler hazırlanırken, sodyum aljinat derişimi kütlece %3 olacak şekilde, 3 g SA 97 g distile suda oda sıcaklığında çözülerek homojen karışım elde edene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Elde edilen çözelti dört eşit hacime bölünerek bir tanesi blank olarak ayrılmıştır. Kalan çözeltilere sırasıyla, kütlece çözelti hacminin %0,25, % 0,5 ve %1 değerinde olacak şekilde değişen miktarlarda pantoprazol eklenerek manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım elde edilinceye kadar karıştırıldı. Daha sonra elde edilen homojen çözeltilere içerisindeki polimer miktarının kütlece % 1 miktarına eşit olacak şekilde magnetite (Fe_3O_4) eklendi. Karışım ultrasonik banyoda 30 dakika bekletildi. Manyetit tozlarının homojen olarak dağılması amacıyla sonikatörde 15 dakika manyetit partikülleri tamamen dağılana kadar karıştırılmıştır. Bu karışım %2'lik CaCl_2 çözeltisine 27°C 'de şırınga ile damlatılarak yaklaşık 30 dakika karıştırıldı

ve manyetik kompozit mikroküreler elde edildi. Elde edilen sodyum aljinat-pantoprazol-manyetit (SA-M-PP) küreler, safsızlıkların giderilmesi amacı ile distile su ile yıkandı.



Şekil 3.2 : SA-M-PP içeren mikrokürelerin iyonik jelleşme ile hazırlanışı.

3.3.2. SA-M-PP içeren mikrokürelerin Kitosan (CS) kaplanması

3.3.1 aşamasında elde edilen SA-M-PP mikrokürelerin, üzerlerine tabaka kaplama yöntemiyle kitosan kaplanmak için kitosan çözeltisi hazırlanmıştır. Bu amaçla, %1'lik asetik asit / sodyum asetat tamponunda, 3 mg/mL kitosan konsantrasyonu oluşturulacak şekilde 25°C de manyetik karıştırıcı ortamında kitosan çözülmüştür. Küreler kitosan çözeltisine ilave edilerek, karıştırma işlemine 2 saat sabit sıcaklıkta devam edilmiştir. Daha sonra elde edilen küreler SA-M-PP-CS distile su ile yıkanarak, etüvde 60°C'de sabit tartıma kadar kurutuldu.

3.3.3. Tampon çözeltiler ve deney bileşenlerinin hazırlanışı

Kitosan kaplı kürelerin hazırlanmasında, şişme ve ilaç salım çalışmalarının yapılmasında kullanılan tampon çözeltilerin hazırlanışı aşağıda belirtilmiştir.

3.3.3.1. *pH=2,2 tampon çözeltisinin hazırlanışı :*

0,2 M KCl çözeltisinin 50 ml'sine, 0,2 M HCl'den 7,8 ml eklenerek bir balonjojede distile su ile 200 ml'ye tamamlanmıştır.

3.3.3.2. *0,2 M KCl çözeltisinin hazırlanışı :*

14,911 g KCl, 1000 ml'lik balonjojede distile su ile karıştırılarak litreye tamamlanmıştır.

3.3.3.3. *pH=7,4 tampon çözeltisinin hazırlanışı :*

0,2 M KH_2PO_4 çözeltisinin 50 ml'si alınarak, 0,2 M NaOH çözeltisinden 39,1 ml eklenerek distile su ile 200 ml'lik hacime tamamlanmıştır.

3.3.3.4. *0,2 M KH_2PO_4 çözeltisinin hazırlanışı :*

27,218 g KH_2PO_4 alınarak distile su ile 1000 ml'lik balonjojede çözülerek litreye tamamlanmıştır.

3.3.3.5. *(%1 lik asetik asit / Sodyum asetat tampon hazırlanışı ve kitosan çözeltisi):*

0,3453 g sodyum asetat hacimce %1'lik asetik asit ile karıştırıldı (Yaklaşık pH=4,83). 3 g kitosan, yukarıda hazırlanan asetat tamponunun 1 lt'sinde çözüldü.

3.3.4. Hazırlanan örneklerin şişme kinetiğinin incelenmesi

Farklı miktarlarda pantoprazol içeren SA-M-PP örnekleri ile kitosan kaplı SA-M-PP-CS örneklerinin destile sudaki ve tampon çözeltilerdeki şişme özellikleri incelenmiştir. Örneklerin şişme çalışmaları, 25°C ve 37°C'deki sıcaklıklarda, pH=2,2 ve 7,4 olan tampon çözeltilerde yapılmıştır. Ayrıca şişme ortamına manyetik alan uygulayarak, manyetik alan etkisi incelenmiştir.

Hazırlanan örneklerin kütlece şişme yüzdeleri;

$$\% \text{ Şişme} = \frac{w_s - w_d}{w_d} \times 100 \quad (3.1)$$

eşitlik 3.1 kullanılarak hesaplanmıştır.

Burada; W_s kürelerin şişmiş haldeki kütlesi, W_d ise şişmeden önceki kuru kütleleridir.

Şişme deneylerinde özel olarak hazırlanmış şekil 3.3'deki süzgeçli teflon kaplar kullanılmıştır.

Bu teflon kaplara yerleştirilen örnekler destile suya veya tampon çözeltilere daldırılarak şişme yüzdeleri takip edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında kaplar sulu ortamlarından alınıp yumuşak bir süzgeç kağıdı ile örneklerle zarar vermeyecek şekilde kurulanıp tartım işlemi yapılmıştır. Şekil 3.4 ve şekil 3.5'te pH=7,4 tampon çözeltisinde bir süre sonra parçalanan manyetik örnekler görülmektedir.



Şekil 3.3 : Şişme işlemi uygulanan manyetik mikroküreler.



Şekil 3.4 : pH=7,4 tampon çözeltisinde parçalanan manyetik mikroküreler.



Şekil 3.5 : pH=7,4 tampon çözeltisinde tamamen parçalanan manyetik mikroküreler.

3.3.5. Şişme ve salım deneylerinde manyetik alan uygulanması

Şekil 3.6’da görülen sistemde, farklı koşullarda çalışılan deney sistemlerimiz için manyetik alan uygulaması işlemi yapılmıştır. Sirkülasyonlu su banyosu kullanılarak, deney tüplerinde şişme ve salım davranışları incelenen malzemeler deney esnasında sabit sıcaklıkta kalabilmeleri sağlanmıştır. Alternatif akım kaynağından sağlanan 5 A’lık akım bakır sargı malzemenin merkezinde yaklaşık olarak 24 mT manyetik alan oluşturmaktadır.



Şekil 3.6 : Şişme ve ilaç salım deneyleri için manyetik alan oluşturan sistemin görüntüsü.

4. BULGULAR

Bu çalışmada pantoprazol yüklenmiş sodyum aljinat-manyetit küreler (SA-M-PP) ile, bu kürelerin kitosan kaplanması ile elde edilen örneklerin (SA-M-PP-CS) 25°C ve 37°C'deki sıcaklıklarda, destile suda, pH=2,2 ve 7,4 tampon çözeltilerde şişme çalışmaları yapılmıştır ve yüzde şişme değerleri bulunmuştur.

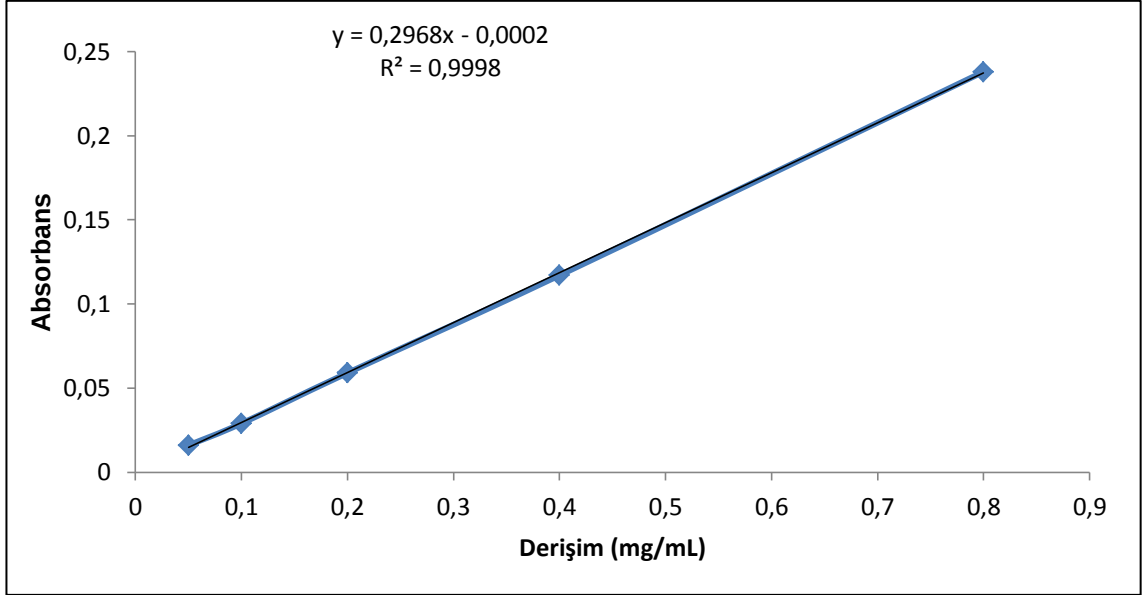
Aynı örneklerin yüzde şişme çalışmaları manyetik alan uygulayarak da yapılmış ve elde edilen değerler karşılaştırılmıştır.

Deneyisel çalışmalarda pantoprazol salım miktarlarını bulmak için UV-Spektrofotometresi kullanılarak pantoprazolün belirli derişimlerdeki absorbans-derişim kalibrasyon grafiğı oluşturulmuştur. $\lambda = 296$ nm dalgaboyunda ölçüm yapılmıştır. Hazırlanan derişimlerdeki pantoprazolün absorbans değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Absorbans-derişim grafiğı ise şekil 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1 : Pantoprazol Kalibrasyon Değerleri.

Konsantrasyon(mg/mL)	0,05	0,1	0,2	0,4	0,8
Absorbans	0,016	0,029	0,059	0,117	0,238

Grafiğın R^2 değeri 0,9998 olarak bulunmuştur. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 : Pantoprazol Kalibrasyon Eğrisi.

4.1. HAZIRLANAN ÖRNEKLERİN FT-IR ANALİZLERİ

Hazırlanan örneklerin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) analizlerini karşılaştırmak amacı ile SA-M, SA-M-PP ve kitosan kaplı SA-M-CS ve SA-M-PP-CS örneklerin FT-IR spektrumları incelenmiştir.

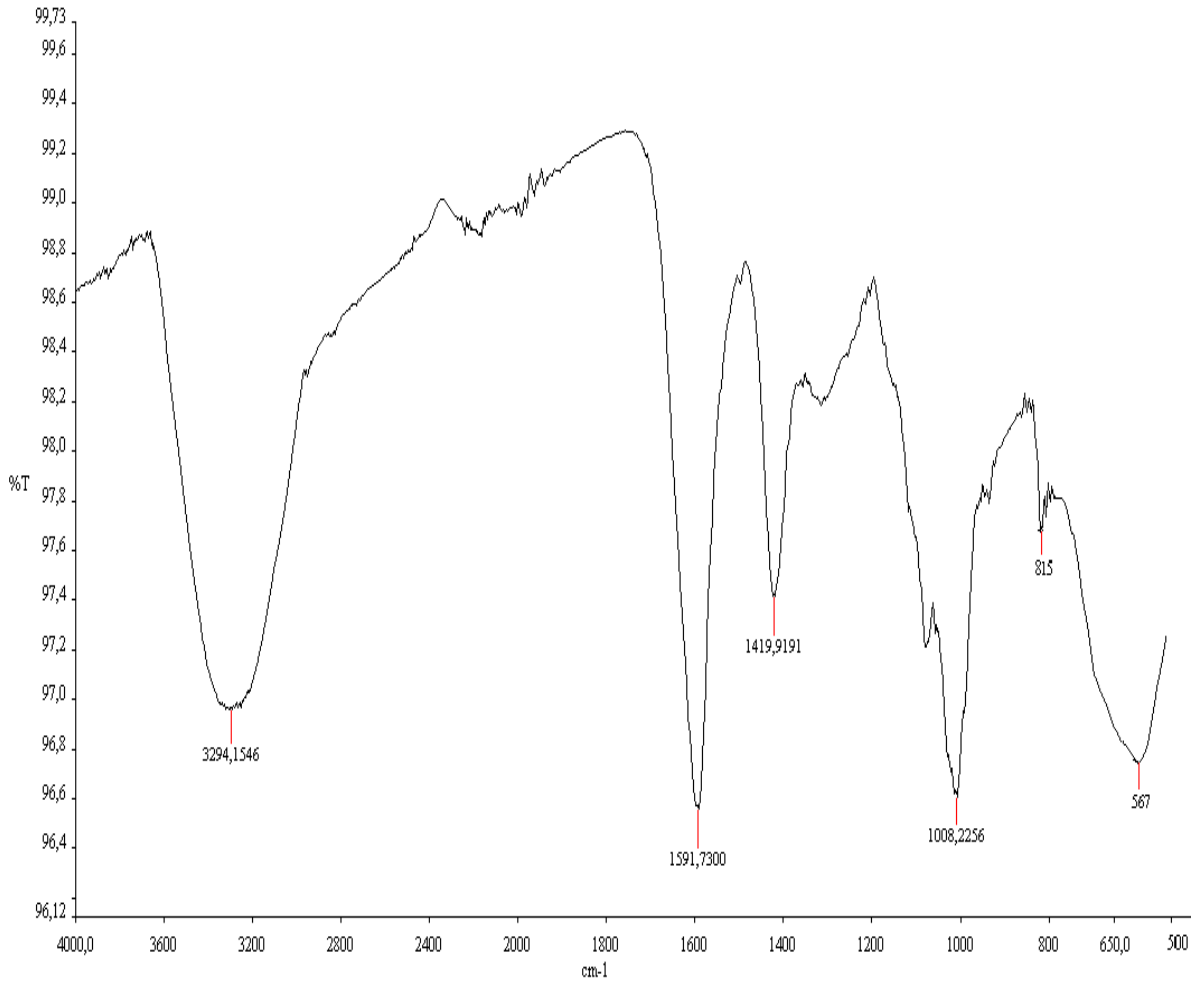
Sodyum Aljinat-Manyetit (SA-M) ve Sodyum Aljinat-Manyetit-Pantoprazol (SA-M-PP) kürelerin FT-IR spektrumları sırasıyla Şekil 4.2 ve 4.3’de gösterilmiştir. FTIR spektrum verileri, ilacın formülasyondaki bir başka madde ile kimyasal değişime uğrayıp uğramadığını doğrulamak için kullanılmıştır. Bu deneysel çalışmada hazırlanan SA-M-CS ve SA-M-PP-CS örneklerin yapısını incelemek için bulunan FT-IR spektrumları Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’de gösterilmiştir.

Şekil 4.6’da ise karşılaştırmak amacıyla toplu halde örneklerin FT-IR spektrumları verilmiştir. Mauricio ve diğerleri, Fe_3O_4 sentezi çalışmasında FT-IR spektrumunda 578 cm^{-1} ’de elde ettikleri pikleri Fe-O bağları arasında eğilme hareketine bağlamışlardır ve 3388 cm^{-1} ’de MNP yüzeyindeki -OH gruplarının gerilme titreşimleri nedeni ile bir bant oluşumu gözlemişlerdir (Mauricio ve diğ., 2013). Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de manyetit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin karakteristik absorpsiyon pik aralığı olarak kabul edilen ve sırasıyla yaklaşık 567 ve 568 cm^{-1} ’de keskin ve yüksek yoğunluklu pik, Fe_3O_4

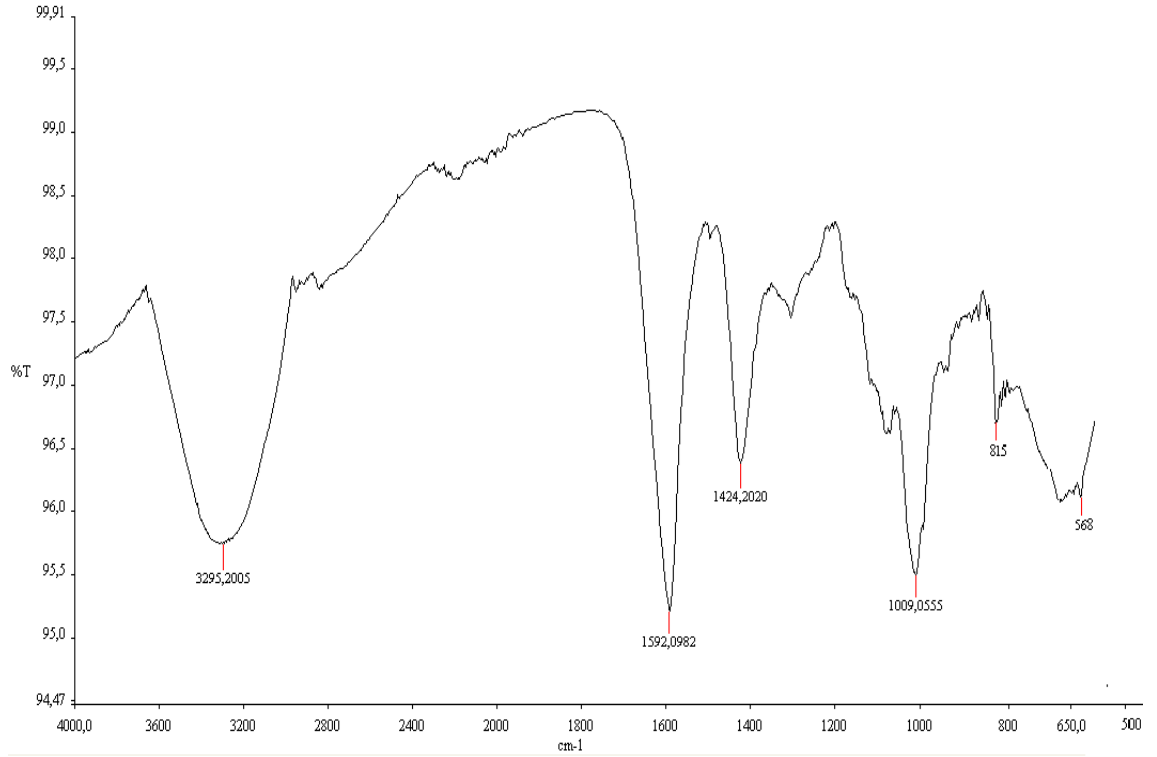
nanopartiküllerinin yüksek derecede kristallendiğine işaret etmektedir. Benzer sonuçlar Ahmad ve diğ. yaptığı çalışmalarda da gözlenmiştir (Ahmad ve diğ., 2009).

FT-IR spektrumlarındaki yaklaşık 1590 cm^{-1} - 1620 cm^{-1} arasındaki piklerin varlığı Fe_3O_4 nanopartiküllerin sodyum aljinat ile (COO-) bağları yaptığını göstermektedir (Zhang ve diğ., 2013). Şekil 4.2’de manyetit içeren aljinat kürelerin FT-IR spektrumunda 1591 cm^{-1} ve Şekil 4.3’de 1592 cm^{-1} ’de Fe_3O_4 partiküllerin aljinat ile yaptığı bağlara işaret eden keskin pikler görülmektedir.

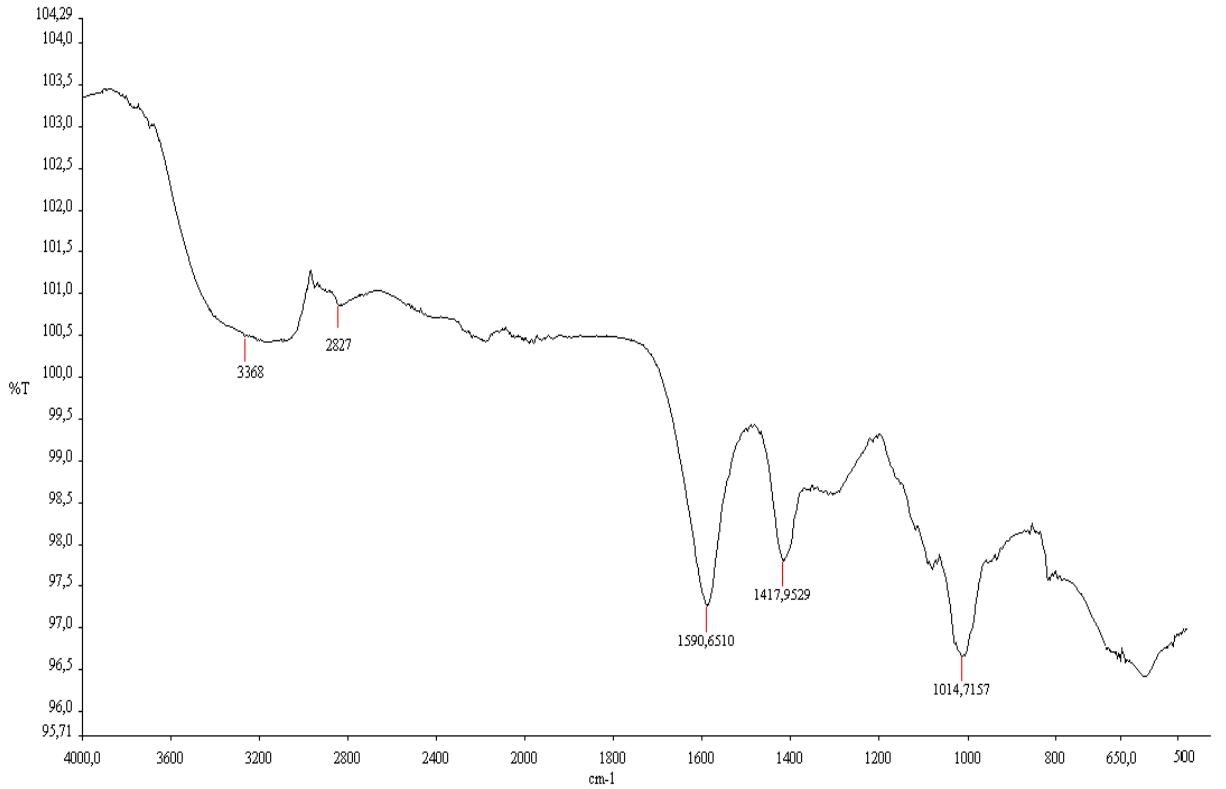
İlaçlı ve ilaçsız örneklerin FT-IR spektrumlarındaki bileşenler kıyaslandığında, kayda değer değişiklikler gözlenmemiştir.



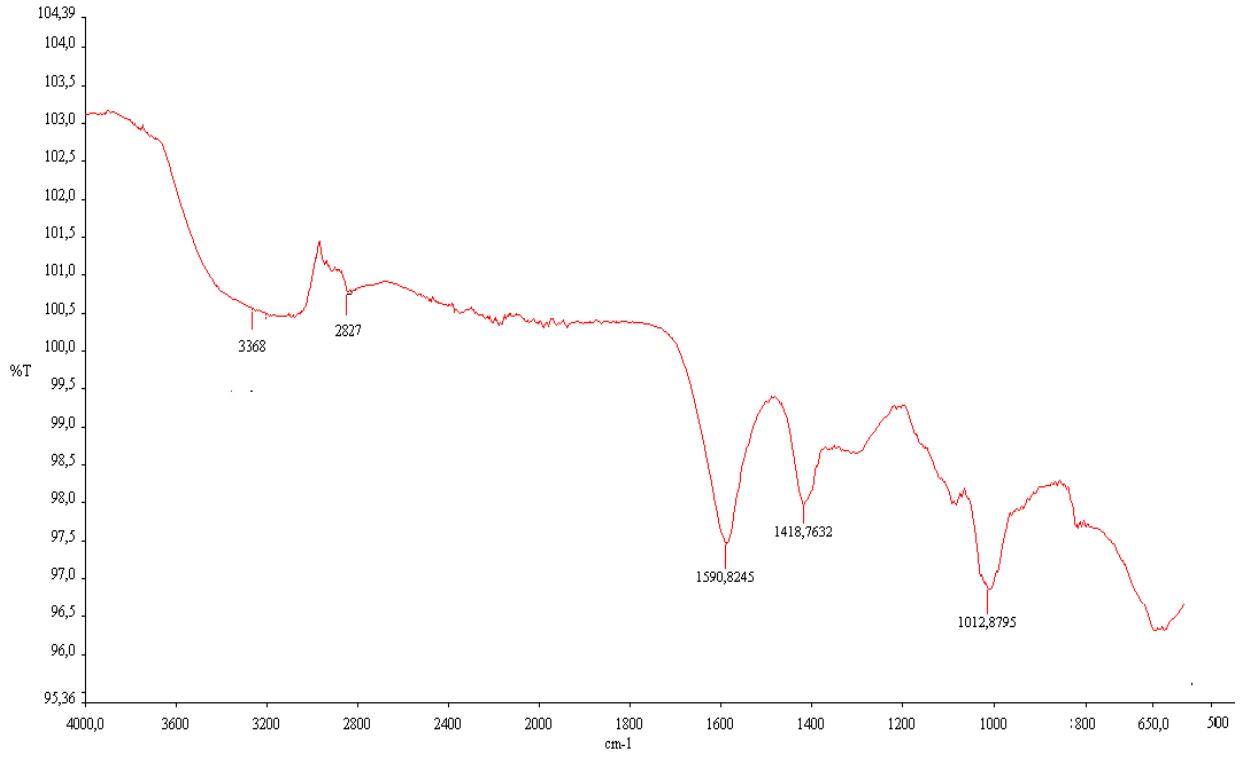
Şekil 4.2 : SA-M mikrokürenin FT-IR spektrumu.



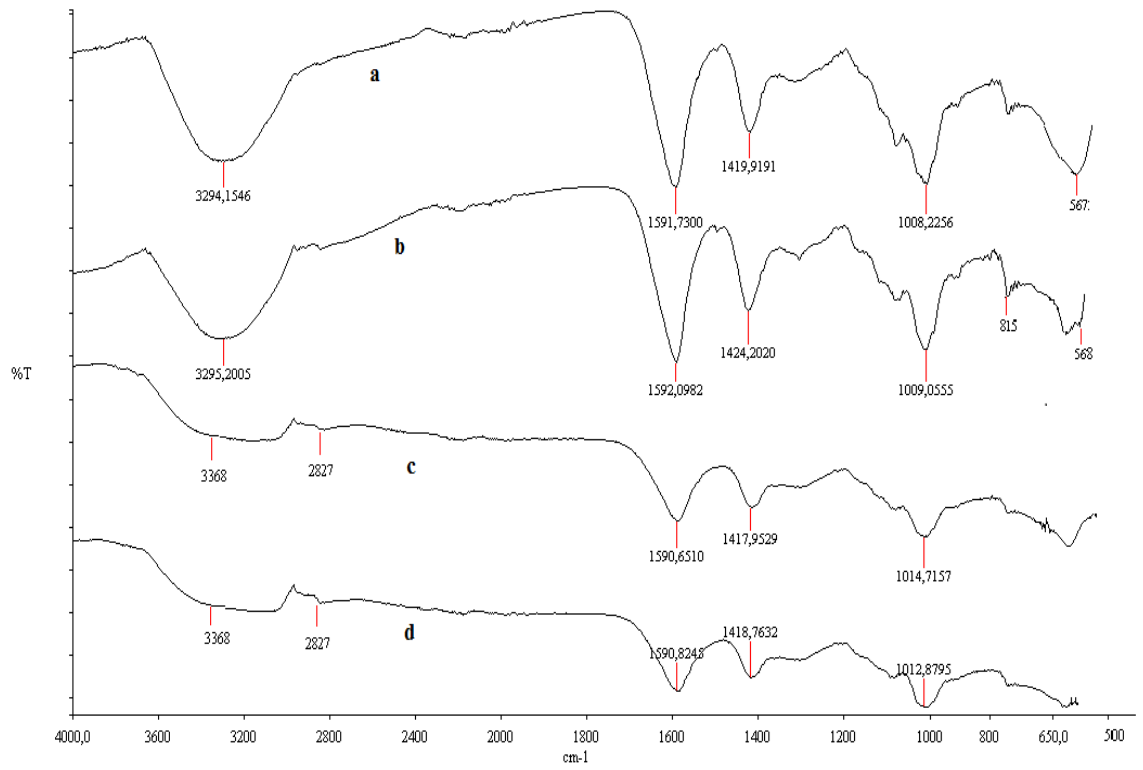
Şekil 4.3 : SA-M-PP mikrokürenin FT-IR spektrumu.



Şekil 4.4 : SA-M-CS mikrokürenin FT-IR spektrumu.



Şekil 4.5 : SA-M-PP-CS mikrokürenin FT-IR spektrumu.



Şekil 4.6 : a) SA-M / b) SA-M-PP / c) SA-M-CS / d) SA-M-PP-CS mikrokürelerin FTIR spektrumlarının kıyaslaması.

Pantoprazol etken maddesinin FT-IR spektrumlarında karakteristik $1500-1800\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde C=N absorpsiyon bandı ve 1041 cm^{-1} bölgesinde S=O gerilme bantları ilaç yüklü kürelerde değişmemiştir. Ayrıca 1170 cm^{-1} bölgesinde CF gerilme piki, $1590-1653\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde C = C aromatik halka titreşimlerine ait piklerin varlığı ilaç yüklü mikrokürelerde pantoprazolün varlığını göstermektedir. Bu bulgular ilaç ve polimer zinciri arasında kimyasal etkileşimlerin oluşmadığını yalnızca fiziksel karışmanın gerçekleştiğini göstermiştir (Sharma ve diğ., 2010).

Sodyum aljinatlı örneklerin spektrumlarında;

815 cm^{-1} bölgesinde, aljinatın yapısındaki poliguluronik asit ve polimannuronik aside bağlı olarak bant gözlenmiştir (Şekil 4.2-4.6).

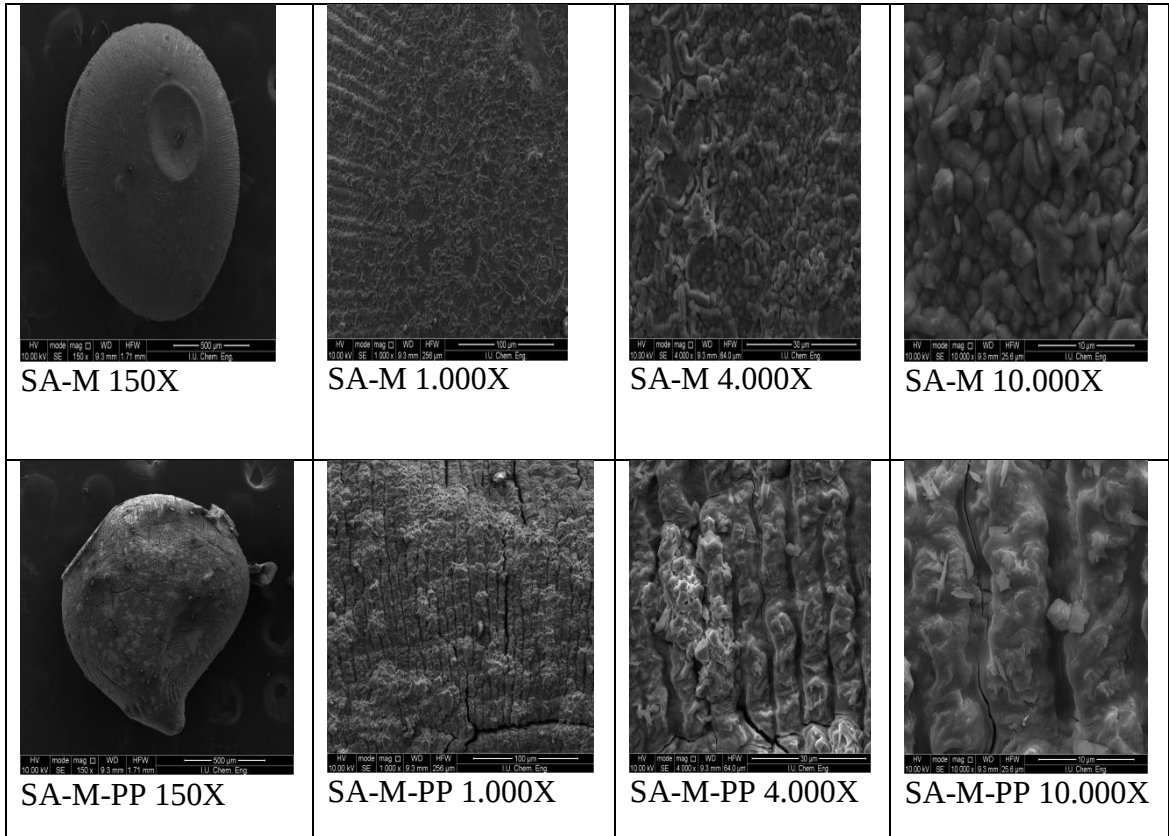
Chandia ve diğ., 2001 çalışmalarında da benzer sonuçları tartışmışlardır.

Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’de FT-IR spektrumu, örneklerin yapısındaki kitosanın karakteristik absorpsiyon bantları olarak, 3368 cm^{-1} ’de O-H ve N-H gerilme titreşimleri, 2827 cm^{-1} ’de C-H gerilme titreşimleri, 1590 cm^{-1} ’de N-H eğilme titreşimleri, 1417 cm^{-1} ve 1418 cm^{-1} ’de C-N gerilme titreşimleri ve 1014 cm^{-1} bandında da C-O-C ve C-O gerilme titreşimleri görülmektedir. Sonuçlar, López ve diğerlerinin yaptıkları çalışmalarla da uyum göstermektedir (López ve diğ., 2013).

Şekil 4.4’de Kitosan 2827 cm^{-1} ’de -OH gerilmesine ait zayıf bir bant ve 1590 cm^{-1} ’de N-H gerilme titreşimlerine ait absorpsiyon bandı göstermiştir. Kitosan-Aljinat örneklerde, -OH ve -NH bağları nedeni ile teorik olarak, 3420 cm^{-1} ’de geniş bir pik oluşumu beklenir (Huang ve diğ., 2014). Şekil 4.6’da a ve b grafiklerinde 3295 cm^{-1} ’de geniş bir pik olarak görülmektedir. $1008-1014\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen pik ikinci hidroksil grubuna aittir.

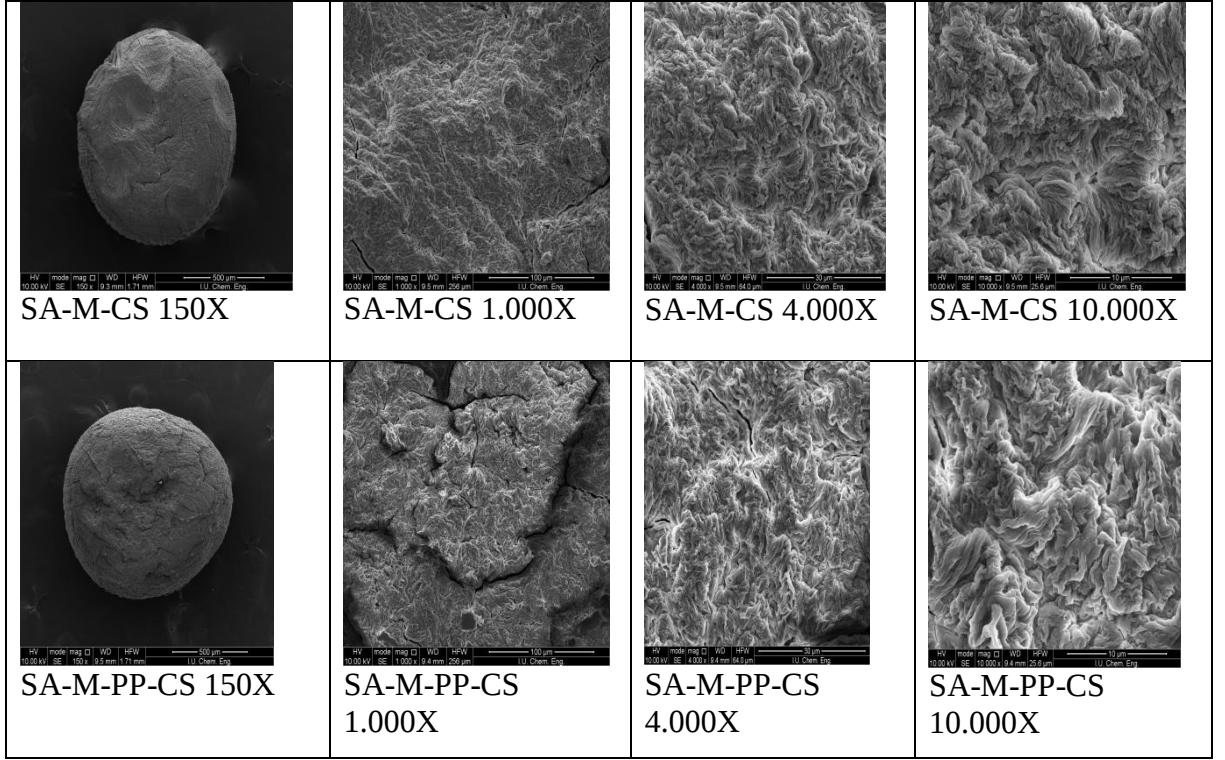
4.2. HAZIRLANAN ÖRNEKLERİN SEM ANALİZLERİ

Hazırlanan mikrokürelerin morfolojik yapılarını incelemek için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. SA-M / SA-M-PP /SA-M-CS / SA-M-PP-CS örneklerin yüzeyleri, sırasıyla 150-1.000-4.000-10.000 büyütme oranlarında incelenmiştir. Şekil 4.7’de, SA-M örneklerin ve 0,125 g PP içeren ilaçlı SA-M-PP örneklerin SEM görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4.7 : Kitosan kaplanmamış SA-M ve SA-M-PP örneklerin farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri.

Aljinat, manyetit polimerlerden oluşturulan (SA-M) ferrojelin ilaç yüklenmeden önce ve sonraki SEM mikrograftları Şekil 4.7’de sırasıyla görülmektedir. Her iki durumda da hidrojel yapıları gözenekli ve pürüzsüz görünümündedir. İlaç yüklemesi sonucunda mikroküre yüzeyinde bazı çatlamlar ve lif şeklinde ayrılmalar görülmektedir.

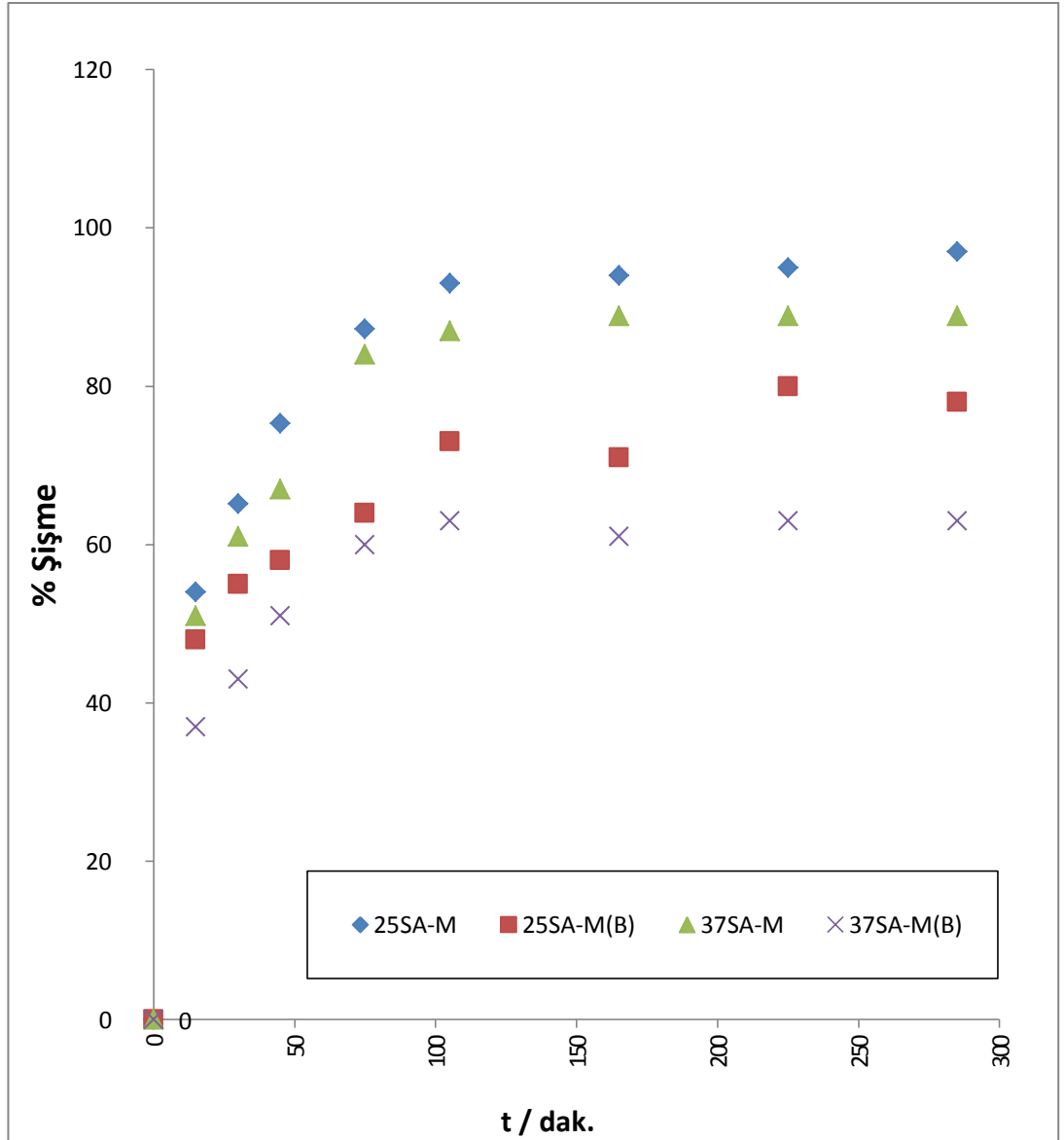


Şekil 4.8 : Kitosan kaplanmış SA-M ve SA-M-PP örneklerin farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri.

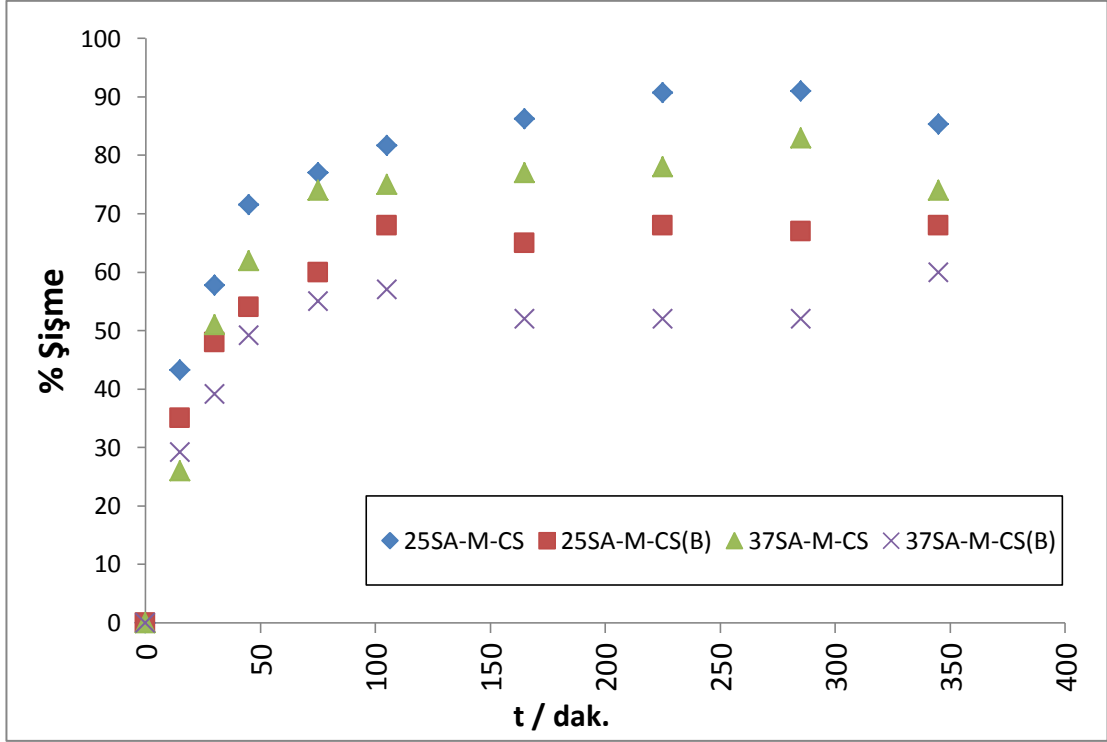
Şekil 4.8 'de mikrokürelerin yüzeyinin kitosan kaplanması sonucunda elde edilen SA-M-CS ve SA-M-PP-CS mikrokürelerin farklı büyütme oranları SEM mikrografları görülmektedir. Her iki durumda da mikrokürelerin yüzeyleri düz ve pürüzsüz olarak görülmektedir. Büyütme oranı arttıkça yüzeydeki kıvrımlar ortaya çıkmaktadır. Ancak yüzey homojen görünümündedir.

4.3. MİKROKÜRELERİN ŞİŞME DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

Farklı bileşenlerde hazırlanan mikrokürelerin, pantoprazol yüklenmiş sodyum aljinat-manyetit küreler (SA-M-PP) ile, bu kürelerin kitosan kaplanması ile elde edilen örneklerin (SA-M-PP-CS), 25°C ve 37°C'deki sıcaklıklarda, destile suda, pH=2,2 ve 7,4 tampon çözeltilerde şişme çalışmaları yapılmıştır ve yüzde şişme değerleri eşitlik 3.1 ile hesaplanmıştır.

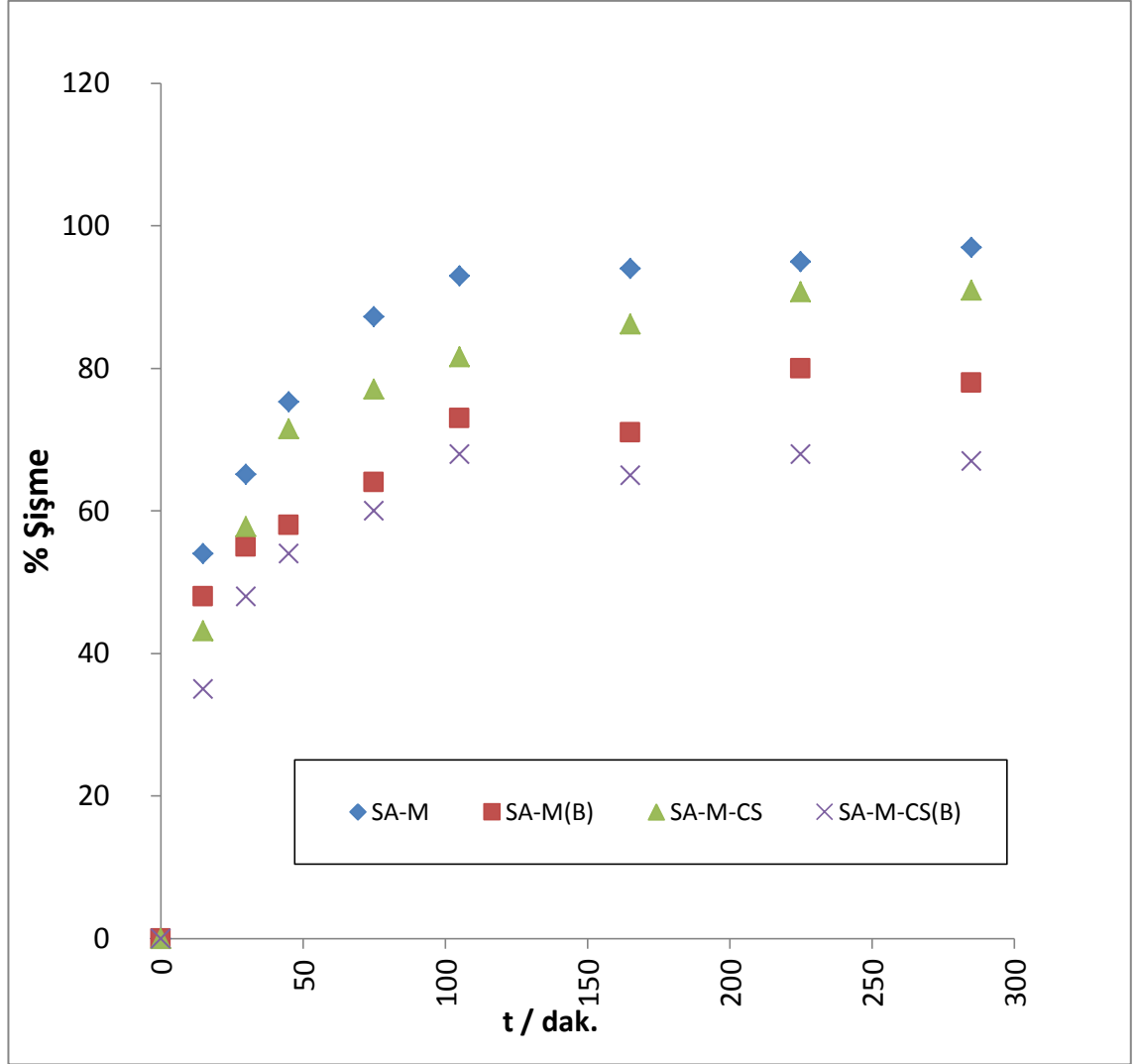


Şekil 4.9 : Distile suda, 25°C ve 37°C 'de, SA-M örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.



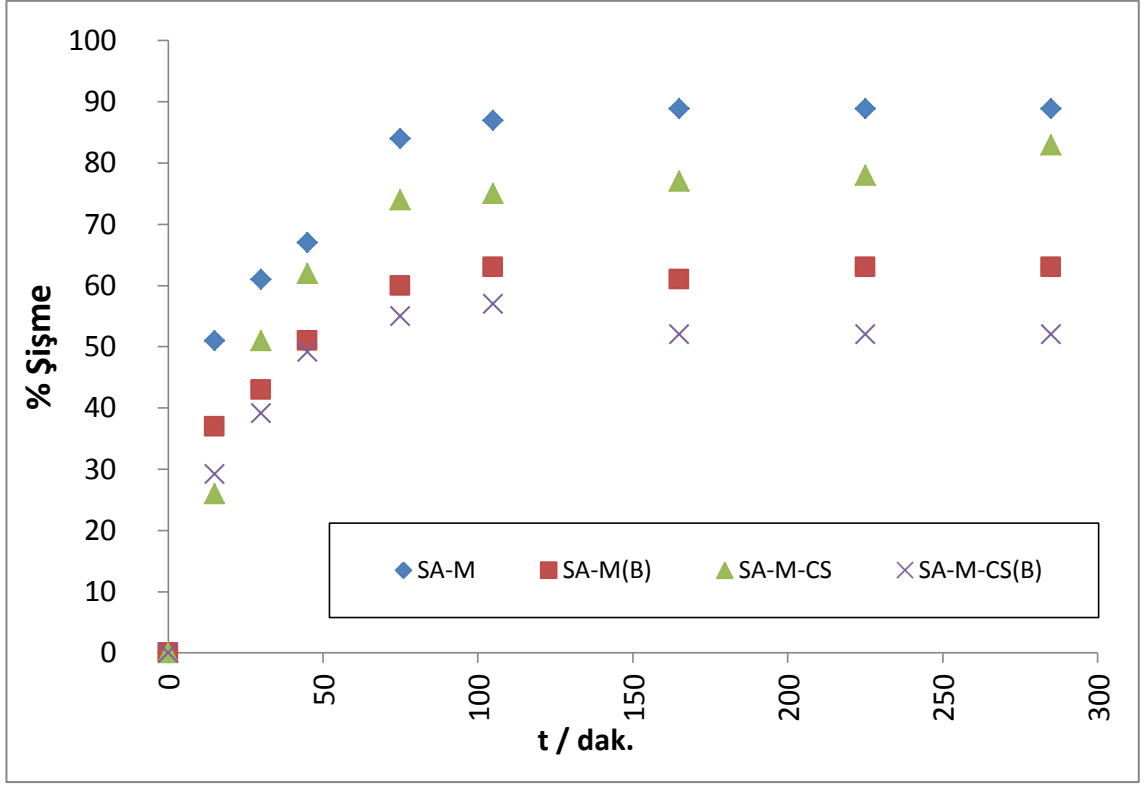
Şekil 4.10 : Distile suda, 25°C ve 37°C 'de, SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.

Şekil 4.9 ve şekil 4.10'da, 25°C ve 37°C'de SA-M ve SA-M-CS mikrokürelerin distile sudaki sırası ile manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan etkisindeki % şişme grafikleri görülmektedir. Şekil 4.9'da manyetik alan uygulanmadan yapılan denemelerde, en yüksek şişme değerlerinin 25°C'de gerçekleştiği görülmektedir. Sıcaklık artışı ve manyetik alan uygulanması ile % şişme değerlerinde azalma görülmüştür. Yaklaşık 24 mT manyetik alan uygulanarak distile su ortamında aynı örneklerin çeşitli zaman periyotlarında tartımları alınmıştır. Her iki durumda da en düşük şişme oranları 37 °C'de ve manyetik alan uygulandığı örneklerde görülmüştür.

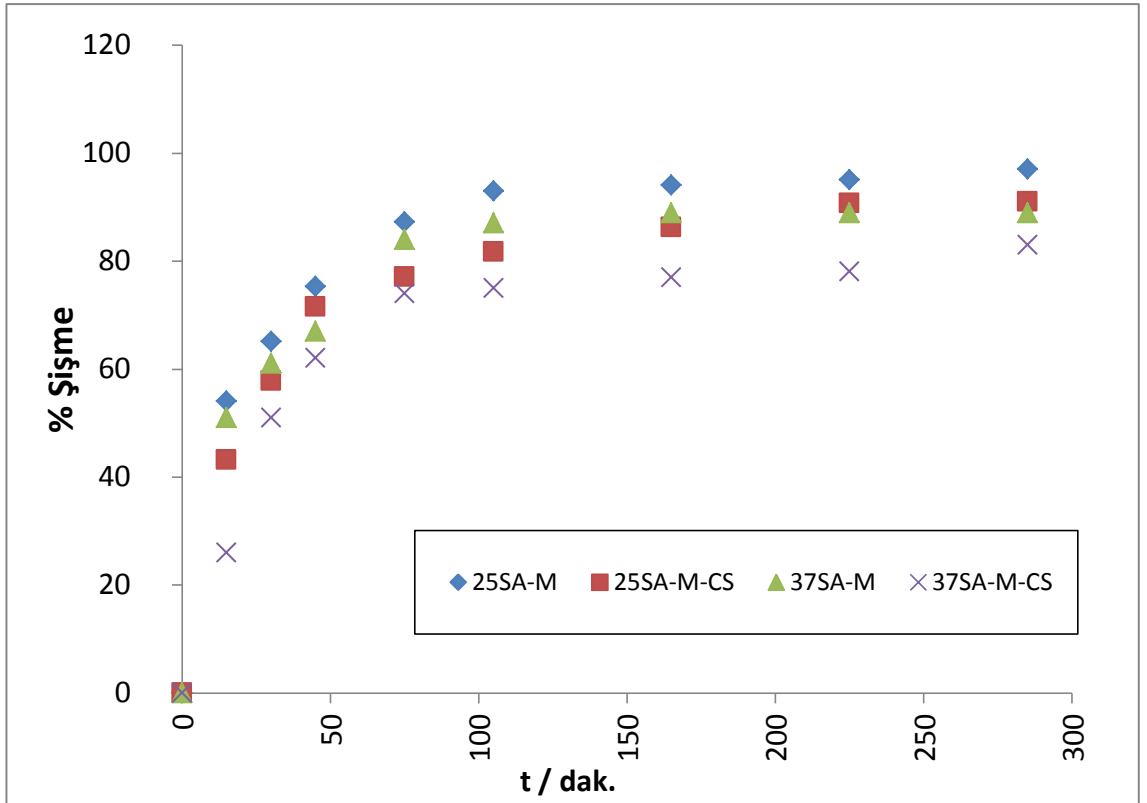


Şekil 4.11 : Distile suda, 25°C 'de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.

Şekil 4.11'de distile suda 25°C'de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan uygulanarak elde edilen % şişme değerleri görülmektedir. Kitosan kaplanmış örneklerin kitosan kaplı olmayan örneklere göre daha az şişme davranışı gösterdiği gözlenmiştir. Manyetik alan varlığında yapılan deneylerde ise daha düşük şişme değerleri elde edilmiştir.



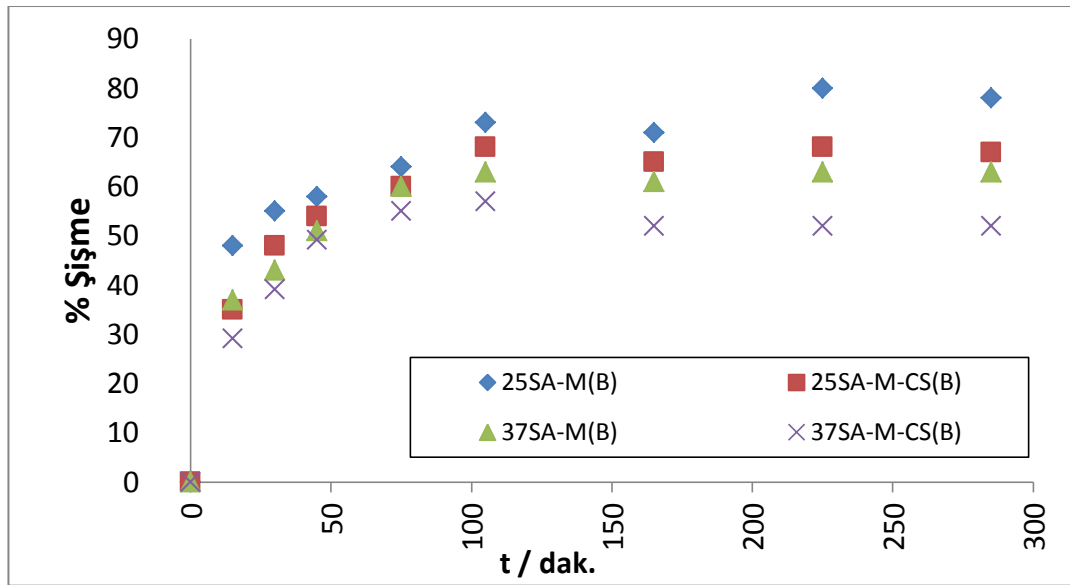
Şekil 4.12 : Distile suda, 37°C 'de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.



Şekil 4.13 : Distile suda, 25°C ve 37°C 'de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin % şişme grafiği.

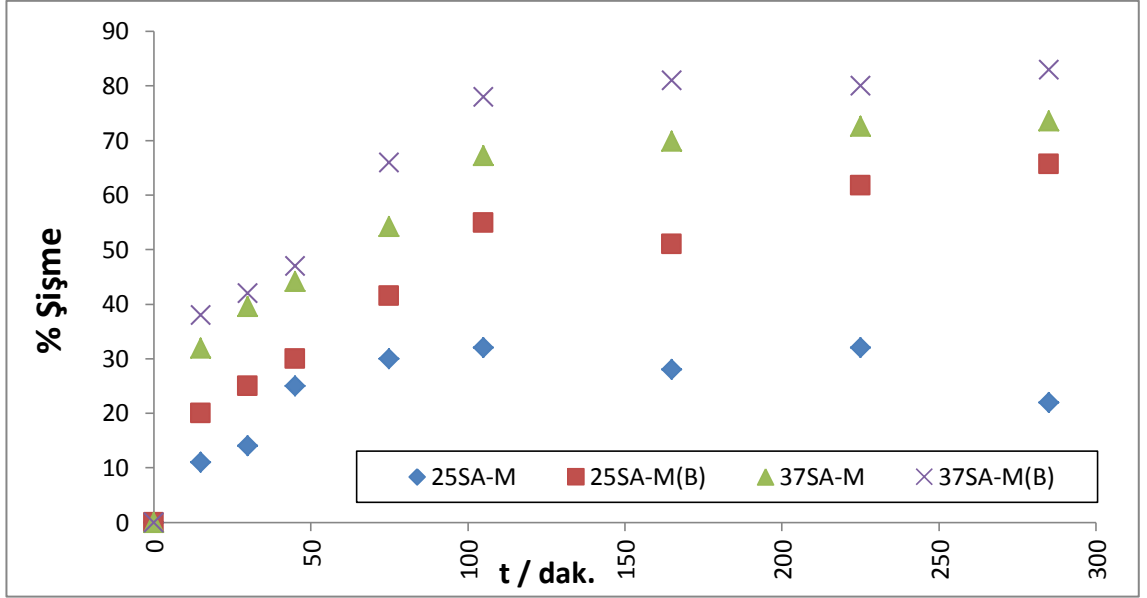
Şekil 4.12’de distile suda 37°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan uygulanarak elde edilen % şişme değerlerine göre; kitosan kaplanmış örneklerin, aynı koşullarda kitosan kaplı olmayan örneklere göre daha az şişme davranışı gösterdiği gözlenmiştir. Manyetik alan varlığında yapılan çalışmalarda her iki grup örnekte daha düşük şişme değerleri elde edilmiştir.

Şekil 4.13’de distile suda 25°C ve 37°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan elde edilen % şişme değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, kitosan kaplanmış örneklerin kitosan kaplı olmayan örneklere göre, aynı koşullarda daha az şişme davranışı gösterdiği gözlenmiştir. 37°C’deki % şişme değerlerinin, 25°C’deki değerlere göre daha az olduğu görülmektedir.

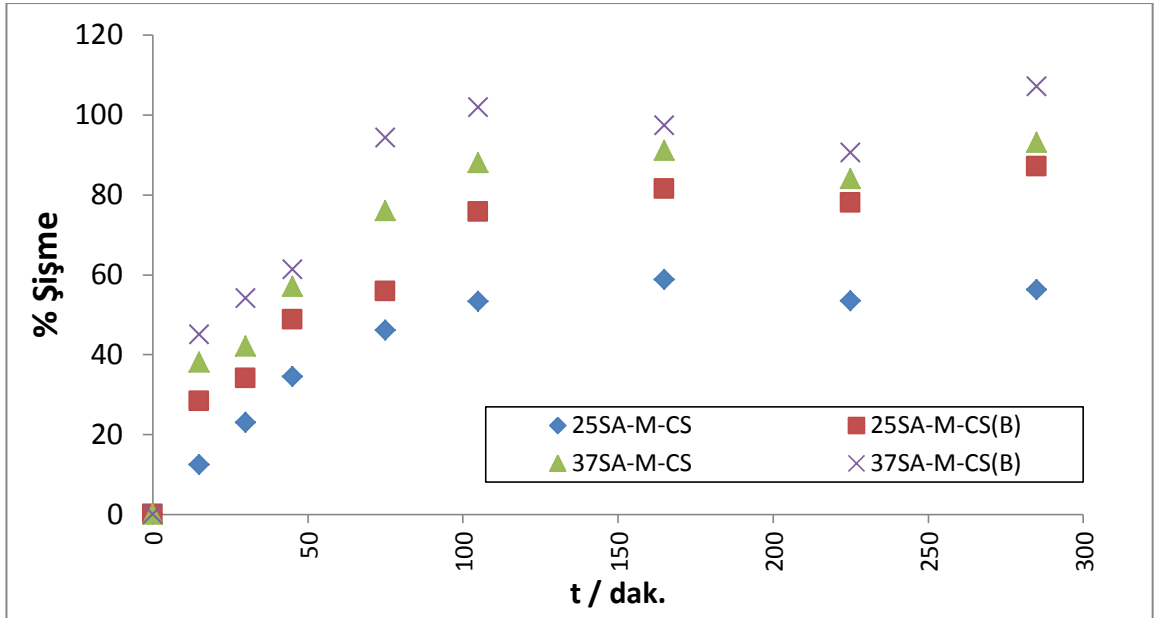


Şekil 4.14 : Distile suda, 25°C ve 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.

Şekil 4.14’de distile suda, 25°C ve 37°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan etkisi altındaki % şişme değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, kitosan kaplanmamış örneklerin daha fazla şişme davranışı gösterdiği gözlenmiştir. 25°C’deki % şişme değerlerinin, 37°C’deki değerlere göre daha fazla olduğu görülmektedir.



Şekil 4.15 : pH = 2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C 'de, SA-M örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.

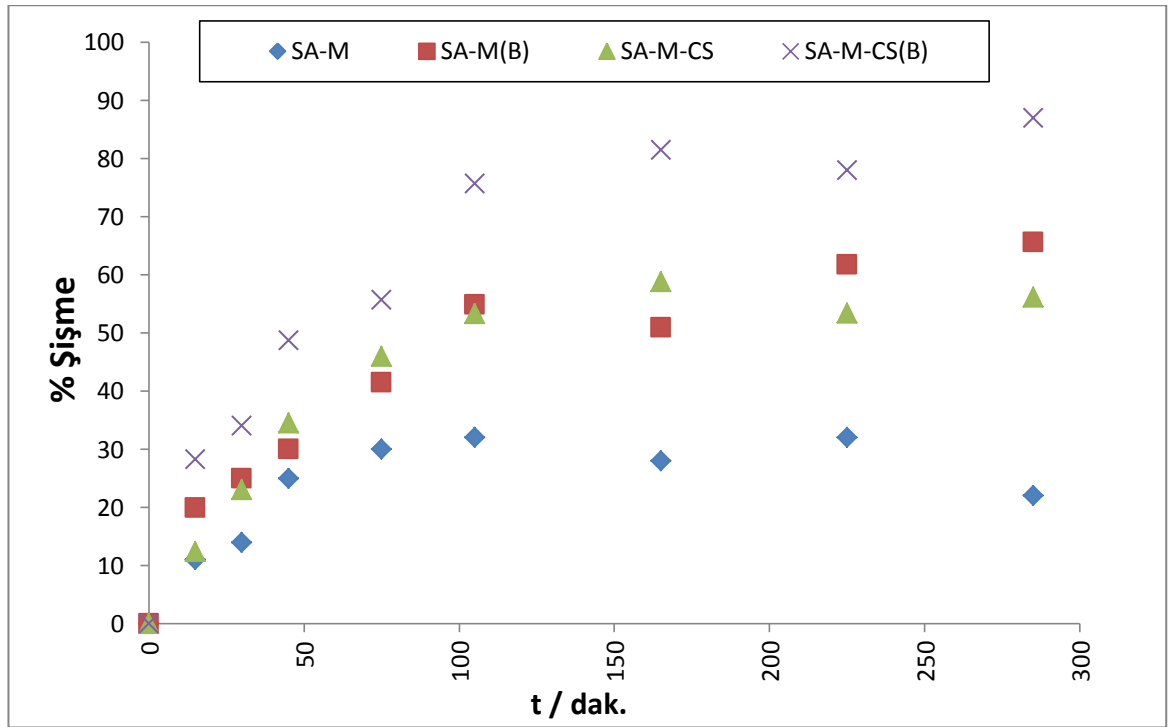


Şekil 4.16 : pH = 2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C 'de, SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.

Şekil 4.15'de, 25°C ve 37°C'de, pH=2,2 tampon çözeltisindeki manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) SA-M örneklerin % şişme grafikleri verilmiştir. Manyetik alan etkisinde yapılan denemelerde, en yüksek şişme değerlerinin 37°C'de gerçekleştiği görülmektedir. Sıcaklık artışı ve manyetik alan uygulanması ile % şişme değerlerinde artış görülmüştür. Manyetometre ile 24 mT manyetik alan

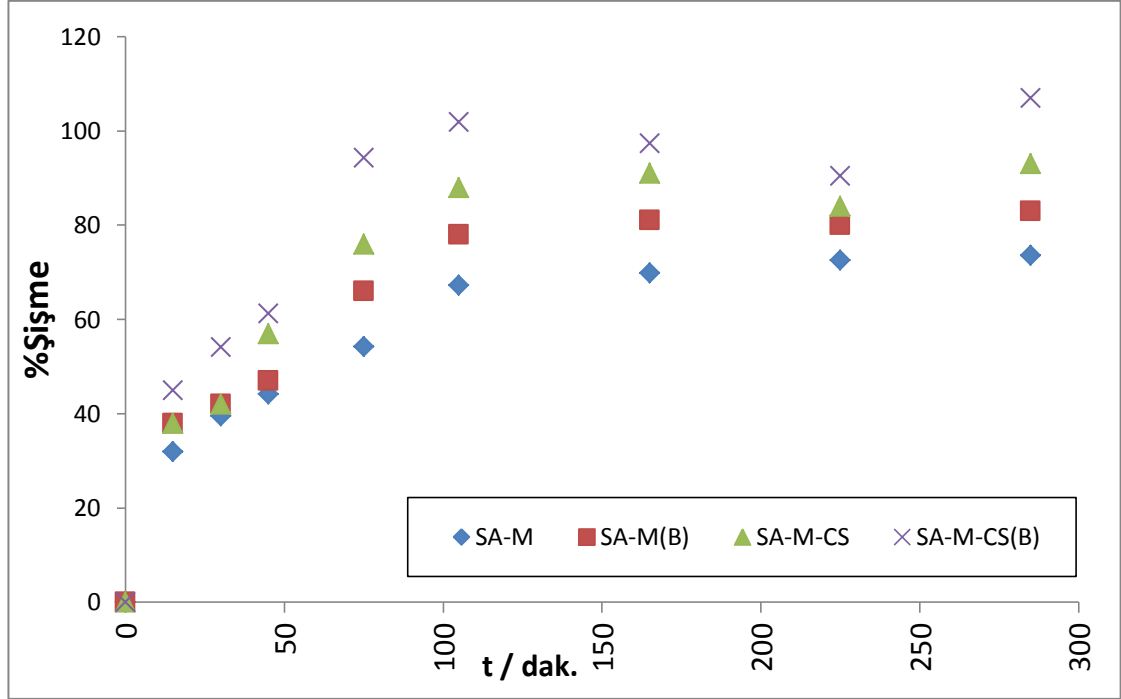
uygulanarak 37°C’de % şişme değerlerinde maksimum şişme değerleri elde edilmiştir. En düşük şişme oranları 25 °C’de ve manyetik alan uygulanmayan örneklerde görülmüştür.

Şekil 4.16’da pH=2,2 tampon çözeltide, 25°C ve 37°C’de SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisindeki % şişme grafikleri görülmektedir. Elde edilen % şişme değerlerine göre; örneklerin 37°C’deki % şişme değerlerinin, 25°C’deki değerlere göre daha fazla olduğu görülmektedir. pH=2,2 tampon çözeltide SA-M-CS örneklerin şişme miktarlarına sıcaklık artışının olumlu yönde etki ettiği görülmektedir.

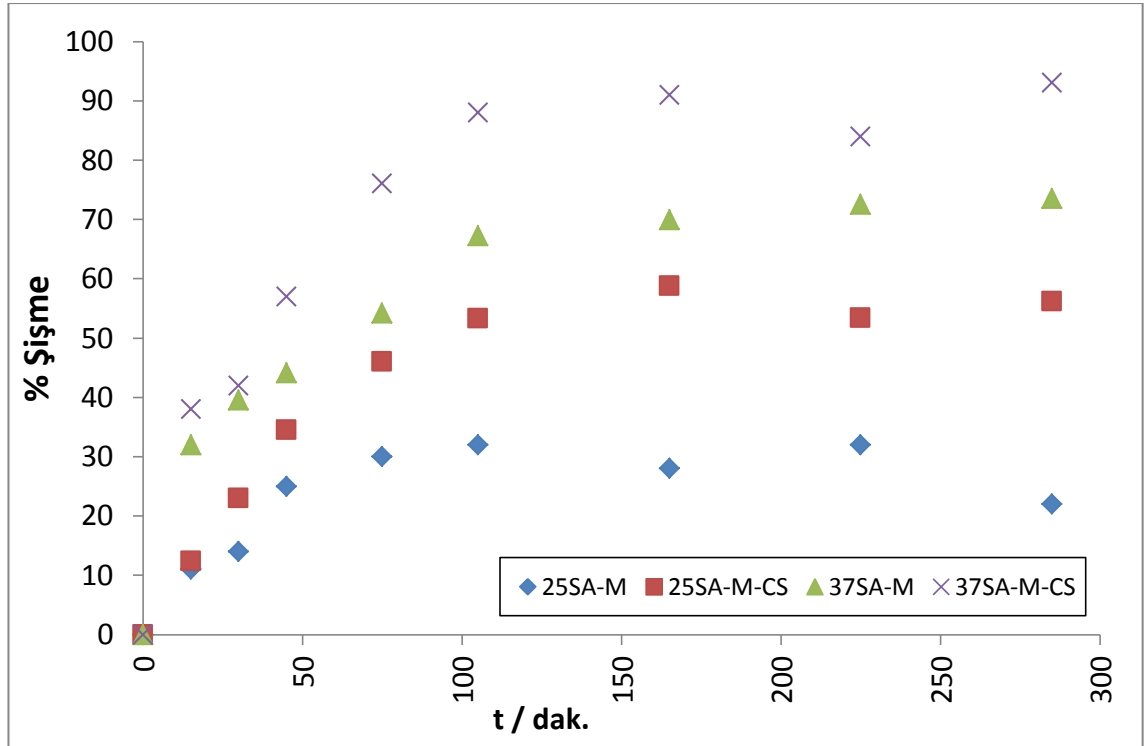


Şekil 4.17 : pH=2.2 tampon çözeltisinde, 25°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\vec{B}$) % şişme grafiği.

Şekil 4.17’de pH=2,2 tampon çözeltide, 25°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan uygulanarak elde edilen % şişme değerleri kıyaslanmıştır. Kitosan kaplanmamış örneklerin kitosan kaplı olan örneklerle göre aynı koşullarda daha az şişme davranışı gösterdiği bulunmuştur. Manyetik alan varlığında yapılan deneylerde ise daha yüksek şişme değerleri elde edilmiştir.



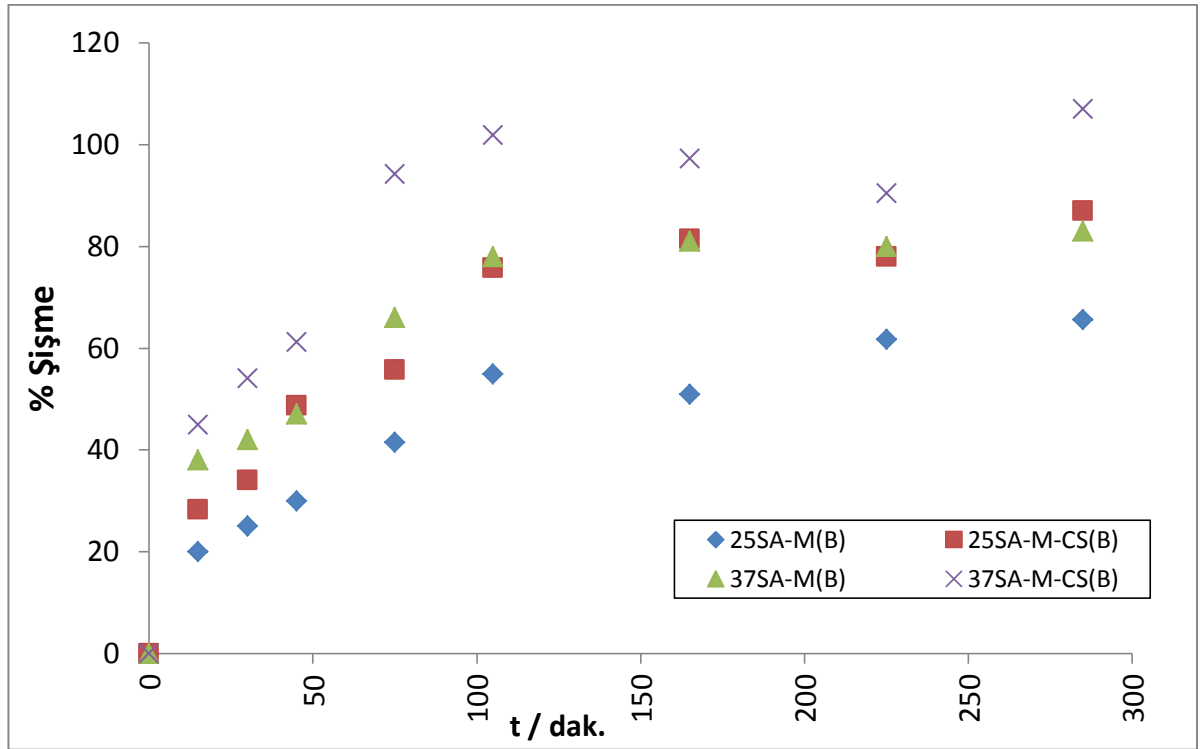
Şekil 4.18 : pH = 2,2 tampon çözeltisinde, 37°C 'de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan etkisinde ($\bar{B}$) % şişme grafığı.



Şekil 4.19 : pH=2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C 'de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin % şişme grafığı.

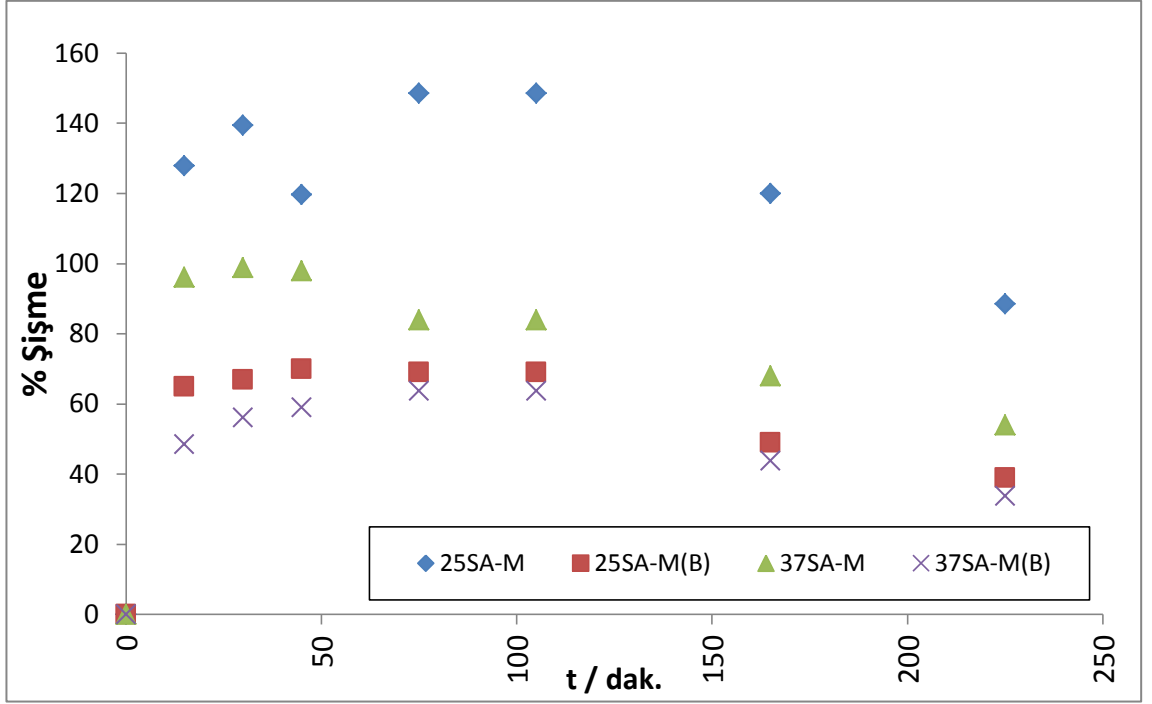
Şekil 4.18’de pH=2,2 tampon çözeltide, 37°C sabit sıcaklıkta SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan uygulanarak elde edilen % şişme değerleri kıyaslanmıştır. Kitosan kaplanmış örneklerin kitosan kaplı olmayan örneklere göre daha fazla şişme davranışı gösterdiği gözlenmiştir. Manyetik alan varlığında yapılan deneylerde ise daha yüksek şişme değerleri elde edilmiştir.

Şekil 4.19’da pH=2,2 tampon çözeltide, 25°C ve 37°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan elde edilen % şişme değerlerine göre; kitosan kaplanmış örneklerin, kitosan kaplı olmayan örneklere göre daha fazla şişme davranışı gösterdiği görülmüştür. 37°C’deki % şişme değerlerinin, 25°C’deki değerlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

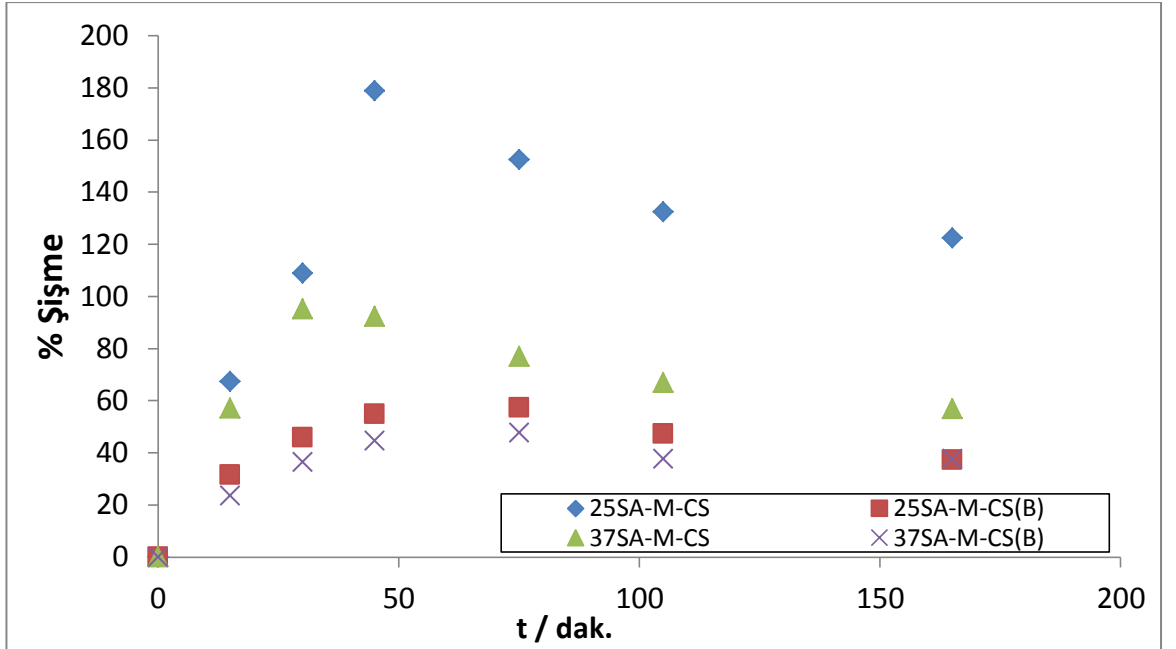


Şekil 4.20 : pH=2,2 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.

Şekil 4.20’de pH=2,2 tampon çözeltide, 25°C ve 37°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan etkisi altında elde edilen % şişme değerleri kıyaslanmıştır. Kitosan kaplanmış örneklerin daha fazla şişme davranışı gösterdiği gözlenmiştir. 25°C’deki % şişme değerlerinin, 37°C’deki değerlere göre daha az olduğu görülmektedir.



Şekil 4.21 : pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C 'de, SA-M örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.

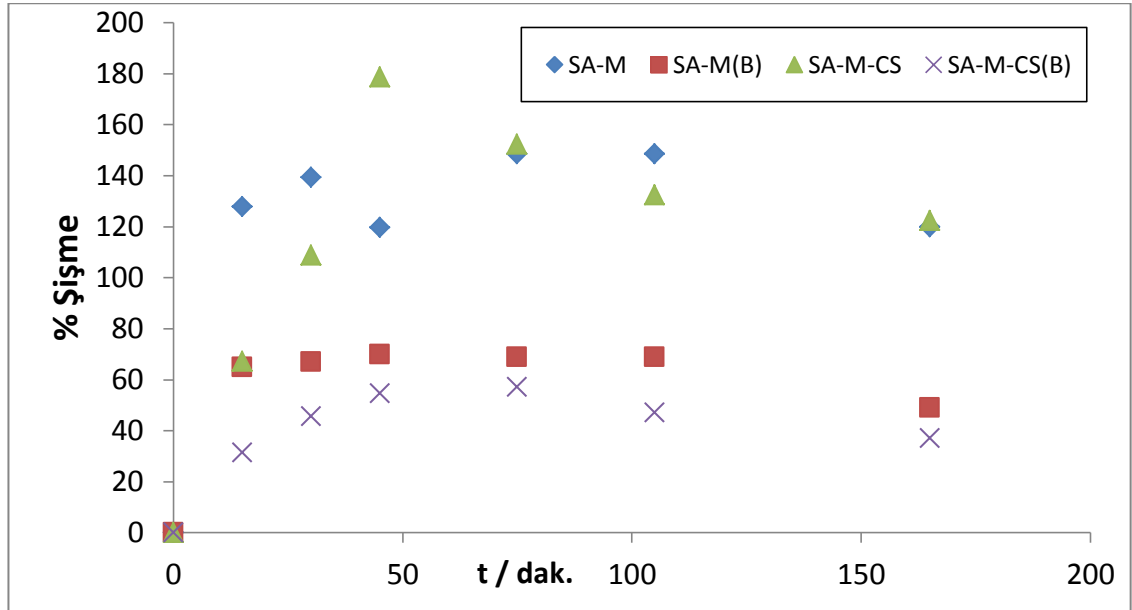


Şekil 4.22 : pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C 'de, SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.

Hazırlanan örneklerin şişme davranışları pH=7,4 tampon çözeltisinde incelenmiştir. Şekil 4.21'de, 25°C ve 37°C'de SA-M mikrokürelerin pH=7,4 tampon çözeltisinde manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisindeki % şişme grafikleri görülmektedir. Şekil 4.22'de, en yüksek şişme değerlerinin 25°C'de ve manyetik alan

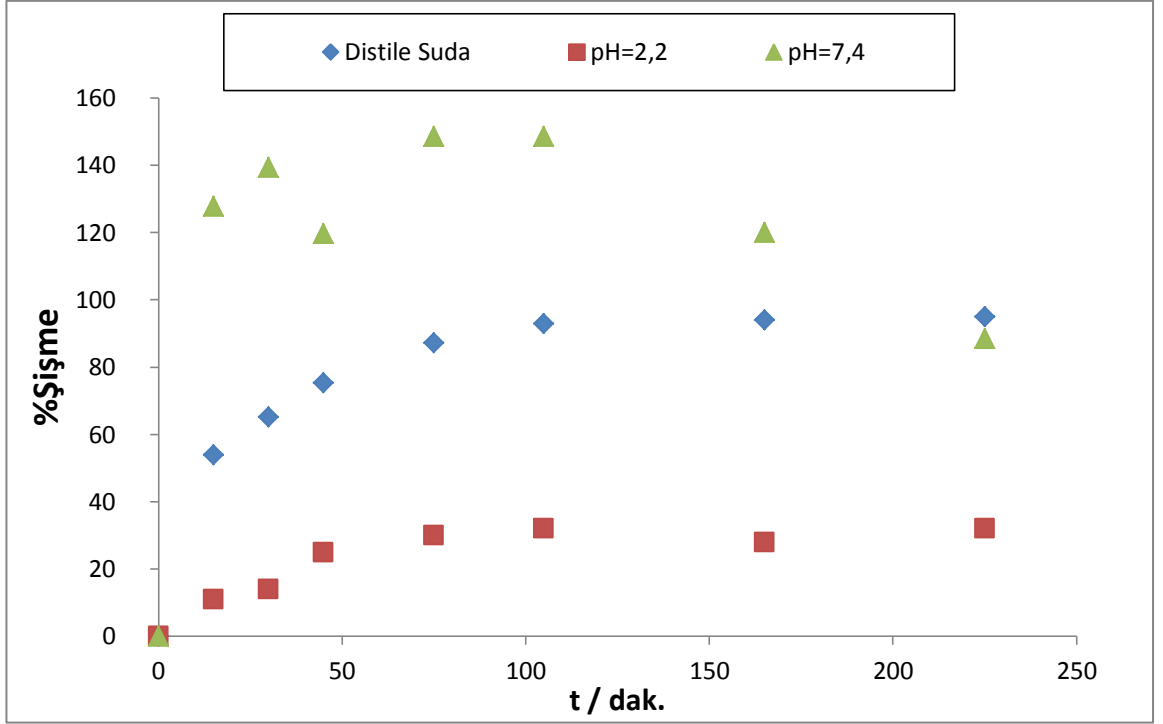
uygulanmadığı ortamdaki örneklerde gerçekleştiği görülmektedir. Sıcaklık artışı ve manyetik alan etkisinin % şişme değerlerinde azalmaya sebep olduğu görülmüştür. En düşük şişme oranları 37 °C’de ve manyetik alan uygulandığı örneklerde görülmüştür.

Şekil 4.22’de pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ve 37°C’de SA-M-CS örneklerin şişme miktarları kıyaslanmıştır. Bu amaçla, manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan etkisindeki % şişme davranışları incelenmiştir. Elde edilen % şişme değerlerine göre; 25°C’de manyetik alan uygulanmayan örneklerin daha çok şiştiği gözlenmiştir. pH=7,4 tampon çözeltisinde SA-M-CS örneklere manyetik alan ($\vec{B}$) uygulanması % şişme değerlerinde azalmaya sebep olmuştur.

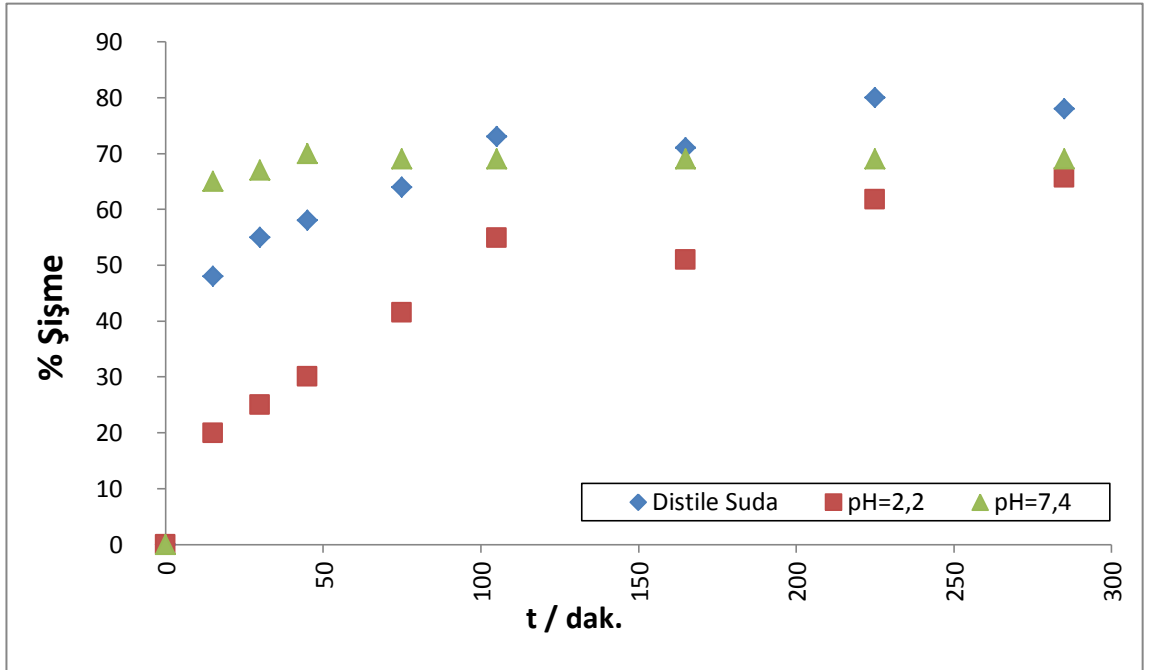


Şekil 4.23 : pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C ‘de SA-M ve SA-M-CS örneklerinin manyetik alan olmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde % şişme grafiği.

Şekil 4.23’de pH=7,4 tampon çözeltisinde, 25°C’de SA-M ve SA-M-CS örneklerin manyetik alan uygulanmadan ve manyetik alan ($\vec{B}$) uygulanarak elde edilen % şişme değerlerine göre; kitosan kaplanmamış örneklerin kitosan kaplı olan örneklere göre daha yüksek şişme gösterdiği gözlenmiştir. Manyetik alan varlığında yapılan deneylerde ise daha düşük şişme değerleri elde edilmiştir.



Şekil 4.24 : 25°C 'de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.



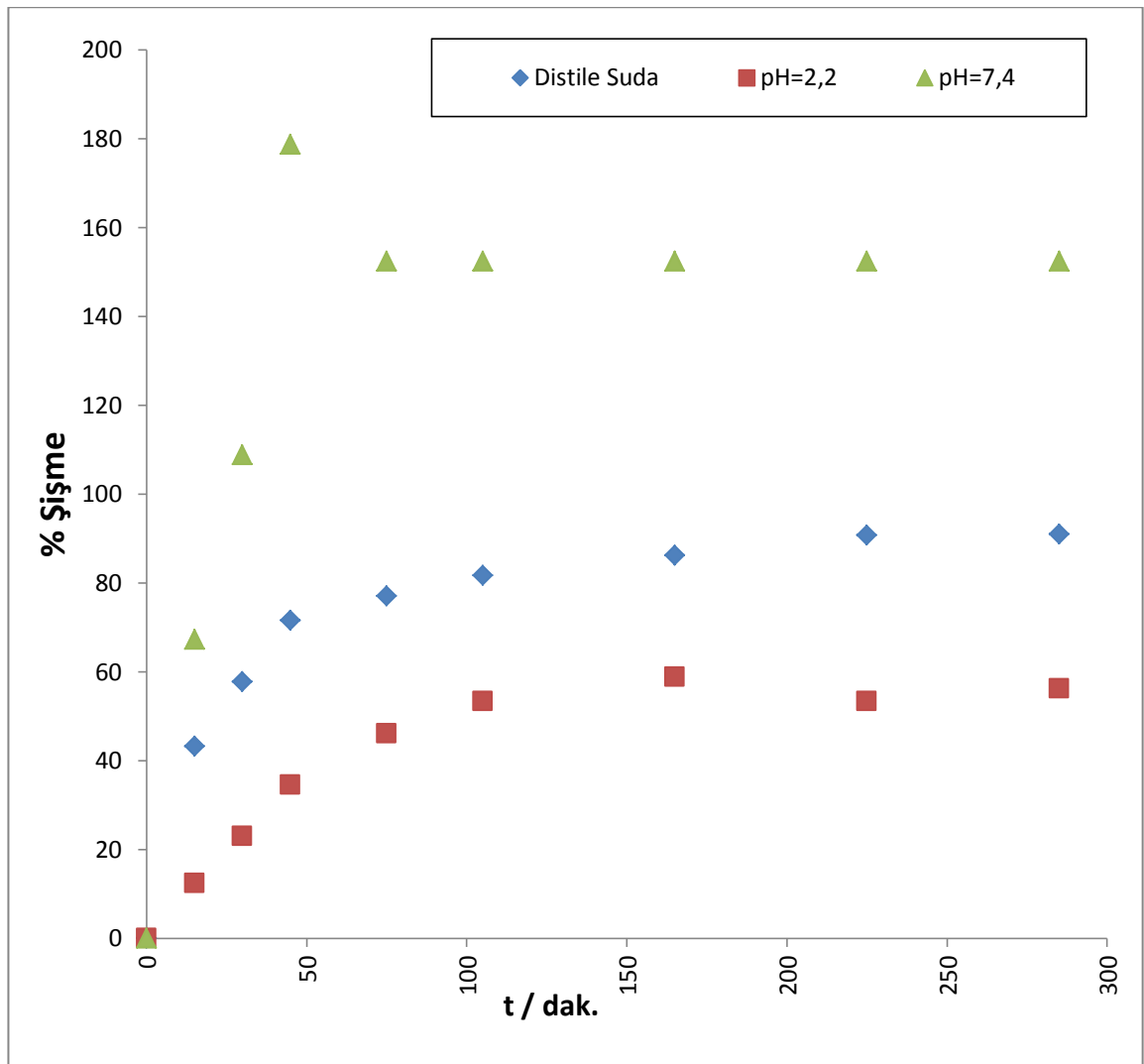
Şekil 4.25 : 25°C 'de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde $\vec{B}$ etkisi altında % şişme grafiği.

Şekil 4.24'de 25°C'de distile suda ve farklı pH değerlerindeki tampon çözeltilerde, SA-M örneklere manyetik alan uygulanmadan elde edilen % şişme değerlerine göre;

pH=7,4 en yüksek şişme gösterdiği gözlenmiştir. En düşük şişme değerleri pH=2,2 tampon çözeltisinde elde edilmiştir.

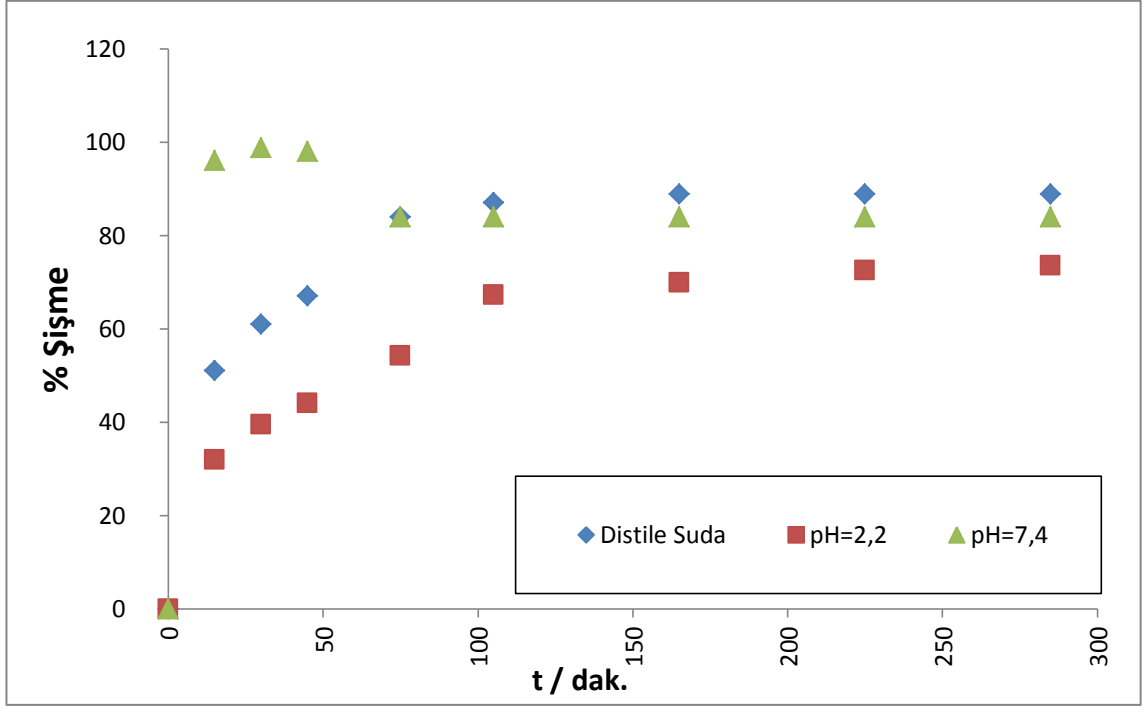
Şekil 4.25’de aynı koşullarda SA-M örneklerine manyetik alan uygulandığı ortamlardaki şişme davranışları değişmemiş fakat % şişme verilerinin sayısal değerlerinde azalmaya sebep olmuştur.

Şekil 4.26’da örneklerin kitosan kaplanması farklı pH değerlerindeki şişme sıralamasını değiştirmemiş fakat % şişme değerlerinde azalma görülmüştür.

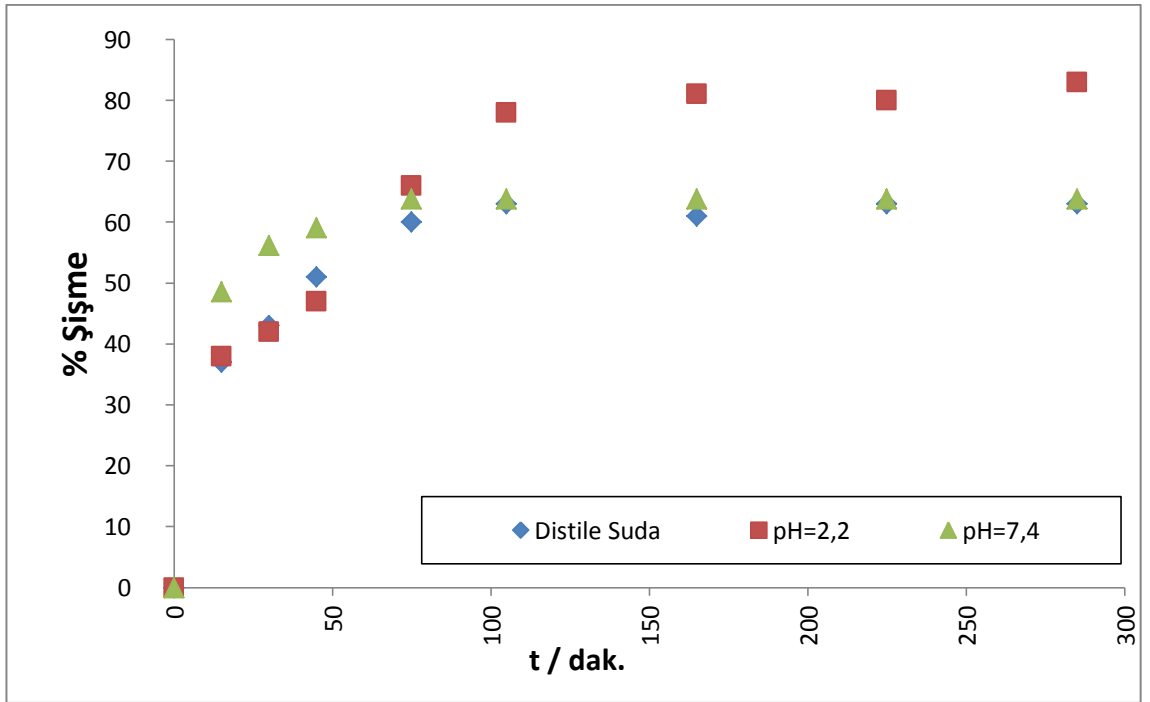


Şekil 4.26 : 25°C ‘de SA-M-CS örneklerinin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.

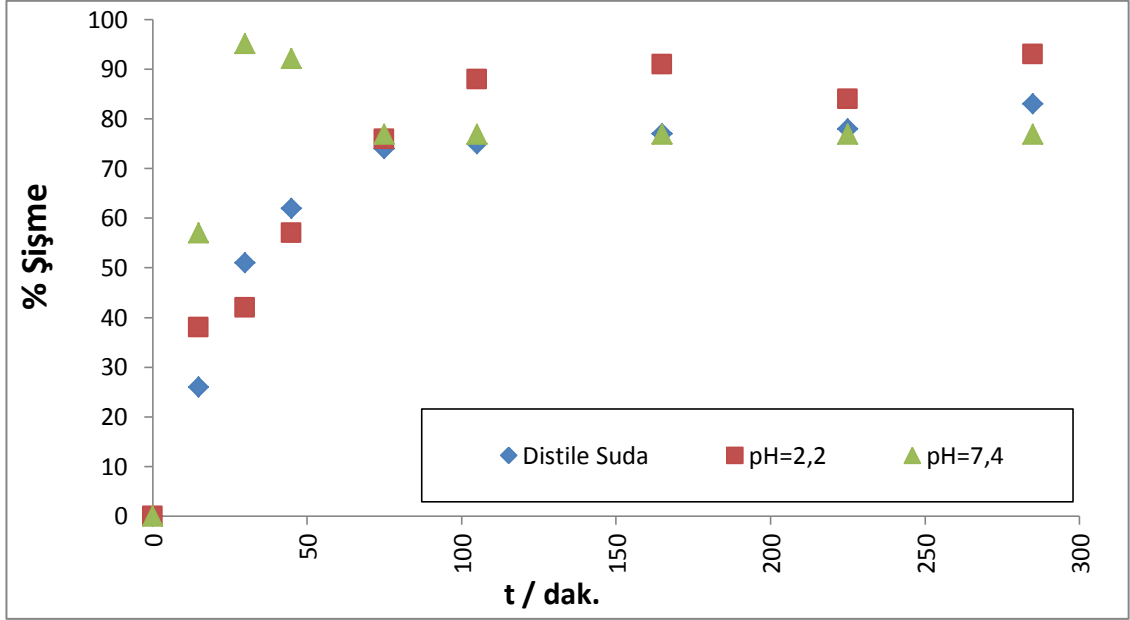
Şekil 4.27-4.30’da, 37°C’de aynı işlemler tekrar edilmiş ve örneklerin şişme davranışlarında 25°C’de elde edilen sonuçlara uygunluk gözlenmiştir.



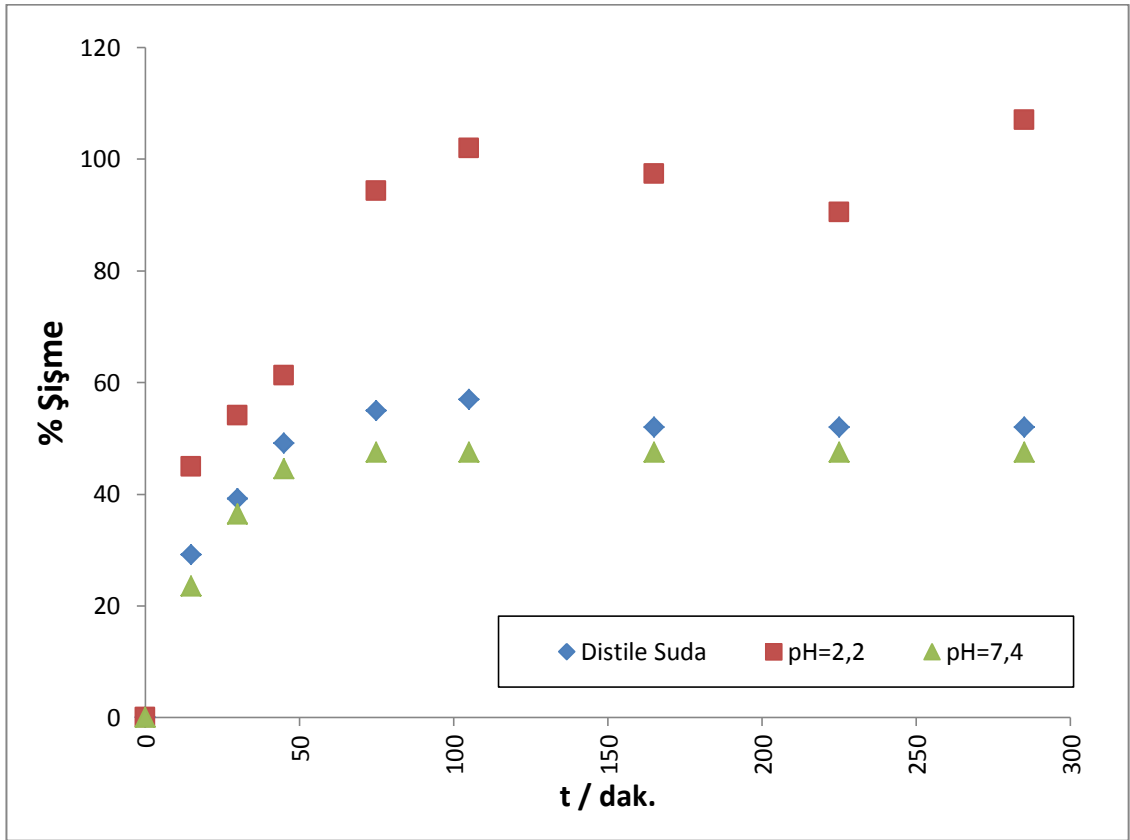
Şekil 4.27 : 37°C 'de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.



Şekil 4.28 : 37°C 'de SA-M örneklerin farklı pH değerlerinde $\vec{B}$ etkisi altında % şişme grafiği.



Şekil 4.29 : 37°C 'de SA-M-CS örneklerin farklı pH değerlerinde % şişme grafiği.

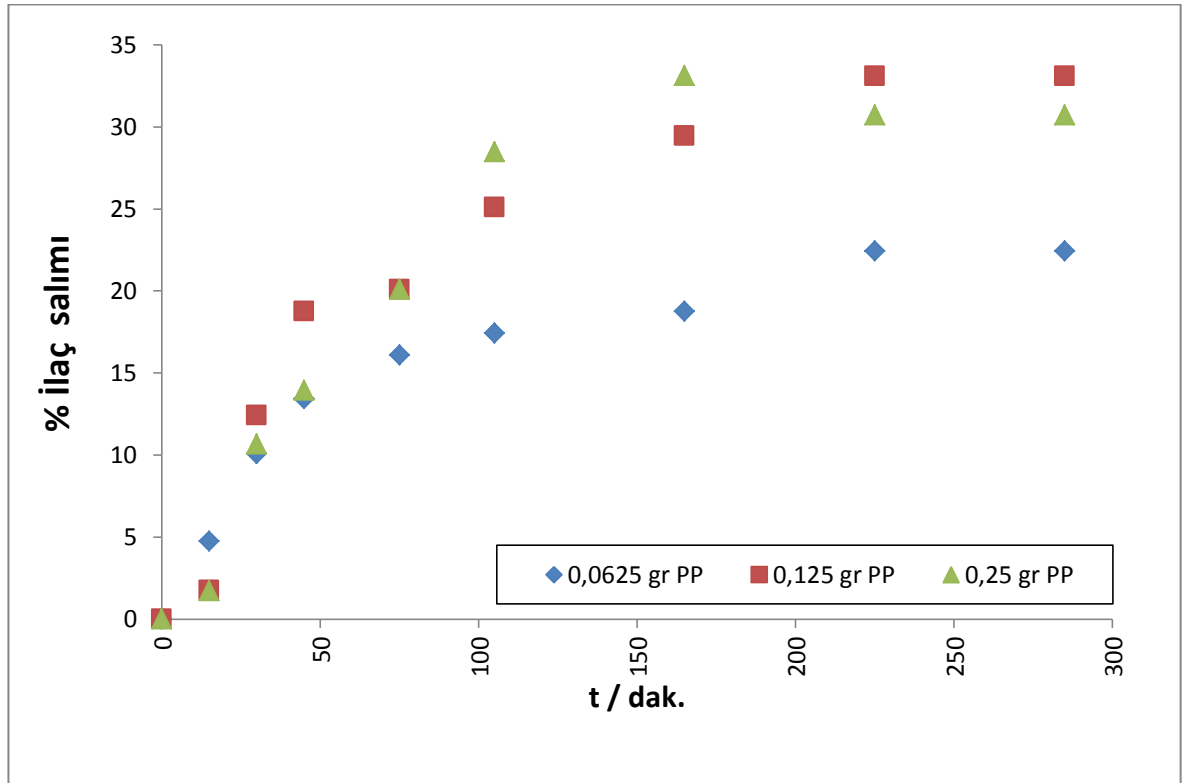


Şekil 4.30 : 37°C 'de SA-M-CS örneklerin farklı pH değerlerinde $\vec{B}$ etkisi altında % şişme grafiği.

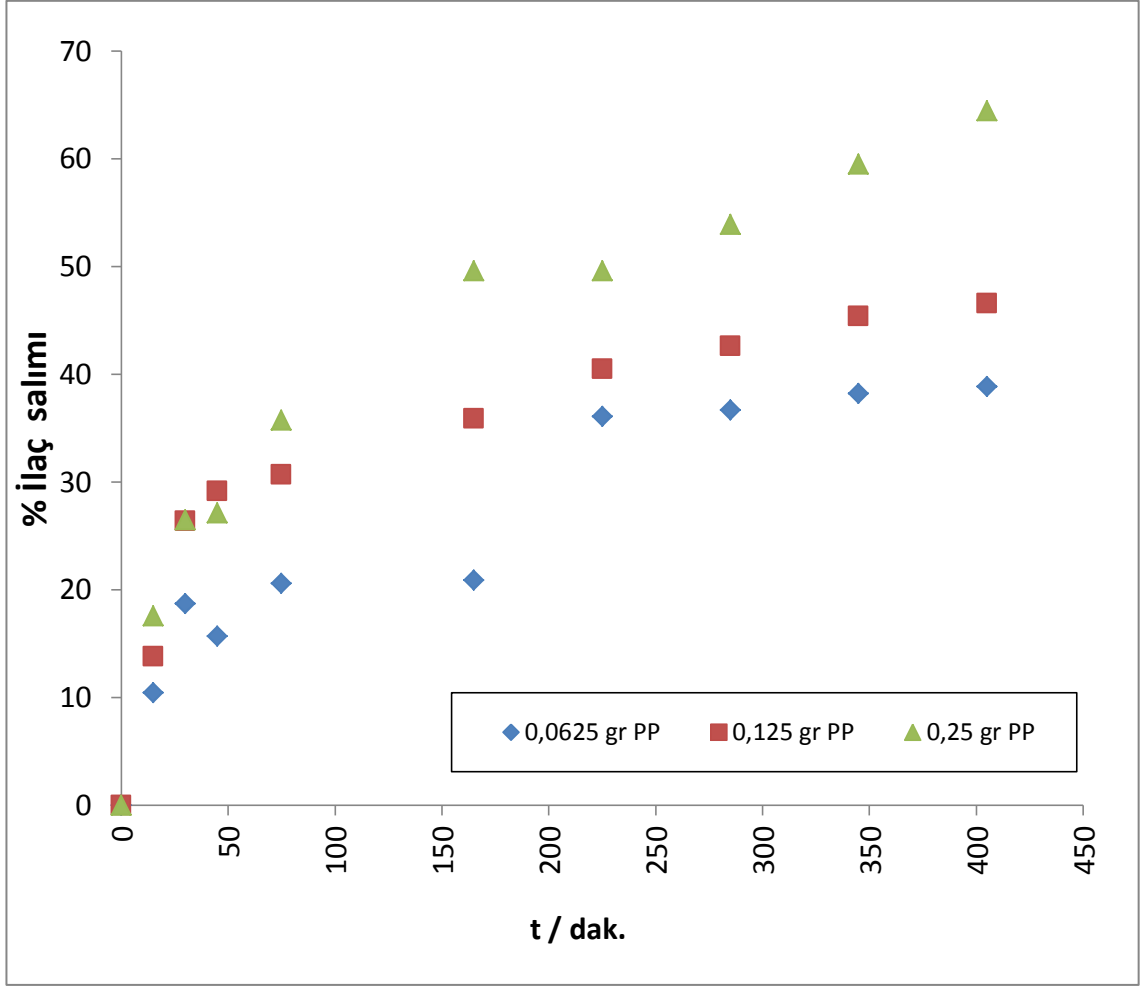
4.4. MİKROKÜRELERDE İLAÇ SALIM ÇALIŞMALARI

Hazırlanan mikrokürelerde ilaç salım çalışmalarını izlemek için önce pantoprazolün maksimum absorbands değerini verdiği dalga boyu tespit edilmiştir. Bu amaçla, 190-900 nm arasında UV-VIS spektrofotometrede tarama yapılmıştır ve $\lambda_{\max}$ = 296 nm olarak belirlenmiştir. Mikrokürelerden salınan ilaç miktarını kantitatif olarak belirlemek üzere pantoprazolün distile suda farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmış ve maksimum dalga boyunda (296 nm) absorbandsları ölçülerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Hazırlanan kalibrasyon eğrisi Şekil 4.1 ve tablo 4.1' de verilmiştir.

İlaç salım deneyleri distile su ve farklı pH'lardaki tampon çözeltilerde, 25 °C ve 37 °C'de yapılmıştır. Aynı işlemler manyetik alan uygulanarak da tekrar edilmiştir. Hazırlanan ilaç yüklü mikrokürelerden belirli miktarlarda alınarak, farklı pH değerindeki tampon çözeltilerde ve distile suda bekletilerek belirli aralıklarda tartımları alınmış ve UV-VIS spektrofotometresi ile 296 nm'de absorbands değerleri ölçülmüştür .



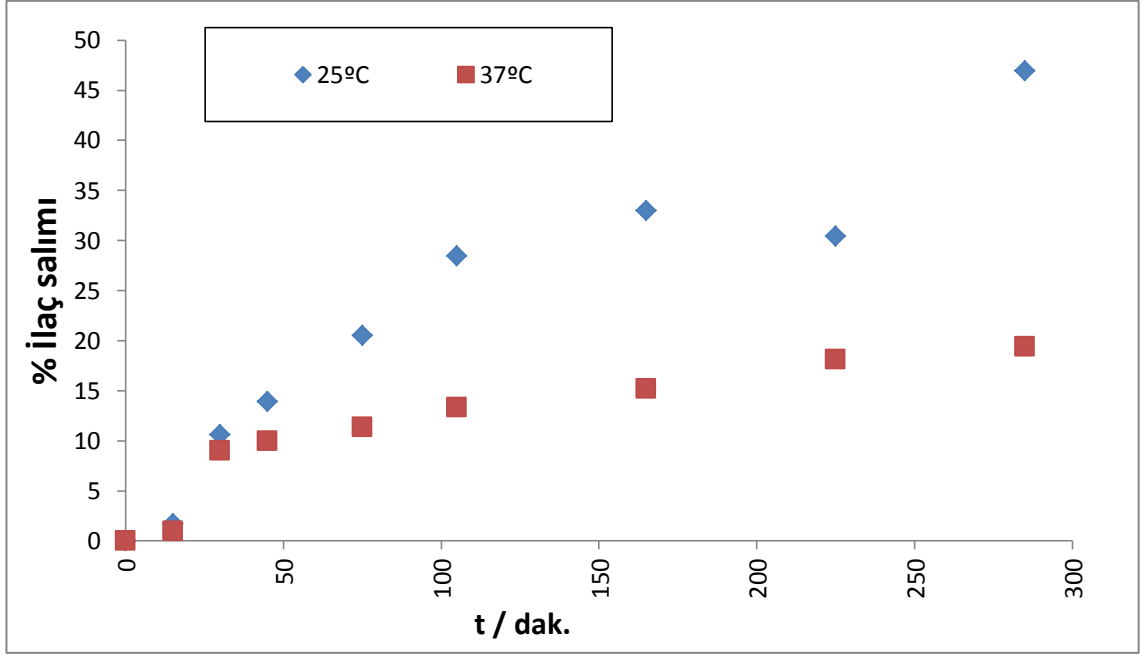
Şekil 4.31 : 25°C 'de farklı miktarlarda PP içeren SA-M-PP örneklerin distile suda % salım grafiği.



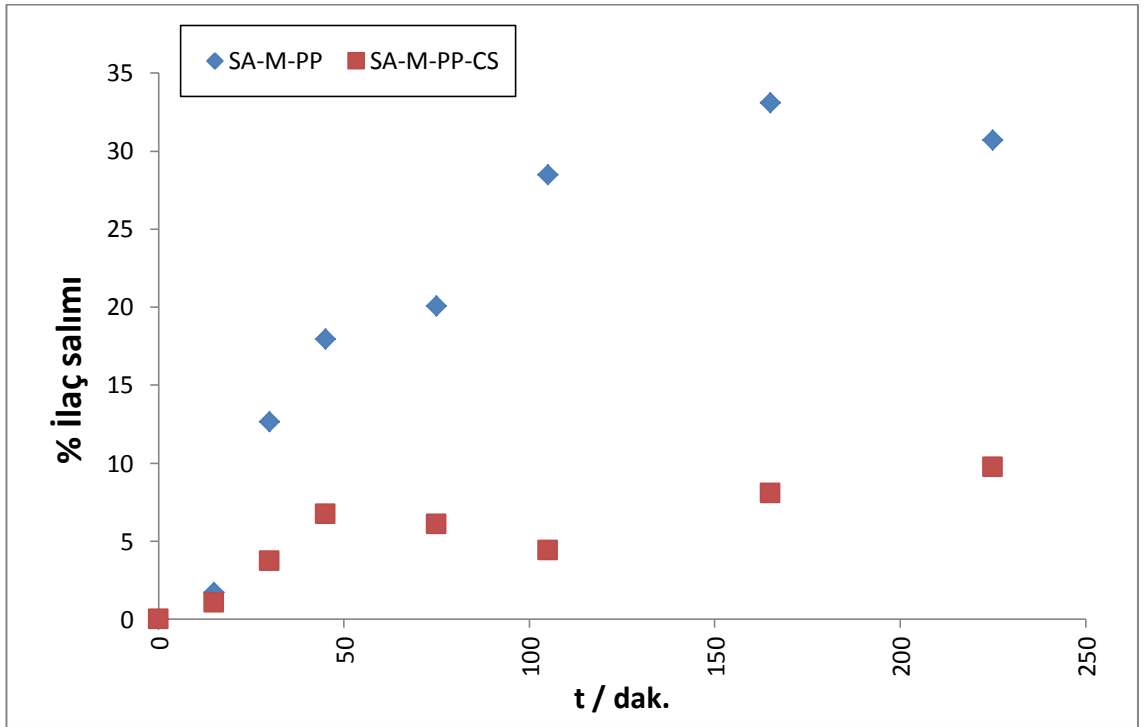
Şekil 4.32 : 25°C 'de farklı miktarlarda PP içeren SA-M-PP örneklerin distile suda % salım grafiği ($\vec{B}$ etkisi altında).

Şekil 4.31'de, 25°C'de farklı miktarlarda PP içeren örneklerin distile suda % ilaç salım değerlerine göre; en düşük salım değerleri 0,0625 g PP içeren örnekde gözlenmiştir. Diğerlerinde ilaç salım yüzdesi yaklaşık 4 saatte % 31-33 değerine ulaşmaktadır.

Şekil 4.32'de, 25°C'de farklı miktarlarda PP içeren SA-M-PP örneklere distile suda manyetik alan uygulanmıştır. Elde edilen % ilaç salım değerlerine göre; en yüksek salım değerleri 0,25 g PP içeren örneklerden elde edilmiştir. Manyetik alan uygulanması ilaç salım yüzdesini artırmıştır. Şekil 4.33'deki grafikte bu etki görülmektedir.



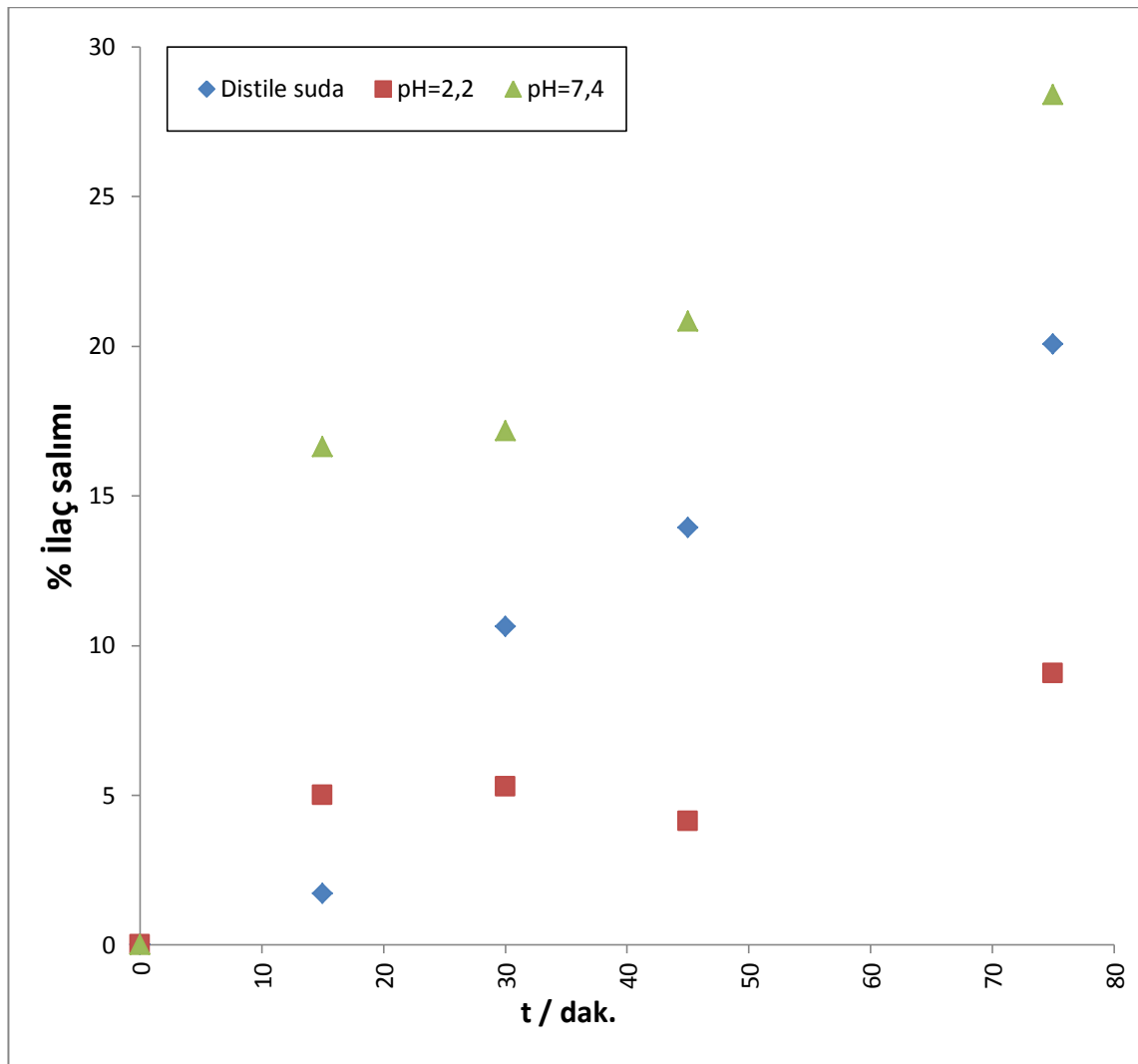
Şekil 4.33 : 0,25 g PP içeren SA-M-PP yapıda maksimum ilaç salımı yapan örnekler arasında distile suda, 25°C ve 37°C 'de ilaç salım yüzdelerinin kıyası.



Şekil 4.34 : 25°C 'de distile suda 0,25 g PP içeren SA-M-PP örnekler ile SA-M-PP-CS örneklerin % ilaç salım değerleri kıyaslanması.

Şekil 4.34’de, maksimum ilaç salım yüzdeleri elde ettiğimiz 0,25 g PP içeren SA-M-PP örnekleri için distile suda, 25°C ve 37°C ‘de yüzde salım değerleri kıyaslanmıştır. Örneklerin 25°C’de daha çok salım yaptığı görülmüştür.

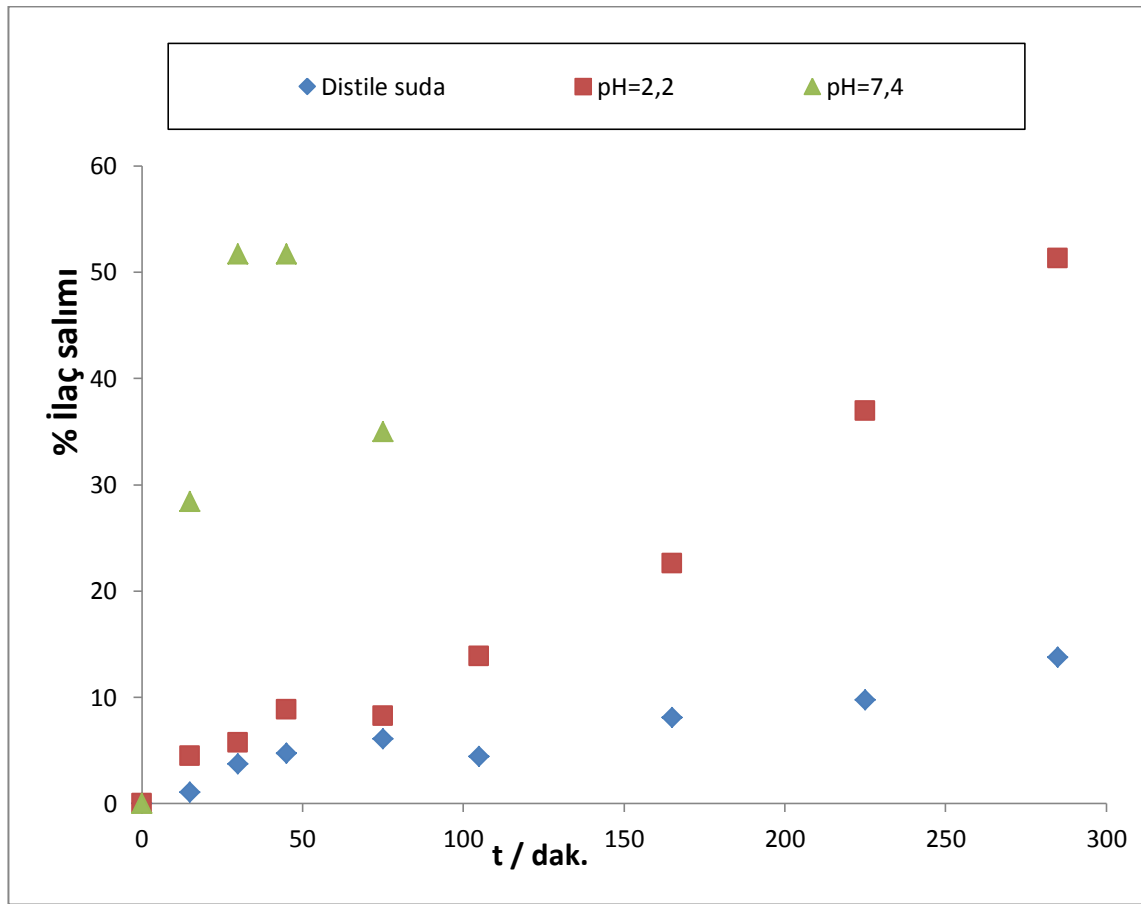
Şekil 4.35’de, 0,25 g PP içeren SA-M-PP ve SA-M-PP-CS örnekler için distile suda yüzde salım değerleri kıyaslanmıştır. Kitosan kaplanmış örneklerin 25°C’de daha az salım yaptığı görülmüştür.



Şekil 4.35 : 25°C ‘de distile suda ve farklı pH değerlerinde 0,25 g PP içeren SA-M-PP örneklerin % ilaç salım yüzdeleri.

Şekil 4.36’da, distile suda ve farklı tampon çözeltilerde ilaç salım değerleri kıyaslandığında en yüksek salım değerleri pH=7,4 tampon çözeltisinde elde edilmiştir. En düşük değerler ise; pH=2,2 tampon çözeltisinde gözlenmiştir.

Şekil 4.37’de SA-M-PP-CS örneklerin pH=7,4 tampon çözeltisinde 25°C’de en yüksek ilaç salım değerlerini verdiği ve kısa süre içerisinde polimerin yapısının bozularak şekil 4.24’deki duruma geldiği ve çözelti içerisinde dağıldığı gözlenmiştir. Kitosan kaplanmış örnekler kaplanmamış örneklerden farklı olarak pH=2,2 tamponunda distile suya göre daha fazla ilaç salım değeri vermektedir.



Şekil 4.36 : 25°C’de 0,25 g PP içeren SA-M-PP-CS örneklerin farklı tampon çözeltiler ve distile sudaki %işşme değerleri.

4.5. İLAÇ SALIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

Etken madde miktarının salım zamanının bir fonksiyonu olarak tanımlandığı ve genel olarak kullanılan kinetik modeller; sıfırıncı derece kinetik, birinci derece kinetik, Korsmeyer-Peppas, Baker-Lonsdale, Hixson-Crowell, Higuchi, Hopfenberg ve Weibull, modelleridir.

Pantoprazol yüklenmiş örneklerin ilaç salım kinetiği çalışmalarında sıfırıncı derece ve Korsmeyer-Peppas kinetik denklemleri deney sonuçlarına uygulanmıştır. Kinetik formüller ve kavramlar aşağıda belirtilmiştir.

Sıfırıncı Dereceden Kinetik

$$w_0 - w_t = K \cdot t \quad (4.1)$$

W_0 : İlacın salım sistemindeki başlangıç miktarı

W_t : t anında ilacın salım sistemindeki miktarı,

K : Orantı sabiti.

4.1 eşitliğinin W_0 değerine bölünmesi sonucunda

$$f_t = K_0 \cdot T \quad (4.2)$$

Yukarıdaki eşitlikler ile $f_t = 1 - (W_t / W_0)$ elde edilir. Bu eşitlik t zamanında salınan ilaç kesrini, K_0 : salım oranı ya da sıfırıncı dereceden salım sabitini ifade eder. Buna göre salınan ilaç kesri ile zaman arasında bir grafik çizilirse doğrusal bir grafik elde edilir.

Fick Difüzyon Kanunu: Bu kanuna göre; bir katının çözeltiye geçme hızı,

$$J = - D (dC / dx) \quad (4.3)$$

J : Akı (birim zamanda, birim yüzeyden dikey olarak geçen çözünmüş madde miktarı).

D : Difüzyon katsayısı.

dC/dx : Belli mesafeler arasındaki konsantrasyon değişimi.

x : Geçiş mesafesi.

Bu kanunda sistemin sadece moleküler hareketi içerdigi, sıcakliğin sabit ve difüzyonun tek yönde olduğu, katı madde etrafındaki doymuş bir sıvı tabakasındaki difüzyonun çözünme hızını yönettiği varsayılmaktadır (Robinson, 1978).

Korsmeyer-Peppas Modeli: Polimerik yapılardan etken maddelerin kontrollü salım mekanizmalarını inceleyen modellerin büyük bir bölümü, Fick difüzyon eşitliğinin çözümlerine dayanmaktadır. Fakat değişik geometrik şekillere sahip polimerik sistemlerden kontrollü salım verilerini basitleştirmek amacıyla ilk olarak Korsmeyer ve ark. (1983) tarafından bir eşitlik önerilmiştir.

$$M_t / M_{\infty} = k t^n \quad (4.4)$$

4.4 eşitliğinin her iki tarafının logaritması alınırsa;

$$\log (M_t / M_{\infty}) = \log k + n \cdot \log t \quad (4.5)$$

M_t : t zamanında salınan etken madde miktarı.

M_{∞} : Sonsuz zamanda salınacak etken madde miktarı.

M_t / M_{∞} : t zamanında salınan etken madde

k : Salım yapan sistemin yapısal ve geometrik özelliklerini birleştiren sabit.

n : Salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit.

Bu eşitlik salım mekanizmasına bakılmaksızın tabaka, silindir ve küre gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etken madde salımını tanımlamaktadır. Eşitlik 4.5 şişen ya da şişmeyen sistemlerde, etken madde salımının % 60' lık ($M_t/M_{\infty} \leq 60$) ilk bölümü için geçerlidir. Şişen ve şişmeyen polimerik kontrollü salım yapan sistemlerde “n” değerlerinin ne olduğu saptanmış ve bu değerlere karşılık gelen salım mekanizmaları Peppas (1985) tarafından belirlenmiştir.

Yukarıdaki formüllerin uygulanması ile elde edilen kinetik değerler Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2 : 37°C’de, pH=2,2 ve pH=7,4 ortamlarında 0,0625 g pantoprazol içeren mikrokürelerin ilaç salımı için yapılan kinetik hesaplamalar sonucu elde edilen veriler.

Hidrojel	Salım ortam pH’ı	Sıfıncı Derece		Korsmeyer-Peppas		
		R ²	K _o mg/saat	R ²	n	k
SA-M- PP	2,1	0,912	28,27	0,799	0,401	0,112
	7,4	0,862	24,73	0,621	0,738	0,027
SA-M- PP-CS	2,1	0,964	25,96	0,755	1,003	0,009
	7,4	0,873	22,61	0,972	2,254	0,00001

Tablo 4.3 : 37°C’de, pH=2,2 ve pH=7,4 ortamlarında 0,0625 g pantoprazol içeren mikrokürelerin ilaç salımı için manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde yapılan kinetik hesaplamalar sonucu elde edilen veriler.

Hidrojel	Salım ortam pH’ı	Sıfıncı Derece		Korsmeyer-Peppas		
		R ²	K _o mg/saat	R ²	n	k
SA-M- PP	2,1	0,844	28,47	0,981	0,693	0,008
	7,4	0,915	28,04	0,932	1,183	0,003
SA-M- PP-CS	2,1	0,916	24,88	0,976	1,013	0,045
	7,4	0,925	23,58	0,996	7,272	4567

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

“Polimer ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanması, karakterizasyonu ve ilaç salım kinetiğinin incelenmesi”, isimli çalışmada doğal polimerler kullanılarak nanomanyetik partikül ve pantoprazol ilaç etken maddesi içeren örneklerin çapraz bağlayıcı ile mikro boyutlu küreleri hazırlanmıştır. Hazırlanan mikrokürelerin yüzde şişme miktarları, yüzde ilaç salım oranları incelenmiştir ve ilaç salım mekanizmasını belirleyebilmek amacıyla kinetik hesaplamalar yapılmıştır. Hazırlanan mikroküreleri yapısal olarak incelemek amacıyla FT-IR spektrumları alınarak mikroküreler kitosan kaplı, kitosan kaplı olmayan ve ilaç etken madde içeren olmak üzere çeşitli şekillerde incelenmiştir. Hazırlanan örnekler kısaca, SA-M, SA-M-PP, SA-M-CS, SA-M-PP-CS ferrojelleri olarak belirtilmiştir. Örneklerin ayrıca SEM çalışmaları yapılarak morfolojik özellikleri incelenmiştir. Elde edilen mikrokürelerin, distile suda ve farklı tampon çözeltilerde şişme davranışları araştırılarak farklı pH değerlerindeki (pH=2,2 ve pH=7,4) tampon çözeltilerde, 25°C ve 37°C’de yüzde şişme değerleri hesaplanmıştır. Buna göre SA-M örneklerde en iyi şişme yüzdeleri distile suda ve pH=7,4’de 25°C’de, SA-M-CS örneklerde pH=2,2 tampon çözeltisinde 37°C’de elde edilmiştir.

Çalışmada kullanılan örneklerin FT-IR spektrumları alınmış ve oluşturulan kompozit mikrokürelerin yapısındaki Fe-O, O-H, N-H, COO- gibi grupların pikleri yorumlanmıştır. FT-IR analizleri sonucunda elde edilen spektrumların incelenmesi ile; mikroküreleri oluşturan bileşenlerin yapısal özellikleri değişmeden fiziksel olarak karışım meydana geldiği gözlenmiştir. Elde edilen spektrumlarda, pantoprazol ilaç etken maddesinin ilave edilmesi çok belirgin bir değişime sebep olmamıştır. Dolayısıyla, ilaçlı ve ilaçsız örneklerin FT-IR spektrumlarındaki bileşenler kıyaslandığında, ilacın yüklenmesinde, polimerik yapıda önemli bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu durumda ilaç ve polimer zinciri arasında kimyasal etkileşimlerin oluşmadığı anlaşılmaktadır.

FT-IR spektrumlarındaki gözlenen 1590 cm^{-1} - 1620 cm^{-1} arasındaki pikler Fe_3O_4 nanopartiküllerin sodyum aljinat ile (COO-) bağları yaptığını göstermektedir. Literatürde Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aynı bağlar gözlenmiştir

(Zhang ve diğ., 2013). Şekil 4.2’de manyetit içeren aljinat kürelerin FT-IR spektrumunda 1591 cm^{-1} keskin bir pik görülmektedir. Bu pikler Fe_3O_4 partiküllerinin aljinat ile yaptığı bağlara işaret etmektedir. Pantoprazol etken maddesinin kürelere katılmasıyla karakteristik bandlarda önemli bir kayma gözlenmemiştir. $1590\text{-}1653\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde $\text{C}=\text{C}$ aromatik halkaya ait pikler olup ilaç yüklü mikrokürelerde pantoprazolün tutunduğunu göstermektedir. Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bu bulguların ilaç ve polimer zinciri arasında kimyasal etkileşimlerin oluşmadığına işaret etmektedir (Sharma ve diğ., 2010). Benzer durum bu çalışmada pantoprazol ve aljinat içeren mikrokürelerde gözlenmiştir.

Hazırlanan mikrokürelerin morfolojik analizi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile yapılmıştır. SA-M; SA-M-PP; SA-M-CS ve SA-M-PP-CS bileşiklerinden elde edilen mikrokürelerin 150x ve 10.000x büyütmelelerdeki SEM mikrograftlarında her durumda mikrokürelerin yapısının gözenekli ve pürüzsüz olduğu görülmüştür.

SEM mikrograftlarının görünüşlerine göre, tez kapsamındaki hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan Fe_3O_4 nanopartiküllerin tanecik boyutunun Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de görüldüğü gibi 50 nm ’den küçük olduğu saptanmıştır. SEM mikrograftlarından demir oksit nanopartiküllerinin homojen olarak, yapıda dağıldığı anlaşılmaktadır.

Farklı miktarlarda ilaç etken madde kullanımında da nanopartiküllerin yüzey görünümünün homojen olduğunu görülmüştür, ancak yüzeyde bazı çatlamlar ortaya çıkmıştır. İlaç etken madde miktarı arttıkça mikrokürelerin yüzeyinde beyaz renkte kristalimsi yapılar meydana gelmiştir.

Farklı bileşenlerde SA-M; SA-M-PP; SA-M-CS ve SA-M-PP-CS yapısındaki mikrokürelerin şişme davranışları incelendiğinde ortam pH’ına ve sıcaklığa bağlı olarak yapılarda bazı farklı özellikler gözlenmiştir. Yüzeyi kitosan kaplanmış mikrokürelerde genel olarak daha az şişme değerleri elde edilmiştir.

İlaç yüklü mikrokürelerin 25°C sıcaklıkta sudaki ilaç salımları incelenmiştir. Buna göre, $0,125\text{ g}$ ve $0,25\text{ g}$ PP içeren SA-M-PP örneklerinde ilaç salımı 4 saat içerisinde % 31-33 olarak bulunmuştur. Aynı örnekler için pantoprazolün yüzde salım miktarları manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde de bulunmuştur. Manyetik alan ($\vec{B}$) etkisinde salım miktarlarında artış

gözlenmiştir. İlk 4 saatte salım miktarları 0,125 g ve 0,25 g içeren örneklerde sırasıyla % 33 ve % 30 değerlerine çıkarken, 400 dakika sonunda (yaklaşık 6,5 saatte) % 45 ve % 59 değerlerine çıkmıştır. Pantoprazol miktarı arttıkça salım yüzdelerinde de artış görülmüştür. İlaç salım kinetiğinin incelenmesinde, birinci derece kinetiği ve Korsmeyer–Peppas denklemi kullanılmıştır. İlaç yüklü mikrokürelerden 0,25 g pantoprazol içeren taneciklerin 37°C’deki pH=2,1 ve 7,4 tampon çözeltilerindeki salım kinetiklerinin incelenmesi ile, n değerleri ve K değerleri belirlenmiştir. n değerlerinin 0,5 değerinin üstünde olması sebebiyle, difüzyon mekanizmasının genel olarak Non-Fickian tipi olduğu söylenebilir. Korsmeyer-Peppas modelinde “n” değerinin 1’den küçük veya 1’e yakın olduğu durumlarda ise ilaç salımının difüzyon ve taşınım yoluyla olduğu söylenebilmektedir. Bu durum hidrojelin şişme ve gevşeme durumundaki etkin difüzyon özelliğini göstermektedir. Bu mikrokürelerin, pH=7,4 tampon çözeltisinde ilaç salım miktarı pH=2,2 tampon çözeltisinden daha fazladır.

Şekil 4.37’de SA-M-PP-CS örnekler pH=7,4 tampon çözeltisinde en yüksek ilaç salım değerlerini vermiştir. Ancak kısa süre içerisinde polimerin yapısının bozularak parçalandığı ve çözelti içerisinde dağıldığı gözlenmiştir. Kitosan kaplanmış örnekler, kaplanmamış örneklerden farklı olarak pH=2,2 tamponunda distile suya göre daha fazla ilaç salım değeri vermektedir.

Bu tez çalışmasında; aljinat, kitosan gibi doğal polimerler kullanılarak hazırlanmış olan mikrokürelerin pantoprazol ilaç aktif maddesi için kontrollü salım sistemlerinde uygun bir malzeme olarak kullanılabilir olduğu görülmüştür. Çalışmada kullanılan ilacın salımında, sıcaklık, pH ve manyetik alanın etkili olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Ahmad, S., Riaz, U., Kaushik, A., Alam, J., 2009, Soft Template Synthesis of Super Paramagnetic Fe₃O₄ Nanoparticles a Novel Technique, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* , 10904-009-9276-6
- Ali, M.F., El Ali, B.M., Speight, J.G., 2005, *Handbook of Industrial Chemistry: Organic Chemicals*. McGraw-Hill, New York.
- Attawia, M. A., Borden, M. D., Herbert, K. M., Katti, D. S., Asrari, F., Uhrich K. E., and Laurencin, C. T., 2001, "Regional drug delivery with radiation for the treatment of Ewing's sarcoma: In vitro development of a taxol release system." *Journal of Controlled Release*, 71(2): 193-202
- Barbucci, R., 2002, *Integrated Biomaterials Science*, Kluwer Academic Publishers, USA, ISBN 0-306-46678-3
- Bezemer, J. M., D. W. Grijpma, P. J. Dijkstra, C. A. van Blitterswijk and J. Feijen, 2000, "Control of protein delivery from amphiphilic poly(ether ester) multiblock copolymers by varying their water content using emulsification techniques." *Journal of Controlled Release*, 66(2–3): 307-320
- Chanda, M., 2006, *Introduction to Polymer Science and Chemistry*, CRC Press, Taylor and Francis Group, FL, USA
- Chandia, N.P., Matsuhira, B.A. and Vasquez, E., 2001, Alginic acids in *Lessonia trabeculata*: characterization by formic acid hydrolysis and FT-IR spectroscopy. *Carbohydrate Polymers*, 46(1): 81–87.
- Chiu Li, L., J. Deng and D. Stephens, 2002, "Polyanhydride implant for antibiotic delivery—from the bench to the clinic.", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(7): 963-986.
- Choi, H. J., Yang, R., Kunioka, M., 1995, "Synthesis and characterization of pH-sensitive and biodegradable hydrogels prepared by γ irradiation using microbial poly(γ -glutamic acid) and poly(ϵ -lysine).", *Journal of Applied Polymer Science*, 58(4): 807-814.
- Cynthia D'Avila Carvalho Erbetta, R. J. A., Jarbas Magalhães Resende, Roberto Fernando de Souza Freitas, Ricardo Geraldo de Sousa, 2012, "Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-coGlycolide) Copolymer.", *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 3: 208-225
- Dailey,J.,W., 2010, *Pharmaceutica Industry*, <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/1357082/pharmaceutical-industry>, [Son Güncelleme Tarihi : 04 Haziran 2015]

- Demir, A., Seventekin, N., 2009, Kitin, Kitosan ve Genel Kullanım Alanları, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3(2), 92-103
- Devrim, B., Canefe, K., 2006, Midede Kalış Süresini Uzatan İlaç Şekilleri, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 35, 69 – 94.
- Emeje, M., O., Obidike, I., C., Akpabio E., I., Ofoefule S., I., 2012, *Nanotechnology in Drug Delivery*, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, In: Sezer, A.D. (ed.), Chapter 4, InTech, ISBN 978-953-51-0810-8, 71
- Gao, Y., Xie, J., Chen, H., Gu, S., Zhao, R., Shao, J., Jia, L., 2014, Nanotechnology-based intelligent drug design for cancer metastasis treatment, *Biotechnology Advances*, 32, 761–777
- Ghaemy, M., Naseri, M., 2012, Synthesis of chitosan networks: Swelling, drug release, and magnetically assisted BSA separation using Fe_3O_4 nanoparticles, *Carbohydrate Polymers*, 90, 1265–1272.
- Gil, E. S., Hudson, S. M., 2004, Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates, *Progress in Polymer Science*, 29, 1173–1222.
- Helfand, W.H., Cowen, D.L., 1983, Evolution of pharmaceutical oral dosage forms, *Pharmacy in History*, 25, 3–18.
- Heller, J., J. Barr, S. Y. Ng, H. R. Shen, K. Schwach-Abdellaoui, R. Gurny, N. Vivien-Castioni, P. J. Loup, P. Baehni and A. Mombelli, 2002, Development and applications of injectable poly(ortho esters)for pain control and periodontal treatment, *Biomaterials*, 23(22): 4397-4404
- Huang, Y., Li, P., Li, Y., Wang, A., 2014, Sophora alopecuroides l. Total Alkaloids Loaded Magnetic/ph Sensitive Alginate-Chitosan Beads: Preparation and Physicochemical Characterization, *Indian Journal of Novel Drug delivery*, 6(3), 265-276
- Izawa, H., Kawakami, K., Sumita, M., Tateyama, Y., Hill, J.P., Ariga, K., 2013, "[small beta]-Cyclodextrin-crosslinked alginate gel for patient-controlled drug delivery systems: regulation of hostguest interactions with mechanical stimuli.", *Journal of Materials Chemistry*, 1(16): 2155-2161.
- Jain, J. P., W. Yenet Ayen, A. J. Domb and N. Kumar, 2011, *Biodegradable Polymers in Drug Delivery*, Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development, John Wiley & Sons, Inc.: 1-58, ISBN: 978-0-470-42475-9
- Janssen. O., 2009, Nucynta (tapentadol) immediate-release tablets prescribing information, *Pharmacy in History*, 55, 4–48.
- Kailas, S.V., 2006, Applications and Processing of Polymers, *Material Science*, In: Chapter 11, Dept. of Mechanical Engineering, Indian Institute of Science, Bangalore, India, 118-151.

- Kassab, A. C., K. Xu, E. B. Denkbaz, Y. Dou, S. Zhao and E. Piskin, 1997, Rifampicin carrying polyhydroxybutyrate microspheres as a potential chemoembolization agent, *Journal of Biomaterials Science*, 8(12): 947-961.
- Kaur, G., Singh, T., Kumar, A., 2012, Nanotechnology: A Review, *International Journal of Education and Applied Research*, 2 (1), 50-53.
- Keener, K., Hoban, T., Balasubramanian, R., 2000, *Biotechnology and its Applications*, http://fbns.ncsu.edu/extension_program/documents/biotech_applications.pdf, [Son Güncelleme Tarihi : 13 Eylül 2013]
- Kim, J. K., H. J. Kim, J.-Y. Chung, J.-H. Lee, S.-B. Young and Y.-H. Kim, 2014, Natural and synthetic biomaterials for controlled drug delivery, *Archives of Pharmacol Research*, 37(1): 60-68.
- Korsmeyer, R.W.; Gunny, R.; Peppas, N.A., 1983, Mechanism of solute release from hydrophilic polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 25-35.
- Küçük Hüseyin, C., 2014, *Farmakoloji tarihine Kısa bir Bakış*, www.ctf.edu.tr
- Lam, P.L., Gambari, R., 2014, Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries, *Journal of Controlled Release*, 178, 25–45.
- Lee, P.I., Li, J.-X., 2010, *Evolution of oral controlled release dosage forms*, in: H. Wen, K. Park (Eds.), *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, pp. 21–31.
- Li, C., Yu, D.F., Newman, R.A., Cabral, F., Stephens, L.C., Hunter, N., Milas, L., Wallace, S., 1998, Complete Regression of Well-established Tumors Using a Novel Water-soluble Poly(l-Glutamic Acid)- Paclitaxel Conjugate, *Cancer Research*, 58(11): 2404-2409.
- Likhtenshtein, G. I., Yamauchi, J., Nakatsuji, S., Smirnov, A. I., Tamura R., 2008, *Nitroxides: Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science*, ISBN: 978-3-527-31889-6, 161-204.
- López, R. G., Pineda, M. G., Hurtado, G., León, R. D., Fernández, S., Saade H., Bueno D., 2013, Chitosan-Coated Magnetic Nanoparticles Prepared in One Step by Reverse Microemulsion Precipitation, *International Journal of Molecular Science*, 14, 19636-19650
- Lorenzo, C. A., Fernandez, B. B., Puga, A. M., Concheiro, A., 2013, Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 1148–1171.
- Majewski, P., Thierry, B., 2007, Functionalized magnetite nanoparticles–Synthesis, properties, and bio-applications, *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, 32 , 203–215.

- Mathiowitz, E., 1999, *Encyclopedia of controlled drug delivery*. New York, Wiley, 493–546
- Mauricio, M. R., Barros, H. R., Guilherme, M. R., Radovanovic, E., Rubira, A. F., Carvalho, G. M., 2013, Synthesis of highly hydrophilic magnetic nanoparticles of Fe₃O₄ for potential use in biologic systems, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 417, 224–229.
- Mumper, R. J., Hoffman, A.S., Puolakkainen, P.A., Bouchard, L.S., Gombotz, W.Z., 1994, "CalciumAlginate Beads for the Oral Delivery of Transforming Growth Factor-B1 (TGF-B1): Stabilization of TGF-B1 by the Addition of Polyacrylic Acid Within Acid-Treated Beads.", *Journal of Controlled Release*, 30: 241- 251.
- Nagavarma, B. V. N., Yadav, H. K. S., Ayaz, A., Vasudha, L.S, Shivakumar, H.G., 2012, Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles- a review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5, 16-23
- Nair, L. ; Laurencin, C., 2006, *Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering and Controlled Drug Delivery*. Tissue Engineering I. K. Lee and D. Kaplan, Springer Berlin Heidelberg. 102: 47-90.
- Park, K., 2014, Controlled drug delivery systems: Past forward and future back, *Journal of Controlled Release*, 190, 3-8.
- Peppas, N.A., 1985, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers., *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 60, 110–111.
- Rägo, L., Santoso B., 2008, *Drug Regulation: History, Present and Future*, Drug Benefits and Risks : International Text book of Clinical Pharmacology, In: Boxtel, C. J. Santoso, B., Edwards, I.R., (ed.), Chapter 6, IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, Netherlands, ISBN 978-1-58603-880-9, 65.
- Ramsden, J., 2009, *New fields of Nanotechnology*, Essentials of Nanotechnology, In: Ramsden, J., 9, Ventus Publishing ApS, ISBN: 978-87-7681-418-2, 109
- Rinaudo, M., 2006, Chitin and chitosan: Properties and applications, *Progress in Polymer Science*, 31, 603 – 632.
- Robert, H., Marchessault¹, François Ravenelle, Xiao Xia Zhu, 2006, Polysaccharides for Drug Delivery and Pharmaceutical Applications, In: F. R. Robert H. Marchessault, Xiao Xia Zhu, American Chemical Society, ISBN13: 9780841239609, 271– 287.
- Robinson, J. R. (Ed.), 1978, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Decker Inc., New York, 261-269.
- Schroeder, E.E., 1983. *Rubber In: Kent, J.A. (Ed.), Riegel's Handbook of Industrial Chemistry, Chapter 9*, eighth ed. Van Nostrand Reinhold, New York, 325-352.
- Shaik, M. R., Korsapati, M., Panati D., 2012, Polymers in Controlled Drug Delivery Systems, *International Journal of Pharma Sciences*, 2, 112-116

- Sharma, H. K., Pradhan, S. P., Sarangi, B., 2010, Preparation and in vitro evaluation of Enteric Controlled release Pantoprazole loaded Microbeads using Natural Mucoadhesive Substance from *Dillenia indica* L., *International Journal of PharmTech Research*, 2, 542-551.
- Sharma, J., L. Kaur, N. Kanuja, M. Nagpal and R. Bala, 2013, "Natural Polymers-Promising Potential In Drug Delivery.", *International Journal of PharmTech Research*, 5(2)
- Shrivastav, A., Kim, H., Kim, Y., 2013, "Advances in the Applications of Polyhydroxyalkanoate Nanoparticles for Novel Drug Delivery System.", *BioMed Research International*, 12.
- Shu, X.Z., Zhu, K.J., 2002, The release behavior of brilliant blue from calcium–alginate gel beads coated by chitosan: the preparation method effect., *The European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 53, 193–201
- Singh, B., Sharma, V., Chauhan, D., 2010, Gastroretentive floating sterculia–alginate beads for use in antiulcer drug delivery, *Chemical Engineering Research and Design*, 88, 997–1012.
- Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Kulkarni, A. R., Rudzinski, W.E., 2001, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices, *Journal of Controlled Release*, 70, 1-20.
- Srikanth, P., Raju, N., Raja, S., W., Raj, S., B., 2013, A review on oral controlled drug delivery, *International Journal of Advanced Pharmaceutics*, 3, 51-58
- Swarbrick, J., Boyan, H.C., 1991, *Gels and jellie*, In: Encyclopedia of pharmaceutical technology Newyork, Marcel Dekker, 155-179.
- Taşkan, M., 2013, *Elektrik ve manyetizma*, <http://www.fizikevreni.com/ElektrikveManyetizma.pdf>, [Son Güncelleme Tarihi : 10 Aralık 2006]
- Tønnesen, H. H., Karlsen, J., 2002, Alginate in Drug Delivery Systems, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(6): 621-630.
- Ueda, H., Tabata, Y., 2003, "Polyhydroxyalkanoate derivatives in current clinical applications and trials.", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(4): 501-518.
- Vural, N., 2005, *Toksikoloji*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, ISBN: 975-482-289-1, 1-37
- Xu, Y., Zhan, C., Fan, L., Wang, L., Zheng H., 2007, Preparation of dual crosslinked alginate–chitosan blend gel beads and in vitro controlled release in oral site-specific drug delivery system, *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 329–337.
- Yamauchi, J., Likhtenshtein, G.I., Nakatsuji, S., Smirnov, A.I., Tamura R., 2008, Fundamentals of Magnetism, Nitroxides: Applications in Chemistry,

Biomedicine, and Materials Science, Chapter 1 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN: 978-3-527-31889-6, 371-399

Zhang, X., Hao, L., Xu, J., Pan, Q., Xu, M., Wu, J., Jiang, W., 2013, Preparation and Characterization of mesoporous Fe_3O_4 nanoparticles for drug delivery applications, *International Conference on Biological, Medical, Chemical Engineering*, ISBN: 978-1-60595-144-7, 40-44.

Zou, X., Zhao, X., Ye, L., Wang, Q., Li, H., 2014, Preparation and drug release behavior of pH-responsive bovine serum albumin-loaded chitosan microspheres, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 21, 1389-1397

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Sinem KARADEMİR
Uyruğu	T.C.
Telefon	0-535-447-97-62
E-mail	sinemkarademir1@gmail.com

Eğitim

Derece	Kurum/Anabilim Dalı/Programı	Yılı
Yüksek Lisans	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya/Fiziksel Kimya	2015
Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi/Kimya	2009
Lise	Florya Tevfik Ercan Lisesi (Y.D.A)	2001

Makaleler / Bildiriler

Pantaprozol İlaç Aktif Maddesinin Çapraz Bağlı Biyopolimer Kullanılarak Salım Kinetiğinin İncelenmesi, S. Aydoğan, S. M. Alp, S. Karademir, A. Z. Aroğuz, "1. İlaç kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyon Kongresi" (Poster)-29-31 Mart 2013, Antalya
Preparation of Pantoprazole loaded sodium alginate-chitosan beads using Fe ₃ O ₄ nanoparticles for controlled release, S. Karademir, A. Z. Aroğuz, "International Symposium on Molecular Chemistry", 18-19 December 2014, Yıldız Technical University, İstanbul
Kinetic and Thermodynamic Studies For The Adsorption of Creosol Red on Magnetic Nanobeads, S. Karademir, S. Aydoğan, V. Teofilović, A. Z. Aroğuz, J. B.-Simendić, "XXIII Congress of Chemists and Technologists of Macedonia" 8-11 October 2014, Ohrid
The Use of Iron Oxide Nanoparticles for Preparation of Beads for Dye Adsorption from Waste Water, S. Karademir, A. Z. Aroğuz, J.B.-Simendić, S. Aydoğan, V. Teofilović, L. Tanasić, WASTEnet 2015 - Conference on Natural Treatment Systems and Constructed Wetlands, 19th-21st June 2015, Kavala, Greece
Aroğuz A.Z., KARADEMİR S., The Preparation and Characterization of Polymeric Drug Carrier Systems and Investigation of Pantoprazole Release Kinetic, 2015 IUPAC 45th World Chemistry Congress, BEXCO, Busan, Korea.