

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TAŞIYICI SİSTEMİN ÖZELLİKLERİNİN İLAÇ SALIMINA ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

ŞEBNEM ŞENOL

**DOKTORA TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. EMEL AKYOL**

İSTANBUL, 2018

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAŞIYICI SİSTEMİN ÖZELLİKLERİNİN İLAÇ SALIMINA ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Şebnem ŞENOL tarafından hazırlanan tez çalışması 01.11.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emel AKYOL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

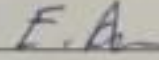
Doç. Dr. Emel AKYOL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

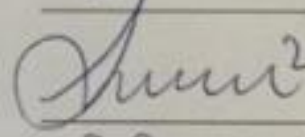
Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK
Marmara Üniversitesi

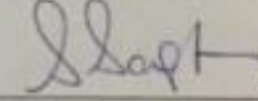
Prof. Dr. Sibel TİTİZ SARGUT
Marmara Üniversitesi

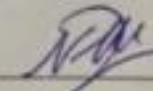
Doç. Dr. Nurcan TUĞRUL
Yıldız Teknik Üniversitesi













Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün FDK-2017-3029 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Doktora öğrenimim boyunca çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında emeği geçen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Emel AKYOL'a çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımında desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mesut AKGÜN'e, Dr. Öğretim Üyesi Özlem AYDENİZ'e, Dr. Öğretim Üyesi Halit Eren FİGEN'e ve Yıldız Teknik Üniversitesi merkez laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümümüzün öğretim üyelerine, Sayın Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK'e, Prof. Dr. Zühal TURGUT'a, Prof. Dr. Sibel TİTİZ SARGUT'a, Doç.Dr. Nurcan TUĞRUL'a, Doç.Dr. Gökçen ÇİFTÇİOĞLU'na, Prof.Dr. Sevil YÜCEL'e ve Dr. Öğretim Üyesi İlknur KÜÇÜK'e, Kimya Yüksek Mühendisi Büşra BODUR'a, Kimya Mühendisi Yasemin ACAR'a ve Kimya Mühendisi Tuba DEMİRTAŞ'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım için gerekli kimyasalların temininde yardımlarını esirgemeyen IMCD şirketine, Gördes Zeolit'e, Abdi İbrahim İlaç'a ve Ali Raif İlaç'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın boyunca beni yalnız bırakmayan, doktora yapmam için teşvik eden, evlatları olmaktan gurur duyduğum aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hem kardeşim hem meslektaşım olan Atabay İlaç Üretim Şefi Murat ŞENOL'a yardımları ve desteği için çok teşekkür ederim.

Kasım, 2018

Şebnem ŞENOL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Orjinal Katkı.....	3
BÖLÜM 2	
KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ.....	4
2.1 Kontrollü İlaç Salımı	4
2.2 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler.....	6
2.3 Kontrollü Salım Yapan Sistemlerin Sınıflandırılması	8
2.3.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler	9
2.3.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler	10
2.3.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	11
2.3.4 Diğer Sistemler	12
2.4 Kontrollü Salım Mekanizmaları	13
2.4.1 Difüzyon Modeli	13
2.4.2 Sıfırıncı Dereceden Kinetik Model (Zero Order Kinetik Model)	14
2.4.3 Birinci Dereceden Kinetik Model	14
2.4.4 Higuchi Modeli.....	15
2.4.5 Korsemeyer-Peppas Modeli (The Power Law)	16

2.4.6	Hixson-Crowell Modeli	16
2.4.7	Weibull Modeli	17
2.4.8	Baker-Lonsdale Model	17
2.4.9	Hopfenberg Modeli	17
2.4.10	Gompertz Modeli	18
2.4.11	Ardışık Tabaka Modeli	18
2.5	Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları	20
BÖLÜM 3		
HİDROJELLER		22
3.1	Hidrojellerin Tanımı	22
3.2	Hidrojellerin Sınıflandırılması	23
3.3	Hidrojel Sentezinde Kullanılan Yöntemler	24
3.4	Hidrojel Sentezinde Kullanılan Malzemeler	25
BÖLÜM 4		
HİDROJELLERLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR		29
BÖLÜM 5		
MATERYAL ve YÖNTEM		39
5.1	Analizlerde Kullanılan Kimyasallar	39
5.2	Analizlerde Kullanılan Cihazlar	41
5.3	Sodyum Aljinat, PEG-DA ve HEMA Tabanlı Hidrojellerin Sentezlenmesi .	46
5.3.1	Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerin Sentezlenmesi	46
5.3.2	HEMA Tabanlı Hidrojellerin Sentezi	48
5.3.3	PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Sentezi	50
BÖLÜM 6		
BULGULAR		52
6.1	Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellere Ait Analiz Sonuçları	52
6.1.1	Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerin Karakterizasyonu ve Mikroskop Görüntüleri	52
6.1.2	Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerin Şişme Analizleri	54
6.1.3	Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerden İlaç Salımı	57
6.2	HEMA Tabanlı Hidrojellere Ait Analiz Sonuçları	59
6.2.1	HEMA Tabanlı Hidrojellerin Karakterizasyonu ve Mikroskop Görüntüleri	59
6.2.2	HEMA Tabanlı Hidrojellerin Şişme Analizleri	61
6.2.3	HEMA Tabanlı Hidrojellerden İlaç Salımı	66
6.2.4	HEMA Tabanlı Hidrojellerin Reometre Analizi	68
6.2.5	HEMA Tabanlı Hidrojellerin ¹³ C NMR Analizi	69
6.3	PEG-DA Tabanlı Hidrojellere Ait Analiz Sonuçları	70
6.3.1	PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Karakterizasyonu ve Mikroskop Görüntüleri	70
6.3.2	PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Şişme Analizleri	74
6.3.3	PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin İlaç Salımı	76

BÖLÜM 7

SONUÇ VE ÖNERİLER 82

KAYNAKLAR..... 85

EK-A

KALİBRASYON EĞRİLERİ 94

EK-B

DONEPEZİL HCL SERTİFİKA..... 98

EK-C

KLİNOPTLİLOLİT SERTİFİKA.....100

ÖZGEÇMİŞ..... 101

SİMGE LİSTESİ

A	Sistemin yarı kalınlığı
D	Difüzyon katsayısı
c	Salınan ve çözünün ilaç miktarı
c_{max}	Maksimum konsantrasyon
c_0	Başlangıçtaki çözeltideki ilaç miktarı
dc/dx	Konsantrasyon gradienti
dk	Dakika
g	Gram
j	Belirli bir zamanda yüzeyden geçen madde miktarı
K_0	0. Dereceden oran sabiti
K_{HC}	Hixson-Crowell sabiti
mg	Miligram
μg	Mikrogram
qt	Matriksin hacmindeki ilaç miktarı
Q	Kümülatif ilaç salım miktarı
N	Geometri üsseli
t	Zaman

KISALTMA LİSTESİ

API	Active Pharmaceutial Ingredient
CR	Controlled Release - Kontrollü Salım
CDCl ₃	Dötero Kloroform
ER	Extended Release - Uzatılmış Salım
FDA	Food and Drug Administration
HEMA	Hidroksi etil metakrilat
HPLC	High Pressure Liquid Chromotograph
HAp	Hidroksiapatit
Irg 184	1- Hidroksi siklohekzil fenil keton
Irg 651	2,2 Dimetoksi- 2- fenil- asetofeneon
Irg 2959	2-Hidroksi-4'-(2-hidroksietoksi)-2-metilpropiofenon
MEC	Minimum Etki Değeri
MTC	Minimum Toksik Konsantrasyon
NaAlg	Sodyum aljinat
pAAm	Poliakrilamid
pAA	Poliakrilik asit
pBMA	Poli(bütil metakrilat)
PEG	Polietilen glikol
PEG-DA	Polietilen glikol diakrilat
PEO	Polietilen oksit
pHEMA	Poli(hidroksietil metakrilat)
PMAA	Poli(metakrilik asit)
PNVP	Poli(N-vinil pirolidon)
PVA	Polivinil alkol
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
SR	Sustained Release - Sürekli Salım
USP	United States Pharmacopeia
UV-Vis	Ultraviyole Görünür Bölge Spektrofotometresi
TiO ₂	Titanyum dioksit
4-Acm	4 Akrilolil Morfolin

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1 Plazma konsantrasyonu-zaman grafiği	5
Şekil 2. 2 Vücutta kullanılan polimerler	7
Şekil 2. 3 Difüzyon kontrollü matriks sistemler	9
Şekil 2. 4 Vücutta aşınan sistemler	10
Şekil 2. 5 Zincire takılı sistemler	11
Şekil 3. 1 Hidrojellerin çapraz bağlama ile sentezlenmesi	22
Şekil 3. 2 Enjekte edilebilir jeller	23
Şekil 3.3 İyonik jelleşme	24
Şekil 3.4 Kalsiyum ile aljinatın çapraz bağlanması	25
Şekil 3.5 Jelatinin kimyasal yapısı	25
Şekil 3.6 Selülozun kimyasal yapısı	26
Şekil 3.7 PEG-DA kimyasal yapısı	26
Şekil 3.8 4-AcM kimyasal yapısı	27
Şekil 3.9 Donepezil'in kimyasal yapısı	28
Şekil 5.1 Çalkalamalı su banyosu	42
Şekil 5.2 UV-Vis spektrofotometre	42
Şekil 5.3 FT-IR cihazı	43
Şekil 5.4 Saf su cihazı	43
Şekil 5.5 Dijital mikroskop	44
Şekil 5.6 Reometre	44
Şekil 5.7 Kül fırını	45
Şekil 5.8 UV kabin	45
Şekil 6.1 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin karakterizasyonu ve görüntüleri	53
Şekil 6.2 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme oranları	54
Şekil 6.3 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlardaki maksimum şişme oranları	56
Şekil 6.4 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerden ilaç salımı	57
Şekil 6.5 HEMA tabanlı hidrojellerin (H1-H8) FT-IR grafiği	59
Şekil 6.6 HAp katkılı HEMA tabanlı hidrojellerin (H9-H16) FT-IR grafiği	60
Şekil 6.7 HEMA tabanlı hidrojellerin mikroskop görüntüleri	60
Şekil 6.8 HEMA tabanlı hidrojellerin saf su ve pH 1.2 ortamlarındaki şişme oranları ..	61
Şekil 6.9 HEMA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarındaki şişme oranları .	62
Şekil 6.10 HEMA tabanlı hidrojellerin saf su ve pH 1.2 ortamlarındaki maksimum şişme oranları	64
Şekil 6.11 HEMA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarındaki maksimum şişme oranları	65

Şekil 6.12 HEMA tabanlı hidrojellerden ilaç salımı	66
Şekil 6.13 HEMA tabanlı hidrojellerin reometre ölçümü	68
Şekil 6.14 HEMA tabanlı hidrojellerin ¹³ C NMR analizi	69
Şekil 6.15 PEG-DA tabanlı hidrojellerin (H1-H6) FT-IR grafiği	70
Şekil 6.16 PEG-DA tabanlı hidrojellerin (H7-H12) FT-IR grafiği	71
Şekil 6.17 PEG-DA tabanlı hidrojellerin (H13-H15) FT-IR grafiği	71
Şekil 6.18 PEG-DA tabanlı hidrojellerin mikroskop görüntüleri	72
Şekil 6.19 PEG-DA tabanlı hidrojellerin saf su ve pH 1.2 ortamlarındaki şişme oranları	73
Şekil 6.20 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarındaki şişme oranları	74
Şekil 6.21 PEG-DA tabanlı hidrojellerin (H13- H15) farklı ortamlarındaki şişme oranları	75
Şekil 6.22 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 1.2 ortamında ilaç salımı	77
Şekil 6.23 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ortamında ilaç salımı	78
Şekil 6.24 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 7.4 ortamında ilaç salımı	79

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2. 1 İlaç salımı ve dissolüsyonu için matematiksel modeller.....	19
Çizelge 2. 2 n sabitinin değerleri ve salım mekanizmaları.....	19
Çizelge 5. 1 Analizlerde kullanılan kimyasallar.....	39
Çizelge 5. 2 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin adlandırılması.....	47
Çizelge 5. 3 HEMA tabanlı hidrojellerin adlandırılması.....	49
Çizelge 5. 4 PEG-DA tabanlı hidrojellerin adlandırılması.....	51
Çizelge 6. 1 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerleri.....	55
Çizelge 6. 2 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda salım değerleri.....	58
Çizelge 6. 3 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin çap değerleri.....	58
Çizelge 6. 4 HEMA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerleri.....	63
Çizelge 6. 5 HEMA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda salım değerleri.....	67
Çizelge 6. 6 PEG-DA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerleri.....	76
Çizelge 6. 7 PEG-DA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda salım değerleri.....	80
Çizelge 6. 8 Salım kinetik modelleri.....	81

TAŞIYICI SİSTEMİN ÖZELLİKLERİNİN İLAÇ SALIMINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Şebnem ŞENOL

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel AKYOL

İlaç salım sistemleri, farmasötikte hedeflendirilmiş ilaç taşınımı sebebiyle oldukça dikkat çekmektedir. Hidrojeller, gözenek yapıları sayesinde ilaç taşınımına uygun adaylardır. Ayrıca, çevre şartlarına uyum göstererek jel yapısını değiştirdiği için hidrojeller kontrollü ilaç salımında kullanılmaktadır.

Hidrojeller, çözünmeden şişebildiğinden, kontrollü olarak salım yapabilmektedir. Hidrojellerin önemli fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri, büyük çeşitlilikleri ile birlikte bu polimerik malzemelerin terapötik ajanların salım sistemlerinde kullanımında aday olması sağlamıştır. Yüksek su içeriği, biyoyumluluğu ve esnekliği, hidrojellerin bölgesel, transdermal, ilaç salımında ve tıpta kullanımını sağlamıştır. Elastikiyeti, mekanik dayanımı, yüksek su absorbe yeteneği sayesinde ilaç ve protein taşınımı için farklı alanlarda uygulanabilmektedir.

İyonik jelasyon, sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin üretiminde oldukça kullanılmaktadır. Fotopolimerleşen malzemelerin hazırlanmasında ise fotopolimerizasyon tekniği kullanılmaktadır.

Alzheimer hastalığı düşünsel ve sosyal fonksiyonların bozulmasına, hafıza kaybına, kişilik değişikliklerine ve kendi bakımını yerine getirilmemesine yol açan geri dönüşümsüz, ilerleyen bir beyin rahatsızlığıdır. Bu hastalık gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır.

Bu çalışmada, sodyum aljinat hidrojellere iyonik jelasyon yöntemiyle α -selüloz, klinoptilolit, modifiye klinoptilolit, jelatin ve 4 akrilol morfolin katılmıştır. PEG-DA ve HEMA tabanlı hidrojeller, fotobaşlatıcılar (Irg 184, Irg 651, Irg 2959) ve çapraz bağlayıcı (etilen glikol dimetakrilat) varlığında hazırlanmıştır. Fotopolimerizasyon yöntemi ile PEG-DA ve HEMA hidrojellere Donepezil HCl (Alzhemier hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç etken maddesi) , rutil TiO₂ veya HAp varlığında katılmıştır.

FT-IR, dijital mikroskop, ¹³C NMR ve reometre kullanılarak hidrojeller karakterize edilmiştir. şişme, salım analizleri yapılmıştır. Salım kinetik modelleri incelenmiştir. Sentezlenen bu hidrojeller, ilacın kontrollü salımında uygun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kontrollü ila salımı, hidrojeller, sodyum aljinat, polietilen glikol diakrilat, 2-hidroksietil metakrilat



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF DELIVERY SYSTEM PROPERTIES ON DRUG DELIVERY

Şebnem ŞENOL

Department of Chemical Engineering
PhD. Thesis

Adviser: Assoc. Prof. Dr. Emel AKYOL

Drug delivery systems have been attracted a great deal of attention because of targeted drug delivery in the field of pharmaceuticals. Hydrogels are suitable candidates as drug delivery systems due to their porous architecture. Also, hydrogels are used in control drug release because of their ability to change the gel structure in response to environmental situation.

Hydrogels can be released in a controlled manner since they can swell without being dissolved. The important physicochemical and biological characteristics of hydrogels, along with their huge diversity, have led to desirable attention to these polymeric materials as candidate for delivery systems of therapeutic agents. Their high water content, biocompatibility and flexibility give rise to potential applications in topical, transdermal, sustained drug delivery and medicine. Some of them exhibit good properties, such as elasticity and mechanical strength, and, due to their water absorption ability, they can be applied in different areas for controlled release of drugs and proteins.

Ionic gelation has been used largely preparation of sodium alginate based hydrogels. Photopolymerization has been used largely in the preparation of photopolymerized materials.

Alzheimer's disease is an irreversible, progressive brain disorder which leads to deterioration of intellectual and social functions, memory loss, personality changes and inability for self-care. AD is the fourth leading cause of death in developed countries.

In this study; an Alzheimer drug donepezil hydrochloride (DH) which was encapsulated in to sodium alginate (NaAlg) hydrogels were modified with α -cellulose, gelatine, clinoptilolite, modified clinoptilolite and 4-acryloyl morpholine via ionic gelation.

PEG-DA and HEMA-based hydrogels were prepared in the presence of a photo-initiators (Irg 184, Irg 651, Irg 2959) and cross-linking agent (ethylene glycol dimethacrylate). Donepezil hydrochloride (API for treatment of Alzheimer disease) which was encapsulated in to PEG-DA and HEMA hydrogels were combined with rutile TiO₂ or HAp in via photopolymerization. Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy and digital microscope, ¹³C NMR and rheometer were used to characterize the hydrogels. Swelling, release analyses were done. Release kinetic models were investigated. In conclusion, this kind of hydrogels can appropriate for use in the controlled release of drugs.

Keywords: Controlled drug delivery, hydrogels, sodium alginate, polyethylene glycol diacrylate, 2-hydroxyl ethyl methacrylate

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Hidrojeller, üç boyutlu yapıya sahip yüksek oranda su ve biyolojik sıvı adsorbe edebilme özelliğine sahip polimerik yapılardır. Hidrojeller, UV ışık ile polimerizasyon, çapraz bağlayıcı kullanılarak iyonik jelasyon yöntemi ile hazırlanabilmektedir. Hidrojeller yüksek su içeriği, yumuşak yapıları, toksik olmamaları ve gözenekli yapıları sayesinde biyomalzeme ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilir [1-3].

Hidrojeller, çevrenin pH'ına ve sıcaklığına bağlı olarak şişebilmektedir. Şişme-kontrollü salım sistemlerinde ilaç, sistem içerisine dâhil edilerek çevredeki değişikliğe cevap verecek şekilde salınır. İlaç, polimer ağ yapısına katıldıktan sonra polimerizasyonun işlemi de gerçekleştirilebilmektedir [3].

Kontrollü ilaç salımında, istenilen bölgeye belirlenen oranda ve zaman aralıklarda yaygın ilaç formülasyonlarının istenmeyen özellikleri yok edilerek salım gerçekleştirilmektedir. Kontrollü ilaç salımına olan ilgi ise gün geçtikçe artmaktadır [4-8].

Alzheimer hastalığı hem hastanın hem de hasta yakının hayatını etkileyen bir hastalıktır. Geri dönüşümü olmayan, artarak devam eden ve hastanın hem zihinsel hem de sosyal fonksiyonlarını etkileyen bir hastalıktır. Hastalarda hafıza kaybı, kişilik değişimi ve bireysel bakımlarının yapılamaması görülmektedir. Dünyada 44 milyondan fazla bu hastalığa sahip insan bulunmaktadır.

Alzheimer hastalığının tedavisinde yaygın olarak Donepezil HCl etken maddesi kullanılmaktadır. Donepezil HCl, 1996 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından kabul görmüştür. Donepezil HCl, ikinci nesil kolinesteraz inhibitördür. Donepezil HCl'in bilişsel fonksiyonları geliştirmektedir ve takrine göre daha iyi toleransa ve toksisiteye sahiptir. Galastamin ve rivastigimine göre klinik olarak daha az riske sahiptir [8], [9].

1.2 Tezin Amacı

Alzheimer hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar tablet formunda veya flaster şeklindedir. Tablet formundaki ilaçlar, yaşlı insanlarda yutkunma zorluğu ve sindirim sisteminde yan etkilerinin bulunması gibi nedenlerle yaşlıların tedaviye uyumunu zorlaştırmakta bazı durumlarda ise tedavinin kesilmesine neden olabilmektedir. Yapılan bu çalışmada hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve vücuda uyumlu hidrojellerin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla hidrojel sentezi için farklı yöntemler seçilmiştir. Hem iyonik jelasyon hem de fotopolimerizasyon yöntemi ile hidrojel sentezi gerçekleştirilmiştir. Seçilen her iki yöntemde ucuz ve kullanışlı olmasından dolayı seçilmiştir. Yapılan çalışmada sodyum aljinat tabanlı hidrojellere jelatin, α -selüloz, klinoptilolit ve 4 akrilol morfolin, PEG-DA ve HEMA tabanlı hidrojellere ise TiO_2 ve HAp katılarak katkı maddelerinin şişme ve salıma etkileri araştırılmıştır. İyonik jelasyon ve fotopolimerizasyon yöntemi kullanılarak sodyum aljinat, 2-hidroksi etil metakrilat ve polietilen glikol diakrilat tabanlı hidrojellerin şişme analizleri saf su, pH 1.2, pH 6.8 ve pH 7.4 ortamında yapılmıştır. Salım analizleri pH 1.2, pH 6.8 ve pH 7.4 ortamında yapılarak en uygun hidrojinin hangi ortamda ne kadar salım yaptığı incelenmiştir. Sentezlenen hidrojeller, Donepezil HCl etken maddesinin salımında kullanılabileceği görülmüştür.

1.3 Orjinal Katkı

Literatürde farklı yöntemler kullanılarak sentezlenmiş sodyum aljinat, 2-hidroksi etil metakrilat ve polietilen glikol diakrilat tabanlı ve Donepezil HCl etken maddesini içeren hidrojel yapıları inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. İyonik jelasyon yönteminde kalsiyum klorür çapraz bağlayıcı, fotopolimerizasyon yönteminde ise çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetil akrilat, fotobaşlatıcı olarak 1-Hidroksi sikloheksil fenil keton (Irgacure 184), 2,2-Dimetoksi-2-fenil-asetofenon (Irgacure 651) ve 2-Hidroksi-4'-(2 hidroksietoksi)-2-metilpropiofenon (Irgacure 2959) seçilmiştir. Farklı başlatıcıların etkisini, kullanılan fotobaşlatıcıların ve çapraz bağlayıcıların miktarının şişmeye ve salıma etkilerini içeren çalışma bulunmamaktadır. Üç farklı fotobaşlatıcı ve çapraz bağlayıcı farklı oranlarda kullanılarak klinoptilolit, modifiye klinoptilolit, jelatin, α -selüloz, hidroksiapatit, rutil titanyum dioksit gibi katkı maddeleri varlığında hidrojel sentezi, karakterizasyonu, şişme ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışma, sentezlenen hidrojellerle farklı etken maddelerin kullanılması konusunda temel oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, elde edilen sonuçların ilaçların geleneksel formuna alternatif olmasının yanında hastaların tedaviye uyumunu kolaylaştıracak nitelikte olup ve bilime katkı sağlamaları hedeflenmektedir.

BÖLÜM 2

KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ

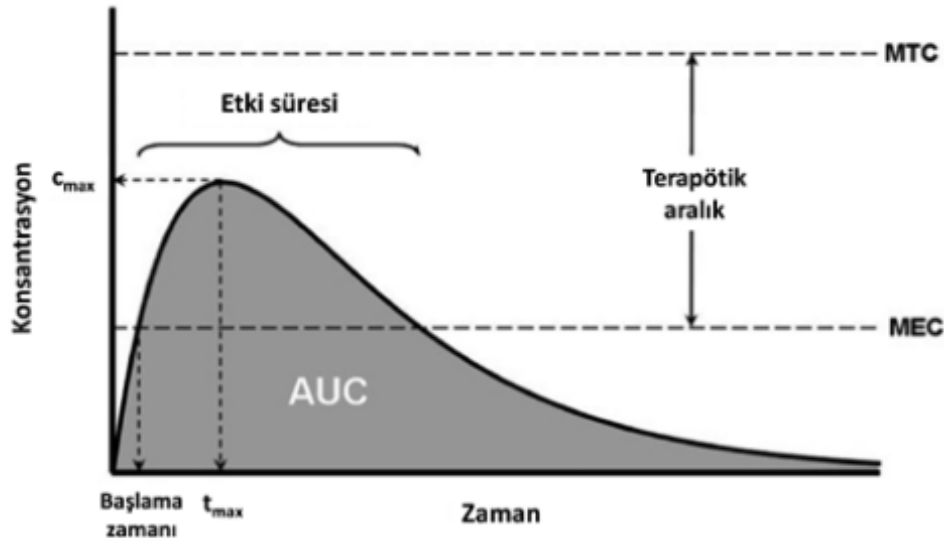
İlaç çalışmalarının uzun zaman alması, ekonomik açıdan yüksek maliyetli olması ve uzun yıllar süren çalışmalar sonrası istenen sonucun alınamaması araştırmacıları alternatif yöntemler bulmaya yöneltmiştir. Alzhemier hastalığına sahip bireylerin bir kısmı ilaçları almayı unutmakta bir kısmı ise yutkunma zorluğu çekmektedir. Dolayısıyla istenmeyen yan etkilerin bertaraf edilmesi, ilaç alım süresinin uzatılması ve alınan ilaç miktarının en aza indirilerek hem yaşam kalitesinin artırılması hem de ekonomik yükün ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır.

2.1 Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü ilaç salımı, ilacın belirlenen oranda, bölgesel ve sistemli bir şekilde belirli periyotlarda taşınımını sağlayan yöntemdir. Kontrollü ilaç salımı hastanın uyumunu artırılmasında faydalıdır. Bununla birlikte, olası toksisite, biyoyoumlu olamama durumu ve degradasyon sonucu oluşabilecek istenmeyen maddeler bu sistemin dezavantajlarını oluşturmaktadır [10].

İstenen ilaç salım sistemleri inert ve biyoyoumlu olmalı, mekanik olarak güçlü ve hastalar için konforlu, yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olmalı, yanlışlıkla oluşabilecek salımdan uzak, kurulumu ve kaldırılması kolay ayrıca üretimi ve sterilizasyonu kolay olmalıdır. Çoğu kontrollü salım sistemlerinin amacı, uzun periyotlarda ilacın kan seviyesinde gerekli seviyede kalması sağlamaktır [10].

Geleneksel ilaç salım sistemlerinde ilaç alımından hemen sonra kanda bulunan ilaç seviyesi yükselir ve diğer alıma kadar düşmektedir. Temel nokta ise ilacın yararlı olmayan minimum seviyesi ile toksik seviye arasında kalınmasını sağlamaktır.



Şekil 2. 1 Plazma konsantrasyonu-zaman grafiği [11]

İlaçların etkileri gösterebilmeleri için kanda bulunması gerektiği konsantrasyona “minimum etkili konsantrasyon (MEC)” denmektedir, ilaçların gerekli etkiyi gösterebilmeleri için bu değerin üzerinde belirlenen süre boyunca kalması gerekmektedir. İlacın kanda bulunduğu maksimum konsantrasyonu (c_{max}) olarak belirtilmektedir. İlacın istenmeyen yan etkileri toksik düzeyinin görüldüğü değere “minimum toksik konsantrasyon (MTC)” olarak belirtilmektedir. Plazma konsantrasyonu-zaman grafiği kullanılarak c_{max} , c_{max} ’a ulaşma süresi olan t_{max} , eğri altı kalan AUC ve yarılanma ömrü olan $t_{1/2}$ hesaplanabilmektedir. Bu değerler ise biyoyararlanım hakkında bilgi vermektedir [11].

t_{max} ilacın emilim hızıyla alakalı olup ilacın etkisinin başlama süresinin belirlenmesinde etkili olmaktadır.

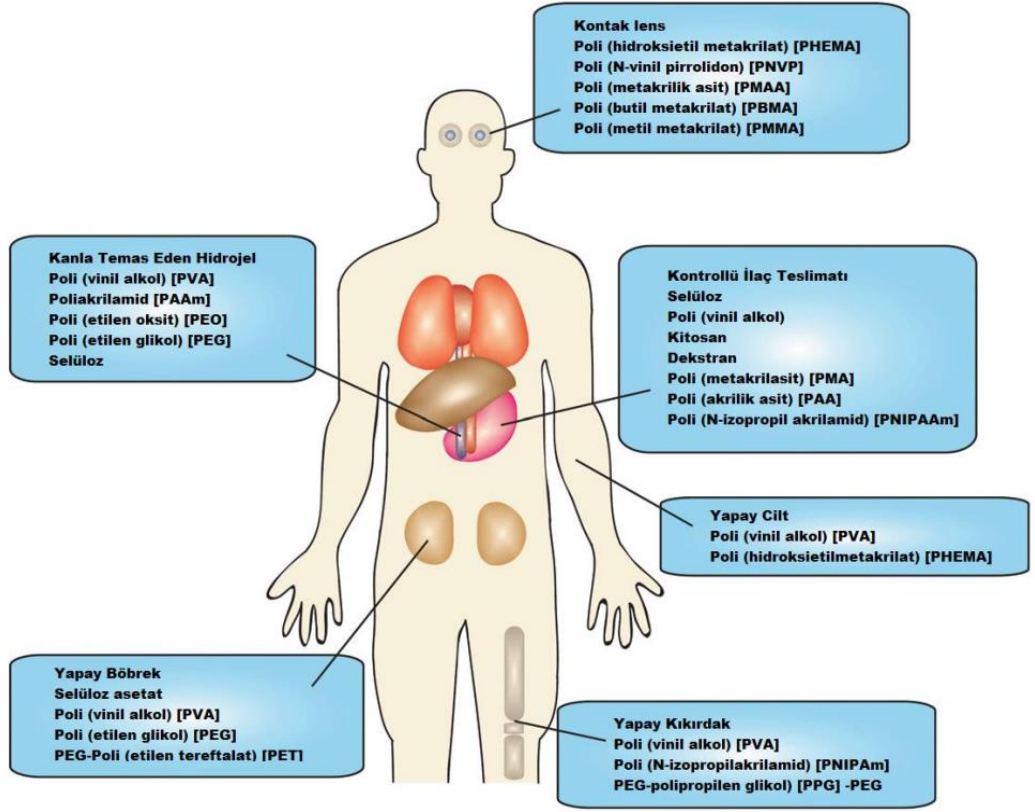
Eğri altında kalan alan olan (AUC), ilacın emilim oranı hakkında bilgi vermenin yanında biyoyararlanım içinde kullanılmaktadır. Biyoyararlanım ise ilacın sistemik kan dolaşımına geçme oranı olarak belirtilmektedir [11].

Genellikle c_{max} ile t_{max} arasında ters bir orantı bulunmakta olup ilaç ne kadar kısa sürede emilirse, c_{max} 'ı o kadar yüksek olmaktadır. c_{max} 'ın yüksek olması yan etkileri arttırabilir. t_{max} 'ı geciktirerek c_{max} 'ı düşürmek ilaç güvenliliği belirgin şekilde arttırabilmektedir [11].

Uzatılmış salım (Extended Release-ER), kontrollü salım (Controlled Release-CR), geciktirilmiş salım (Prolonged) , sürekli salım (Sustained-Slow Release SR) Amerikan Farmakopesi (The United States Pharmacopoeia-USP) tarafından modifiye salım sistemleri olarak belirtilmiştir [10].

2.2 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler

ilaç salımında polimer kullanımı her geçen gün artmaktadır. Polimerler, sıvılarda, süspansiyonlarda, emülsiyonda akış kontrolünü sağlayan ajanlardan tablet yapıştırıcılarına kadar ilaç uygulamalarında kullanılmaktadır. Polimerler, istenmeyen tadı önlemek için film kaplamalarında, ilaç stabilitesinin artırılmasında ve salım karakteristiklerinin modifiye edilmesinde kullanılabilmektedir. Günümüzde, hastalar zenginleştirilmiş ilaç salım profillerinden daha güvenilir olmasından dolayı faydalanmaktadır. Doğal veya sentetik polimerler, ilaç ve diğer maddeler ile birleştirilerek önceden tasarlanmış yararlar, kontrollü ilaç salımında kullanılmaktadır. Kontrollü ilaç salımında hem doz aşımı hem de dozun az alınmasının bertaraf edilmesi amaçlanmaktadır [10].



Şekil 2. 2 Vücutta kullanılan polimerler [12]

Fiziksel özellikleri dolayısıyla uygulamalarda kullanılan polimerler:

- Elastik özellikleri dolayısıyla poliüretanlar
- Şeffaflığı ve fiziksel dayanıklılığı dolayısıyla polimetil metakrilat
- Dayanıklılığı ve hidrofiliği nedeniyle polivinil alkol
- Sertliği ve şişme eksiliği dolayısıyla polietilen glikol

Kontrollü salımda kullanılacak materyaller kimyasal olarak inert ve impüritelerden arınmış olmalıdır. Uygun fiziksel yapıya ve kolayca uygulanabilir özelliklere sahip olmalıdır [10].

- Poli (2-hidroksi etil metakrilat)
- Poli (N-vinil prilidon)
- Poli(metil metakrilat)
- Polivinil alkol
- Poli akrilik asit

- Poliakrilamit
- Poli etilen-ko-vinil asetat
- Poli etilen glikol
- Poli metakrilik asit

Medikal alanda kullanılan polimerlerin bir kısmı da ilaç salımında kullanılmaya başlanmıştır.

- Polilaktidler
- Poliglikolidler
- Poli(laktid-ko-glikolid)
- Polianhidler
- Poliortoesterler

Polilaktidler ve poliglikolidler, bozunabilir özelliklere sahip olduğundan metabolizmada parçalanarak dışarı atılabilmektedir. Degradasyon ürünlerin biyoloji ortama zararları olmamalıdır.

2.3 Kontrollü Salım Yapan Sistemlerin Sınıflandırılması

Etkin madde salım mekanizmasına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır [13]:

Difüzyon Kontrollü Sistemler: Membran ve matriks sistemler difüzyon kontrollü sistemler arasında yer almaktadır.

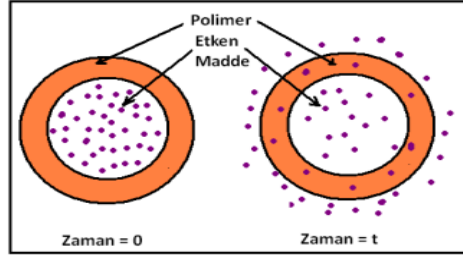
Kimyasal Kontrollü Sistemler: Vücutta aşınan sistemler ve zincire takılı sistemler olmak üzere ayrılmaktadır.

Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler: Şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler çözücünün harekete geçirdiği sistemler arasında yer almaktadır.

Diğer Sistemler: pH'ya ve sıcaklığa duyarlı sistemler bu sistemde yer almaktadır.

2.3.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler arasında membran ve matriks sistemler en yaygın olanlarıdır.



Şekil 2. 3 Difüzyon kontrollü matriks sistemler [13]

Membran sistemler, şişen veya şişme özelliği göstermeyen polimer filmle kaplı sistemlerin içine ilaç eklenerek membran sistemler hazırlanmaktadır. Mikrokapsül, kapsül, film bu sistemlere örnek verilebilmektedir. Bu sistemlerin hazırlanmasında doğal ve/veya sentetik polimerler kullanılabilmektedir [10], [13].

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler membranların kullanıldığı kontrollü salım sistemleri membran sistemleri arasında yer almaktadır. Silikon kauçuğu, polihidroksietil metakrilat gibi çeşitli hidrojel ve etil-vinil-asetat kopolimerleri bu sistemlerde kullanılmaktadır. Bu polimerler inert olmanın yanı sıra parçalanmazlar ve doku uyumları da iyidir. Bu sistemlerin en önemli avantajı sıfırcı dereceden kinetiğe sahip olmalarıdır. Dezavantajları arasında sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısıyla deri altı implantasyon uygulama sonrası cerrahi işlem gerektirmektedir. Büyük moleküllü ilaçların uzun süreli uzaklaştırılmasında uygun değildir [4], [13].

Membranda meydana gelen çatlak ve yırtılmalar, ilacın yerel olarak aşırı yüklenmesine sebebiyet vermektedir. Gözeneksiz (homojen), gözenekli (heterojen) membranlar olmak üzere membranlar ikiye ayrılır [10], [13].

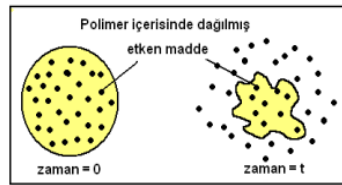
Homojen membranlardan moleköl transferi “çözünme difüzyon” veya “dağılım” esasına göre gerçekleşmektedir. İlaç, membran yapısında çözündükten sonra konsantrasyonun yüksek olduğu yerden düşük olduğu yöne doğru, polimer arasından difüze olmakta membranın diğer yüzeyinden dışarı doğru hareket etmektedir. Gözenekli membranlarda ise ilaç genellikle polimerle etkileşmez, gözenekler içinden difüze olarak membranı geçmektedir [10], [13].

Matriks sistemlerde ilaç, katı polimer içinde çözölmekte veya dağıtılmaktadır. Serbestleşme hızını kontrol eden aşama ise ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur. Matriks sistemlerin üretimi kolay ve ucuzdur ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle serbestleşme kinetiğine ulaşılmamaktadır [5], [10], [13].

İlacın serbestleşme hızı, dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten zamanla azalmaktadır. Bu sistemden önce yüzeye yakın bölgedeki ilaç molekülleri serbestleşmektedir. Daha sonra matriksin derinliklerindeki moleküller difüze olmaktadır. Derinliklerde bulunan moleküllerin sistemden çıkması uzun zaman aldığından serbestleşme hızı düşmektedir. Dezavantajların azaltılması amacıyla farklı şekillerde matriksler hazırlanabilmektedir [5], [13].

2.3.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

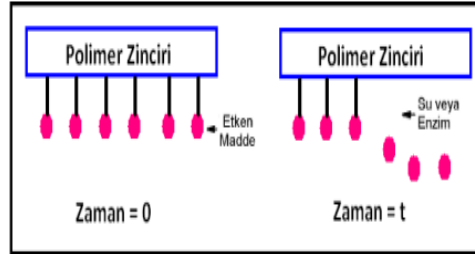
Vücutta aşınan sistemlerde ilaç, polimer içinde dağıtılarak vücutta aşınan sistemler hazırlanmaktadır. Şekilde göröldüğü üzere bu sistemlerde polimer aşınmaya uğrarken ilaç serbestleşmektedir [13].



Şekil 2. 4 Vücutta aşınan sistemler [13]

Vücutta aşınan sistemler, aşınmaya uğramayan sistemlere göre avantaja sahiptir. Vücutta aşınan sistemler, vücut tarafından absorbe edildiği için herhangi bir işlem gerektirmemektedir. Parçalanma ürünlerinin toksik, immunojenik veya kanser yapıcı olabilmektedir.

Polilaktik asit, laktik/glikolik asit kopolimerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer polimer matrisler arasında ise, polivinilpirolidon, poliesterler, poli (ϵ -kaprolakton) ve poliaminoasitler yer almaktadır. Zincire takılı sistemlerde ilaç, polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın kopması ile ilaç serbestleşir [13].



Şekil 2. 5 Zincire takılı sistemler [13]

Zincire takılı sistemler zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak, etken maddeyi belirli hücre ve organlara hedeflendirme için kısa süreli uygulamalarda kullanılmaktadır. Çözünür olan zincire takılı sistemler hücre hedeflenme amaçlı taşıyıcı sistemde, çözünmez olan zincire takılı sistemler ise daha uzun süreli uygulamalarda kullanılan kontrollü salım yapan implantlarda kullanılmaktadır. Bu sistemde ana polimer zinciri vücutta parçalanabilir veya parçalanmayabilir. Kullanılan polimerlerin immünolojik ve alerjik reaksiyonlara yol açmaması gerekmektedir. Bu sistemin ağırlıkça fazla olan kısmı ilaçtır bu sebepten dolayı ekonomiktir [5].

2.3.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde salım kullanılan polimerin camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi esnasında ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu gerçekleşir. İlaç, bir polimer çözeltisinde çözülür daha sonra çözücü uzaklaştırılarak çözücüsüz camsı polimer matris elde edilmektedir. Polimer-ilaç bileşimi çözünme ortamına konulunca polimer şişmektedir. İlaç bu durumdaki polimer içinde difüze olarak dışarı doğru hareket etmektedir. Bu tür sistemde camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran jelimsi bölgede görülen gevşeme salım ortamının polimer içindeki konsantrasyonu serbestleşme hızını kontrol eder [4], [5], [13].

Ozmotik kontrollü sistemde, ilaç yarı geçirgen bir membran içerisinde olup su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde su, yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeri girmekte ve ilacı çözmeye başlamaktadır. İlaç, bu membrandan difüze olamayacağı için sistemin uygun bir yerinden salınır [4], [5], [13].

2.3.4 Diğer Sistemler

Manyetik kontrollü sistemlerde ilaç ve manyetik partiküller bir polimer matrisi içinde homojen olarak dağıtılmaktadır ve sistem sulu bir ortam ile temas ettiğinde ilaç salınmaktadır. Manyetik bir alan uygulanınca ise salım daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu sistem ise ilacın salım hızının dışarıdan kontrol edilebilmesinde kullanılmaktadır [4] , [13].

Ultrasonik sistemlerde Sistemin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılmakta ve salım ultrases dalgaları ile yapılmaktadır [4], [5], [13].

Ortama duyarlı sistemlerde pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamda bulunan etken maddeler gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan sistemin şişme-büzülme davranışları değiştirilmekte ve salım kontrol edilmektedir [4], [5], [13].

2.4 Kontrollü Salım Mekanizmaları

Matematiksel modeller, ilaç salım mekanizmalarının tahmini ve diğer sistemlerinin geliştirilmesi için önemli bir rol oynamaktadır [14].

Değişik ilaç salım sistemlerinden ilaç salım hızlarının tanımlanmasında çeşitli modeller tanımlanmıştır. Bu modellerden bazıları,

1. Difüzyon Modeli
2. 1. Dereceden Kinetik Model
3. 2. Dereceden Kinetik Model
4. Higuchi Model
5. Korsmeyer-Peppas Modeli (The power law)
6. Hixson-Crowell Modeli
7. Weibull Modeli
8. Baker-Lonsdale Modeli
9. Hopfenberg Modeli
10. Gompertz Modeli
11. Sequential Layer (Ardışık Tabaka) Modeli

Diğer empirik ve yarı empirik modeller,

1. Model Peppas ve Sahlin tarafından geliştirilmiştir.
2. Model Courraze tarafından bulunmuştur.

2.4.1 Difüzyon Modeli

Difüzyon, konsantrasyon gradiyenti ile alakalı olup serbest molekül hareketi tarafından meydana getirilen maddelerdeki her bir moleküldeki kütle transferi işlemidir. Çözünen moleküllerin transferi ve moleküler permeasyonu, gözeneklerden ve kanallardan hareket ile gerçekleşmektedir. Difüzyon, çözünen moleküllerin hareketi ile oluşmaktadır [14].

Difüzyon mekanizması, su dolu behere boya damlatıldığında boyanın suyun içinde her tarafa yayılması ile açıklanabildiği gibi vücudumuzdaki gerçekleşen çoğu durum Fick difüzyon yasası ile açıklanabilmektedir [14].

Fick' in 1. Yasası: Yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona konsantrasyon gradientinin akımı olarak adlandırılır.

$$J = -D(dc/dx) \quad (2.1)$$

J =belirli bir zamanda yüzeyden geçen madde miktarı

D =difüzyon katsayısı

(dc/dx)=konsantrasyon gradienti

Fick' in 2. Yasası:

$$(dc/dt) = Dd^2c/dx^2$$

Fick Kanunlarının Limitleri: Heterojen yapıya sahip ilaç difüzyonunda, hareketli ikili yapılarda, non-Fickian ve iyonik türlerinde bazı limitler oluşmaktadır. Her tabakanın farklı malzemelerden yapılmış heterojen yapılarda bu limittten bahsedilebilir. Bu sistemlerde difüzyon katsayısı sabit olmamaktadır [14].

2.4.2 Sıfırıncı Dereceden Kinetik Model (Zero Order Kinetik Model)

Salım oranının konsantrasyondan bağımsız olduğu sistemlerde kullanılmaktadır.

$$c = c_0 - K_t/2.303 \quad (2.2)$$

c= salınan ve çözünen ilaç miktarı

c₀=başlangıçtaki çözeltideki ilaç miktarı

K₀=0. Dereceden oran sabiti

t=zaman

Uygulamaları: Düşük çözünürlüğe sahip ilaçların kaplı formlarının oluşturduğu matriks tabletlerde ve bazı transdermal sistemlerin oluşturduğu modifiye salım dozaj formlarında uygulanmaktadır [14].

2.4.3 Birinci Dereceden Kinetik Model

Bu model, bazı ilaçların eliminasyonu ve absorpsiyonunun tanımlanmasında kullanılmaktadır [14], [15], [16].

$$\log c = \log c_0 - Kt/2.303 \quad (2.3)$$

c_0 =ilacın başlangıç konsantrasyonu

k =birinci dereceden sabit

t =zaman

Uygulamaları: Gözenekli malzemelerin içinde suda çözünebilen ilaçları içeren farmakolojik dozaj formlarında çözünen ilaçları tanımlamakta kullanılmaktadır [14].

2.4.4 Higuchi Modeli

Higuchi modeli, matriks sistemlerden ilaç salımının tanımlanmasında oldukça bilinen ve kullanılan modellerden birisidir. Bu model, farklı geometrilere ve gözenek sistemlerinde kullanılabilmektedir.

-İlaç çözünürlüğünün matrikste ilacın başlangıç konsantrasyonundan daha düşük olduğu durumlarda

-Yalnızca tek boyutta ilaç difüzyonu gerçekleştiğinde

-Matriksin şişmesi ve dissolüsyon ihmal edilebilir olduğunda

-İlaç difüzitesi sabit olduğunda

$$c = [D(2q_t - c_s)c_s t]^{1/2} \quad (2.4)$$

C = matriksten birim alandan salınan toplam ilaç miktarı

D =difüzyon katsayısı

q_t =matriksin hacmindeki ilaç miktarı

C_s =polimer matriksdeki ilacın çözünürlüğü

t =zaman

Uygulamaları: Suda çözünebilen ilaçlardan oluşan matriks tablet ve transdermal sistemler gibi modifiye salım formlarında kullanılabilmektedir [14].

2.4.5 Korsemeier-Peppas Modeli (The Power Law)

Korsemeier ve diğeri tarafından 1983 yılında polimerik sistemden ilaç salımın tanımlanması için bu model üretilmiştir. İlaç salım verilerin %60'ı bu modele uymaktadır.

$$c_t/c_\infty = Kt^n \quad (2.5)$$

c_t/c_∞ = t zamanında ilaç salım oranı

n=salım üsteli

l başlangıçta salımda gecikme olduğunda ve burst effect (ani artış) olduğunda ise b eşitliği kullanılır.

$$c_t/c_\infty = a(t-l)^n$$

$$c_t/c_\infty = a(t)^n + b$$

l ve b gecikme ve ani salım olduğunda 0 olarak kullanılabilir ve at^n kullanılabilir.

-Tabletin içindeki suyun difüzyonu

-Şişen tabletlere su girişinde

-Jellerin formasyonunda

-İlaçların difüzyonu

Uygulamaları: Modifiye salım dozaj formlarından ilaç salımında kullanılmaktadır.

2.4.6 Hixson-Crowell Modeli

Tabletin partikül çapının ve yüzey alanında değişme olan sistemlerde kullanılır [16], [17].

$$c_0^{1/3} - c_t^{1/3} = K_{HC}t \quad (2.6)$$

C_t =t zamanında salınan ilaç miktarı

C_0 =tabletteki ilaç miktarı

K_{HC} =Hixson-Crowell sabiti

Uygulamaları: Her zaman başlangıç geometrik formunun sabit kaldığı ve orantılı olarak tabletlerin boyutunun azaldığında ve ilaç yüzeyine paralel düzlemde dissolüsyonun olduğu durumlarda kullanılır [16], [17].

2.4.7 Weibull Modeli

Weibull modeli, farklı dissolüsyon proseslerinde kullanılır [15], [17].

$$c = c_0 [1 - \exp(-(t - T)^b)/a] \quad (2.7)$$

c = t zamanında çözünen ilaç miktarı

c_0 = salınan tüm ilaç miktarı

T = gecikme süresi

a = zamandan bağımsız parametre

b = dissolüsyon eğrisinin modeli

Uygulamaları: Matriks tip ilaç salımlarının salım profillerinin karşılaştırılmasında oldukça yararlıdır [15], [16], [17].

2.4.8 Baker-Lonsdale Model

Higuchi modelinin modifiye edilmesi ile 1974 yılında Baker ve Lonsdale tarafından bu model geliştirilmiştir [15], [18].

$$f_1 = 3/2 [1 - (1 - c_t/c_\infty)^{2/3}] c_t/c_\infty = kt \quad (2.8)$$

c_t = t zamanında salınan ilaç miktarı

c_∞ = belirli zamanda salınan ilaç miktarı

k = salım sabiti

Uygulamaları = Mikroküreler ve mikrokapsüllerin çoğu formülasyonlarından salım verilerinin linerizasyonunda kullanılmaktadır [15], [18].

2.4.9 Hopfenberg Modeli

Polimerlerin aşınan yüzeylerinden ilaç salımının korelasyonunda ve bu aşınma süreci boyunca yüzeyinin sabit kaldığı durumlarda bu model kullanılır [16], [17], [19].

$$c_t/c_\infty = 1 - [1 - K_0 t/c_L a]^n \quad (2.9)$$

K_0 = sıfırıncı dereceden sabit

c_L =başlangıçta ilaç yüklemesi

a = sistemin yarı kalınlığı

n =geometri üsseli

Uygulamaları: Kompozit profilden türeyen verilerin kullanıldığı salım mekanizmalarında kullanılmaktadır [16], [17] ,[19].

2.4.10 Gompertz Modeli

In vitro dissolüsyon profillerinin tanımlanmasında kullanılmaktadır [16-19].

$$c(t) = c_{max} \exp[-\alpha e^{\beta \log t}] \quad (2.10)$$

$c(t)$ = t zamanında yüzde çözünme

c_{max} =maksimum dissolüsyon

α =t=1 zamanında çözünmeyen miktar

β =t zamanında çözünen oran

Uygulamaları= İyi çözünürlüğe ve orta seviyede salıma sahip ilaçların salım profillerinin karşılaştırılmasında kullanılır [16], [19].

2.4.11 Ardışık Tabaka Modeli

Sequential layer (ardışık tabaka) modeli, hidrofilik matriks tabletlerden salım ve şişme davranışlarının saptanmasında kullanılır. Bu model tabletin boyutu ve şeklinin saptanmasında oldukça yararlıdır.

Diğer empirik ve yarı empirik modeller:

Peppas ve Sahlin tarafından geliştirilen 1. Model [19]

$$c_t/c_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (2.11)$$

k_1, k_2 sabit

$$R/F = k_2 t^m / k_1$$

F =Fickian difüzyon

Courraze tarafından bulunan 2. Model [19]

$$D = D_0 \exp(kt) \quad (2.12)$$

D=Difüzyon katsayısı

D₀= t=0 zamanında ilacın difüzyon katsayısı

Q=kümülatif ilaç salım miktarı

$$c = S(2c_0c_sD_0\exp(kt) - 1)^{1/2}/k \quad (2.13)$$

S=Yüzey alanı, Analysis of Variance (ANOVA) ve Multivariate Analysis of Variance (MANOVA), korelasyon katsayısı en uygun modellerin seçimi ve karşılaştırılması amaçlı kullanılmıştır.

Çizelge 2. 1 İlaç salımı ve dissolüsyonu için matematiksel modeller [14,17,18,20]

Model	Matematiksel Eşitlik	Salım Mekanizması
0. Dereceden (Zero order)	$c = c_0 - K_t/2.303$	Difüzyon mekanizması
1. Dereceden (First order)	$\log c = \log c_0 - Kt/2.303$	Difüzyon mekanizması, Fick'in 1. yasası
Higuchi Modeli	$c = [D(2q_t - c_s)c_s t]^{1/2}$	Fick'in 1. Yasasında Difüzyon ortamına dayalı mekanizma
Korsemeyer-Peppas Modeli	$c_t/c_\infty = Kt^n$	Yarı empirik model, difüzyon dayalı mekanizma
Hixson-Crowell Modeli	$c_0^{1/3} - c_t^{1/3} = K_{Hc}t$	Aşınma salım mekanizması
Weibull Modeli	$c = c_0[1 - \exp(-(t - T)^b)/a]$	Empirik model
Baker-Lonsdale Modeli	$f_1 = 3/2[1 - (1 - c_t/c_\infty)^{2/3}]$ $c_t/c_\infty = kt$	Küresel matriksden ilaç salımı
Hopfenberg Modeli	$c_t/c_\infty = 1 - [1 - K_0t/c_La]^n$	Aşınma mekanizması
Gompertz Modeli	$c(t) = c_{max} \exp[-\alpha e^{\beta \log t}]$	Dissolüsyon modeli

Çizelge 2. 2 n sabitinin değerleri ve salım mekanizmaları

Sistemin şekli ve n değeri			Salım mekanizmasının tipi
Tabaka	Silindir	Küre	
0,5	0,45	0,43	Fick'e uygun difüzyon (Durum 1)
0,5<n<1	>0,45 >0,89	>0,43 >0,85	Anomali (Non-Fickian)
1	0,89	0,85	Fick'e uymayan difüzyon (Durum 2)

2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

Avantajları

- Kontrollü bir şekilde salım yapıldığından dolayı gastro-intestinal bölgede tahriş oluşturabilecek maddelerin etkileri en aza indirilebilir ya da yok edilebilmektedir.
- Kontrollü salım sayesinde kullanılan etken madde miktarı azaltılabilir ve buna bağlı oluşabilecek yan etkiler azaltılabilir veya bertaraf edilebilmektedir. Dolayısıyla vücutta etken madde birikimi sonucu oluşabilecek toksik etkiler azaltılabilir.
- Kontrollü ilaç salımında terapötik sahada kalan etkin madde salımı sağlandığından istenmeyen iniş-çıkışlar önlenmektedir, hastanın doz alımı azaltılabilmektedir ve hastanın uyumu sağlanmaktadır.
- Hedeflendirilmiş salım sayesinde etken maddenin istemeyen etkileri ve dozu azaltılabilmektedir.
- Kontrollü ilaç salımı sayesinde ilaç miktarı azaltılabileceğinden ekonomik olarak da avantaj oluşturmaktadır.
- Yutkunma zorluğu çeken veya mide yahut bağırsağında problem yaşayan insanlar için hedeflendirilmiş hidrojeller sayesinde tedavi fırsatının doğması sağlanmaktadır [21], [23].
- Kontrollü ilaç salımı, hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırabilmektedir.
- Alzhemier hastalarında unutkanlık oluşabildiğinden bu hastaların sürekli ilaç alımının önüne geçilerek ve doz alımı azaltılarak, hastanın tedaviye sürekli olarak uyumu arttırılmaktadır.
- Kontrollü ilaç salımının gerçekleştirilmesi amacıyla modifiye sistemler geliştirilmektedir.
- Etki düzeyinin altında veya üzerinde yer almayan ilaç konsantrasyonu düzeyinin stabil kalması tedavi için olumludur. Tedavi gören hastanın ihtiyaç duyduğu ilaç dozajı da bu sayede ayarlanmaktadır.

Dezavantajları

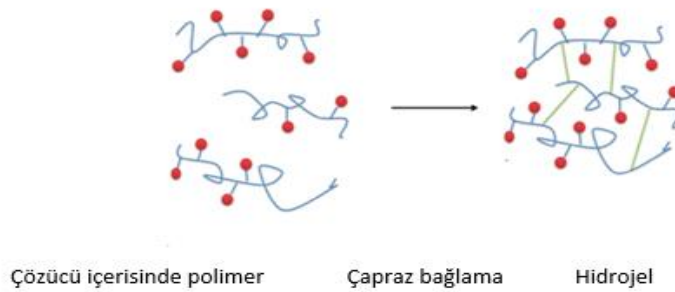
- Oral yolla alınan ilaçlarda olduğu gibi aniden veya istenildiğinde tedavi kesilemez. İmplantlar için cerrahi işlem gerebilmektedir.
- Üretilirken veya daha sonraki dönemlerde oluşan çatlaklar salım sisteminin güvenliğinin stabil olmaması dezavantajdır.
- Doz seçimi sınırlı olup doz miktarı daha düşük dozlara bölünmesi mümkün olmamaktadır.
- Etkin madde dozu yüksek kullanıldığında toksik özellikleri istenmeyen durumdur.
- Hidrojellerin toksik ve biyouyumluluk özellikleri dezavantaj oluşturabilmektedir.
- Hidrojelde deformasyon meydana geldiğinde salım istenilen oranda gerçekleşmemektedir.
- Her ilaç için hidrojellerde kullanımı mümkün olmamaktadır.
- Bu sistemlerinin üretimi ve geliştirilmesi ekonomik olarak yük oluşturmaktadır [22], [23].

HİDROJELLER

Biyomedikal alanda kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılabilen hidrojeller yüksek su içerikleri, doğal dokulara benzeyen lastiksi özellikleri ve vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olmalarından dolayı biyomedikal uygulamalar için uygundurlar [3].

3.1 Hidrojellerin Tanımı

Hidrojeller, yüksek oranda su veya biyolojik sıvıları emebilen üç boyutlu, hidrofilik, polimerik ağlardır. Hidrojeller, yüksek su içeriği, gözenekli ve yumuşak olmalarından dolayı, doğal canlı dokulara, diğer sentetik biyomalzemelerden daha çok benzerler. Bu nedenle günümüzde oldukça tercih edilen malzemeler haline gelmiş olan hidrojeller, şişme kapasiteleri sayesinde başta biyomedikal ve sağlık alanında olmak üzere oldukça kullanılmaktadır [1], [24].



Şekil 3. 1 Hidrojellerin çapraz bağlama ile sentezlenmesi [1]



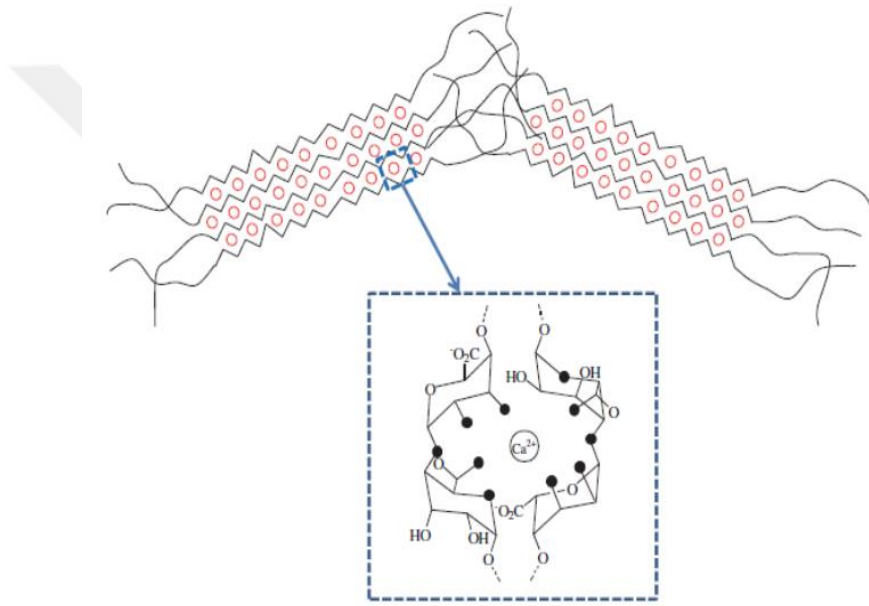
Şekil 3. 2 Enjekte edilebilir jeller [25]

3.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller, çapraz bağlanma şekline göre fiziksel ve kimyasal hidrojeller olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Nötral ve iyonik hidrojeller yan grup yapısına göre sınıflandırılmaktadır. Fiziksel yapılarına göre amorf, yarı kristal ve hidrojen bağlı olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır. Hazırlama yöntemlerine göre sınıflandırıldığında homopolimer, kopolimer, çoklu polimer ve iç içe geçmiş hidrojeller olarak ayrılmaktadır. pH duyarlı, iyonik özelliğe duyarlı, sıcaklığa duyarlı, elektrik alana duyarlı, manyetik alana duyarlı hidrojeller çevresel koşullara duyarlı hidrojeller arasında yer almaktadır [4], [26], [27].

3.3 Hidrojel Sentezinde Kullanılan Yöntemler

İyonik Jelasyon Yöntemi: İyonik jelasyon veya çapraz bağlanma, poli-elektrolit polimerlerinin karşı iyonlarla çapraz bağlanma kapasitesi sayesinde gerçekleşmektedir [28]. Bu teknik, doğal karbonhidrat polimerlere uygulanmakta, biyouyumlu ve biyobozunur ürünlerin üretilmesinde kullanılmaktadır. Aljinat içeren önemli sayıda polimer bu yöntemle çapraz bağlanmaktadır [29], gellan gum [30], kitosan [31], pektin [32] bu polimerlere örnektir.



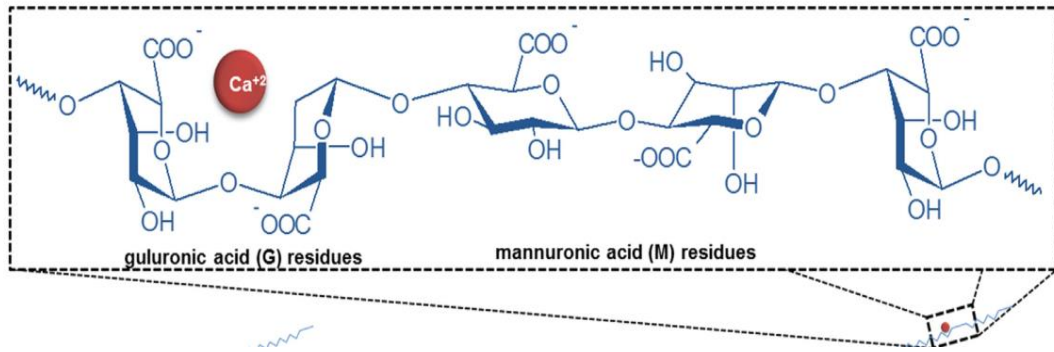
Şekil 3. 3 İyonik jelleşme [33]

Fotopolimerizasyon Yöntemi: UV ışık ile polimerizasyon biyomedikal alanda hidrojel sentezlenmesinde kullanılan başlıca yöntem arasındadır [3], [34]. Uygulama alanının artması fotopolimerizasyona verilen önemi arttırmaktadır. Kaplamalar, filmler, kontakt lensler ve biyomateryaller gibi çeşitli uygulamalarda fotopolimerizasyon yöntemi kullanılmaktadır. Fotopolimerizasyon yönteminde, fotobaşlatıcı kullanılarak uygun bir dalga boyundaki ışık absorpsiyonu sonucunda oluşmuş primer radikallerin akrilatları çapraz bağlı yapılara dönüştürerek polimerizasyon oluşmaktadır. Bu yöntem genellikle sağlığa zararlı değildir, fizyolojik değerlere benzer sıcaklık ve pH'da ve biyolojik olarak aktif maddeler ile sentezlenebilmektedir. Yöntem hızlı ve ucuzdur [3], [34], [39].

3.4 Hidrojel Sentezinde Kullanılan Malzemeler

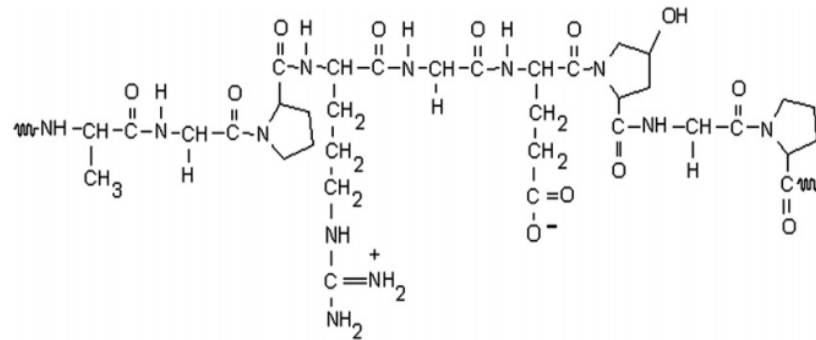
Sodyum Aljinat: Aljinat, FDA tarafından onaylanmış kahverengi alglerden elde edilen doğal polimerdir. Aljinat biyoyumluluğu ve biyobozunur özellikleri dolayısıyla ilaç, gıda ve biyomedikal uygulamalarda oldukça kullanılmaktadır [40], [41]. Aljinat hidrojeller, partiküller, mikropartiküller kalsiyum iyonu gibi iki değerlikli katyonlar kullanılarak hazırlanmaktadır. Çeşitli uygulamalarda kullanılabilirken güvenli ve ucuzdur [42], [43].

Aljinat, mannuronik asit, guluronik asit ve mannurik-gulunorik monomerlerinden oluşan blok kopolimerdir. İyonik jelasyon tekniği kullanılırken kalsiyum aljinat partiküllerinin hazırlanmasında iki değerlikli katyon içeren çözeltiye sodyum aljinat çözeltisi damlatılmaktadır. Bu katyonlar, polimer zincirindeki sodyum ile yer değiştirerek, çapraz bağlama başlatılmaktadır [44].



Şekil 3. 4 Kalsiyum ile aljinatın çapraz bağlanması [45]

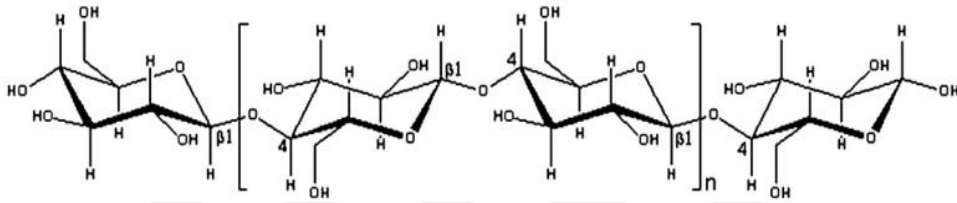
Jelatin: Jelatin renksiz, yarı saydam ve hemen hemen tatsız olan kırılgan bir malzemedir [46].



Şekil 3. 5 Jelatinin kimyasal yapısı [46]

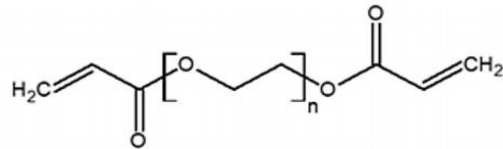
Gıda, ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanım kolaylığı ve sağlanabilirliği dolayısıyla uzun zamandır kullanılmaktadır. Genetik materyallerde ve kontrollü ilaç salımında oldukça kullanılmaktadır [46].

Selüloz: Selüloz, $(C_6H_{10}O_5)_n$ kimyasal formüle sahip kimyasaldır. β -Glukoz moleküllerinin β (1-4)- glikosidik bağlara dönüşerek selüloz yapısını oluşturmaktadır. Selüloz, polimer olup oldukça kristalindir [46]. Alfa-selüloz (α -cellulose) holoselülozun (α -selüloz and hemiselüloz) %17.5 NaOH çözeltisinden çözünmeden kalan kısmından elde edilebilmektedir [47].



Şekil 3. 6 Selülozun kimyasal yapısı [46]

Polietilen glikol diakrilat (PEG-DA): Polietilen glikol diakrilat biyoyuymuluk özellikleri dolayısıyla artan öneme sahip materyallerdir [47].



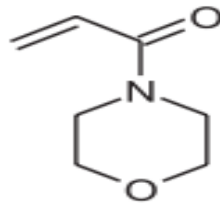
Şekil 3. 7 PEG-DA kimyasal yapısı [47]

PEG-DA tabanlı hidrojeller kontrollü salımda, çeşitli ilaç taşıyıcı matrikslerde, biyomedikal ve ilaç uygulamalarında nano ölçekli yapıya düşük toksisiteye sahip olmaları, farklı molekül ağırlılıklarına uygulanabilmesi, biyoyuymuluğu ve mekanik özellikleri dolayısıyla kullanılmaktadır [36], [48-53].

2- Hidroksietil metakrilat (HEMA): p(HEMA), biyomedikal alanda en çok çalışılan enzimatik olarak bozulmayan, alkali ve asidik ortamda hidroliz olmayan bir termosettir [54]. HEMA, fotopolimerizasyonda kullanılan diğer biyomateryallerden daha az zararlıdır [55]. Çapraz bağlı bu hidrojel, iyi biyouyumluluğa sahip olması, salım ortamına ilaç salım olanakları ve şişme ve çapraz bağ yoğunluğu ile kontrol edilen ilaç salım gibi uygulama kolaylığının olması dolayısıyla çalışmalarda seçilmektedir [37], [56].

Klinoptilolit: Kil mineralleri, dünya üzerinde oldukça fazla bulunmaktadır. Bu materyaller, ilaç taşıyıcısı, adsorban, katalist destekleyici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarih boyunca terapötik ve kozmetik amaçlar için kullanılmıştır. Farmasötik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [57]. Doğal ve sentetik zeolitler, antimikrobiyal amaçlı, antikanser uygulamalarında kullanılmaktadır. Doğal zeolitler arasında bulunan klinoptilolit ise en çok çalışan materyaldir ve yavaş salım yapan uygulamalarda kullanılmaktadır, insan sağlığı açısından kanser yapmayan malzemeler olarak sınıflandırılmıştır [58].

4-Akrioloilmorfolin: 4- Akrioloil morfolin ve yüksek molekül ağırlıklı polimerler uzun zamandır çalışılmaktadır. 4- Akrioloil morfolin türevleri enzim immobilizasyonu, kan plazmasının ayrılmasında kullanılan membranlarda ve ilaç salım uygulamalarında kullanılmaktadır. 4-Akrioloil morfolin suda ve diğer organik çözücülerde çözünmektedir, hidrofiliktir. Bu özellikleri hidrojele su girişi kolaylaştırmakta ve hidrojel sentezinde istenilen malzeme olmasını sağlamaktadır [59].

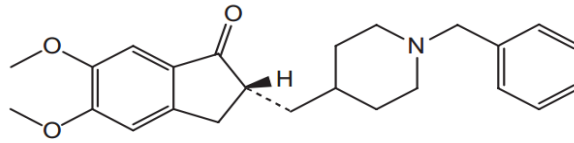


Şekil 3. 8 4-AcM kimyasal yapısı [59]

Titanyum dioksit: Titanyum dioksitim rutil, anataz ve brokit olmak üzere farklı üç fazı bulunmaktadır [60]. Titanyum dioksit ve titanium dioksit bazlı materyaller, kimyasal stabiliteye, biouyumluluğa, korozyona dayanımına sahiptir. UV ışığı absorbe edebilme özelliğe ve yüksek etkinliğe sahiptir. Farmasötik ve biyomedikal ürünlerde biyoyumluluğu dolayısıyla kullanılmaktadır [61-64].

Hidroksiapatit: Jellerin biyaktivite ve mekanik özellikleri geliştirmek için polimer ve inorganik materyal içeren kompozit materyaller, değişik materyallerin özelliklerinden faydalanılarak hazırlanmaktadır [65], [66]. Hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_5(\text{OH})_2$ kimyasal formülüne sahiptir, kemik ve diş ile ilgili uygulamalarda geniş kullanım alanına sahiptir. Bununla birlikte ilaç salım sistemlerinde de kullanılmaktadır. HAp kompozitlerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesinde de kullanılmaktadır [67].

Donepezil HCl: Alzhemier hastalığı, 65 ve üstü insanların %6-%8'inde, 85 yaş ve üstü insanların yaklaşık %30'unda görülmektedir [68]. Alzhemier hastalığı, geri dönüşümsüz ve süre gelen zaman diliminde gelişerek hastanın zihinsel ve sosyal fonksiyonlarını etkileyen, hafıza kaybı, kişilik değişimi ve kendi bakımını yapamama ile sonuçlanan beyinde oluşan hastalıktır. Dünyada gelişmiş ülkelerde ölüme neden olan dördüncü hastalıktır [68]. Donepezil ile birlikte takrin, rivastigimin ve galantamin de Alzhemier tedavisinde kullanılmaktadır [69]. Donepezil HCl ikincil nesil kolinesteraz inhibitörü olup Alzhemier tedavisinde kullanılmaktadır [70].



Şekil 3. 9 Donepezil'in kimyasal yapısı [68]

HİDROJELLERLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Ayhan ve Özkan [71], polietilen glikol diakrilat ve 2-hidroksietil metakrilat hidrojelleri, etilen glikol dimetakrilat çapraz bağlayıcı varlığında fotopolimerizasyon yöntemiyle sentezlemiştir. Gentamisin sülfat, hidrojellere fotopolimerizasyon esnasında katılmıştır, pH 2.2 ve pH 7.4 ortamında salım analizleri yapılmıştır. Antimikrobiyal etkinliği, 2 farklı bakteri kültüründe (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) agar difüzyon metodu ile incelenmiştir. Fotopolimerizasyon sonrası etken maddenin antimikrobiyal aktivitesini koruduğu belirtilmiştir.

Zhou vd. [72] fotopolimerizasyon ile hazırlanan kitosan türevi hidrojeller ile çalışmışlardır. Suda çözünebilen etil karboksietil kitosan, kitosan ve etilen glikol akrilat metakrilat arasındaki reaksiyon sonucu elde edilmiştir. Sitotoksite, karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır ve yapay doku mühendisliğinde potansiyele sahip oldukları tespit edilerek, biyomalzeme olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Parantral yolla kullanılan jeller çeşitli biyomedikal alanda kullanılmaktadır. Jel formülasyonu; sıcaklığa, pH değişikliğine, iyon varlığına ve ışığa bağlıdır. Sıcaklığa duyarlı olan jeller, protein ve peptid taşınımında önemli rol oynamaktadır. Sıcaklığa duyarlılığı, biyoyumluluğu, biyobozunurluluğu ve kolay kontrol edilebilen özelliklerinden dolayı polietilen glikol biyomedikal malzeme olarak önemli bir rol oynamaktadır. Alexander vd. [73] , polietilen glikol/poli(N-izopropilakrilamid) sıcaklığa duyarlı ve enjekte edilebilir hidrojellerin biyomedikal alanda kullanımı üzerine çalışmışlardır. Elde edilen hidrojel, iyi jelleşen mekanik dayanıklılığı ve ilaç salımında aniden salımın en aza indirilmesi gibi özelliklere sahiptir. İlaç salımı, daha uzun periyotlara yayılmıştır ve hidrojeller biyoyumlu ve biyobozunur olarak bildirilmiştir.

Wang vd. [74] tarafından, pH'a duyarlı kompozit ilaç salım sistemlerinden göğüs kanseri tedavisinde kullanılan dosetaksel yüklü miseller hakkında çalışma yapmışlardır. Partikül büyüklüğü 20 nm olan misellere ilaç etken maddesi yüklenmiştir. Sitotoksitite çalışmaları yapılmıştır. Simüle bağırsak sıvısında, mide sıvısından daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır. Dosetaksel yüklü misel-hidrojel kompozitleri, misellere göre daha iyi sonuçlar vererek, kanser tedavisi için gelecek vaat eden adaylar arasında yer aldığı saptanmıştır.

Efe vd. [59] değişik oranda 4-akrilol morfolin içeren hidrojelleri fotopolimerizasyon yöntemiyle sentezlemiştir. Polietilen glikol diakrilat ve 2- hidroksietil metakrilat kullanılarak sentezlenmiş, hidrojellerin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Siprofloksasin HCl model ilaç olarak seçilmiş, yükleme kapasitesi ve salım çalışması yapılmıştır. 4-akrilol morfolin oranı arttıkça salımın arttığı tespit edilmiştir. Artan polietilen glikol diakrilat içeriği ile şişme oranı azalmıştır.

Zhang vd. [69] tarafından deri altına enjekte edilmek üzere donepezil mikropartikülleri poli(D,L-laktid-ko-glikolid) kullanılarak yağ/su emülsiyon çözücü evaporasyon tekniği kullanılarak hazırlamıştır. In-vivo çalışmaları yapılarak 8 günde stabil konsantrasyonuna geldiğini göstermiştir. Araştırmacılar, uzatılmış salıma sahip bu sistemin oral formülasyonunu yerini alabileceğini bildirmiştir.

Kearney vd. [75], donepezilin deri yüzeyinde kullanılan flaster ürünlerden salımı üzerine çalışmışlardır. Taşınımın etkin olabilmesi için deri yüzeyinden permeabilitesinin güçlü olması gerekmektedir, bu yüzden mikroığneler kullanılmıştır. Hidrojel formundaki mikroığnelerin deriye teması sağlanarak, ilaç yüklü rezervuardan mikroığnelerdeki kanallar sayesinde ilacın salımı hedeflenmiştir. Polinivil pirolidon veya poli (metil vinil eter ko-maleik anhidrit/asit) polimerlerinin formülasyon ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. $854.71 \mu\text{g} \pm 122.71 \mu\text{g}$ donepezil hidroklorürün 24 saat boyunca salım çalışmaları in vitro çalışmalarla desteklenmiştir. In-vivo çalışmalar ile desteklenerek bu ilaç etken maddesinin salımı için başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.

Buzoğlu vd. [76], tarafından biyouyumlu polistiren-blok-poliglisidil metakrilat) diblok kopolimerleri farklı moleküler ağırlıkta atom transfer radikal polimerizasyonu yoluyla sentezlemiştir. Stirenin yakın moleküler ağırlıkta dağılım gösteren homopolimerleri hazırlanmış ve blok polimerizasyon için makrobaşılatıcılar kullanılmıştır. Süre, sıcaklık, çözücü, polimer sentezlenme aşamasında besleme oranı üzerine inceleme yapılmıştır. İnsan serum albumin, bovin serum albumin, globulin, hemoglobin sentezlenen polimerler ile etkileşime sokulmuştur. Floresans spektrofotometre kullanılarak immobilize olan protein miktarları saptanmıştır. Bu işlem sonunda elde edilen kan proteinleri Donepezil ile etkileşime sokularak karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Hemoglobin sentezlenen polimer ile en iyi uyumu göstermiştir. Donepezil ise globulin immobilize edilmiş polimer ile en iyi uyumu göstermiştir.

Radwan vd. [77], farelerde tek doz alımın 12 saat sonrasında elde edilen plazmanın ve donepezil tabletlerdeki enantiomerlerin hassas, kesin ve daha duyarlı tayini için HPLC metod geliştirme için çalışma yapmışlardır. Kiraljel OD marka kolon, 268 nanometrede tayin için kullanılmıştır. Enantiyomerler alıkonma süreleri sırasıyla 12.8 ve 16.3 dakikadır. Deteksiyon limiti 20 ng/ml ve raltif standart sapma $\leq 10\%$ saptanmıştır. Bu metodun donepezil miktar tayini ve farmakokimetik çalışmalar için uygulanabileceği bildirilmiştir

Kim vd. [78], Alzhemier tedavisinde sıklıkla kullanılan Donepezil HCl salımı üzerine çalışma yapmışlardır. İlaç etken maddesinin önceden belirlenen dozunun salımı için hızlı ve transdermal salımı için çözünebilen mikro iğneler geliştirilmiştir. Mikro iğneler, mikro kalıp yöntemiyle hazırlanmıştır. Hidroksipropil metil selüloz-etanol-su karışımı uç kısmı için, iğne kısmı için karboksimetil selüloz kullanılmıştır. Etkili mekanik güce sahip olduğu saptanmıştır. Farklı oranlarda Donepezil HCl içeren mikro iğneler domuz derisi kullanılarak çalışma devam ettirilmiştir. Mikro iğnelerin enkapsülasyon etkinliği sıvı kromatografi kullanılarak saptanmıştır. Farmakokinetik çalışmaları yapılarak, maksimum konsantrasyon miktarları belirlenmiştir. Aynı ilaç dozu ağız yoluyla alınması ile deri yoluyla salımı karşılaştırıldığında mikro iğnelerin daha etkili olduğu bulunmuştur. Deri ile temasından beş dakika sonra donepezilin %95'inin salındığı gözlenmiştir ve mikro iğnelerin, ağız yoluyla ilaç alımına alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Deepthi vd. [70], uzatılmış salım yapan Donepezil HCl içeren tabletlerin jelleşmeyen polimerler kullanarak ani ilaç salımını probleminin üstesinden gelmek için araştırma yapmışlardır. Viscarin GP-209 jelleşmeyen modifiye malzemeyi kullanmışlardır. Formüle edilmiş granül filmler toz özellikleri için değerlendirilmiştir. Hazırlanan tabletlerin in vitro dissolüsyon çalışması üç farklı ortamda yapılmıştır. 0.1 N HCl, pH 5.5, 2 saat boyunca 0.1 N HCl ve daha sonra pH 6.8 sodyum fosfat ortamında USP Tip 2 aparat sistemi kullanılarak dissolüsyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Dissolüsyon verileri ilaç salım mekanizmasının belirlenmesi için kullanılan kinetik modellere uyduğu saptanmıştır.

Bulut ve Şanlı [79], Donepezil HCl içeren mikroküreleri sodyum aljinat varlığında su-yağ emülsiyon yöntemi ile sentezlemiştir. Karakterizasyon ve şişme çalışmaları yapılmıştır. İlaç/polimer oranı, çapraz bağlama süresi, çapraz bağlayıcı konsantrasyonu gibi parametrelerin ilaç salımına, partikül boyutuna ve şişme kapasitesine etkisi incelenmiştir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ağırlıkça %3, ilaç/polimer oranı ağırlıkça %4 olduğunda pH 6.8 ortamında ilaç salımı % 99.8 bulunmuştur.

Polietilen oksit hidrojel filmler, çeşitli konstrasyon aralığında pentaeritritol tetra akrilat çapraz bağlayıcı kullanılarak UV ışık kullanılarak Wong vd. [80] tarafından sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojeller dermatolojik uygulamalar içindir. Sentezlenen filmler, yüksek şişme ve elastikiyet göstermiştir. Artan çapraz bağlayıcı konsantrasyonuyla birlikte jel fraksiyonu arttırdığını ve dengedeki su içeriğini azaldığını saptamışlardır.

İnorganik-organik hibrit ilaç salım sistemleri, donepezil moleküllerinin simektit killerinin arasına ilave edilerek Park vd. [58] tarafından çalışılmıştır. Katyonik polimer olan Eudragit ile kaplanmasıyla salım ortamında yapılan çalışmalarda 180 dakikalık bir gelişme saptanmıştır.

Guo vd. [9] donepezil içeren poli laktik-glikolid mikroküreler ile yüksek enkapsülasyon oranını ve bir hafta sürmesi öngörülen salım elde etmek için çalışmışlardır. Mikroküreler emülsiyon-çözücü evaporasyon metodu ile hazırlanmıştır. Partikül büyüklüğü, morfolojisi, ilaç yükleme kapasitesi, ilaç etken maddesinin matriks içinde iken, in-vivo ve in vitro koşullardaki fiziksel durumu üzerine çalışılmıştır. Yaklaşık 30 µm çapında hazırlanmıştır. İlaç yükleme kapasitesi %15.92 ±0.31 olarak tespit edilmiştir.

Kinetik modeli ise birinci dereceden difüzyon kontrollü modelle uygunluk göstermiştir. In vivo çalışmaları fareler üzerinde deri altına enjekte edilerek yapılmış ve tüm sonuçlar mikrokürelerin uzun periyotlarda hastalığın tedavisi amaçlı potansiyel taşıdığını göstermiştir.

Krajisnik vd. [81] tarafından, diklofenak sodyum etken maddesinin setilpiridinyum klorür ile modifiye edilmiş doğal zeolitten pH 6.8 ortamında salımını çalışılmıştır. Doğal zeolitin modifiye edilmesi çeşitli oranlarda kullanılan setilpiridinyum klorür yardımı ile gerçekleştirilmiştir. 8 saati aşan bir periyotta salım çalışması yapılmış, kinetik model ise Korsmeyer-Peppas and Bhaskar modellerine uymuştur.

Fourniols vd. [82], yetişkinlerde görülen beyin tümörü olan glioblastoma tedavisinde kullanılan Temozolomidin bölgesel taşınımı sağlamak amacıyla enjekte edilebilir olan polietilen glikolün fotopolimerizasyonu için çalışma yapmışlardır. In vivo yapılan çalışmalarında ilaç yüklü olan hidrojel ile ilaç yüklü olmayan hidrojel karşılaştırılmış fotopolimerizasyon ile hazırlanan ilaç yüklü hidrojellerin tedavi amaçlı kullanılabileceği bildirilmiştir.

Tom vd. [83], ilaç taşıyıcı ve rejeneratif tıp biyomedikal alanda kullanılan polietilen glikol-tiyol hidrojellerle ilgili çalışma yapmışlardır. Farklı çapraz bağlayıcılar yardımıyla çeşitli hidrojel üretilmiştir. Eş molar oranda polietilen glikol ve tiyol içeren hidrojel üretilmiştir. Yapının aydınlanması amaçlı şişme, reoloji analizleri uygulanmıştır. Hidrojellerin biyomedikal alanda uygulama alanında yer alabileceği bildirilmiştir.

Barron vd. [84] tarafından, çapraz bağlı hidrofilik ve hidrofobik polimerlerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanılması ile ilgili çalışma yapmışlardır. Polipropilenglikol dimetakrilat/polietilenglikol dimetakrilat, UV ışığı kullanılarak fotopolimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Kimyasal, reolojik, mekanik özellikleri değerlendirilmiştir. Anti-inflamatuar olan deksametosan ve diklofenak sodyum ilaç salımında kullanılmıştır. Polipropilenglikol dimetakrilat konsantrasyonu deksametosan salımında önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. İlacın etkileşimi ve büyüklüğü salım profilini değiştirmiştir; daha büyük ve asidik olan deksametosan iyonik ve daha küçük ve bazik olan diklofenak sodyumdan daha hızlı ayrıştırılmıştır.

Jeong vd. [85], düşük molekül ağırlıklı polietilen glikol-polilaktik-ko-glikolik asit-polietilen glikol blok kopolimeri sentezlemiştir ve vücut sıcaklığında jel halini almaktadır. Ketopropen ve spironolaton model ilaç olarak seçilmiştir. Ketoprofen iki hafta boyunca salım yaparken spironolaton iki ay boyunca salım yaptığı bildirilmiştir.

Khoe ve Kardani [86] tarafından, polietilen glikol diakrilat ve polikaprolaktonu Irgacure 2959 fotobaşlatıcıyı fotopolimerizasyon yönteminde kullanarak amfifilik hidrojel sentezlemiştir. Su absorpsiyonu, yüzde su içeriği ve in-vitro degradasyonu incelemişlerdir. Hızlı şişmelerine, yüksek şişme oranlarına bağlı olarak süpergözenekli hidrojel olarak kullanılma özelliklerine sahiptirler. Elde edilen hidrojel, FT-IR ve NMR ile karakterize edilmiştir. Kuersetin yüklü hidrojel ile kuersetin yüklenmemiş hidrojellerin salımları değerlendirilmiştir.

Bounabi vd. [87] tarafından in situ serbest radikal polimerizasyonu kullanarak poli (2-hidroksi etil metakrilat) tabanlı hidrojel-kil nanokompozitleri, biyomedikal uygulamalarda ilaç taşıyıcısı olarak sentezlemiştir. 2-hidroksi etil metakrilat içine sodyum montmorillonit katılarak polimerleştirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Farklı oranda kil içeren hidrojel FT-IR, DSC, TGA kullanılarak karakterizasyon işlemi yapılmıştır. UV-Vis spektrofotometre yardımıyla parasetamol içeren hidrojellerin etkinliği saptanmıştır. Aniden salım etkisi önemli derecede azaltılmıştır ve 2-hidroksi etil metakrilat, kompozit hidrojelere göre daha uzun salım göstermiştir.

Lu ve Anseth [37], 2-hidroksietil metakrilat ve dietilen glikol dimetakrilat fotobaşlatıcı kullanarak asit oranı 8 varlığında fotopolimerizasyon işlemi gerçekleştirmiştir. Tahmin edilen salım verileri ile deneysel olarak elde edilen veriler birbiri ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Wang vd. [88] tarafından casting/solvent evaporasyon yöntemini kullanarak değişik konsantrasyonda siprofloksasin hidroklorür içeren kitosan ve polietilen glikol filmleri sentezlemiştir. Kimyasal, morfolojik ve mekanik özellikleri, polietilen glikol ve kitosan oranına, etken madde yükleme miktarına, salım ortamının iyonik gücüne, sentezlenen filmlerin kalınlığına bağlıdır. Kitosan/polietilen glikol filmler, pH'a duyarlıdır. Artan film kalınlığına bağlı olarak salımın azaldığı saptanmıştır [88].

Almeida vd. [89] tarafından, son zamanlarda biyomedikal alanda oldukça ilgi toplayan biyoyumlu malzemelerden ilaç salımı üzerinde çalışma yapılmıştır. Dekstran, reolojik ve enkapsülasyon/salım özellikleri ayarlandığında kullanışlı bir materyaldir. N-isopropilakrilamid ile dekstran hidrojeller hazırlanmıştır ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Fotobaşlatıcı olarak Irgacure 2959 kullanılmıştır ve ilaç yapıya katılmıştır. Şişme ve ilaç salım profilleri incelenmiştir..

Gülşen ve Chauchan [90], hidroksietil metakrilat hidrojellerin göz için kullanılan ilaçların salımında kullanılması ile ilgili çalışma yapmışlardır. Günümüzde göz için kullanılan ilaçların % 90'ı damlatma yolu kullanılarak uygulanmaktadır. Uygulanan ilaçlar gözün konjunktiva kısmına ya da gözyaşı drenajına denk gelmektedir. İlaçların önemli kısmı ise kan akışına dahil olmakta ve yan etkilere sebep olmaktadır. Yan etkileri azaltmak için tek kullanımlık yumuşak kontakt lenslerin kullanılabileceği bildirilmiştir. Temel fikir ise, ilaç formülasyonu nanopartikül olarak lense yüklenmesidir. Lens takıldığında ise, ilaç yavaşça salınarak uzatılmış salım sağlanacaktır. Silika kabuk ile stabil hale getirilmiş hidroksietil metakrilat hidrojeller, 8 gün boyunca salım yaptığı saptanmıştır.

İyonik jelasyon süresinin, polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasına, fizikokimyasal özelliklerini nasıl etkilediğine ve ilaç salım mekanizması üzerine etkisi Patel vd. [91] tarafından çalışılmıştır. Elektron dağılım cihazı, Fourier Taramalı Infrared Spektroskopisi iyonik jelasyon ile sodyum aljinatın çapraz bağlanması izlemek ve analiz etmek için kullanılmıştır. Kalsiyum iyonunun dağılımı, morfolojisi, çapraz bağlı polimerin moleküler çevresi, iyonik jelasyon süresinin sodyum aljinat partiküllerinin iç yapısına, yoğunluğu üzerinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Partikül boyu, gözenekliliği, yoğunluğu, şişme mekanizması ve ilaç salım mekanizmasından çapraz bağlı matriksine kadar önemli etkilerinin bulunduğu belirlenmiştir.

Enjekte edilebilir ve bozunur aljinat bazlı kompozit jel yapıları hidroksiapatit ve jelatin mikropartikülleri varlığında Yan vd. [25] tarafından sentezlenmiştir. Hidroksiapatit homojen şekilde yapıya katılmıştır. Hidroksiapatit, mekanik özellikleri ve şişme oranını artırabilecek yararlı özelliklere sahiptir. Hidroksiapatit, hidrojelleri daha kırılğan yaptığı saptanmıştır. Hidroksiapatit ve jelatin varlığında sentezlenen hidrojeller, lokal tedavide ve kemik dokuda kullanılabileceğine dair gelecek vaat etmektedir.

Kitosan kaplı sodyum aljinat-kitosan nanopartikülleri 5-FU etken maddesi yüklenerek Nagarwal ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır. İyonik jelasyon yöntemi kullanılarak kitosan çözeltisinde sodyum aljinat-kitosan hidrojelleri tutularak hazırlanmıştır ve karakterizasyon çalışmaları zeta potansiyel, taramalı elektron mikroskopisi kullanılarak aydınlatılmıştır. Salım çalışmaları diyaliz membran yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Nagarwal vd. [92] formülasyon çalışmaları yapılabileceği kanatine varmıştır.

Reddy vd. [93] tarafından sodyum aljinat-g-akrilamid tabanlı gluteraldehit ile çapraz bağlanmış polietilen glikol film hidrojelleri sentezlemiştir ve enalapril maleat salımı için kullanılmıştır. Şişme çalışmalarından önemli veriler alınmıştır ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Yapılan salım çalışmalarında pH 7.4 ortamında uzatılmış salım için 10 saatten fazla kullanılabileceği saptanmıştır.

Zhao vd. [94] tarafından sıcaklığa duyarlı yarı iç içe geçmiş hidrojel olan polietilen glikol-ko-poli(e-kaprolakton) ile N- isopropilakrilamidi sodyum aljinat varlığında UV ışığı kullanılarak in situ kopolimerizasyon yöntemiyle hazırlamıştır. Sodyum aljinat içeriği, sıcaklığın etkisi üzerine çalışma yapmışlardır. Artan sodyum aljinat içeriğiyle şişme oranının arttığı, sıcaklıkla azaldığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmada kullanılan hidrojellerin potansiyel ilaç taşıyıcı sistem adayı olduğu saptanmıştır.

Li vd. [95] tarafından çevreye duyarlı özelliklere sahip polimer misellerin kontrollü ilaç salımında kullanımını araştırılmıştır. Biyouyumlu, sıcaklığa duyarlı sodyum aljinat-graft-poli (N-isopropilakrilamid) aşı kopolimeri sentezlenmiştir. Bu polimer misellerin düzenli şekillerinin olduğu, ilaç enkapsülasyonu ve ilaç salım performanslarının çok iyi olduğu gözlemlenmiştir. 5-florourasil ilaç etken maddesi için kontrollü ilaç salımında kullanılabileceği bildirilmiştir.

Azar ve Olad [41], antikanser ilacı 5-florourasilin yarılanma ömrünün artırmak için çalışmışlardır. İlaç salımının geciktirilmesi amacıyla montmorillonit yüklü ilaç etken maddesi aljinat ile birleştirilmiş ve kitosan ile kaplanmıştır. Karakterizasyon çalışmaları yapılmış, montmorillonit miktarı, salım ortamının pH etkisi incelenmiştir. Korsmeyer–Peppas kinetik modeli nanokompozit sisteme uymaktadır.

Li vd. [96] tarafından, suda çözünen trimetazin hidroklorür maddesinin kitosan-sodyum aljinat matriks tabletlerden uzatılmış salım profilleri çalışılmıştır. Sodyum

aljinat:kitosan oranı, sodyum aljinat:kitosan miktarı ve dissolüsyon ortamının etkisi incelenmiştir. İlaç salım kinetikleri ve salım mekanizmaları değerlendirilmiştir. Uzatılmış salım profilleri için kullanılabileceği belirtilmiştir.

Baimark ve Srisuwan [97] tarafından su-yag emülsiyon metodunu kullanarak aljinat mikroküreler hazırlanmıştır. Kalsiyum iyonları varlığında çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyon ve ilaç salım davranışı üzerine kalsiyum iyon konsantrasyonunun etkisi araştırılmıştır. Mavi dekstran kullanılmıştır ve küresel yapıda küreler elde edilmiştir. Mikroküreler, uzun salım süreleri için uygun bulunmuştur, kalsiyum iyonlarının yoğunluğunun artmasıyla salımın azaldığı tespit edilmiştir ve sentezlenen hidrojel kontrollü salım için uygun bulunmuştur.

Dutta [98] tarafından kalsiyum klorür varlığında polivinil alkol ve polietilen glikolü gamma-irradiyasyonuna maruz bırakarak yara örtüsü için şeffaf hidrojel sentezlemiştir. Kalsiyum klorür yalnızca jelleştirmek için değil, plastikleştirici olarak kullanılmıştır. Polietilen glikolün etkisinin kalsiyum klorür arttırdığını ve bunun da yeni bir hidrojin oluşturduğunu gözlemlemiştir. Termal gravimetrik analizler, mikrop penetrasyon analizleri yapılarak hidrojin potansiyel yara örtüsü malzemesi olabileceği düşünülmektedir.

Merkus vd. [48] tarafından Poloksamer 407 ve polietilen glikol diakrilatı üstün özelliklerinin kullanarak enjekte edilebilir hidrojellerin sentezlemiştir. Poloksamer enjekte edilebilir hidrojel olarak kullanılabilir fakat mekanik zayıflığa sahiptir. Araştırmacılar bu eksikliği gidermek amacıyla polietilen glikol diakrilat kullanılmıştır. Irgacure 2959 fotobaşlatıcısı yardımıyla sentez gerçekleştirilmiş, fiziksel ve kimyasal jelleşme davranışları incelenmiştir. Elde edilen hidrojel, kimyasallarla geliştirilebilen özelliklere sahip enjekte edilebilir hidrojel olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.

Rajan vd. [99] hyaluronidase enzim çekirdekli-5 florourasil yüklü kitosan polietilen glikol jelatin nanokompozitleri iyonik jelyasyon yöntemini kullanarak hedeflendirilmiş ve kontrollü ilaç salım araçları olarak kullanılmak üzere hazırlamıştır. Nanopartiküllerin yükleme kapasiteleri ve enkapsülasyon etkinliği, ilacın başlangıç konsantrasyonuna ve pH'ya bağlı özellikler olduğunu göstermiştir. Sitotoksikite özellikleri uygun bulunmuş, partikül boyut dağılımı Zetasizer yöntemiyle yapıp 300-580 nm arasında bulunmuştur.

Tüm çalışma değerlendirildiğinde ise nanopartiküller, kontrollü ilaç salımı için potansiyel ilaç salım sistemleri olarak değerlendirilmiştir.

Hiyaluronik asit, fotopolimerizasyon yöntemi ile çeşitli metakrilik esterler ile çeşitlendirilmiştir. Elastik özellikleri ve şişme davranışlarını geliştirmek için moleküler ağırlığı 570 olan polietilen glikol diakrilat kullanılmıştır. Hidrojellerin mekanik özellikleri, hiyaluronik asitin moleküler ağırlığına ve polietilen glikol diakrilatın konsantrasyonuna ayarlanmış ve kültür davranışları incelenmiştir [100].

Tang vd. [67] tarafından sıcaklığa duyarlı kitosan-poli vinil alkol hidrojellere hidroksiapatit katarak protein taşınımı için hidrojel sentezlemiştir. Reolojik analizlerden, hidroksiapatit etkisinin incelenmesi amacıyla yararlanılmıştır. Jel yapısı, hidroksiapatit katısı ile zenginleştirilmiştir. Sentezlenen hidrojelin ilaç salımı ve doku mühendisliği uygulamalarında oldukça ilgi çekici olduğu bildirilmiştir.

Treesuppharat vd. [101] tarafından gelatin ve bakteriyal tabanlı kompozit hidrojeli glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanarak sentezlenmiştir. Jelatin, selüloz yapının içine katılarak kompozit hidrojel elde edilmiştir. Bu hidrojellerin termal stabilitesinin, imyasal dayanımının ve mekanik özelliklerinin oldukça iyi olduğu ve ilaç taşınımında kullanılabileceği bildirilmiştir [101].

Tan vd. [102] tarafından, PEG-DA ve HEMA hidrojelleri Irgacure 2959 varlığında sentezlenmiştir. Artan HEMA içeriğine bağlı olarak şişme oranının arttığını saptamışlardır. Doku mühendisliği için elde edilen hidrojellerin kullanılabileceği belirtilmiştir.

BÖLÜM 5

MATERYAL ve YÖNTEM

5.1 Analizlerde Kullanılan Kimyasallar

Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin sentezinde sodyum aljinat, jelatin, α -selüloz, klinoptilolit, 4-AcM ve ilaç etken maddesi olarak Donepezil HCl kullanılmıştır.

Çizelge 5.1 Analizlerde Kullanılan Kimyasallar

Kimyasal Adı	Firma	CAS No/Lot No
Sodyum Aljinat	Protonal LF 10/60	GQ0606401
Jelatin	Carlo Erba	9000-70-8
α -selüloz	Sigma Aldrich	9004-34-6
Klinoptilolit	Gördes Zeolit	201601101
Monobazik Potasyum Fosfat	Sigma Aldrich	7778-77-0
Kalsiyum Klorür	Merck	10043-52-4
Hidroklorik asit (%37)	Merck	K46311117 504
Sodyum Hidroksit	J.T Baker	1310-73-2
Polietilen glikol diakrilat $M_n=700$	Sigma-Aldrich	26570-48-9
2-Hidroksi etil metakrilat	Sigma-Aldrich	868-77-9
Etilen glikol dimetakrilat	Sigma-Aldrich	97-90-5
1-Hydroxycyclohexyl phenyl ketone Irgacure 184	Sigma-Aldrich	947-19-3
2,2-Dimethoxy-2-phenyl-acetophenone Irgacure 651	Sigma-Aldrich	24650-42-8
2-Hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone Irg 2959	Sigma-Aldrich	1006797-53-9
4 Akrilolil Morfolin	Sigma Aldrich	5117-12-4
Hidroksiapatit, 5 μ m-yüzey alanı $\geq 100m^2/g$	Sigma-Aldrich	1306-06-5
Titanyum, -325 mesh, 99%	Alfa Aesar	7440-32-6
Donepezil HCl	Abdi İbrahim İlaç	DH0070516

Polietilen glikol diakrilat tabanlı hidrojenlerin sentezinde molekül ağırlığı 700 olan polietilen glikol diakrilat kullanılmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat kullanılmıştır. Fotobaşlatıcı olarak üç farklı başlatıcı ile çalışılmıştır. Bunlar arasında;

-1- Hidroksi sikloheksil fenil keton (1-Hydroxycyclohexyl phenyl ketone-Irgacure 184),
-2,2 Dimetoksi- 2- fenil- asetofenon (2,2-Dimethoxy-2-phenyl-acetophenone-Irgacure 651),

-2-Hidroksi-4'-(2-hidroksietoksi)-2-metilpropiofenon (2-Hydroxy-4'-(2 hydroxyethoxy)-2-methylpropiofenone- Irgacure 2959) yer almaktadır.

PEG-DA tabanlı hidrojenlerin sentezinde 5 µm boyuta sahip, yüzey alanı≥100m²/g olan hidroksiapatit kullanılmıştır.

2-Hidroksi etil metakrilat tabanlı hidrojenlerin sentezinde çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat kullanılmıştır. PEG-tabanlı hidrojenlerin sentezinde kullanılan fotobaşlatıcılar kullanılmıştır. Rutil titanyum dioksit ve PEG-DA tabanlı hidrojenlerin sentezinde kullanılan hidroksiapatit kullanılmıştır. Rutil titanyum dioksit titanyumun modifiye edilmesiyle elde edilmiştir.

Modifiye Klinoptilolit Hazırlanması: 50 g klinoptilolite 200 ml 3M sodyum klorür eklendi ve 4 saat 60°C'de ultrasonik banyoda tutulmuştur. Bu işlem 2 kere tekrarlandıktan sonra modifiye olan klinoptilolit saf su ile yıkanarak 24 saat boyunca etüvde kurutulmuştur.

Rutil Titanyum dioksitin Hazırlanması: 2.38 g polietilen glikol 7.28 g saf su içinde 650 rpm hızla manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılır. Bu karışım içerisine 0,476 g titanyum katıldı ve 650 rpm hızda 1 gün boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığında kurutma kaplarına konularak kurutuldu. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra 30 dakika boyunca 900°C'de kül fırında yakıldı. Yakma işlemi 1 dakikada 10°C artacak şekilde yapıldı. 30 dakika bırakma işlemi ise 900°C sağlandıktan sonra başlatıldı ve bu işlem bittikten sonra elde edilen malzeme plakalardan kazınarak kullanıldı.

pH 1.2 Hazırlığı: 2,045 g sodyum klorür içinde bir miktar su bulunan 1 litrelik balon jojeye konulur ve çözüldükten sonra 7 ml %37'lik HCl ilave edilerek hacmine saf su ile tamamlandı.

pH 6.8 Hazırlığı: 250 ml 0,2 M mono bazik potasyum fosfat içinde bir miktar saf su bulunan 1 litrelik balon jojeye aktarılır ve üzerine 112 ml 0,2 M sodyum hidroksit eklenerek hacmine saf su ile tamamlandı.

pH 7.4 Hazırlığı: 250 ml 0,2 M mono bazik potasyum fosfat içinde bir miktar saf su bulunan 1 litrelik balon jojeye aktarılır ve üzerine 195,5 ml 0,2 M sodyum hidroksit eklenerek hacmine saf su ile tamamlandı.

5.2 Analizlerde Kullanılan Cihazlar

- Analitik Terazi (Radwag AS 220/C/2)
- Manyetik karıştırıcı (Wisd Wisestir)
- Ultrasonik Banyo (Bandelin Sonorex)
- pH metre (WTW Series Inolab pH 730)
- Saf Su Cihazı (Liston)
- Çalkalamalı Su Banyosu (Daihan)
- UV Kabin (256-365 nm)
- UV-Vis Spektrofotometre (Analytikjea Specord 200/Plus)
- FT-IR (Perkin Elmer Spectrum 100)
- Bohlin cvor 150 Reometre
- Kül Fırını (Protherm)
- USB Mikroskop (VMS-004)

Hidrojellerin salım alışmaları 37 °C’de Daihan marka çalkalamalı su banyosu kullanılarak yapılmıştır.



şekil 5. 1 çalkalamalı su banyosu

Elde edilen hidrojellerden Donepezil HCl salım miktarının saptanması UV-Vis Spektrofotometre (Analytikjnea Specord 200/Plus) ile sağlanmıştır.



şekil 5. 2 UV-Vis spektrofotometre

Elde edilen çeşitli hidrojenlerin karakterizasyonu Perkin Elmer Spectrum 100 (FT-IR) cihazı ile sağlanmıştır.



Şekil 5. 3 FT-IR cihazı

Analizlerde kullanılan su Liston marka saf su cihazından sağlanmıştır.



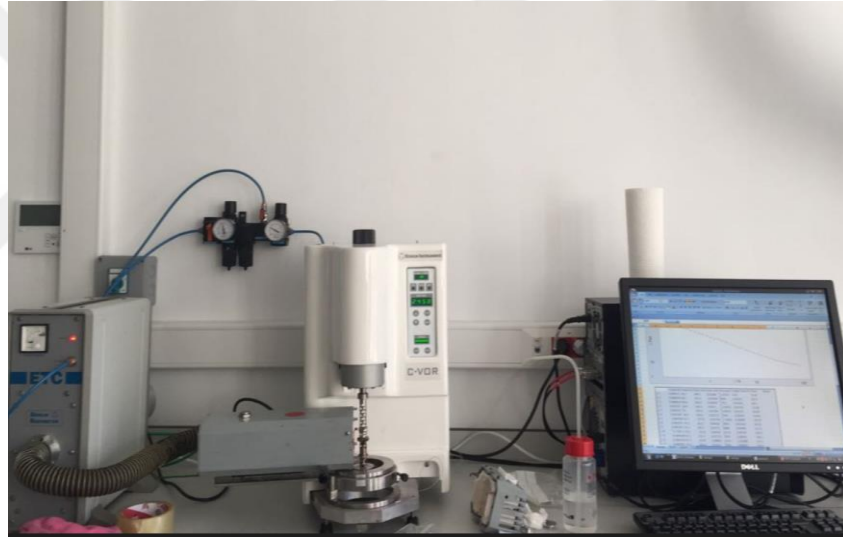
Şekil 5. 4 Saf su cihazı

-Hidrojellerin görüntüleme işlemi VMS-004 USB marka mikroskop ile yapılmıştır.



Şekil 5. 5 Dijital mikroskop

Elde edilen çeşitli hidrojellerin reoloji çalışmaları Bohlin cvor 150 cihazında yapılmıştır.



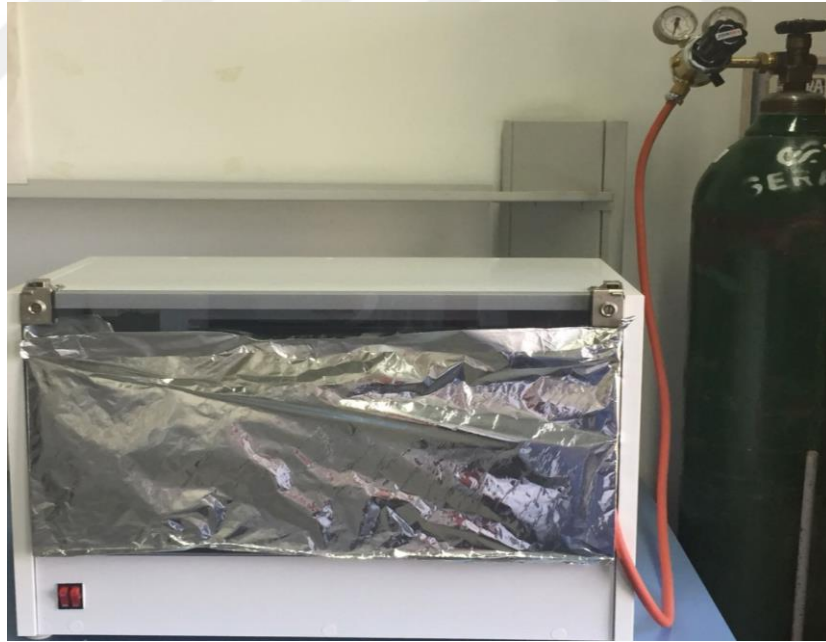
Şekil 5. 6 Reometre

Rutil titanyum dioksit eldesinde Protherm marka kül fırını kullanılmıştır.



Şekil 5. 7 Kül fırını

Hidrojel sentezlemede 256 nm ve 365 nm dalga boyunda çalışan UV kabin kullanılmıştır.



Şekil 5. 8 UV kabin

5.3 Sodyum Aljinat, PEG-DA ve HEMA Tabanlı Hidrojellerin Sentezlenmesi

5.3.1 Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerin Sentezlenmesi

50 ml'lik geniş ağızlı bir behere 10 mL saf su eklendi. Manyetik karıştırıcı 40°C ve 200 rpm'e ayarlandı. Hazırlanan çözelti, manyetik karıştırıcıda 20 dakika karıştırıldı. Sentezlenecek hidrojel çeşidine göre için önceden belirlenen maddeler eklendi. Kullanılan maddenin cinsine göre taban çözeltisine eklenme sırası değişmektedir.

Eğer doğal veya modifiye klinoptilolit kullanılacak ise ilk öncelikle klinoptilolit eklenmelidir. Eğer klinoptilolit ve α -selüloz aynı anda kullanılıyorsa önce klinoptilolit, ardından α -selüloz eklenmelidir. Klinoptilolit, α -selüloz ve jelatin aynı anda kullanılıyorsa; sırasıyla klinoptilolit, α -selüloz, jelatin eklenmelidir. NaAlg ve/veya 4-AcM bu maddelerin eklenmesinin ardından sırasıyla çözeltiye eklenir. Bu sıralamayı yapmamızın nedeni ise; eğer önce yapışkan bir maddeyi ekleyip ardından diğer bir maddeyi eklersek topaklanma olacağındandır.

Her bir dökme işlemi ardından beherin üstü alüminyum folyo ile kapatılıp aynı ayarlar (40°C, 200 rpm) manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

Karıştırma işlemi ardından hala çözünmemiş madde veya topaklanma var ise beher 3 dakika boyunca ultrasonik banyoda bekletilir. Böylelikle homojen bir karışım elde edildi. Bir sonraki aşama CaCl_2 çözeltisine damlatılarak iyonik jelasyonun sağlanmasıdır.

50 ml'lik geniş ağızlı bir behere önce 10 ml saf su içerisine 0.4 g CaCl_2 eklendi ve 100 rpm'de manyetik karıştırıcıda 5 dakika boyunca karıştırılır. Damlatma tamamlandıktan sonra boncuklar (hidrojeller) bekletilmeden süzgeç kağıdı kullanılarak süzülür ve ardından 2 kere 10 mL su ile yıkandı. Boncuklar kuru bir süzgeç kâğıdı üzerine yayılarak 24 saat boyunca oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

Çizelge 5. 2 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin adlandırılması

Sentezlenen Hidrojeller	NaAlg	4-AcM	Klinoptilolit	Modifiye Klinoptilolit	Jelatin	α -selüloz
Hidrojel (H1)	%1	% 1	-	-	-	-
Hidrojel 2 (H2)	%1	%1	%1	-	-	-
Hidrojel 3 (H3)	%1	%1	-	%1	-	-
Hidrojel 4 (H4)	%1	%1	-	-	%1	-
Hidrojel 5 (H5)	%1	%1	-	-	-	%1
Hidrojel 6 (H6)	%1	-	%1	-	%1	-
Hidrojel 7 (H7)	%1	-	%1	-	-	%1
Hidrojel (H8)	%1	-	-	%1	%1	-
Hidrojel (H9)	%1	-	-	%1	-	%1
Hidrojel 10 (H10)	%1	-	-	-	%1	%1

5.3.2 HEMA Tabanlı Hidrojellerin Sentezi

HEMA tabanlı hidrojeller, etilen glikol dimetakrilat çapraz bağlayıcısı ve Irgacure 184, Irgacure 651, Irgacure 2959 fotobaşlatıcıları ve katkı maddesi olarak HAp kullanılarak sentezlenmiştir. Hidrojel sentezlemede 365 nm dalga boyunda çalışan UV kabin kullanılmıştır.

HEMA makromeri, ağırlıkça %50 olacak şekilde hazırlanmıştır. Çapraz bağlayıcısı ise ağırlıkça % 3 olacak şekilde kullanılmıştır. Irgacure 184 ve Irgacure 651 % 0,1, %0,5 ve % 1 oranında kullanılırken Irgacure 2959, % 2 ve % 3 oranında kullanıldı. HAp ise % 0,5 oranında olacak şekilde hidrojellere katıldı.

Polimerizasyon deneyleri oda sıcaklığında 15 mm iç çapına sahip cam petri kaplarında gerçekleştirilmiştir. Başlangıç aşamasında sentezlenecek hidrojele göre ilgili fotobaşlatıcı, HEMA içerisinde çözülmüş, distile su eğer kullanılacaksa HAp ve son olarak çapraz bağlayıcı kullanılmıştır. Elde edilen bu karışımlardan azot atmosferinde ve 365 nm dalga boyunda UV ışığı altında bekletilerek hidrojel elde edilmiştir. Sentezlenen hidrojeller heptan ile yıkanarak reaksiyona girmeyen kısımlar elde edilen hidrojelden uzaklaştırılmıştır.

Çizelge 5. 3 HEMA tabanlı hidrojellerin adlandırılması

Sentezlenen Hidrojeller	HEMA	Çapraz Bağlayıcı (EGDMA)	Irgacure 184	Irgacure 651	Irgacure 2959	HAp
Hidrojel 1 (H1)	% 50	% 3	% 0,1	-	-	-
Hidrojel 2 (H2)	% 50	% 3	% 0,5	-	-	-
Hidrojel 3 (H3)	% 50	% 3	%1	-	-	-
Hidrojel 4 (H4)	% 50	% 3	-	% 0,1	-	-
Hidrojel 5 (H5)	% 50	% 3	-	% 0,5	-	-
Hidrojel 6 (H6)	% 50	% 3	-	%1	-	-
Hidrojel 7 (H7)	% 50	% 3	-	-	%2	-
Hidrojel 8 (H8)	% 50	% 3	-	-	%3	-
Hidrojel 9 (H9)	% 50	% 3	% 0,1	-	-	% 0,5
Hidrojel 10 (H10)	% 50	% 3	% 0,5	-	-	% 0,5
Hidrojel 11 (H11)	% 50	% 3	%1	-	-	% 0,5
Hidrojel 12 (H12)	% 50	% 3	-	% 0,1	-	% 0,5
Hidrojel 13 (H13)	% 50	% 3	-	% 0,5	-	% 0,5
Hidrojel 14 (H14)	% 50	% 3	-	%1	-	% 0,5
Hidrojel 15 (H15)	% 50	% 3	-	-	%2	% 0,5
Hidrojel 16 (H16)	% 50	% 3	-	-	%3	% 0,5

5.3.3 PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Sentezi

PEG-DA tabanlı hidrojeller, etilen glikol dimetakrilat çapraz bağlayıcısı ve Irgacure 184, Irgacure 651, Irgacure 2959 fotobaşlatıcıları ve katkı maddesi olarak HAp ve rutil TiO_2 kullanılarak sentezlenmiştir. Hidrojel sentezlemede 365 nm dalga boyunda çalışan UV kabin kullanılmıştır.

PEG-DA makromeri, ağırlıkça %50 olacak şekilde hazırlanmıştır. Çapraz bağlayıcısı ise ağırlıkça %1 ve % 3 olacak şekilde kullanılmıştır. Irgacure 184 ve Irgacure 651 % 0,1, %0,5 ve % 1 oranında kullanılırken Irgacure 2959, % 2 ve % 3 oranında kullanıldı. Rutil TiO_2 ve HAp ise % 0,05 oranında olacak şekilde hidrojellere katıldı.

Polimerizasyon deneyleri oda sıcaklığında 15 mm iç çapına sahip cam petri kaplarında gerçekleştirilmiştir. Başlangıç aşamasında sentezlenecek hidrojele göre ilgili fotobaşlatıcı, PEG-DA içerisinde çözülmüş, distile su eğer kullanılacaksa HAp ve TiO_2 ve son olarak çapraz bağlayıcı kullanılmıştır. Elde edilen bu karışımlardan azot atmosferinde ve 365 nm dalga boyunda UV ışığı altında bekletilerek hidrojel elde edilmiştir. Sentezlenen hidrojeller heptan ile yıkanarak reaksiyona girmeyen kısımlar elde edilen hidrojelden uzaklaştırılmıştır.

Çizelge 5. 4 PEG-DA tabanlı hidrojellerin adlandırılması

Sentezlenen Hidrojeller	PEG-DA	Çapraz Bağ.	Irgacure 651	Irgacure 184	Irgacure 2959	Rutil TiO ₂	HAp
Hidrojel 1 (H1)	% 50	% 1	% 0,5	-	-	-	-
Hidrojel 2 (H2)	% 50	% 3	% 0,5	-	-	-	-
Hidrojel 3 (H3)	% 50	% 1	-	% 0,5	-	-	-
Hidrojel 4 (H4)	% 50	% 3	-	% 0,5	-	-	-
Hidrojel 5 (H5)	% 50	% 1	-	-	% 0,5	-	-
Hidrojel 6 (H6)	% 50	% 3	-	-	% 0,5	-	-
Hidrojel 7 (H7)	% 50	% 1	% 0,5	-	-	% 0,05	-
Hidrojel 8 (H8)	% 50	% 3	% 0,5	-	-	% 0,05	-
Hidrojel 9 (H9)	% 50	% 1	-	% 0,5	-	% 0,05	-
Hidrojel 10 (H10)	% 50	% 3	-	% 0,5	-	% 0,05	-
Hidrojel 11 (H11)	% 50	% 1	-	-	% 0,5	% 0,05	-
Hidrojel 12 (H12)	% 50	% 3	-	-	% 0,5	% 0,05	-
Hidrojel 13 (H13)	% 50	% 3	% 0,5	-	-	-	% 0,05
Hidrojel 14 (H14)	% 50	% 3	-	% 0,5	-	-	% 0,05
Hidrojel 15 (H15)	% 50	% 3	-	-	% 0,5	-	% 0,05

BÖLÜM 6

BULGULAR

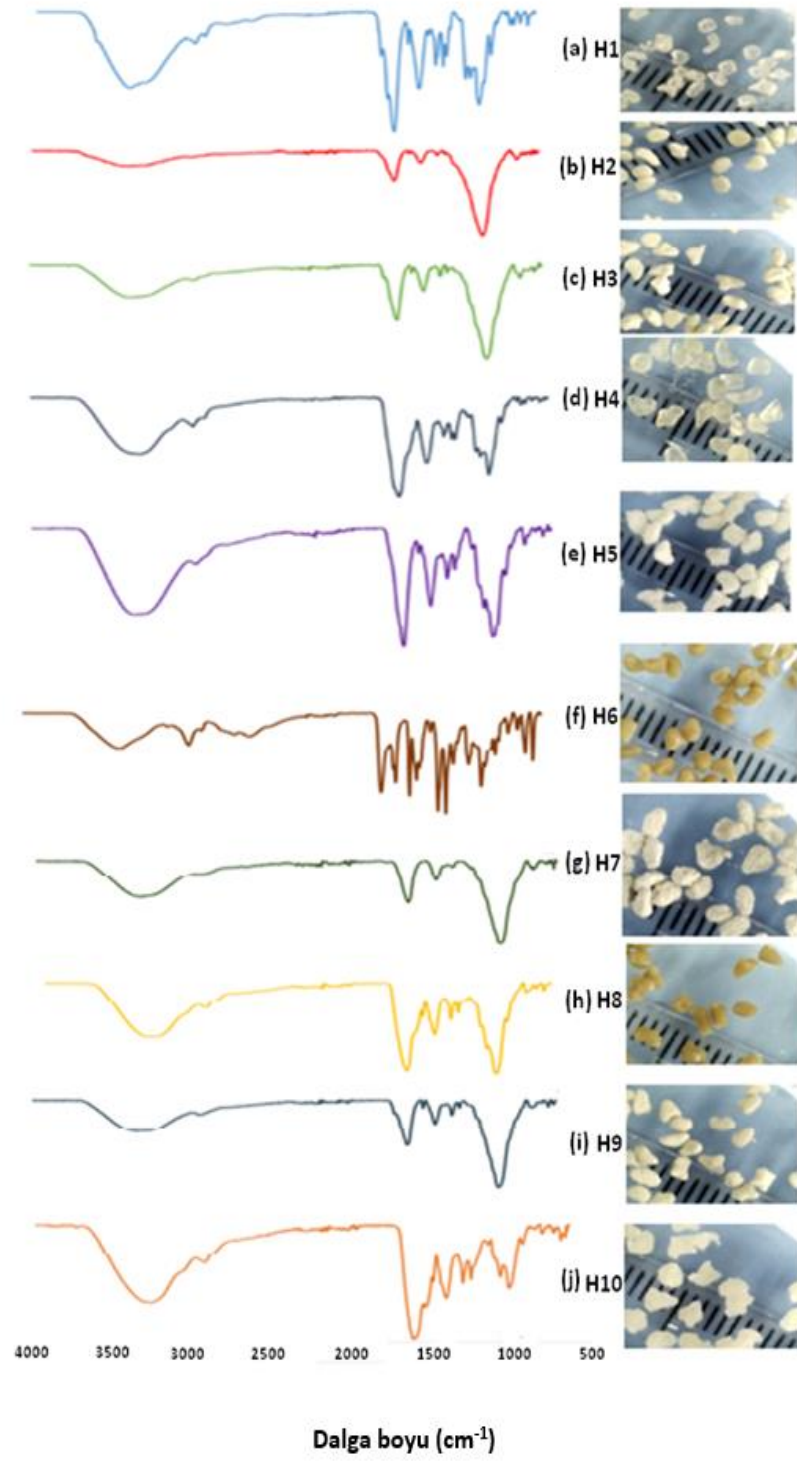
6.1 Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellere Ait Analiz Sonuçları

Sodyum aljinat tabanlı hidrojellere ait FT-IR spektrumları, mikroskop görüntüleri, şişme ve salım sonuçları yer almaktadır.

6.1.1 Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerin Karakterizasyonu ve Mikroskop Görüntüleri

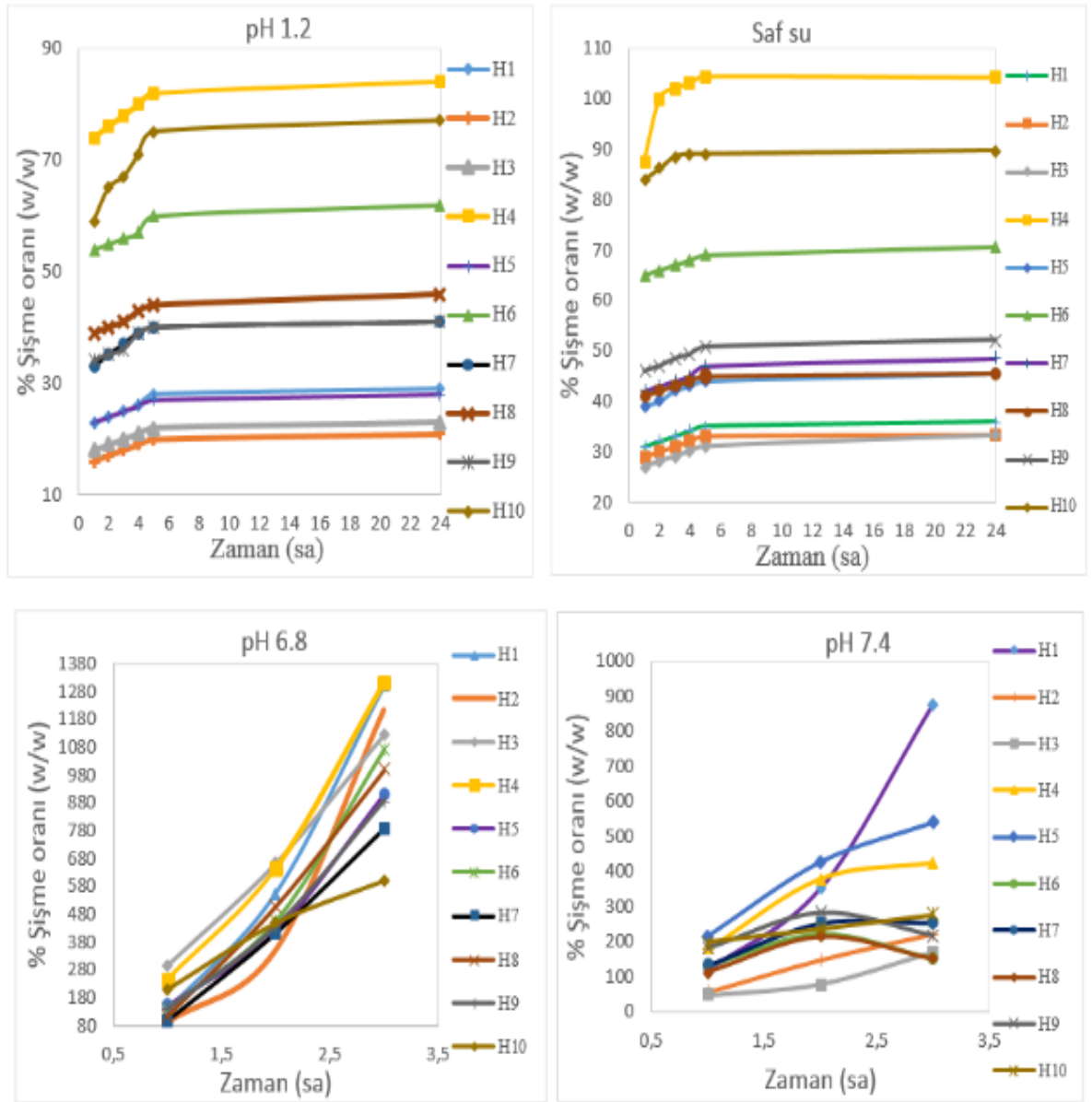
Şekil 6.1’de (a-b-c-d-e) 4-AcM tabanlı hidrojellerin FT-IR spektrumlarını göstermektedir. 4-AcM’nin hidrojen bağlarının birbirini etkilemesine bağlı olarak 1615 cm^{-1} bandı C=O titreşimindeki kaymayı göstermektedir. Morfolin içerisindeki halka gerilimi titreşimi (asimetrik $\nu(\text{C-O-C})$) 1112 cm^{-1} bandında görülmektedir. Şekil 6.1’de (b) and (e) görüldüğü üzere, tetrahedralde veya alumina-silika oksijen bağlarındaki Si–O(Si) ve Si–O(Al) titreşimleri 795 cm^{-1} bandında görülmektedir. 1268 cm^{-1} bandı, jelatindeki (c) amin grupları göstermektedir. 1427 cm^{-1} bandı α -selülozda (d) bulunan OH gruplarına aittir. Klinoptilolit ve modifiye klinoptilolitteki bandlarda farklılık gözlenmemiştir.

Şekil 6.1’de (d-f-g-h), jelatin tabanlı hidrojelleri göstermektedir. 3400 cm^{-1} bandı, 3450 cm^{-1} ’de sodium aljinata ait –OH bandı ile birleşmiş ve genişleme göstermiştir. Sodyum aljinatta bulunan –OH bandı ile jelatin moleküllerinin –NH grupları arasında oluşan hidrojen bağları olduğu gözlenmiştir. Şekil 6.1’de (e-g-i-j) sırayla 4 AcM, jelatin, klinoptilolit and modifiye klinoptilolit ile modifiye edilmiş α -selüloz tabanlı hidrojellerin FT-IR spektrumlarını ve USB mikroskop görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 6. 1 Sodyum aljinat tabanlı hidrojenlerin karakterizasyonu ve görüntüleri

6.1.2 Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerin Şişme Analizleri

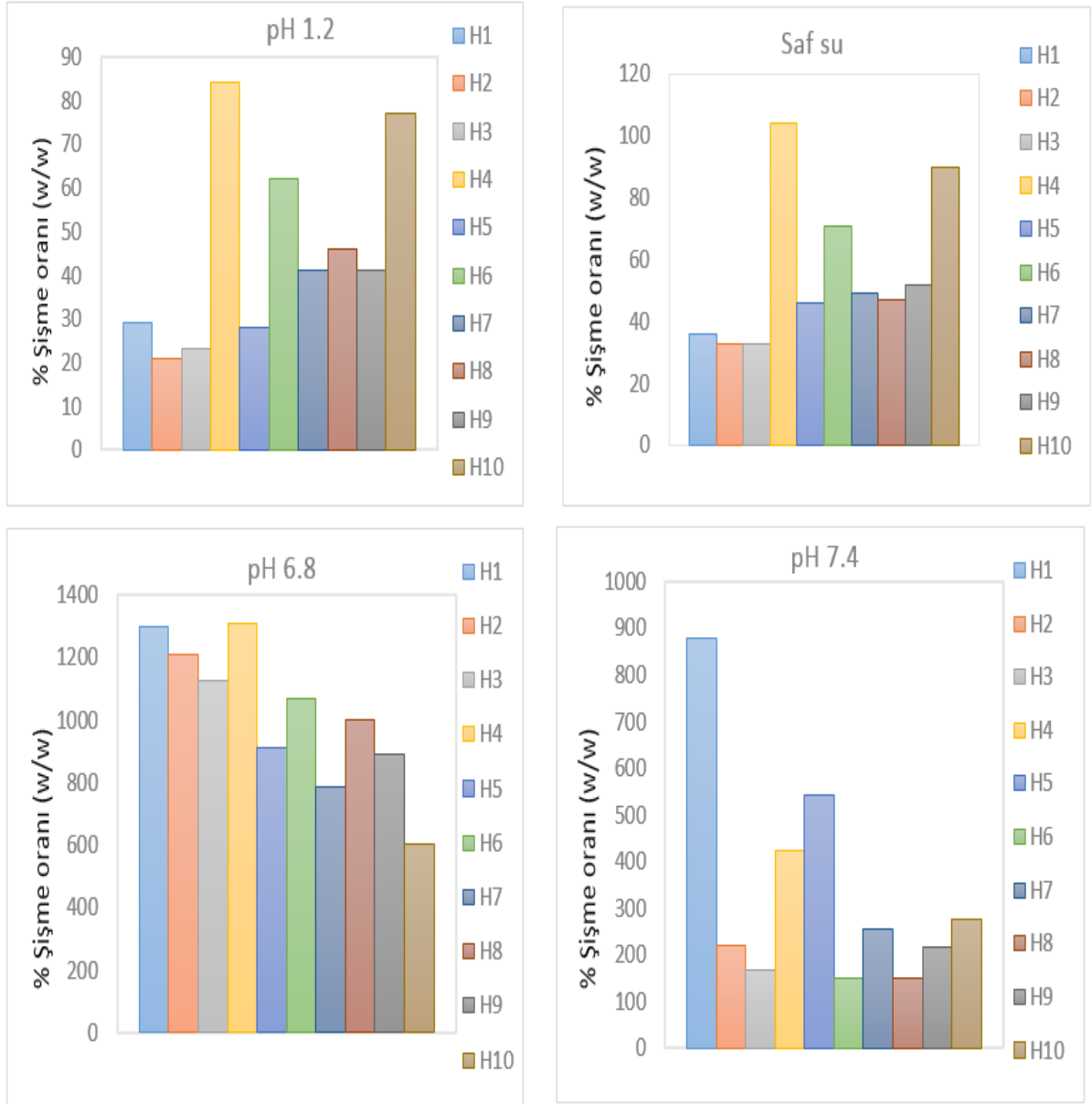


Şekil 6. 2 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme oranları

Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin zamana bağılı olarak şişme oranları Şekil 6.1’de görülmektedir. pH 1.2 ortamında % 84 şişme oranına sahip H4 (NaAlg:4AcM:Jelatin) hidrojelinde 24. saat sonunda en yüksek şişme oranı görülmüştür. Saf su ortamında en yüksek şişme değeri 24. saat sonunda %104 oranı ile H4 hidrojeline aittir. Saf su ortamında sentezlenen hidrojellerin şişme oranları %33 ile %104 arasındadır. Klinoptilolit ve α -selüloz içeren H6 ve H10 hidrojelleri pH 1.2 ve saf su ortamında jelatin içeren hidrojelden sonra yüksek şişme oranına sahip hidrojellerdir. pH 1.2 ortamında şişme değerleri %21 ile % 84 arasında değiştiği saptanmıştır. H4 hidrojelinin şişme oranı % 84’dır. pH 6.8 ve 7.4 oranında şişme analizleri parçalanma dolayısıyla 3 saat sürmüştür. pH 6.8 ortamında şişme değerleri en düşük % 603, en yüksek ise % 1309 şişme oranına sahip jelatin katkılı olan H4 hidrojeline aittir. pH 6.8 ortamında ise jelatin, klinoptilolit içeren hidrojeller yüksek şişme oranına sahiptir. pH 7.4 ortamında ise en düşük şişme oranı % 151’dir. % 877 oranı ile H1 (NAalg:4 AcM) hidrojeli en yüksek şişme oranına sahiptir. Tüm ortamlar arasında en yüksek şişme oranı pH 6.8 ortamında gerçekleşmiştir. Jelatin içeren hidrojellerin yüksek sıvı tutma kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir.

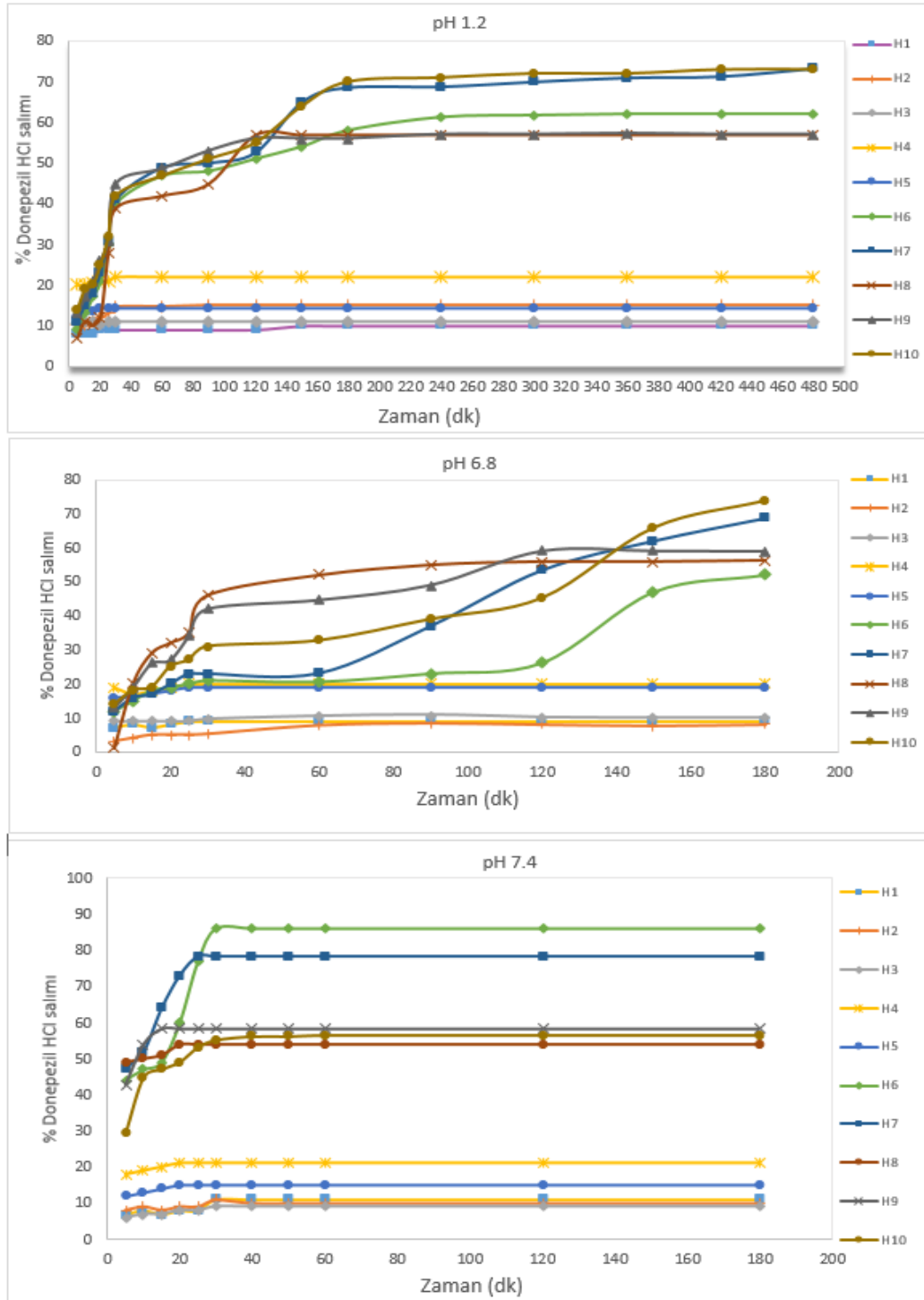
Çizelge 6. 1 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerleri

Hidrojeller	Saf su	pH 1.2	pH 6.8	pH 7.4
H1	% 36	% 29	% 1300	% 877
H2	% 33	% 21	% 1211	% 221
H3	% 33	% 23	% 1126	% 169
H4	% 104	% 84	% 1309	% 424
H5	% 46	% 28	% 913	% 541
H6	% 71	% 62	% 1070	% 152
H7	% 49	% 41	% 788	% 255
H8	% 47	% 46	% 999	% 151
H9	% 52	% 41	% 888	% 218
H10	% 90	% 77	% 603	% 278



Şekil 6. 3 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlardaki maksimum şişme oranları

6.1.3 Sodyum Aljinat Tabanlı Hidrojellerden İlaç Salımı



Şekil 6. 4 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerden ilaç salımı

Çizelge 6. 2 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda salım değerleri

Hidrojeller	pH 1.2	pH 6.8	pH 7.4
H1	% 10	% 9	% 11
H2	% 15	% 8	% 10
H3	% 11	% 10	% 9
H4	% 22	% 20	% 21
H5	% 14	% 19	% 15
H6	% 62	% 52	% 86
H7	% 73	% 69	% 78
H8	% 57	% 56	% 54
H9	% 57	% 59	% 58
H10	% 73	% 74	% 56

pH 1.2 ortamında salım, pH 6.8 ve pH 7.4'e oranla daha uzun sürmektedir. Klinoptilolit ve modifiye klinoptilolit salıma etkisi arasında önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir. pH 1.2 ortamında en düşük salım değeri %10'dur. En yüksek salım değeri % 73 olup H7 (NaAlg:klinoptilolit:α-selüloz) ve H10 (NaAlg:jelatin:α-selüloz) hidrojellerine aittir. pH 6.8 ortamında H10 hidrojeli (NaAlg:jelatin:α-selüloz) % 74, pH 7.4 salım ortamında ise H6 (NaAlg:klinoptilolit:jelatin) hidrojeli 3 saat boyunca % 86 oranında salım yapmıştır. Sentezlenen hidroejeller pH'ya duyarlı olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 6. 3 Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin çap değerleri

Sentezlenen Hidrojeller	(mm)
H1	1,67
H2	1,70
H3	1,93
H4	1,93
H5	2,28
H6	1,85
H7	2,57
H8	1,99
H9	2,20
H10	2,29

Hidrojellerin çapı dijital mikroskop yardımı ile tespit edilmiştir.

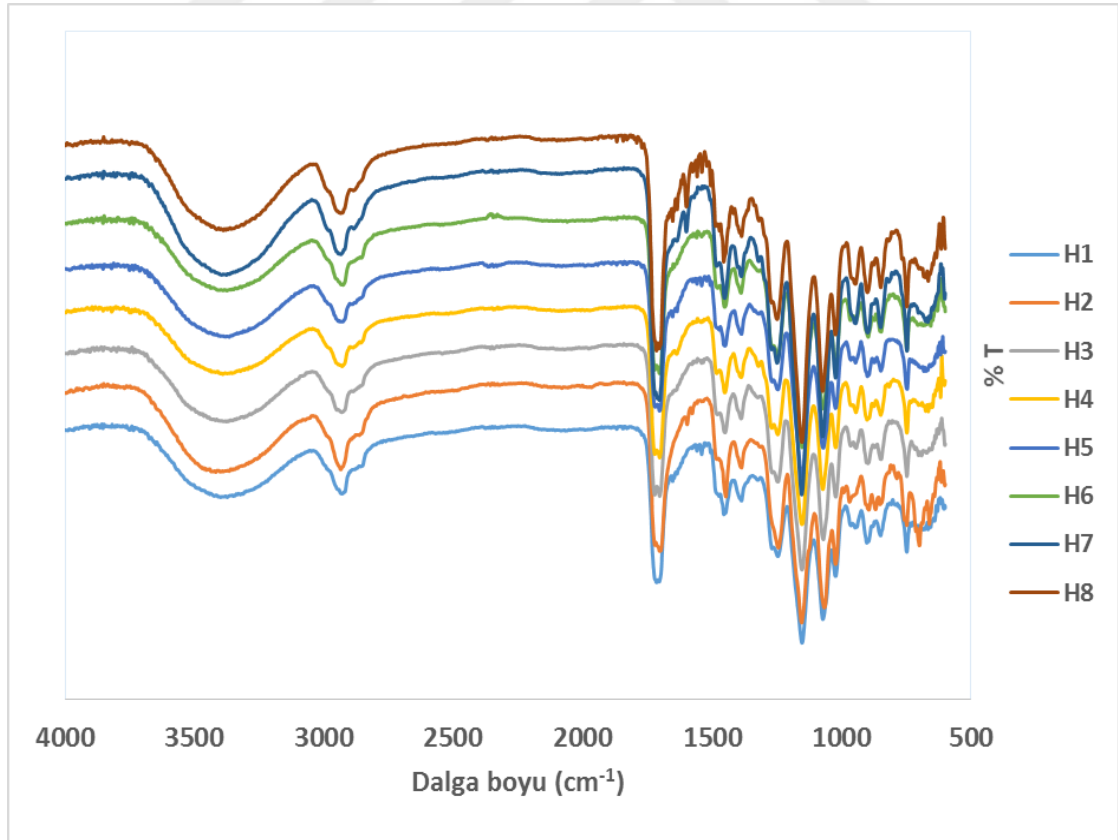
6.2 HEMA Tabanlı Hidrojellere Ait Analiz Sonuçları

HEMA tabanlı hidrojellere ait FT-IR spektrumları, mikroskop görüntüleri, şişme ve salım sonuçları yer almaktadır.

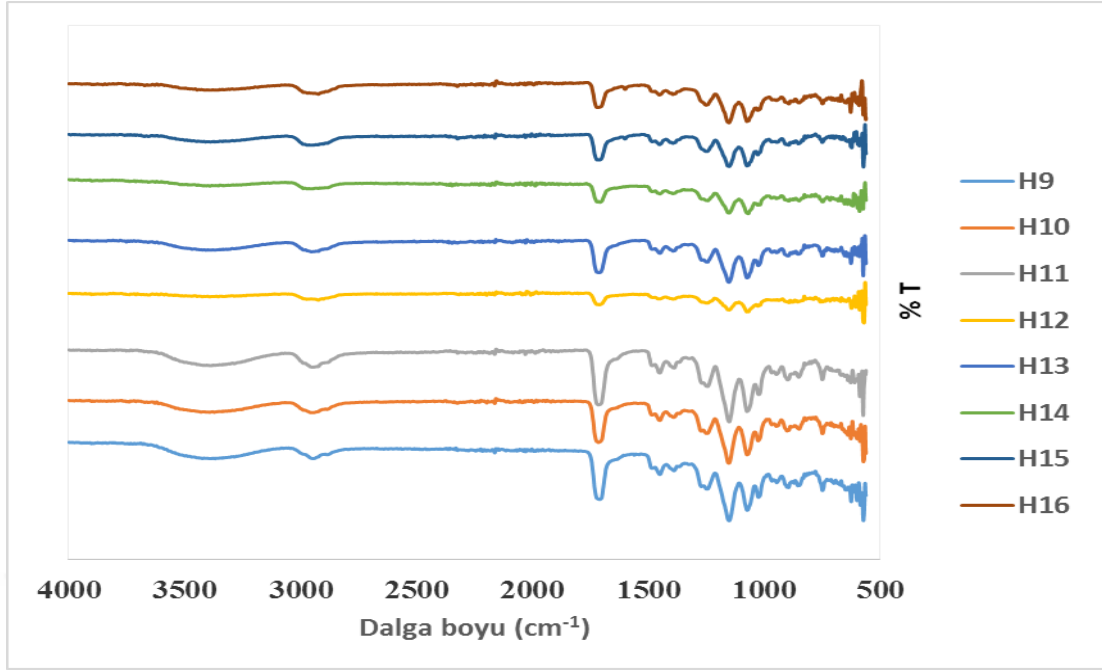
6.2.1 HEMA Tabanlı Hidrojellerin Karakterizasyonu ve Mikroskop Görüntüleri

HEMA tabanlı hidrojellerin FT-IR grafikleri Şekil 6.5’de görülmektedir. (–CO) karbonil grubu 1715 cm^{-1} dalga boyunda görülmektedir. Metil grubu (–CH₃) and metilen (–CH₂) grubunun –CH titreşimi sırasıyla 2884 and 2961 cm^{-1} dalga boyunda görülmektedir. HEMA tabanlı hidrojellerin HEMA monomerinden kaynaklı –OH grubu $3390\text{--}3550\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu arasındadır.

1450 cm^{-1} dalga boyundaki titreşim –CH grubundan, $1072\text{--}1153\text{ cm}^{-1}$ dalga boyundaki titreşim –C–O–C– titreşiminden kaynaklanmaktadır. HAp varlığı ise 559 , 598 ve 1020 cm^{-1} dalga boyunda PO_3^{-4} and PO_3^{-4} gruplarının titreşiminden kaynaklı piklerden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6. 5 HEMA tabanlı hidrojellerin (H1-H8) FT-IR grafiği



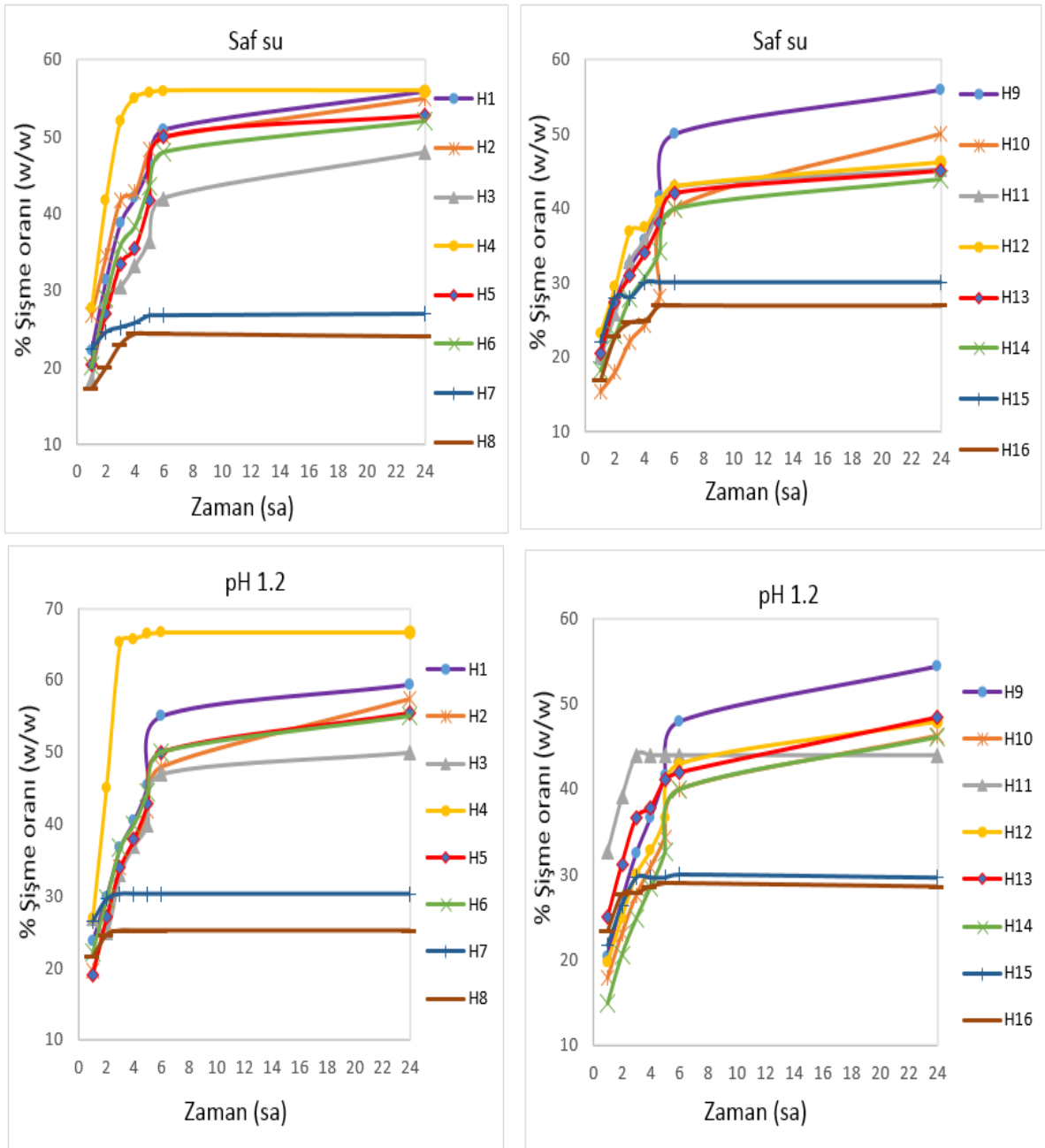
Şekil 6. 6 HAp katkılı HEMA tabanlı hidrojenlerin (H9-H16) FT-IR grafiği

HEMA tabanlı hidrojenlerin görüntüleri şeffaf ve 1.5 ± 0.1 cm olup dijital mikroskop ile görüntüleri alınmıştır.

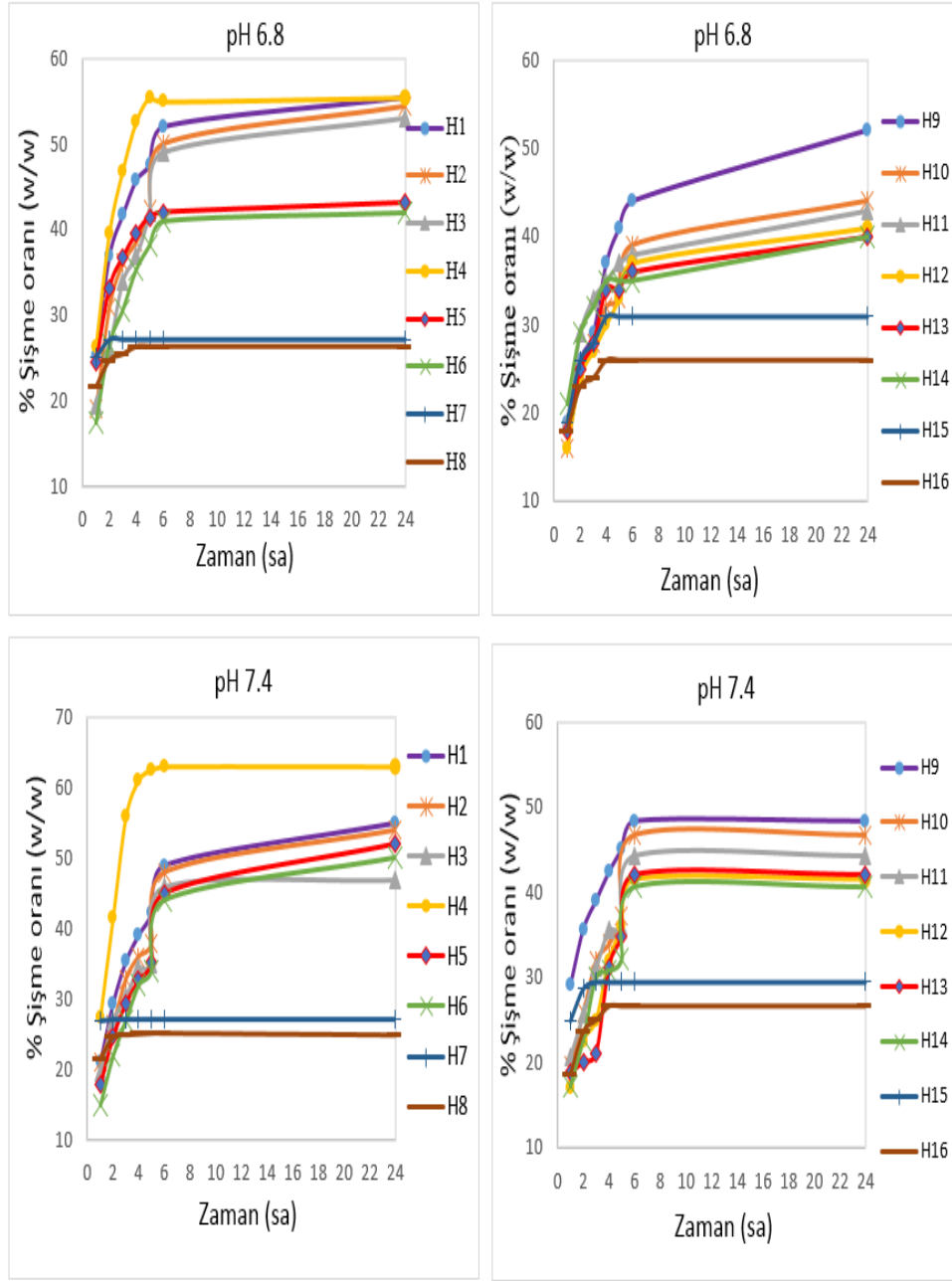


Şekil 6. 7 HEMA tabanlı hidrojenlerin mikroskop görüntüleri

6.2.2 HEMA Tabanlı Hidrojellerin Şişme Analizleri



Şekil 6. 8 HEMA tabanlı hidrojellerin saf su ve pH 1.2 ortamlarındaki şişme oranları

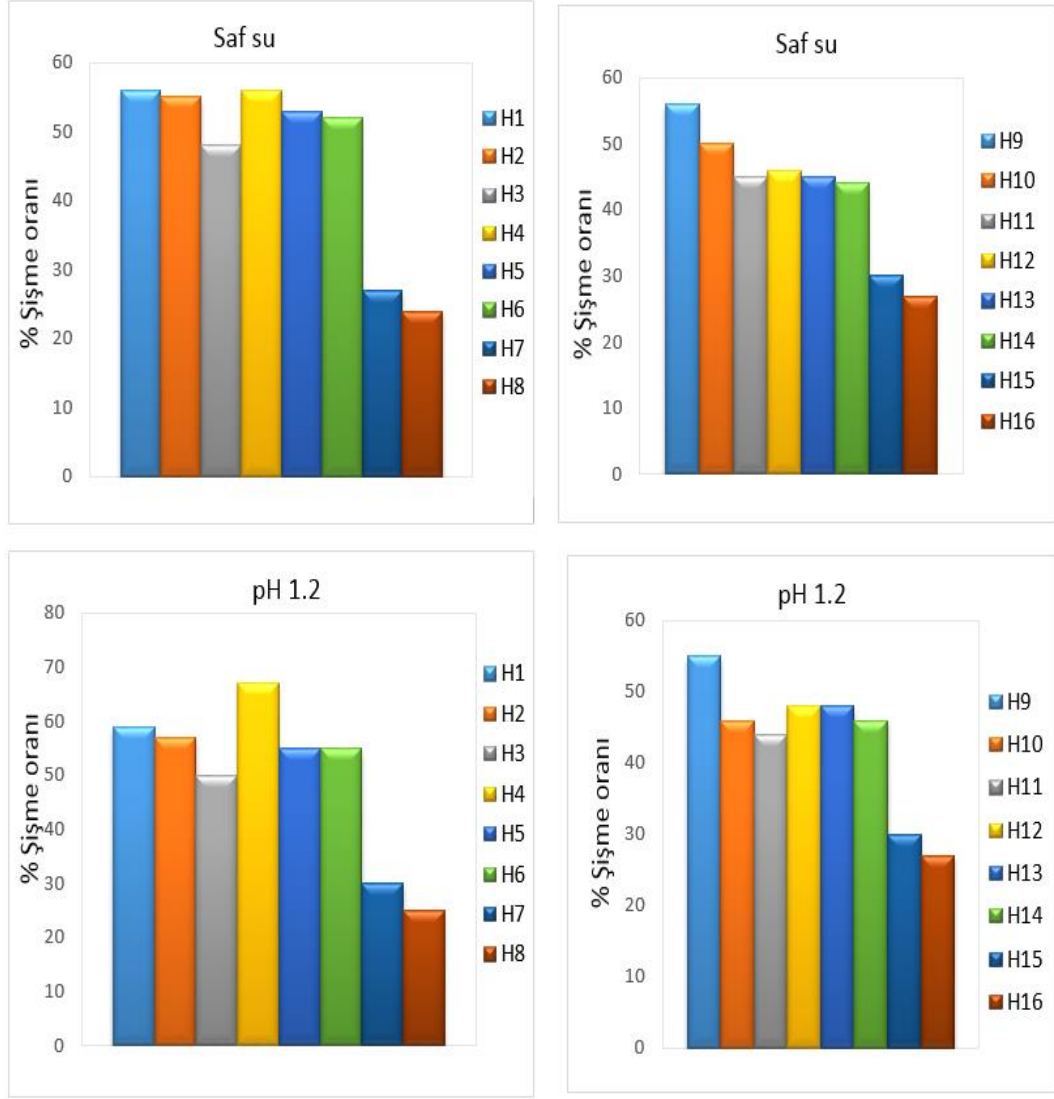


Şekil 6. 9 HEMA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarındaki şişme oranları

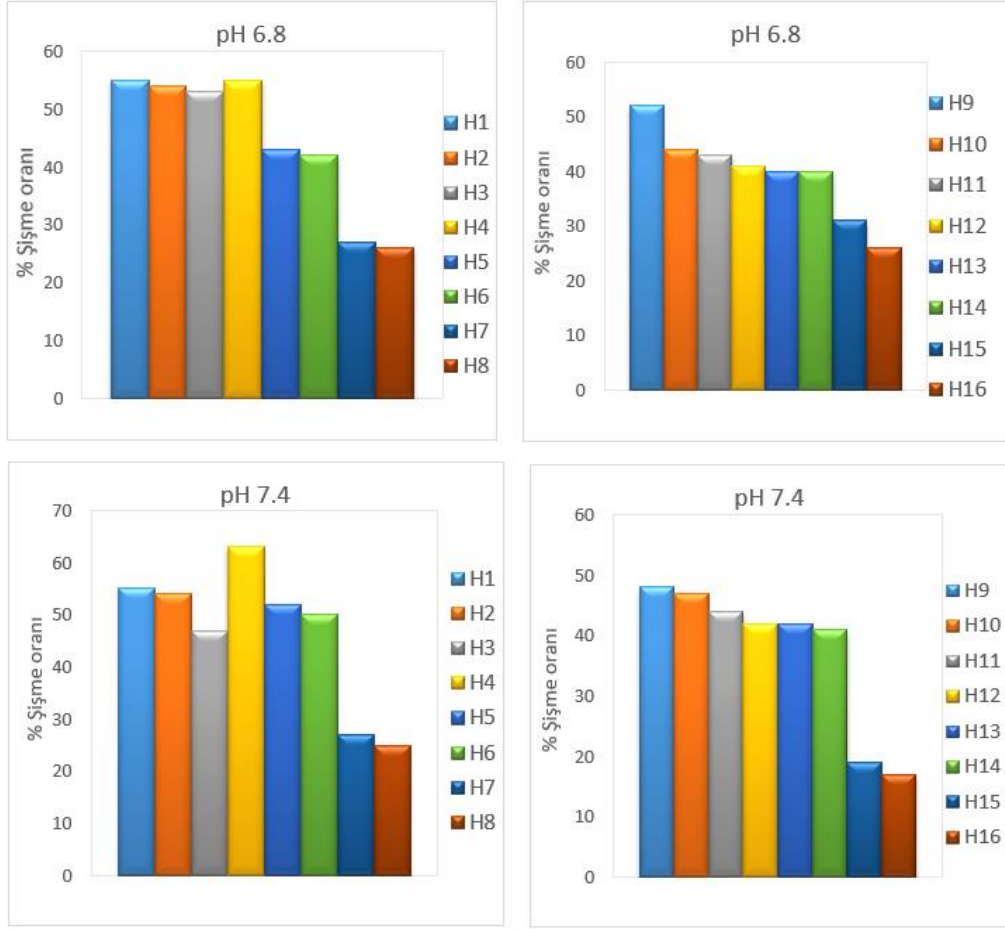
Çizelge 6. 4 HEMA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerleri

	Saf su	pH 1.2	pH 6.8	pH 7.4
H1	% 56	% 59	% 55	% 55
H2	% 55	% 57	% 54	% 54
H3	% 48	% 50	% 53	% 47
H4	% 56	% 67	% 55	% 63
H5	% 53	% 55	% 43	% 52
H6	% 52	% 55	% 42	% 50
H7	% 27	% 30	% 27	% 27
H8	% 24	% 25	% 26	% 25
H9	% 56	% 54	% 52	% 48
H10	% 50	% 46	% 44	% 47
H11	% 45	% 44	% 43	% 44
H12	% 46	% 48	% 41	% 42
H13	% 45	% 48	% 40	% 42
H14	% 44	% 46	% 40	% 41
H15	% 30	% 30	% 31	% 29
H16	% 27	% 29	%26	% 27

Saf suda şişme oranları % 27 ile % 56 değerleri arasında değişmektedir. Saf su ortamında 24 saat sonunda H1 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 184), H4 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 651) ve H9 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 184: % 0.5 HAp) hidrojelleri % 56 şişme oranına sahiptir. pH 1.2 ortamında ise H4 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 651) hidrojeni % 67 şişme oranına, pH 6.8 ortamında H1 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 184) hidrojeni % 55 şişme oranına ve pH 7.4 ortamında H4 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 651) hidrojeni % 63 şişme oranına sahiptir. HAp katkılı hidrojeller, katkılı olmayanlara oranla daha az şişme değerine sahiptir. Artan fotobaşlatıcı oranına bağlı olarak şişme oranının azaldığı gözlenmiştir. HAp katkılı hidrojeller, katkılı olmayanlara göre daha az şişme oranına sahiptir. Kullanılan tüm ortamlarda artan fotobaşlatıcı oranına bağlı olarak şişme azalmaktadır. HAp katkılı hidrojellerin şişme oranı katkısız hidrojellerden daha düşüktür.

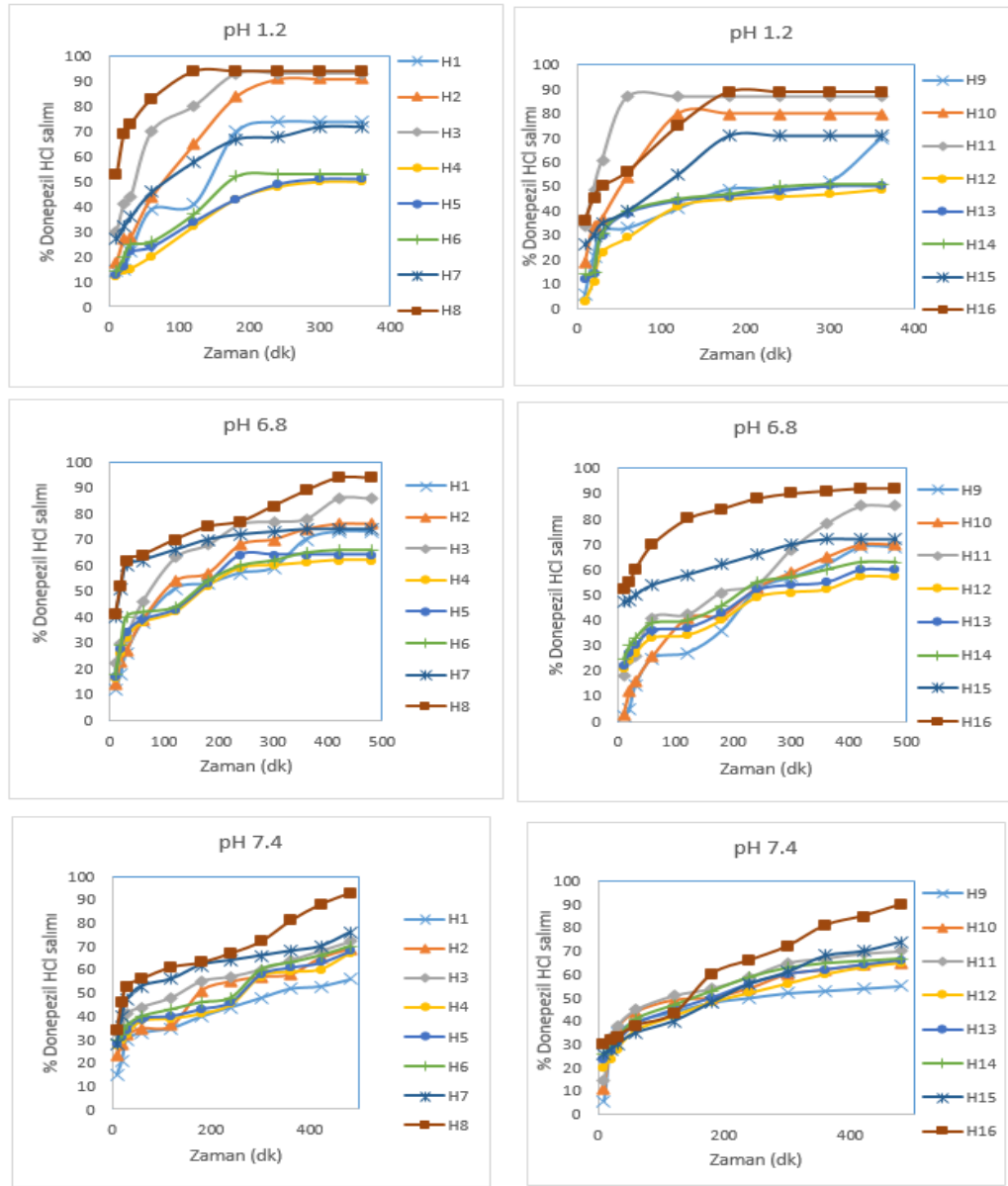


Şekil 6. 10 HEMA tabanlı hidrojellerin saf su ve pH 1.2 ortamlarındaki maksimum şişme oranları



Şekil 6. 11 HEMA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarındaki maksimum şişme oranları

6.2.3 HEMA Tabanlı Hidrojellerden İlaç Salımı



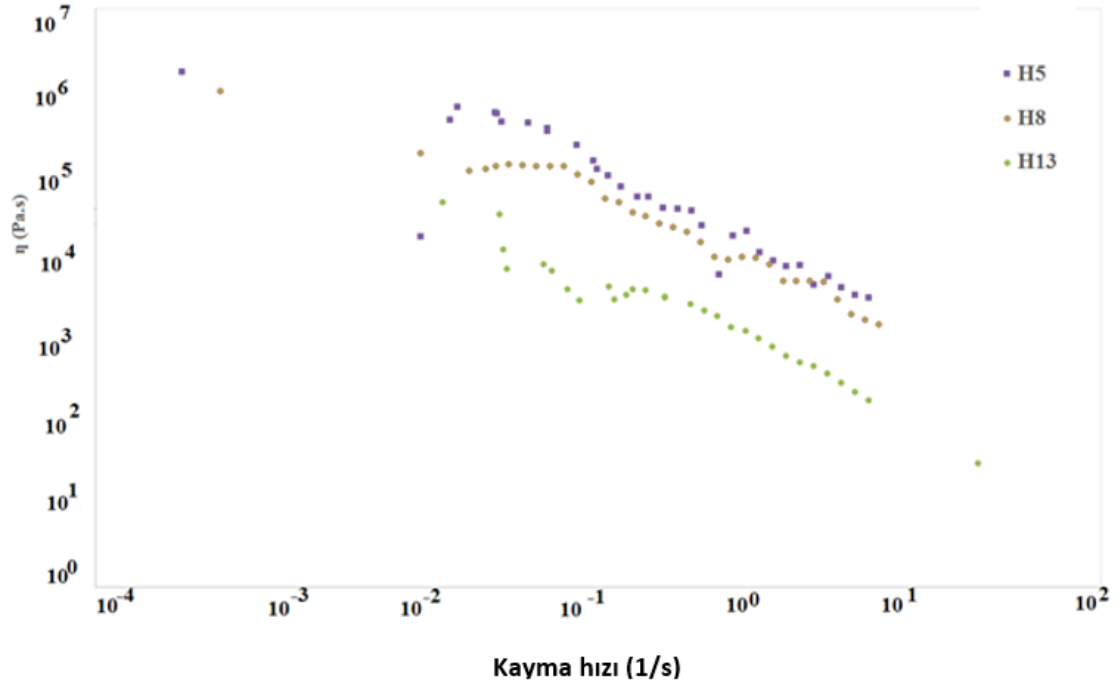
Şekil 6. 12 HEMA tabanlı hidrojellerden ilaç salımı

Çizelge 6. 5 HEMA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda salım değerleri

	pH 1.2	pH 6.8	pH 7.4
H1	% 74	% 73	% 56
H2	% 91	% 76	% 69
H3	% 93	% 86	% 72
H4	% 50	% 62	% 67
H5	% 51	% 64	% 68
H6	% 53	% 66	% 70
H7	% 72	% 74	% 76
H8	% 94	% 94	% 93
H9	% 70	% 69	% 55
H10	% 80	% 70	% 65
H11	% 87	% 85	% 70
H12	% 49	% 57	% 65
H13	% 50	% 60	% 66
H14	% 51	% 63	% 67
H15	% 71	% 72	% 74
H16	% 89	% 92	% 90

H8 hidrojelii tüm salım ortamlarında en yüksek salım değerlerine sahiptir. pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarında salım daha uzun sürede gerçekleşmektedir. pH 1.2 ortamında % 94, pH 6.8 ortamında %94 ve pH 7.4 ortamında % 93 salım oranına sahiptir. H8 hidrojelii (%3 Çapraz bağlayıcı, %3 Irgacure 2959) uzatılmış salım için uygun görülmektedir. pH 1.2 ortamında diğer ortamlara göre daha yüksek salım oranları tespit edilmiştir. Tüm fotobaşlatıcıların salım davranışına etkisi belirlenmiştir. HAp içermeyen hidrojeller daha yüksek salım oranına sahiptir. Sentezlenen hidrojeller, ilaç etken maddesinin salımında kullanılabileceği görülmektedir.

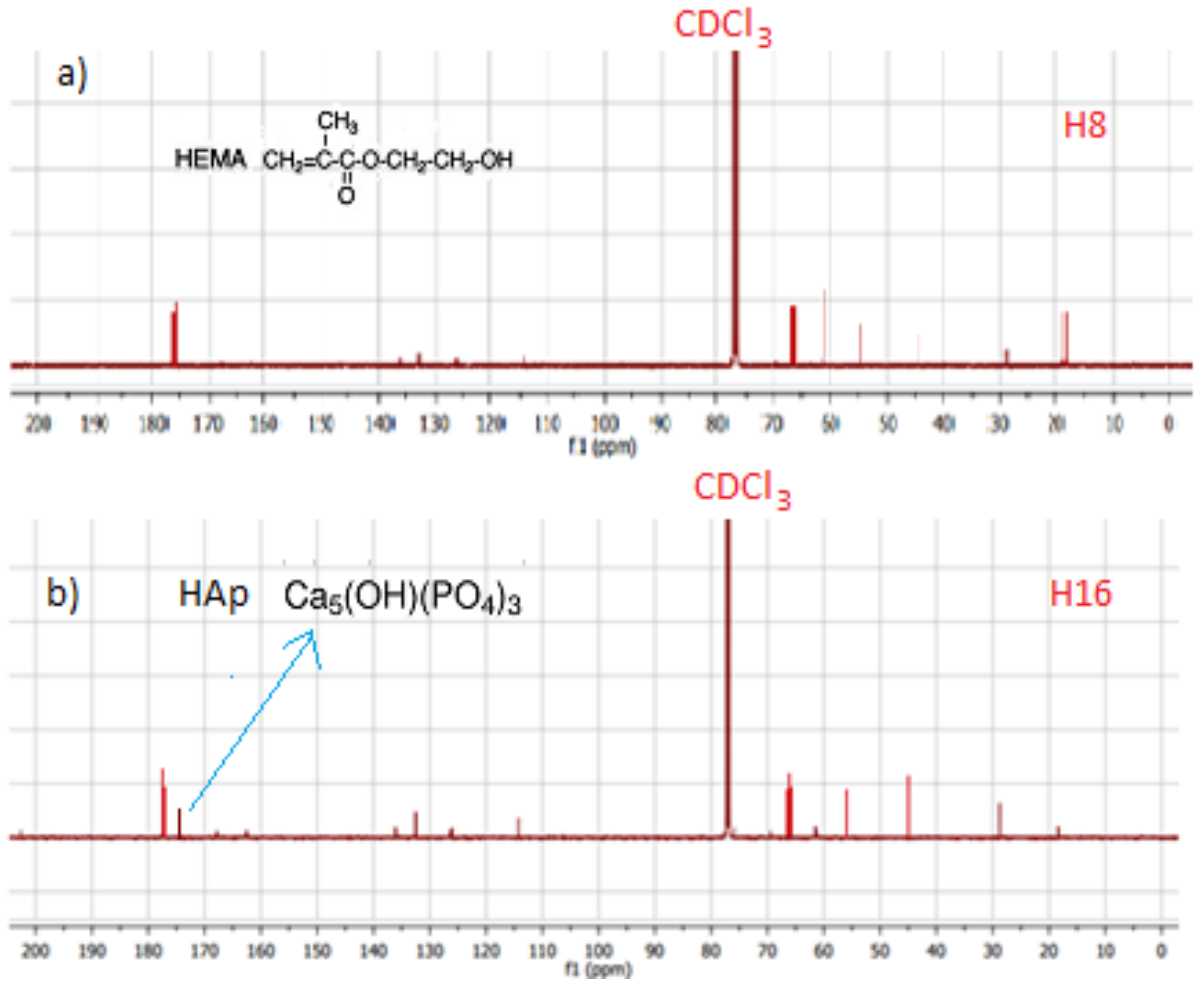
6.2.4 HEMA Tabanlı Hidrojellerin Reometre Analizi



Şekil 6. 13 HEMA tabanlı hidrojellerin reometre ölçümü

Reolojik özellikler Bohlin CVOR 150 cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Hidrojellerin viskoelastik özellikleri kayma hızlarının (shear rate) belirlenmesinde önem taşımaktadır. HAp içermeyen H5 ve H8 hidrojeli HAp katkılı H13 ile karşılaştırılmıştır. HAp katkısı hidrojelin (H13) kayma hızının düşmesine neden olmaktadır [67].

6.2.5 HEMA Tabanlı Hidrojellerin ^{13}C NMR Analizi



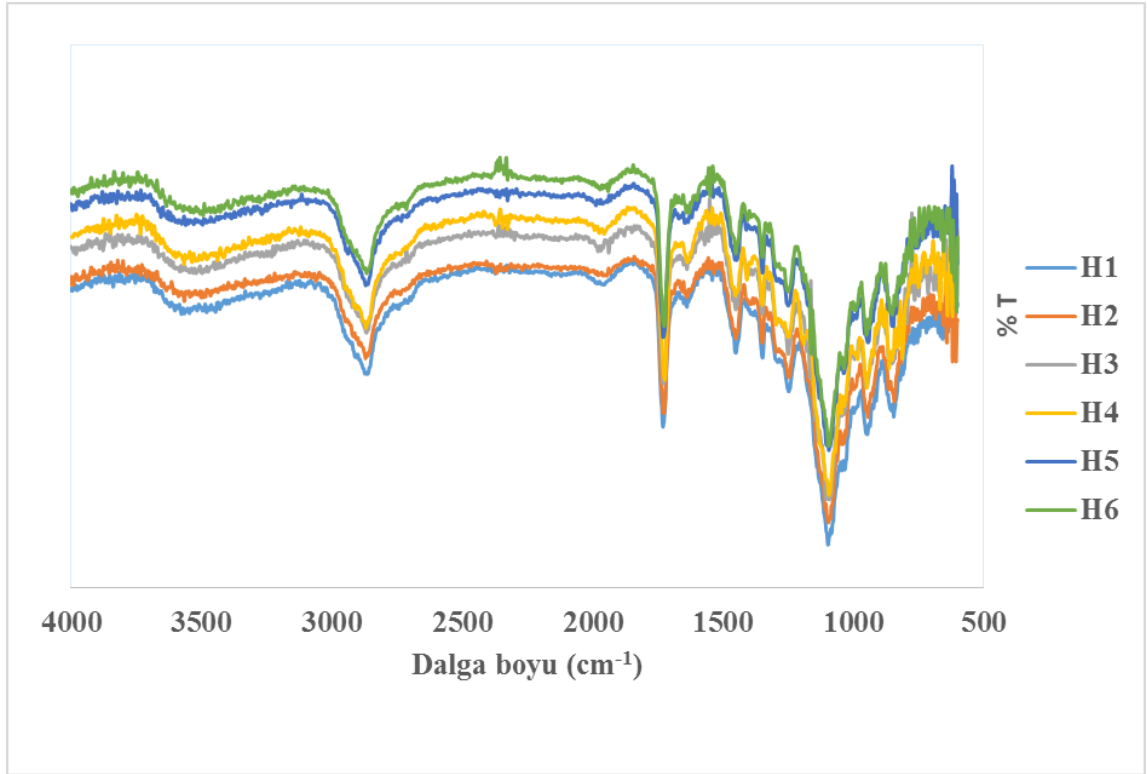
Şekil 6. 14 HEMA tabanlı hidrojenlerin ^{13}C NMR analizi

H8 hidrojeni ait hidrojenin ^{13}C NMR sonuçları Şekil 6.1(a) 'de görülmektedir. 18.4 ppm ($-\text{CH}_3$), 45.0 ppm (kuaterner C), 55.4 ppm (CH_2), 60.1 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2$), 67.2 ppm ($\text{HO}-\text{CH}_2-$) ve 178.2 ppm $\text{C}=\text{O}$ bağına aittir. H16 (HAp katkılı) hidrojeni ait hidrojenin ^{13}C NMR sonuçları Şekil 6.14(b) 'de görülmektedir. Karbonil karbonunu varlığı her iki hidrojelde 178 ppm'de bulunmaktadır. 175 ppm'de bulunan kimyasal kayma HAp'a ait olan oksijen-kalsiyum elementi ile bağlı karbonil karbonundan kaynaklanmaktadır [103-108].

6.3 PEG-DA Tabanlı Hidrojellere Ait Analiz Sonuçları

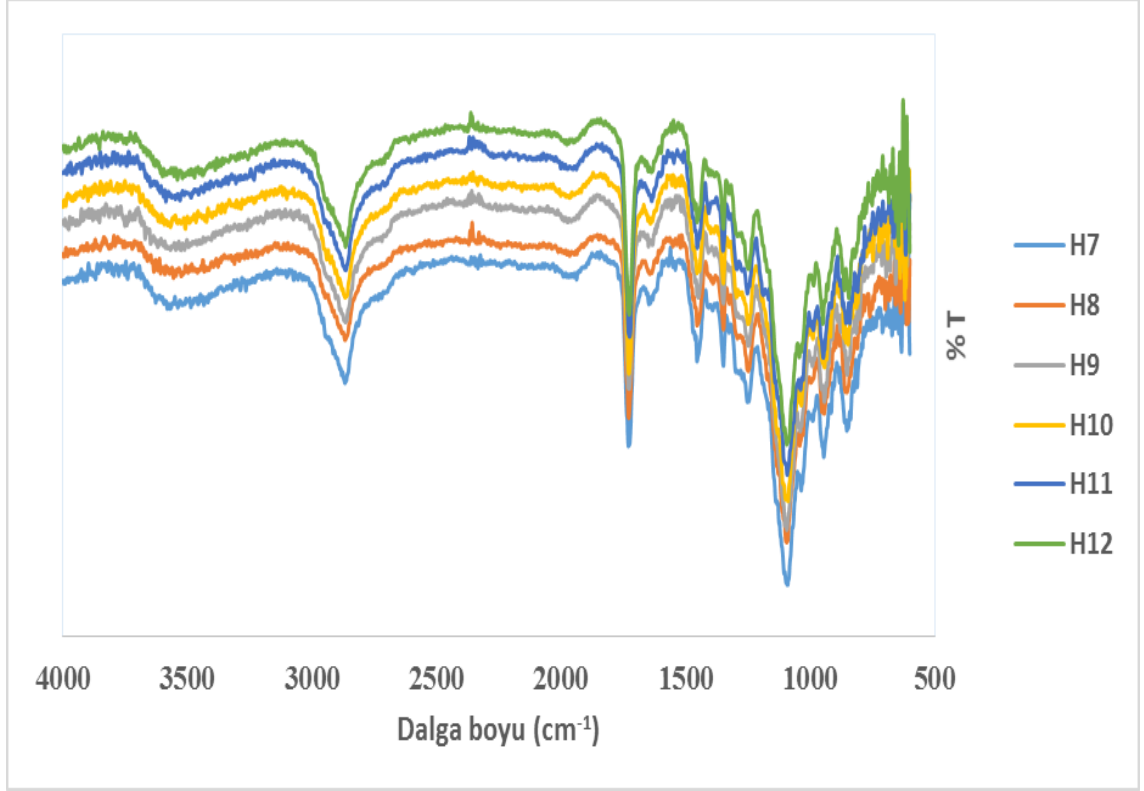
PEG-DA tabanlı hidrojellere ait FT-IR spektrumları, mikroskop görüntüleri, şişme ve salım sonuçları yer almaktadır.

6.3.1 PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Karakterizasyonu ve Mikroskop Görüntüleri

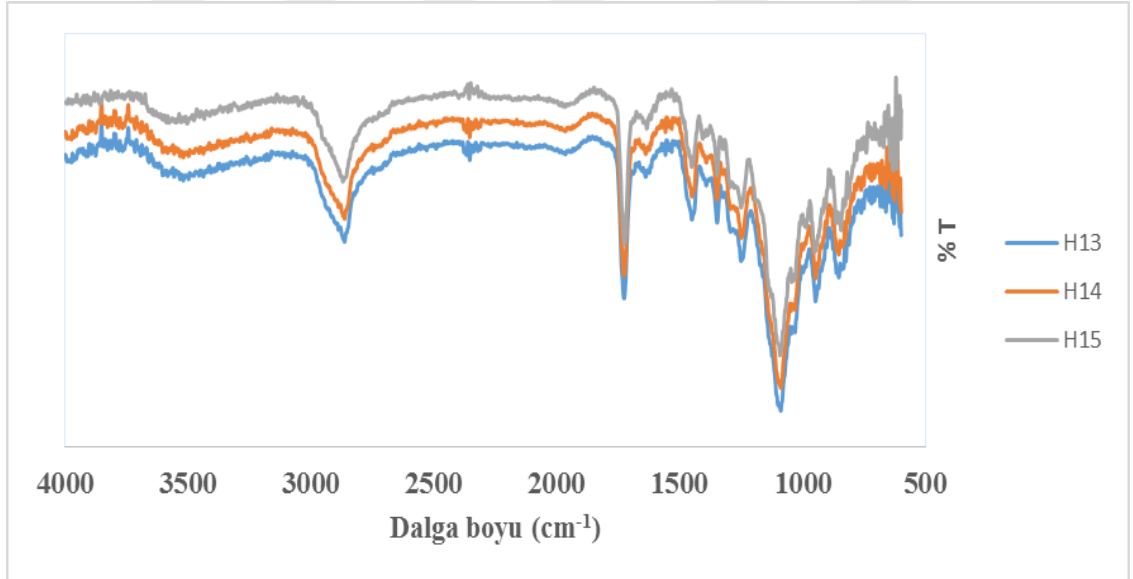


Şekil 6. 15 PEG-DA tabanlı hidrojellerin (H1-H6) FT-IR grafiği

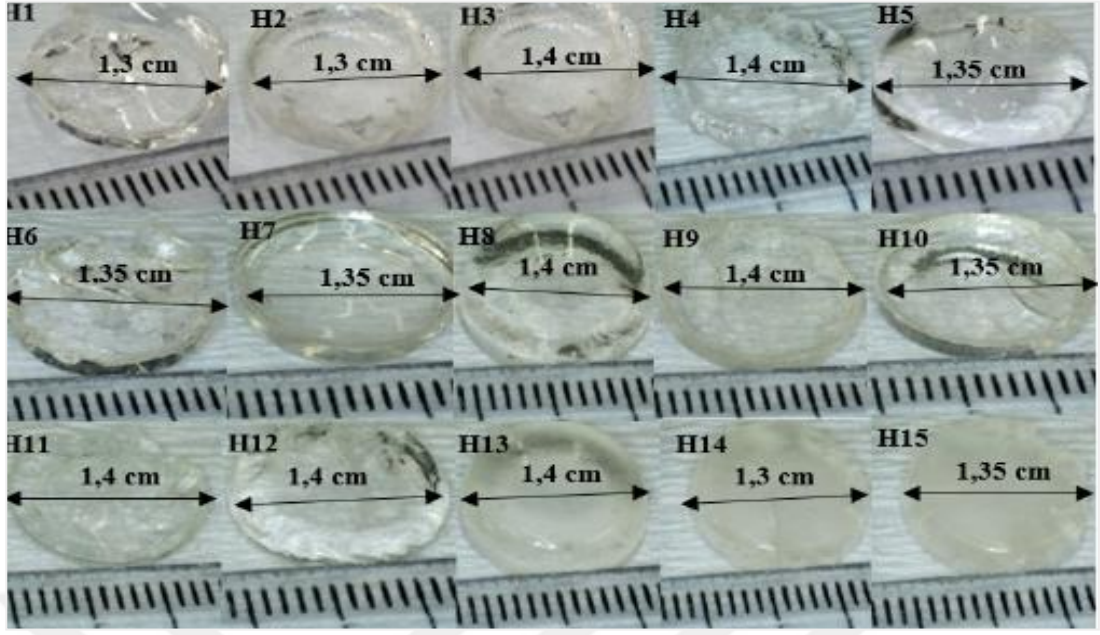
Hidroksipatitte 561, 600, 631 dalga boylarında (O-P-O) titreşimden kaynaklı pikler bulunmaktadır. 832 dalga boyunda CO_3^{2-} titreşimden kaynaklı, 963 dalga boyunda P-O titreşimden kaynaklı pikler görülmektedir. 1027-1091'de PO_4^{3-} , 1374 ve 1644'de CO_3^{2-} , 3215'de su, 3570'de OH- kaynaklı pikler görülmektedir. Titanyum dioksitte 620'de Ti-O metal bandı, 1630-2919 arasında sudan kaynaklı H-O-H gerilme titreşimi, 3432 dalga boyunda asimetrik ve simetrik O-H grubundan kaynaklı titreşimler görülmektedir. PEG-DA ve HEMA'da ise 1600-1700 dalga boyunda C=C, 1900 'de C=O, 900-1300 arasında C-O, 2700-3300 dalga boyunda C-H, 3000-3700 dalga boyunda O-H titreşimden kaynaklı pikler bulunmaktadır.



Şekil 6. 16 PEG-DA tabanlı hidrojenlerin (H7-H12) FT-IR grafiği



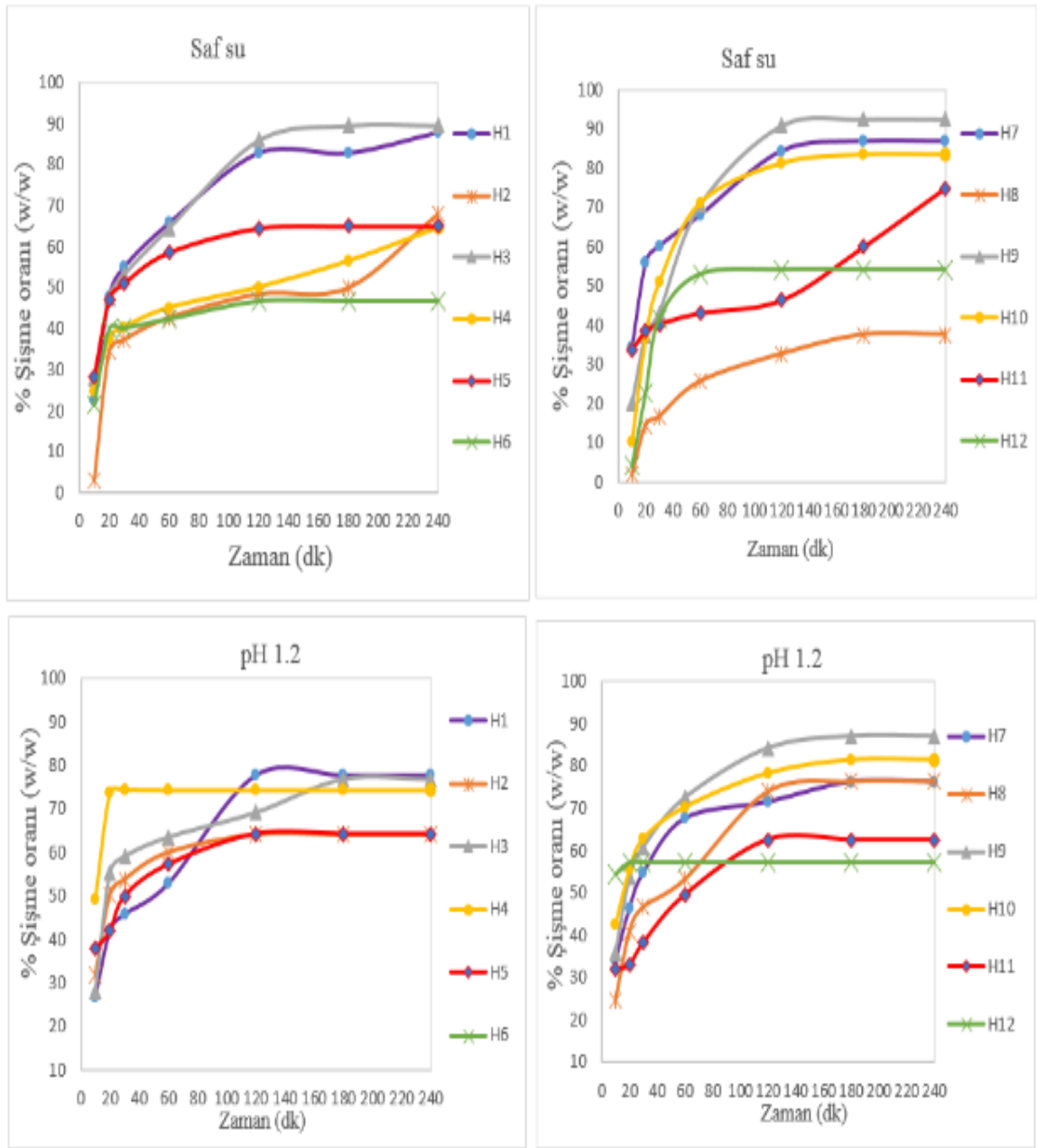
Şekil 6. 17 PEG-DA tabanlı hidrojenlerin (H13-H15) FT-IR grafiği



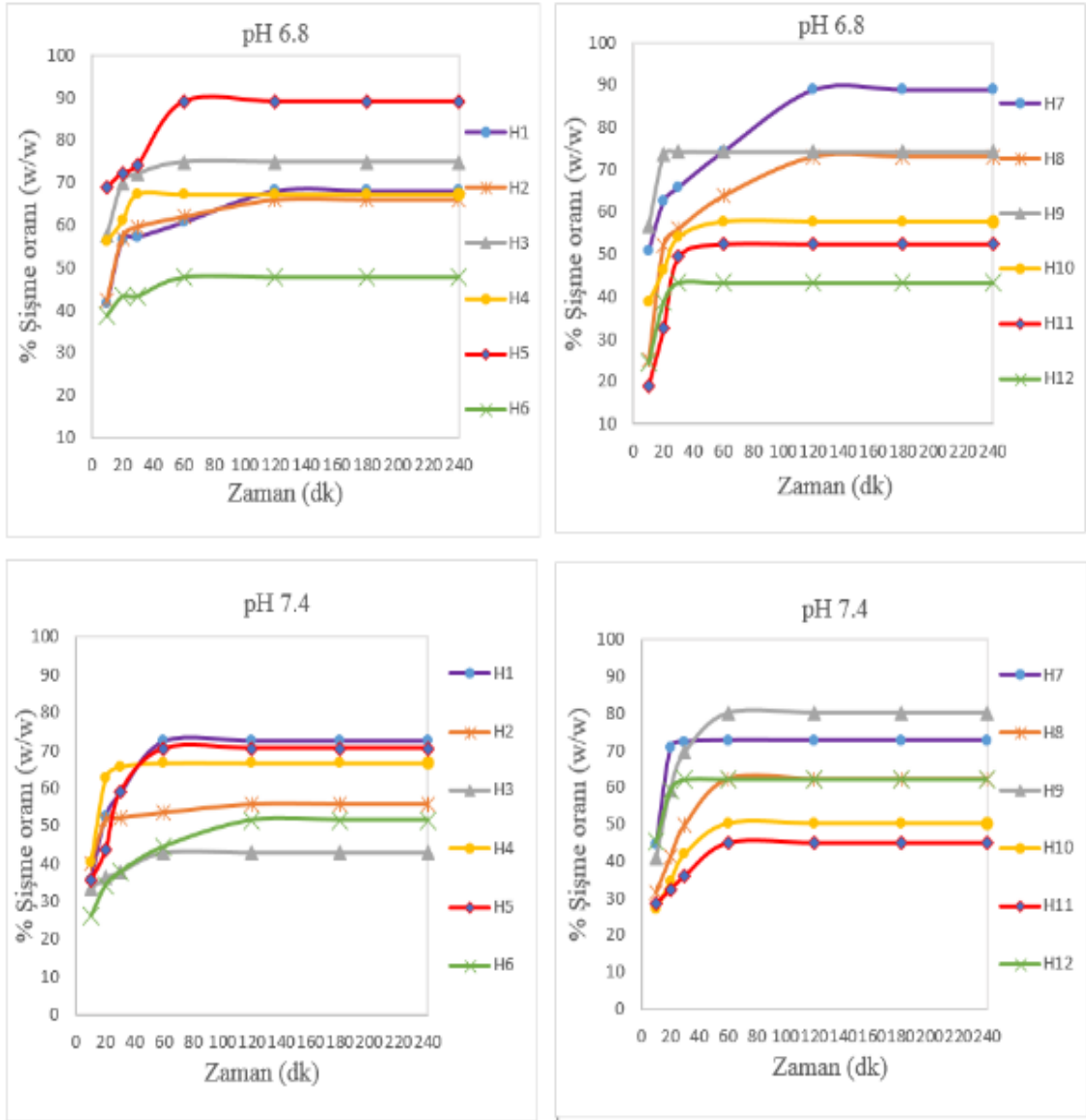
Şekil 6. 18 PEG-DA tabanlı hidrojellerin mikroskop görüntüleri

Sentezlenen hidrojellerin boyutları 1.3-1.4 cm arasında değiştiği dijital mikroskop ile tespit edilmiştir.

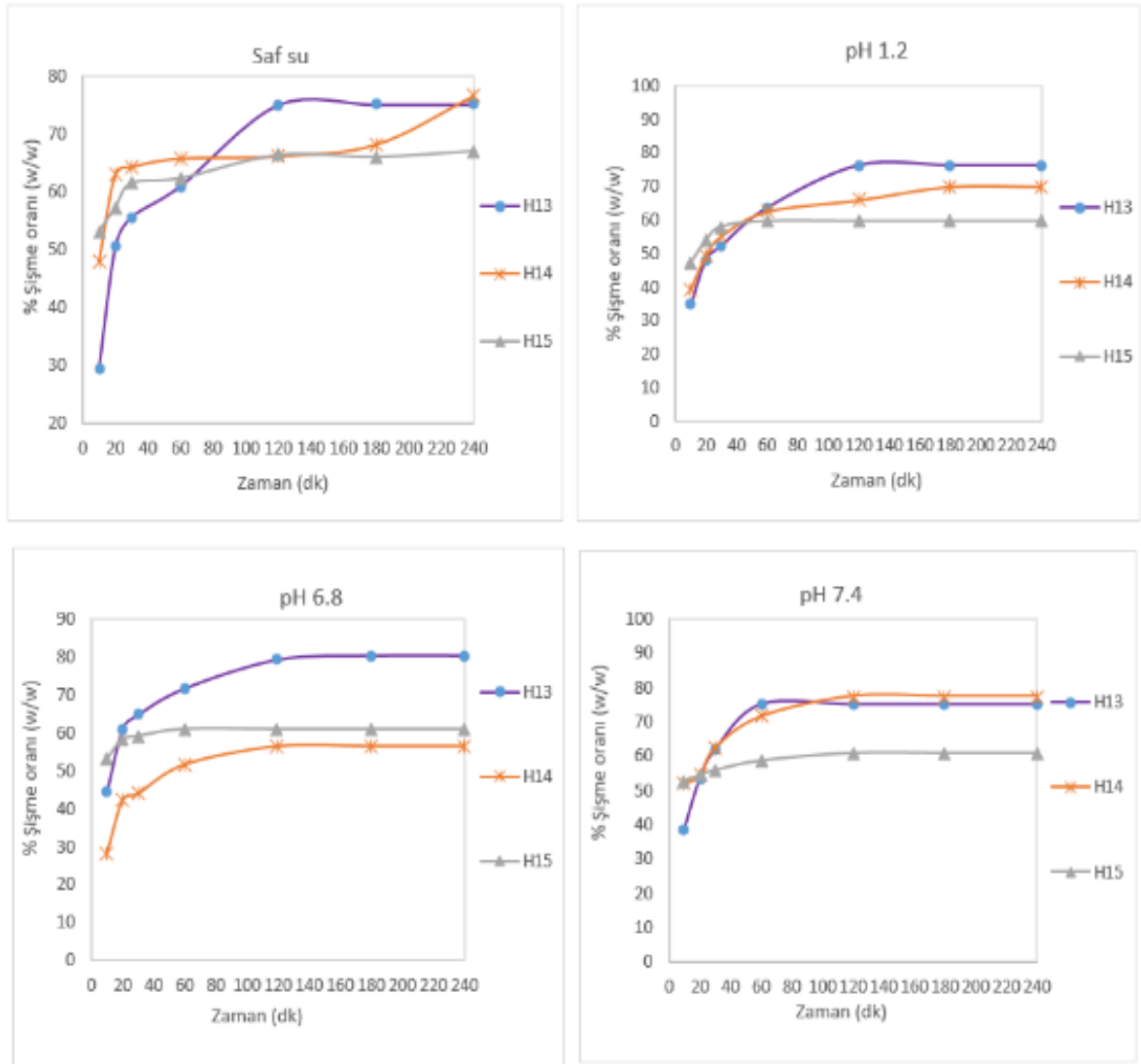
6.3.2 PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Şişme Analizleri



Şekil 6. 19 PEG-DA tabanlı hidrojellerin saf su ve pH 1.2 ortamlarındaki şişme oranları



Şekil 6. 20 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarındaki şişme oranları



Şekil 6. 21 PEG-DA tabanlı hidrojelilerin (H13- H15) farklı ortamlarındaki şişme oranları

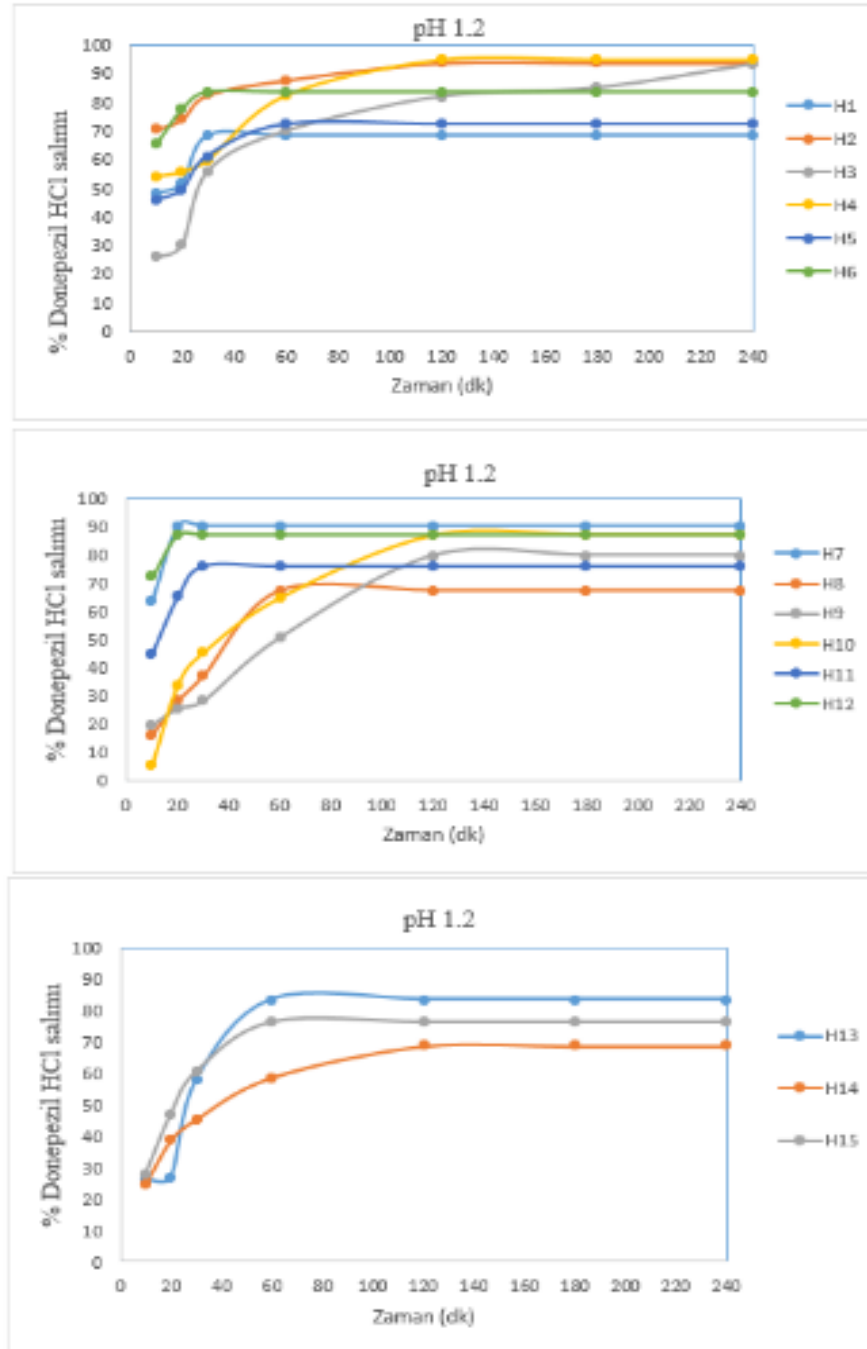
Çizelge 6. 6 PEG-DA tabanlı hidrojenlerin farklı ortamlarda şişme değeri

	Saf su	pH 1.2	pH 6.8	pH 7.4
H1	% 88	% 78	% 73	% 72
H2	% 68	% 64	% 73	% 56
H3	% 90	% 77	% 75	% 43
H4	% 65	% 74	% 67	% 67
H5	% 67	% 74	% 89	% 71
H6	% 47	% 64	% 48	% 52
H7	% 87	% 76	% 89	% 73
H8	% 38	% 76	% 73	% 62
H9	% 93	% 87	% 74	% 80
H10	% 83	% 81	% 58	% 50
H11	% 75	% 63	% 52	% 45
H12	% 54	% 57	% 43	% 62
H13	% 75	% 76	% 80	% 75
H14	% 77	% 70	% 56	% 77
H15	% 67	% 60	% 61	% 61

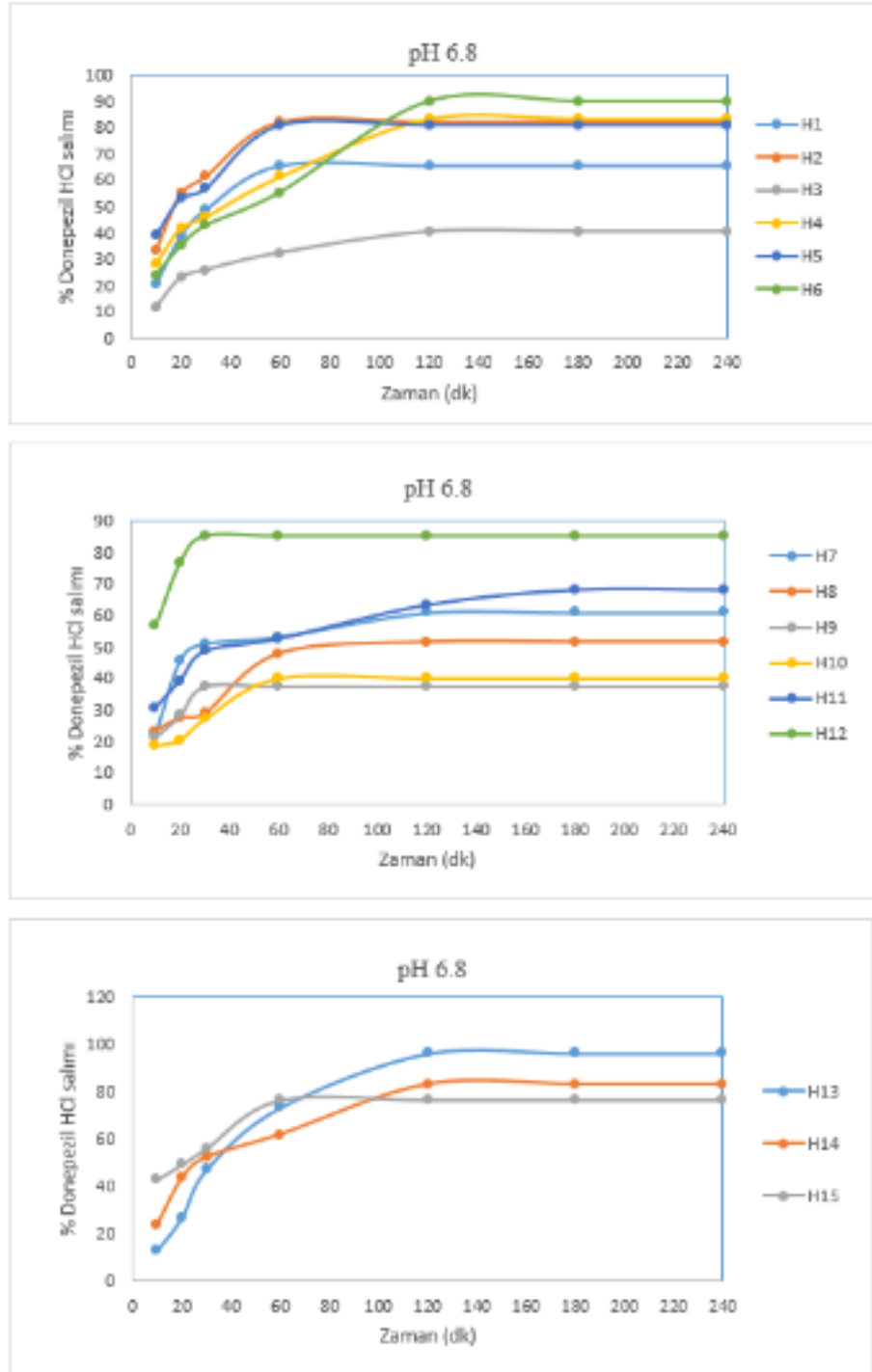
PEG-DA tabanlı, rutil titanyum dioksit PEG-DA/TiO₂ ve PEG-DA/HAp katkı hidrojenlerin saf su, pH 1.2, pH 6,8 ve pH 7.4 ortamlarında şişme analizleri yapıldı.

PEG-DA tabanlı hidrojenlerde saf su ve pH 1.2 ortamında en yüksek şişme oranına sahip hidrojen H9 (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 184: % 0.05 Rutil TiO₂) hidrojenidir. pH 6.8 ortamında en yüksek şişme oranına H5 (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 2959) ve H7 (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 651: % 0.05 rutil TiO₂) hidrojenidir. En yüksek şişme değeri ise %89'dur. pH 7.4 ortamında ise en yüksek şişme oranına H9 (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 184: % 0.05 rutil TiO₂) hidrojeni sahiptir. En düşük değer % 43, en yüksek ise % 80'dir. Saf su, pH 1.2 ve pH 6.8 ortamında artan çapraz bağlayıcı oranına bağlı olarak şişme oranı düşmüştür.

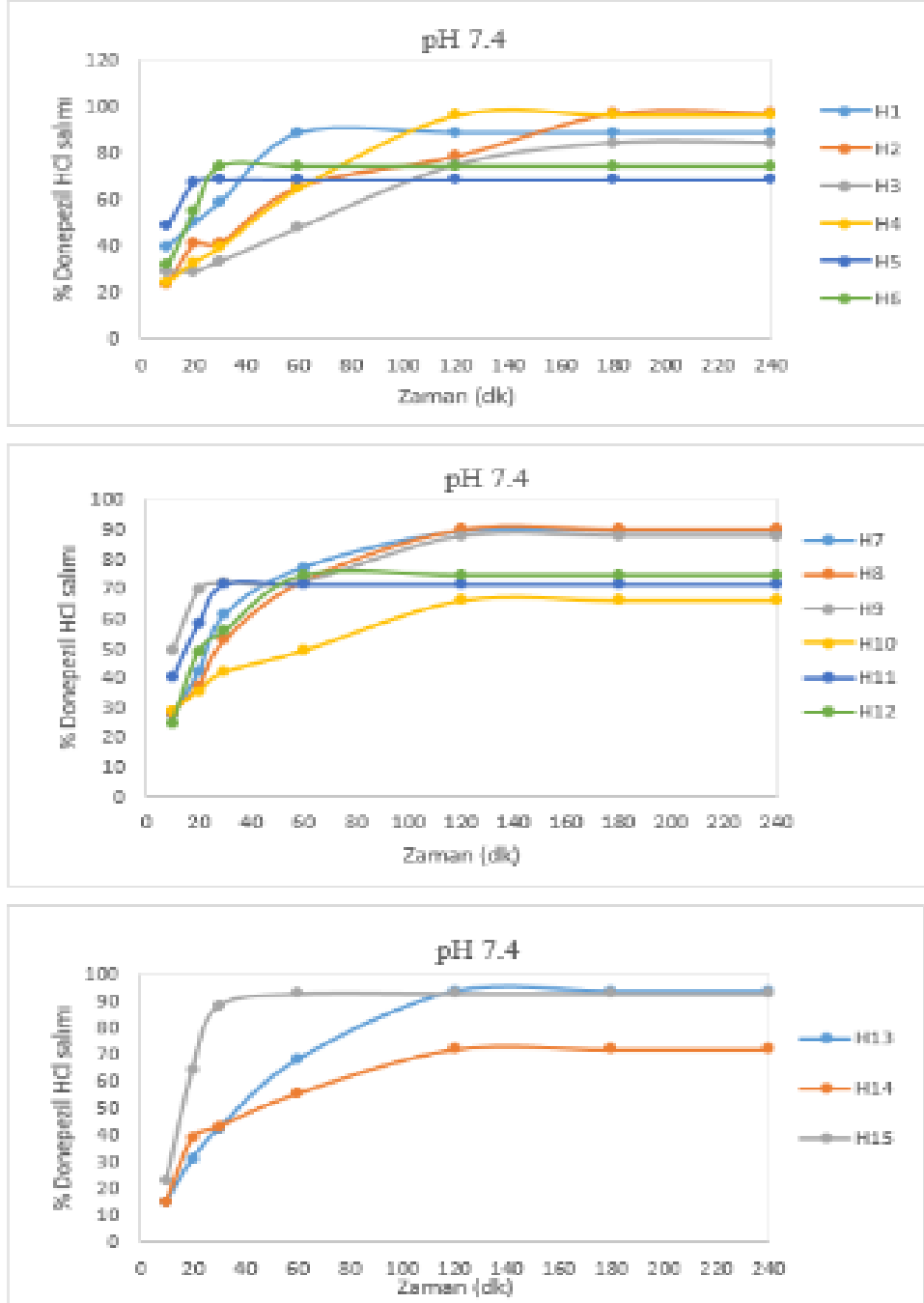
6.3.3 PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin İlaç Salımı ve Kinetik Çalışmaları



Şekil 6. 22 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 1.2 ortamında ilaç salımı



Şekil 6. 23 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 6.8 ortamında ilaç salımı



Şekil 6. 24 PEG-DA tabanlı hidrojellerin pH 7.4 ortamında ilaç salımı

Çizelge 6. 7 PEG-DA tabanlı hidrojellerin farklı ortamlarda salım değerleri

	pH 1.2	pH 6.8	pH 7.4
H1	% 68	% 66	% 89
H2	% 94	% 82	% 97
H3	% 93	% 40	% 84
H4	% 95	% 84	% 96
H5	% 72	% 81	% 68
H6	% 84	% 90	% 74
H7	% 90	% 61	% 89
H8	% 68	% 51	% 90
H9	% 80	% 37	% 88
H10	% 87	% 40	% 66
H11	% 76	% 68	% 71
H12	% 87	% 85	% 75
H13	% 84	% 96	% 93
H14	% 69	% 83	% 72
H15	% 76	% 76	% 92

pH 1.2 salım ortamında 4 saat sonunda salım dengeye ulaşmıştır. pH 1.2 ortamında salım % 68 ile % 95 arasında değişmektedir. pH 1.2 ortamında en yüksek salım değerine H4 (%3 çapraz bağlayıcı:%0.5 Irgacure 184) hidrojeli sahiptir. pH 6.8 ortamında salım % 37 ile % 96 arasındadır. H13 (%3 çapraz bağlayıcı:%0.5 Irgacure 651: %0.005 HAp) hidrojeli pH 6.8 ortamında salım değeri ise % 96'dır. H2 (%3 çapraz bağlayıcı:%0.5 Irgacure 651)hidrojeli ise pH 7.4 ortamında en yüksek salım yapan hidrojeldir. % 97 oranında salım değerine sahiptir. Bu ortamdaki en düşük salım değeri % 66'dır. pH 1.2 ortamında daha yavaş ve stabil şekilde dengeye ulaşmıştır. Fotobaşıtlıcılar her ortamda salım davranışını değiştirmektedir. PEG-DA tabanlı hidrojeller diğer sentezlenen hidrojellere göre daha kullanışlıdır.

PEG-DA tabanlı hidrojellerden Donepezil HCl ilaç aktif maddesinin salım profilleri incelenerek sıfırıncı, dereceden birinci dereceden kinetik, Higuchi, Hixson-Crowell, Peppas kinetik modelleri uygulanmıştır. İlaç salım mekanizmasının belirlenmesi amacıyla salım modellerinin incelenmesi önemlidir. Bu nedenle hesaplamalar ile elde edilen R^2 değerleri karşılaştırılarak en yüksek R^2 değerine sahip ilaç salım modeli belirlenmiştir.

Çizelge 6. 8 Salım kinetik modelleri

	pH	Sıfıncı Dereceden		Birinci Dereceden		Hixson-Crowell		Peppas		
		R ²	K ₀ (mg/sa)	R ²	K ₁ (sa ⁻¹)	R ²	Ks	R ²	n	k
H4	1.2	0,927	0,0008	0,903	0,65	0,927	0,0008	0,668	0,304	0,73
H13	6.8	0,904	0,0015	0,658	1,784	0,995	0,0504	0,279	0,618	0,48
H2	7.4	0,929	0,0008	0,802	1,158	0,971	0,0296	0,515	0,522	0,46

H4 hidrojelinin pH 1.2 ortamında salım kinetikleri incelendiğinde Hixson-Crowell ve sıfıncı dereceden salım modeline uyduğu belirlenmiştir. İlaç salımın sıfıncı dereceye uygunluğu ilaç salım miktarının zaman içerisinde sabit kaldığını, Hixson-Crowell modeline uygunluğu ilaç salımının yüzeyden olduğunu belirtmektedir.

H13 hidrojelinin pH 6.8 ortamında salım kinetikleri incelendiğinde Hixson-Crowell salım modeline uyduğunu ve ilaç etken maddesinin salımının yüzeyden olduğunu göstermektedir.

H2 hidrojelinin pH 7.4 ortamında salım kinetikleri incelendiğinde ise Hixson-Crowell salım modeline uyduğunu ve salımının yüzeyden olduğunu göstermektedir.

BÖLÜM 7

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sodyum aljinat tabanlı hidrojellerin saf su, pH 1.2, pH 6,8 ve pH 7.4 ortamlarında şişme ve pH 1.2, pH 6,8 ve pH 7.4 ortamlarında salım analizleri yapıldı.

-Saf su ortamında H4 (NaAlg:4AcM:Jelatin) hidrojeli % 104 oranında şişme değeriyle en yüksek şişme oranına sahiptir. H10 (NaAlg:α-selüloz:Jelatin) hidrojeli % 90, H6 (NaAlg:Klinoptilolit:Jelatin) hidrojeli ise % 71 oranına sahiptir. Şişme oranları % 33 ile % 104 arasında değişmektedir. Jelatin içeren hidrojellerin yüksek su tutma kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir.

-pH 1.2 ortamında şişme değerleri %21 ile % 84 arasında değiştiği saptanmıştır. H4 hidrojeli % 84, H10 hidrojeli % 77 H6 hidrojeli de %62 oranında şişme değerine sahiptir. Yüksek oranda şişen hidrojeller jelatin içerdiği belirlenmiştir.

-pH 6.8 ortamındaki şişme değerleri ise % 603 ile %1399 arasında değişmektedir. En yüksek şişme değerine H4 hidrojeli sahiptir.

-pH 7.4 ortamında şişme değerleri en az % 151, en yüksek % 877'dir. H1 (NAalg:4 AcM) hidrojeli % 877, H5 (NAalg: 4 AcM:α-selüloz) % 541 ve H4 (NAalg: 4 AcM: Jelatin) % 424 oranında şişme oranına sahiptir.

-En yüksek şişme oranı pH 6.8 ortamında belirlenmiştir.

-Sentezlenen hidrojellerin boyutları 1,67 mm ile 2,57 mm arasında değiştiği dijital mikroskop aracılığıyla tespit edildi.

-pH 1.2 ortamında salım oranı % 10 ile % 73 arasında değişmektedir. H7 (NaAlg:klinoptilolit:α-selüloz) ve H10 hidrojel (NaAlg:jelatin:α-selüloz) % 73 salım oranına sahiptir. H6 hidrojel (NaAlg:jelatin:klinoptilolit) % 62 oranına sahiptir.

-pH 6.8 ortamında ilaç salımı % 8 ile % 74 arasında değişmektedir. H10 (NaAlg:jelatin:α-selüloz) hidrojel en yüksek salım oranına sahiptir ve 3 saat boyunca salım sürmüştür.

-pH 7.4 ortamında salım oranı % 9 - % 86 oranında değerlere sahiptir. En yüksek salımı H6 hidrojel 3 saat boyunca yapmıştır. En yüksek salım oranı pH 7.4 ortamında gerçekleşmiştir.

HEMA tabanlı ve HEMA/HAp katkılı hidrojellerin saf su, pH 1.2, pH 6,8 ve pH 7.4 ortamlarında şişme ve pH 1.2, pH 6,8 ve pH 7.4 ortamlarında salım analizleri, reometre ve ¹³C NMR analizleri yapıldı. Reometre analizleri HAp etkisinin hidrojin mekanik özelliğini arttırdığını göstermiştir.

-HEMA tabanlı hidrojellerin saf suda şişme oranları % 27 ile % 56 değerleri arasında değişmektedir. H1 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 184), H4 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 651) ve H9 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 184: % 0.5 HAp) hidrojelleri % 56 oranında şişme değerine sahiptir.

-pH 1.2 ortamındaki şişme değeri en düşük % 25, en yüksek % 67'dir. H4 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 651) hidrojel % 67 en yüksek şişme oranına sahiptir.

-pH 6.8 ortamındaki şişme değerleri % 26 ile % 55 arasındadır. H1 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 184) hidrojel en yüksek şişme oranına sahiptir.

-pH 7.4 ortamındaki şişme değerleri % 25- % 63 arasındadır. H4 (% 3 Çapraz bağlayıcı: % 0.1 Irgacure 651) hidrojel en yüksek şişme oranına sahiptir.

-Artan fotobaşlatıcı oranına göre azalma gözlenmiştir. HAp katkılı hidrojeller, katkılı olmayanlara göre daha az şişme oranına sahiptir.

-pH 6.8 ve pH 7.4 ortamlarında salım uzun sürede salımın gerçekleştiği tespit edilmiştir. pH 1.2 ortamında % 94, pH 6.8 ortamında %94 ve pH 7.4 ortamında % 93 salım oranına sahiptir. H8 hidrojinin tüm ortamlarda yüksek salım oranı gösterdiği belirlenmiştir. pH

1.2 ve pH 7.4 ortamında salım 6 saat, pH 6.8 ortamında 8 saat sürmüştür. Dengeye gelmeleri 4 saat sürmüştür.

PEG-DA tabanlı, rutil titanyum dioksit PEG-DA ve PEG-DA/HAp katkılı hidrojellerin saf su, pH 1.2, pH 6,8 ve pH 7.4 ortamlarında şişme ve salım analizleri yapıldı.

-Saf su ortamında şişme değerleri en düşük % 38 en yüksek % 93'dür. H9 hidrojeli (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 184: % 0.05 Rutil TiO_2) en yüksek şişme oranına hem saf su hem de pH 1.2 ortamında sahiptir. pH 1.2 ortamında şişme değerleri %57-85 değerleri arasındadır.

-pH 6.8 ortamında şişme değerleri en düşük % 43 en yüksek % 89'dur. H5 (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 2959) hidrojeli, H7 (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 651: % 0.05 Rutil TiO_2) en yüksek şişme değerine sahiptir.

-pH 7.4 ortamında H9 hidrojeli (% 1 Çapraz bağlayıcı: %0.5 Irg 184: % 0.05 Rutil TiO_2) en yüksek şişme oranına sahiptir. En düşük değer % 43, en yüksek ise % 80'dir.

- pH 1.2 salım ortamında 4 saat sonunda salım dengeye ulaşmıştır. pH 1.2 ortamında salım % 68 ile % 95 arasında değişmektedir. pH 1.2 ortamında en yüksek salım değerine H4 hidrojeli sahiptir. pH 6.8 ortamında salım % 37 ile % 96 arasındadır. H13 hidrojeli pH 6.8 ortamında salım değeri ise % 96'dır. H2 hidrojeli ise pH 7.4 ortamında en yüksek salım yapan hidrojeldir. % 97'lik salım değerine sahiptir. Bu ortamdaki en düşük salım değeri % 66'dır.

Yapılan çalışmalar sentezlenen hidrojellerin Donepezil HCl etken maddesi için taşıyıcı sistemler olarak kullanılabileceği göstermiştir. Bu çalışmanın bilimsel katkısının artırılması ve daha uzun süreli salım yapan hidrojellerin geliştirilebilmesi için;

-Hidrojeller, 25°C stabilite odasında 24 ay, 30°C stabilite odasında 12 ay ve 40°C stabilite odasında 6 ay tutularak belirli periyotlarda miktar tayini analizlerinin yapılması

-Hidrojellerin mikrobiyolojik analizlerinin (agar difüzyon yöntemi) ve sitotoksisite analizlerinin yapılması

-Hidrojellerin termal analizlerinin yapılması ve reolojik özelliklerinin belirlenmesi

-Stabilite analizlerinin yapılması

gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Caló, E., Khutoryanskiy, V., (2015). "Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products", *European Polymer Journal*, 65:252-267.
- [2] Lai, W-F., He, Z-D., (2016). "Design and Fabrication of Hydrogel-Based Nanoparticulate Systems For In Vivo Drug Delivery", *Journal of Controlled Release*, 243:269–282.
- [3] Ayhan, H., Ayhan, F., (2014). "Photocrosslinked Poly(Ethylene Glycol) Hydrogels for Controlled Drug Delivery", *Turkish Journal of Biochemistry*, 39:403–415.
- [4] Qiu, Y., Park, K., (2012). "Environment-Sensitive Hydrogels For Drug Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64:49–60.
- [5] Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P., (2008). "Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60:1638–1649.
- [6] Cardoso, V.M.O., Cury, B.S.F., Evangelista, R.C., Gremião, M.P.D., (2017). "Development and Characterization of Cross-Linked Gellan Gum and Retrograded Starch Blend Hydrogels for Drug Delivery Applications", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomaterials*, 65:317-333.
- [7] Kong, B.J., Kim, A., Park, S.N., (2016). "Properties and In Vitro Drug Release of Hyaluronic Acid-Hydroxyethyl Cellulose Hydrogels For Transdermal Delivery of Isoliquiritigenin", *Carbohydrate Polymers*, 147:473–481.
- [8] Akyol, E., Senol, S., Dogan, Ö., (2017). "Controlled Release Of Donepezil Hydrochloride From the Ternary Sodium Alginate Based Hydrogels ", *Bulgarian Chemical Communications*, 49:57-63.
- [9] Guo, W., Quan, P., Fang, L., Cun, D., Yang, M., (2015). "Sustained Release Donepezil Loaded PLGA Microspheres For Injection: Preparation, In Vitro and In Vivo Study", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10:405-414.
- [10] Bhowmik, Debjit; Gopinath, H; Kumar, B.P; Duraviel, S; Sampath Kumar, K.P; (2012). "Controlled Release Drug Delivery Systems", 10:24-32.

- [11] Üresin, Y., Baran, E., (2011). "Comparison of Immediate Release and Extended Release Formulations in Therapy", *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21:27-32.
- [12] Kirschner, C.M., Anseth, K.S., (2013). "Hydrogels in Healthcare: From Static To Dynamic Material Microenvironments", *Acta Materialia*, 61:931–944.
- [13] Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B., Peppas, A.N., (1989). "Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler", *Marmara Üniversitesi Yayınları*, 469/5, İstanbul.
- [14] Shaikh, H.K., Kshirsagar, R.V., Patil, S.G., (2015). "Mathematical Models For Drug Release Characterization", *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4:324-338.
- [15] Costa, P., (2001). "Modeling and Comparison of Dissolution Profile", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 123-133.
- [16] Ramteke K.H., (2014). "Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review", *Sch.Acad.J.Pharm*, 3:388-396.
- [17] Dash, S., (2010). "Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery System", *Acta Polonia Pharmaceutica-Drug Research*, 67: 217-223.
- [18] Hussain Lokhandwala, H., (2013). "Kinetic Modeling and Dissolution Profiles Comparison: An Overview", *Int.J.Pharm Bio Sci.*, 4(1): 728-737.
- [19] Mahat,B.S., (2010). "Mathematical Models Used In Drug Release Studies", 3-26.
- [20] Kakar, S., (2014). "Drug Release Characteristics of Dosage Forms: A Review", *Journal of Coastal Life Medicine*, 2(4): 332-336.
- [21] Robinson, J.R., (1978). "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", *Marcel Dekker, NewYork, Inc.*, Chapter 2.
- [22] Robinson, J.R., Lee, V.H.L., (1987). "Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications", *Second Edition, Marcel Dekker, NewYork, Inc.*, Chapter 6.
- [23] Ritschel, W.A., (1989). "Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Aspects in the Design of Controlled Release Peroral Drug Delivery Systems", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15: 1073-1103.
- [24] Han, J., Wang, K., Yang, D., Nie, J., (2009). "Photopolymerization Of Methacrylated Chitosan/PNIPAAm Hybrid Dual-Sensitive Hydrogels As Carrier For Drug Delivery", *International Journal of Biological Macromolecules* 44:229–235.
- [25] Yan, J., Miao, Y., Tan, H., Zhou, T., Ling, Z., Chen, Y., Xing, X., Hu, X., (2016). "Injectable Alginate/Hydroxyapatite Gel Scaffold Combined with Gelatin Microspheres for Drug Delivery and Bone Tissue Engineering", *Materials Science and Engineering C*, 63:274–284.
- [26] Hoare, T.R., Kohane, D.S., (2007). "Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges, *Polymer*, 49:1993-2007.

- [27] He, C., Kim, S.W., Lee, D.S., (2008). "In situ Gelling Stimuli-Sensitive Block Copolymer Hydrogels for Drug Delivery", *Journal of Controlled Release*, 127:189–207.
- [28] Patil, P., Chavanke, D., & Wagh, M., (2012). "A Review on Ionotropic Gelation Method: Novel Approach for Controlled Gastroretentive Gelispheres", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4:27–32.
- [29] Leong, J.-Y., Lam, W.-H., Ho, K.-W., Voo, W.-P., Lee, M. F.-X., Lim, H.-P., (2016). "Advances in Fabricating Spherical Alginate Hydrogels With Controlled Particle Designs By Ionotropic Gelation As Encapsulation Systems", *Particuology*, 24:44–60.
- [30] Patil, J. S., Kamalapur, M. V., Marapur, S. C., & Shiralshetti, S. S., (2011). "Ionotropically gelled novel hydrogel beads: Preparation, Characterization and In vitro evaluation", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73:504–509.
- [31] El-Mahrouk, G. M., El-Gazayerly, O. N., Aboelwafa, A. A., Taha, M. S., (2014). "Chitosan Lactate Wafer As A Platform For The Buccal Delivery Of Tizanidine HCl: In Vitro And In Vivo Performance", *International Journal of Pharmaceutics*, 467: 100–112.
- [32] Abouelatta, S. M., Aboelwafa, A. A., Khalil, R. M., El-Gazayerly, O. N., (2015). "Utilization Of Ionotropic Gelation Technique for Bioavailability Enhancement Of Cinnarizine: In-Vitro Optimization And In-Vivo Performance In Human", *Drug Delivery*, 1–11.
- [33] Gulrez, S. K. H., Al-Assaf, S., Phillips, G. O., (2011). "Progress in Molecular and Environmental Bioengineering From Analysis and Modeling to Technology Applications, Chapter 5, Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications, 1–11.
- [34] Ward, J.H., Peppas, N.A., (2001). "Preparation of Controlled Release Systems By Free-Radical UV Polymerizations in the Presence of A Drug", *Journal of Control Release*, 71(2):183-92.
- [35] Bryant, S.J., Anseth K.S., (2001). "The Effects of Scaffold Thickness on Tissue Engineered Cartilage in Photocrosslinked Poly(Ethylene Oxide) Hydrogels", *Biomaterials*, 22(6):619-26.
- [36] Mellott, M.B., Searcy, K., Pishko M.V., (2001). "Release of Protein From Highly Cross-Linked Hydrogels of Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate Fabricated By UV Polymerization", *Biomaterials* 2001; 22(9):929-41.
- [37] Lu, S., Anseth, K.S., (1999). "Photopolymerization of Multilaminated Poly (HEMA) Hydrogels For Controlled Release", *Journal of Control Release*, 57(3):291-300.
- [38] Abdul Hamida, Z.H., Lim, K.W., (2016). "Evaluation of UV-crosslinked Poly(ethylene glycol) Diacrylate/Poly(dimethylsiloxane) Dimethacrylate Hydrogel: Properties for Tissue Engineering Application", *Procedia Chemisrty*, 19:410-418.
- [39] Lynn, A.D., Kyriakides, T.H., Bryant, S.J., (2010). "Characterization of The in Vitro

- Macrophage Response and in Vivo Host Response To Poly(Ethylene Glycol)-Based Hydrogels”, *J Biomed Mater Res*, 93A: 941–953.
- [40] Skaugrud, Ø., Hagen, A., Borgersen, B., Dornish, M., (1999). “Biomedical and Pharmaceutical Applications of Alginate and Chitosan”, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 16(1):23–40.
 - [41] Azhar, F-F., Olad, A. A., (2014). “Study on Sustained Release Formulations for Oral Delivery of 5-Fluorouracil Based on Alginate–Chitosan/Montmorillonite Nanocomposite Systems”, *Applied Clay Science* 101:288–296.
 - [42] Benhouria, A., Islam, M. A., Zaghouane-Boudiaf, H., Boutahala, M., Hameed, B. H., (2015). “Calcium Alginate-Bentonite-Activated Carbon Composite Beads As Highly Effective Adsorbent For Methylene Blue”, *Chemical Engineering Journal*, 270:621–630.
 - [43] Jain, M., Garg, V. K., Kadirvelu, K., & Sillanpää, M., (2015). “Combined Effect of Sunflower Stem Carbon–Calcium Alginate Beads For The Removal And Recovery of Chromium From Contaminated Water in Column Mode”, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 54(5): 1419–1425.
 - [44] Grant, G. T., Morris, E. R., Rees, D. A., Smith, P. J. C., Thom, D., (1973). “Biological Interactions Between Polysaccharides and Divalent Cations: The Egg-Box Model”, *FEBS Letters*, 32(1):195–198.
 - [45] Fang, Y., Al-Assaf, S., Phillips, G. O., Nishinari, K., Funami, T., Williams, P. A., Li, L., (2007). “Multiple Steps And Critical Behaviors of the Binding of Calcium to Alginate”, *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(10):2456–2462.
 - [46] Pal, K., Paulson, A.T., Rousseau, D., (2009). “Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing, and Applications”, Chapter 16, *Biopolymers in Controlled Release Delivery Systems*, First Edition, Elsevier, USA.
 - [47] Munoz-Pinto, D.J., Samavedi, S., Grigoryan, B., Hahn, M.S., (2015). “Impact of Secondary Reactive Species on the Apparent Decoupling of Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate Hydrogel Average Mesh Size And Modulus”, *Polymer*, 77:227-238.
 - [48] Markus, F., Dreher, F., Laschet, S., Baudis, S., Tovar, G.E.M., Southan, A., (2017). “Physically And Chemically Gelling Hydrogel Formulations Based on Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate and Pluronic 407”, *Polymer*, 108:21-28.
 - [49] Dai, X., Chen, X., Yang, L., Foster, S., Coury, A.J., Jozefiak, T.H., (2011). “Free Radical Polymerization Of Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate Macromers: Impact Of Macromer Hydrophobicity And Initiator Chemistry On Polymerization Efficiency”, *Acta Biomaterialia*, 7:1965–1972.
 - [50] Patel, P.N., Smith, C.K., Patrick, C.W., (2005). “Rheological and Recovery Properties of Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate Hydrogels and Human Adipose Tissue”, *Inc. J Biomed Mater Res*, 73A:313–319.
 - [51] Beamish, J.A., Zhu, J., Kothé-Marchant, K., Marchant, R.E., (2010). “The Effects of Monoacrylated Poly(Ethylene Glycol) on The

- Properties of Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate Hydrogels Used For Tissue Engineering, Inc. J Biomed Mater Res 92A: 441–450.
- [52] Witte, R.P., Blake, A.J., Palmer, C., Kao, W.J., (2004). “ Analysis Of Poly(Ethylene Glycol)-Diacrylate Macromer Polymerization within a Multicomponent Semiinterpenetrating Polymer Network System”, Inc. J Biomed Mater Res, 71A: 508–518.
 - [53] Chang, B., Ahuja, N., Ma, C., Liu, X., (2017). “Injectable Scaffolds: Preparation and Application in Dental And Craniofacial Regeneration”, Materials Science and Engineering R, 111:1–26.
 - [54] Abraham, S., Brahim, S., Ishihara, K., Guiseppi-Elie, A., (2005). “Molecularly Engineered P(HEMA)-Based Hydrogels For Implant Biochip Biocompatibility”, Biomaterials, 26:4767–4778.
 - [55] Wang, T., Mu, X., Li, H., Wu, W., Nie, J., Yang, D., (2013). “The Photocrosslinkable Tissue Adhesive Based On Copolymeric Dextran/HEMA”, Carbohydrate Polymers, 92: 1423– 1431.
 - [56] Bat, E., (2016). “Hydroxyethyl Methacrylate-based Nanocomposite Hydrogels with Tunable Pore Architecture”, Journal of the Turkish Chemical Society, Chemistry A, 3:607-622.
 - [57] Yang, J.H., Lee, J.H., Ryu, H.J., Elzatahry, A.A., Zeid, A.A., Choy, J.H., (2016). “Drug-Clay Nanohybrids As Sustained Delivery Systems”, Applied Clay Science 130:20–32.
 - [58] Park, J.K., Choy, J.B., Oh, J.M., Kim, J.Y., Hwang, S.H., Choy, J.H., (2008). “Controlled Release Of Donepezil Intercalated in Smectite Clays”, International Journal of Pharmaceutics, 359:198–204.
 - [59] Efe, H., Bicen, M., Kahraman, Memet., Apohan, N., (2013). “Synthesis of 4-Acryloylmorpholine-based Hydrogels and Investigation of Their Drug Release Behaviors”, J. Braz. Chem. Soc., Vol. 24, No. 5, 814-820.
 - [60] Zazakowny, K., Lewandowska-Łancucka, J., Mastalska-Popławska, J, Kaminski, K., Kusior, A., Radecka, M., Nowakowska, M., (2016). “Biopolymeric Hydrogels Nanostructured TiO₂ Hybrid Materials As Potential Injectable Scaffolds For Bone Regeneration”, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 148:607–614.
 - [61] Petrović, S., Rožić, Lj., Vuković, Z., Grbić, B., Radić, N., S. Stojadinović, S., Vasilić, R., (2017). “Structural and Fractal Characterization of Tungstophosphoric Acid Modified Titanium Dioxide Photocatalyst”, Journal of Physics and Chemistry of Solids, 103:95–102.
 - [62] Nawaz, M., Miran, W., Jang, J., Lee, D.S., (2017). “One-Step Hydrothermal Synthesis Of Porous 3D Reduced Graphene Oxide/TiO₂ Aerogel For Carbamazepine Photodegradation In Aqueous Solution”, Applied Catalysis B: Environmental, 203:85–95.
 - [63] Ramos, M.L.P., González, J.A., Albornoz, S.G., Pérez, C.J., Villanueva, M.E., Giorgieri, S.A., Copello, G.J., (2016). “Chitin Hydrogel Reinforced With TiO₂

- Nanoparticles As An Arsenic Sorbent”, *Chemical Engineering Journal*, 285:581–587.
- [64] Oliveiraa, W.F., Arrudab, I.R.S., Silvab, G.M.M., Machadob, G., Coelhoa, L.C.B., Correia, M.T.S., (2017). “ Functionalization Of Titanium Dioxide Nanotubes With Biomolecules For Biomedical Applications”, *Materials Science & Engineering C*, 81:597–606.
 - [65] Cheung, H.Y., Lau, K.T., Lu, T.P., Hui, D., (2007). “A Critical Review On Polymer-Based Bio-Engineered Materials For Scaffold Development”, *Compos B*, 38:291–300.
 - [66] Kong, L.J., Gao, Y., Lu, G., Gong, Y.D., Zhao, N.M., Zhang, X.F., (2006). “A Study on The Bioactivity of Chitosan/Nano-Hydroxyapatite Composite Scaffolds For Bone Tissue Engineering”, *Eur Polym J*, 42:3171–3179.
 - [67] Tang, Y., Du, Y., Li, Y., Wang, X., Hu, X., Zhang, X.F., (2009). “A Thermosensitive Chitosan/Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogel Containing Hydroxyapatite For Protein Delivery”, *J Biomed Mater Res*, 91A: 953–963.
 - [68] Sozio, P., Cerasa, L.S., Marinelli, L., Stefano, A.D., (2012). “Transdermal Donepezil on The Treatment of Alzheimer’s Disease”, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8:361–368.
 - [69] Zhang, P., Chen, L., Gu, W., Xu, Z., Gao, Yu., Li, Y., (2007). “In Vitro and In Vivo Evaluation of Donepezil-Sustained Release Microparticles for The Treatment Of Alzheimer’s Disease”, *Biomaterials*, 28:1882–1888.
 - [70] Deepthi, P.R., Prasad, V., Diwan, P.V., (2014). “Preparation and In-Vitro Evaluation of Donepezil Hydrochloride Sustained Release Matrix Tablets Using Non-Gelling Polymer”, *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*: 9(5): 83-91.
 - [71] Ayhan, F., Özkan, S., (2007). “Gentamicin Release from Photopolymerized PEG Diacrylate and pHEMA Hydrogel Discs and Their In Vitro Antimicrobial Activities”, *Drug Delivery*, 14: 433-439.
 - [72] Zhou, Y., Ma, G., Shi, S., Yang, D., Nie, J., (2011). “Photopolymerized Water-soluble Chitosan-based Hydrogel as Potential Use in Tissue Engineering”, *International Journal of Biological Macromolecules*, 48: 408–413.
 - [73] Alexander, A., Khan, J., Saraf, S., Saraf, S., (2014). “Polyethylene glycol (PEG)–Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) Based Thermosensitive Injectable Hydrogels for Biomedical Applications”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88: 575–585.
 - [74] Wang, Y.J., Chen, L., Tan, L.W., Zhao, Q., Luo, F., Wei, Y., Qian, Z.Y., (2014). “PEG-PCL Based Micelle Hydrogels as Oral Docetaxel Delivery Systems for Breast Cancer Therapy”, *Biomaterials*, 35: 6972-6985.
 - [75] Kearney, M-C., Caffarel-Salvador, E., Fallows, S.J., McCarthy, O., Donnelly, R.F., (2016). “Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer’s disease”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 103: 43–50.

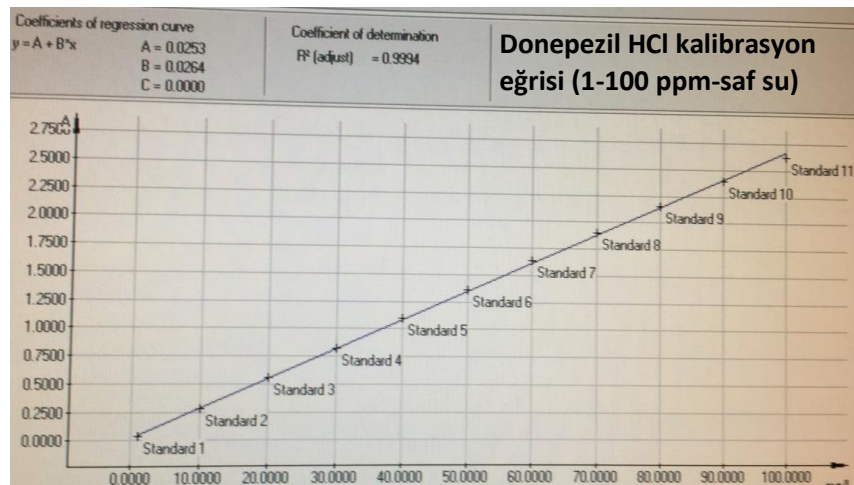
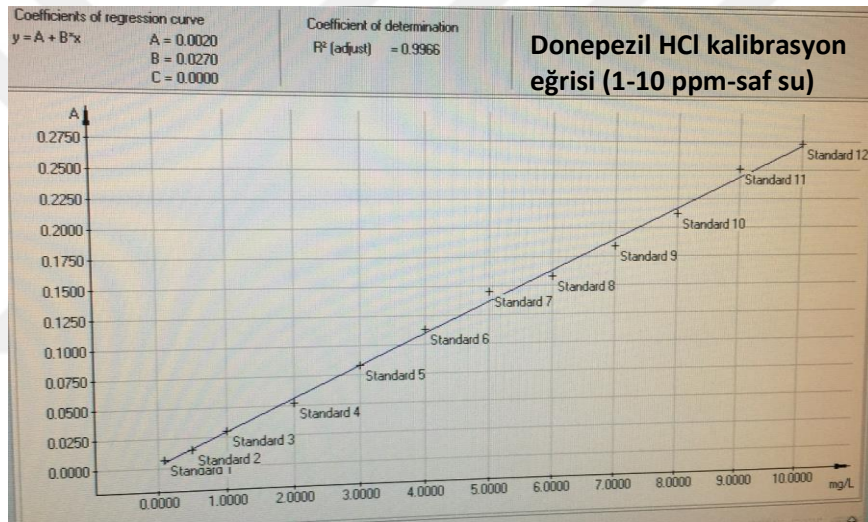
- [76] Buzoglu, L., Maltas, E., Ersoz, M., Yıldız, S., (2014). "Synthesis and Characterization of PS-b-PGMA Diblock Copolymer and Its Interaction with Blood Proteins and Donepezil", *Reactive & Functional Polymers*, 82: 25–32.
- [77] Radwan, M.A., Abdine, H.H., Al-Quadeb, B.T., Aboul-Enein, H.Y., Nakashima, K., (2006). " Stereoselective HPLC Assay of Donepezil Enantiomers with UV Detection and Its Application to Pharmacokinetics in Rats", *Journal of Chromatography B*, 830: 114–119.
- [78] Kim, J-Y., Han, M.R., Kim, Y-H., Shin, S-W., Nam, S-Y., Park, J-H., (2016). "Tip-loaded Dissolving Microneedles for Transdermal Delivery of Donepezil Hydrochloride for Treatment of Alzheimer's disease", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 105: 148–155.
- [79] Bulut, E., Şanlı, O., (2013). "Delivery of Alzheimer's Drug Donepezil Hydrochloride from Ionically Crosslinked Alginate Microspheres Prepared by Water-in-oil Emulsion Technique: Optimization of Release Conditions", *Asian Journal of Chemistry*, 7: 3993-4000.
- [80] Wong, R.S.H., Ashton, M., Dodou, K., (2015). "Effect of Crosslinking Agent Concentration on the Properties of Unmedicated Hydrogels", *Pharmaceutics* , 7:305-319.
- [81] Krajisnik, D., Dakovic, A., Malenovic, A., Djekic, L., Kragovic, M., Dobricic, V., milic, J., (2013). "An Investigation of Diclofenac Sodium Release from Cetylpyridinium Chloride-Modified Natural Zeolite as a Pharmaceutical Excipient", *Microporous and Mesoporous Materials* 167: 94–101.
- [82] Fourniols, T., Randolphs, L.D., Staub, A.S., Vanvarenberg, K., Leprince, J.G., Pr  at, V., Rieux, A., Danhier, F., (2015). "Temozolomide-loaded Photopolymerizable PEG-DMA-Based Hydrogel for the Treatment of Glioblastoma", *Journal of Controlled Release*, 210: 95–104.
- [83] Yom-Tov, O., Seliktar, D., B-P, H., (2016). "PEG-Thiol Based Hydrogels with Controllable Properties", *European Polymer Journal*, 74: 1–12.
- [84] Barron, V., Killion, A.K., Pilkington, L., Burke, G., Geever, L.M., Lyons, J.G., McCullagh, E., Higginbotham, C.L., (2016). "Development of Chemically Cross-linked Hydrophilic–Hydrophobic Hydrogels for Drug Delivery Applications", *European Polymer Journal*, 75: 25–35.
- [85] Jeong, B., Bae, Y.H., Kim, S.W., (2000). "Drug Release From Biodegradable Injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG–PLGA–PEG Triblock Copolymers", *Journal of Controlled Release*, 63:155-163.
- [86] Khoee, S., Kardani, M., (2014). "Preparation of PCL/PEG Superporous Hydrogel Containing Drug-Loaded Nanoparticles: The Effect of Hydrophobic–Hydrophilic Interface on the Physical Properties", *European Polymer Journal* 58: 180–190.
- [87] Bounabi, L., Mokhnachi, N.B., Haddadine, N., Ouazib, F., Barille, R., (2016). "Development of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/Clay Composites as Drug Delivery Systems of Paracetamol", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 33: 58-65.

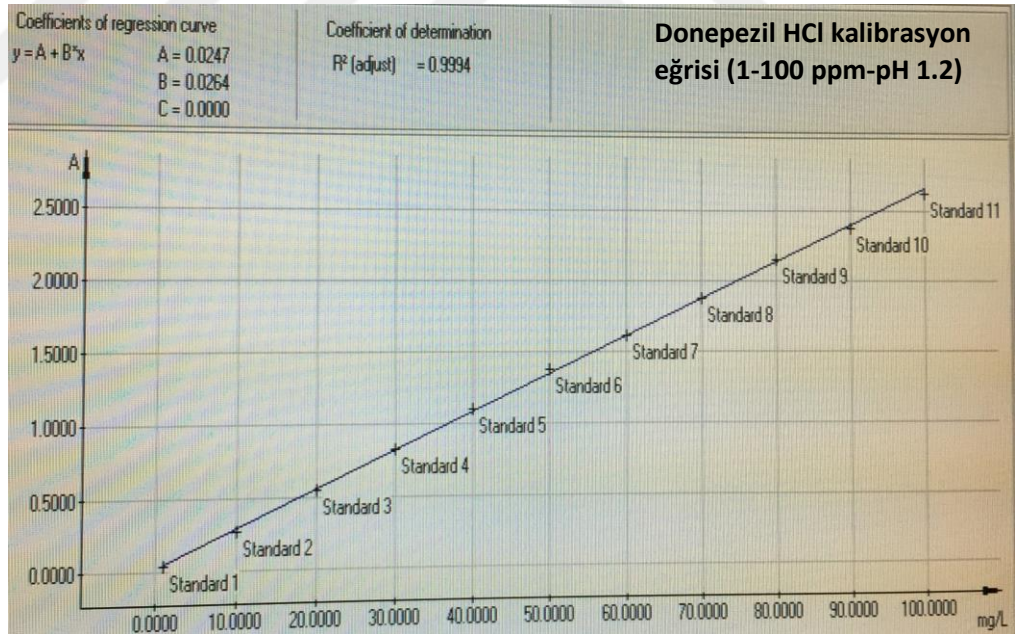
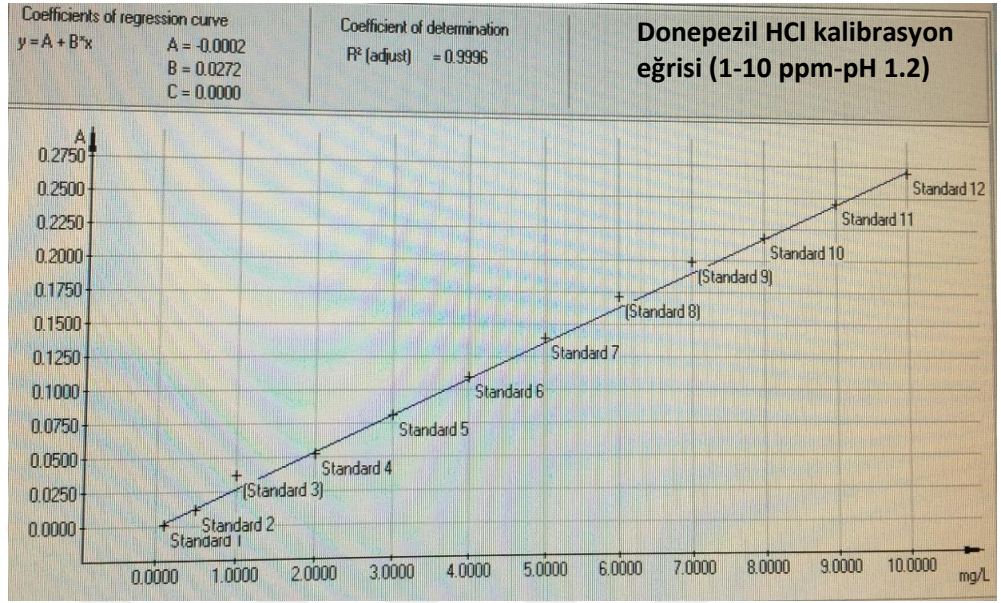
- [88] Wang, Q., Dong, Z., Du, Y., Kennedy, J.F., (2007). "Controlled Release of Ciprofloxacin Hydrochloride From Chitosan/Polyethylene Glycol Blend Films", *Carbohydrate Polymers*, 69:336-343.
- [89] Almeida, J.F., Ferreira, P., Lopes, A., Gil, M.H., (2011). "Photocrosslinkable Biodegradable Responsive Hydrogels as Drug Delivery Systems", *International Journal of Biological Macromolecules*, 49: 948–954.
- [90] Gulsen, D., Chauhan, A., (2005). "Dispersion of Microemulsion Drops in HEMA Hydrogel: A Potential Ophthalmic Drug Delivery Vehicle", *International Journal of Pharmaceutics*, 292:95–117.
- [91] Patel, A.M., AbouGhaly, H.H.M., Schryer-Praga, J.V., Chadwick, K., (2017). "The Effect of Ionotropic Gelation Residence Time on Alginate Cross-linking and Properties", *Carbohydrate Polymers*, 155: 362–371.
- [92] Nagarwal, R.C., Kumar, R., Pandit, J.K., (2012). "Chitosan Coated Sodium alginate–Chitosan Nanoparticles Loaded with 5-FU for Ocular Delivery: In Vitro Characterization and in Vivo Study in Rabbit Eye", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47: 678–685.
- [93] Reddy, C.L.N., Rao, K.S.V., Reddy, P.R.S., Subha, M.C.S., (2014). "Sodium Alginate-g-Acrylamide and PEG Blend Beads: Development and Controlled Release of Enalapril Maleate", *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, 2: 182-189.
- [94] Zhao, S., Cao, M., Li, H., Li, L., Xu, W., (2010). "Synthesis and Characterization of Thermo-sensitive Semi-IPN Hydrogels Based on Poly(ethylene glycol)-co-poly(ϵ -caprolactone) Macromer, N-isopropylacrylamide, and Sodium alginate", *Carbohydrate Research*, 345: 425-431.
- [95] Zhao, S., Li, G., Gao, Y., Jiang, H., Tao, Q., (2016). "Thermo-sensitive Complex Micelles from Sodium Alginate-graft-Poly(N-isopropylacrylamide) for Drug Release, *International Journal of Biological Macromolecules*, 86: 296–301.
- [96] Li, L., Li, J., Si, S., Wang, L., Shi, C., Sun, Y., Liang, Z., Mao, S., (2015). "Effect of Formulation Variables on In Vitro Release of a Water-soluble Drug From Chitosan-Sodium Alginate Matrix Tablets", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10:314-321.
- [97] Baimark, Y., Srisuwan, Y., (2014). "Preparation of Alginate Microspheres by Water-in-oil Emulsion Method for Drug Delivery: Effect of Ca^{2+} post-cross-linking", *Advanced Powder Technology*, 25: 1541–1546.
- [98] Dutta, J., (2012). "Synthesis and Characterization of γ -irradiated PVA/PEG/ CaCl_2 Hydrogel for Wound Dressing", *American Journal of Chemistry* 2012, 2(2): 6-11.
- [99] Rajan, M., Raj, V., Al-Arfaj, A.A., Murugan, A.M., (2013). "Hyaluronidase enzyme core-5-fluorouracil-loaded chitosan-PEG-gelatin polymer nanocomposites as targeted and controlled drug delivery vehicles", *International Journal of Pharmaceutics*, 453: 514–522.

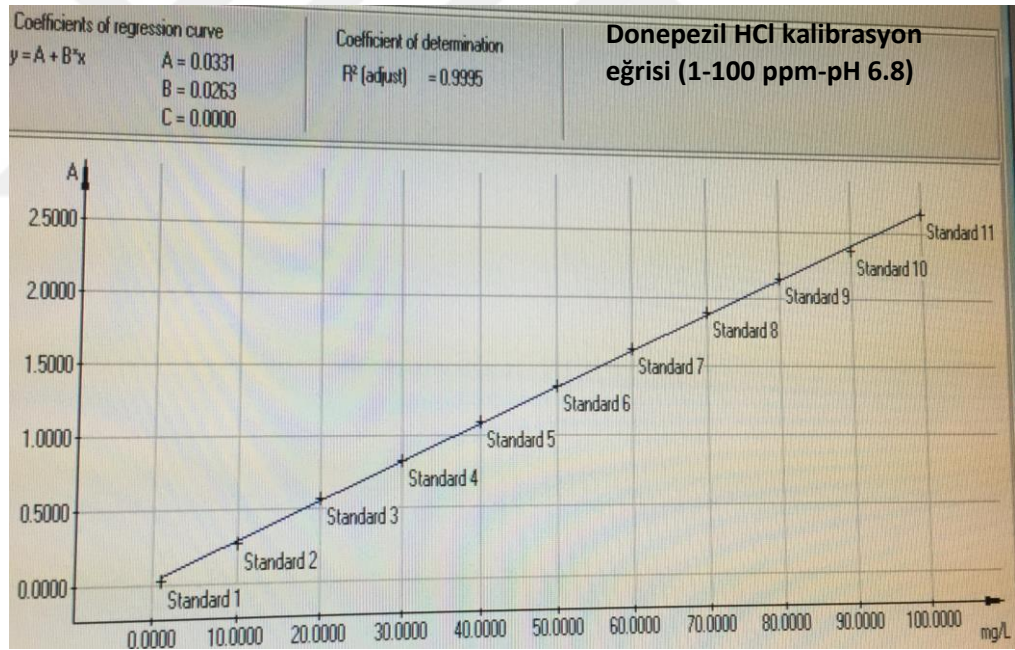
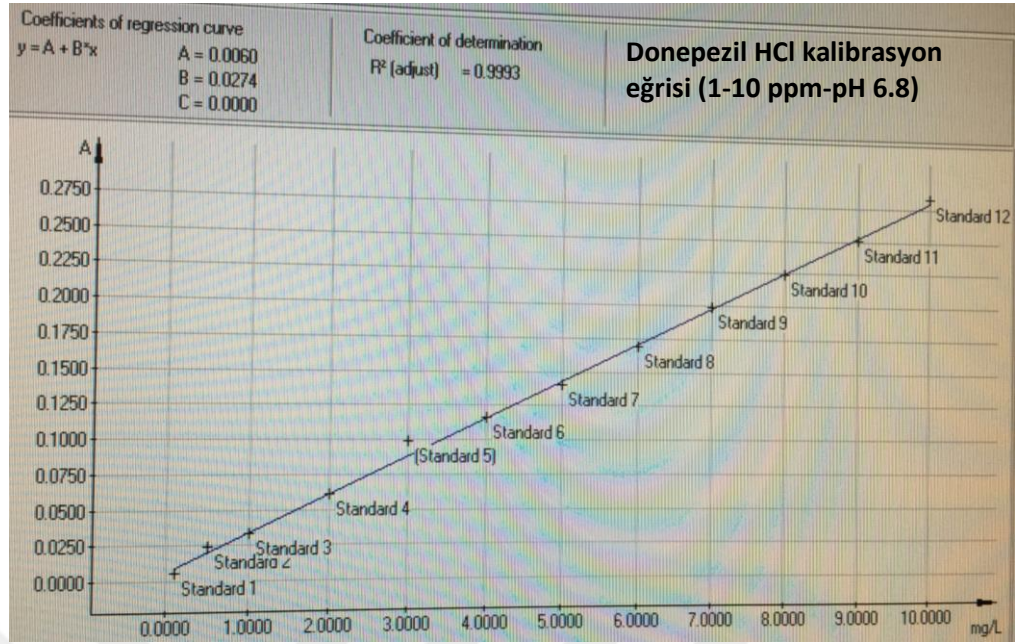
- [100] Park, D. Y., Tirelli, N., Hubbell, J.A., (2003). "Photopolymerized Hyaluronic acid-based Hydrogels and Interpenetrating Networks", *Biomaterials*, 24: 893–900.
- [101] Treesuppharat, W., Siangsanoh, C., Manuspiya, H., Ummartyotin, S., (2017). "Synthesis and Characterization Of Bacterial Cellulose And Gelatin-Based Hydrogel Composites For Drug-Delivery Systems", *Biotechnology Reports*, 15: 84–91.
- [102] Tan, G., Wang, Y., Li, J., Zhang, S., (2008). "Synthesis and Characterization of Injectable Photocrosslinking Poly (ethylene glycol) Diacrylate based Hydrogels", *Polymer Bulletin*, 61:91–98.
- [103] Ferreira, L., Vidal, M.M., Gil, M.H., (2000). "Evaluation Of Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate) Gels As Drug Delivery Systems at Different pH Values" *International Journal of Pharmaceutics*, 194:169–180.
- [104] Pereira, DR., Canadas, RF., Silva-Correia, J., Marques, AP., Reis, RL., Oliveira, J.M., (2014). "Gellan Gum-Based Hydrogel Bilayered Scaffolds for Osteochondral Tissue Engineering", *Key Engineering Materials*, 587:255–260.
- [105] Oliveira, JM., Rodrigues, SS., Malafaya, S.P.B., Gomes, ME., Viegas, CA., (2006). "Novel Hydroxyapatite/Chitosan Bilayered Scaffold For Osteochondral Tissue-Engineering Applications: Scaffold Design and Its Performance When Seeded with Goat Bone Marrow Stromal Cells", *Biomaterials*, 27:6123–6137.
- [106] Fujita, K., Nishiyama, N., (2006). "¹³C NMR Analysis of the Etching Efficacy of Acidic Monomers In Self-Etching Primers", *Journal of Dentistry*, 34:123–133.
- [107] Park, J., Ye, Q., Spencer, P., Laurence, J.S., (2012). "Determination of Neutralization Capacity and Stability of a Basic Methacrylate Monomer Using NMR", *International Journal of Polymeric Materials*, 61(2):144–153.
- [108] Gupta, A., Prasad, A., Mulchandani, N., Shah, M., Sankar, M.R., Kumar, S., Katiyar, V., (2017). "Multifunctional Nanohydroxyapatite-Promoted Toughened High-Molecular-Weight Stereocomplex Poly(Lactic)Acid- Based Bionanocomposite for Both 3D-Printed Orthopedic Implants and High-Temperature Engineering Applications", *Acs Omega*, 2:4039–4052.

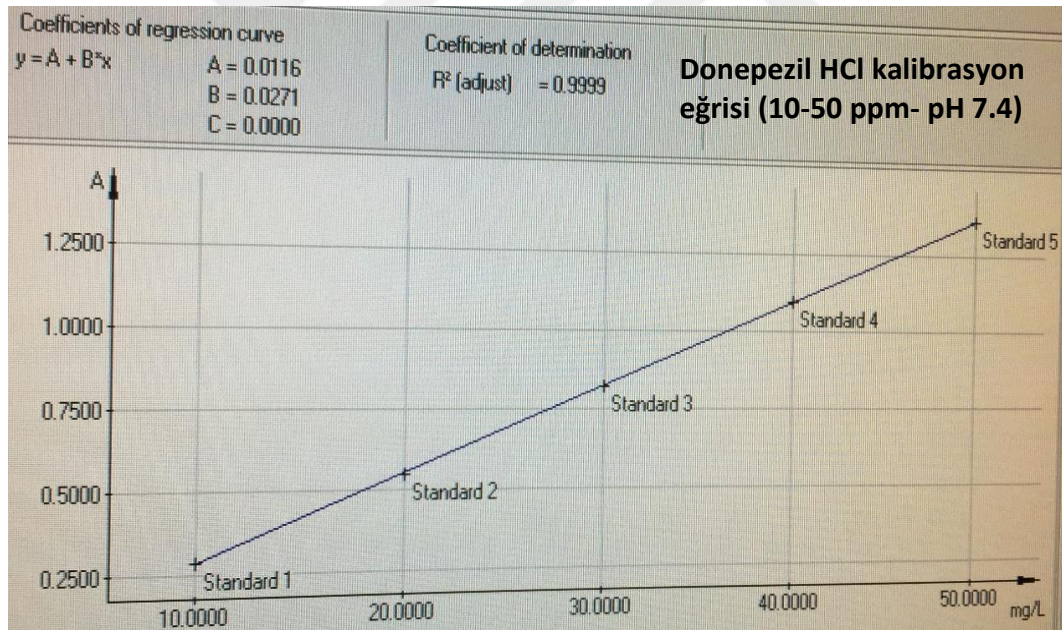
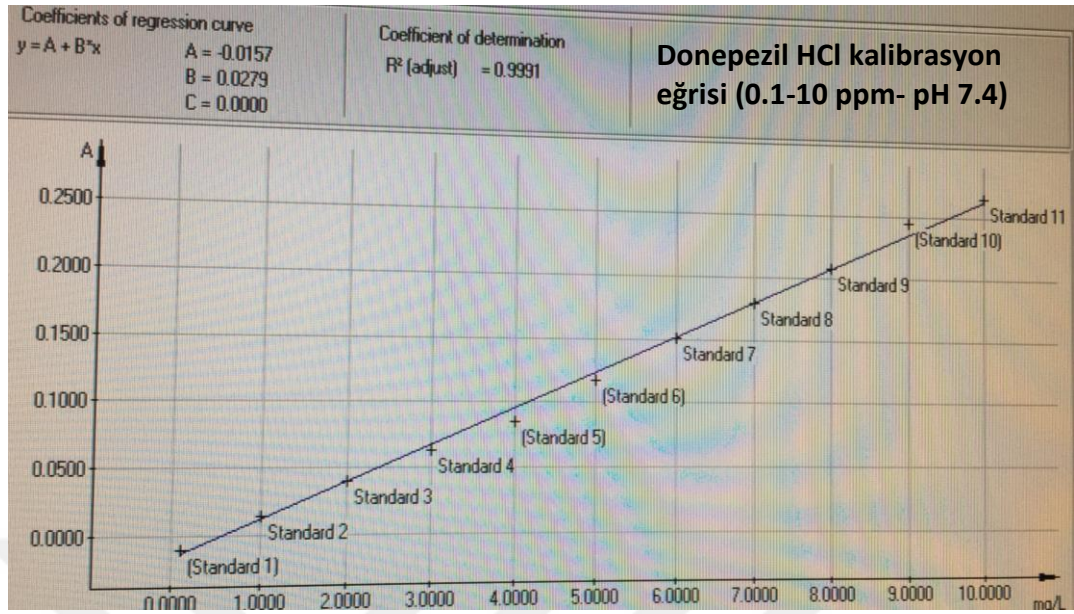
EK-A

KALİBRASYON EĞRİLERİ









DONEPEZİL HCL SERTİFİKA

CERTIFICATE OF ANALYSIS				
Product : Donepezil hydrochloride (Form-I)		Reference STP No. : DH-007-06, DH-006-04		
Batch No. : DH0070516		Reference : In-House		
Date of Manufacture : May - 2016 ✓		Batch Quantity : 16.27 Kg		
Analytical Report No. : DH0028/16		Date of Analysis : 10/08/2016		
		Retest date : April - 2021 ✓		
		Status : Re-certified		
S.No.	Test	Specifications	Results	Reference
1	Description	A white to off-white crystalline powder	A white crystalline powder	Visual Inspection
2	Solubility	Soluble in chloroform, water & in methanol; sparingly soluble in acetic acid.	Complies	Visual Inspection
3	Identification by	a) IR: The Infra Red absorption spectrum of the finely ground sample in KCl should exhibit maxima only at the same wave numbers as that of a similar preparation of Donepezil hydrochloride (Form-I) working standard.	Matches with the standard spectrum	Ph.Eur. < 2.2.24 > In-House
		b) HPLC: The retention time of the major peak in the chromatogram of the test solution-I should correspond to that in the chromatogram of the standard solution, as obtained in the assay on anhydrous basis by HPLC.	Matches with the standard	Ph.Eur. < 2.2.29 > In-House
		c) Chloride test: Should respond to the chloride test	Complies	Ph.Eur. < 2.3.1 > In-House
4	XRD	The diffractogram of the test sample should match with that of Donepezil hydrochloride (Form-I) working standard.	Matches with the standard diffractogram	Ph.Eur. < 2.9.33 > In-House
5	Specific optical rotation on anhydrous basis	Should be between $0 \pm 0.5^\circ$	(-) 0.11°	Ph.Eur. < 2.2.7 > In-House
6	Water content	Should be between 4.0% and 7.0 % w/w	5.4 % w/w	Ph.Eur. < 2.5.12 > In-House
7	Sulphated ash	Not more than 0.1 % w/w	0.06 % w/w	Ph.Eur. < 2.4.14 > In-House
8	Heavy metals	Not more than 0.002% w/w	Less than 0.002% w/w	Ph.Eur. < 2.4.8 > Method-B In-House
9	Chloride content on anhydrous basis	Should be between 8.1 to 8.9% w/w	8.4 % w/w	Ph.Eur. < 2.2.20 > In-House
10	Palladium content	Should not be more than 5 ppm	Below QL (QL=0.531 ppm)	Ph.Eur. < 2.2.57 > In-House
11	Platinum content	Should not be more than 5 ppm	Below QL (QL=0.555 ppm)	Ph.Eur. < 2.2.57 > In-House
12	Chromatographic purity by HPLC	2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[(4-pyridinyl)methyl]-1H-inden-1-one (Impurity-A): Should not be more than 0.15 %	Below QL (QL=0.003%)	Ph.Eur. < 2.2.29 > In-House
		2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[(4-piperidinyl)methyl]-1H-inden-1-one hydrochloride (Impurity-B): Should not be more than 0.15 %	Below QL (QL=0.002%)	

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	: Donepezil hydrochloride (Form-I)	Reference STP No.	: DH-007-06, DH-006-04
Batch No.	: DH0070516	Reference	: In-House
Date of Manufacture	: May - 2016	Batch Quantity	: 16.27 Kg
Analytical Report No.	: DH0028/16	Date of Analysis	: 10/08/2016
		Retest date	: April - 2021
		Status	: Re-certified

S.No.	Test	Specifications	Results	Reference
12	Chromatographic purity by HPLC	1,1-Dibenzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)methyl]piperidinium bromide (Impurity-C) Should not be more than 0.15%	Below QL (QL=0.02%)	Ph Eur. < 2.2.29 > In-House
		Maximum single unknown impurity: Should not be more than 0.10 %	0.02%	
		Total impurities: Should not be more than 0.50 %	0.03%	
13	Assay on anhydrous basis by HPLC	Not less than 98.0 % and not more than 102.0 % w/w	100.0 % w/w	Ph.Eur. < 2.2.29 > In-House
14	Residual solvents by GC*	Methanol : Not more than 2000 ppm	20 ppm (QL=10 ppm)	Ph Eur. < 2.2.28 > In-House
		Acetone : Not more than 1000 ppm	Below QL (QL=26 ppm)	
		Dichloromethane : Not more than 300 ppm	Below QL (QL=17 ppm)	
		Ethy. acetate : Not more than 1000 ppm	Below QL (QL=26 ppm)	
15	Triethylamine content by HPLC	Should be not more than 100 ppm	Below QL (QL=54 ppm)	Ph.Eur. < 2.2.29 > In-House
#16	Particle size analysis	Not less than 90% of particles should be less than 50 µm	15.1 µm	Ph.Eur. < 2.9.31 > In-House

* No potential for the class-I solvents as specified by ICH to be present in Donepezil hydrochloride (Form-I), as they are not used in the manufacturing process. The material if tested for these solvents, will comply with the established standards.

As per M/S.ABDIIBRAHIM customer specifications

The product conforms to the above specifications.

EK-C

KLİNOPTİLOLİT SERTİFİKA

GÖRDES ZEOLİT		ÜRÜN ANALİZ SERTİFİKASI PRODUCT ANALYSIS CERTIFICATE		GÖRDES ZEOLİT	
ÜRÜN BİLGİLERİ / PRODUCT INFORMATION:					
Adı / Name	Zeolit <200 mc				
Lot No / Lot No	GR161024004				
Tip İsmi / Type Name	Yem Katkısı / Feed Additive				
Fiziksel Özelliği / Physical Feature	<200 mc Zeolite				
Örnek Alınış / Date of Sampling	24.10.2016				
Rapor Tarihi / Report Date	24.10.2016				
TANE BÜYÜKLÜĞÜ / PARTICLE SIZE (mm)	BİRİM / UNITS	METOT / METHOD	ANALİZ SONUCU / ANALYSIS RESULTS		
>0,20	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	1,25		
0,20-0,150	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	2,58		
0,150-0,106	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	21,59		
0,106-0,080	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	20,87		
0,080-0,060	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	25,22		
0,060-0,032	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	27,41		
<0,032	%	Gravimetrik Yöntem Gravimetric Method	1,08		
Nem / Moisture (%): 9,25					
"Analysis values for studied samples. The values shown in the table are average values."					
"Analiz sonuçları sadece test edilen numunelere aittir".					
Ofis / Office: Ankara Cd. No:81 Bayraklı Tower Kat:18 Daire:123 Bayraklı/İZMİR - Rep. Of Turkey Fabrika / Factory: Demird Yolu Bodamaz Mevki 4. km Gördes/MANİSA - Rep. Of Turkey Tel: +90 232 348 56 56 (Pbx) - Fax: +90 232 348 43 10 Web: www.gordeszeolite.com					

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Şebnem ŞENOL
Doğum Tarihi ve Yeri :10.10.1986, Üsküdar
Yabancı Dili :İngilizce
E-posta :sebnemsenol_@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2011
Lisans	Kimya Mühendisliği	Gazi Üniversitesi (Ç.M.F)	2009
Lise	Fen Bilimleri	Üsküdar Halide Edip Adıvar (Y.D.A.) Lisesi	2004

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2012-2016	PharmaVision İlaç	Ar-Ge Metot Geliştirme – Validasyon ve Stabilité Uzmanı

YAYINLARI

Makale

1. Akyol E., **Şenol Ş.**, Doğan Aydeniz Ö., (2017). "Controlled Release of Donepezil Hydrochloride From the Ternary Sodium Alginate Based Hydrogels", Bulgarian Chemical Communications, 49:57-63.
2. **Şenol Ş.**, Akyol E., (2018). "Synthesis and Characterization of Hydrogels Based on Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) for Drug Delivery Under UV Irradiation", Journal of Materials Science, Biomaterials, 53: 14953-14963.
3. **Şenol Ş.**, Akyol E., (2018). "Controlled Release of Donepezil HCl From PEG-DA Hydrogels", Bulgarian Chemical Communications, Special Issue I, vol.50, (basım aşamasında).

Bildiri

1. **Şenol Ş.**, Akyol, E., (2018). "Synthesis and Kinetic Evaluation of pH-Sensitive Hydrogels from Photocrosslinked Poly(ethylene glycol) Diacrylate (PEG-DA), MSNG 2018, Kapadokya, Türkiye, 4-6 Ekim 2018, pp.222-222.
2. **Şenol Ş.**, Akyol, E., (2018). "Modifiye PEG-DA Tabanlı Hidrojellerin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı", 13. UKMK, Van, Türkiye, 03-06 Eylül 2018, pp.44-44.
3. **Şenol Ş.**, Akyol, E., (2018). "Controlled Release Of Donepezil Hydrochloride From PEG-DA Hydrogels Under UV Irradition", 4th International Conference on New Trends in Chemistry (ICNTC 2018), St. Petersburg, Rusya, 11-13 Mayıs 2018, pp.40-40.
4. Akyol E., **Şenol Ş.**, Doğan Aydeniz Ö., (2017). "Controlled Release Of Donepezil Hydrochloride From Hydrogels Having Different Properties", 3rd International Conference on New Trends in Chemistry, Helsinki, Finlandiya, 28-30 Nisan 2017, pp.84-84.
5. **Şenol Ş.**, Tırnakçı B., Salt İ., Salt Y., (2017). "Sıvı Karışımların Ayrılmasına Yönelik Zeolit Dolgulu Poli(vinilalkol) Membranların Hazırlanması ve Karakterizasyonu", 6. Fiziksel Kimya Kongresi, Zonguldak, Türkiye, 15-18 Mayıs 2017, pp.48-48
6. Salt, Y., **Şenol, Ş.**, Salt, İ., & Korkmaz, S. (2014). "Pervaporasyona Yönelik Olarak Hazırlanan Zeolit 3A Dolgulu Poli(vinilalkol) Membranların Farklı Karışımlardaki Sorpsiyon Davranışı", 11. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, pp. 640-641.
7. Salt, Y., **Şenol, Ş.**, Salt, İ., & Korkmaz, S. (2012). Klinoptilolit ve Zeolit 3A Dolgulu Poli(vinilalkol) Membran Hazırlanması ve Sorpsiyon Davranışının İncelenmesi. 10.Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, Koç Üniversitesi, İstanbul, pp. 44.

Proje

1. Taşıyıcı Sistemin Özelliklerinin İlaç Salımına Etkisinin İncelenmesi (FDK-2017-3029 DOP Projesi)