



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**HİDROFİLİK / HİDROFOBİK İLAÇLARIN ENKAPSÜLASYONUNA YÖNELİK
POLİMERİK YAPILARIN GELİŞTİRİLMESİ**

Tuğçe TUĞLU YENİGÜN

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ**

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler, Doktora Programı

Haziran, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Tuğçe Tuğlu Yenigün tarafından, Prof. Dr. Hasine Kaşgöz danışmanlığında hazırlanan "HİDROFİLİK/ HİDROFOBİK İLAÇLARIN ENKAPSÜLASYONUNA YÖNELİK POLİMERİK YAPILARIN GELİŞTİRİLMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 19/07/2024 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

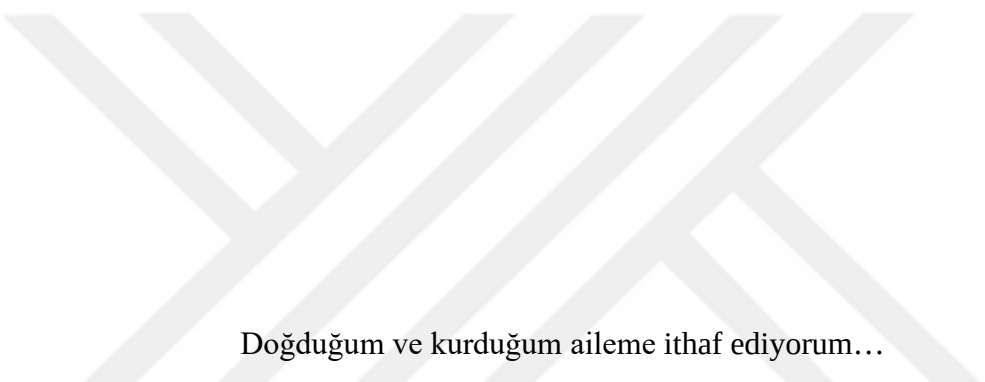
Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ	☐
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	Kabul
	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ	☐
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	Kabul
	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Jale GÜLEN	☐
	Yıldız Teknik Üniversitesi	Kabul
	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr.Selva ÇAVUŞ	☐
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	Kabul
	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Dilek ÖZMEN	☐
	Yalova Üniversitesi	Kabul
	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Tuğçe TUĞLU YENİGÜN



Doğduğum ve kurduğum aileme ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

HİDROFİLİK / HİDROFOBİK İLAÇLARIN ENKAPSÜLASYONUNA YÖNELİK POLİMERİK YAPILARIN GELİŞTİRİLMESİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimi bir yandan çalışırken sürdürmek oldukça meşakkatli idi. Sonsuz özveri ile hem bilimsel bilgi birikimini bana açan, hem de akademik desteğinin yanı sıra hayatın zorlu taraflarına karşı da hep yol gösteren hocam Sayın Hasine Kaşgöz'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım boyunca gösterdikleri katkılar için tez izleme komitesi hocalarım Prof. Dr. Gülten Gürdağ ve Prof. Dr. Jale Gülen'e, analizler konusundaki büyük katkıları için Prof. Dr. Ali Durmuş ve Yrd. Doç. Dr. Z. Cansu Canbek Özdil'e ve Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı hoca ve araştırma görevlilerine teşekkür ederim. Çalışmalarım süresince desteklerini hiç esirgemeyen ve her zaman çözüm bulmama yardımcı olan arkadaşlarım Arş. Gör. Oğuz Yücel ve Öğr. Gör. Eren Yıldırım'a teşekkürlerimi ayrıca iletmek isterim. Bu süreçte hep arkamda duran sevgili geniş aileme, bana pes etmemeyi ve hep bir yol bulmayı öğreten annem Asuman Tuğlu'ya, bize okumayı ve çok çalışmayı aşılayan babam Yunus Nadi Tuğlu'ya, beni ne zaman umutsuzluğa düşsem yüreklendiren, birlikte geçireceğimiz zamanlardan feragat eden eşim Selim Can Yenigün'e minnet borcumu buradan da ifade etmek isterim. Çalışmakta olduğum sırasıyla Ashland ve Evonik firmalarında tezim için numune sağlayan, denemelerde laboratuvar imkanlarını bana sunan ve destek olan yöneticilerime de teşekkürü borç bilirim. Son olarak ise, kimya mühendisliği mesleğini seçme konusunda beni teşvik eden ve ebedi hayata göç etmiş çok sevdiğim teyzem Kimya Mühendisi Nurten Akbulut'u büyük özlemle anmak isterim.

Haziran 2024

Tuğçe Tuğlu Yenigün

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI.....	II
BEYAN	III
BÜTÇE DESTEKLERİ	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
TABLO LİSTESİ.....	IX
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	3
2.1. ENKAPSÜLASYON METOTLARI	8
2.1.1. Mikroenkapsülasyon	8
2.1.1.1. Kurutma Yöntemi	8
2.1.1.2. Koaservasyon	9
2.1.1.3. Yerinde Polimerizasyon	10
2.1.1.4. Ekstrüzyon	10
2.1.1.5. Tabaka Tabaka (Layer by layer)	10
2.1.2. Nanoenkapsülasyon.....	10
2.1.2.1. Nanopartiküllerin monomer polimerizasyonu ile elde edildiği yöntemler:	12
2.1.2.2. Ara Yüzey Polikondenzasyonu	13
2.1.2.3. Polimerlerden elde edilen nanopartiküller	13
2.1.3. Nanopartiküllerin Doğal Makromoleküllerden Eldesi	18
2.1.3.1. Dış Yağlı Emülsiyonda Albümin Nanopartiküllerin Eldesi	18

2.1.3.2. Dış Yağlı Emülsiyonda Jelatin Nanopartiküllerin Eldesi.....	19
2.1.3.3. Aljinat Nanoparçacıkları.....	19
2.1.3.4. Kitosan Nanoparçacıkları	20
2.1.3.5. Agaroz Nanoparçacıkları	20
2.2. HİDROFİLİK/ HİDROFOBİK İLAÇLARIN ENKAPSÜLASYONU	20
2.2.1. Metformin	21
2.2.1.1. Metforminin Farklı Kullanım Alanları Ve Üretim Metotları İle İlgili Yapılan Çalışmalar	22
2.2.2. Karvedilol.....	26
2.2.2.1. Karvedilolün Farklı Kullanım Alanları Ve Üretim Metotları İle İlgili Yapılan Çalışmalar	28
3. YÖNTEM	33
3.1. DENEMELERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDE VE CİHAZLAR	33
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	33
3.1.1.1. Etilakrilat Metilmetakrilat Kopolimeri	33
3.1.1.2. Nötral Etilakrilat Metilmetakrilat Kopolimeri.....	34
3.1.1.3. Hidroksipropil Selüloz	34
3.1.1.4. Etil Selüloz	35
3.1.1.5. Polilaktit Glikolikasit	35
3.1.1.6. Sorbitan Monostereat	35
3.1.1.7. Polietilen Oksit Polipropilen Oksit Blok Kopolimeri	36
3.1.1.8. Polietilen Glikol	36
3.1.1.9. Polioksietilen Sorbitan Yağ Asidi Esteri.....	37
3.1.1.10. Oleik Asit.....	37
3.1.1.11. Polietilen Glikol Ter-Oktilfenil Eter	37
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	37
3.2. ENKAPSÜLASYON METOTLARI	40
3.2.1. Hidrofilik İlaç Metforminin Enkapsülasyonu	40
3.2.2. Hidrofobik İlaç Karvedilolün Enkapsülasyonu.....	48
3.3. ÜRÜNLERİN KARAKTERİZASYONU.....	52
3.3.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) Analizi.....	52
3.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC).....	52
3.3.3. Partikül Boyutu Ölçümü.....	52
3.3.4. Partikül Şekillerinin İncelenmesi.....	52
3.3.5. Enkapsülasyon Verimi Tayini	53
3.3.5.1. Metforminin Enkapsülasyon Verimi Tayini.....	53
3.3.5.2. Karvedilolün Enkapsülasyon Verimi Tayini	53

3.3.6. Taramalı Elektron Mikroskopu ile Partiküllerin İncelenmesi	54
3.4. ÜRÜNLERİN ÇÖZÜNME TESTLERİ.....	55
3.4.1. Metforminin Çözünme Testleri.....	55
3.4.2. Karvedilolün Çözünme Testleri	55
4. BULGULAR	57
4.1. METFORMİNİN KARAKTERİZASYONU	57
4.1.1. FTIR Analizleri.....	57
4.1.2. Metforminin Enkapsülasyon Verimi Tayini	61
4.1.3. Partikül Boyutu Ölçümü.....	66
4.1.4. Partikül Şekillerinin İncelenmesi.....	67
4.1.5. Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi	68
4.2. METFORMİNLE ELDE EDİLMİŞ ENKAPSÜLE PARTİKÜLLERİN ÇÖZÜNME DAVRANIŞLARI	69
4.3. KARVEDİLOLÜN KARAKTERİZASYONU	88
4.3.1. Karvedilol Nanpartiküllerin FTIR Analizleri	88
4.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi	91
4.3.3. Karvedilolün Enkapsülasyon Verimi Tayini	96
4.3.4. Partikül Boyutu Ölçümü.....	99
4.3.5. Partikül Şekillerinin İncelenmesi.....	100
4.3.6. Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi	101
4.4. KARVEDİLOLLE ELDE EDİLMİŞ ENKAPSÜLE PARTİKÜLLERİN ÇÖZÜNME DAVRANIŞLARI	102
5. TARTIŞMA.....	114
5.1. METFORMİNİN ENKAPSÜLASYON ÇALIŞMALARI	114
5.1.1. FT-IR Karakterizasyonu	115
5.1.2. Metforminin Enkapsülasyon Verimi Tayini	116
5.1.3. Metforminin Partiküllerin Boyut Analizi	121
5.1.4. Metformin Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi	123
5.1.5. Enkapsüle Edilmiş Metformin Partiküllerin Çözünme Davranışları	123
5.2. KARVEDİLOLÜN ENKAPSÜLASYON ÇALIŞMALARI	131
5.2.1. FT-IR Karakterizasyonu	132
5.2.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi	133
5.2.3. Karvedilolün Enkapsülasyon Verimi Tayini	135
5.2.4. Karvedilol Partiküllerin Boyut Analizi	137
5.2.5. Karvedilol Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi.....	138
5.2.6. Enkapsüle Edilmiş Karvedilol Partiküllerin Çözünme Davranışları.....	138
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	141

KAYNAKLAR.....	148
EKLER	152
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	153
ETİK KURUL İZİN YAZISI	154
KURUM İZNİ YAZILARI.....	155
ÖZGEÇMİŞ.....	156



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Biyofarmasötik sınıflandırılma sistemi.....	6
Şekil 2.2: Amerika ve Avrupa’da en çok satılan 200 ilacın çözünürlük dağılımları (Rodriguez ve diğ., 2015).	7
Şekil 2.3: Nanopartiküllerin yapısı: A: nanoküre, B: yağ içeren nanokapsül, C: su içeren nanokapsül	10
Şekil 2.4: Miniemülsiyon polimerizasyonu a) Emülsifikasyondan önce b) yüksek-hız emülsifikasyonu c) Polimerizasyon (Rao ve diğ. (2011))	12
Şekil 2.5: Emülsifikasyon-Solvent Uçurma metoduyla nanopartikül eldesi	14
Şekil 2.6: Su/yag/su çift emülsiyonunun hazırlanma yöntemi: a) düşük hızda b)yüksek hızda (Rao ve diğ., 2011)	15
Şekil 2.7: Çözücü yer değiştirme ve yüzey birikimi metodu	15
Şekil 2.8: Emülsifikasyon/ Solvent difüzyonu yöntemiyle nanopartikül eldesi.....	17
Şekil 2.9: Sentetik polimerlerle tuzlama metoduyla nanopartikül eldesi	18
Şekil 2.10: Metformin hidroklorürün yapısı.....	21
Şekil 2.11: Karvedilolün moleküler yapısı	26
Şekil 3.1: Etilakrilat metilmetakrilat kopolimerinin yapısı ($R^1=H$, CH_3 $R^2=CH_3$, C_2H_5 $R^3=CH_3$ $R^4=CH_2CH_2N(CH_3)_3^+Cl^-$)	34
Şekil 3.2: Nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimerinin yapısı ($R^1, R^3=CH_3$ $R^2, R^4=C_2H_5$).....	34
Şekil 3.3: Hidroksipropil selülozun yapısı.	34
Şekil 3.4: Etil selülozun yapısı.	35
Şekil 3.5: Polilaktik glikolik asidin yapısı.....	35
Şekil 3.6: Sorbitan monostereatun yapısı $R=(C_{17}H_{35})COO$	36
Şekil 3.7: Polietilen oksit polipropilen oksit blok kopolimerinin yapısı ($a=75-85$, $b=25-30$).	36
Şekil 3.8: Polietilen glikolün yapısı ($m=22,3$).....	36

Şekil 3.9: Polisorbat 80'in yapısı ($w+x+y+z=20$, R=yağ asidi).....	37
Şekil 3.10: Oleik asidin yapısı.....	37
Şekil 3.11: Polietilen glikol ter-oktilfenil eterin yapısı.	37
Şekil 3.12: Manyetik karıştırıcı.	38
Şekil 3.13: Şırınga pompası.....	38
Şekil 3.14: Liyofilizatör.....	39
Şekil 3.15: Mikroskop.	39
Şekil 3.16: Polimer ve ilaç çözeltisinin yağ faza şırınga pompası ile eklenmesi.	40
Şekil 3.17: Liyofilizatörde kurutulan partiküller.	40
Şekil 3.18: Hidroksipropilselüloz ile enkapsüle edilmiş Metformin (Deneme Met 7).	42
Şekil 3.19: Metanol:Aseton (3:2) karışımı ile yapılan deneme.	44
Şekil 3.20: Eudragit RS PO ile enkapsüle edilmiş Metformin (Deneme Met28).....	45
Şekil 3.21: Nanoçöktürme yöntemi ile enkapsülasyon (Kırımlıoğlu ve diğ., 2023).	49
Şekil 3.22: Enkapsüle edilmiş karvedilolün santrifüjle toplanması.	49
Şekil 3.23: Süzme işleminde kullanılan aparat.....	54
Şekil 3.24: Süzme işleminin öncesi ve sonrası örnek görüntüleri.	54
Şekil 3.25: Diyaliz membran ile gerçekleştirilen çözünme testi.	56
Şekil 4.1: Metformin HCl'ün FTIR spektrumu.....	57
Şekil 4.2: Etil selülozun FTIR spektrumu.	58
Şekil 4.3: Hidroksipropil selülozun FTIR spektrumu.	58
Şekil 4.4: Amonyometakrilat kopolimerinin (Eudragit RS PO) FTIR spektrumu.	59
Şekil 4.5: Nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimerinin FTIR (Eudragit NM 30D) spektrumu.	59
Şekil 4.6: Metformin, Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) ve Deneme 26'ya ait FTIR spektrumları.	60
Şekil 4.7: Metformin, Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO), Nötral etilakrilat kopolimeri (Eudragit NM 30D) ve Deneme 37'ye ait FTIR spektrumları.....	60

Şekil 4.8: Deneme Met38'in FT-IR spektrumunun metformin, etil selüloz ve amonyometakrilat kopolimeri spektrumları ile karşılaştırması.	61
Şekil 4.9: Örneklerin fotoğrafları (sol üstten:Deneme Met26, Deneme Met 28, Deneme Met29, Deneme Met51, Deneme Met52).	67
Şekil 4.10: Deneme Met27'de elde edilen enkapsüle partikülün mikroskop görüntüsü (suda dağıtılmış).	68
Şekil 4.11: Deneme Met26 ürününün mikroskop görüntüsü (kuru formda).	68
Şekil 4.12: Deneme Met44 SEM görüntüsü (x1000).	68
Şekil 4.13: Deneme Met44 SEM görüntüsü (x5000).	69
Şekil 4.14: Farklı molekül ağırlıklı polimerlerin salınan ilaç miktarına etkisi.	70
Şekil 4.15: Farklı molekül ağırlıklı polimerlerin ilaç salım hızına etkisi.	70
Şekil 4.16: Farklı emülgatörlerin çözünen metformin miktarına etkisi	71
Şekil 4.17: Farklı emülgatörlerin ilaç salım hızına etkisi.	72
Şekil 4.18: 1:1 İlaç;polimer oranında etil selüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.	73
Şekil 4.19: 1:1 İlaç;polimer oranında etil selüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	73
Şekil 4.20: 1:2 İlaç;polimer oranında etil selüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.	74
Şekil 4.21: 1:2 İlaç;polimer oranında etil selüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	75
Şekil 4.22: Farklı Amonyometakrilat kopolimeri(Eudragit RS PO) miktarları içeren denemelerde çözünen metformin miktarlarının zamana bağlı değişimi.	76
Şekil 4.23: Farklı Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO)miktarları içeren denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	76
Şekil 4.24: Farklı karıştırma hızı ile Amonyometakrilat kopolimeri(Eudragit RS PO) kullanılarak yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.	77
Şekil 4.25: Farklı karıştırma hızı ile Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) kullanılarak yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	78
Şekil 4.26: Farklı polimer tipleri kullanılarak yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarının zamanla değişimi.	79
Şekil 4.27: Farklı polimer tipleri kullanılarak yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	79

Şekil 4.28: Eudragit RS PO ve farklı polimerlerin harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamanla değişimi.	81
Şekil 4.29: Eudragit RS PO ve farklı polimerlerin harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.....	81
Şekil 4.30: Polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamanla değişimi.	82
Şekil 4.31: Polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	82
Şekil 4.32: Yüksek miktarda polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamanla değişimi.	83
Şekil 4.33: Yüksek miktarda polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	83
Şekil 4.34: Farklı sırayla eklenen polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.....	84
Şekil 4.35: Farklı sırayla eklenen polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.	85
Şekil 4.36: Homojenizatörle yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.	86
Şekil 4.37: Homojenizatörle yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamanla değişimi.	86
Şekil 4.38: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamanla değişimi.	87
Şekil 4.39: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamanla değişimi.	88
Şekil 4.40: Karvedilolün FTIR spektrumu.	88
Şekil 4.41: PLGA 75:25'in FTIR spektrumu.	89
Şekil 4.42: Farklı PLGA türlerinin FT-IR spektrumları.....	89
Şekil 4.43: Karvedilol, PLGA 65:35 ve Deneme Kar6'nın FTIR spektrumları.....	90
Şekil 4.44: Karvedilol, PLGA 65:35 ve Deneme Kar7'nin FTIR spektrumları.....	90
Şekil 4.45: Karvedilol, PLGA 50:50 (düşük viskoziteli) ve Deneme Kar10'un FTIR spektrumları.	91
Şekil 4.46: Karvedilol ve Deneme Kar23'ün FTIR spektrumları.	91
Şekil 4.47: Karvedilolün DSC Termogramı.	92

Şekil 4.48: PLGA 50:50'nin (düşük viskoziteli) DSC Termogramı.	92
Şekil 4.49: Deneme Kar3'e ait DSC termogramı.	93
Şekil 4.50: Deneme Kar4'e ait DSC termogramı.	93
Şekil 4.51: Deneme Kar6'ya ait DSC Termogramı.....	94
Şekil 4.52: Deneme Kar10'a ait DSC Termogramı.....	94
Şekil 4.53: Deneme Kar13'e ait DSC Termogramı.....	95
Şekil 4.54: Deneme Kar21'e ait DSC Termogramı.....	95
Şekil 4.55: Deneme Kar23'e ait DSC Termogramı.....	96
Şekil 4.56: Enkapsüle edilmiş karvedilol partiküllerin fotoğrafları (Sol üstten: Deneme Kar14, Deneme Kar15, Deneme Kar8, Deneme Kar20, Deneme Kar21).....	100
Şekil 4.57: Deneme Kar7 mikroskop görüntüsü.	101
Şekil 4.58: Deneme Kar8 mikroskop görüntüsü.	101
Şekil 4.59: Deneme Kar21 mikroskop görüntüsü.	101
Şekil 4.60: Deneme Kar12 SEM görüntüsü (x1000).....	102
Şekil 4.61: Deneme Kar12 SEM görüntüsü (x10000).....	102
Şekil 4.62: Farklı aseton miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.	103
Şekil 4.63: Farklı aseton miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	104
Şekil 4.64: Farklı PLGA tipleri ve farklı ilaç/polimer oranında elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.	105
Şekil 4.65: Farklı PLGA tipleri ve farklı ilaç/polimer oranında elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	106
Şekil 4.66: Farklı molekül ağırlığına sahip PLGA 50:50 ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.....	107
Şekil 4.67: Farklı molekül ağırlığına sahip PLGA 50:50 ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.....	107
Şekil 4.68: 1:10 Karvedilol:PLGA 75:25 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.....	109
Şekil 4.69: 1:10 Karvedilol:PLGA 75:25 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	109

Şekil 4.70: 1:10 Karvedilol:PLGA 65:35 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.	110
Şekil 4.71: 1:10 Karvedilol:PLGA 65:35 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	110
Şekil 4.72: 1:10 Karvedilol: yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.	111
Şekil 4.73: 1:10 Karvedilol: yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	111
Şekil 4.74: 1:10 Karvedilol: düşük viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.	112
Şekil 4.75: 1:10 Karvedilol: düşük viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	112
Şekil 4.76: Farklı Kolliphor miktarları ile yapılan denemelerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.	113
Şekil 4.77: Farklı Kolliphor miktarları ile yapılan denemelerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.	114
Şekil 5.1: Deneme Met38'in iki aşamalı çözünme grafiği.	127
Şekil 5.2: Deneme Met40'ın iki aşamalı çözünme grafiği.	127
Şekil 5.3: İlaç:polimer oranının çözünen metformin miktarına etkisi.	129
Şekil 5.4: İlaç:polimer oranının çözünen metformin oranına etkisi.	129
Şekil 5.5: Homojenizatörle karıştırmanın çözünen metformin miktarına etkisi.	130
Şekil 5.6: Homojenizatörle karıştırmanın çözünen metformin oranına etkisi.	131
Şekil 6.1: Deneme Met44'ün çözünme profilinin metforminin çözünme profiliyle karşılaştırması.	143
Şekil 6.2: PLGA-PEG kopolimerden metformin çözünme profili (Javidhar ve diğ., 2018)..	144
Şekil 6.3: Deneme Kar12'nin çözünme profilinin karvedilolün çözünme profiliyle karşılaştırması.	147

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1: Farklı molekül ağırlıklı etiliselüloz ile farklı ilaç:polimer oranında gerçekleştirilen denemeler.....	41
Tablo 3.2: Etilselüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak gerçekleştirilen denemeler.	41
Tablo 3.3: 1:1 İlaç:Polimer oranı ile farklı oranlarda Etilselüloz/Hidroksipropilselüloz ile yapılan denemeler.....	42
Tablo 3.4: 1:2 İlaç:Polimer oranında ve farklı oranlarda etilselüloz/hidroksipropilselüloz ile gerçekleştirilen denemeler.....	42
Tablo 3.5: Uygun çözücü tipi ve miktarı için yapılan denemeler.	43
Tablo 3.6: Eudragit RS PO kullanılarak farklı ilaç: polimer oranlarıyla yapılan denemelerin içerikleri.....	44
Tablo 3.7: Eudragit RS PO kullanılarak farklı karıştırma hızı ile yapılan denemeler.....	44
Tablo 3.8: Farklı polimer tipleri ile yapılan denemeler.....	45
Tablo 3.9: Farklı polimer harmanlarıyla yapılan denemelerin içerikleri.....	46
Tablo 3.10: Polimer ilave sırasının araştırıldığı denemelerin içerikleri.	47
Tablo 3.11: Homojenizatör kullanılan denemelerin içerikleri.....	47
Tablo 3.12: Eudragit RS PO kullanılarak farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerin içerikleri.....	48
Tablo 3.13: Farklı aseton/su oranlarıyla yapılan denemeler.....	49
Tablo 3.14: Farklı ilaç/polimer oranlarıyla yapılan denemeler.	50
Tablo 3.15: Farklı molekül ağırlıklı PLGA ile yapılan denemeler.....	51
Tablo 3.16: Farklı sorbitan miktarlarıyla yapılan denemeler.	51
Tablo 3.17: Farklı Emülgatör miktarıyla yapılan denemeler.	52
Tablo 4.1: Farklı molekül ağırlıklı etiliselüloz ile farklı ilaç:polimer oranında elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	61
Tablo 4.2: Etilselüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	62
Tablo 4.3: 1:1 İlaç:Polimer oranı ile farklı oranlarda Etilselüloz/Hidroksipropilselüloz ile yapılan denemeler.....	62

Tablo 4.4: 1:2 İlaç:Polimer oranında ve farklı oranlarda etilselüloz/hidroksipropilselüloz ile gerçekleştirilen denemeler.	62
Tablo 4.5: Farklı Metformin:Eudragit RS PO oranlarıyla elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	63
Tablo 4.6: Farklı karıştırma hızı ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	63
Tablo 4.7: Farklı polimer tipleri ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	64
Tablo 4.8: Farklı polimerler harmanlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	64
Tablo 4.9: Polimer ilave sırasının araştırıldığı denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	65
Tablo 4.10: Homojenizatör kullanılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	65
Tablo 4.11: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	66
Tablo 4.12: Enkapsüle edilmiş metformin partiküllerinin ortalama boyutu ve boyut dağılımı.	66
Tablo 4.13: Farklı molekül ağırlıklı etilselüloz ile farklı ilaç:polimer oranında elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı (mg/g) ve % çözünme değerleri.	69
Tablo 4.14: Etilselüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	71
Tablo 4.15: 1:1 İlaç:Polimer oranı ile farklı oranlarda Etilselüloz/Hidroksipropilselüloz ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı (mg/g) ve % çözünme değerleri.	72
Tablo 4.16: 1:2 İlaç:Polimer oranında ve farklı oranlarda etilselüloz/hidroksipropilselüloz ile gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı(mg/g) ve % çözünme değerleri.	74
Tablo 4.17: Farklı Metformin:Eudragit RS PO oranlarıyla elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	75
Tablo 4.18: Farklı karıştırma hızı ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	77
Tablo 4.19: Farklı polimer tipleri ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	78

Tablo 4.20: Farklı polimerler harmanlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.....	80
Tablo 4.21: Polimer ilave sırasının araştırıldığı denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	84
Tablo 4.22: Homojenizatör kullanılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	85
Tablo 4.23: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.	87
Tablo 4.24: Farklı aseton/su oranlarıyla ile elde edilen ürünlerin içerdiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	96
Tablo 4.25: Farklı ilaç/polimer oranlarıyla elde edilen ürünlerin içerdiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	97
Tablo 4.26: Farklı molekül ağırlıklı PLGA ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	97
Tablo 4.27: Farklı sorbitan miktarlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	98
Tablo 4.28: Farklı Emülgatör miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.	99
Tablo 4.29: Enkapsüle edilmiş karvedilol partiküllerinin ortalama boyutu ve boyut dağılımı.	99
Tablo 4.30: Farklı aseton/su oranlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarı ve %çözünme değerleri.....	103
Tablo 4.31: Farklı PLGA tipleri ve farklı ilaç/polimer oranlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.	104
Tablo 4.32: Farklı molekül ağırlıklı PLGA ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.	106
Tablo 4.33: Farklı sorbitan miktarlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.....	108
Tablo 4.34: Farklı Emülgatör miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.....	113
Tablo 5.1: Homojenizatörle karıştırmanın etkisi.	120
Tablo 5.2: Homojenizatör kullanımının partikül çapına etkisi.....	122
Tablo 5.3: Kullanılan polimerlerin molekül ağırlıkları (g/mol).	125
Tablo 5.4: Kullanılan polimerlerin özellikleri.	128

Tablo 5.5: PLGA tiplerinin camsı geçiş sıcaklıkları.	133
Tablo 6.1: Amerikan Farmakopesi metformin 500 mg uzatılmış tablet çözünme şartları.	143



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
----------	----------

μm	: Mikrometre
Da	: Dalton
dk	: Dakika
nm	: Nanometre

Kısaltmalar	Açıklama
-------------	----------

USP	: United Stated Pharmacopeia, Birleşik Devletler Farmakopesi
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Sepktrometresi
BSC	: Biyofarmasötik sınıflandırılma sistemi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopi

ÖZET

[DOKTORA TEZİ]

[HİDROFİLİK / HİDROFOBİK İLAÇLARIN ENKAPSÜLASYONUNA YÖNELİK POLİMERİK YAPILARIN GELİŞTİRİLMESİ]

[Tuğçe TUĞLU YENİGÜN]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler, Doktora Programı

[Danışman : Prof. Dr. Tuğçe TUĞLU YENİGÜN]

İlaçlardan beklenen etkinin görülebilmesi için biyoyararlanımı önemlidir. Biyoyararlanımın temelinde ise ilacın çözünürlüğü yer almaktadır. Bu tez çalışmasında hidrofilik bir ilaç olan metforminin vücut içerisindeki çözünme hızını yavaşlatmak ve hidrofobik bir ilaç olan karvedilolün çözünürlüğünü ve çözünme hızını artırmak amaçlanmıştır. Bu amaca ulaşmak için farklı tipte polimer, kopolimer ve polimer harmanlarından yararlanarak nanoçöktürme yöntemi ile seçilmiş bu ilaçlar enkapsüle edilmiştir. Elde edilen enkapsüle partiküllerin yapısal karakterizasyonu FTIR ile yapılmıştır. Karvedilolün enkapsüle edildiği ürünlerde ise ayrıca DSC analizi de gerçekleştirilmiştir. Çözünürlüğü düşük kristal formdaki karvedilol enkapsülasyonla amorf hale geçmiştir. Partikül yapıları mikroskop ile incelenmiş, partikül boyutları zetasizer ile ölçülmüştür. Elde edilen enkapsüle partikülden ilaç salım hızları belirlenmiştir. Enkapsülasyonda etil selüloz, hidroksipropil selüloz, poli(laktid-ko-glikolid), amonyoetilakrilat metilmetakrilat kopolimeri, nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri ve harmanları kullanılmış, polimerlerin molekül ağırlıklarının, ilaç:polimer oranının, karıştırma hızının, kullanılan sörfektan tipinin elde edilen enkapsüle ilaç partiküllerinin üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Partiküller yüksek enkapsülasyon verimi ile 200-300 nm aralığında elde

edilebilmiştir. Literatürde yer almayan üçlü polimer harmanla enkapsüle edilen metforminin partikül boyutu, enkapsülasyon verimi ve çözünme hızı, metforminin kanser önleyici etkisinden yararlanılabilecek tedaviler için ümit verici bir ürün olabileceğini öne çıkarmaktadır. Karvedilolün farklı laktit glikolit oranına sahip PLGA'lar ile enkapsülasyonu sonucu literatürde var olan çalışmalardan daha yüksek enkapsülasyon verimi ile ürün elde edilmiş ve karvedilolün çözünürlüğü oldukça artırılarak, tansiyon hastalığı tedavisi için uzatılmış salım sağlayacak ümit veren bir ürün adayı olmasını sağlamıştır. |

Haziran 2024 , [182] sayfa.

Anahtar kelimeler: | İlaç, Enkapsülasyon, Polimer |



ABSTRACT

Ph.D. THESIS

DEVELOPMENT OF POLYMERIC STRUCTURES FOR ENCAPSULATION OF HYDROPHILIC/ HYDROPHOBIC DRUGS

Tuğçe TUĞLU YENİGÜN

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Chemical Technologies, Ph.D.

Supervisor : Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ

Bioavailability of drugs is of utmost importance to achieve the desired therapeutic effects of them. The solubility of a drug is the fundamental determinant of its bioavailability. The aim of this thesis was to slow down the dissolution rate of metformin, a hydrophilic drug and to increase the solubility and dissolution rate of karvedilol, a hydrophobic drug. To achieve this goal, selected drugs were encapsulated using different types of polymers, copolymers, and polymer blends through the nano-precipitation method. The structural characterization of the obtained encapsulated particles was performed using Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy. In addition, differential scanning calorimetry (DSC) analysis was carried out for the products encapsulating karvedilol. The results demonstrated that karvedilol, in its low solubility crystal form, was transformed into an amorphous state through encapsulation. The particle structures were examined using microscopy, and the particle sizes were measured using a zetasizer. The drug release rates from the obtained encapsulated particles were determined. Ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), ammonioethyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer, neutral ethyl acrylate-methyl methacrylate

copolymer, and their blends were used for encapsulation. The effects of the molecular weight of the polymers, drug-to-polymer ratio, mixing rate, and surfactant type used on the obtained encapsulated drug particles were investigated. The particles were obtained with high encapsulation efficiency in the range of 200-300 nm. Encapsulation of metformin using a triple polymer blend, which is not reported in the literature, resulted in particle size, encapsulation efficiency, and dissolution rate that suggest it could be a promising product for cancer preventive therapies. Encapsulation of karvedilol with PLGAs having different lactide glycolide ratios resulted in higher encapsulation efficiency than the existing literature and significantly increased the solubility of karvedilol, making it a promising candidate for extended-release formulations for hypertension treatment. |

June 2024, |182| pages.

Keywords: |Drug, encapsulation, polymer|

1. GİRİŞ

İlaçların vücut içerisindeki etkilerinin ve sebep olduğu değişikliklerin temel sebebi fizikokimyasal özellikleridir. Farmakoloji ve farmakokinetiğin ilerlemesi, terapötik etkinliğin belirlenmesinde ilaç salımının önemini göstermiş ve kontrollü ilaç salım kavramının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. (Ezike ve diğ., 2023)

Bazı ilaç etken maddelerinin düşük çözünürlük, yüksek potansiyel veya stabilite problemleri sebebiyle, salımlarının daha güvenli ve etkili olması için yeni ilaç taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple son yıllarda ilaçların ve biyoaktif moleküllerin enkapsülasyonu, ilaçların biyoaktivitelerini, biyoyararlanımlarını ve salım kontrolünü artırdığı için önem kazanmıştır. Enkapsülasyon, ilaç moleküllerinin stabilitesini artırmakla beraber, hedeflenme özelliklerini geliştirir ve ilacın salımının gerçekleştiği süre boyunca farmasötik aktivitesini uzatır. Enkapsülasyon, biyoaktif bir ajanın veya ilacın taşıyıcı bir sistem içerisine hapsedilmesi esasına dayanır. Bu taşıyıcıların kullanımı, ilaç etken maddesinin ışık veya enzim gibi etkenlerle aktivitesinin azalmasını engellerken, toksisitelerini de azaltmaktadır.

Arpicco ve diğ. (2016) tarafından belirtildiği üzere, ilaçların çoğu hidrofilik karakterdedir ve bunların da çoğu 500 Da'dan küçük molekül ağırlıklıdır. Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (USP), ilaçları sulu ortamdaki çözünürlüklerinin 33 mg/ml'den yüksek olması durumunda hidrofilik ilaç olarak sınıflandırır. Hidrofilik ilaçlar genellikle düşük hücre içi emilim, enzimatik bozunma, hızlı temizlenme, optimal olmayan dağılım, direnç gelişimi, zayıf farmakokinetik, düşük terapötik indeks ve antitümöral ilaçlar söz konusu olduğunda tümör içinde birikme ve tutulma başarısızlığına maruz kalır.

Bu tez çalışmasında hidrofilik özellikteki Metformin ve hidrofobik özellikteki Karvedilol model ilaç olarak seçilmiş ve enkapsüle edildiklerinde etkin bir ilaç olarak görev yapmaları için gerekli özellikleri sağlayacak polimerik yapıların geliştirilmesi amaçlanmıştır. Enkapsülasyon çalışmalarında yöntem olarak nanoçöktürme seçilmiştir. Nanoçöktürme yönteminde çözücü olmayan faz genellikle su iken, çözücü fazda ise sıkça etanol, aseton, hekzan, metilen klorür ve dioksan kullanılır. Nanoçöktürme yöntemi, nanopartikülün ana bileşeninin bulunduğu çözücü kalitesindeki azaltmayla gerçekleşir. Çözücü kalitesindeki değişimler, pH, tuz konsantrasyonu, çözünürlük şartları veya çözücü olmayan faz eklenmesi ile gerçekleştirilir. Çözücü olmayan faz

ile çöktürme prosesi, dört aşamada gerçekleşir; doygunluğun oluşturulması, nükleasyon, büyüme, koagülasyon. Çalışmada bu yöntem ile elde edilen partiküller karakterize edilmiş, bu amaçla da Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Sepktrofotometresi (FTIR) analizi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, enkapsüle edilen partikülün ısı davranışı diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ile incelenmiştir. Etken maddenin, geliştirilen ilaç taşıyıcı yapıdaki miktarı tayin edilmiş ve enkapsülasyon verimi hesaplanmıştır. Ayrıca partiküllerden etken maddelerin çözünme miktarı ve oranı analiz edilmiştir. Partiküllerin yapısı ve morfolojisi taramalı elektron mikroskopu ile incelenmiş, partiküllerin boyutu Zetasizer cihazı ile ölçülmüştür.



2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

İlaç taşıyıcı sistemlerin tarihsel gelişimine bakıldığında, antik çağdan itibaren insanların şifaları bitkiler kullandığı görülmektedir. Bu bitkiler yararlı görünse de, tutarlılık, homojenlik ve ilacı doğru şekilde ulaştırma konusunda eksikleri vardı. Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerden önce ilaçlar, tablet veya kapsül formunda üretilabiliyordu. Bu formlar vücutta gastrointestinal sıvılarla temas ettiğinde çözünür, bağırsak duvarına nüfuz eder ve emilerek kılcal damarlar yoluyla kan dolaşımına karışır. İlaç salınım kinetiğini kontrol etme kapasiteleri yoktu. İlaçların acı tadını maskeleyme amacıyla kaplama teknolojisini ilk olarak Rhazes ve Avicenna tanıtmıştır. Bu kaplama gelişmesi 10. yüzyılda altın, gümüş ve inci kaplı tabletlerin ortaya çıkmasına vesile olmuştur.

20. yüzyılda ise keratin, şellak, şeker, enterik ve inci kaplama ileri kaplama teknolojisi olarak gündeme gelmiştir, ancak keratin ve şellakın depolama aşamasında stabil olmaması ve ince bağırsakta yeterli çözünmeyi sağlayan yüksek pH nedeniyle etkisiz olması sorun teşkil etmekteydi. Daha sonra ise, Malm ve arkadaşları polimerik selüloz asetat ftalatı içeren enterik kaplamayı tanıtmıştır. Bu polimer, ince bağırsağına benzer şekilde düşük alkalın pH'ta çözündüğü için enterik kontrollü salım uygulamasına çok uygundur. İlk jenerasyon çok üretkendi ve çok sayıda oral ve transdermal kontrollü salım ilacın geliştirilmesine, klinik kullanımına ve ilaç salım mekanizmalarının oluşturulmalarına odaklanmıştı. 1951 yılında Lipowski oral uzatılmış salım formülasyonu için patent almıştır. Tableti boncuk gibi enterik polimerle kapladığında, ilacın yavaş, düzenli ve periyodik olarak salındığını bulmuştur. Beecham ve French (SKF) 1952'de, bir ilacın kinetik salınımını kademeli olarak sürdüren ve kontrol eden, önceden belirlenmiş bir oral formülasyon olan Spansule teknolojisini geliştirdiler. Bu formül, tek tek peletler üzerinde farklı kalınlıklara sahip değişken doğal suda çözünür balmumu katmanlarına sahip, ilaç yüklü yüzlerce mikro peletten oluşur. Yutma üzerine, dış kapsül hızla parçalanır, boncukların etrafındaki mumsu kaplama, bunlar gastrointestinal kanaldan aşağı doğru geçerken yavaş yavaş çözülür ve ilaç yüklü boncukları serbest bırakır. Bu, doz sıklığını azaltarak hasta uyumunu ve rahatlığını arttırmış ve bu da büyük bir popülerliğe yol açmıştır. Bu teknoloji, balmumunun daha tekrarlanabilir sentetik polimerlerle değiştirilmesiyle daha da geliştirildi.

1955 yılında ilk nanopartikül terapötik özelliği Jatzkewitz tarafından ilk polimer-ilaç konjugatını hazırlarken rapor edildi. 1960'lı yıllarda lipozom (lipit kesecikleri) olarak bilinen ilk nanoteknoloji keşfedildi. Polimer-ilaç konjugatları ve lipozomlar nanotaşıyıcıların doğuşuna işaret eder. Bu on yılda ALZA Corporation, ilaçların doğru yerde ve zamanda salınmasını hedeflemek ve kontrol etmek konusunda uzmanlaştığı ilaçları geliştirdi. 1972'de Scheffel ve meslektaşları ilk protein bazlı mikroküreleri hazırladı.

1976 yılında Peter Paul Speiser'ın araştırma grubu tarafından ilaç yüklü nanopartikül ve mikrokapsüllerin hazırlanmasında “misel” ve “emülsiyon” polimerizasyon teknikleri kullanıldı.

1977'de Couvreur ve ark. nanopartiküllerin lizozomotropik etkilerini bildirmişler ve biyolojik olarak hızla parçalanabilen ilk akrilik nanopartikülleri üretmişlerdir.

İkinci nesil (2G) sırasında geliştirilen ilaç taşıyıcı formülasyonları etkileyiciydi ancak beklenen klinik sonuçları üretmediler. Araştırmacılar, sabit ilaç salınım oranlarına sahip kendi kendini düzenleyen, uzun vadeli depo formülasyonları ve nanoteknoloji bazlı formülasyonlar, özellikle nanopartikül formülasyonları gibi ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirmekle ilgileniyorlardı. Bu dönemde, peptit/protein ilaçlarının uzun vadeli depoda sürekli ilaç salımı sağlayan formülasyonları geliştirildi. Ayrıca pH, sıcaklık, elektrik alanı ve glikoz gibi fizyolojik değişikliklerden etkilenen ilaç taşıyıcı sistemlerini stabilize etmek için akıllı polimerler ve hidrojel geliştirildi. Ayrıca, polimerik miseller, kitosan, lipitler ve dendrimerler gibi nanopartikül yapılarında biyolojik olarak parçalanabilen polimerler kullanılarak tümörler ve gen aktarımı için hedefe yönelik nanoteknoloji DDS'nin geliştirilmesi için çaba sarf edilmiştir. Buradaki fikir, nanopartikülleri, etki alanında artan ilaç birikimi için doğrudan vücuda uygulanabilecek şekilde değiştirmektir. Bu nanoteknoloji bazlı DDS, hayvan modellerinde tümör büyümesinin kontrol edilmesinde yüksek etkinlik göstermesine rağmen, FDA yalnızca birkaç ilacı onayladı.

Üçüncü nesil ilaç taşıyıcı sistemleri, kontrollü salım teknolojisinin modern çağıdır. Faydalı olması ve başarılı olması için, daha önceki ilaç taşıyıcı sistemleriyle ilişkili hem fizikokimyasal hem de biyolojik engellerin üstesinden gelmesi gerekmektedir. (Ezike ve diğ. (2023))

Enkapsülasyon, enkapsüle edilen ilaç veya biyoaktif molekülün biyoyararlanımını ve biyoaktivitesini artırır ve salımının kontrollü gerçekleşmesini sağlayabilmektedir. Ayrıca, bazı kötü tada sahip ilaçların, hasta için kullanımını kolaylaştırmak amacı ile tadının maskelenmesini sağlamaktadır. Kanser, AIDS, diyabet, sıtma, tüberküloz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılması amacıyla pek çok ilaç bu teknikle geliştirilmiş ve ticari ürün haline gelmiş, pek çoğu da geliştirilmeye çalışılmaktadır. (Kumari ve diğ., 2010)

Enkapsülasyon için, hedeflenmiş veya sürdürülebilir modifiye salım sistemleri geliştirme, ilacın istenmeyen veya acı tadını maskeleyerek için, yağlı veya uçucu bileşenleri veya ekstraktların yapışmaya müsait yapısını değiştirerek akışını iyileştirmek, böylelikle tablet dozaj formu haline gelmelerini sağlama, ilaçları nem, ışık, oksijen, ısı veya gastrointestinal biyobozunmadan koruma, kolay nem alan veya bitki ve böcek ölümüne neden olan toksik bileşenlerin kolay işlenebilmesi için, hücre veya enzimlerin hapsedilmesi amaçlanmaktadır.

Enkapsülasyonda kullanılacak malzeme, ilaca ve diğer yardımcı maddelere karşı inert, stabil ve kolay nem almayan özelliklerde olmalıdır. Bitki reçineleri, selüloz türevleri, kondenzasyon polimerleri, homopolimerler, kopolimerler ve proteinler sıklıkla bu amaçla kullanılmaktadır. (Ghulam ve diğ., 2012)

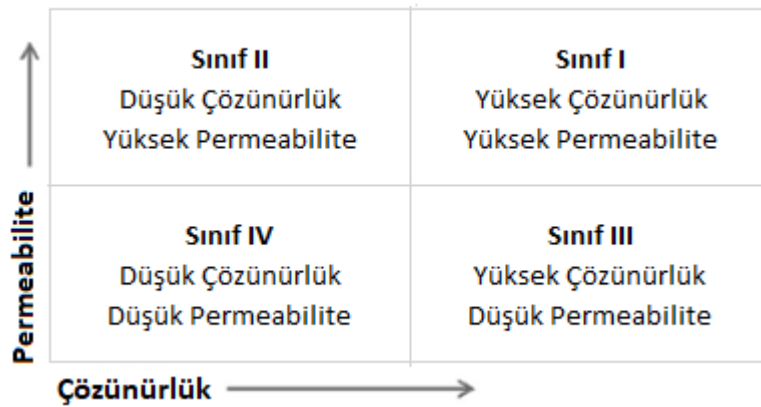
Enkapsülasyon işlemi, aktif bileşenin bir matris içerisine hapsedilmesi veya bir matris duvarı ile kaplanmasıdır. Matris, biyoaktif molekülü dış çevreden izole etmekte ve pH, sıcaklık, basınç gibi bir etki geldiğinde cevap olarak salımını gerçekleştirmektedir. Elde edilmek istenen ilaç taşıyıcı sistemin özelliklerine göre, enkapsülasyon malzemesi, doğal ya da sentetik polimerlerden seçilebilir. (Rodriguez ve diğ., 2016)

Bu sistemlerin hazırlanmasında, önceden polimer haline getirilmiş bileşenler kullanılabilirken, farklı yapıdaki monomerler de polimerize edilebilmekte böylece enkapsüle sistemler oluşturulmaktadır. Hazır polimerlerin kullanıldığı teknikte enkapsülasyon; çözücünün evaporasyonu, mikroçöktürme, tuzla çöktürme, diyaliz, püskürterek kurutma, emülsiyon çözücü difüzyonu ve emülsiyon koazervasyonu gibi farklı şekillerde gerçekleştirilebilmektedir. Monomerlerin polimer haline getirilmesi yönteminde ise, emülsiyon veya ara yüzey polimerizasyonuna başvurulur. (Danhier ve diğ., 2012)

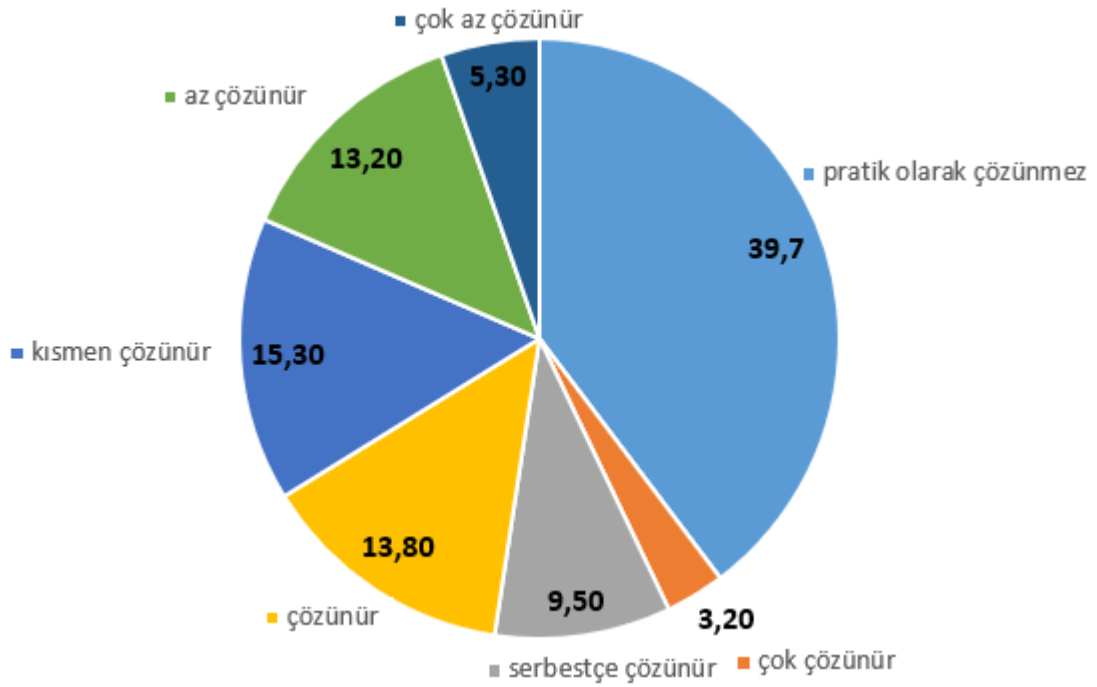
Enkapsüle edilmiş bileşen, pH değişimi (enterik veya enterik olmayan kaplama), mekanik stres, sıcaklık, enzim aktivitesi, zaman veya osmotik kuvvet gibi bir etkiye maruz kaldığında salınır. (Gouin ve diğ., 2004)

İlaç salımı beş farklı mekanizma ile gerçekleşebilmektedir. Bunlar; polimer matrisinden difüzyon yoluyla, oluşturulan kapsülün polimer duvarından difüzyon yoluyla, matrisin erozyona uğramasıyla, erozyon-difüzyon birlikte prosesi ile, ilaç bağının yüzeye desorpsiyonuyla olarak sayılabilir. (Danhier ve diğ., 2012)

Bunun yanı sıra, suda çözünürlük, ilaç farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkilediği için ilaç formülasyonları için en önemli parametredir. İlaç çözünürlüğü, İlaç-ilaç ve su-su molekülleri arasındaki etkileşimin kırılarak, yeni bir ilaç-su etkileşimi doğması esasına dayanır. Bu etkileşimlerin gücü ilacın suda çözünürlüğünü belirlemektedir. Suda çözünürlük, ilaçların biyofarmasötik sınıflandırılma sisteminde (BSC) temel parametrelerden biridir. Düşük çözünürlüklü ilaçlar, Amerika ve Avrupa’da en çok satılan 200 ilacın %40’ını, yeni kimyasal moleküllerin %90’ını, geliştirilmekte olanların %75’ini ve Amerika Birleşik Devletler Farmakopesi’nde listelenen ilaçların % 33’ünü oluşturmaktadır.



Şekil 2.1: Biyofarmasötik sınıflandırılma sistemi.



Şekil 2.2: Amerika ve Avrupa’da en çok satılan 200 ilacın çözünürlük dağılımları (Rodriguez ve diğ., 2015).

Lipofilik/ hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü, yani disolüsyon hızını artırmak ve biyoyararlanımını artırmak için de pek çok yönteme başvurulmaktadır. Bu yöntemler modifikasyonun şekline göre; kimyasal, fiziksel ve kullanım şekli değişiklikleri olarak sınıflandırılabilir. Bu yöntemlerden bazıları, ilaç etken maddesinin partikül boyutunu küçültmek, farklı polimorfik/amorfik ilaç formları kullanmak, siklodekstrin gibi çözünürlük artırıcılarla kompleksler oluşturmak, kosolvent kullanmak, katı ilaç dispersiyonlarına dönüştürmek olarak sayılabilir. Ayrıca lipofilik ilaçlar, nano veya mikro boyutta polimerik taşıyıcılarda enkapsüle edilebilmekte, böylelikle ilaçların ıslanabilirliği yani disolüsyon hızı ve biyoyararlanımı artırılmaktadır. (Rodriguez ve diğ., 2015)

Polimer yapılı ilaç taşıyıcılar ya önceden oluşturulmuş polimerlerden ya da klasik polimerizasyon reaksiyonları kullanarak monomerlerin doğrudan polimerizasyonu ile kolaylıkla hazırlanabilir. Bir süper kritik çözeltinin hızlı genişlemesini veya bir süper kritik çözeltinin sıvı çözücüye hızlı bir şekilde genişlemesini içeren çözücünün buharlaştırılması, tuz haline getirme, diyaliz ve süperkritik akışkan teknolojisi gibi yöntemler, önceden oluşturulmuş polimerlerden polimer yapılı ilaç taşıyıcıların hazırlanması için kullanılabilir. Öte yandan polimer yapılı ilaç taşıyıcılar mikro emülsiyon, nano emülsiyon, yüzey aktif madde içermeyen

emülsiyon ve ara yüzey polimerizasyonu gibi çeşitli polimerizasyon teknikleri kullanılarak monomerlerden polimerizasyon ile direkt olarak sentezlenebilir.

Hazırlama yönteminin seçimi, polimerik sistemin türü, uygulama alanı, boyut gereksinimi vs. gibi bir dizi faktöre dayanarak yapılır. Örneğin, biyomedikal veya çevresel alanlarda bir uygulama için geliştirilen polimerik sistem yüzey aktif maddeler veya organik çözücü kalıntıları gibi katkı maddelerinden veya reaksiyon maddelerinden tamamen arındırılmalıdır. Bu durumda, süper kritik akışkan tekniği RESOLV (süperkritik bir akışkanın sıvı bir çözücüde hızlı bir şekilde genişlemesi) gibi teknikler, polimer yapılı ilaç taşıyıcı hazırlama sırasında herhangi bir sörfektan veya organik çözücü kullanılmadığı için seçilebilir. Bunlar, polimer yapılı ilaç taşıyıcı hazırlığı için belirli bir tekniği seçmeden önce düşünülmesi gereken birçok faktörden sadece birkaçıdır. (Rao ve diğ., 2011)

2.1. ENKAPSÜLASYON METOTLARI

Enkapsülasyon işlemi elde edilen enkapsüle yapının parçacık boyutuna göre mikroenkapsülasyon ve nanoenkapsülasyon olarak isimlendirilir.

2.1.1. Mikroenkapsülasyon

Mikroenkapsülasyon işlemi ile mikrometrik (1-1000 nm) boyutlarda parçacıklar elde edilir. Mikroenkapsülasyon işlemi, püskürtmeli kurutma, püskürtmeli soğutma, akışkan yatak, ekstrüzyon, koaservasyon, arayüzey polimerizasyonu gibi çeşitli metotlarla gerçekleştirilmektedir.

2.1.1.1. Kurutma Yöntemi

Kurutma yöntemiyle elde edilen enkapsüle partiküller, emülsiyon veya süspansiyonun özelliklerinden, yağ fazın yapısından, enkapsüle etmede kullanılan malzemeden, viskoziteden, stabiliteden, damlacık büyüklüğünden ve proses koşullarından etkilenirler. Bu sebeple en kritik seçim, enkapsüle etmede kullanılan duvarı oluşturan materyalin seçimidir. Bu malzeme, enkapsüle edilen bileşenin korunmasını ve taşınmasını belirleyecektir. Kurutma, duvarın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini değiştirebilmektedir. Bu da çevre koşullarına karşı korumasını etkileyecektir. Bu sebeple kurutma koşulları da dikkate alınacak bir diğer önemli konudur. İki farklı kurutma yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Püskürtmeli kurutma yöntemi, kullanım rahatlığı ve uygun fiyatından dolayı en çok gıda sektöründe yağ ve yağ reçinelerinin enkapsülasyonu için tercih edilmektedir. Bu yöntemde, enkapsüle edilecek bileşen ve

enkapsülasyon malzemesinin emülsiyonu veya dispersiyonu hazırlanarak, kurutma haznesine püskürtülmekte, çözücünün buharlaşarak uzaklaşması sağlanmaktadır. Emülsiyon veya dispersiyonun besleme hızı, gaz akışı ve sıcaklık, kontrol edilmesi gereken parametrelerdir. Bu yöntemin avantajlı yanı, küçük, küresel ve homojen partiküller elde edilmesi ve sürekli üretime uygun olmasıdır. Fakat bazı yüksek sıcaklıkta çalışılması gereken durumlarda, gözenekli yapıda partiküller elde edilmekte, bu yapısal durum ise oksidasyonu kolaylaştırmaktadır.

Bu proseste enkapsülasyonda kullanılacak materyal seçerken, enkapsüle edilecek bileşenle reaksiyon vermemesine, kurutma koşullarına ve istenen salım mekanizmasına bakılmalıdır. Ayrıca malzemenin iyi emülsiyon olması, iyi film oluşturma özelliğinde ve kolay kuruyabilir özellikte olması ve düşük viskoziteli olması önemlidir. Malzemenin iyi emülsiyon olması damlacık boyu dağılımını etkiler. Küçük damlacık boyutu ve emülsiyonun monodispers olması, enkapsülasyon verimini artırmaktadır. Stabilite ve emülsiyonun yapısı, elde edilen partiküllerin morfolojisini ve oksidasyon stabilitesini belirlemektedir.

Dondurarak kurutma prosesi, dondurma ve iki aşamalı kurutma adımıyla oluşmaktadır. Enkapsüle edilen aktif bileşen önce dondurulur daha sonra yüksek vakum altında süblimasyon ile kurutulur. Vakum kullanılması ve düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmesi oksidasyonu önlerken, yüksek enerji sarfiyatına neden olması dezavantaj olarak sayılmaktadır.

2.1.1.2. Koaservasyon

Bu yöntem faz ayırımı olarak da bilinmektedir. Basit ve kompleks koaservasyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Basit koaservasyonda jelatin, etil selüloz gibi tek polimer kullanılırken, kompleks koaservasyonda jelatin ve akasya zıttı gibi zıt yüklü iki polimerik malzeme gereklidir. Proses, her iki tipte de tamamen çözünmüş polimerden çözücünün uzaklaştırılması esasına dayanır. Öncelikle, 40-50°C'de polimer suda çözünür. Enkapsüle edilecek bileşen bu çözeltide dispers edilir. Kaplama, çekirdek malzeme üzerinde depolanır ve son olarak kaplama stabil hale gelerek sertleşerek kapsül yapının oluşmasını sağlar. Bu metotla elde edilen enkapsüle malzemeler, yüksek kontrollü salım özellikleri ve ısıya dayanım gösterirler. Elde edilen partiküller, filtre edilerek veya santrifüjle toplanırlar. Elde edilen partiküllerin büyüklüğü, sıcaklık, karıştırma hızı, çözeltinin viskozitesi, kullanılırsa sörfektan tipi ve konsantrasyonuna bağlıdır. Genellikle dar bir pH ve iyonik güç aralığında stabil kalmaları dezavantaj olarak sayılabilmektedir.

2.1.1.3. Yerinde Polimerizasyon

Yerinde polimerizasyon, ara yüzey polimerizasyonuna benzese de farklı olarak enkapsüle edilecek materyalde reaktan içermemesi sebebiyle farklıdır ve polimerizasyon sürekli fazda gerçekleşir. Melamin formaldehit gibi aminoplast reçineler, üre melamin formaldehit gibi polimerler kullanılır. Proses, amin veya aldehit monomerlerinden başlar. pH veya sıcaklık değişimiyle duvar materyali çöker özellikle emülsiyondaki damlacıkların yüzeylerinde dağılırlar. Bu yöntemle elde edilen tanecikler, küresel ve çok düzgün yüzeylidir. Bu yöntemin, enkapsülasyon verimi yüksek, elde edilen taneciklerin kimyasal ve ısıl kararlılığı yüksektir.

2.1.1.4. Ekstrüzyon

Bu yöntem, enkapsüle edilecek materyal ve enkapsülasyon malzemesi çözünerek damlacıklar oluşturulması ve bu damlacıkların sertleşmesi için bir solüsyona damlatılması esasına dayanır. Eriyik ekstrüzyonunda ise her iki materyal sıcaklık, basınç altında eritilerek ve karıştırma ile bir matris yapı oluştururlar. Bu yöntemle elde edilen tanecikler, püskürtmeli kurutma yöntemiyle elde edilenlere göre daha az porlu yapıdadır ancak proses diğer yöntemlerden daha pahalıdır. Ayrıca tanecikler mekanik kuvvete maruz kaldığından bozunma riski ortaya çıkmaktadır.

2.1.1.5. Tabaka Tabaka (Layer by layer)

Laboratuar ölçekte gerçekleştirilmesi kolay olsa da büyük ölçekte uygulanması zor bir procestir. Çok tabakalı kaplamalar, yüklü bir biyopolimerin yüklerinin zıt yüklü emülsiyedecek bir maddeyle kaplı yağ taneciğinin üzerinde depolanmasıyla gerçekleşir.

2.1.2. Nanoenkapsülasyon

İlaçların nanoenkapsülasyonu, 1-100 nm boyutunda ilaç yüklü parçacıkların elde edildiği enkapsülasyon işlemlerine verilen addır. Nanopartiküller, katı, mikron altı boyutta, biyobozunur veya biyobozunur olmayan ilaç taşıyıcılardır. Nanopartiküller hem nanoküreler hem de nanokapsüllere verilen ortak isimdir.



Şekil 2.3: Nanopartiküllerin yapısı: A: nanoküre, B: yağ içeren nanokapsül, C: su içeren nanokapsül

Nanoküreler, matris yapıdadır. İlaç yüzeyde tutunmuş veya kürenin içine hapsedilmiş olabilmektedir. Nanokapsüller ise, ilacın polimer bir membran içerisinde sıvı formdaki bir çekirdekte tutulduğu yapılardır. Nanokapsüllerde de ilaç içerisindeki sıvı matriste çözündürülmüş olabileceği gibi, kapsül yüzeyine tutundurulmuş da olabilmektedir. Nanopartiküller, mikropartiküller ve lipozomlara karşın avantajlar sağladığı için son yıllarda çok önem kazanmıştır. Hücre içine geçişi mikropartiküllere göre daha yüksek olması avantajların başında gelmektedir. Partikül büyüklüğünden bağımsız olarak, nanopartiküllerin yapısını ve yükü mide epitelini tarafından kabulünü etkilemektedir. Hidrofobik polimerlerle hazırlanan nanopartiküllerin kabulü, hidrofilik nanopartiküller daha çabuk elimine olduğu için hidrofilik yüzeyli olanlara göre daha yüksektir. Genel olarak yüklü polistiren gibi hidrofobik polimer bazlı nanopartiküller yüksüz veya pozitif yüklü olduğunda folikül bağlı epitele ve absorplayıcı enterositlere yüksek ilgi gösterirken, negatif yüklü polistiren sadece bağırsak dokularına düşük bir ilgi gösterir. Aksine, hidrofilik polimer yapıdaki nanopartiküller negatif yüklü olduğunda bioadeziv özelliklerinde yüksek bir artış görülmekte hem M hücreleri hem de adsorplayıcı enterositler tarafından absorplanabilmektedir. Matris materyalinin hem nanopartikül yüzey yükü hem de artan hidrofilikliğiyle gastrointestinal tutulumda pozitif bir etki yarattığı görülmüştür.

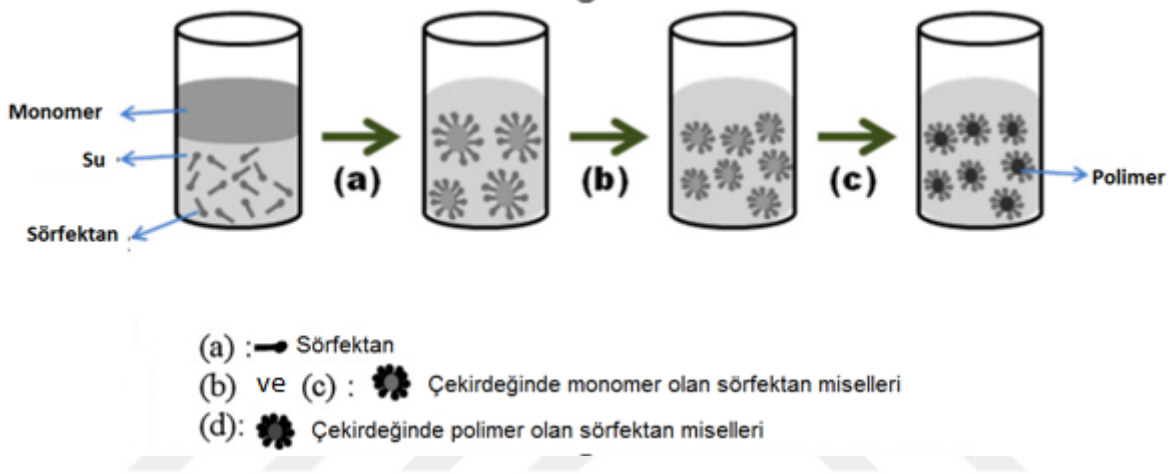
Nanopartiküllerin polimerik kompozisyonu; hidrofilikliği, yüzey yükü ve biyobozunma profili, herhangi yardımcı bileşen içermesi ve bağlı olan ilacın molekül ağırlığı, yükü ve nanoküre içerisindeki yeri ilacın absorpsiyonu, biyodağılım modeli ve eliminasyonu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Nanopartikülleri elde etmek için pek çok metot bulunmaktadır. İlaçların fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak, en iyi enkapsülasyon metodunu ve etkili bir enkapsülasyon işlemi için en uygun polimeri seçmek gerekmektedir. (Reis ve diğ. (2006))

İlaç taşıyıcı nanopartiküller hazırlamak için pek çok metot geliştirilmiştir. Bu metotlar polimerizasyon reaksiyonu gerektirenler ve makromolekülden ya da polimerden direkt olarak hazırlanabilenler olarak temelde iki kategoride toplanırlar. Polimerizasyon metodu da kendi içinde emülsiyon ve ara yüzey polimerizasyonu olarak ikiye ayrılır. Emülsiyon polimerizasyonu da sürekli fazın organik ve su bazlı olmasına göre ikiye ayrılır. Nanopartiküller aynı zamanda doğal veya sentetik polimerlerin çözünürlüğünün düşürülmesiyle de elde edilebilmektedir.

2.1.2.1. Nanopartiküllerin monomer polimerizasyonu ile elde edildiği yöntemler:

Emülsiyon polimerizasyonu nanopartikül hazırlama metotları arasında en hızlı olanlardan biridir. Metot, sürekli fazın su veya organik bazlı olmasına bağlı olarak ikiye ayrılır.

Sürekli fazın organik bazlı olduğu yöntem, monomerin bir emülsiyonda, ters mikro emülsiyonda veya monomerin çözünmediği bir materyalde dağıtılması esasına dayanır. Bu metot toksik organik çözücüler, sörfektan, monomer ve başlatıcı gerektirdiğinden zamanla önemini kaybetmiştir. Bu yöntemle Triamcinolone, Fluorescein, Pilocarpine ve Timolol ilaç molekülleri enkapsüle edilmiştir.



Şekil 2.4: Miniemülsiyon polimerizasyonu a) Emülsifikasyondan önce b) yüksek-hız emülsifikasyonu c) Polimerizasyon (Rao ve diğ., 2011)

Sürekli fazın su bazlı olduğu durumda monomer sürekli fazda çözündürülür ve bu metotta sörfektan veya emülsiyon edici ajana gerek yoktur. Polimerizasyon prosesi farklı metotlarla başlatılabilmektedir. Monomer molekülü, iyon veya serbest radikal gibi başlatıcı bir molekülle çarpıştığı zaman polimerizasyon başlayabilmektedir. Alternatif olarak, bir monomer molekülü γ -ışınması, kızılötesi veya güçlü görünür ışık gibi yüksek enerji radyasyonuna maruz bırakılarak polimerizasyonu başlatacak bir radikale dönüştürülebilmektedir. Zincir büyümesi, anyonik polimerizasyon mekanizmasıyla, başlatıcı monomer iyon veya radikallerinin diğer monomer molekülleriyle çarpışmasıyla gerçekleşir. Faz ayrımı veya katı parçacıkların oluşumu polimerizasyon reaksiyonunun bitmesinden önce veya sonra gerçekleşebilir. Doxorubicin ve Amipicillin gibi pek çok hidrofilik ilaç molekülü bu metotla yüksek verimlilikle enkapsüle edilmiştir.

Bir diğer metot ara yüzey polimerizasyonudur. Bu polimerlerin en büyük avantajlarından biri, ortamdaki iyonlar tarafından başlatılması ve polimerizasyonun saniyeler içerisinde çok hızlı bir

şekilde gerçekleşmesidir. Polialkilsiyanoakrilat nanopartikülleri en bilinen örneklerinden biridir. Siyanoakrilat monomeri ve enkapsüle edilecek ilaç, yağ ve saf alkol karışımında çözünür. Elde edilen çözelti, sörfektan ve bazı durumlarda alkol içeren ve iyi bir şekilde sürekli karıştırılan su fazı içerisine, ince bir nozölden ekstrüde edilir. Siyanoakrilatın su içerisindeki iyonlarla karşılaşmasıyla başlayan polimerizasyon sonucu nanokapsüller oluşmaya başlar. Elde edilen kolloidal süspansiyonun çözücüsü, vakum altında uçurularak nanokapsüller elde edilmiş olur.

Bu metodun avantajlarından biri, enkapsülasyon veriminin yüksek olmasıdır (örneğin insülin için %95). Bu metotla enkapsüle edilen ilaçlara, insülin, calcitonin, octreotide, darodipine, indomethacin örnek verilebilir.

2.1.2.2. Ara Yüzey Polikondenzasyonu

Polimerik nanopartiküller, fitaloildiklorit gibi lipofilik monomerlerden ve dietilentriamin gibi hidrofilik monomerlerden ara yüzey polikondenzasyonu ile elde edilebilmektedir. Elde edilen nanopartiküller 500 nm'den daha küçüktür. Poliüretan ve polieterüretan kopolimeri ile α - tokoferol için ilaç taşıyıcı sistem ara yüzey polikondenzasyonu ile başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

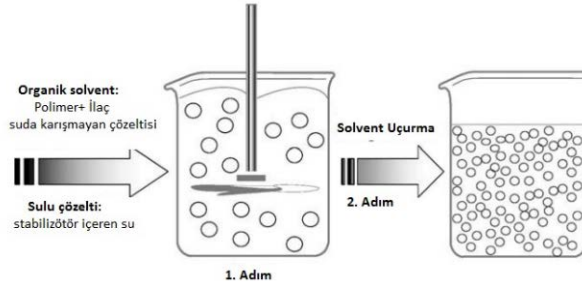
2.1.2.3. Polimerlerden elde edilen nanopartiküller

Monomerlerin çoğu su fazda gerçekleşen misel polimerizasyonuna uygunken, bu polimerlerin biyobozunurluğu çok yavaş ya da biyobozunur değildir. Ayrıca polimerizasyon ortamında kalan monomer, oligomer veya sörfektanlar ek saflaştırma işlemi gerektirmekte ve sistemi toksik hale getirmektedir. Bu devantajları önlemek için ise monomer yerine polimer yapıların nanopartikül elde etmede kullanılması düşünülmüştür.

Nanoenkapsülasyon ise aşağıdaki yöntemlerle gerçekleştirilmektedir.

Yöntemlerden biri emülsifikasyon-çözücü uçurmadır. Çözücü uçurma, önceden oluşturulmuş bir polimerden nanopartikül hazırlamak için geliştirilen ilk yöntem olmuştur. Yöntem başlangıçta polimer kimyagerleri tarafından bulunmasına rağmen, yöntemin asıl geliştirilmesi, famasötik alanda biyobozunur polimerlerin ilaç üretiminde kullanılmasıyla sağlanmıştır. Bu yöntemde, polimer çözeltileri uçucu çözücülerde hazırlanır ve emülsiyon haline getirilir. Geçmişte, diklorometan ve kloroform yaygın şekilde kullanılırken, artık daha iyi bir toksikolojik profili olan etil asetat kullanılmaktadır. (Rao ve diğ., 2011)

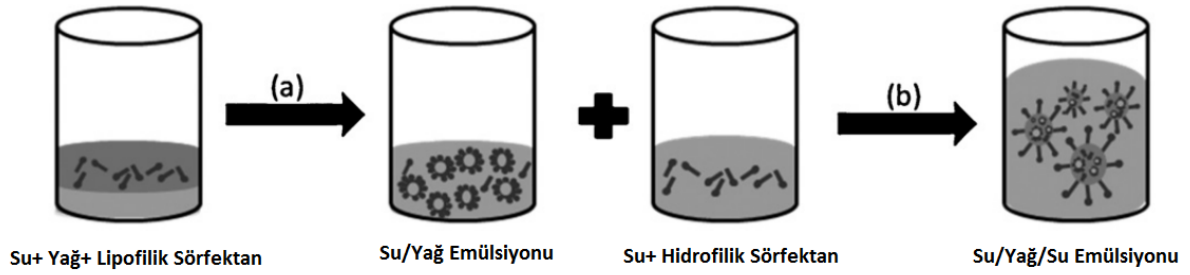
Bu yöntem iki adımda gerçekleştirilir. İlk adımda polimer çözeltisi ve su ile emülsiyon hazırlanır. Polimerin organik çözücündeki çözeltisine ise enkapsüle edilmek istenen madde katılarak karıştırılır. İkinci adımda ise çözücü uzaklaştırılarak, enkapsüle edilmiş nanopartiküllerin çökmesi sağlanır.



Şekil 2.5: Emülsifikasyon-Solvent Uçurma metoduyla nanopartikül eldesi

Çözünmüş ilacı içeren organik solüsyon, dispersiyon ajanı ve yüksek enerji homojenizasyonu kullanılarak çözücüsüz veya kloroform ve etil asetat gibi süspansiyon ortamlarına nanodamlacıklar halinde dispers edilir. Polimer, ilaç polimer matris yapısının içerisinde dispers olmuş şekilde çöker. Çözücü, basınç altında sıcaklığın artırılmasıyla veya sürekli karıştırılmayla uçurulur.

Çözücü uçurma, mevcut literatürdeki polimerlerin nanopartiküllerini, önceden oluşturulmuş polimerlerin dağılımını kullanan teknikler üzerine hazırlamak için en çok kullanılan tekniktir. Geleneksel yöntemlerde, emülsiyonların oluşumu için iki temel strateji uygulanmaktadır: tekli emülsiyonların hazırlanması, örneğin su içinde yağ (o / w) veya çift emülsiyonlar, örneğin suyun içinde yağ içinde su (w/o/w). Bu yöntemler, yüksek hızda homojenizasyon veya ultrasonifikasyon ve bunu takiben oda sıcaklığında veya düşük basınç altında sürekli manyetik karıştırma ile çözücünün buharlaştırılmasını gerektirir. Daha sonra, katı halde bulunan nanopartikül santrifüj ile toplanabilir ve sörfektan gibi katkı maddelerini uzaklaştırmak için damıtılmış su ile yıkanabilir. Son olarak, ürün liyofilize edilir. Genellikle organik bir çözücü içerisinde çözündürülmüş bir polimer yağ fazını oluştururken, stabilizatör içeren sulu faz su fazını oluşturur. Şekilde, çift emülsiyonlu çözücü buharlaştırmasıyla nanopartikül hazırlama yöntemleri gösterilmektedir.

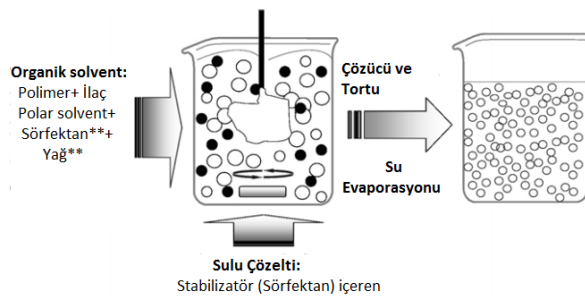


Şekil 2.6: Su/yağ/su çift emülsiyonunun hazırlanma yöntemi: a) düşük hızda b)yüksek hızda (Rao ve diğ., 2011)

Elde edilen nanopartikülün boyutu, karıştırma hızı, dispersiyon ajanının tipi veya miktarı, organik ve su fazların viskozitesi ve sıcaklıkla kontrol edilir. Bu nanopartikül elde etme yönteminde farklı çeşitlerde emülsiyonlar kullanılabilse de yağ/su emülsiyonları suyun kullanımıyla topaklanma azaldığı, yıkama işlemlerini kolaylaştırdığı, geri dönüşüme gerek kalmadığı için proses ekonomisi sağlar. Fakat, bu metot sadece yağda çözünebilir ilaçlara uygulanabilmekte ve homojenizasyon işlemi yüksek enerji gerektirdiği için yüksek miktarda üretime taşındığında dezavantaj yaratabilmektedir. Bu metot için sıklıkla kullanılan polimerler; polilaktik asit, polilaktik-ko-glikolik asit, etil selüloz, selüloz asetat fitalat, poli(ϵ -kaprolakton) ve poli(β -hidroksibütirat)'dır. Bu metotla enkapsüle edilen ilaçlar ise, albümin, loperamid, praziquantel, siklosporin A, nükleik asit ve indometazindir.

Bir diğer metot çözücü yer değiştirme ve yüzey birikimidir. Bu metot, çözülmüş polimeri içeren organik fazın, su fazda emülsiyon oluşturması metoduna benzemektedir. Fakat, çözücünün yer değiştirmesiyle nanoküreler ve nanokapsüller oluşabilmekteyken, arayüzey birikimi yönteminde sadece nanokapsüller oluşmaktadır.

Çözücü yer değiştirme metodu, polimerin organik çözücünden su fazına difüze edilmesi ve çöktürülmesi esasına dayanır. Sörfektan kullanılabilir.



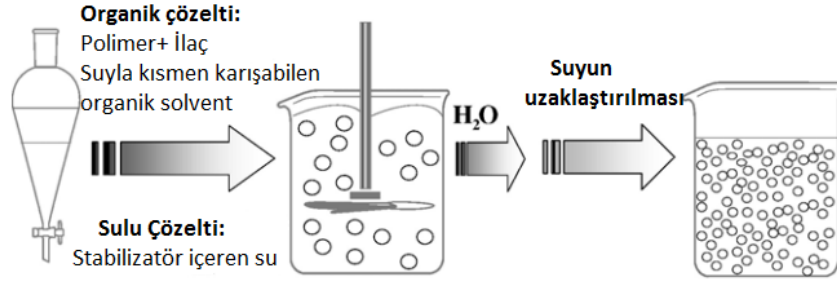
Şekil 2.7: Çözücü yer değiştirme ve yüzey birikimi metodu

Kullanılan polimer genellikle polilaktik asit, nanokürelerin çökmesini sağlayacak orta polaritede suyla karışmayan bir çözücüde çözülür. Bu faz, sörfektan içeren sürekli karıştırılan sulu bir faza enjekte edilir. Çözücünün hızlı difüzyonu sonucu polimer su ve organik faz ara yüzeyinde birikir ve kolloidal süspansiyonun oluşmasına sebep olur. Kolloidal polimer partiküllerin oluşumunu hızlandırmak için ilk aşamada, polimeri çözmeyen fakat tamamen karışabilen çözücüyle faz ayrımı gerçekleştirilir. Çözücü yer değiştirme yöntemi, toksik olmayan küçük hacimde yağın organik fazla birleşerek nanokapsül oluşmasını sağlar. Oluşan kapsülün ortasındaki boşluğun yağ bazlı olduğu göze alındığında, bu yöntemin lipofilik ilaçları enkapsüle etmede daha yüksek verim sağlayacağı anlaşılmaktadır. Bu basit yöntemde önemli nokta, emülsifikasyonu sağlamak için gerekli difüzyon hızının yakalanmasıdır ve bu yüzden suyla karışmayan çözücünün seçimi önemlidir. Bazı suyla karışmayan organik çözücülerle, oluşan damlacıkların birleşme hızı yüksek olduğunda emülsiyon oluşamamakta ve stabilite gözlemlenmektedir. Aseton ve diklorometan çözücü olarak kullanılmakta ve ilaç enkapsülasyonunu artırmakta olsa da diklorometan ortalama partikül büyüklüğünü artırmaktadır ve toksiktir. Bu metot genellikle lipofilik ilaçlara uygulanır ve suda çözünür ilaçların enkapsülasyonu için uygun değildir.

İlaç, polimer, çözücü ve çözmeyen fazı seçmek zor görünse de çözücü ve polimeri çözmeyen çözücü tam olarak karıştığı zaman ilacı yüksek verimle enkapsüle eden partiküller oluşmaktadır. Polimer solüsyonunun, polimeri çözmeyen çözücüye sürekli eklenmesiyle 200 nm büyüklüğünde nanoküreler oluşur. Bu yöntem, birbiriyle karışmayan iki sıvının ara yüzey gerilimine üçüncü sıvının difüzyonuna bağlı bölgesel değişkenleriyle açıklanır. Bu metotla enkapsülasyonda genellikle; polilaktik asit, polilaktik-ko-glikolik asit, polikaprolakton, poli(metil vinil eter-ko-maleik anhidrit) gibi polimerler kullanılır. Cyclosporin A enkapsülasyonunda metodun verimi %98'dir. Bifonazol ve clotrimazole gibi düşük çözünürlüklü antifungal ilaçların parenteral yolla uygulanabilmesi için bu metotla β -siklodekstrinlerle enkapsülasyonu gerçekleştirilmiştir.

Uygulanan bir başka metot emülsifikasyondur. Emülsifikasyon/çözücü difüzyonu, literatürde organik çözücülerin kullanımına dayanan bir metot olarak önerilmiş ve daha sonra tuzlama prosedürüne uyarlanmıştır. Enkapsülasyonda kullanılacak polimer suda kısmen çözünen proopilen karbonat gibi bir organik çözücüde çözülüp, iki sıvı arasındaki termodinamik denge başlayana kadar suyla doldurulur. Ancak nanopartiküllerin oluşumunu ve polimerin çökmesini hızlandırmak için dispers fazdaki çözücünün difüzyonunu hızlandırmak için, çözücü suyla

kısmen karışıyor ise fazla miktarda su katmak gerekir. Suyla doyurulmuş polimer faz, stabilizatör içeren su fazına emülsifiye edilir. Böylelikle dış faza solvent difüzyonu gerçekleşir ve yağ/ polimer oranına bağlı olarak nanoküreler veya nanokapsüller oluşur. Son olarak çözücü, kaynama noktasına bağlı olarak evapore edilir veya süzülür.

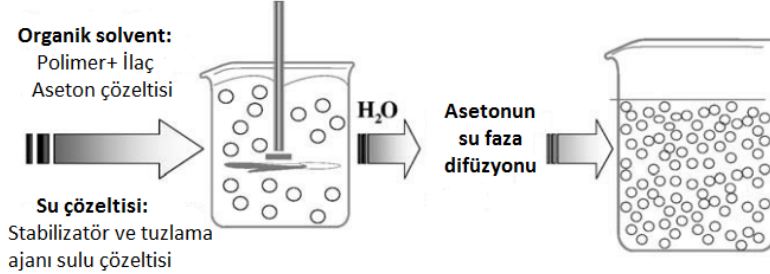


Şekil 2.8: Emülsifikasyon/ Solvent difüzyonu yöntemiyle nanopartikül eldesi

Bu yöntemin enkapsülasyon verimi genel olarak %70'in üzerindedir. Ayrıca homojenizasyon gerektirmemesi, tekrar edilebilirliğinin yüksek olması, yüksek miktarda üretime geçmenin mümkün ve kolay olması, basit olması ve elde edilen partikül büyüklüğü dağılımının dar olması sebebiyle çok avantajlıdır. Dezavantajları ise, çok su harcamayı gerektirmesi ve suda çözünür ilaçları suyla doyurulmuş dış faza emülsiyonunda enkapsülasyon veriminin düşmesidir. Bu metot, lipofilik ilaçların enkapsülasyonu için daha uygundur. Bu metotla pek çok ilaç yüklü nanopartikül elde edilmiştir. Mesotetra(hidroksifenil) porfirin yüklü polilaktik-ko-glikolik asit nanopartiküller, plasmid DNA yüklü polilaktik asit nanopartiküller, kumarin yüklü polilaktik asit nanopartiküller, indociyanin, siklosporin yüklü jelatin ve siklosporin yüklü sodyum glikolat nanopartiküller örnek olarak sayılabilir.

Sentetik Polimerlerle Tuzlama ise literatürde yer alan bir diğer metottur. Tuzlama, suyla karışabilen bir çözücüyü, tuzlama etkisiyle sulu çözeltiden ayırma yöntemidir. Bu prosedür, emülsiyon/ çözücü difüzyonu metodunun modifiye edilmiş hali olarak düşünülebilir. Aseton gibi bir çözücüde çözülen polimer ve ilaç tuzlama ajanı (magnezyum klorit, kalsiyum klorit, magnezyum asetat gibi elektrolit veya süktroz gibi elektrolit olmayan) ve polivinilpirolidon veya hidroksietilselüloz gibi kolloidal stabilizatör içeren su yapılı bir jele emülsiye edilir. Bu yağ/su emülsiyonu, asetonun su faza geçişini kolaylaştırmak için yeterli hacimde su veya sulu çözelti ile seyreltilir ve böylelikle nanopartiküller oluşur. Tuzlama ajanının seçimi önemli bir rol oynar,

çünkü enkapsülasyon verimi ona bağlıdır. Daha sonra, çözücü ve tuzlama ajanı çapraz akış filtrasyonu ile uzaklaştırılır.



Şekil 2.9: Sentetik polimerlerle tuzlama metoduyla nanopartikül eldesi

Bu metot, polilaktik asit, polimetakrilik asit ve etilselüloz nanokürelerinin eldesinde yüksek verim ve kolayca yüksek miktarda üretebilmeyi sağlar. En büyük avantajı, enkapsüle edilmiş proteinlere uygulanan kuvveti (stresi) minimuma indirir. Bu metotta, sıcaklık artışı gerekmediği için ısıya duyarlı bileşenlerin enkapsülasyonu için uygundur. Ancak dezavantajları ise, lipofilik ilaçlara uygulanamaması ve nanopartikülleri yıkama aşamasının çok ayrıntılı olmasıdır.

2.1.3. Nanopartiküllerin Doğal Makromoleküllerden Eldesi

2.1.3.1. Dış Yağlı Emülsiyonda Albümin Nanopartiküllerin Eldesi

Albümin mikro küreciklerinin hazırlanmasında stabilizasyon metodu ile karakterize edilen iki temel yöntem kullanılır. Bu yöntemler; yüksek sıcaklıklarda (95-170°C) ısı muamele veya bitkisel yağ, izo-oktan emülsiyonları veya sulu ortamda kimyasal işlem olarak sayılabilir. Diğer teknikler, iki yöntemden herhangi birinin modifikasyonunu içerir. Bu durumda albümin nanoküreleri, albümin damlacıklarını içeren yağ fazının homojenleştirilmesi ile oluşturulur ve 10 dakika boyunca 175 ila 180°C'de ısıtılarak ısıl olarak kararlı hale getirilir. Bu karışım soğutulur ve santrifüjleme ile ayırabilmek için yağ fazının viskozitesini düşürmek için etil eter ile seyreltilir.

Albüminin ısıl işlemi sadece ısıya duyarlı olmayan ilaç molekülleri için geçerlidir. Bu nedenle nanopartiküller 25°C'de pamuk tohumu yağı içerisinde serum albümin sulu solüsyonunu emülsifiye ederek üretilir ve daha sonra partiküller çapraz bağlayıcı ajan olan 2,3-bütadien veya formaldehit içeren eter içerisinde yeniden süspanse ederek albümin denatüre edilir. Partiküller karıştırılır, santrifüjlenerek ayrılır ve liyofilizasyon ile kurutulur. Doğal makromoleküllerin desolvasyonuna dayanan ve saflaştırma adımını basitleştiren bir teknik önerilmiştir.

Bu yöntemin bir modifikasyonu olarak, albümin sulu solüsyonu stabilizatör olarak Hidroksipropilselüloz ve Etilselüloz içeren kloroformda emülsiyon haline getirilir. Emülsiyon haline getirilmiş makromolekül daha sonra glutaraldehit ile çapraz bağlanır ve yıkanır. Klorlu çözücülere duyulan ihtiyaç nedeniyle, bu teknik diğer tekniklerden daha avantajlı değildir.

2.1.3.2. Dış Yağlı Emülsiyonda Jelatin Nanopartiküllerin Eldesi

Emülsiyonlaştırılmış jelatin çözeltisi damlacıkları, emülsiyonun bir buz banyosu içindeki jelasyon noktasının altına soğutulmasıyla jelatin damlacıklarının jelleşmesiyle sertleştirilir. Jelleşmiş nano damlacıklar filtrelenir, yıkanır ve formaldehitte çapraz bağlanır. Partikül boyutu 100 ila 600 nm arasında değişmekte olup ortalaması 280 nm'dir. Bu teknik ısıya duyarlı ilaçlar için geçerlidir. Bununla birlikte, bazı ilaçlar, formaldehit muamelesi ile jelatine kovalent bağlanabilir ve bu da bir dezavantaj sağlayabilir. Ek olarak, çapraz bağlama parçacıkların boyutunu önemli ölçüde artırır. Ayrıca, çapraz bağlama maddesinin önemli bir dezavantajı, toksisitesi ile ilgilidir. Bu bağlamda, bu prosesteki farklı formülasyon ve işlem parametrelerinin, uygulamaya göre incelenmesi ilgi çekici olacaktır.

İlaç salım sistemleri için bir başka ilginç sistem, biyolojik olarak kabul edilebilir makromoleküllerden elde edilen nanopartikül taşıyıcılar olabilir. Bu nedenle, α -tocopherol gibi lipofilik maddeleri verimli bir şekilde kapsüllemek için buğday gluteninden gliadinler adı verilen bitkisel protein fraksiyonları seçilmiştir. Gliadinler, pralin açısından zengin oldukları için epidermal keratinle etkileşime geçme yeteneğine sahiptirler. Bu özellik ilacın istenen bir şekilde salınmasını sağlar.

2.1.3.3. Aljinat Nanoparçacıkları

Sodyum aljinat, kalsiyum gibi çok değerlikli katyonların varlığında jelleşen suda çözünür bir polimerdir. Aljinat parçacıkları genellikle sodyum aljinat solüsyonunun kalsiyum klorür çözeltisine damla damla ekstrüzyonuyla üretilir. Aljinat parçacık boyutu başlangıçtaki ekstrüzyona sokulan damlacıkların boyutuna bağlıdır. Üretilen en küçük parçacıklar, hava atomizasyonu ile elde edilebilmektedir ve 1-5 μ m boyutlarındadırlar. Aljinat nanoparçacıklarını, önce düşük konsantrasyonda bir kalsiyum ilavesi ile jelasyonun indüklendiği seyreltilmiş bir sulu sodyum aljinat çözeltisi içinde gerçekleştirilir. Bu, görünmez kalsiyum aljinat jel kümelerinin oluşumuna yol açar. İlave bir ilerlemede, değiştirilmiş emülsifikasyon / iç jelasyon yöntemi kullanılarak aljinat parçacıkları üretilir. Aljinat nanoparçacıklarının bu yöntemle hazırlanması, özel ekipman gerektirmez ve ortam sıcaklığında

gerçekleştirilebilir. Bu yöntemin başlıca zorluğu, kalan yağ damlacıklarını gidermek için nanopartikül yıkama adımıdır, ancak yeni stratejiler geliştirilmektedir.

2.1.3.4. Kitosan Nanoparçacıkları

Sığır serumu albümin, tetanoz ve difteri toksoidi, aşılar, antikanser ajanları, insülin ve nükleik asitler gibi kapsüllenmiş proteinler için kitosan nanopartikülleri geliştirilmiştir. Kitosan, nazal epitelden insülin ve kalsitonin gibi peptitlerin absorpsiyonunu önemli ölçüde artırır. Kitosan nanopartikülleri hazırlamak için önerilen yöntemler, kitosan ve polianyonlar arasındaki komplekslerin spontan oluşumuna veya bir yağ emülsiyonunda dağılmış bir kitosan solüsyonunun jelleşmesine dayanır. Kitosan nanoparçacıklarının üretilmesi için çeşitli yöntemler literatürde yer almaktadır.

Kitosan ve tripolifosfat gibi polianyonlar arasında spontan bir kompleksin oluşmasıyla elde edilen kitosan nanopartikülleri, küçük çaplara (200-500 nm) sahiptir ve transmisyon elektron mikroskopisi altında yarı küresel bir şekle sahiptir.

2.1.3.5. Agaroza Nanoparçacıkları

Agaroz nanoparçacıkları, terapötik proteinlerin ve peptitlerin uygulanması için geliştirilmiştir. Agaroz sulu çözelti jelleme sıcaklığının (31-36°C) altına soğutulurken ısı olarak geri dönüşümlü hidrojel oluşturur. Isıl jelleşme, büyük miktarlarda suyun hapsedildiği üç boyutlu bir ağdan sorumlu helisel yapıların oluşumundan kaynaklanmaktadır. Hidrojel, hidrofilik, inert ve biyolojik olarak uyumludur, oluşum sırasında jel içine sıkışabilen proteinler ve peptitler için uygun bir matris oluşturur. Agaroz nanopartiküller emülsiyon temelli bir teknoloji kullanılarak üretilir. Bu metodoloji, mısır yağı emülsiyonunda 40°C'de bir agaroz çözeltisinin hazırlanmasını gerektirir. Kapsüllenecek peptitler ve proteinler başlangıçta agaroz çözeltisine ilave edilir. Dağınık sulu nanodropletlerin küçük boyutu homojenizasyon ile elde edilir. Agarozun jelasyonu daha sonra emülsiyonun soğuk mısırözü yağı ile 5°C'deki titreşim altında seyreltilmesiyle indüklenir. Sıvı nanodropletler daha sonra protein içeren agaroz hidrojel nanoparçacıklarına jel haline getirilir.

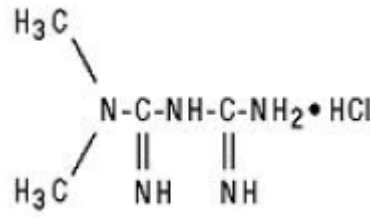
2.2. HİDROFİLİK/ HİDROFOBİK İLAÇLARIN ENKAPSÜLASYONU

Gerçekleştirilen tez çalışmasında temel amaç, hidrofilik ve hidrofobik yapıda seçilmiş ilaç etken maddelerinin, ilacın fonksiyonuna uygun salım profilini sağlayabilmesi için farklı yapıdaki homopolimer veya kopolimerler kullanılarak enkapsüle edilmesi sonrasında ise ilaç

salım profillerinin incelenmesidir. Hidrofilik yapıdaki ilaç Metformin hidroklorür, hidrofobik yapıdaki ilaç ise Karvedilol olarak seçilmiştir.

2.2.1. Metformin

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tanımına göre metformin hidroklorür kimyasal ve farmakokinetik olarak diğer antihiperглиsemik ajanlara benzememektedir. Kimyasal adı N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamid hidroklorittir ve kimyasal formülü aşağıdaki gibidir:



Şekil 2.10: Metformin hidroklorürün yapısı.

Metformin hidroklorür beyazımsı, kristal yapıya sahip, $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ molekül formülüne sahip ve 165.63 molekül ağırlığında bir bileşendir. Metformin suda serbest olarak çözünür; aseton, eter ve kloroformda ise çözünmemektedir. Metforminin pKa değeri 12.4'tür ve yüzde 1'lik sulu çözeltisinin pH değeri ise 6.68'dir.

Hızlandırılmış koşullar altında ilacın biyoyararlanımı %50-60'tır ve biyolojik yarı ömrü 1,5-4,5 saat gibi kısa bir süredir. Metformin 8-12 saat içerisinde hızlı bir şekilde idrardan (%80) ve dışkıdan (%20) atılır. Tedavide günde 2,5 g etken madde, genellikle üç doz halinde uygulanır. Doz sayısını azaltmak ve kandaki ilaç konsantrasyonunu uzun bir süre boyunca kontrol altında tutmak için kontrollü salım formülasyonları çalışılmaktadır. Metformin suda çözünürlüğü yüksek bir etken madde olduğu için de ilacın gastrik ortamda kalma süresinde seçilen polimer önemli bir rol oynar. (Puckey, 2023)

Metformin, tip 2 diyabet hastalarında glikoz toleransını iyileştiren antihiperглиsemik ajanıdır. Metforminin farmakolojik çalışma mekanizması, diğer oral antihiperглиsemik ajanlarındakinden farklıdır. Metformin, hepatik glikoz üretimini düşürür, glikozun intestinal absorpsiyonunu düşürür, çevreden glikoz alımını ve kullanımını artırarak insülin hassasiyetini iyileştirir. Metformin tedavisinde insülin salgısı değişmeden kalırken, açlık insülin seviyesi ve günlük plazma insülin cevabı düşebilmektedir.

Metforminin bilinen ilk uzatılmış salımlı ticari formu Glucophage XR'dır ve 500, 850 ve 1000 mg'lık üç dozajı bulunmaktadır.

US 7,919,116 B2 numaralı patente (2011) göre üretilen tablet osmotik tablettir. Metformin yaş granülasyon metodu ile tablet haline getirilir. Önce opsiyonel olarak alt kaplama, sonrasında ise yüksek selüloz asetat oranı ile uzatılmış salım özelliği kazandırmak amacıyla ikinci kaplama yapılır.

Raza ve diğerlerinin (2020) inceleme yazısında belirtildiği üzere, metformin tip 2 diyabet tedavisinde antihiperglisemik ajan olarak yaygın olarak kullanılmakla beraber, dislipidemi, yüksek plazma-plazminojen aktivatör inhibitörü, fibrinolitik anormallikler, insülin direnci ve tümör hücrelerinin büyümesini durdurma amaçları ile de kullanılabilir.

Metforminin emilimi ince bağırsakta gerçekleşmekte ve biyolojik yarı ömrü 1.5-1.6 saat gibi kısa sayılabilecek bir süredir ve tedavilerde günlük kullanım miktarı 1.5-3 g civarındadır.

Bu sebeple, uzun yıllar var olan hızlı salım gösteren tabletlerin günde 2-3 adet alınması söz konusuysa, uzun salım gösteren ilaç formları geliştirme ve günlük alınan tablet sayısını düşürme ihtiyacı doğmuştur.

Shukla ve diğerleri (2019) tarafından yayınlanan makalede metforminin, sıtma, polikistik over, influenza tedavilerinde kullanımının yanı sıra, kolorektal, pankreatik, prostat, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerine yakalanma riskini azalttığından bahsedilmiştir.

2.2.1.1. Metforminin Farklı Kullanım Alanları Ve Üretim Metotları İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Üçlü negatif meme kanseri, bilinen en agresif meme kanseri türlerindendir. Basu ve diğerleri (2021), bu kanser türünün tedavisi için hiyalüronik asit aşılınmış metformin yüklü grafen oksit nanopartikülleri geliştirmişlerdir. Bu nanopartiküller, sadece metformin kullanılması durumuna kıyasla, daha düşük doza rağmen daha yüksek anti-kanser etkinliği göstermektedir. Grafen oksit, grafenin oksitlenmiş formu olup hacmine oranla yüksek yüzey alanına sahip olması ve kolay fonksiyonel hale gelmesi sebebiyle ilaç taşıyıcı sistemlerde son zamanlarda oldukça ilgi çekmektedir. Grafen oksite eklenen fonksiyonel gruplar, farklı polimer tipleri ile birleşmesini sağlar. Ek olarak, grafen oksit yüzeyine eklenen hidrofilik veya hidrofobik birimler sayesinde biyolojik sıvıda çözünürlüğünün artmasını ve hücre içi lipitlerle etkileşiminin artmasını sağlar. Grafen oksitler kolloidal haldedir ve suda oldukça stabildir ancak hücre ortamında veya tuz veya iyon bulunan tampon çözeltide topaklanır. Bu sebeple, PEG, dekstran, serum proteinleri,

kitosan ile fonksiyonel hale getirilmesi, grafen oksidi stabil hale de getirir. Yapılan çalışmada, metformin yüklü grafen oksit, hiyalüronik aside eklenmiş PEG-PLGA blok polimerinden elde edilen polimer nanopartiküllere bağlanmıştır. Elde edilen nanopartiküller hem istenen suda çözünürlüğü sağlamış hem de kanser hücrelerine hedeflenmeyi başarmıştır. Bu çalışmada, öncelikle grafit tozundan grafen oksit sentezlenmektedir. Grafen oksit dispersiyonu içerisine metformin solüsyonu damla damla katılarak karıştırılır. Böylece metforminin grafen okside yüklenmesi gerçekleşir. PLGA'ya önce amid eklenir ve sonrasında aktive edilen PLGA PEG-diamin ile çiftleştirilir. Amin ile fonksiyonel hale getirilen PLGA'dan nanoçöktürme yöntemi ile nanopartiküller elde edilir. Hiyalüronik asidin COOH grupları aktive edilerek, Amin fonksiyonel gruplarına sahip PLGA ile reaksiyona sokulur ve sonrasında liyofilize edilir. Akabinde grafen oksitin COOH grupları aktive edilir ve hiyalüronik asit aşılınmış PLGA ile reaksiyona sokulur. Saflaştırma işlemlerinden sonra liyofilize edilir.

Metforminin meme kanseri tedavisinde kullanılmasına dair Shukla ve arkadaşları (2019) tarafından yayınlanan bir başka çalışmada ise, metformin enkapsüle edilerek lipozomal veziküller oluşturulmuştur.

Metformin, meme kanseri tedavisinde diğer kemoterapi ilaçlarıyla beraber klinik çalışmalarda denenmiştir. Tek başına kullanılması durumunda günde 1500-1800 mg dozu gerektiğinden ve bu yüksek dozun bulantı, ishal, karın ağrısı gibi yan etkilere sebep olduğu için, farklı ilaçlarla kombine edilmesi gereksinimi doğmuştur. Hem ekonomik hem de terapötik avantajları olmasına rağmen, söz edilen sebeplerden dolayı metforminin tek başına kullanımı limitli kalmıştır. Ancak, bu durum etkinliği yüksek ve dozu düşürülmüş ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirme konusunda araştırmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur.

Lipozomlar, etken ilaç maddesinin çözünürlüğüne bağlı olmaksızın, güçlü doz gereksinimleri için etkili bir ilaç taşıyıcı sistem olarak bilinmektedir.

Lipozomal metformin ince film hidrasyon tekniği ile elde edilmiş ve aktif yükleme, pasif yükleme ve ilaç yüklü lipid film verimlilikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, ilaç yüklü filmlerin verimlilikleri %65 iken, aktif yükleme verimliliği %25, pasif yüklemeninki ise %5'tir.

Nanopartiküllerle gerçekleştirilen ilaç taşıma sistemleri, ilacın etkinliğini artırması ve yan etkileri azaltması sebebiyle çok avantajlar sağlasa da polikistik böbrek hastalığı gibi kronik ve tedavisi çok uzun yıllara yayılmış hastalıklarda, genelde damar yoluyla verilen nanopartikül taşıma sistemleri kullanılamamaktadır. Bu sebeple, Wang ve arkadaşları (2021) tarafından

gerçekleştirilen bu çalışmada ağız yoluyla alınacak bir ilaç taşıyıcı nanopartikül elde etmek amaçlanmıştır. Çalışmada biyouyumluluk ve mukoadhesiv özelliklerinden dolayı kitosan seçilmiş ve nanopartiküller ionotropik jelasyon metodu ile elde edilmiştir. Elde edilen nanopartiküllerden ilaç salımı hem in vitro, hem de in-vivo değerlendirilmiştir. Nanopartiküllerin mukoadhesiv özellik gösterdiği saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, mukoadhesiv özelliğin, mide ve bağırsak ortamında ilacın belli bir bölgeye ulaştırılmasına etkisi olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Herrera ve arkadaşları (2019) ise, Tip 2 diyabet kontrolü için, metformin yüklü mezogözenekli silika nanopartikülleri sentezlemiştir. Mezogözenekli silika nanopartikülleri ve metformin karışımı, kitosan ile karıştırılıp küresel formülü pelletler olarak basılmış ve uzatılmış salım göstermesi için kitosanla beş kat kaplanmıştır. Çalışmada, metforminin gözenekli silika üzerine adsorpsiyonunun, metformin miktarı arttıkça arttığı görülmüştür. Negatif yüklü mezogözenekli silika üzerine tutunmasını sağlamak için, pozitif yüklü monoprotonlanmış metformin kullanılmıştır. Az miktarda kitosan eklenmesi, pellet üretimini çok kolaylaştırmıştır. Ayrıca nanopartiküllerin kitosanla kaplanması da metforminin salımını 1,5 saatten 4 saate uzatmıştır. Kitosanla kaplanmış mezogözenekli silika ile oluşturulan metformin pelletler, metformin alımından 12 saat sonra idrarda %90 değişmemiş metformin kaldığı görülmesi üzerine, gereğinden fazla etken madde alımını önleyeceği düşüncesiyle ümit verici bir seçenek olarak değerlendirilmiştir.

Lokhande ve diğ (2013) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sürdürülebilir salım için Metformin nano partikül sistemleri elde etmek amaçlanmıştır. %48-49,5 etoksi içeren 45, 100, 300 cps viskozitelerinde etil selüloz kullanılarak susuz çözücü emülsiyon evaporasyon tekniği kullanılarak nanopartiküller elde edilmiştir. Metformin farklı oranlarda (1:3, 1:6, 1:9) metanol içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak çözülerek, içerisinde %0,4 Span 80 içeren likit parafin içerisine yüksek hızlı homojenizatörde damla damla eklenir. Sonrasında iki saat süreyle karıştırılarak evaporasyon sağlanır. Nanopartiküller 18000 rpm de santirjüjle elde edilerek, hekzanla yıkanır ve 24 saat desikatörde kuruması için bekletilir.

Enkapsülasyon verimi %98 olarak hesaplanmıştır. Metforminin salım profili sıfırıncı derece salım kinetiği göstermiştir. Etil selülozun molekül ağırlığı arttıkça ilaç salımının uzadığı görülmüştür.

Reddy ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çalışmada kitosan ve polivinil pirolidon (PVP) mikroküreleri oil in water emülsiyon tekniği ile Metforminin kontrollü salımda kullanılması için hazırlanmıştır. Kitosanın hidroksil grupları ile PVP'nin karboksil grupları reaksiyon vererek moleküller arası hidrojen bağı oluşmasını sağlarlar. Mikroküreleri hazırlamak için kitosan %2 asetik asit içerisinde çözülür. Önce gerekli miktarda PVP içeren solüsyon, sonra Metformin bu solüsyonun içerisine eklenir. Polimer karışımı %1 Tween 80 içeren likit parafin içerisinde 400 rpm'de karıştırılarak emülsifiye edilir. İçine 1 ml HCl katılmış glutaraldehit eklenip sonrasında hekzanla yıkanır. Mikroküreler filtrasyonla toplanır ve 24 saat desikatörde kuruması için bekletilir. Bu polimer karışımı glutaraldehitin C=O bağları ile, kitosanın -NH₂ gruplarının PVP'nin C=O grupları ile hidrojen bağı oluşturmaları sonucu kısmen iç içe geçmiş ağ yapı oluşturur. Glutaraldehit, Kitosan, PVP ve Metformin miktarı değiştirilerek elde edilen mikroküreler incelenmiştir. Yapılan çalışmadan enkapsülasyon verimi 60-80 % arasında değişmektedir. İlaç salım miktarı disolüsyon cihazında pH= 7,4 tampon çözelti ile yapılmıştır ve 8 saatlik bir salım profiliyle elde edilen mikrokürelerin kontrollü ilaç salımı için uygunluğunu göstermiştir.

Çetin ve arkadaşlarının (2013) hazırladığı yayında Eudragit RS PO ve Eudragit PLGA karışımı ile nanopartiküller oluşturulmuştur. 200 ve 300 mg Eudragit RS PO ve 50:50 (mg/mg) Eudragit/PLGA aseton içerisinde çözülür.

Bu karışım 100 mg metformin içeren 6 ml PVA (w/v) içerisine eklenerek 2 dakika ultrasonik prob ile emülsiye edilir. 40°C'de döner evaporatörde çözücü uzaklaştırılarak 15000 rpm'de 40 dakika santrifüj edilir ve daha sonra liyofilize edilir.

Pozitif yüklü polimerler, negatif yüklü mukusla etkileşime girebildiğinden ve böylelikle ilacın epitel hücrelerden geçişini kolaylaştırdığı için biyoyararlanımı artırması için kullanılmaktadır. pH 6,8 tamponunda yapılan salım çalışmaları % 92-100 oranında 12 saat içerisinde gerçekleştiğinden Eudragit ve Eudragit/ PLGA'nın Metforminin uzun salımı için kullanılacak alternatif polimerler olduğu sonucuna varılmıştır. Elde edilen nanopartikül büyüklüğü ise 268-288 nm arasında olduğu görülmüştür.

Choudhury ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmada iki farklı mikroküre elde etme yöntemi ve iki farklı ilaç/polimer oranı kullanılmıştır. Metotlardan biri çözücü evaporasyonu iken, diğeri çözücü eklenmeden gerçekleştirmedir. % 40-49,5 etoksi içeren 30-50 cps viskozitesine sahip etil selüloz 10 ml asetonda çözülmekte, metformin de bu çözeltinin

içerisinde çözölmektedir. Bu çözölti %1 span 80 içeren parafin içörisine eklenip, elde edilen mikroküreler hekzanla yıkanıp 50°C etövde kurutulmaktadır.

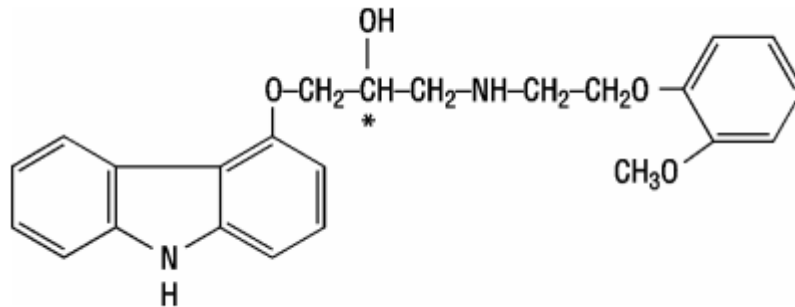
İkinci metotta ise etil selöloz sıcak toluende çözölür ve içörisine metformin eklenir. Çözölti içörisine petrol eteri 10 ml/dak hızla eklenerek, elde edilen küreler önce filtre edilir daha sonra hekzanla yıkanarak 50°C'de kurutulur. Bu metotta karıştıırma hızı düştükçe, elde edilen kürelerin çapının arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmada 800 rpm hızda karıştıırma yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasında, son yıllarda metforminin bilinen diyabet hastalığı tedavisi yanı sıra, kanser gibi farklı hastalıkların tedavisinde de etkin bir rol oynadığı görölmüştür.

Bu tez çalışmasında ise literatürden farklı olarak selöloz türevleri ve farklı yapıdaki akrilat kopolimerleri ve bunların harmanları ile ilk defa metforminin enkapsölasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enkapsöle partiköller karakterize edilmiş ve gerek enkapsölasyon verimi ve enkapsölasyon içeriğı, gerekse de çözünme davranıları incelenmiştir. Ürünlerin sentez parametreleri farklıdırılmış ve ürün yapı özellikleri üzerindeki ortaya konmuştur.

2.2.2. Karvedilöl

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tanımına göre karvedilöl, a1 bloke edici aktiviteye sahip, seçici olmayan bir adrenerjik bloke edici ajandır. Molekül yapısı, (karbazöl-4-iloksi)-3-[[2-(o-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanoldür ve aşğıdaki gibidir:



Şekil 2.11: Karvedilölün moleköl yapı

Karvedilöl, kalp krizi ve yüksek tansiyon rahatsızlıklarının tedavilerinde kullanılan, kalp ve dolaşım sistemini etkileyen bir beta önleyicidir (blocker). Beyaza yakın, moleköl ağırlığı 406.5 olan ve moleköl formölü $C_{24}H_{26}N_2O_4$ olan bir tozdur. Suda çözönlölüğü yok denecek kadar

azdır 10,42 mg/L (25°C'da). Dimetilsülfoksizde çözünürlüğü yüksek, metilen klorür ve metanolde çözünür, etanol ve izopropilde daha az çözünür ve etil eterde ise düşük çözünürlük gösterir. Su, simüle mide (pH 1,1) ve bağırsak (pH 7,5) sıvısında çözünmemektedir. (Sinha (2023)).

Karvedilol, sindirim sistemi tarafından tamamen absorbe edilebilmektedir. İlaç ağız yoluyla alındığında, güçlü ilk geçiş etkisinden (first-pass metabolism) dolayı sistemik yararlanımı %25-35 civarındadır. İlk geçiş etkisi, bir ilacın yutulduğunda, ilacın çoğunun karaciğer tarafından metabolize edilmesi ve sadece az bir kısmının sistemik dolaşım sistemine geçmesi durumuna denir. Bu şekilde ilaçların biyoyararlanımları düşmektedir. Karvedilolün de biyolojik yarı ömrü kısadır. Bu sebeple, karvedilolün terapötik etkisini gün boyunca tutmak için birden fazla doz alınması zorunluluğu doğmaktadır. Karvedilolün biyoyararlanımını artırmak amacıyla yapılan çalışmalarda ilaç, ağızda dağılan tablet, polimer kaplı katı lipid nanopartiküller, katı dispersiyon formlarına getirilmiştir. Nanopartikül sistemlerin dışında lipozom veya niozom gibi veziküler sistemler de biyoyararlanımı artırmak için denenebilecek alternatif yollar arasında sayılmaktadır.

Ticari olarak ilk geliştirilen ve üretilen karvedilol Coreg tablettir. İlacın 3.125, 6.25, 12.5 ve 25 mg dozları bulunur.

Fernandes ve arkadaşları 2018'de yayınladıkları inceleme makalesinde karvedilolün kullanım alanlarını "hipertansiyon tedavisinde kullanılan üçüncü nesil kardiyoselektif olmayan bir bloker ve miyokardiyal enfarktüs ve aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır" şeklinde tanımlamışlardır.

Kardiyovasküler hastalıklar, kalbi etkileyen ve bu organla ilişkili dokularda, kapakçıklarda ve kan damarlarında meydana gelen bir grup patolojik bozukluktur. Mevcut istatistikler, dünya çapındaki ölümlerin % 32'sini oluşturması ile kardiyovasküler hastalıkları önde gelen ölüm sebeplerinden biri tanımlamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar yaklaşık 18 milyon ölüme sebep olmaktadır ve bu sayının 2030 yılına kadar % 30'luk bir artışla 23.3 milyona ulaşması öngörülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar arasında en tehlikeli ve en fazla ölüme sebep olanı akut miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, ateroskleroz, felç ve kalp yetmezliğidir.

Nanoteknoloji, kardiyoloji alanında umut verici sonuçlar vermiştir. Polimerik nanopartiküller, bu partiküllerin boyutu yüksek enkapsülasyon verimi sağladığından ve enkapsüle edilmiş

ajanları terapötik etkilerini azaltabilen biyolojik etkilerden koruduğundan, ayrıca parenteral uygulamaya da imkan verdiğinden tercih edilen bir ilaç taşıyıcı sistem olmuştur. Terapötik ajanın kontrollü salımı, polimerik nanopartikülleri daha çok yönlü sistemler haline getirir.

Polimerik nanopartiküllerin, lipozomlar ve katı lipid nanopartiküllerle karşılaştırıldığında biyolojik sıvılarda da yüksek stabilite sergilemesi dikkat çekicidir. Sentetik biyomalzemeler arasında poli(laktik asit-ko-glikolik asit) veya PLGA, düşük sistemik toksisiteye sahip biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olduğundan nanotıp içerisinde büyük potansiyel göstermiştir, bu da PLGA'yı tıbbi uygulamalar için güvenli bir biyomalzeme haline getirmektedir.

Kalp yetmezliği, kalbin sol tarafında fiziksel veya fonksiyonel anormallikle doldurma veya boşaltma kapasitesine zarar vermesi olarak ortaya çıkar. Son yıllarda kalp yetmezliği sık görülen majör bir hastalık haline gelmiştir. Yapılan araştırmalarda dünyada yaklaşık 26 milyon kalp yetmezliği yaşayan insan olduğunu söylemektedir ve bu hastalıktan meydana gelen ölüm sayısı, bağırsak, meme veya prostat kanserinin yol açtığı ölüm sayısından fazladır.

Karvedilol kalp yetmezliği tedavisinde ölümü önleyen birinci jenerasyon b bloklayıcı ajanlar içerisinde öne çıkmaktadır. Hastalığa etkili olabilmesi için, kısa yarı ömrü sebebiyle yüksek dozlarla sık sık uygulanması gerekmektedir. Bu zorluklar aşmak ve yan etkilerini azaltmak için karvedilol yüklü PLGA nanopartiküller geliştirilmiştir. (Ferreira ve diğ., 2023)

Karvedilol, biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre, sınıf II ilaçlar arasındadır, yani çözünürlüğü düşük ve biyoyararlanımı zayıftır. Bu sebeple, terapötik açıdan etkili olabilmesi için çözünürlüğünü ve biyoyararlanımı artırmak için çalışmalar yapılmaktadır.

Karvedilolün ise uzun yıllardır biyoyararlanımını artırma amaçlı katı dispersiyonu hazırlamanın yanı sıra, elektrospun hazırlama, süperkritik karbondioksit kullanma ve iyonik jelleşme metotları gibi yeni yaklaşımların geliştirildiği anlaşılmıştır.

2.2.2.1. Karvedilolün Farklı Kullanım Alanları Ve Üretim Metotları İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Karvedilolün biyoyararlanımını artırmak için yapılan en yeni çalışmalardan birinde, Hana ve arkadaşları (2020) Soluplus/Poloxamer bazlı kendi kendine nanoemülsifiye olabilen ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Kendi kendine nanoemülsifiye olan ilaç taşıyıcı sistemleri, yağ, sörfektan, kosörfektan ve ilaçların izoterapik karışımıdır ve yavaş karışma altında su ile seyreltilerek hazırlanırlar. 200 nm'nin altında partikül boyutuna sahip nanoemülsiyonlar, sindirim sistemi sıvılarıyla seyrelerek ve disperse olarak çeşitli emülsiyon damlacıkları

oluşturur, bu geniş yüzey alanlı damlacıklar ise sindirim sisteminden ilaçların geçirirliğini artırdığı için ilaç absorpsiyonunu artırmakta, bu sebeple hidrofobik ilaçların sindirim sisteminde çözünebilir nanoemülsiyonlara enkapsülasyonu ilaçların disolüsyon hızını artırmaktadır. Hidroksipropil metilselüloz, polivinilprolidon, polivinilkaprolaktam-polivinil asetat- polietilen glikol graft kopolimeri (Soluplus) gibi hidrofilik polimerler ilacın çökmesini engelleme amacıyla kendi kendine emülsifiye olabilen ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, yağ fazı, sörfektan, kosörfektandan oluşan karışım karıştırılarak transparan, kendi kendine emülsifiye olan solüsyon elde edilmiştir. Önce içerisine karvedilol ve daha sonra çökme engelleyici polimerler ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılarak kendi kendine emülsifiye olan karvedilol taşıyıcı sistem elde edilmiş olur. Sonuç olarak, karvedilolün çözünürlüğünün pH'a bağlı olduğunu, düşük pH'larda çözünürlüğü yüksekken nötral ve yüksek pH'larda çok düşük olduğunu ve bu sebeple sindirim sisteminde çöktüğünü ve biyoyararlanımının düştüğünü gözlemlemişlerdir. Ek olarak, denenen çökme engelleyici polimerler arasında, Soluplus ve Poloxamer'in çökmeyi büyük ölçüde engellediği görülmüştür. Poloxamer 407'nin hidroksil grupları ile Soluplus'ın karbonil gruplarının karvedilolün hidroksil grupları ile hidrojen bağları oluşturarak çökmeyi engellediği düşünülmüştür.

Karvedilolün biyoyararlanımı artırmanın bir başka yolu ise, ilaç-polimer katı dispersiyonudur. Krstic ve arkadaşları (2020), çözücü evaporasyon metodu ile karvedilolü farklı polimerlerle organik çözücülerde çözerek, katı dispersiyonları hazırlamış ve karvedilolün çözünürlüğüne etkisini incelemişlerdir. Katı dispersiyonları yüksek ve düşük molekül ağırlıklı polivinil pirolidon, polivinil pirolidon vinilasetat ve polivinilkaprolaktam-polivinil asetat- polietilen glikol graft kopolimeri (Soluplus) ile 1:1, 1:2 ve 1:4 karvedilol:polimer oranlarında etanol ve aseton kullanılarak hazırlanmıştır. Sonrasında çözücü, döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmıştır. Disolüsyon hızları karşılaştırıldığında yüksekte yavaş doğru; polivinil pirolidon vinilasetatın etanolde, yüksek molekül ağırlıklı polivinil prolidonun etanolde, düşük molekül ağırlıklı polivinil prolidonun etanolde çözündüğünde olduğu görülmüştür. Polivinilcaptoprolaktam-polivinil asetat- polietilen glikol graft kopolimeri ise en yavaş disolüsyon profilini göstermiştir.

Benzer bir katı dispersiyonu çalışması da Xi ve arkadaşları (2020) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, Kollicoat IR ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmış, iyonik olmayan hidroksipropil metil selüloz ve metil selüloz ise sörfektan olarak kullanılmıştır. Katı dispersiyonları, çözücü evaporasyon metodu ile hazırlanmıştır. İlaç, taşıyıcı polimer ve sörfektan etanolde çözünmüş

ve organik çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmıştır. Karvedilol ile Kollicoat IR arasındaki etkileşim serbest enerjiyi düşürerek, termodinamiğe göre daha kararlı bir sistem oluşmasını sağlamaktadır, bu sayede ilaç tekrar topaklanmamakta veya çökmemektedir. Hidroksipropil metil selüloz ve metil selülozun ilavesi ilaç salım profilini hızlandırmıştır. Bu şekilde çift polimer kullanılması hidrofobik ilaç taşıyıcı sistemler için ümit verici olarak bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, Lia ve arkadaşları (2020) tarafından karvedilol yüklü polivinil pirolidon elektrospun nanofiberler film, dilaltı ilaç olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Elektrospining yönteminde etken madde ve polimeri içeren sıvı karışıma yüksek elektrik voltajı verilerek, sıvının hızla buharlaşması ve nanofiber filmlerin oluşması sağlanır. Nanofiber filmlerin yüzey alanının geniş olması ve kristal yapılı ilaç bulundurmaması büyük bir avantaj sağlar. Bu çalışmada karvedilol, PEG ve PVP K90 etanolde çözünmüş ve 10 kV elektrik akımı ile nanofiber filmler elde edilmiştir. Çalışmada PEG 400 plastifiyan ilavesinin, polivinil pirolidonun esnekliğini artırdığı görülmüş ve DSC sonuçları, ilacın amorf formda kaldığını doğrulamıştır. İlacın elde edilen filmle dil altında hızlı çözündüğü tespit edilmiştir.

Yine dil altı ilaç olarak geliştirilen bir başka karvedilol formu ise Chaves ve arkadaşları (2017) tarafından geliştirilen nanokapsüllerdir. Nanokapsüller, poly(e-kaprolakton) ve Eudragit RS 100 kullanılarak hazırlanmıştır. Polimerler yağ fazda çözünmüş, karvedilol ise asetonda çözünmüştür. Sonrasında organik faz, su faza eklenmiş ve aseton döner buharlaştırıcıda düşük basınçta uçurulmuştur. Polimerlerin enkapsülasyon verimleri %87-99 oranında çıkmış ve mukoadhesiv özellik göstermişlerdir. Eudragit RS 100 katyonik bir polimerdir ve pozitif nanokapsüllerin dil altı mukozası ile etkileşiminin daha güçlü olduğu görülmüştür.

Karvedilol gibi suda çözünmeyen ilaç moleküllerini çeşitli taşıyıcılara yüklemenin bir başka yolu da süperkritik karbondioksit metodudur. Özçelik ve Yurtcan (2019), öncelikle gözenekli küresel silika sentezlemiş, sonrasında karvedilol ve silikayı reaktöre yükleyip, süperkritik karbondioksit ortamında 343 K sıcaklık ve 24.1 MPa basınçta karvedilolü silikaya yüklemişlerdir.

Sharma ve arkadaşları (2019) ise, karvedilolün biyoyararlanımını iyileştirmek için iyonik jelleşme metodu ile kitosan nanopartikülleri geliştirmiştir. Kitosanın, sulu asetik asit çözeltisi hazırlanmıştır ve içerisine sörfektan olarak Tween 80 ilave edilmiştir. İlaç etken maddesi karvedilol diklorometanda çözülerek, damla damla kitosan çözeltisine ilave edilmiştir. Son

olarak, sodyum tripolifosfonat çözeltisi damla damla eklenerek, çağraz bağların oluşması sağlanmış ve diklorometan buharlaşana kadar karıştırılmaya devam edilmiştir. Nanopartiküller santrifüj ile toplanmıştır. Nanopartiküllerin, zeta potansiyeli, partikül boyutu ve ilaç tutma özelliklerinin oldukça iyi olduğu görülmüş, ticari ürünle karşılaştırıldığında in vivo test ortamında biyoyararlanımının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Agnihotri ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada Gellan Gum-PVA mikroküreleri emülsiyon çapraz bağlama yöntemiyle elde edilmiştir. Gellan gum-PVA oranı ve çapraz bağlama miktarı, enkapsülasyon verimliliği, salım hızı, miktarı ve mikrokürelerin yapısı göz önüne alınıp değiştirilerek proses optimize edilmiştir. 230-345 mm büyüklüğünde mikroküreler elde edilmiştir. PVA 80°C’de çözülüp, soğuduktan sonra gellan gum (4% w/v) eklenmiş, gece boyunca karıştırılarak homojen bir çözelti olması sağlanmıştır. PVA ve gellan gum miktarının toplamı kadar karvedilol alkolde çözünerek, karışıma eklenmiş. çözelti Span80 içeren parafin içerisine eklenip karıştırılmıştır. Çözücünün içerisine Gluteraldehit ve HCl eklenerek çapraz bağlanan mikroküreler filtrasyonla toplanıp, önce hekzan sonrasında asetonla yıkanıp, kurutulmuştur.

Yadav ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmada Karvedilolün Eudrogit E100 nanopartikülleri, polimerik stabilizer olan Poloxamer 407 kullanılarak nanoçöktürme yöntemi ile elde edilmiştir. Elde edilen partiküller 190-270 nm arası büyüklüktedir. Eudrogit metanolde çözülür sonrasında karvedilol eklenerek çözünmesi sağlanır. Poloxamer 407 içeren distile suya 48ml/dk olacak şekilde organik çözelti eklenir, bu esnada karışım oda sıcaklığında sürekli karıştırılır. Metanol ve suyun bir kısmı düşük basınç altında uzaklaştırılır. Karvedilol nanopartiküllerinin enkapsülasyon verimi % 85-91 arasındadır. İlacın salım çalışmaları pH1,2 tampon çözeltide disolüsyon cihazı kullanılarak yapılmıştır ve nanopartiküllerden ilacın 5 dakika içerisinde salındığı görülmüştür. Kullanılan polimer miktarı değiştirilerek salım profili üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Meng ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada Aljinat kitosan hidrojel tanecikleri pH duyarlı kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılmak amacıyla oluşturulmuştur. Kitosan düşük pH’larda çözünüp, yüksek pH’larda çözünmemektedir. Aljinat ise karboksil gruplarından dolayı düşük pH’larda büzülüyorken, yüksek pH’larda çözünmektedir. Oluşturulan bu kompleks yapıda kitosanın düşük pH’lardaki çözünürlüğü aljinat tarafından azaltılmakta, aljinatın yüksek pH’lardaki çözünürlüğü ise kitosan tarafından azaltılmaktadır. %3 kalsiyum klorür dihidrat ve % 0,02 kitosan %1 lik asetik asit çözeltisinde çözülür. % 2 lik aljinat solüsyonu 0,45mm’lik

şırınga iğnesinden hızlıca karışan jel solüsyonuna damla damla eklenir ve 30 dakika daha yavaş hızda karıştırılır. Parçacıklar deiyonize suyla yıkanarak, kurutulur. Yapılan çalışmada elde edilen taneciklerin henüz ıslakken 3,5-4,5 mm çapında düzgün küreler biçiminde olduğu ancak kurduğunda 1-2 mm çapında düzgün şekilli olmayan küreler halini aldığı gözlemlenmiştir. Enkapsülasyon verimi ise % 87 civarındayken, kürelere ilaç yükleme verimi ise %9 civarındadır.

Jawahar ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmada PLGA nanopartiküllerine karvedilolü hapsederek, biyoyararlanımını artırmak ve kontrollü salımını sağlamak amaçlanmıştır. Nanoçöktürme yöntemi ile karvedilol ve PLGA, 10 ml aseton içerisinde çözülür. Pluronic F-68 içeren 20 ml suyun içerisine 10 ml/ dak olacak şekilde organik faz enjekte edilir. Aseton vakum altında uzaklaştırılır. Geri kalan sulu koloidal karışım santrifüjle ayrılarak, liyofilize edilir. Farklı karvedilol ve PLGA miktarları kullanılarak elde edilen nanopartiküller incelenir. Elde edilen nanoparçacıkların çapı 132-234 nm iken, enkapsülasyon verimi %77 ve nanoparçacıklara ilaç yükleme verimi de %33'tür. İlacın 24 saatte salımı incelendiğinde ise salınan ilaç yüzdesinin %72 olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışmasında, literatürde daha önce kullanılmayan ve farklı laktid/glikolid oranına sahip PLGA tipleri de kullanılarak karvedilolül enkapsülasyonu gerçekleştirilmiştir. İlaç: polimer oranı, çözücü oranı, emülgatörlerin oranı gibi sentez parametreleri farklandırılarak karvedilol enkapsülasyonu ve ürünlerdeki karvedilol içerikleri, çözünme davranışları üzerindeki etkileri ortaya konmuştur.

3. YÖNTEM

3.1. DENEMELERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDE VE CİHAZLAR

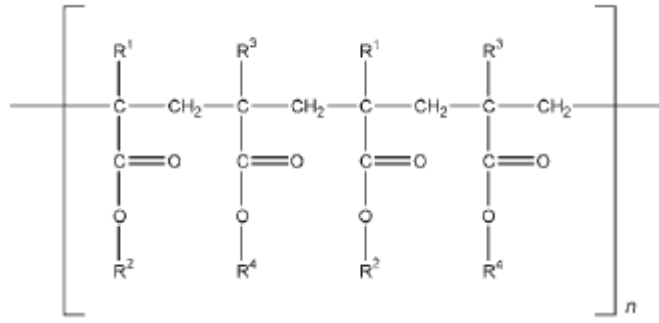
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Denemelere Hidrofilik bir etken madde olan Metformin'le başlanmıştır. Metformin HCl Ria Chemicals firmasından temin edilmiştir. Enkapsülasyonu denemelerinde çeşitli selüloz tipleri, akrilat bazlı polimerler ve harmanları denenmiştir. Denemelerde kullanılan akrilat bazlı polimerler amonyo metakrilat kopolimer Tip B Eudragit RS PO kimyasal adı ile etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri ve poliakrilat %30'luk dispersiyon (nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri) Eudragit NM 30 D'dir. %48-49,5 oranında etoksi içeren 50 ve 100 cps viskoziteli iki farklı Etilselüloz Aqualon N50 ve Aqualon N 100 (Ashland), sodyum karboksimetilselüloz (Ashland) ve Klucel hidroksipropilselüloz GF (Ashland) seçilmiştir. Suda çözünmeyen polimerleri çözmek için yüksek saflıkta etanol (Merck) ve aseton (Merck) kullanılmıştır. Etken madde ve polimerin dispers edilmesi için kullanılan fazda ise denemeler pharma tip likit parafin (Sigma Aldrich) ve yüzey gerilimini düşürmek için emülgatör olarak polisorbitat 80 (Evonik), polietilen glikol tert-oktilfenil eter Triton X405 (Sigma) ve oleik asit (Merck) ile yapılmıştır. Partiküllerin yıkanmasında Hekzan (Zag) ve petrol eteri (J.T. Baker) kullanılmıştır.

Karvedilol Ali Raif İlaç tarafından hediye edilmiştir. Enkapsülasyon için farklı laktikasit glikolikasit oranlarına ve içsel viskozite değerlerine sahip Lactel poli(DL-laktid-ko- glikolid) (Evonik) tipleri kullanılmıştır. Bunlar; 50:50 oranda monomer oranına ve 0.20 ve 0.65 içsel viskoziteye sahip iki tip, 65:35 ve 75:25 monomer oranlarına ve 0.65 içsel viskoziteye sahip diğer iki tip kopolimer kullanılmıştır. Polietilen oksit polipropilen oksit kopolimeri Kolliphor P 188 BASF tarafından hediye edilmiştir. Sorbitan monostereat Span 60 numunesini ise Croda sağlamıştır. Çözücü olarak yüksek saflıkta aseton (Merck) kullanılmıştır. Çözünme testlerinde polietilen glikol 1000 (Merck) kullanılmıştır. Enkapsülasyon verimi için yapılan testlerde ise dimetilsülfoksit (Merck) kullanılmıştır.

3.1.1.1. Etilakrilat Metilmetakrilat Kopolimeri

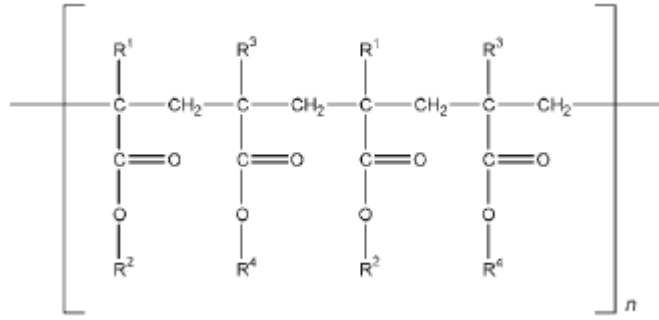
Akrilik asit ve metakrilik asit esterinden sentezlenmiş bir kopolimerdir. % 5 fonksiyonel kuaterner amonyum grubu içermektedir..



Şekil 3.1: Etylakrilat metilmetakrilat kopolimerinin yapısı ($R^1=H, CH_3$ $R^2=CH_3, C_2H_5$ $R^3=CH_3$ $R^4=CH_2CH_2N(CH_3)_3^+Cl^-$)

3.1.1.2. Nötral Etylakrilat Metilmetakrilat Kopolimeri

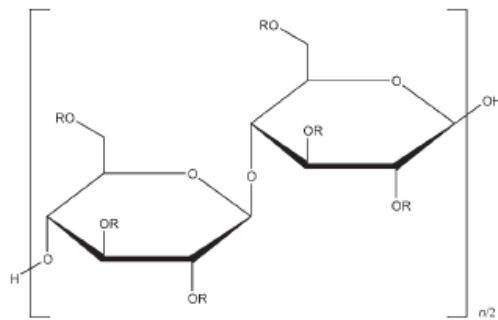
Polimetakrilat asit esterlerinden oluşan bir nötral kopolimerdir. Suda çözünmez ve pH'a bağlı olmayan ilaç salımı sağlar. Süt gibi görünümde, düşük viskoziteli suda dispersiyon haldedir.



Şekil 3.2: Nötral etylakrilat metilmetakrilat kopolimerinin yapısı ($R^1,R^3=CH_3$ $R^2,R^4=CH_3, C_2H_5$).

3.1.1.3. Hidroksipropil Selüloz

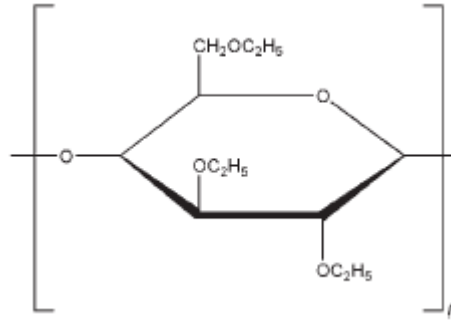
Kimyasal adı 2-hidroksipropil selülozdur. Selülozun bazı hidroksil gruplarının hidroksipropillenmiş eter formudur. İlaç endüstrisinde bağlayıcı, film kaplama ajanı ve uzatılmış salım ajanı olarak kullanılmaktadır. Kullanılan tipi GF'nin molekül ağırlığı 370.000 Da'dur.



Şekil 3.3: Hidroksipropil selülozun yapısı.

3.1.1.4. Etil Selüloz

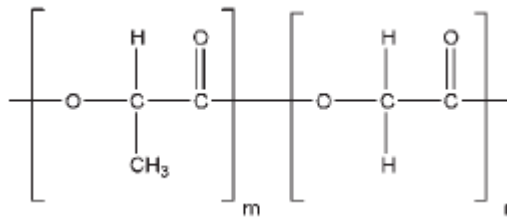
Etil selüloz, selülozun etil eter formudur. İlaç endüstrisinde bağlayıcı, viskozite artırıcı ajan, yüksek molekül ağırlıklı olanları ilaç mikroenkapsülasyonunda kullanılmaktadır. Etil selüloz film kaplı ilaçlarda, ilaç salımı difüzyon ile gerçekleşir.



Şekil 3.4: Etil selülozun yapısı.

3.1.1.5. Polilaktit Glikolikasit

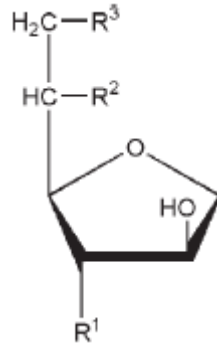
Laktik asit ve glikolik asitten oluşan alifatik polyesterlerdir. Biyoyouyumlu ve biyobozounur olmaları sebebiyle implantlarda, damar yoluyla verilen ilaçlarla sıklıkla kullanılırlar. Polimer kompozisyonu ve kristalliği çözünürlük üzerinde önemli bir rol oynar. Kristalin yapıdaki laktit veya laktik asit homopolimeri sadece güçlü organik çözücülerde çözünürken, glikolit veya glikolik asit homopolimeri amorf yapıdadır ve pek çok organik çözücünde çözünürler. Alifatik polyesterler, su, metanol, etilenglikol, heptan ve hekzan gibi çözücülerde çözünmez veya çok az çözünür.



Şekil 3.5: Polilaktik glikolik asidin yapısı.

3.1.1.6. Sorbitan Monostereat

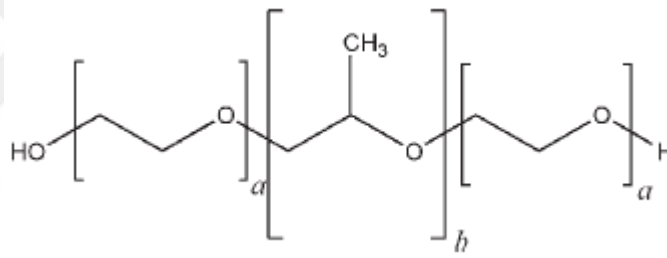
Moleküler formülü C₂₄H₄₆O₆'dır. Emülsifiyan, iyonik olmayan sörfektan, çözünürlük ajanı, dağıtma ve ıslatma ajanı olarak kullanılır.



Şekil 3.6: Sorbitan monostereatun yapısı $R=(C_{17}H_{35})COO$.

3.1.1.7. Polietilen Oksit Polipropilen Oksit Blok Kopolimeri

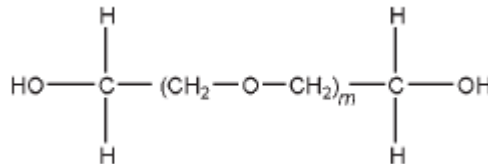
Poloksamer olarak da bilinir. Polietilen oksit (a) ve polipropilen oksitin (b) aba tip blok kopolimeridir. Biyolojik ilaçlarda hücre kültüründe ve damar yolla verilen ilaçlarda dağıtma, emülsifiyan, ısılatma ajanı olarak kullanılır. Polioksietilen bloğu hidrofilik karakterdeyken, polioksipropilen bloğu hidrofobik karakterdedir. Suda ve etanolde serbestçe çözünür. Kayma gerilimini azaltır. Kritik misel konsantrasyonu $37^{\circ}C$ 'de $4,8 \cdot 10^{-4}$ mol/l'dir. Misel büyüklüğü 5-10 nm çapındadır.



Şekil 3.7: Polietilen oksit polipropilen oksit blok kopolimerinin yapısı ($a=75-85$, $b=25-30$).

3.1.1.8. Polietilen Glikol

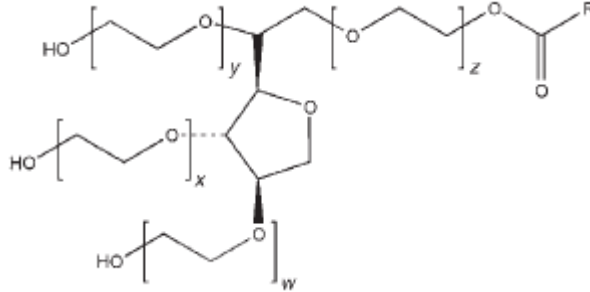
İlaç endüstrisinde sıklıkla kullanılan bir polimerdir. Hidrofilik yapıdadır, suda çözünür ve farklı viskozite değerlerine sahip türleri bulunur. PEG 1000'in molekül ağırlığı 1000 Da'dur. Merhem bazı, fitil bazı, plastikleştirici, çözünürlük artırıcı olarak kullanılır. Düşük molekül ağırlıklıları damar yolu ile verilen ilaçlarda, yüksek molekül ağırlıklıları katı dozaj formlarında, 6000'den yüksek molekül ağırlıklıları ise kaydırıcı olarak kullanılmaktadır.



Şekil 3.8: Polietilen glikolün yapısı ($m=22,3$).

3.1.1.9. Polioksietilen Sorbitan Yağ Asidi Esteri

Kimyasal adı polioksietilen 20 sorbitan monooleat olmakla beraber polisorbat 80 olarak da bilinir. Molekül formülü $C_{64}H_{124}O_{26}$ 'dır ve molekül ağırlığı 1310 Da'dur. İyonik olmayan bir sörfektandır, dispersiyan ve emülsifiyan ajan olarak kullanılır.



Şekil 3.9: Polisorbat 80'in yapısı ($w+x+y+z=20$, R=yağ asidi)).

3.1.1.10. Oleik Asit

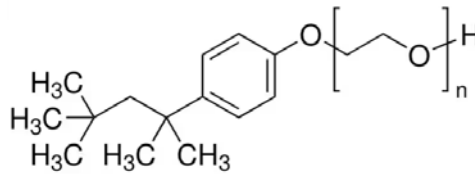
(Z)-9-oktadesenoik asit kimyasal adı, $C_{18}H_{34}O_2$ formülü ile bilinir. Molekül ağırlığı 282,47 Da'dur. En sık emülsifiyan olarak kullanılır. Transdermal ürünlerin deriden geçmesini, düşük çözünürlüklü ilaçların biyoyararlanımını artırmada rol oynar.



Şekil 3.10: Oleik asidin yapısı.

3.1.1.11. Polietilen Glikol Ter-Oktilfenil Eter

Triton X405 olarak da bilinir. İyonik olmayan bir sörfektandır. Kritik misel konsantrasyonu 0,81 mM'dir.



Şekil 3.11: Polietilen glikol ter-oktilfenil eterin yapısı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Yapılan tüm denemelerde ürünlerin tartımı Radwag hassas terazi ile gerçekleştirilmiştir. Metforminle yapılan denemelerde organik faz ile yağ fazın karıştırılmasında mekanik IKA RW 28 W kullanılmıştır. Satrifüj işlemi Selecta Centronic-BL II cihazında gerçekleştirilmiştir. Karvedilol ile yapılan karıştırma işlemlerinde Selecta Multimatic-9S manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.



Şekil 3.12: Manyetik karıştırıcı.

Organik fazın, yağ faza eklenmesinde New Era Pump Systems firmasının şırınga pompası kullanılmıştır.



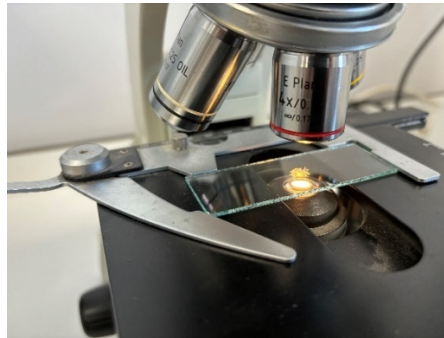
Şekil 3.13: Şırınga pompası.

Enkapsüle partiküller Telstar LyoQuest liyofilizatörde kurutulmuştur.



Şekil 3.14: Liyofilizatör.

Enkapsülasyon verimi hesaplamak için yapılan çalışmada WiseClean ultrasonik banyo kullanılmıştır. Selecta Unitronic OR marka çalkalamalı su banyosu kullanılarak, enkapsüle partiküllerden etkenlerin çözünme profilleri incelenmiştir. Çözünme testleri diyaliz membran (Sigma Aldrich- dialysis tubing cellulose membrane- avg. flat width 33 mm (1.3 inch)) içerisinde gerçekleştirilmiştir. Çözünme testlerinde konsantrasyonların hesabı için Perkin Elmer Lambda 35 UV/Vis spektrometre kullanılmıştır. Enkapsüle partiküllerin karakterizasyonunda Perkin Elmer Spectrum One Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometesi kullanılmıştır. Partikül büyüklüklerinin incelenmesi Aunet N-120 halojen lambalı mikroskop ile yapılmıştır. Partikül boyutu ölçümü Malvern Nano ZS90 ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen partiküllerin yapısı ve morfolojisi Leica EM ACE200 cihazıyla vakum altında altın paladyum kaplanarak, Zeiss EVO 40 taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir.



Şekil 3.15: Mikroskop.

3.2. ENKAPSÜLASYON METOTLARI

3.2.1. Hidrofilik İlaç Metforminin Enkapsülasyonu

Metforminin enkapsülasyonunda nanoçöktürme yöntemi kullanılarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. (Lokhande ve diğ., 2013). Belirlenen miktardaki Metformin, etanol içerisinde mekanik karıştırıcı ile karıştırılırken katılmış ve çözünmesi sağlanmıştır. Belirlenen formülasyona göre enkapsülasyonda kullanılacak polimer solüsyona yavaş yavaş eklenmiş ve 800 rpm hızla karıştırılmaya devam edilmiştir. İkinci bir beherde yağ faz olarak likit parafin içerisinde emülgatör katılarak 800 rpm’de karıştırılmıştır. Her iki çözelti de homojen hale geldikten sonra metformin ve polimeri içeren çözelti damla damla likit parafin ve polisorbata içeren yağ faz içerisine katılmıştır.



Şekil 3.16: Polimer ve ilaç çözeltisinin yağ faza şırınga pompası ile eklenmesi.

Elde edilen dispersiyon 1000 rpm’de 3 saat süreyle karıştırılarak içerisindeki etanolün buharlaşması beklenmiştir. Daha sonra elde edilen partiküller filtre kağıdında toplanarak, liyofilizatörde kurutulmuştur.



Şekil 3.17: Liyofilizatörde kurutulan partiküller.

Kullanılan polimerin molekül ağırlığına etkisini araştırmak amacı ile iki farklı tip etil selüloz enkapsülasyonda kullanılmıştır. Bunlardan biri 160.000 Da molekül ağırlığına sahip iken, diğeri 215.000 Da molekül ağırlığındadır. Hem ilaç:polimer oranı 1:1, hem de 1:2 oranında denemeler yapılmıştır. Yapılan denemelerin içerikleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Farklı molekül ağırlıklı etil selüloz ile farklı ilaç:polimer oranında gerçekleştirilen denemeler.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Etil selüloz Mw (Da)</i>	<i>Etanol (ml)</i>	<i>Parafin (g)</i>	<i>Polisorbat (g)</i>
Deneme Met1	1,0	1,0	160.000	25	48,75	1,25
Deneme Met2	1,0	2,0	160.000	25	48,75	1,25
Deneme Met3	1,0	1,0	215.000	25	48,75	1,25
Deneme Met4	1,0	2,0	215.000	25	48,75	1,25

Polisorbata alternatif olarak oleik asit ve Triton X 405 ile de denemeler yapılmıştır. Denemelerin içerikleri Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2: Etil selüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak gerçekleştirilen denemeler.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Emülgatör</i>	<i>Etanol (ml)</i>	<i>Parafin (g)</i>	<i>Polisorbat (g)</i>
Deneme Met2	1,0	2,0	Polisorbat	25	48,75	1,25
Deneme Met5	1,0	2,0	Oleik asit	25	48,75	1,25
Deneme Met6	1,0	2,0	Triton X405	25	48,75	1,25

Literatürde yer alan etil selüloz haricinde, hidroksipropil selüloz ilavesi ile de enkapsülasyon denemeleri yapılmıştır. Hidroksipropil selülozun etanoldeki yüksek viskozitesi en kapsülasyon verimini kısıtladığı için, etil selüloz ile harmanları enkapsülasyonda kullanılmış ve polimer tipi ve oranlarının etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

Tablo 3.3: 1:1 İlaç:Polimer oranı ile farklı oranlarda Etilselüloz/Hidroksipropilselüloz ile yapılan denemeler.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Hidroksipropil selüloz (g)</i>	<i>Etanol (ml)</i>	<i>Parafin (g)</i>	<i>Polisorbat (g)</i>
Deneme Met7	1,0	-	1,0	25	48,75	1,25
Deneme Met8	1,0	0,25	0,75	25	48,75	1,25
Deneme Met9	1,0	0,50	0,50	25	48,75	1,25
Deneme Met10	1,0	0,75	0,25	25	48,75	1,25

**Şekil 3.18:** Hidroksipropilselüloz ile enkapsüle edilmiş Metformin (Deneme Met 7).

İlaç/polimer oranının enkapsülasyon verimi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla 1:2 ilaç:polimer oranında ve yine farklı etilselüloz/hidroksiproilselüloz oranlarında denemeler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enkapsüle partiküllerin içeriği aşağıdaki Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.4: 1:2 İlaç:Polimer oranında ve farklı oranlarda etilselüloz/hidroksipropilselüloz ile gerçekleştirilen denemeler.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Hidroksiproil selüloz (g)</i>	<i>Etanol (ml)</i>	<i>Parafin (g)</i>	<i>Polisorbat (g)</i>
Deneme Met2	1,0	2,0	-	25	48,75	1,25
Deneme Met11	1,0	1,5	0,5	25	48,75	1,25

Deneme Met12	1,0	1,75	0,25	25	48,75	1,25
--------------	-----	------	------	----	-------	------

Enkapsülasyon işleminde selüloz türevlerinden farklı olarak Eudragit RS PO polimeri de kullanılmış ve polimer ve etkeni çözmek için uygun çözücü türünü ve miktarının etkisini gözlemek amacıyla da denemeler gerçekleştirilmiş ve Tablo 3.5’ de verilmiştir.

Tablo 3.5: Uygun çözücü tipi ve miktarı için yapılan denemeler.

	<i>Metformin</i> (mg)	<i>Eudragit</i> <i>RS PO</i> (mg)	<i>Metanol</i> (g)	<i>Etanol</i> (g)	<i>İzopropil</i> <i>alkol</i> (g)	<i>Aseton</i> (g)
Deneme Met13	50	150	-	-	5	-
Deneme Met14	50	150	-	-	3	2
Deneme Met15	50	150	-	5	-	-
Deneme Met16	50	150	-	3	-	2
Deneme Met17	50	150	-	2.5	-	2.5
Deneme Met18	50	150	-	-	-	5
Deneme Met19	50	150	5	-	-	-
Deneme Met20	50	150	4	-	-	1
Deneme Met21	50	150	3	-	-	2
Deneme Met22	50	150	2	-	-	3
Deneme Met23	50	150	1	-	-	4

Yukarıdaki tarif edilen metot ile, farklı ilaç polimer oranları, karıştırma hızları denenerek, partikül boyutları, enkapsülasyon verimleri ve ilaç salım profilleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Hem etken madde olan metforminin hem de polimerin çözünmesi dikkate alınarak, metanol-aseton çözücü karışımında en etkili çözünme sağlandığı görülmüştür.

Deneme 21’de yani metanol: aseton 3:2 oranındaki karışımında ise kısa sürede etkili bir çözünme gözlemlenmiş hem polimer hem de metformin tamamen çözünerek şeffaf renkli bir karışım elde edilmiştir.



Şekil 3.19: Metanol:Aseton (3:2) karışımı ile yapılan deneme.

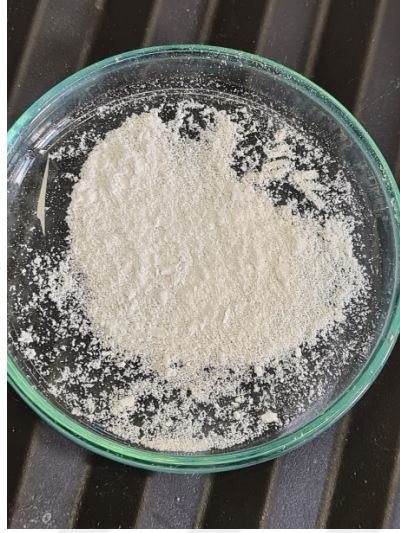
Eudragit RS PO polimeri kullanılarak gerçekleştirilen denemelerde, ilaç polimer oranının enkapsülasyon verimine ve ilaç salım hızına etkisini gözlemek amacıyla 3:2 metanol:aseton oranında kullanılarak, farklı ilaç polimer oranlarında denemeler de yapılmış ve Tablo 3.6 da verilmiştir.

Tablo 3.6: Eudragit RS PO kullanılarak farklı ilaç: polimer oranlarıyla yapılan denemelerin içerikleri.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO (mg)	Metanol (g)	Aseton (g)	Polisorbat (g)	Parafin (g)
Deneme Met24	50	250	3	2	0,125	49,875
Deneme Met25	50	500	3	2	0,125	49,875
Deneme Met26	50	750	3	2	0,125	49,875
Deneme Met27	100	250	3	2	0,125	49,875

Tablo 3.7: Eudragit RS PO kullanılarak farklı karıştırma hızı ile yapılan denemeler.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO (mg)	Metanol (g)	Aseton (g)	Polisorbat (g)	Parafin (g)	
Deneme Met24	50	250	3	2	0,125	49,875	1000 rpm
Deneme Met25	50	500	3	2	0,125	49,875	1000 rpm
Deneme Met28	50	250	3	2	0,125	49,875	1200 rpm
Deneme Met29	50	500	3	2	0,125	49,875	1200 rpm



Şekil 3.20: Eudragit RS PO ile enkapsüle edilmiş Metformin (Deneme Met28).

Eudragit RS PO'dan farklı polimerlerle de 0,125 g emülgatör, 49,875 g parafin, 3 g metanol, 2 g aseton kullanılarak aynı koşullarda enkapsülasyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. Denemelerin içerikleri aşağıda Tablo 3.8'de verilmiştir.

Tablo 3.8: Farklı polimer tipleri ile yapılan denemeler.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Etiletakrilat metilmetakrilat kopolimer (Eudragit RS PO) (mg)</i>	<i>Etil selüloz N50 (mg)</i>	<i>Etil selüloz N100 (mg)</i>	<i>Hidroksipropil selüloz (mg)</i>	<i>Nötral Etiletakrilat metilmetakrilat kopolimer (Eudragit NM30D) (mg)</i>
Deneme Met24	50	250	-	-	-	-
Deneme Met30	50	-	250	-	-	-
Deneme Met31	50	-	-	250	-	-
Deneme Met32	50	-	-	-	250	-
Deneme Met33	50	-	-	-	-	250

Etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) ile yapılan denemelere ek olarak, etil selüloz, hidroksipropil selüloz, nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri (Eudragit NM 30D) polimerlerinin karışımları ile aşağıdaki denemeler de gerçekleştirilmiştir. Tüm denemelerde çözücü faz olarak 3 g metanol ve 2 g aseton, yağ fazda da 0.125 g polisorbit ve 49.875 g likit parafin kullanılmıştır.

Tablo 3.9: Farklı polimer harmanlarıyla yapılan denemelerin içerikleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Etiletakrilat metilmetakrilat kopolimer (Eudragit RS PO) (mg)</i>	<i>Etil selüloz N50 (mg)</i>	<i>Etil selüloz N100 (mg)</i>	<i>Hidroksipropil selüloz (mg)</i>	<i>Nötral Etilakrilat metilmetakrilat kopolimer (Eudragit NM 30D) (mg)</i>
Deneme Met34	50	125	125	-	-	-
Deneme Met35	50	125	-	125	-	-
Deneme Met36	50	125	-	-	125	-
Deneme Met37	50	125	-	-	-	125
Deneme Met38	50	-	125	-	125	-
Deneme Met39	50	-	125	-	-	125
Deneme Met40	50	-	-	125	-	125
Deneme Met41	50	-	-	-	125	125
Deneme Met42	50	250	250	-	-	-
Deneme Met43	50	250	-	-	250	-

Deneme Met44	50	100	100	-	50	-
-----------------	----	-----	-----	---	----	---

Polimer harmanlarda polimerlerin ilave edilme sırasının elde edilen ürüne etkisini araştırmak amacıyla, iki polimer aynı anda ve sırayla ilave edilmiştir. Emülgatör miktarı 0,125 g ve parafin miktarı 49,875 g olarak sabit tutulmuş, denemeler aynı koşullarda gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.10: Polimer ilave sırasının araştırıldığı denemelerin içerikleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Etil selüloz N50 (mg)</i>	<i>İlave sırası</i>
Deneme Met45	50	100	100	1. Eudragit RS PO
Deneme Met46	50	100	100	1.Etil selüloz
Deneme Met47	50	100	100	Birlikte

Organik faz, yağ faza ilave edildiğinde enkapsüle partiküllerin oluşumu gözlemlenmektedir. Buna bağlı olarak, bu aşamada yüksek hızlı homojenizatör kullanımının partikül boyutuna ve dolaylı olarak çözünme hızına etkisi olacağından, organik faz yağ faza eklendikten sonra 1 dk süre ile homojenizatörle karıştırılmıştır. Sonrasında ise, önceki deneylerde olduğu gibi organik fazın uçması için aynı sürede karıştırılmıştır. Önceki denemelerde olduğu gibi emülgatör miktarı 0,125 g ve parafin miktarı 49,875 g olarak sabit tutulmuş, denemeler aynı koşullarda gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.11: Homojenizatör kullanılan denemelerin içerikleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Etil selüloz N50 (mg)</i>
Deneme Met48	50	125	125
Deneme Met49	50	250	250

Deneme Met50	50	500	-
-----------------	----	-----	---

Metformin enkapsülasyonunda kullanılan emülgatörün etkisini gözlemek amacıyla farklı yapıdaki emülgatörler kullanılarak da denemeler gerçekleştirilmiş ve aşağıda Tablo 3.12’de verilmiştir.

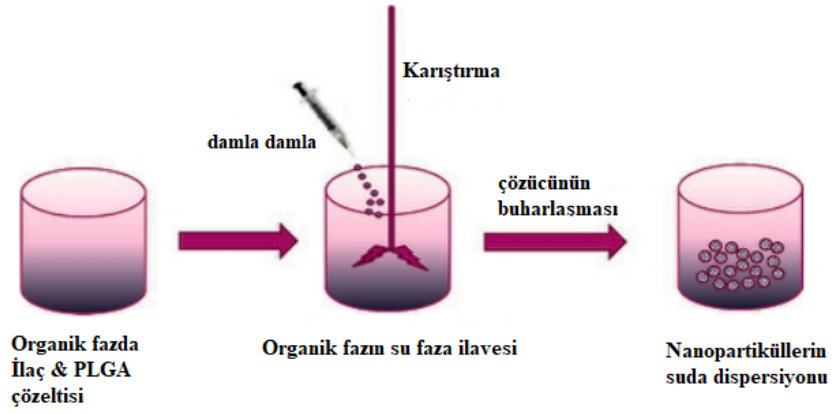
Tablo 3.12: Eudragit RS PO kullanılarak farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerin içerikleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Emülgatör</i>
Deneme Met24	50	250	Polisorbat 80
Deneme Met51	50	250	Triton X 405
Deneme Met52	50	250	Oleik asit

*: Denemelerde 0,125 g emülgatör ve 49,875 g parafin kullanılmıştır.

3.2.2. Hidrofobik İlaç Karvedilolün Enkapsülasyonu

Karvedilolün enkapsülasyonunda nanoçöktürme yöntemi kullanılmış, ve öncelikle aseton içerisinde emülsifiyan sorbitan monostereat Span 60 çözülmüştür. İçerisine önce etken madde karvedilol, sonra PLGA ilave edilmiştir. İyonik olmayan polietilen oksit polipropilen oksit blok kopolimeri Kolliphor P 188 diğer bir beherde su içerisinde çözülmüştür. Manyetik karıştırıcı ile 200 rpm hızda karıştırılan sulu çözeltiye, polimer, ilaç ve Span60 içeren aseton çözeltisi, şırınga pompası ile 1 ml/dak hızda ilave edilmiştir.



Şekil 3.21: Nanoçöktürme yöntemi ile enkapsülasyon (Kırımlioğlu ve diğ., 2023).

Asetonun uçması için manyetik karıştırıcıda 3 saat karıştırılmıştır. Elde edilen partiküller santrifüjlenerek toplanmış ve saflaştırmak için iki defa su ile yıkanarak tekrar santrifüj edilmiştir. Son olarak da, liyofilizatörde kurutulmuştur.



Şekil 3.22: Enkapsüle edilmiş karvedilolün santrifüjle toplanması.

Çalışmalara 75:25 PLA:PGA oranı içeren PLGA ile başlanmıştır. Organik ve su faz oranının etkisini görmek için 1/10 ilaç/polimer oranında, aşağıdaki denemeler yapılmıştır.

Tablo 3.13: Farklı aseton/su oranlarıyla yapılan denemeler.

	Karvedilol (mg)	PLGA (mg)	Aseton(ml)	Su(ml)	Sorbitan (mg)	Kolliphor (mg)
Deneme Kar1	4,5	45	3	6	15	5
Deneme Kar2	4,5	45	3	9	15	5
Deneme Kar3	4,5	45	3	12	15	5

Enkapsülasyon verimleri göz önünde bulundurularak, sonraki denemelere 1:3 aseton:su oranıyla devam etme kararı alınmıştır. PLGA polimeri, hidrofobik özellikte laktit ve hidrofilik özellikte glikolik asit bloklardan oluşmaktadır. Farklı oranlarda laktit ve glikolik asit içeren PLGA türleri kullanılarak, polimer karakterinin enkapsülasyon ve çözünme hızına etkileri araştırılmıştır. Kullanılan polimerlerin laktit ve glikolik asit oranları sırasıyla; 75:25, 65:35, 50:50'dir ve hepsinin viskozitesi 0,55-0,75 aralığındadır. Aynı zamanda ilaç ve polimer oranları değiştirilerek (1/5, 1/10 ve 1/15 olacak şekilde), polimer miktarının etkisi araştırılmıştır. Yapılan denemelerde kullanılan miktarlar aşağıdaki Tablo 3.14'te verilmiştir.

Tablo 3.14: Farklı ilaç/polimer oranlarıyla yapılan denemeler.

	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 75:25 (mg)</i>	<i>PLGA 65:35 (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 (mg)</i>	<i>Sorbitan (mg)</i>	<i>Kolliphor (mg)</i>
Deneme Kar4	4,5	22,5	-		15	5
Deneme Kar2	4,5	45,0	-	-	15	5
Deneme Kar5	4,5	67,5	-	-	15	5
Deneme Kar6	4,5	-	22,5	-	15	5
Deneme Kar7	4,5	-	45,0	-	15	5
Deneme Kar8	4,5	-	67,5	-	15	5
Deneme Kar9	4,5	-	-	22,5	15	5
Deneme Kar10	4,5	-	-	45,0	15	5
Deneme Kar11	4,5	-	-	67,5	15	5

PLGA'nın molekül ağırlığının enkapsülasyon ve çözünme hızına etkisini görmek için aynı oranda laktit ve glikolik asit oranına sahip (50:50), ancak farklı viskozitelerde polimer ile eşit şartlarda enkapsülasyon denemesi yapılmıştır. Aynı zamanda denemelerde ilaç/polimer oranı da değiştirilerek (1/5 ve 1/10 olacak şekilde) polimer molekül ağırlığı yanısıra polimer miktarının etkisi de karşılaştırılmıştır. Denemeler Tablo 3.15 de özetlenmiştir.

Tablo 3.15: Farklı moleköl ağırlıklı PLGA ile yapılan denemeler.

	<i>Karvedilol</i> (mg)	<i>PLGA</i> <i>50:50</i> <i>0,25-0,55</i> (mg)	<i>PLGA</i> <i>50:50</i> <i>0,55-0,75</i> (mg)	<i>Sorbitan</i> (mg)	<i>Kolliphor</i> (mg)
Deneme Kar9	4,5	-	22,5	15	5
Deneme Kar10	4,5	-	45,0	15	5
Deneme Kar12	4,5	22,5	-	15	5
Deneme Kar13	4,5	45,0	-	15	5

Bunun yanı sıra, emülgatör olarak kullanılan sorbitan monostereatın enkapsülasyon verimine olan etkisini araştırmak için 1/10 ilaç/polimer oranında, farklı miktarlarda sorbitan monostereat ile denemeler yapılmış ve Tablo 3.16’da verilmiştir.

Tablo 3.16: Farklı sorbitan miktarlarıyla yapılan denemeler.

	<i>Karvedilol</i> (mg)	<i>PLGA</i> <i>75:25</i> (mg)	<i>PLGA</i> <i>65:35</i> (mg)	<i>PLGA</i> <i>50:50</i> <i>Yüksek Mw</i> (mg)	<i>PLGA</i> <i>50:50</i> <i>Düşük Mw</i> (mg))	<i>Sorbitan</i> (mg)
Deneme Kar14	4,5	45,0	-			5
Deneme Kar15	4,5	45,0	-	-	-	10
Deneme Kar2	4,5	45,0	-	-	-	15
Deneme Kar16	4,5	-	45,0	-	-	5
Deneme Kar17	4,5	-	45,0	-	-	10
Deneme Kar7	4,5	-	45,0	-	-	15
Deneme Kar18	4,5	-	-	45,0	-	5
Deneme Kar19	4,5	-	-	45,0	-	10
Deneme Kar10	4,5	-	-	45,0	-	15
Deneme Kar20	4,5	-	-	-	45,0	5
Deneme Kar21	4,5	-	-	-	45,0	10
Deneme Kar13	4,5	-	-	-	45,0	15

Su fazında kullanılan Kolliphor'un miktarının etkisini incelemek amacıyla da, 1/10 ilaç/polimer oranında, PLGA(75:25) ile farklı miktarda Kolliphor kullanılarak denemeler yapılmış ve Tablo 3.17 'de verilmiştir.

Tablo 3.17: Farklı Emülgatör miktarıyla yapılan denemeler.

	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 75:25 (mg)</i>	<i>Sorbitan (mg)</i>	<i>Kolliphor (mg)</i>
Deneme Kar2	4,5	45	15	5
Deneme Kar22	4,5	45	15	10
Deneme Kar23	4,5	45	15	15

3.3. ÜRÜNLERİN KARAKTERİZASYONU

3.3.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

Elde edilen enkapsüle edilmiş etken maddelerin yapısal karakterizasyonu için Fourier Transform Infrared Spektroskopisi analizi ATR tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

3.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

Karvedilolün çözünürlüğünün artması, PLGA ile enkapsüle edildiğinde kristal yapısının amorf hale gelmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple elde edilen enkapsüle partiküllerin yapısının kristal veya amorf yapıda olduğu DSC ile kontrol edilmiştir.

3.3.3. Partikül Boyutu Ölçümü

Enkapsülasyon sonucu elde edilen partiküllerin boyutu, Malvern Nano ZS90 cihazında ölçülmüştür. Metforminin enkapsülasyonu ile elde edilen partiküller, metanol: aseton hacimce 3:2 karışımında çözülerek ölçülmüştür. Karvedilolün enkapsülasyonu ile elde edilen partiküller ise, suda dağıtılarak ölçülmüştür.

3.3.4. Partikül Şekillerinin İncelenmesi

Enkapsüle edilmiş metformin ve karvedilol partikülleri mikroskop ile incellenmiştir. Partikül boyutunun ve şeklinin çözünme hızı üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

3.3.5. Enkapsülasyon Verimi Tayini

Enkapsülasyon verimi, partikül içerisinde başarıyla hapsedilen ilacın yüzdesidir. Hidrofilik yapıdaki metformin ve hidrofobik yapıdaki karvedilolün enkapsülasyonu farklı polimerlerle yapılmıştır. Bu sebeple de enkapsülasyon verimi hesapları farklı metotlarla gerçekleştirilmiştir.

3.3.5.1. Metforminin Enkapsülasyon Verimi Tayini

Enkapsülasyon verimini hesaplamak için öncelikle metforminin konsantrasyon-absorbans grafiği çizilmiştir. Enkapsüle edilmiş partikülleri çözmek için 6.8 g monobazik potasyum fosfat ve 0.896 g sodyum hidroksit 1 lt suda çözünerek pH 6,8 fosfat tampon çözeltisi hazırlanmıştır. Aşağıdaki tabloda belirtilen miktarlardaki metformin pH 6.8 tampon çözeltisinde çözülerek 233 nm'deki absorbansları okunmuş ve standart konsantrasyon kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Metformin HCl'in Avrupa Farmakopesi'ndeki disolüsyon metoduna göre ölçümler 233 nm dalga boyunda yapılmıştır.

Enkapsülasyon verimi hesaplamak için 20 mg enkapsüle partikül bir balon joje içerisinde alınmış, üzerine 1 ml diklorometan eklenmiştir. Balon jojeler ultrasonik banyoya alınmış, iyice çözünmesi sağlanmıştır. Üzerine 100 ml pH 6,8 tampon çözeltisi eklenerek manyetik karıştırıcıda 2 saat süreyle karıştırılarak diklorometanın uçması sağlanmıştır. Alınan örnek 15 dk santrifüjlenerek içerisindeki polimerin çökmesi sağlanmıştır. Sıvı fazdan alınan örneklerin UV/VIS spektrofotometresinde 233 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür. Okunan absorbans değerlerinden konsantrasyon hesaplanmıştır. Buradan gerek g ürün içerisindeki ilaç miktarı gerekse de % enkapsülasyon değeri bulunmuştur.

3.3.5.2. Karvedilolün Enkapsülasyon Verimi Tayini

Enkapsülasyon verimi tayini için öncelikle konsantrasyon-absorbans kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Belirli miktarda karvedilol balon jojeye konmuş, üzerine 1 ml dimetiksülfoksit eklenerek ultrasonik banyoda bekletilmiş ve üzerine pH 6,8 fosfat tampon çözeltisi ile 50 ml'ye tamamlanmış, 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Çözeltilerin absorbansları UV/VIS spektrofotometresi ile 242 nm dalga boyunda ölçülmüş ve standart konsantrasyon-absorbans grafiği çizilmiştir. Sentezlenen ürünlerin enkapsülasyon veriminin tayini için de yine, 5 mg enkapsüle partikül tartılmış ve benzer şekilde çözeltisi hazırlanmıştır. Askıda kalan polimer partikülleri Sartorius'un süzme aparatı ve filtre kağıdı kullanılarak aşağıda görselleri verildiği üzere süzölmüştür. Süzülen çözeltinin absorbansı UV/VIS spektrofotometresinde ölçülmüştür. Bulunan absorbans değerlerinden konsantrasyon hesaplanmıştır. Buradan gerek g ürün içerisindeki ilaç miktarı gerekse de % enkapsülasyon değeri bulunmuştur.



Şekil 3.23: Süzme işleminde kullanılan aparat.



Şekil 3.24: Süzme işleminin öncesi ve sonrası örnek görüntüleri.

3.3.6. Taramalı Elektron Mikroskopu ile Partiküllerin İncelenmesi

Metforminin enkapsülasyonunda enkapsülasyon işlemi ile çözünürlüğünü düşürmek hedeflenmiştir. Karvedilolde ise karvedilolün çözünürlüğünü artırmak amaçlanmıştır. Metformin ve karvedilolden hedeflenen sonucu veren iki örneğin taramalı elektron mikroskopu ile partikülleri, yapısı ve morfolojisi incelenmiştir.

3.4. ÜRÜNLERİN ÇÖZÜNME TESTLERİ

3.4.1. Metforminin Çözünme Testleri

Çözünme hızı testleri diyaliz membran içerisinde çalkalamalı su banyosunda 37°C’de gerçekleştirilmiştir. 15 mg enkapsüle partikül diyaliz membran içerisine konulmuş, 7 ml pH 6,8 tamponu ilave edilerek ağzı kapatılmıştır. Çözünme ortamı olan tüpe ise 40 ml pH 6,8 tamponu konularak, diyaliz membran içerisine konup kapatılmış ve çalkalamalı su banyosuna konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında 1 ml örnek alınarak, yerine 1 ml taze pH 6,8 tamponu ilave edilmiştir. Seyreltilen örneklerin absorbansı UV/VIS spektrofotometresinde ölçülmüş, standart konsantrasyon-absorbans grafiği kullanılarak konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır. Buradan yola çıkılarak da gerek çözülen ilaç/g örnek değerleri gerekse de % çözünme değerleri bulunmuştur.

3.4.2. Karvedilolün Çözünme Testleri

Çözünürlüğü çok düşük olan etken maddelerin çözünürlüğünü artırmada rol oynayan polimerlerden biri de polietilen glikoldür (PEG). Düşük çözünürlüklü etken maddelerin çözünme testlerinde düşük molekül ağırlıklı polietilen glikol kullanımı oldukça yaygındır. (Khanh ve diğerleri, 2023) Bu sebeple, çözünme testleri yapılırken pH 6,8 tamponu içerisine % 20 (mg/ml) polietilen glikol 1000 katılmıştır. 10 mg enkapsüle partikül diyaliz membran içerisine konulmuş, 7 ml pH 6,8 tamponu ilave edilerek ağzı kapatılmıştır. Çözünme ortamı olan tüpe ise 40 ml pH 6,8 tamponu konularak, diyaliz membran içerisine konup kapatılmış ve çalkalamalı su banyosuna konulmuştur. Çözünme testlerinde kullanılan diyaliz membran Şekil 3.25’te gösterilmiştir. Belirli zaman aralıklarında, 2 ml örnek alınarak, yerine 2 ml taze pH 6,8 tamponu ilave edilmiştir. Örneklerin absorbansı UV/VIS spektrofotometresinde ölçülmüş, standart konsantrasyon-absorbans grafiği kullanılarak konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır. Buradan yola çıkılarak da gerek çözülen ilaç/g örnek değerleri gerekse de % çözünme değerleri bulunmuştur.



Şekil 3.25: Diyaliz membran ile gerçekleştirilen çözünme testi.

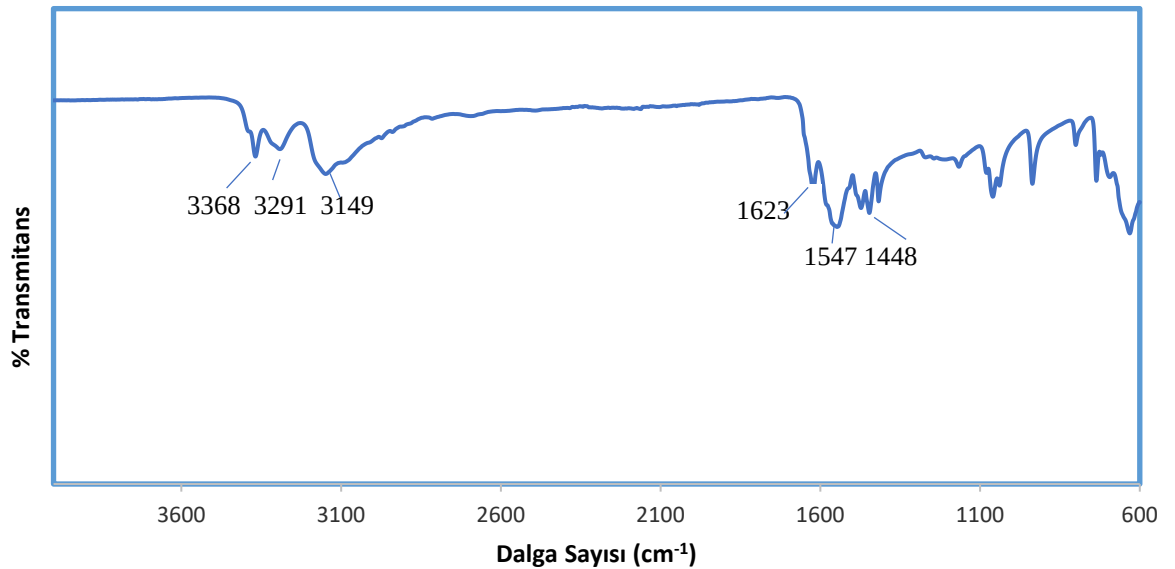
4. BULGULAR

Elde edilen tüm polimer ile enkapsüle edilmiş etken maddeden oluşan partiküllerin Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi ile spektrumları incelenmiş ve etken madde ve polimerlerin karakteristik absorpsiyon tepeleri aranmıştır. Bunun yanısıra, elde edilen enkapsüle partiküllerin ihtiva ettiği etken madde miktarı, diğer bir deyişle enkapsülasyon işleminin verimi hesaplanmıştır. Partiküllerin yapısı mikroskop ile incelenmiş, partikül boyutu zetasizer ile ölçülmüştür. Enkapsülasyon verimi hesaplanmış, ürünlerin çözünme testleri yapılmıştır.

4.1. METFORMİNİN KARAKTERİZASYONU

4.1.1. FTIR Analizleri

Elde edilen partiküllerin karakterizasyonu için Perkin Elmer marka Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi kullanılmıştır. Elde edilen enkapsüle partiküllerin FT-IR spektrumları, metformin ve enkapsülasyonda kullanılan polimerlerin FT-IR spektrumları ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.1’de metformin HCl’in spektrumu verilmiştir.

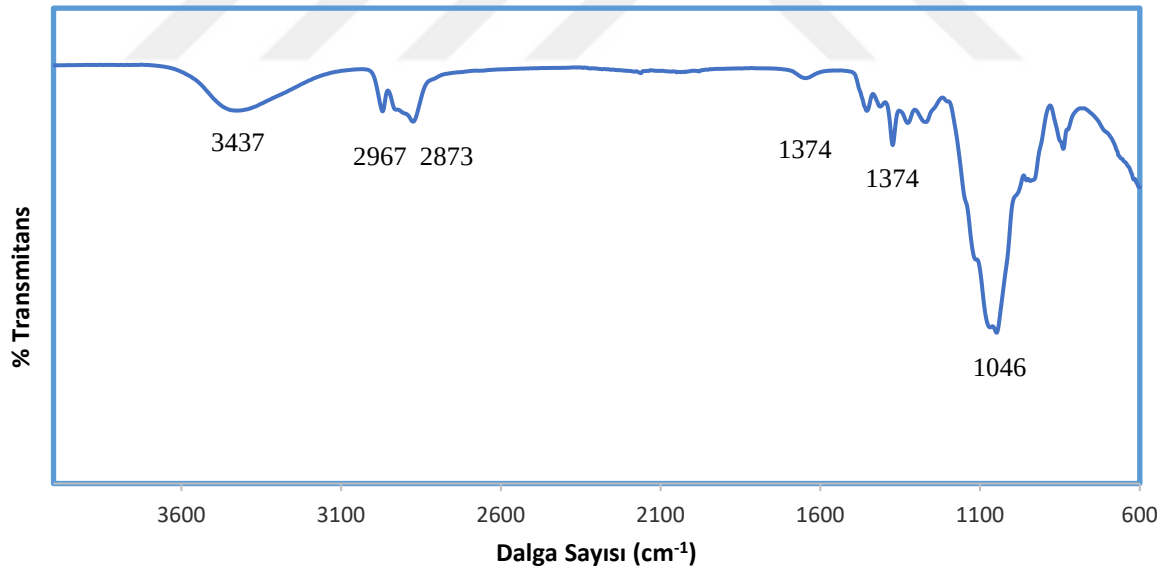


Şekil 4.1: Metformin HCl’ün FTIR spektrumu.

Şekil 4.2’de ve Şekil 4.3’de enkapsülasyonda kullanılan etil selüloz ve hidroksipropil selülozun FT-IR spektrumları verilmiştir.

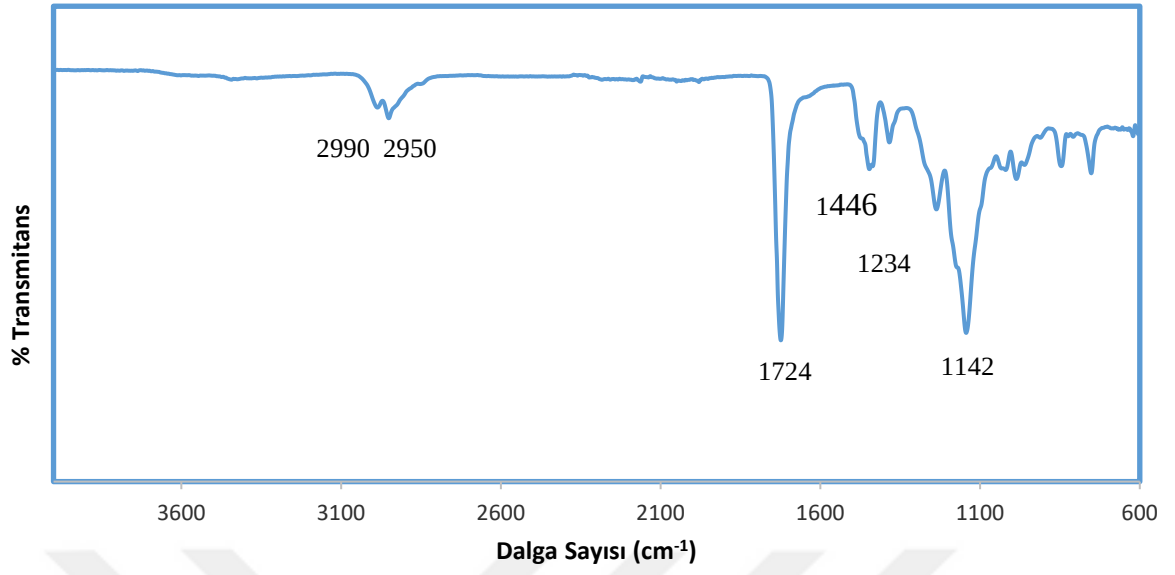


Şekil 4.2: Etil selülozun FTIR spektrumu.



Şekil 4.3: Hidroksipropil selülozun FTIR spektrumu.

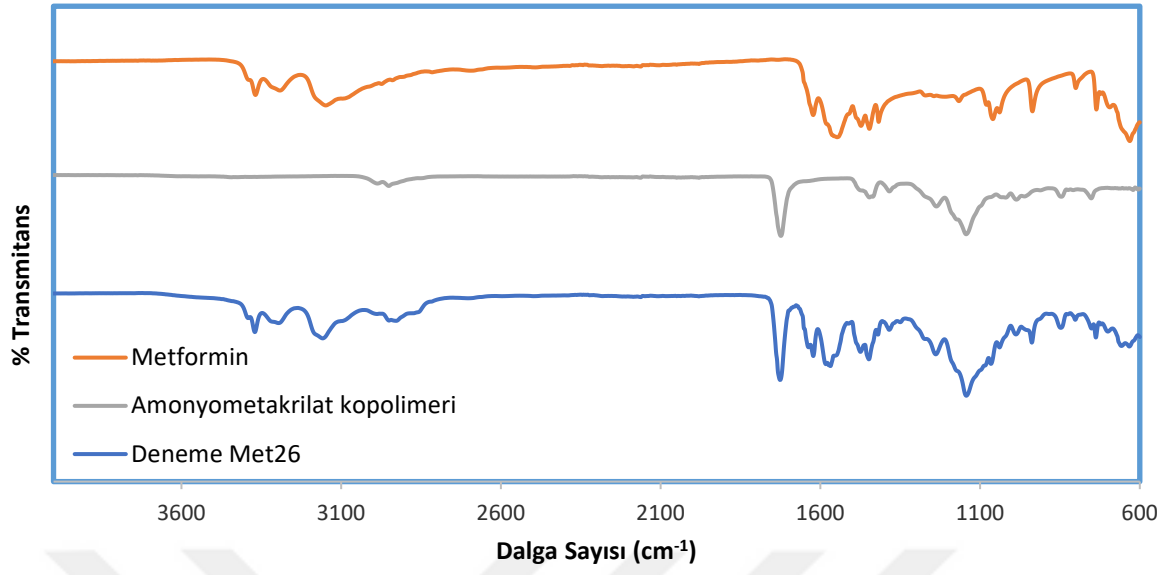
Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’de ise amonyo metakrilat(Eudragit RS PO) ve nötral etilakrilat kopolimerlerinin (Eudragit NM 30 D) FT-IR spektrumları verilmiştir.



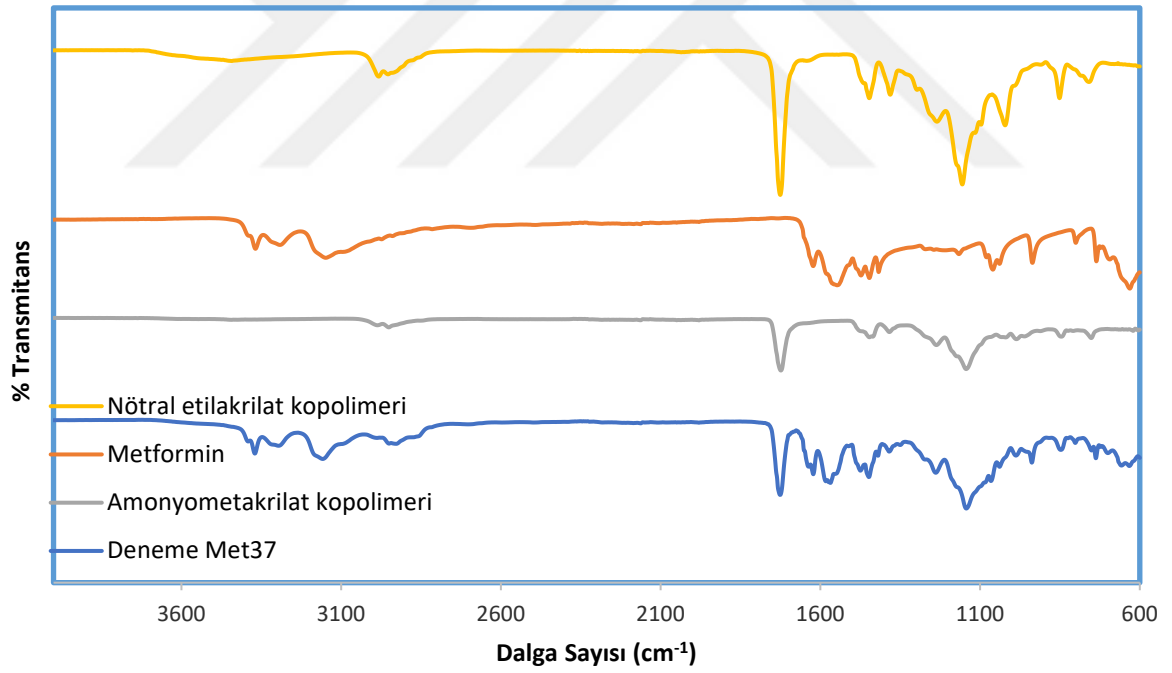
Şekil 4.4: Amonyometakrilat kopolimerinin (Eudragit RS PO) FTIR spektrumu.



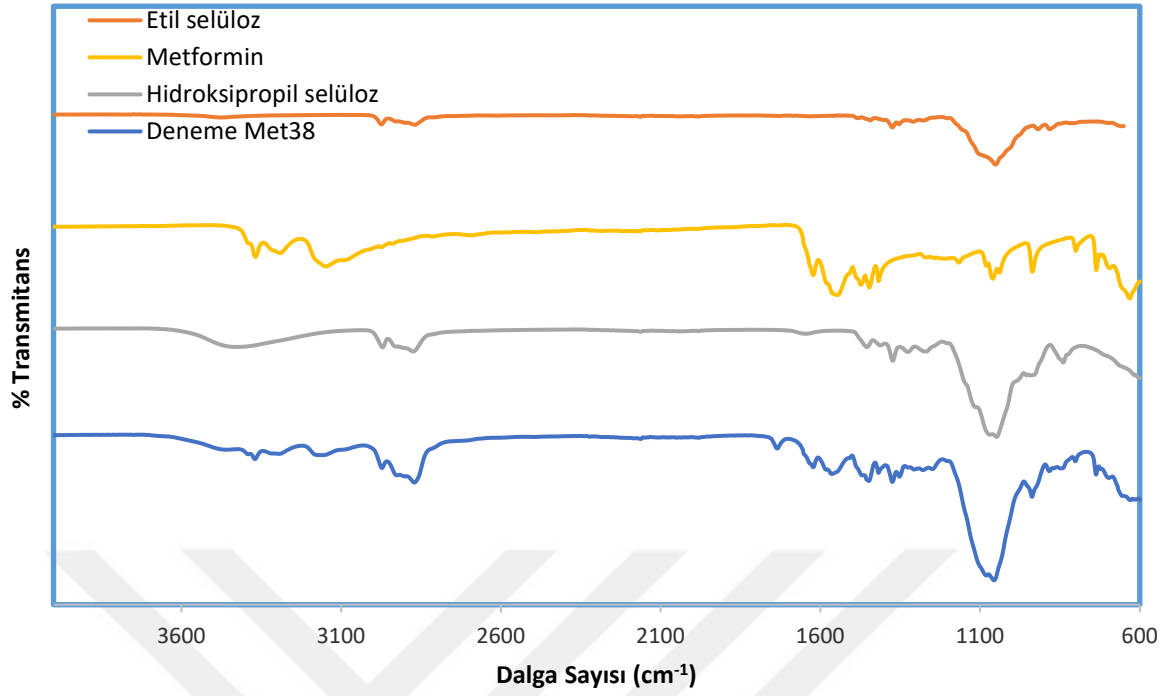
Şekil 4.5: Nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimerinin FTIR (Eudragit NM 30D) spektrumu.



Şekil 4.6: Metformin, Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) ve Deneme 26'ya ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.7: Metformin, Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO), Nötral etilakrilat kopolimeri (Eudragit NM 30D) ve Deneme 37'ye ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.8: Deneme Met38'in FT-IR spektrumunun metformin, etil selüloz ve amonyometakrilat kopolimeri spektrumları ile karşılaştırması.

4.1.2. Metforminin Enkapsülasyon Verimi Tayini

3.1.11 Bölümünde anlatıldığı şekilde metformin enkapsüle edilmiş ürünler, pH= 6.8 tampon çözeltisinde diklorometan ile çözülerek UV spektrofotometresinde absorbensları ölçülmüş, ve metformin konsantrasyonları bulunmuştur. Buradan ürünlerin metformin içeriği ve enkapsülasyon verimleri(%) hesaplanmış ve Tablo 4.1- 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Farklı molekül ağırlıklı etilselüloz ile farklı ilaç:polimer oranında elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etül selüloz (g)</i>	<i>Etül selüloz Mw (Da)</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met1	1,0	1,0	160.000	38,2	7,6
Deneme Met2	1,0	2,0	160.000	103,5	31,0
Deneme Met3	1,0	1,0	215.000	90,3	27,1
Deneme Met4	1,0	2,0	215.000	88,6	26,6

Tablo 4.2: Etilselüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Emülgatör</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met2	1,0	2,0	Polisorbat	103,5	31,0
Deneme Met5	1,0	2,0	Oleik asit	133,1	39,9
Deneme Met6	1,0	2,0	Triton X405	105,1	31,5

Tablo 4.3: 1:1 İlaç:Polimer oranı ile farklı oranlarda Etilselüloz/Hidroksipropilselüloz ile yapılan denemeler.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Hidroksiproil selüloz (g)</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met7	1,0	-	1,0	65,3	13,1
Deneme Met8	1,0	0,25	0,75	66,5	13,3
Deneme Met9	1,0	0,50	0,50	86,3	17,3
Deneme Met10	1,0	0,75	0,25	117,5	23,5

Tablo 4.4: 1:2 İlaç:Polimer oranında ve farklı oranlarda etilselüloz/hidroksipropilselüloz ile gerçekleştirilen denemeler.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Hidroksiproil selüloz (g)</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met2	1,0	2,0	-	103,5	31,0
Deneme Met11	1,0	1,5	0,5	95,5	28,6
Deneme Met12	1,0	1,75	0,25	74,7	22,4

Yukarıda 3.2.1. kısmında belirtildiği şekilde, Eudragit RS PO polimeri kullanılarak gerçekleştirilen denemelerde, optimum çözücü ve çözücü oranının belirlenmesi amacıyla

metanol, aseton, izopropil alkol ve etil alkol tek başına farklı miktarlarda veya farklı oranlarda ikili karışımları halinde kullanılmıştır (Deneme Met 13- Deneme Met 23 arasındaki denemeler). Bu denemelerde kısa sürede maksimum çözünürlük hedef alınmış ve reaksiyon karışımının homojen olup olmadığı gözle belirlenmiştir. Bu denemelerde enkapsülasyon verimi tayini gerçekleştirilmemiş, optimum çözücü miktarı ve oranı belirlendikten sonra denemelere devam edilmiştir.

Tablo 4.5: Farklı Metformin:Eudragit RS PO oranlarıyla elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met24	50	250	107,9	64,7
Deneme Met25	50	500	71,4	78,5
Deneme Met26	50	750	32,1	51,4
Deneme Met27	100	250	219,5	65,9

Tablo 4.6: Farklı karıştırma hızı ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Karıştırma Hızı (rpm)</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met24	50	250	1000	107,9	64,7
Deneme Met25	50	500	1000	71,4	78,5
Deneme Met28	50	250	1200	118,8	71,2
Deneme Met29	50	500	1200	183,1	100,0

Tablo 4.7: Farklı polimer tipleri ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin</i> (mg)	<i>Eudragit RS</i> <i>PO(mg)</i>	<i>Etil selüloz</i> <i>N50 (mg)</i>	<i>Etil selüloz</i> <i>N100 (mg)</i>	<i>Hidroksipropil selüloz</i> (mg)	<i>Eudragit NM30D</i> (mg)	<i>Metformin</i> <i>Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon</i> <i>Verimi (%)</i>
Deneme Met24	50	250	-	-	-	-	107,9	64,7
Deneme Met30	50	-	250	-	-	-	72,8	43,7
Deneme Met31	50	-	-	250	-	-	-	-
Deneme Met32	50	-	-	-	250	-	105,8	63,5
Deneme Met33	50	-	-	-	-	250	75,2	45,1

Tablo 4.8: Farklı polimerler harmanlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin</i> (mg)	<i>Eudragit RS</i> <i>PO(mg)</i>	<i>Etil selüloz</i> <i>N50 (mg)</i>	<i>Etil selüloz</i> <i>N100 (mg)</i>	<i>Hidroksipropil selüloz</i> (mg)	<i>Eudragit NM30D</i> (mg)	<i>Metformin</i> <i>Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon</i> <i>Verimi (%)</i>
Deneme Met34	50	125	125	-	-	-	95,4	57,2
Deneme Met35	50	125	-	125	-	-	78,7	47,2
Deneme Met36	50	125	-	-	125	-	88,9	53,3
Deneme Met37	50	125	-	-	-	125	108,0	64,8
Deneme Met38	50	-	125	-	125	-	93,3	56,0
Deneme Met39	50	-	125	-	-	125	127,9	76,7

Deneme Met40	50	-	-	125	-	125	93,3	56,6
Deneme Met41	50	-	-	-	125	125	109,0	65,4
Deneme Met42	50	250	250	-	-	-	44,7	49,2
Deneme Met43	50	250	-	-	250	-	-	-
Deneme Met44	50	100	100	-	50	-	98,2	58,9

Tablo 4.9: Polimer ilave sırasının araştırıldığı denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Etil selüloz N50 (mg)</i>	<i>İlave sırası</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met45	50	100	100	1. Eudragit RS PO	99,3	49,6
Deneme Met46	50	100	100	1.Etil selüloz	114,0	57,0
Deneme Met47	50	100	100	Birlikte	76,2	38,1

Tablo 4.10: Homojenizatör kullanılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Etil selüloz N50 (mg)</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met48	50	125	125	96,2	57,7
Deneme Met49	50	250	250	43,7	48,1

Deneme Met50	50	500	-	48,9	53,8
--------------	----	-----	---	------	------

Tablo 4.11: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin metformin miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Emülgatör</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met24	50	250	Polisorbat 80	107,9	64,7
Deneme Met51	50	250	Triton X 405	106,9	64,1
Deneme Met52	50	250	Oleik asit	150,4	90,3

4.1.3. Partikül Boyutu Ölçümü

Enkapsüle edilmiş metformin partiküllerinin çapı Zetasizer ile ölçülmüş, ölçülen değerler Tablo 4.12’de verilmiştir.

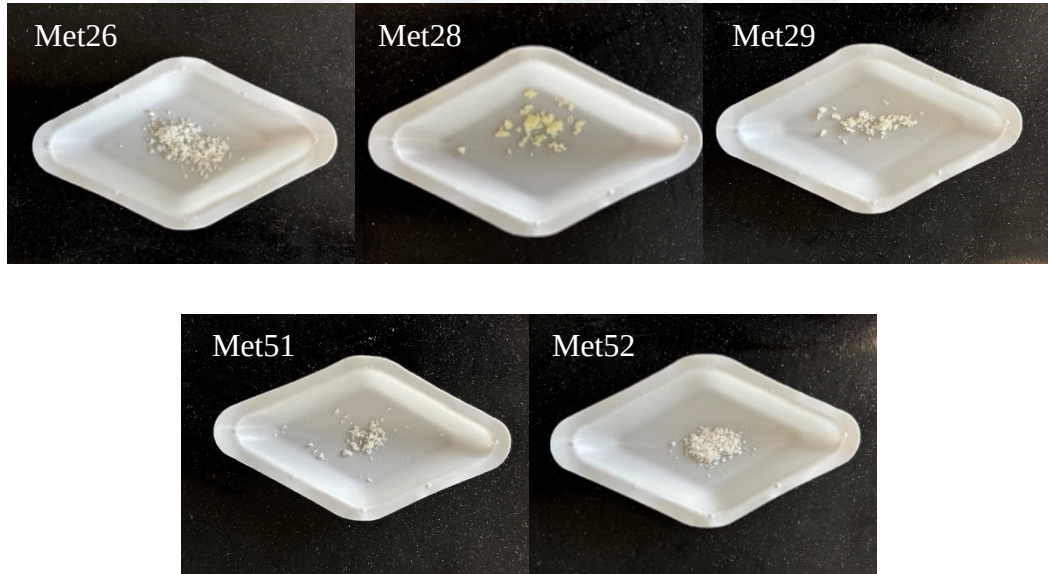
Tablo 4.12: Enkapsüle edilmiş metformin partiküllerinin ortalama boyutu ve boyut dağılımı.

<i>Örnek</i>	<i>Ortalama Partikül Çapı (nm)</i>
Deneme Met2	142
Deneme Met12	190
Deneme Met13	220
Deneme Met16	190
Deneme Met19	255
Deneme Met21	295
Deneme Met25	1767
Deneme Met34	277
Deneme Met40	159
Deneme Met41	235

Deneme Met42	236
Deneme Met44	295
Deneme Met45	224
Deneme Met46	258
Deneme Met48	264
Denem Met49	277
Deneme Met50	713
Deneme Met51	362
Deneme Met52	2294

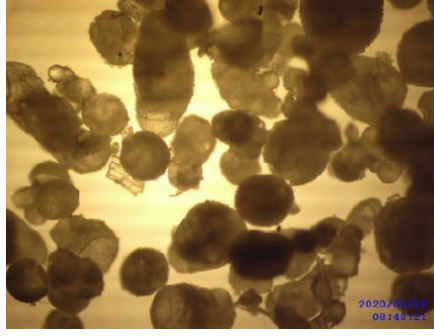
4.1.4. Partikül Şekillerinin İncelenmesi

Elde edilen partiküllerin büyüklükleri ve şekilleri mikroskopla da incelenmiştir. Enkapsüle edilmiş bazı partiküllerin fotoğrafları Şekil 4.9’da verilmiştir.

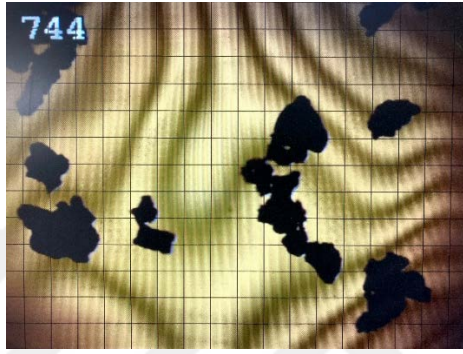


Şekil 4.9: Örneklerin fotoğrafları (sol üstten:Deneme Met26, Deneme Met 28, Deneme Met29, Deneme Met51, Deneme Met52).

Elde edilen partiküller suda dağıtılarak elektron mikroskobu ile incelendiğinde, oldukça küresel ve düzgün formda oldukları görülmüştür.



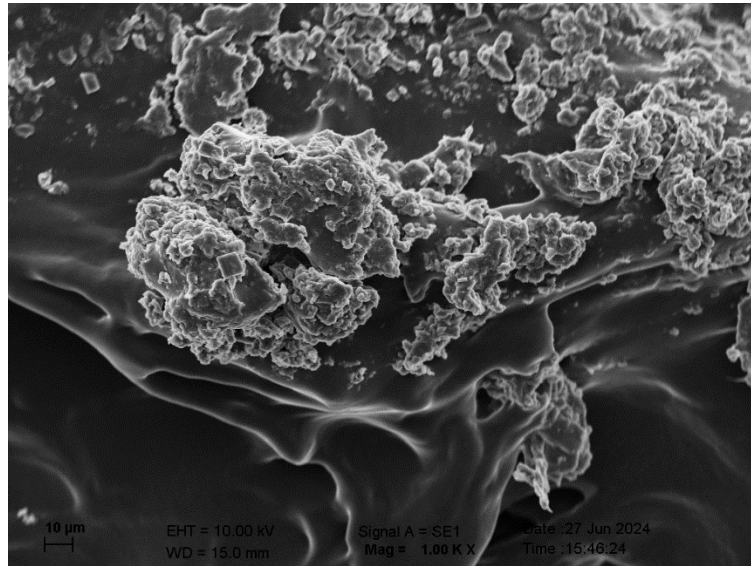
Şekil 4.10: Deneme Met27’de elde edilen enkapsüle partikülün mikroskop görüntüsü (suda dağıtılmış).



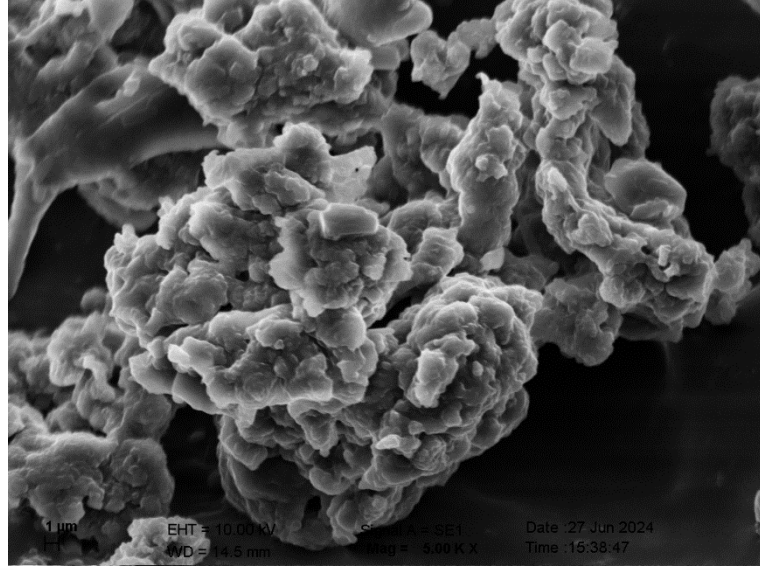
Şekil 4.11: Deneme Met26 ürününün mikroskop görüntüsü (kuru formda).

4.1.5. Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi

Üçlü polimer harmanla enkapsüle edilen metrformin Deneme Met44’ün SEM görüntüleri Şekil 4.12 ve 4.13’te verilmiştir.



Şekil 4.12: Deneme Met44 SEM görüntüsü (x1000).



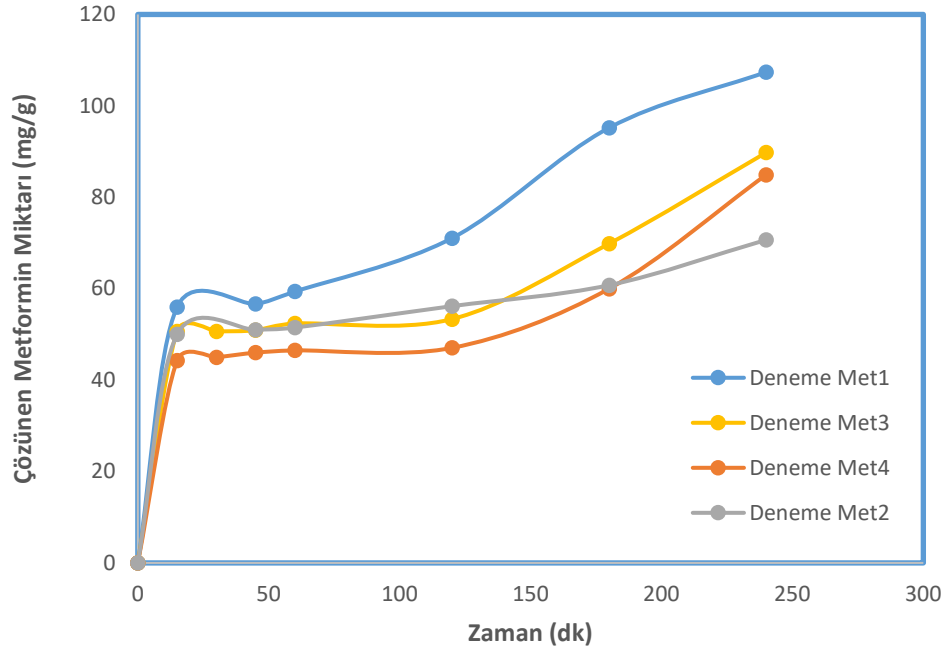
Şekil 4.13: Deneme Met44 SEM görüntüsü (x5000).

4.2. METFORMİNLE ELDE EDİLMİŞ ENKAPSÜLE PARTİKÜLLERİN ÇÖZÜNME DAVRANIŞLARI

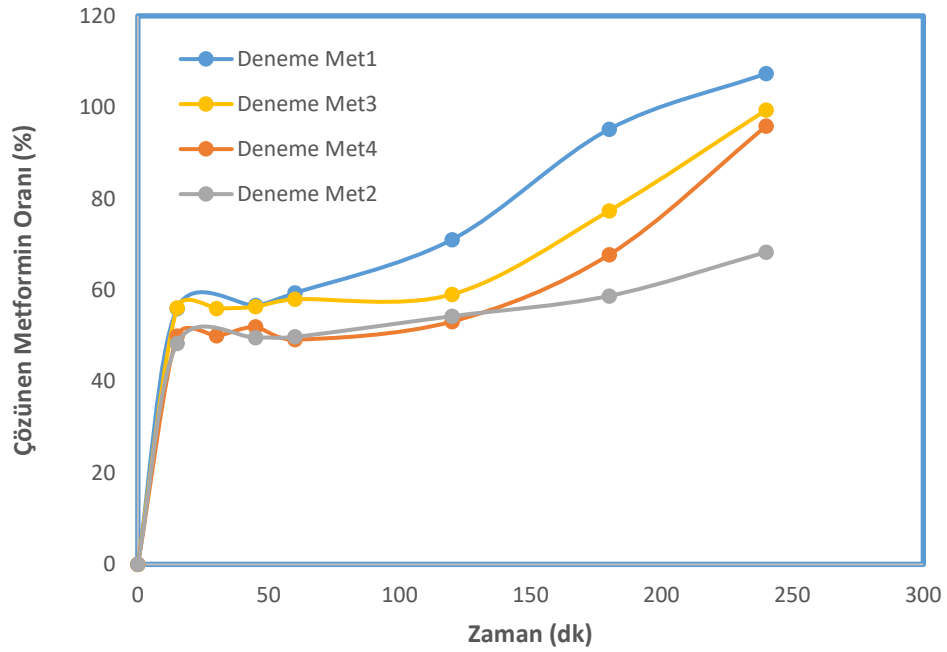
Enkapsülasyon çalışmalarına etil selüloz ile başlanmıştır. 1:1 ve 1:2 ilaç:polimer oranı ile yüksek ve düşük molekül ağırlıklı etil selüloz ile deneme yapılmıştır. Elde edilen enkapsüle partiküllerden çözünen metforminin miktarı ve çözünme oranları (%) Tablo 4.13’de, zamanla değişimi de Şekil 4.14-15’ de verilmiştir.

Tablo 4.13: Farklı molekül ağırlıklı etil selüloz ile farklı ilaç:polimer oranında elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı (mg/g) ve % çözünme değerleri.

	<i>Metformin (g)</i>	<i>Etil selüloz (g)</i>	<i>Etil selüloz Mw (Da)</i>	<i>Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Çözünme (%)</i>
Deneme Met1	1,0	1,0	160.000	107,4	100
Deneme Met2	1,0	2,0	160.000	70,7	68
Deneme Met3	1,0	1,0	215.000	89,8	99
Deneme Met4	1,0	2,0	215.000	84,9	96



Şekil 4.14: Farklı molekül ağırlıklı polimerlerin salınan ilaç miktarına etkisi.



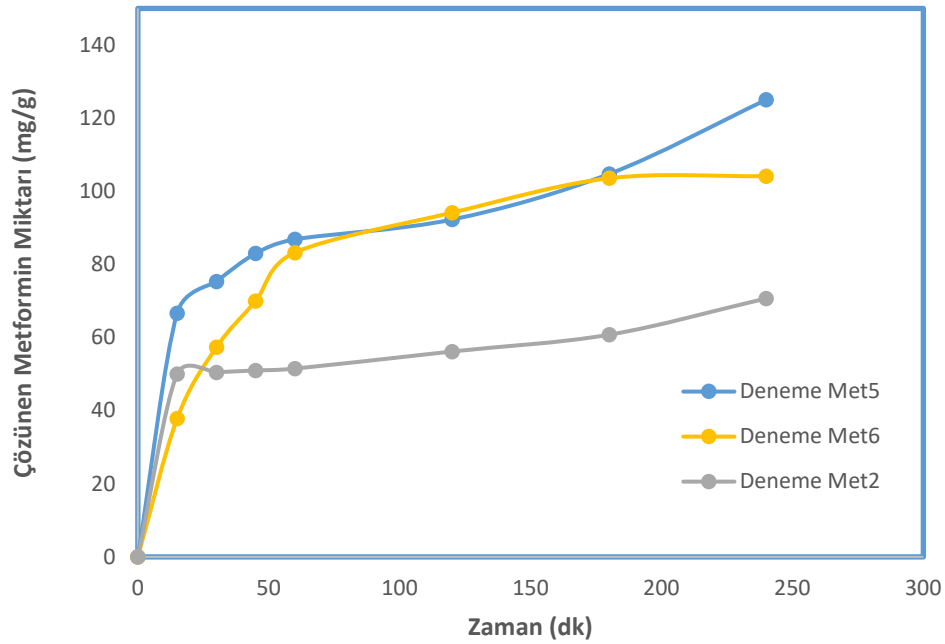
Şekil 4.15: Farklı molekül ağırlıklı polimerlerin ilaç salım hızına etkisi.

Nanoçöktürme metodu ile enkapsülasyon işlemi yapılırken, birbiri içerisinde karışmayan yağ ve alkol fazın etkileşimini artırmak için yağ faza emülgatör eklenmektedir. Etil selüloz ile

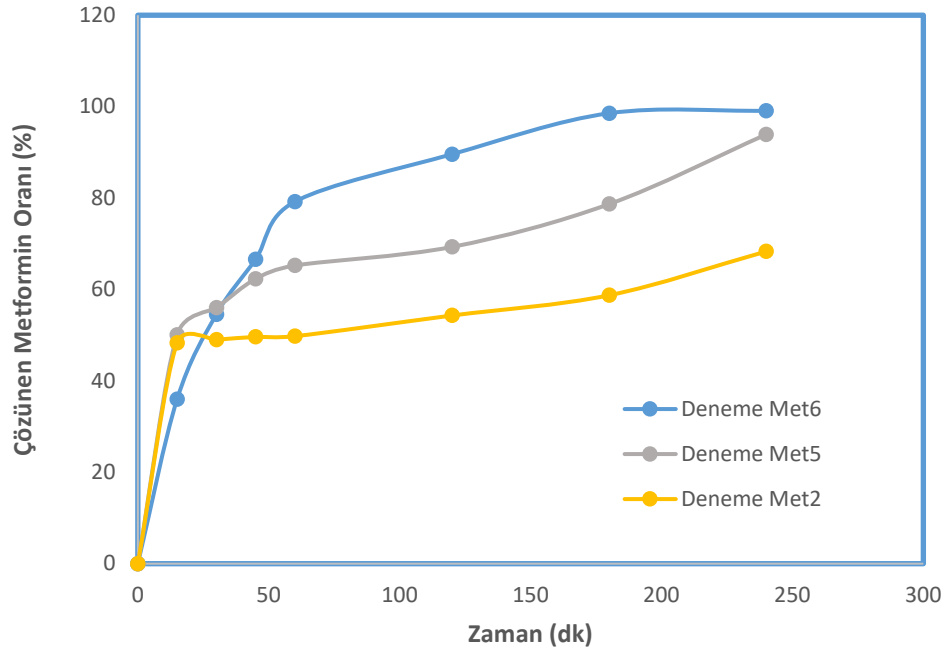
yapılan enkapsülasyon denemelerinde aynı koşullarda ve miktarlarda ilaç/polimer ile gerçekleştirilen denemelere üç farklı emülgatör eklenerek, emülgatör tipinin enkapsülasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tablo 4.14’de ve Şekil 4.16 ve 4.17’de verilen sonuçlara göre, çalışmada Polisorbat 80 kullanılmasına karar verilmiştir.

Tablo 4.14: Etilselüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	Metformin (g)	Etil selüloz (g)	Emülgatör	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met2	1,0	2,0	Polisorbat	70,7	68
Deneme Met5	1,0	2,0	Oleik asit	125,0	94
Deneme Met6	1,0	2,0	Triton X405	115,5	99



Şekil 4.16: Farklı emülgatörlerin çözünen metformin miktarına etkisi

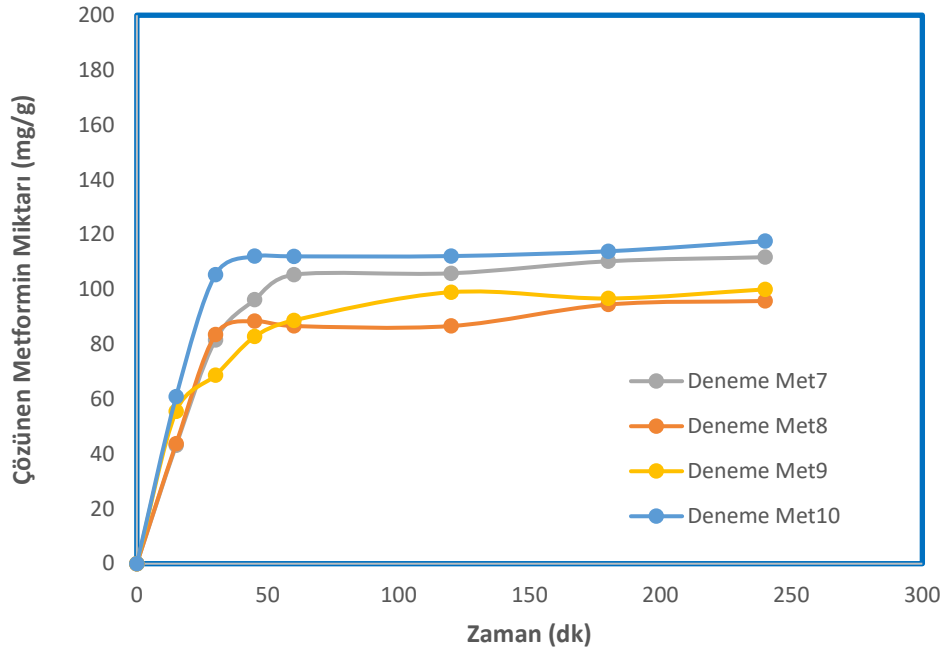


Şekil 4.17: Farklı emülgatörlerin ilaç salım hızına etkisi.

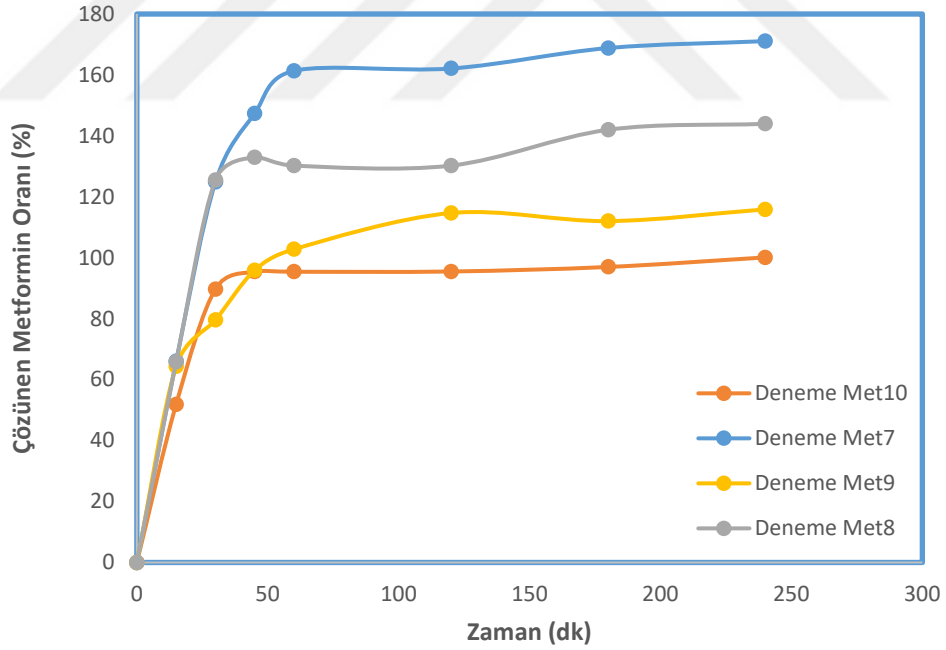
Enkapsülasyon denemelerine etil selüloz ve hidroksipropil selüloz polimerleri ile devam edilmiştir. İlaç:toplam polimer oranı 1:1 tutularak kullanılan iki polimerin farklı oranlarda karışımları ile yapılan denemelerde çözünen metformin miktarı ve oranı Tablo 4.15’de ve zamanla değişimleri de aşağıdaki grafiklerde verilmiştir.

Tablo 4.15: 1:1 İlaç:Polimer oranı ile farklı oranlarda Etil selüloz/Hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı (mg/g) ve % çözünme değerleri.

	Metformin (g)	Etil selüloz (g)	Hidroksiproil selüloz (g)	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met7	1,0	-	1,0	111,8	100
Deneme Met8	1,0	0,25	0,75	107,4	100
Deneme Met9	1,0	0,50	0,50	100,0	100
Deneme Met10	1,0	0,75	0,25	131,3	100



Şekil 4.18: 1:1 İlaç;polimer oranında etilselüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.



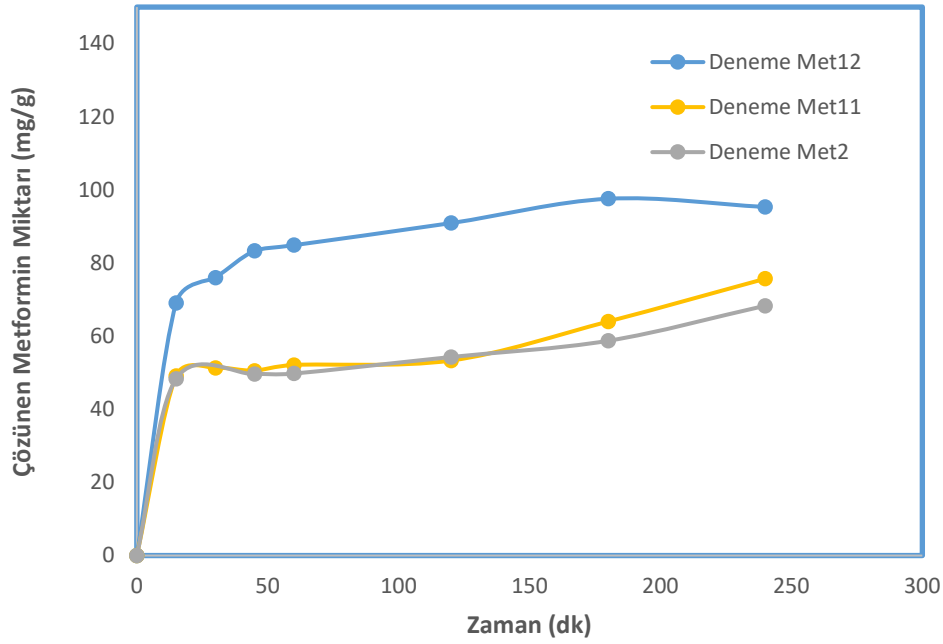
Şekil 4.19: 1:1 İlaç;polimer oranında etilselüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.

Bir önceki bölümde yapılan İlaç:Polimer 1:1 oranına ek olarak etilselüloz/hidroksipropilselüloz polimerleri ile İlaç:Polimer 1:2 oranında da denemeler

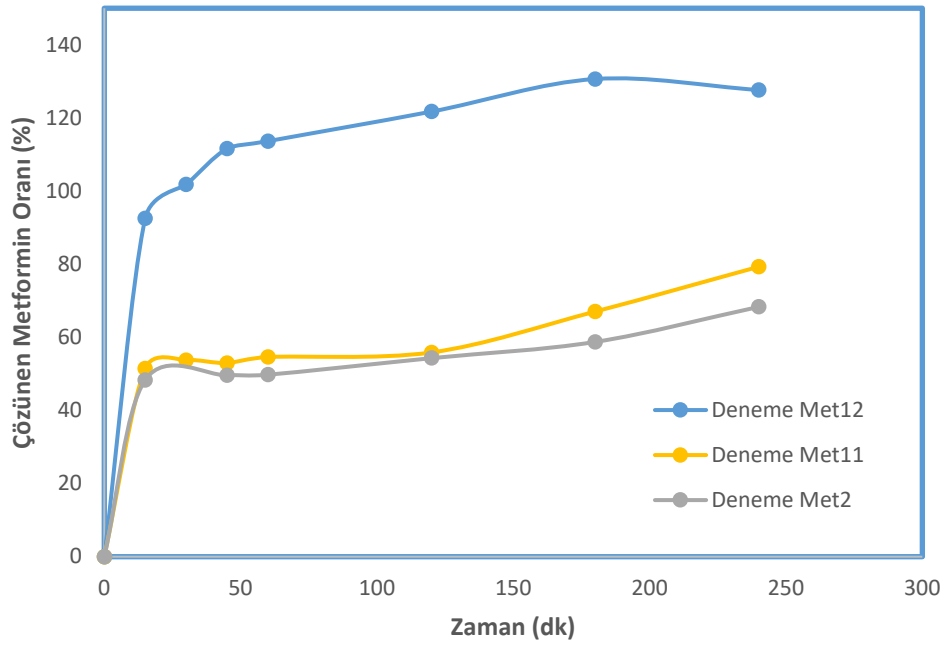
yapılmıştır. Elde edilen partiküllerin çözünen metformin miktarları ve oranları Tablo 4.16'da ve çözünme hızları Şekil 4.20 ve 4.21'deki gibidir.

Tablo 4.16: 1:2 İlaç:Polimer oranında ve farklı oranlarda etil selüloz/hidroksipropil selüloz ile gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı(mg/g) ve % çözünme değerleri.

	Metformin (g)	Etil selüloz (g)	Hidroksiproil selüloz (g)	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met2	1,0	2,0	-	70,7	68
Deneme Met11	1,0	1,5	0,5	75,7	79
Deneme Met12	1,0	1,75	0,25	95,9	100



Şekil 4.20: 1:2 İlaç:polimer oranında etil selüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.

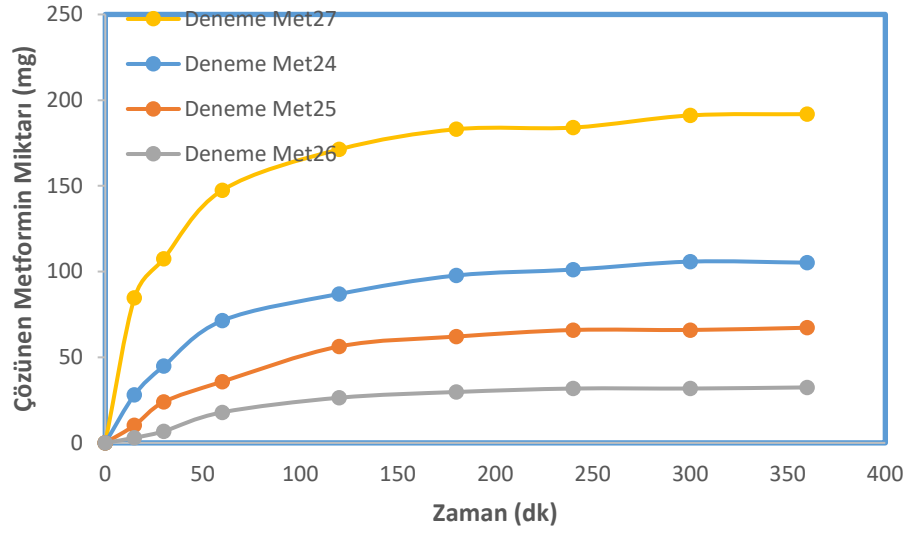


Şekil 4.21: 1:2 İlaç;polimer oranında etil selüloz ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.

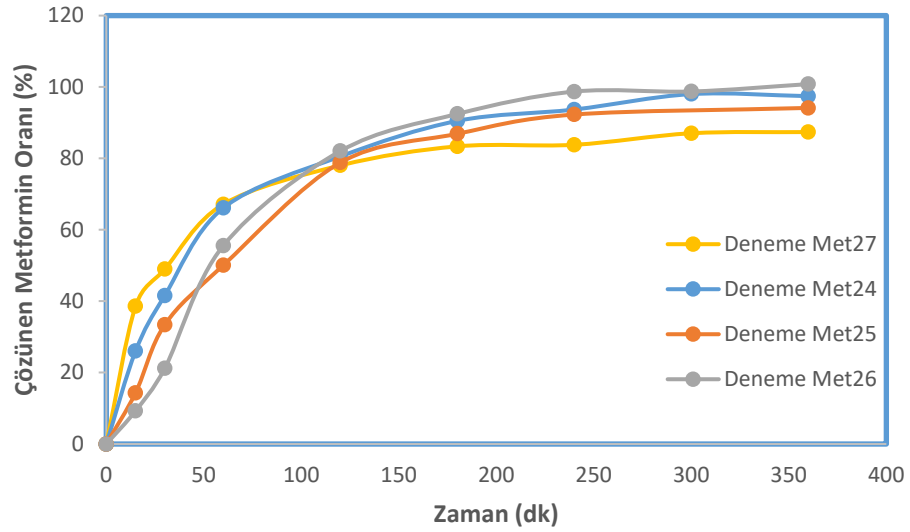
Selüloz bazlı polimerlerin yanı sıra akrilat bazlı polimerlerle de enkapsülasyon denemeleri yapılmıştır. Farklı miktarlarda amonyometakrilat kopolimeri kullanılarak yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve oranları Tablo 4.17’de ve zamanla değişimleri aşağıdaki grafiklerde verilmiştir.

Tablo 4.17: Farklı Metformin:Eudragit RS PO oranlarıyla elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO (mg)	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met24	50	250	105,2	98
Deneme Met25	50	500	67,2	94
Deneme Met26	50	750	32,4	100
Deneme Met27	100	250	191,8	87



Şekil 4.22: Farklı Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) miktarları içeren denemelerde çözünmüş metformin miktarlarının zamana bağlı değişimi.

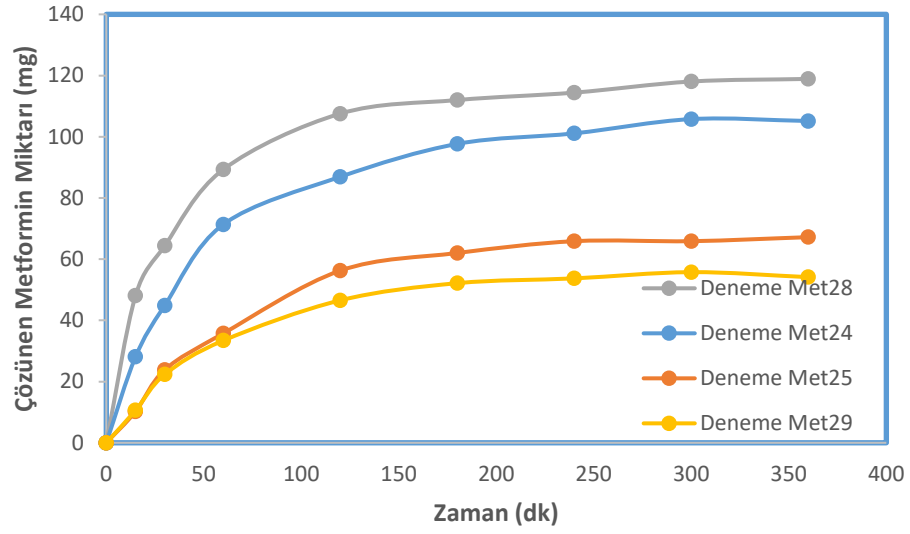


Şekil 4.23: Farklı Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) miktarları içeren denemelerden elde edilen ürünlerin çözünmüş metformin oranının zamana bağlı değişimi.

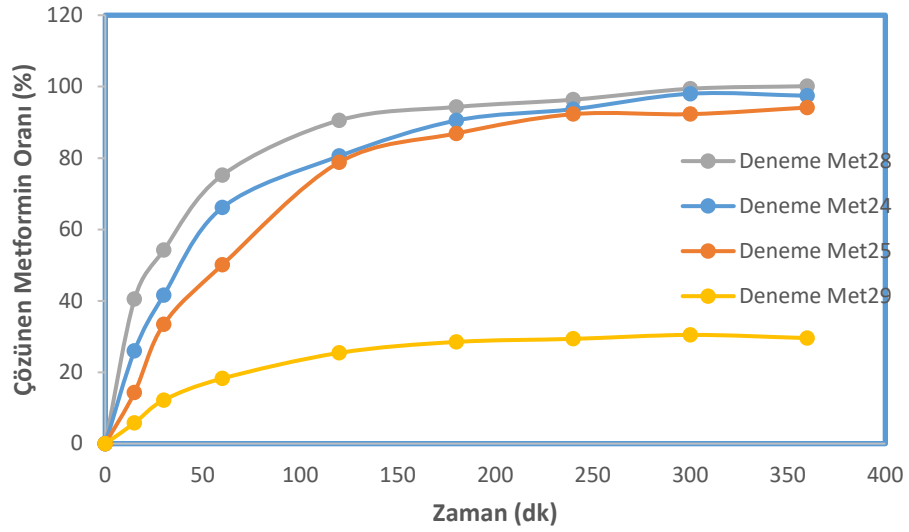
Enkapsülasyonlarda farklı karıştırma hızları denenmiştir. Karıştırma hızının partikül büyüklüğüne ve dolayısıyla çözünme hızına olan etkisi araştırılmıştır. Şekil 4.24 ve Şekil 4.25’de iki farklı karıştırma hızında amonyometakrilat kopolimeri ile yapılan denemelerde elde edilen ürünlerin çözünmüş metformin miktarı ve oranının zamanla değişimi, Tablo 4.18’de de, ürünlerin çözünmüş metformin miktarı ve % çözünme değerleri verilmiştir.

Tablo 4.18: Farklı karıştırma hızı ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO (mg)	Karıştırma Hızı (rpm)	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met24	50	250	1000	105,2	98
Deneme Met25	50	500	1000	67,2	94
Deneme Met28	50	250	1200	118,9	100
Deneme Met29	50	500	1200	55,7	30



Şekil 4.24: Farklı karıştırma hızı ile Amonyometakrilat kopolimeri(Eudragit RS PO) kullanılarak yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.

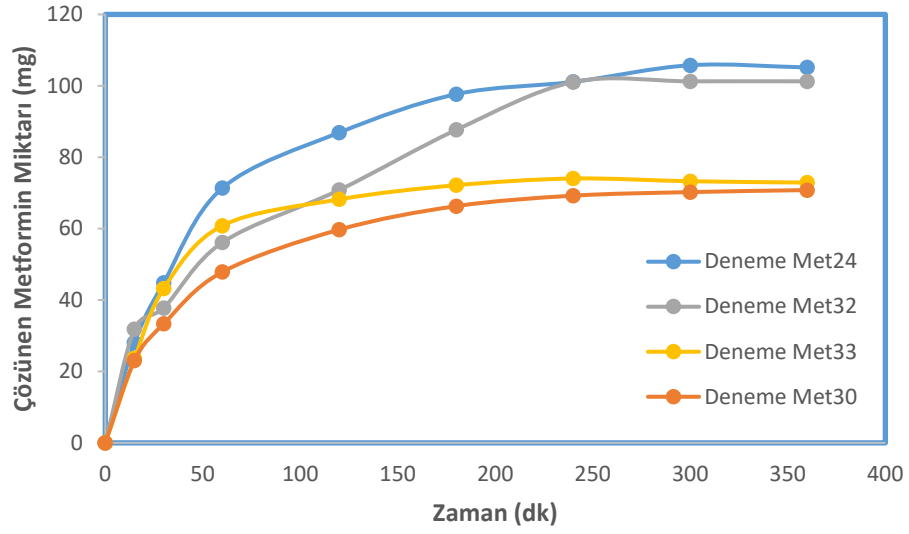


Şekil 4.25: Farklı karıştırma hızı ile Amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) kullanılarak yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.

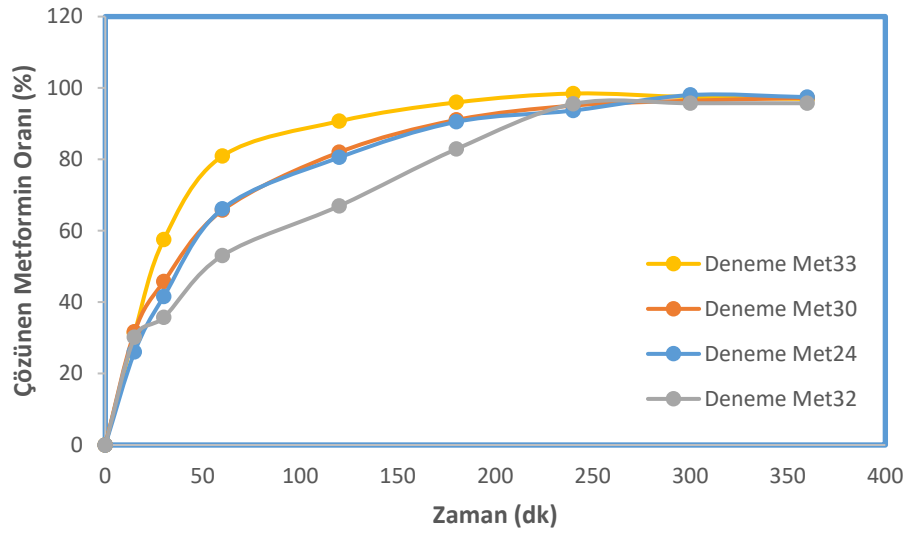
Polimer tipinin ilaç çözünme hızı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla etil selüloz, hidroksipropil selüloz, etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) ve nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimerinin (Eudragit NM 30D) aynı miktarları ile denemeler yapılmıştır. Metforminin zamanla çözünen miktarı ve oranı Şekil 4.26 ve Şekil 4.27’de, değerler ise Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19: Farklı polimer tipleri ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO(mg)	Etil selüloz N50 (mg)	Etil selüloz N100 (mg)	Hidroksipropil selüloz (mg)	Eudragit NM30D (mg)	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met24	50	250	-	-	-	-	105,2	98
Deneme Met30	50	-	250	-	-	-	72,2	99
Deneme Met31	50	-	-	250	-	-	-	-
Deneme Met32	50	-	-	-	250	-	101,3	96
Deneme Met33	50	-	-	-	-	250	72,9	97



Şekil 4.26: Farklı polimer tipleri kullanılarak yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünmüş metformin miktarının zamanla değişimi.

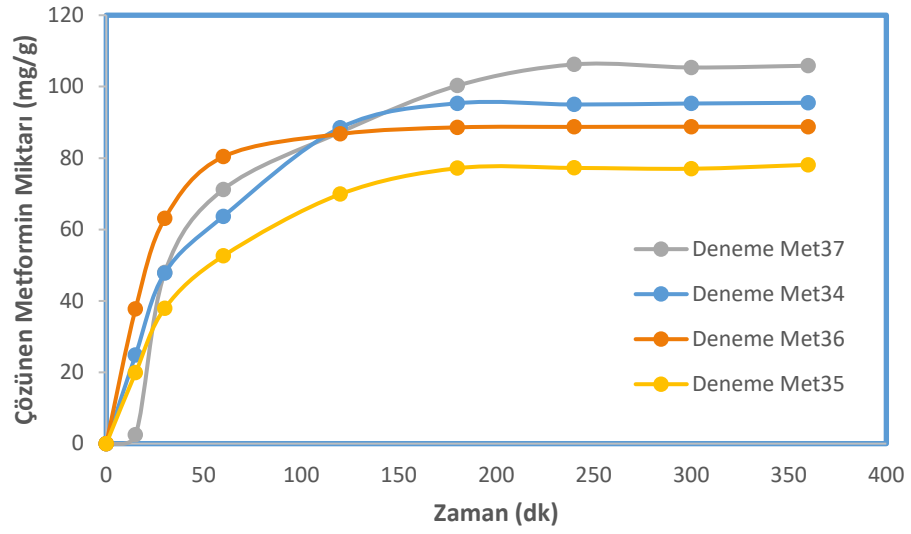


Şekil 4.27: Farklı polimer tipleri kullanılarak yapılan denemelerden çözünmüş metformin oranının zamana bağlı değişimi.

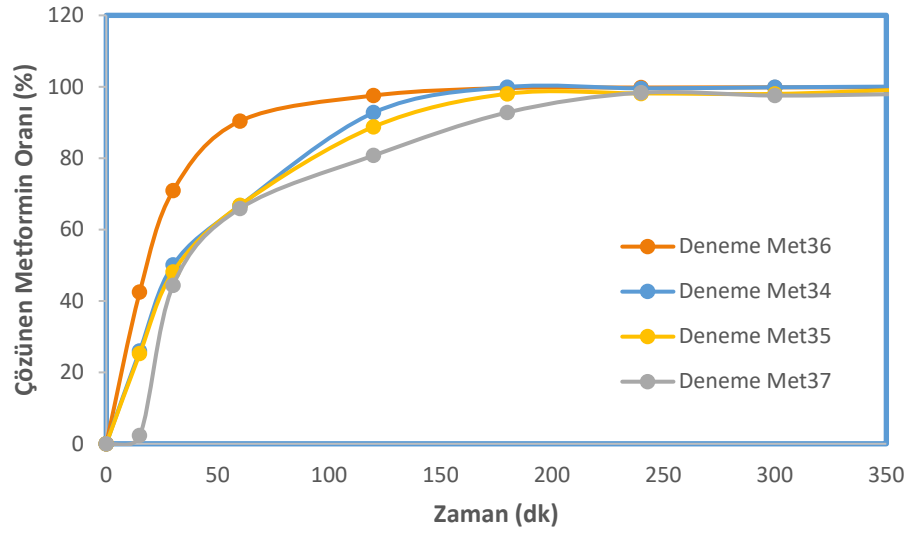
Yukarıda deneme yapılan polimerlerin harmanları ile de denemeler yapılmıştır. Polimer harmanlarla yapılan enkapsülasyon denemelerinden elde edilen ürünlerde çözünmüş metformin miktarı ve oranları Tablo 4.20’de zamanla değişimleri ise Şekil 4.28 ve Şekil 4.29’da verilmiştir.

Tablo 4.20: Farklı polimerler harmanlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

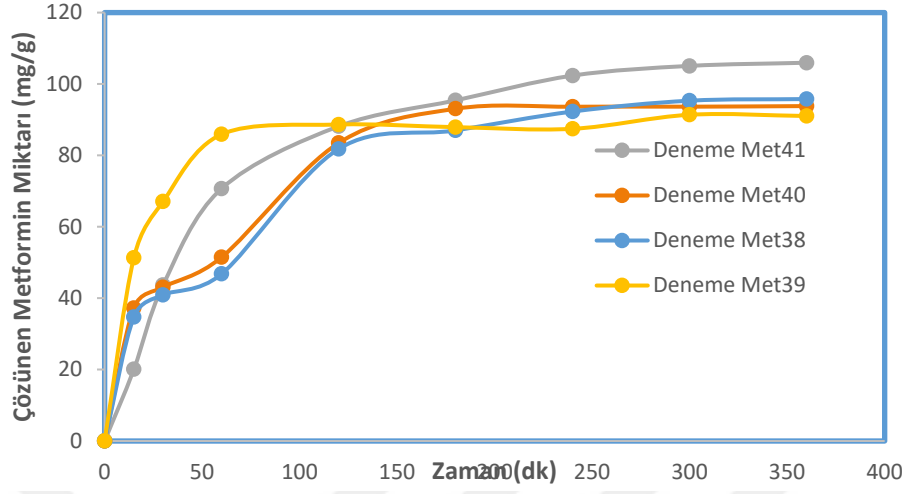
	<i>Metformin</i> (mg)	<i>Eudragit RS</i> <i>PO</i> (mg)	<i>Etil selüloz</i> <i>N50</i> (mg)	<i>Etil selüloz</i> <i>N100</i> (mg)	<i>Hidroksipropil selüloz</i> (mg)	<i>Eudragit NM30D</i> (mg)	<i>Çözünme</i> <i>n Metformin</i> <i>Miktarı</i> (mg/g)	<i>Çözünme</i> (%)
Deneme Met34	50	125	125	-	-	-	95,5	100
Deneme Met35	50	125	-	125	-	-	78,1	99
Deneme Met36	50	125	-	-	125	-	88,7	100
Deneme Met37	50	125	-	-	-	125	105,8	98
Deneme Met38	50	-	125	-	125	-	96,3	100
Deneme Met39	50	-	125	-	-	125	91,0	71
Deneme Met40	50	-	-	125	-	125	93,8	100
Deneme Met41	50	-	-	-	125	125	106,6	98
Deneme Met42	50	250	250	-	-	-	43,9	98
Deneme Met43	50	250	-	-	250	-	-	-
Deneme Met44	50	100	100	-	50	-	92,9	95



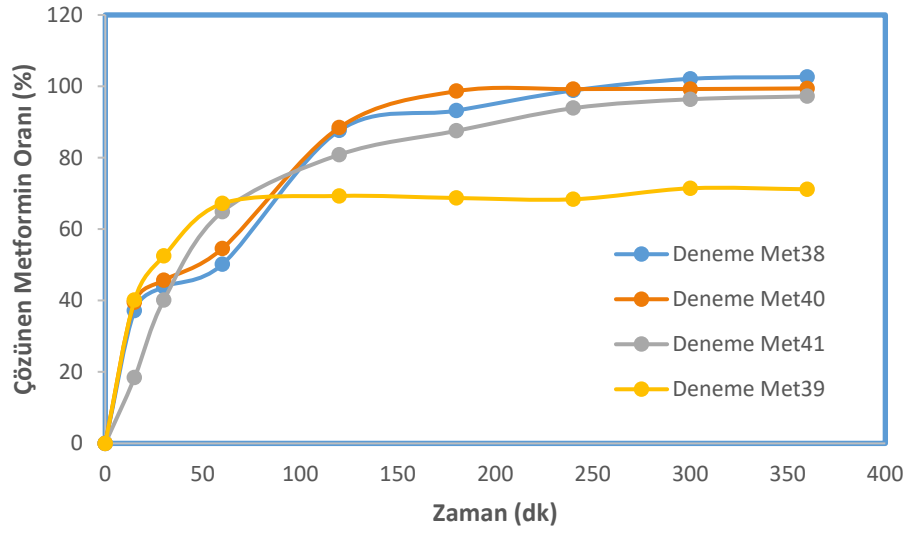
Şekil 4.28: Eudragit RS PO ve farklı polimerlerin harmanları ile yapılan denemelerden çözünmüş metformin miktarının zamanla değişimi.



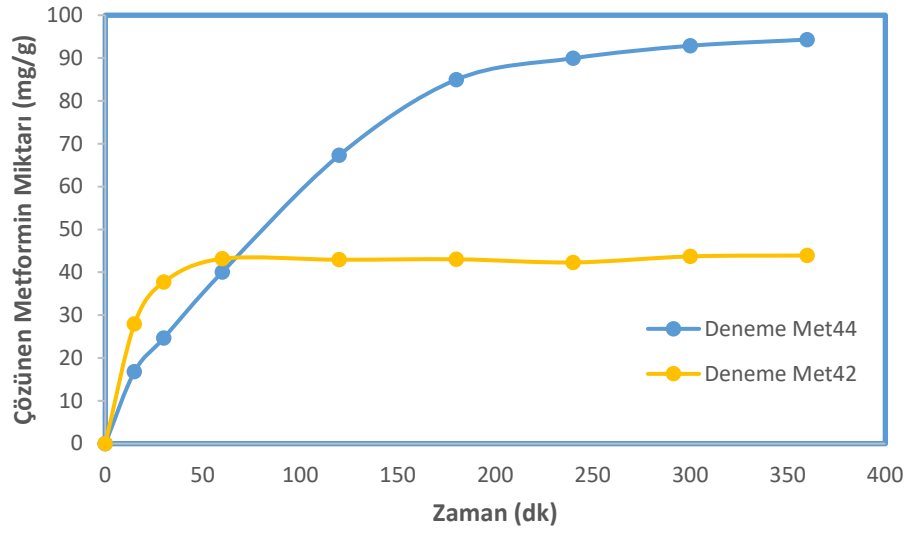
Şekil 4.29: Eudragit RS PO ve farklı polimerlerin harmanları ile yapılan denemelerden çözünmüş metformin oranının zamana bağlı değişimi.



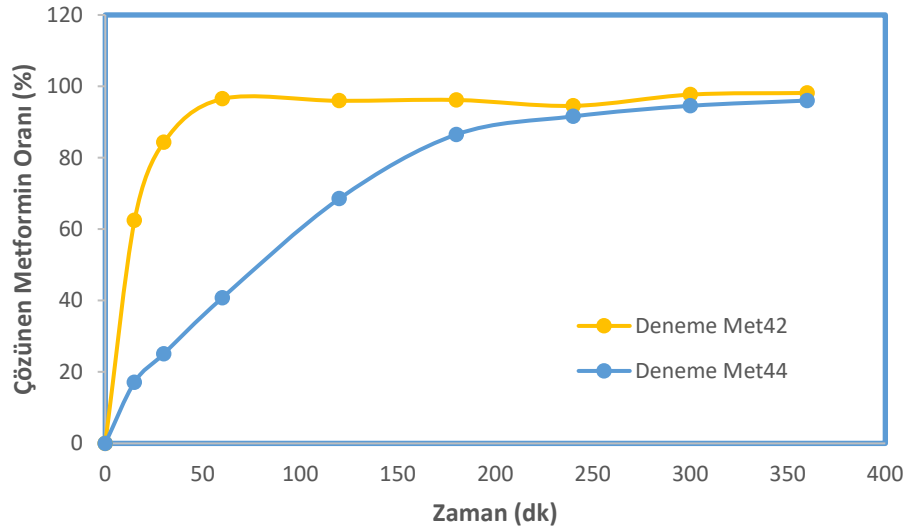
Şekil 4.30: Polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünmüş metformin miktarının zamanla değişimi.



Şekil 4.31: Polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünmüş metformin oranının zamana bağlı değişimi.



Şekil 4.32: Yüksek miktarda polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünmüş metformin miktarının zamanla değişimi.

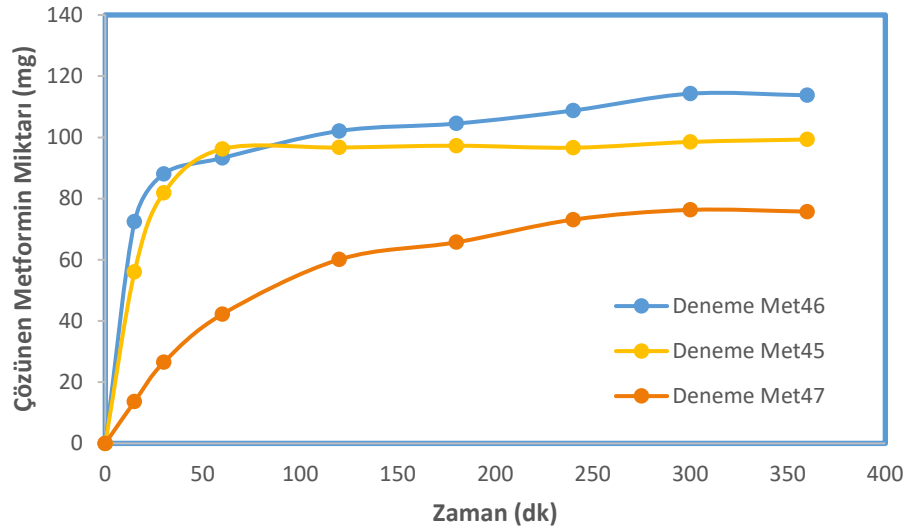


Şekil 4.33: Yüksek miktarda polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünmüş metformin oranının zamana bağlı değişimi.

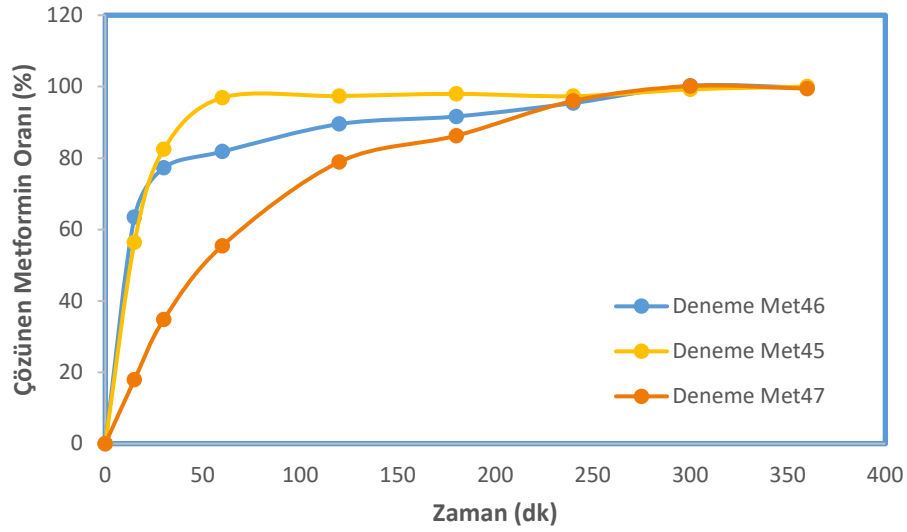
Polimer harmanları ile deneme yapılırken, polimerlerin ilave sırasının enkapsülasyon üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla polimerler sırayla ve beraber eklenerek sonuçları karşılaştırmak amaçlanmıştır. Elde edilen veriler aşağıda Tablo 4.21'de ve Şekil 4.34 ve Şekil 4.35'de verilmiştir.

Tablo 4.21: Polimer ilave sırasının araştırıldığı denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO (mg)	Etil selüloz N50 (mg)	İlave sırası	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met45	50	100	100	1. Eudragit RS PO	99,3	100
Deneme Met46	50	100	100	1.Etil selüloz	113,7	100
Deneme Met47	50	100	100	Birlikte	75,7	100



Şekil 4.34: Farklı sırayla eklenen polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi.

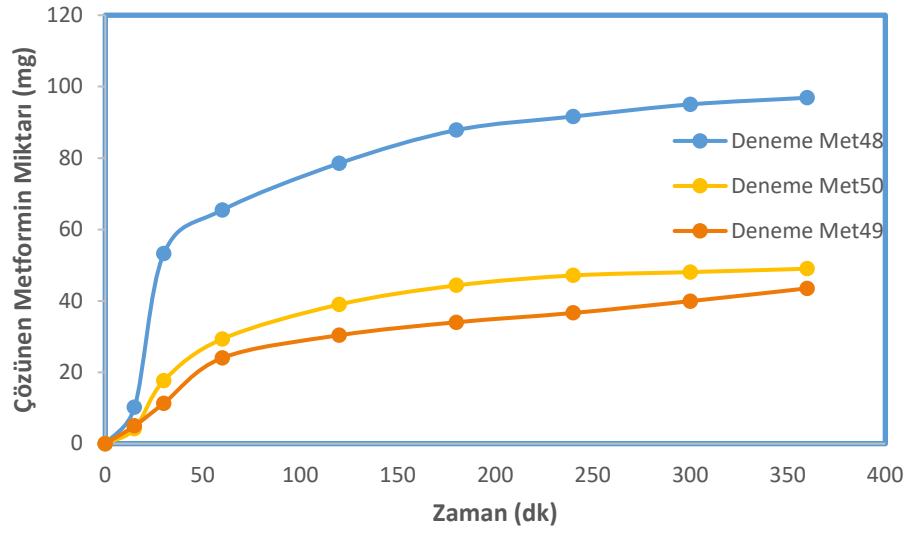


Şekil 4.35: Farklı sırayla eklenen polimer harmanları ile yapılan denemelerden çözünen metformin oranının zamana bağlı değişimi.

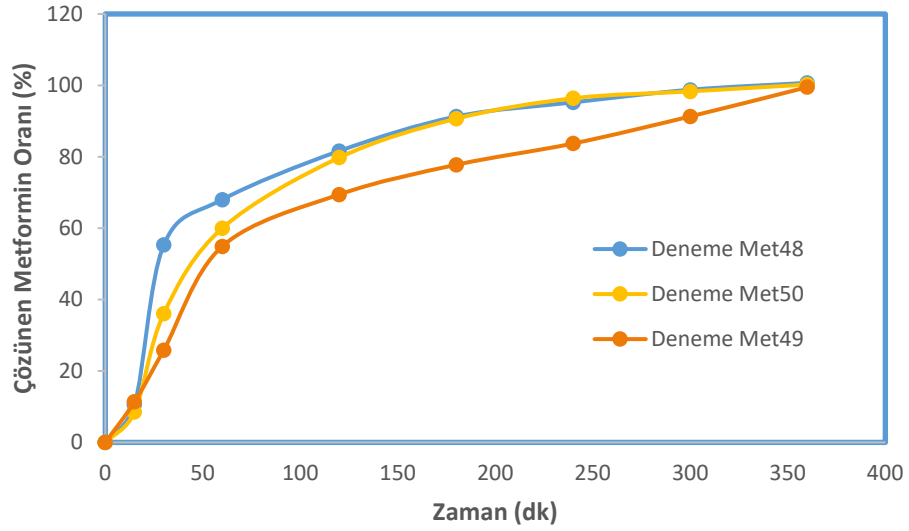
Yüksek hızlı karıştırıcılara alternatif olarak homojenizatör kullanarak, daha küçük partiküller elde etmek amaçlanmıştır. Homojenizatörle yapılan denemelerde elde edilen partiküllerden çözünen metformin miktarı ve metformin çözünme hızı Tablo 4.22’de, Şekil 4.36 ve Şekil 4.37’de verilmiştir.

Tablo 4.22: Homojenizatör kullanılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	Metformin (mg)	Eudragit RS PO (mg)	Etil selüloz N50 (mg)	Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Met48	50	125	125	96,9	100
Deneme Met49	50	250	250	43,6	100
Deneme Met50	50	500	-	49	100



Şekil 4.36: Homojenizatörle yapılan denemelerden çözünmüş metformin miktarının zamana bağlı değişimi.

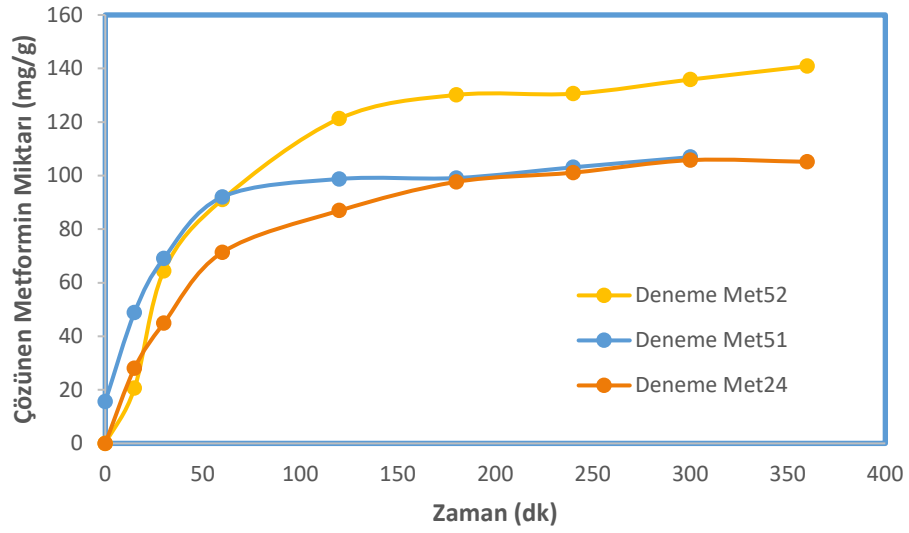


Şekil 4.37: Homojenizatörle yapılan denemelerden çözünmüş metformin oranının zamanla değişimi.

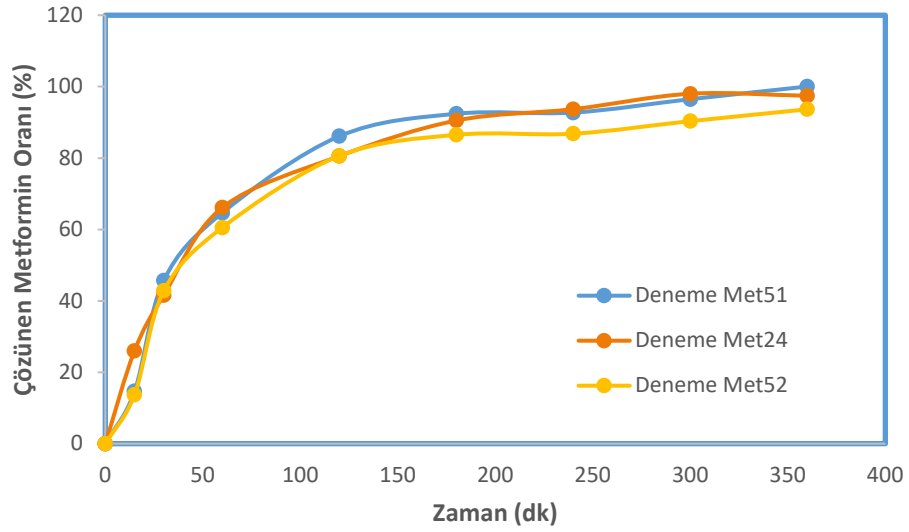
Emülgatör tipinin etkisini, optimize edilen formülle de araştırmak için denemeler yapılmıştır. Çözünmüş metformin miktarı ve oranı Tablo 4.23’de, Şekil 4.38 ve Şekil 4.39’da verilmiştir.

Tablo 4.23: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen metformin miktarı ve % çözünme değerleri.

	<i>Metformin (mg)</i>	<i>Eudragit RS PO (mg)</i>	<i>Emülgatör</i>	<i>Çözünen Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Çözünme (%)</i>
Deneme Met24	50	250	Polisorbat 80	124,1	74,5
Deneme Met51	50	250	Triton X 405	106,9	100
Deneme Met52	50	250	Oleik asit	140,9	94



Şekil 4.38: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden çözünen metformin miktarının zamanla değişimi.

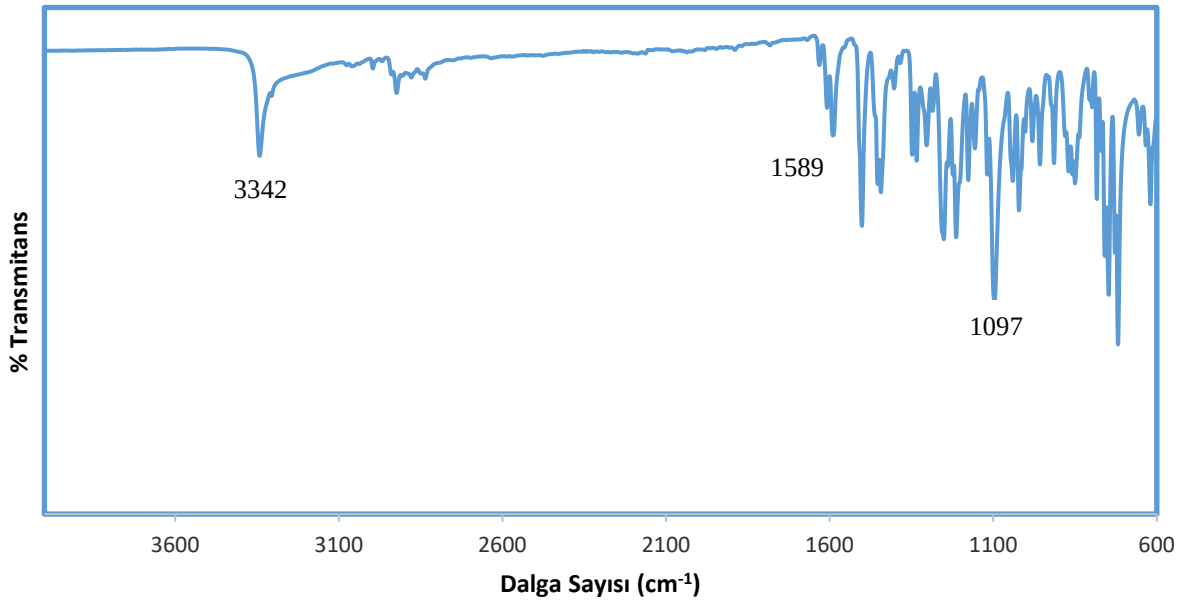


Şekil 4.39: Farklı emülgatör tipleriyle yapılan denemelerden çözünmüş metformin oranının zamanla değişimi.

4.3. KARVEDİLOLÜN KARAKTERİZASYONU

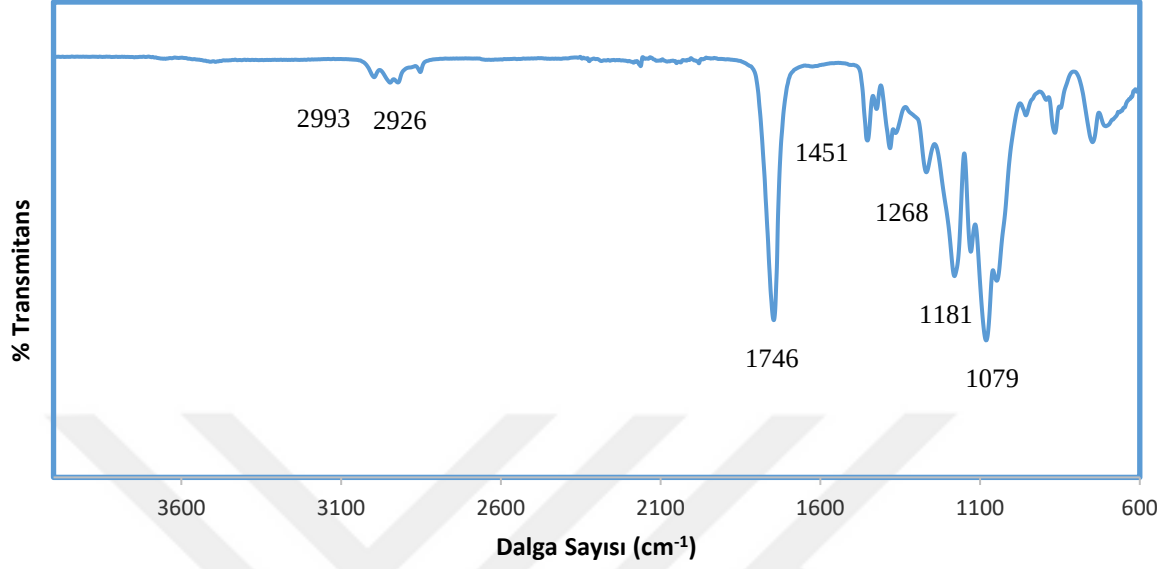
4.3.1. Karvedilol Nanpartiküllerin FTIR Analizleri

Karvedilol enkapsüle edilmiş ürünlerin yapısal karakterizasyonu için yukarıda anlatıldığı şekilde ATR tekniği ile FTIR spektroskopisi analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.40'da karvedilol spektrumu verilmiştir.

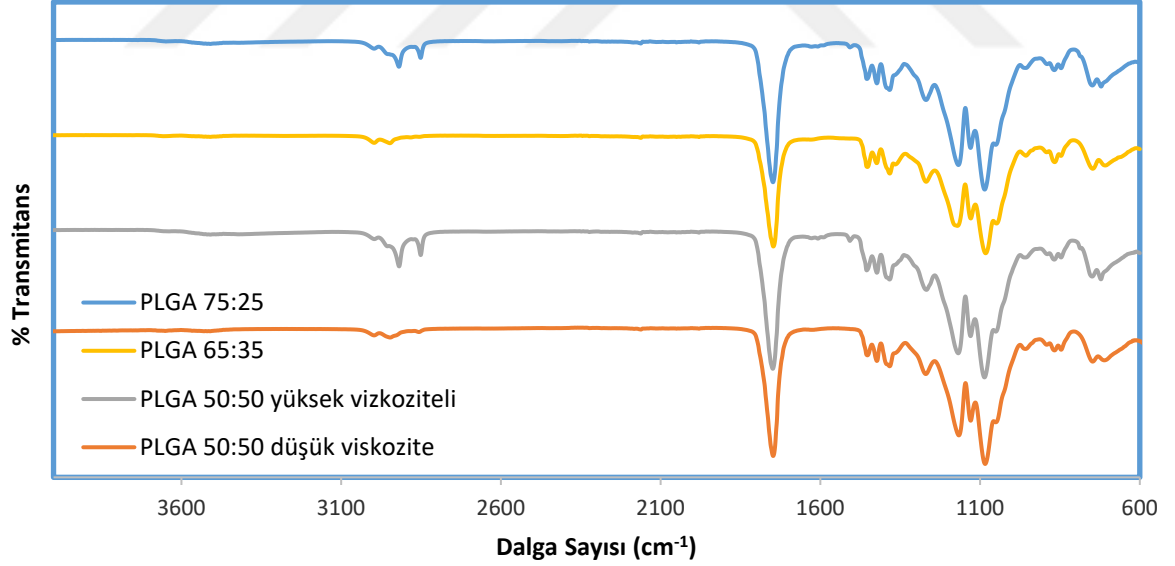


Şekil 4.40: Karvedilolün FTIR spektrumu.

Şekil 4.41’de PLGA 75:25’in, Şekil 4.42’de ise enkapsülasyonda kullanılan farklı tipte PLGA’ların spektrumları verilmiştir.

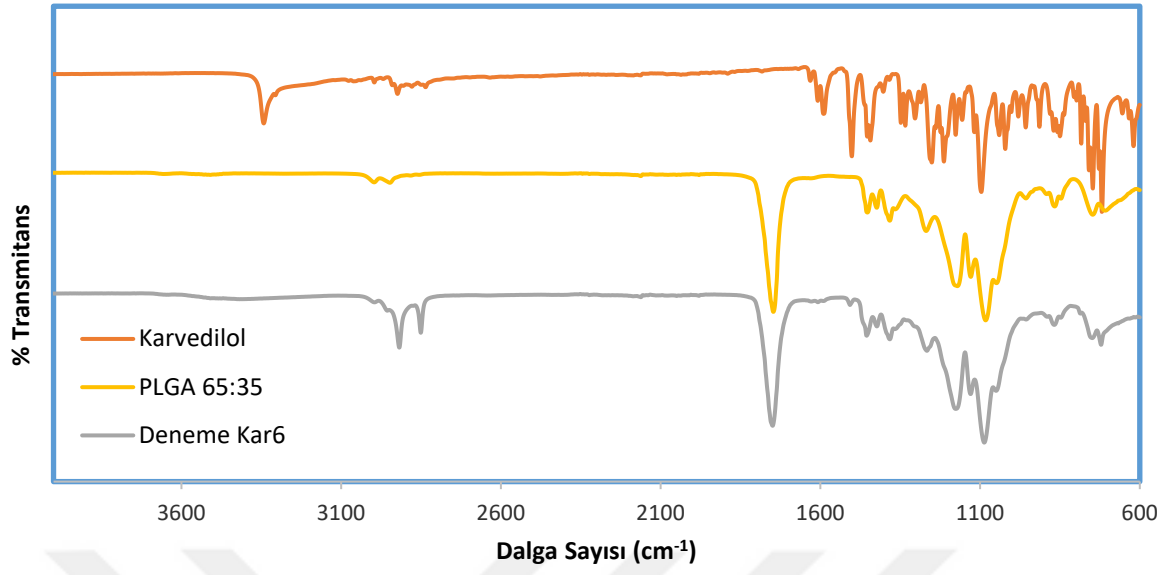


Şekil 4.41: PLGA 75:25’in FTIR spektrumu.

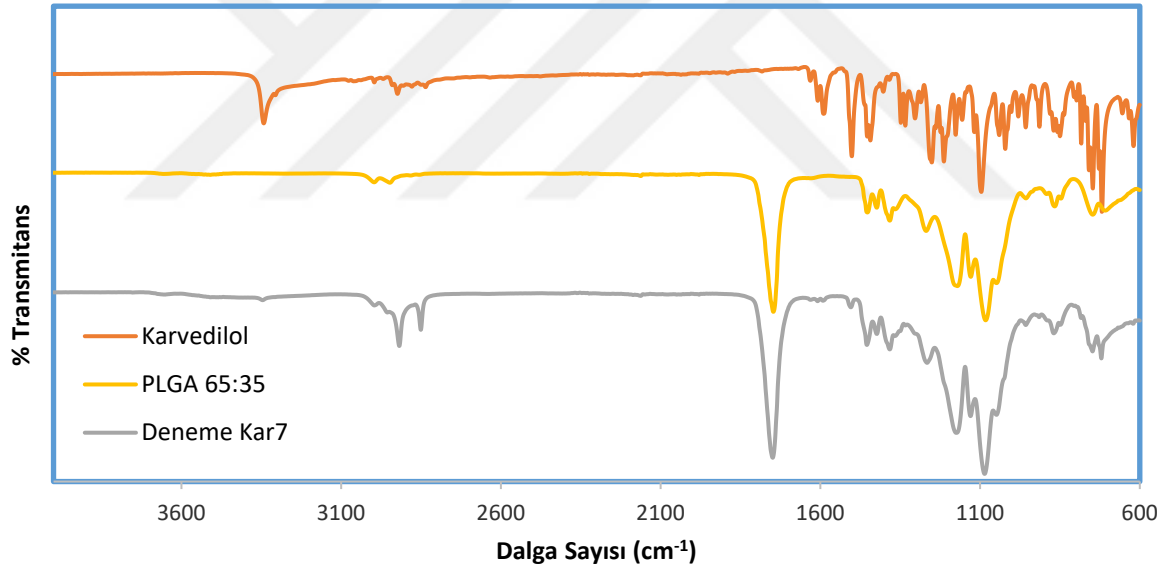


Şekil 4.42: Farklı PLGA türlerinin FT-IR spektrumları.

Şekil 4.43’de 1:5 oranda karvedilol:PLGA 65:35 kullanılarak elde edilen Deneme Kar6’nın, Şekil 4.44’de 1:10 oranda karvedilol:PLGA 65:35 kullanılarak elde edilen Deneme Kar7’nin FT-IR spektrumları verilmiştir.

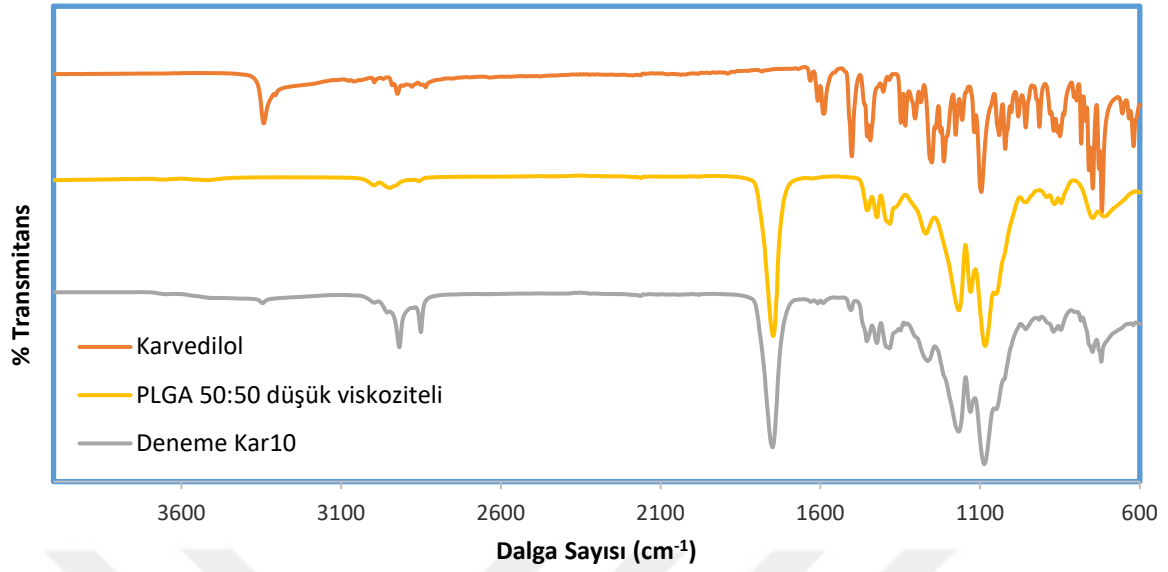


Şekil 4.43: Karvedilol, PLGA 65:35 ve Deneme Kar6'nın FTIR spektrumları.

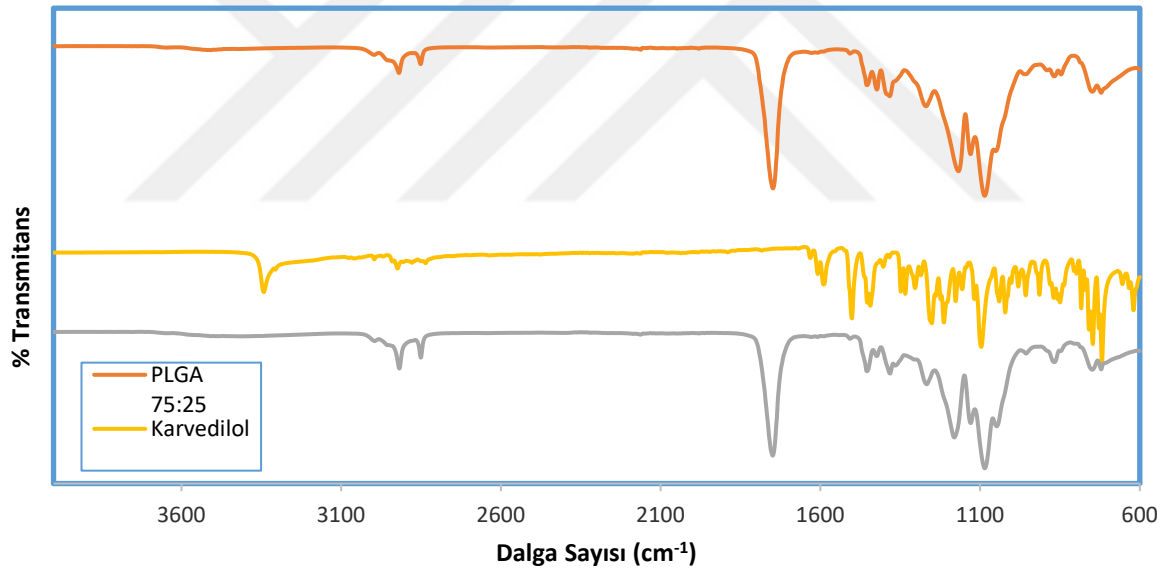


Şekil 4.44: Karvedilol, PLGA 65:35 ve Deneme Kar7'nin FTIR spektrumları.

1:10 oranda karvedilol:PLGA 50:50 kullanılarak elde edilen Deneme Kar10'un FT-IR spektrumu Şekil 4.45'te verilmiştir. Şekil 4.46'da ise 1:10 oranda karvedilol:PLGA 75:25 kullanılarak elde edilen Deneme Kar23'ün FT-IR spektrumu verilmiştir.



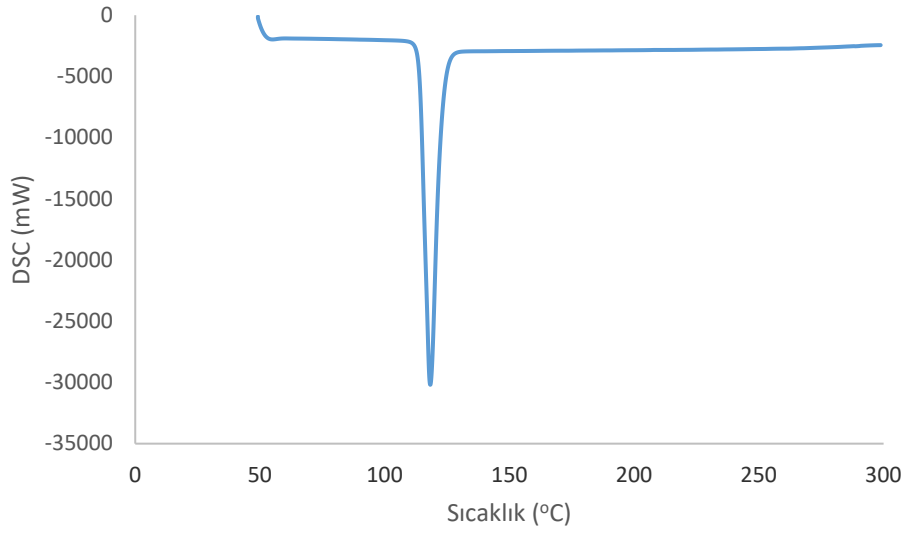
Şekil 4.45: Karvedilol, PLGA 50:50 (düşük viskoziteli) ve Deneme Kar10'un FTIR spektrumları.



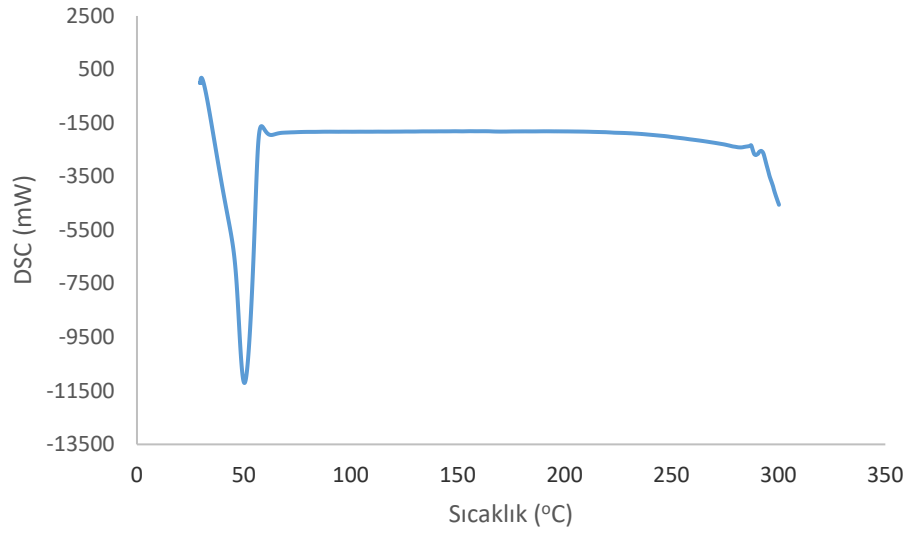
Şekil 4.46: Karvedilol ve Deneme Kar23'ün FTIR spektrumları.

4.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi

Karvedilol düşük çözünürlüğü ile bilinen bir etken maddedir. PLGA ile enkapsülasyonundan sonra kristal formunun, amorf forma geçmesi, böylece çözünürlüğünün artması beklenir. Bu sebeple hem karvedilol ve PLGA'nın, hem de denemelerde elde edilen örneklerin diferansiyel taramalı kalorimetre ile analizleri yapılmış, enkapsülasyon sonrasında erime pikindeki değişim araştırılmıştır. Şekil 4.47'de karvedilolün ve Şekil 4.48'de düşük viskoziteli PLGA 50:50'nin DSC termogramları verilmiştir.

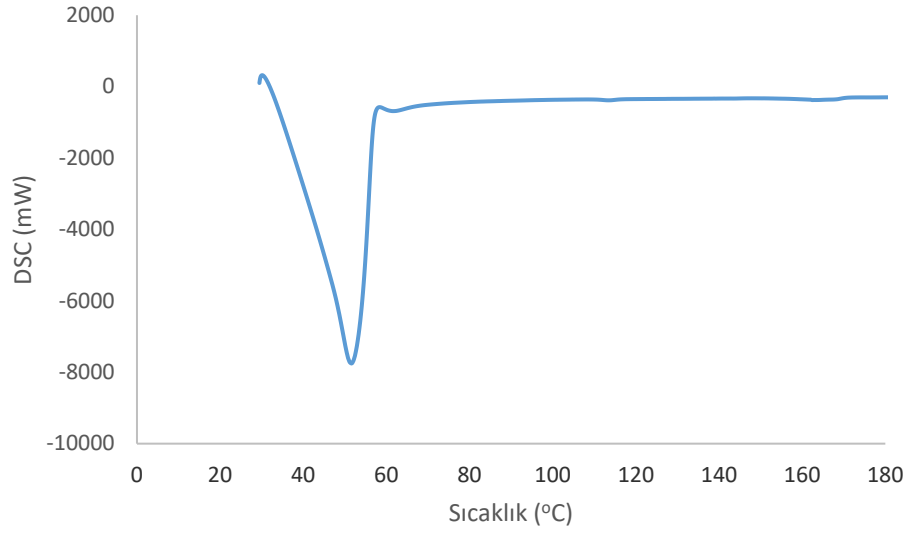


Şekil 4.47: Karvedilolün DSC Termogramı.

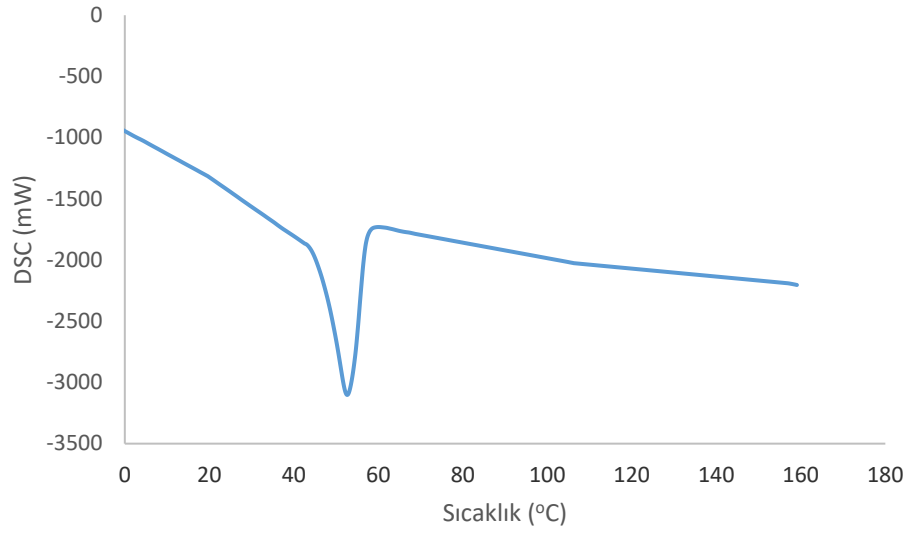


Şekil 4.48: PLGA 50:50'nin (düşük viskoziteli) DSC Termogramı.

Şekil 4.49'da, 1:10 oranında Karvedilol:PLGA75:25 ile hazırlanan örneğin (Deneme Kar3) ve Şekil 4.50'de 1:5 oranında Karvedilol:PLGA 75:25 ile hazırlanan örneğin (Deneme Kar4) DSC termogramları verilmiştir.

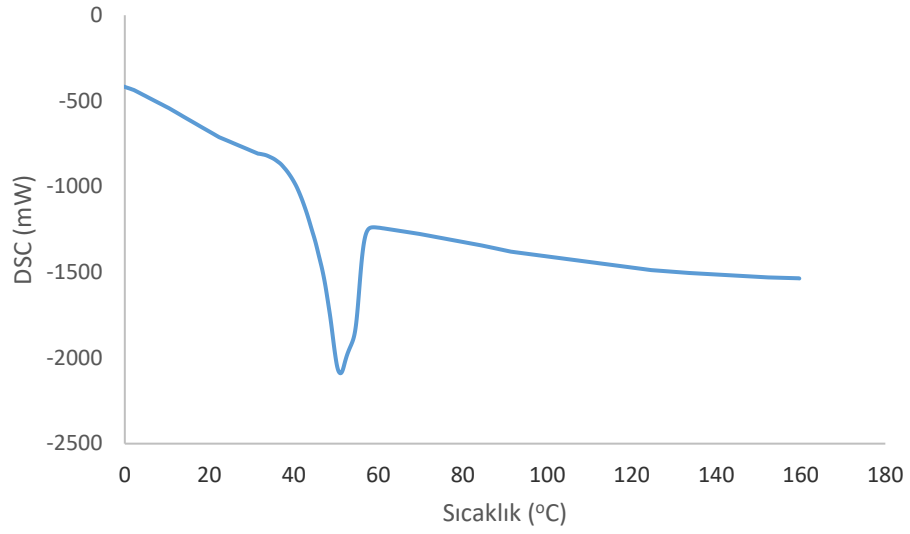


Şekil 4.49: Deneme Kar3'e ait DSC termogramı.



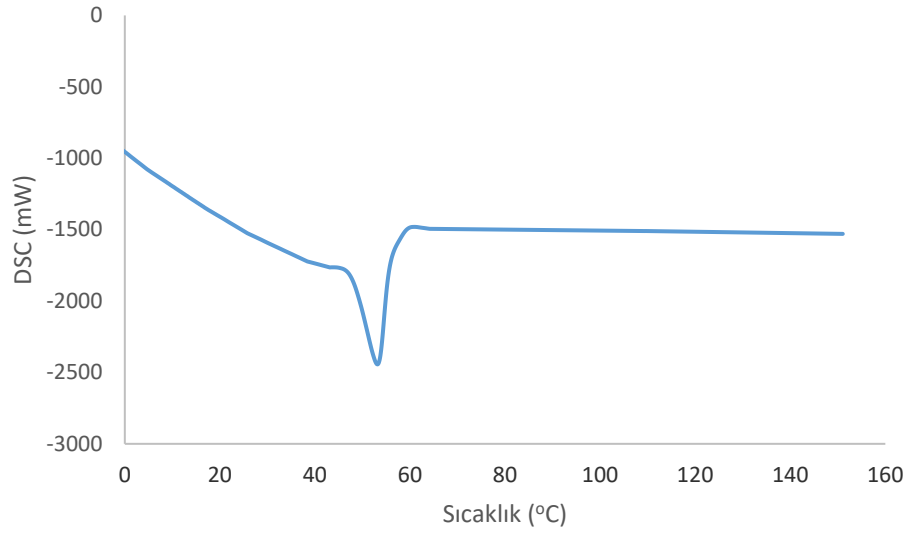
Şekil 4.50: Deneme Kar4'e ait DSC termogramı.

Şekil 4.51'de 1:5 oranda karvedilol:PLGA 65:35 ile hazırlanan Deneme Kar6'nın DSC analizi sonucu verilmiştir.

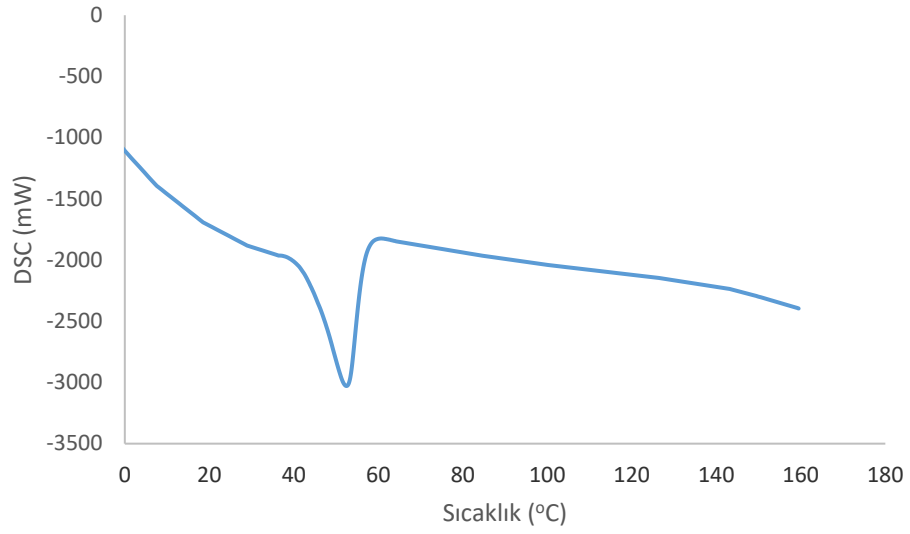


Şekil 4.51: Deneme Kar6'ya ait DSC Termogramı.

Şekil 4.52'de, 1:10 karvedilol:polimer oranında yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ile hazırlanan Deneme Kar10'un ve Şekil 4.53'de aynı oranda düşük vizkoziteli PLGA 50:50 ile hazırlanan Deneme Kar13'ün DSC termogramları verilmiştir.

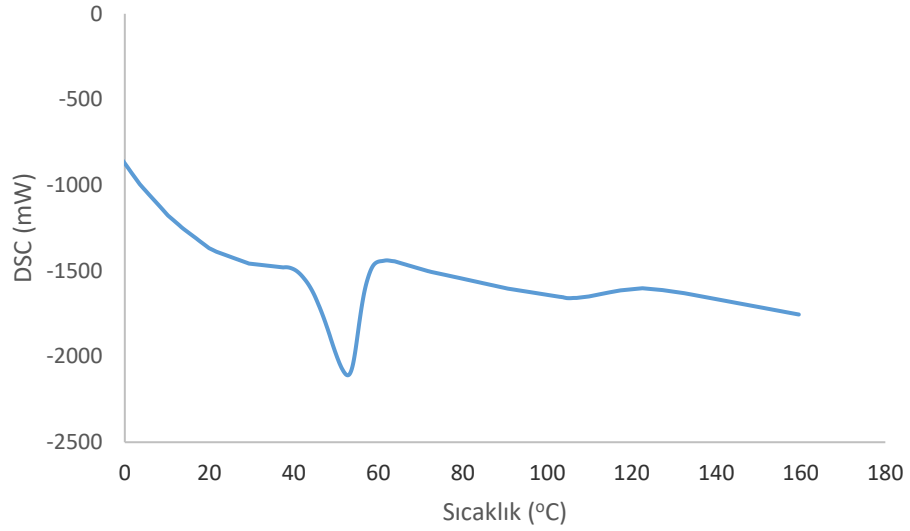


Şekil 4.52: Deneme Kar10'a ait DSC Termogramı.



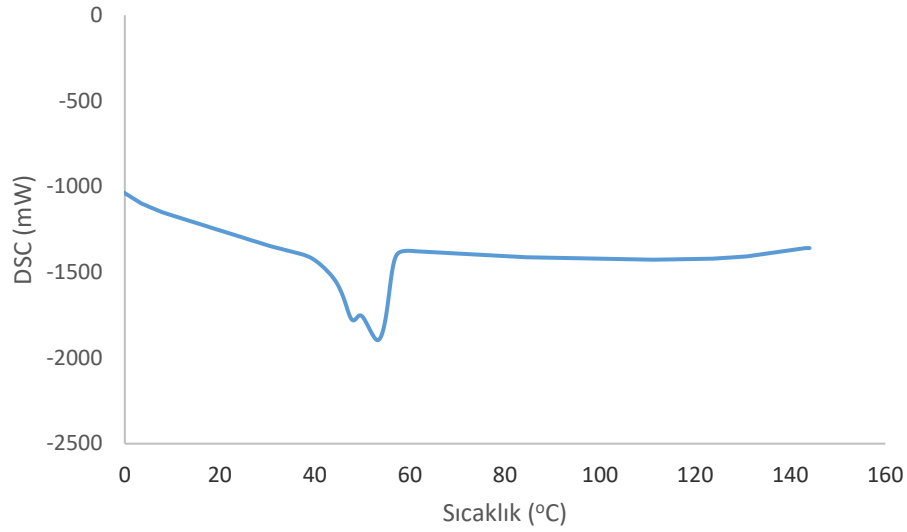
Şekil 4.53: Deneme Kar13'e ait DSC Termogramı.

Şekil 4.54'de 1:10 karvedilol: düşük viskoziteli PLGA ile diğer denemelerden farklı olarak 10 mg sorbitan monostereat ile hazırlanan Deneme Kar21'in DSC termogramı verilmiştir.



Şekil 4.54: Deneme Kar21'e ait DSC Termogramı.

Verilen önceki DSC analizlerindeki örnekler 5 mg polioksietilen polioksi propilen blok kopolimer ile hazırlanırken, Şekil 4.55'de 15 mg polioksietilen polioksi propilen blok kopolimer ile hazırlanan Deneme Kar23'ün termogramı verilmiştir.



Şekil 4.55: Deneme Kar23'e ait DSC Termogramı.

4.3.3. Karvedilolün Enkapsülasyon Verimi Tayini

3.3.5.2 kısmında anlatıldığı şekilde, karvedilolün enkapsülasyon denemelerinde elde edilen ürünlerin karvedilol içeriği tayin edilmiş ve karvedilol miktarı (mg/g) ve enkapsülasyon verimi(%) hesaplanmıştır. Tablo 4.24'de farklı aseton: su oranlarıyla yapılan denemelerde elde edilen ürünlerin karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimi verilmiştir.

Tablo 4.24: Farklı aseton/su oranlarıyla ile elde edilen ürünlerin içerdiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	Karvedilol (mg)	PLGA (mg)	Aseton(ml)	Su(ml)	Karvedilol Miktarı (mg/g))	Enkapsülasyon Verimi (%)
Deneme Kar1	4,5	45	3	6	39,9	46,2
Deneme Kar2	4,5	45	3	9	60,1	60,7
Deneme Kar3	4,5	45	3	12	41,2	46,3

3 ml aseton ve 9 ml su ile yapılan denemede enkapsüle edilen karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimi daha yüksek olduğu için sonraki denemelerde bu miktarlar kullanılmıştır. Tablo 4.25'de ise farklı karvedilol:PLGA oranları ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarları ve enkapsülasyon verimleri verilmiştir.

Tablo 4.25: Farklı ilaç/polimer oranlarıyla elde edilen ürünlerin içerdiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 75:25 (mg)</i>	<i>PLGA 65:35 (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 (mg)</i>	<i>Karvedilol Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Kar4	4,5	22,5	-		83,2	52,3
Deneme Kar2	4,5	45,0	-	-	60,1	60,7
Deneme Kar5	4,5	67,5	-	-	15,9	24,7
Deneme Kar6	4,5	-	22,5	-	46,3	29,7
Deneme Kar7	4,5	-	45,0	-	53,9	58,3
Deneme Kar8	4,5	-	67,5	-	20,8	34,1
Deneme Kar9	4,5	-	-	22,5	52,2	30,9
Deneme Kar10	4,5	-	-	45,0	37,3	40,1
Deneme Kar11	4,5	-	-	67,5	20,9	33,5

50:50 polilaktit ve glikolit oranında ancak farklı viskozite değerlerine sahip PLGA tipleri kullanılarak elde edilen enkapsüle partiküllerin içerdiği karvedilol miktarları ve enkapsülasyon verimleri de Tablo 4.26’da verilmiştir.

Tablo 4.26: Farklı molekül ağırlıklı PLGA ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 0,25- 0,55 (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 0,55- 0,75 (mg)</i>	<i>Karvedilol Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Kar9	4,5	-	22,5	52,2	30,9

Deneme Kar10	4,5	-	45,0	37,3	40,1
Deneme Kar12	4,5	22,5	-	96,1	56,9
Deneme Kar13	4,5	45,0	-	87,6	96,3

Tablo 4.27 ve Tablo 4.28’de emülgatör olarak kullanılan sorbitan monostereat ve polioksietilen polioksi propilen blok kopolimerinin farklı miktarlarıyla elde edilen enkapsüle partiküllerin içerdiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri verilmiştir.

Tablo 4.27: Farklı sorbitan miktarlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 75:25 (mg)</i>	<i>PLGA 65:35 (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 Yüksek Mw (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 Düşük Mw (mg))</i>	<i>Sorbitan (mg)</i>	<i>Karvedilol Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Kar14	4,5	45,0	-			5	28,1	29,5
Deneme Kar15	4,5	45,0	-	-	-	10	38,5	43,3
Deneme Kar2	4,5	45,0	-	-	-	15	60,1	60,7
Deneme Kar16	4,5	-	45,0	-	-	5	37,7	40,9
Deneme Kar17	4,5	-	45,0	-	-	10	37,7	41,4
Deneme Kar7	4,5	-	45,0	-	-	15	53,9	58,3
Deneme Kar18	4,5	-	-	45,0	-	5	41,8	46,3
Deneme Kar19	4,5	-	-	45,0	-	10	37,4	41,6
Deneme Kar10	4,5	-	-	45,0	-	15	37,3	40,1

Deneme Kar20	4,5	-	-	-	45,0	5	73,1	79,5
Deneme Kar21	4,5	-	-	-	45,0	10	79,6	90,4
Deneme Kar13	4,5	-	-	-	45,0	15	87,6	96,3

Tablo 4.28: Farklı Emülgatör miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin ihtiva ettiği karvedilol miktarı ve enkapsülasyon verimleri.

	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 75:25 (mg)</i>	<i>Sorbitan (mg)</i>	<i>Kolliphor (mg)</i>	<i>Karvedilol Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Kar2	4,5	45	15	5	60,1	60,7
Deneme Kar22	4,5	45	15	10	40,4	46,7
Deneme Kar23	4,5	45	15	15	87,6	96,32

4.3.4. Partikül Boyutu Ölçümü

Enkapsüle edilen partiküllerin çapı zetasizer ile ölçülmüştür. Ölçülen partikül çapları aşağıdaki gibi bulunmuştur.

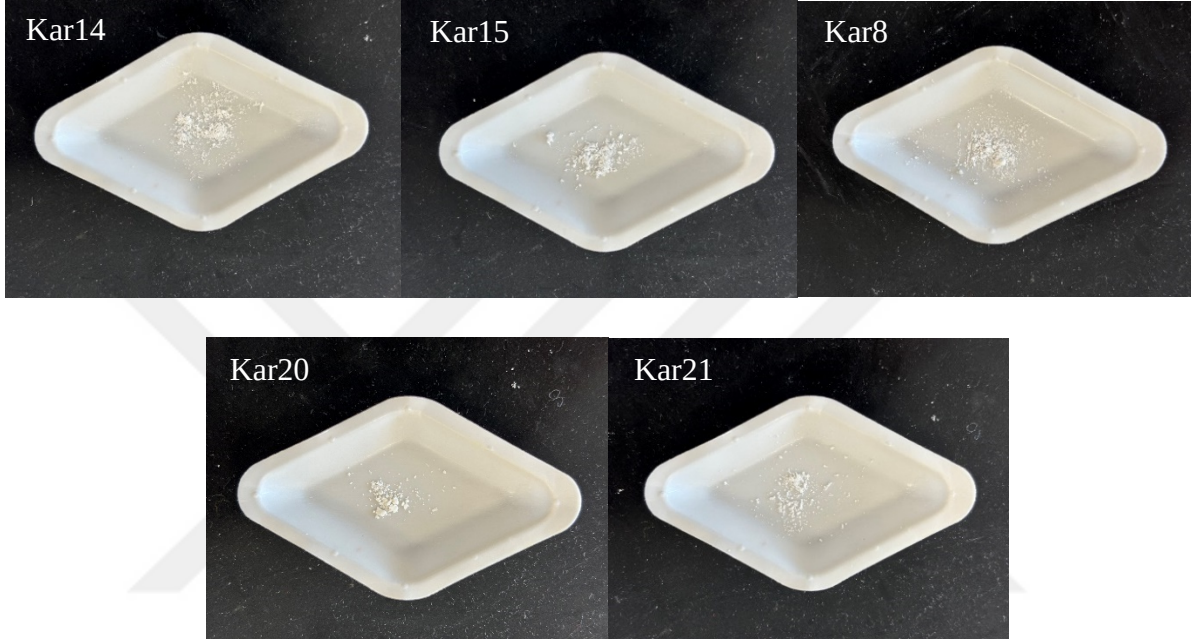
Tablo 4.29: Enkapsüle edilmiş karvedilol partiküllerinin ortalama boyutu ve boyut dağılımı.

<i>Örnek</i>	<i>Ortalama Partikül Çapı (nm)</i>
Deneme Kar4	100
Deneme Kar5	319
Deneme Kar9	106
Deneme Kar11	316
Deneme Kar12	91
Deneme Kar21	51

Deneme Kar22	250
--------------	-----

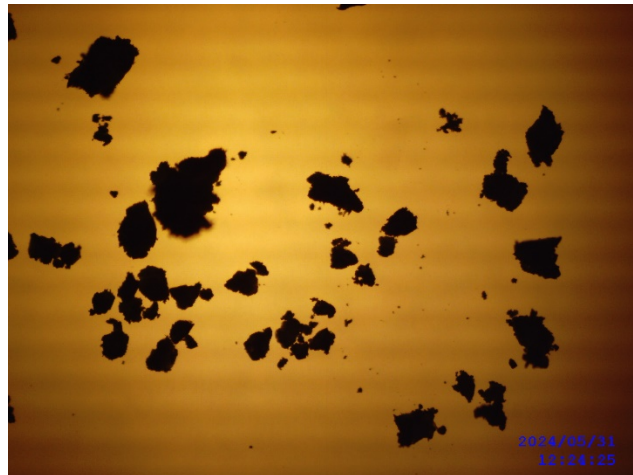
4.3.5. Partikül Şekillerinin İncelenmesi

Farklı oranda laktit ve glikolit içeren PLGA polimerleri ile enkapsüle edilen karvedilol partiküllerinin fotoğrafları Şekil 4.56’da verilmiştir.



Şekil 4.56: Enkapsüle edilmiş karvedilol partiküllerin fotoğrafları (Sol üstten: Deneme Kar14, Deneme Kar15, Deneme Kar8, Deneme Kar20, Deneme Kar21)

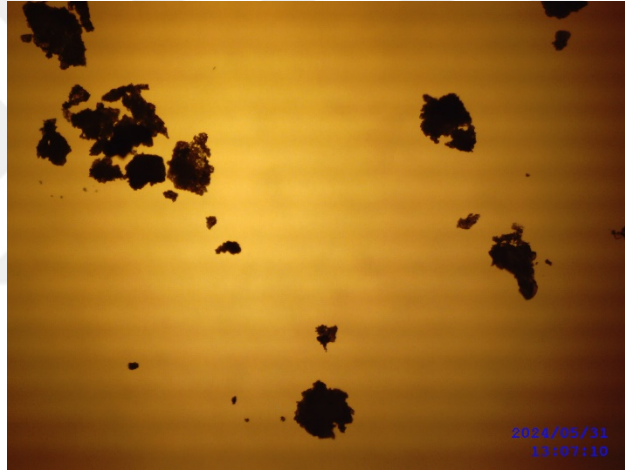
Partikül boyutlarının çözünme hızına olan etkisini araştırmak amacıyla partiküllerin boyutu ve şekli mikroskop ile de incelenmiştir. Aşağıda bazı ürünlere ait mikroskop görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.57: Deneme Kar7 mikroskop görüntüsü.



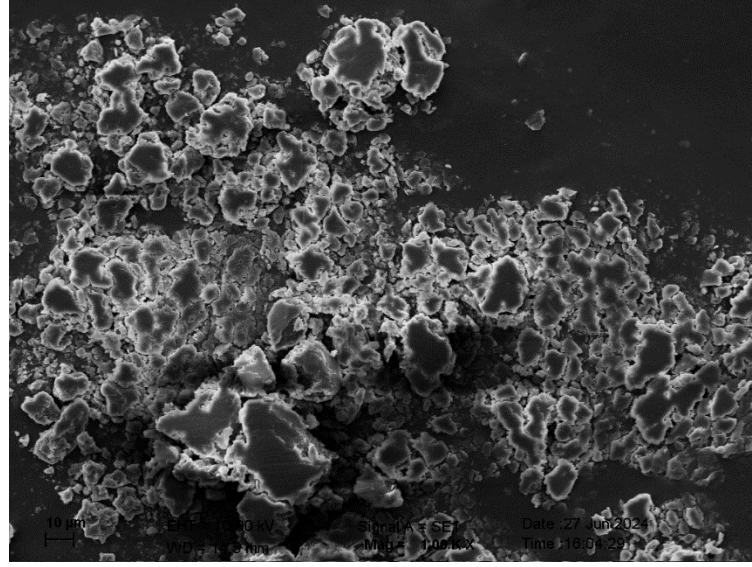
Şekil 4.58: Deneme Kar8 mikroskop görüntüsü.



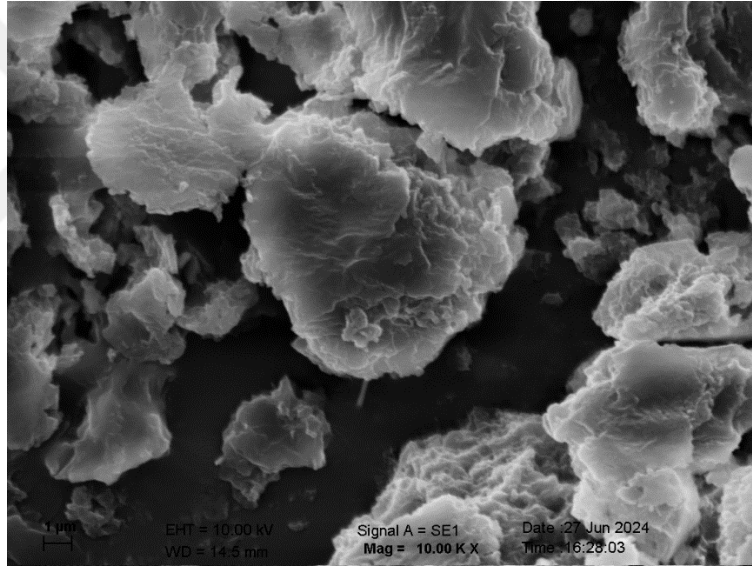
Şekil 4.59: Deneme Kar21 mikroskop görüntüsü.

4.3.6. Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi

Düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile elde edilen Deneme Kar12'nin SEM görüntüsü Şekil 4.60 ve Şekil 4.61'de verilmiştir.



Şekil 4.60: Deneme Kar12 SEM görüntüsü (x1000).



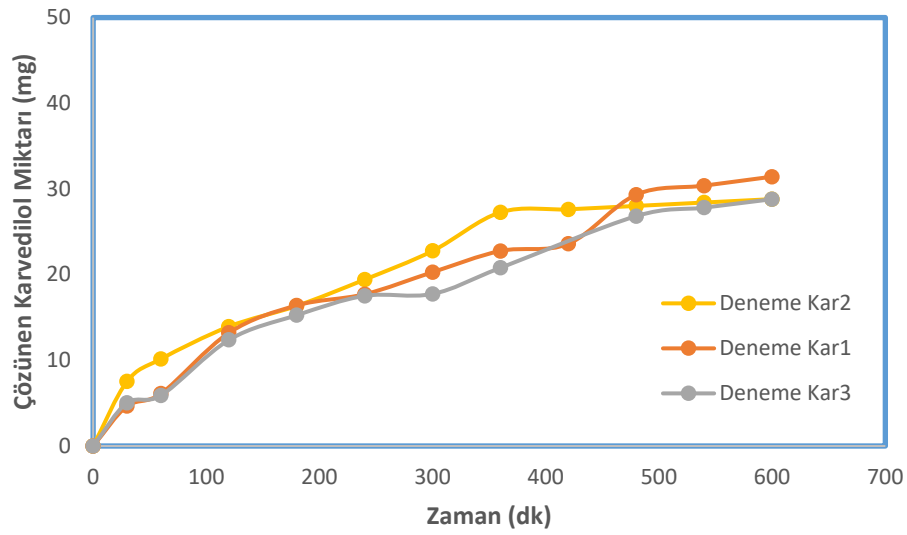
Şekil 4.61: Deneme Kar12 SEM görüntüsü (x10000).

4.4. KARVEDİLOLLE ELDE EDİLMİŞ ENKAPSÜLE PARTİKÜLLERİN ÇÖZÜNME DAVRANIŞLARI

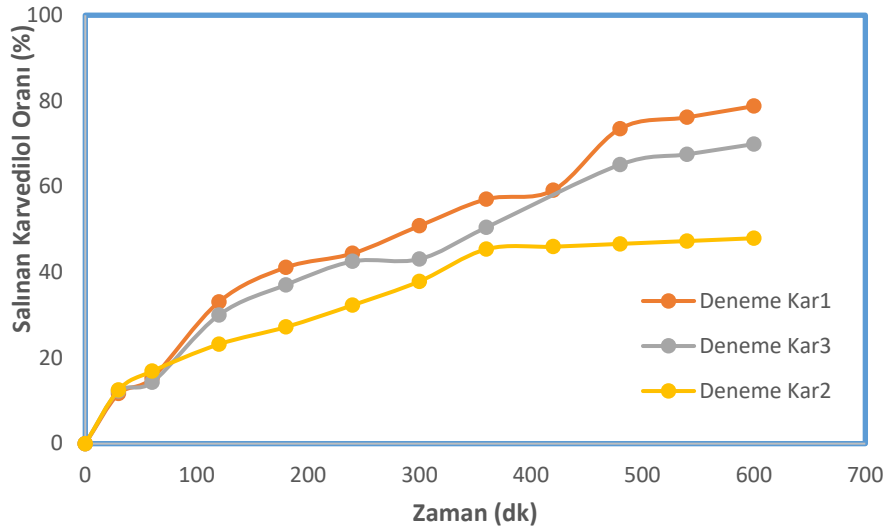
Karvedilol ile yapılan enkapsülasyonlarda öncelikle uygun çözücü miktarını belirlemek üzere farklı miktarlarda aseton/su oranı ile denemeler yapılmıştır. Elde edilen ürünlerde karvedilolün çözünme miktarları ve % çözünme değerleri Tablo 4.30’da, zamana bağlı değişimleri de Şekil 4.62 ve Şekil 4.63’de verilmiştir.

Tablo 4.30: Farklı aseton/su oranlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarı ve %çözünme değerleri.

	Karvedilol (mg)	PLGA (mg)	Aseton(ml)	Su(ml)	Çözünen Karvedilol Miktarı (mg/g))	Çözünme (%)
Deneme Kar1	4,5	45	3	6	31,4	79
Deneme Kar2	4,5	45	3	9	27,3	45
Deneme Kar3	4,5	45	3	12	28,8	70



Şekil 4.62: Farklı aseton miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.



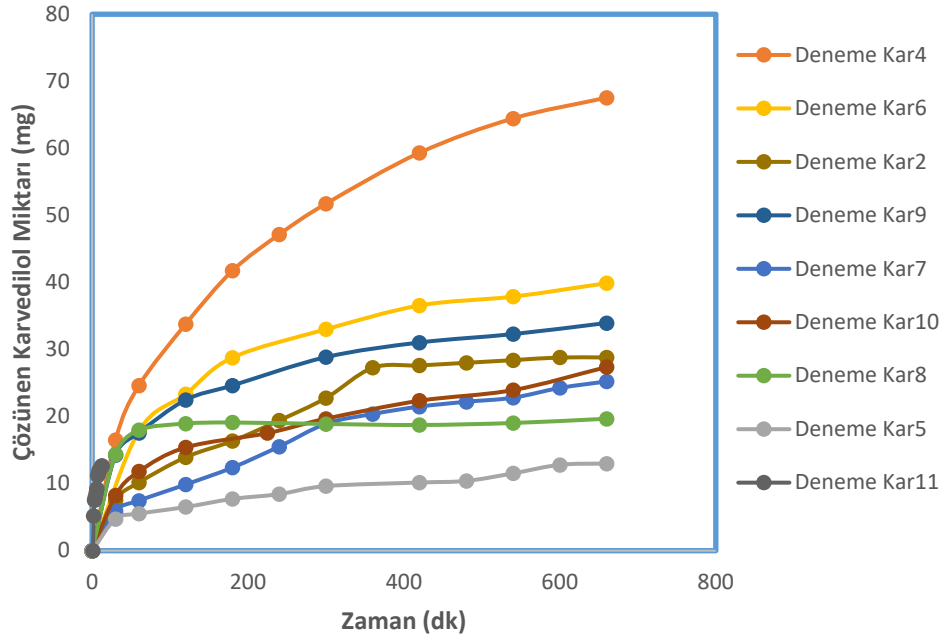
Şekil 4.63: Farklı aseton miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.

Enkapsülasyon denemeleri polimer tipinin ve miktarının etkisini araştırmak amacıyla farklı PLGA tipleri ve ilaç:polimer oranlarıyla gerçekleştirilmiştir. Yapılan denemelerde çözünen karvedilol miktarı(mg/g) ve % çözünme değerleri Tablo 4.31’de zamana bağlı değişimleri de Şekil 4.64 ve Şekil 4.65’de verilmiştir.

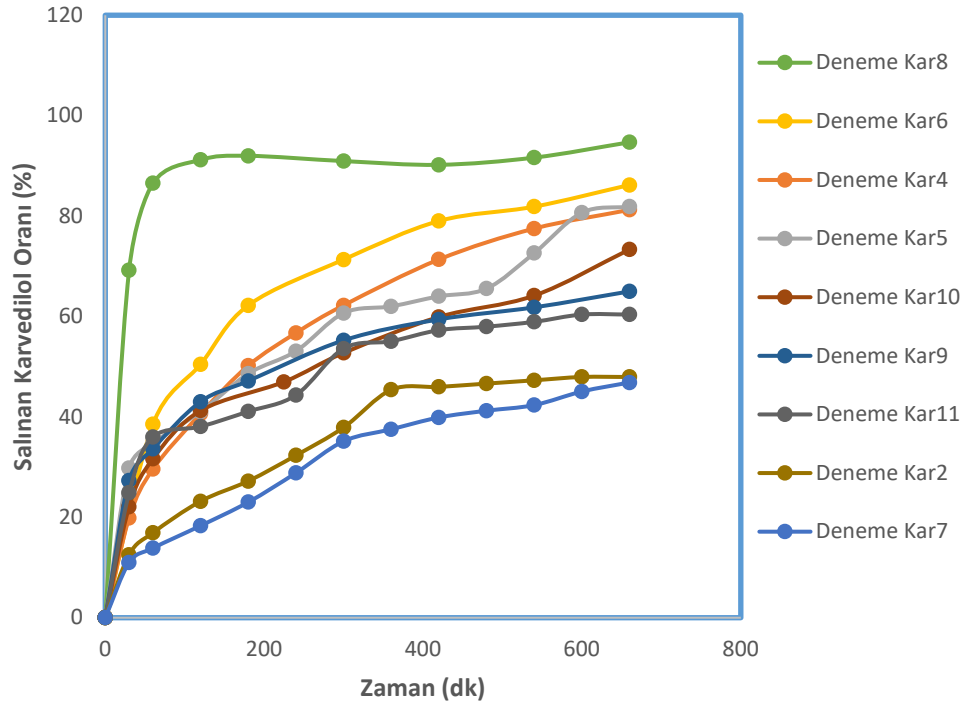
Tablo 4.31: Farklı PLGA tipleri ve farklı ilaç/polimer oranlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.

	Karvedilol (mg)	PLGA 75:25 (mg)	PLGA 65:35 (mg)	PLGA 50:50 (mg)	Çözünen Karvedilol Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Kar4	4,5	22,5	-	-	67,6	81
Deneme Kar2	4,5	45,0	-	-	27,3	45
Deneme Kar5	4,5	67,5	-	-	13,0	82
Deneme Kar6	4,5	-	22,5	-	41,3	89
Deneme Kar7	4,5	-	45,0	-	26,2	49
Deneme Kar8	4,5	-	67,5	-	21,1	100

Deneme Kar9	4,5	-	-	22,5	36,8	70,5
Deneme Kar10	4,5	-	-	45,0	27,4	73
Deneme Kar11	4,5	-	-	67,5	12,1	58



Şekil 4.64: Farklı PLGA tipleri ve farklı ilaç/polimer oranında elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.



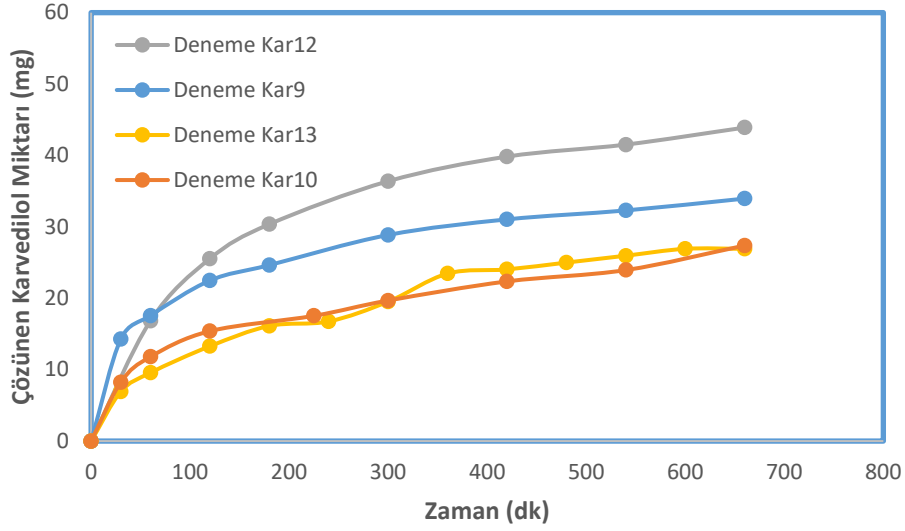
Şekil 4.65: Farklı PLGA tipleri ve farklı ilaç/polimer oranında elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.

50:50 laktit ve glikolit oranında fakat farklı molekül ağırlığına sahip PLGA'lar ile polimer zincir büyüklüğünün elde edilen ürün özellikleri üzerine etkisi araştırılmak üzere yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarı ve oranının zamanla değişimi Şekil 4.66 ve Şekil 4.67'de, değerler ise Tablo 4.32'de verilmiştir.

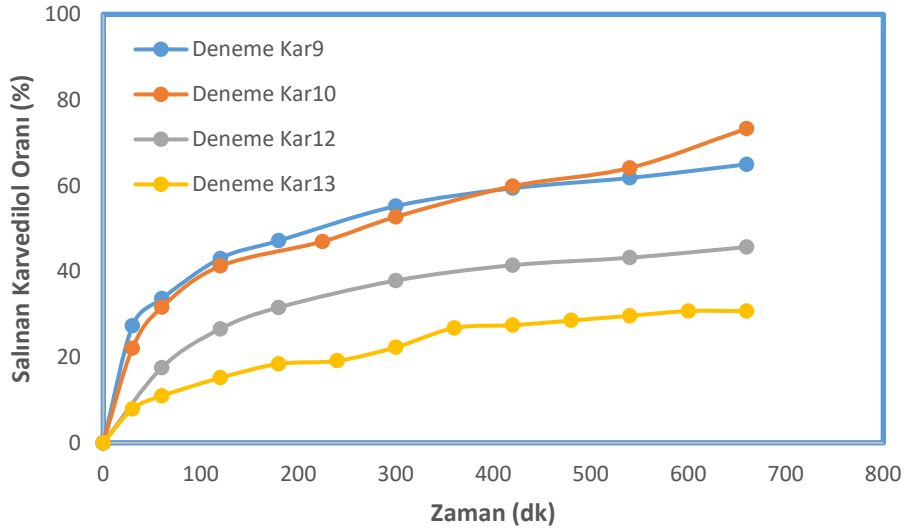
Tablo 4.32: Farklı molekül ağırlıklı PLGA ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.

	Karvedilol (mg)	PLGA 50:50 0,25- 0,55 (mg)	PLGA 50:50 0,55- 0,75 (mg)	Çözünen Karvedilol Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Kar9	4,5	-	22,5	36,8	70
Deneme Kar10	4,5	-	45,0	27,4	73
Deneme Kar12	4,5	22,5	-	45,5	47

Deneme Kar13	4,5	45,0	-	24,0	27
--------------	-----	------	---	------	----



Şekil 4.66: Farklı molekül ağırlığına sahip PLGA 50:50 ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.

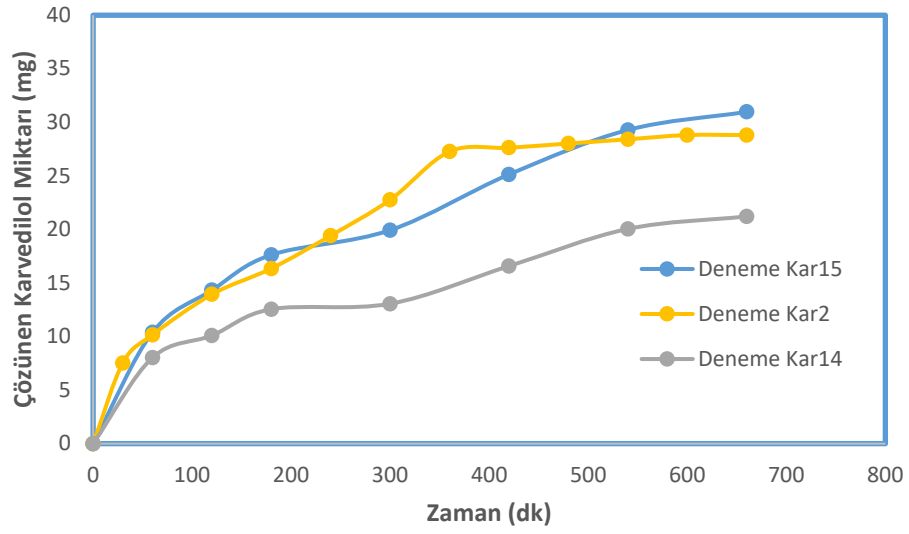


Şekil 4.67: Farklı molekül ağırlığına sahip PLGA 50:50 ile yapılan denemelerden elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.

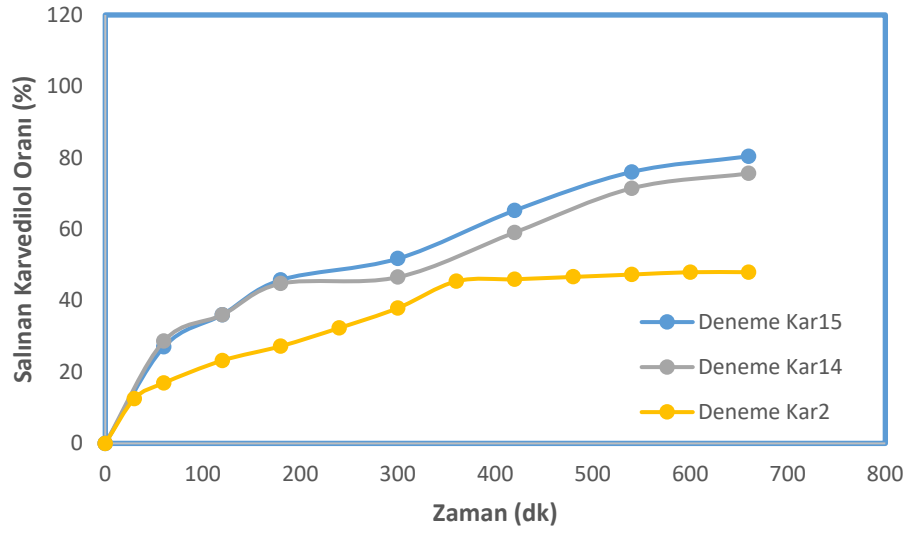
Kullanılan emülgatör sorbitan monostereatın elde edilen ürün üzerindeki etkisi araştırmak amacıyla farklı sorbitan miktarlarıyla da denemeler yapılmıştır. Elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri Tablo 4.33'de zamanla değişimleri ise Şekil 4.68 - Şekil 4.75'de verilmiştir.

Tablo 4.33: Farklı sorbitan miktarlarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.

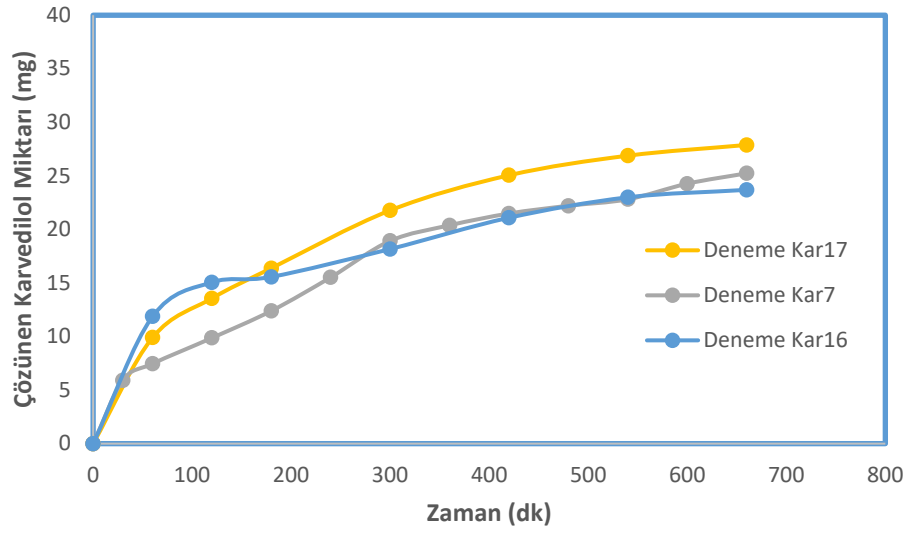
	<i>Karvedilol (mg)</i>	<i>PLGA 75:25 (mg)</i>	<i>PLGA 65:35 (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 Yüksek Mw (mg)</i>	<i>PLGA 50:50 Düşük Mw (mg))</i>	<i>Sorbitan (mg)</i>	<i>Çözünen Karvedilol Miktarı (mg/g)</i>	<i>Çözünme (%)</i>
Deneme Kar14	4,5	45,0	-			5	29,4	100
Deneme Kar15	4,5	45,0	-	-	-	10	38,9	100
Deneme Kar2	4,5	45,0	-	-	-	15	27,3	45
Deneme Kar16	4,5	-	45,0	-	-	5	27,4	73
Deneme Kar17	4,5	-	45,0	-	-	10	32,4	86
Deneme Kar7	4,5	-	45,0	-	-	15	26,2	49
Deneme Kar18	4,5	-	-	45,0	-	5	31,1	75
Deneme Kar19	4,5	-	-	45,0	-	10	26,5	71
Deneme Kar10	4,5	-	-	45,0	-	15	27,4	73
Deneme Kar20	4,5	-	-	-	45,0	5	24,1	33
Deneme Kar21	4,5	-	-	-	45,0	10	25,1	31
Deneme Kar13	4,5	-	-	-	45,0	15	24,0	27



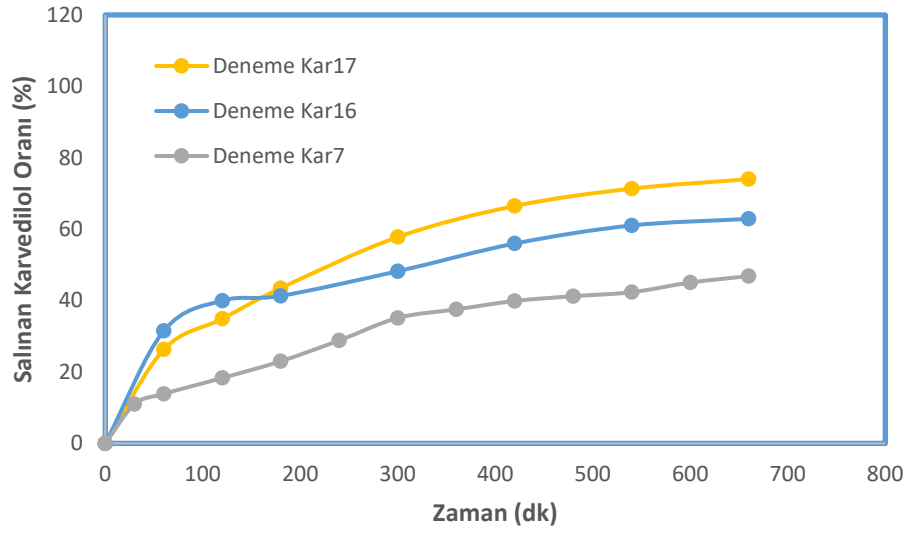
Şekil 4.68: 1:10 Karvedilol:PLGA 75:25 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.



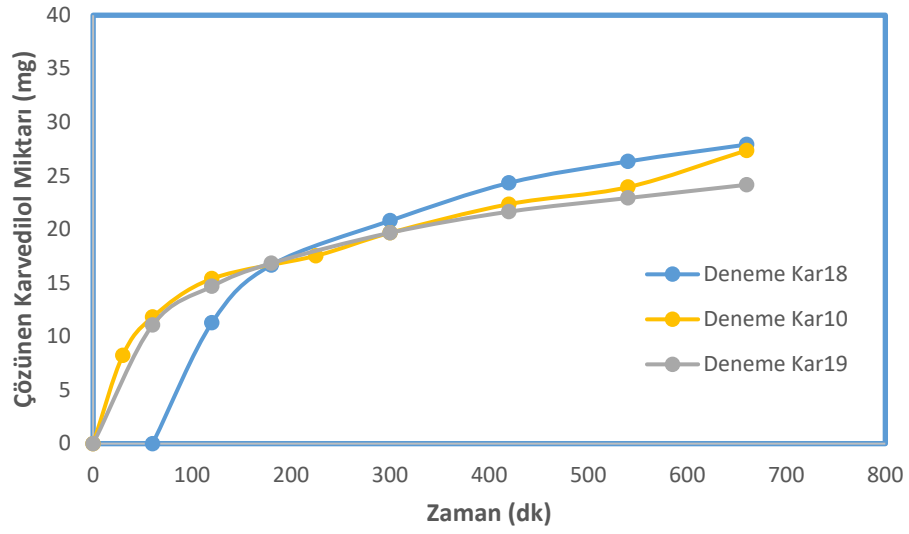
Şekil 4.69: 1:10 Karvedilol:PLGA 75:25 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.



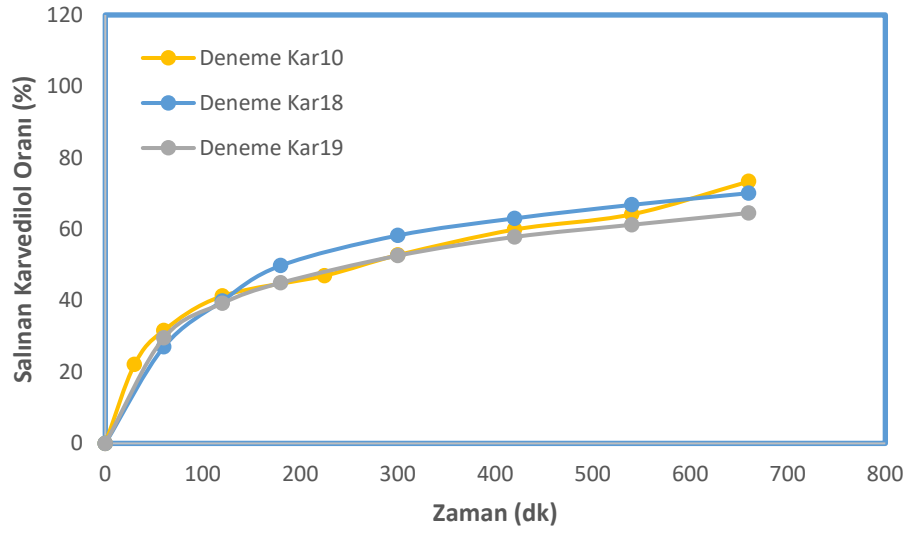
Şekil 4.70: 1:10 Karvedilol:PLGA 65:35 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.



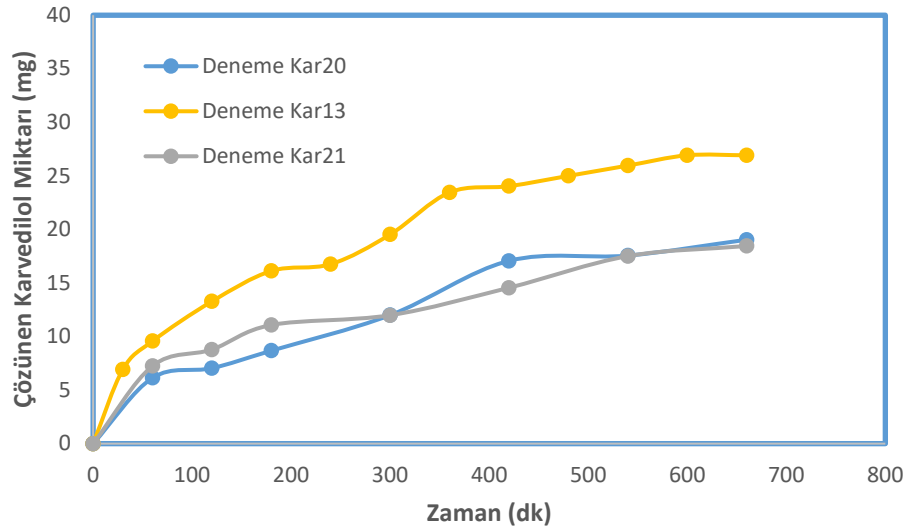
Şekil 4.71: 1:10 Karvedilol:PLGA 65:35 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.



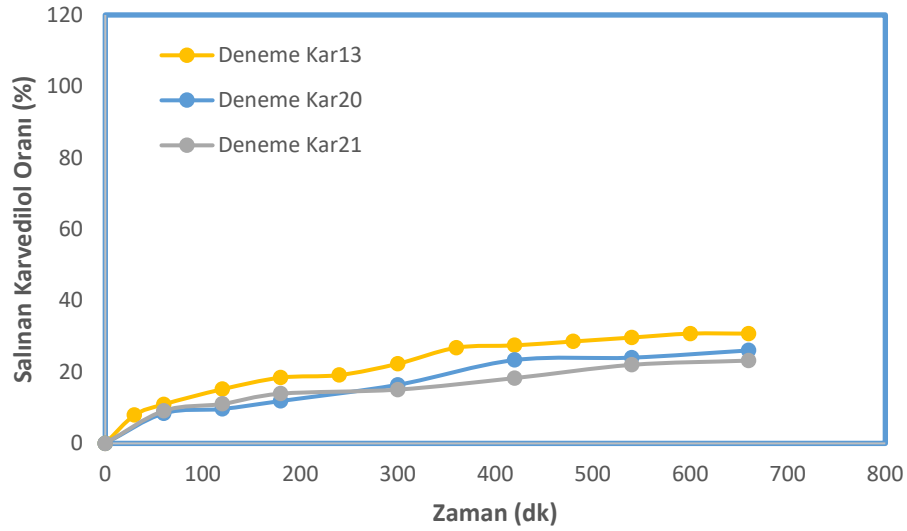
Şekil 4.72: 1:10 Karvedilol: yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.



Şekil 4.73: 1:10 Karvedilol: yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.



Şekil 4.74: 1:10 Karvedilol: düşük viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.

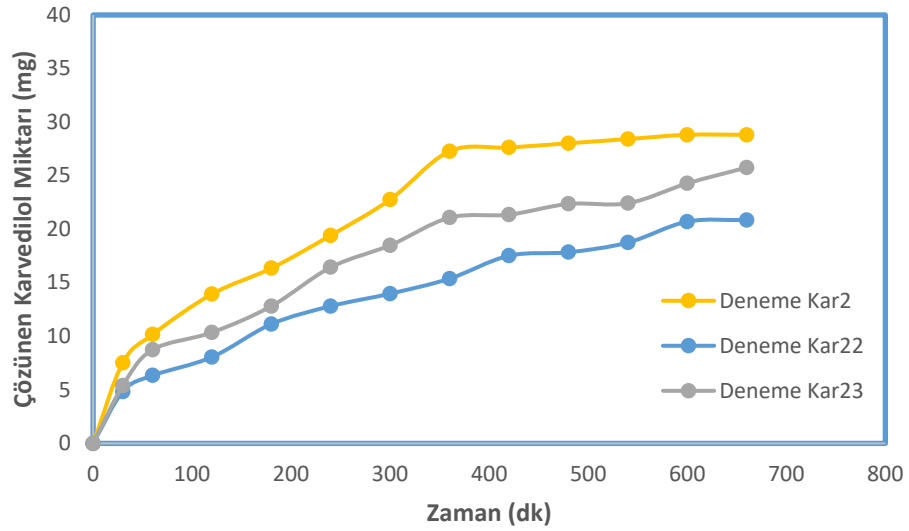


Şekil 4.75: 1:10 Karvedilol: düşük viskoziteli PLGA 50:50 ve farklı sorbitan monostereat miktarları ile elde edilen ürünlerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi

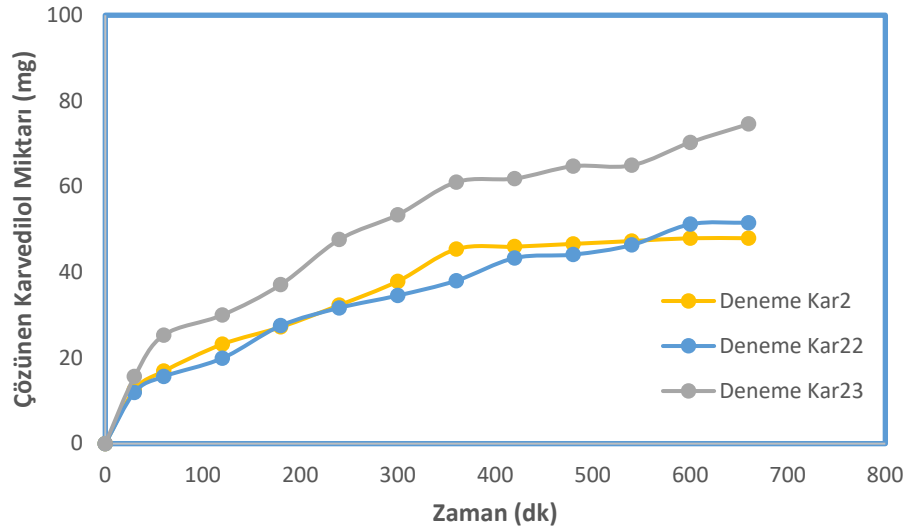
Kullanılan diğer emülgatör Kolliphor'un enkapsülasyon üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla farklı miktarları kullanılarak denemeler de yapılmıştır. Şekil 4.76 ve Şekil 4.77'de bu denemelerde çözünen Karvedilol miktarı ve oranının zamanla değişimi, Tablo 4.34' de de değerleri verilmiştir.

Tablo 4.34: Farklı Emülgatör miktarıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri.

	Karvedilol (mg)	PLGA 75:25 (mg)	Sorbitan (mg)	Kolliphor (mg)	Çözünen Karvedilol Miktarı (mg/g)	Çözünme (%)
Deneme Kar2	4,5	45	15	5	60,1	60,7
Deneme Kar22	4,5	45	15	10	40,4	46,7
Deneme Kar23	4,5	45	15	15	87,6	96,32



Şekil 4.76: Farklı Kolliphor miktarları ile yapılan denemelerde çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi.



Şekil 4.77: Farklı Kolliphor miktarları ile yapılan denemelerde çözünen karvedilol oranının zamanla değişimi.

5. TARTIŞMA

5.1. METFORMİNİN ENKAPSÜLASYON ÇALIŞMALARI

Suda çözünürlüğü çok yüksek olan metformin diyabet tedavilerinde sıkça kullanılan bir ilaçtır ve yüksek dozda kullanımı gerekmektedir. Suda çözünürlüğü yüksek bu etken maddenin enkapsüle edilerek çözünme hızının yavaşlatılmasının amaçlandığı bu tez çalışmasına etil selüloz ile başlanmıştır. Metforminin enkapsülasyon çalışmalarında, Lokhande ve diğ. (2009) ve Choudhury ve diğ. (2013) tarafından yapılan etil selüloz ile enkapsülasyon metodundan yola çıkılmıştır. Etil selüloz suda çözünmeyen bir polimer olarak, ilaç endüstrisinde uzatılmış salım için sıklıkla tercih edilen bir polimerdir. Yapılan ilk denemelerde enkapsüle partiküller elde edilmiştir, ancak elde edilen partiküller plastiğimsi bir yapıda ve yapışkan özellikte olmuştur. Hem partikül boyutunu küçültmek hem de özelliklerini iyileştirmek için, organik fazın miktarı ve karıştırma hızı değiştirilmiş ve partiküller etüv yerine liyofilizatörde kurutulmaya başlanmıştır. Böylece, daha küçük boyutta ve birbirine yapışmayan partiküller elde edilmiştir. Etil selüloza alternatif olarak, hidroksipropil selüloz ilavesi ile, iki polimerin farklı oranlarda harmanları ile denemeler yapılmıştır. Hidroksipropil selülozun yüksek molekül ağırlıklı tipleri de çözünme hızını yavaşlatmada etkili olması ile bilinmektedir. Bahsi geçen iki selüloz türevine ek olarak, akrilat bazlı amonyometakrilat kopolimeri ile de denemeler yapılmıştır.

Amonyometakrilat kopolimeri suda çözünmeyen ve geçirgenliği düşük bir kopolimerdir ve bu özellikleri sebebiyle, ilaç salımını etkili bir şekilde uzatma kapasitesine sahiptir. Bir diğer kullanılan polimer ise etilakrilat metilmetakrilat kopolimeridir. Bu polimer ise non iyonik ve suda çözünmeyen bir polimerdir ve iyonik olmaması sebebiyle ilaçlarla etkileşime girme riski bulunmaz ve uzatılmış salım için iyi bir adaydır. Ek olarak, selüloz ve akrilat bazlı polimerlerin harmanları da denenerek, polimerler arasında sinerjik etki araştırılmıştır.

5.1.1. FT-IR Karakterizasyonu

Şekil 4.1’de verilen metformin hidrklorüre ait FTIR spektrumunda, iki adet spesifik N-H bağlarının birincil gerilme titreşiminden ve ikincil titreşiminden kaynaklanan absorpsiyon tepeleri sırasıyla, 3368 ve 3291 cm^{-1} dalga boylarında ve 3149 cm^{-1} de gözlenmektedir. C=N grubunun gerilme titreşimine ait tepeler ise 1623 ve 1547 cm^{-1} ‘de gözlenmektedir.

Şekil 4.2’de verilen etilselüloza ait FTIR spektrumu incelendiğinde ise, 2975 ve 2868 cm^{-1} de, C-H gerilmesinden kaynaklanan karakteristik absorpsiyon tepeleri gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, 3474 cm^{-1} ’deki geniş tepe ise O-H gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 1051 cm^{-1} ’de de -C-O-C- bağından kaynaklanan gerilme titreşimine ait absorpsiyon tepesi gözlenmektedir. Ayrıca, C-H bükülmesine ait absorpsiyon tepesinin ise 1374 cm^{-1} ’de yer aldığı görülmektedir. Etil selülozun 2975 ve 2868 cm^{-1} deki absorpsiyon tepeleri C-H gerilmesinden, 3474 cm^{-1} ‘deki geniş pik ise O-H gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (Khichar ve diğ., 2020)

Hidroksipropilselülozun FTIR spektrumunda, 3437 cm^{-1} absorbansları O-H gerilmesi, 1046 cm^{-1} absorbansı C-O-C gerilmesi, 2800-2950 cm^{-1} absorbansları ise alifatik gruplara karşılık gelen bantlarla ilişkilidir. Mandru ve diğ (2013) çalışmasında da belirttiği gibi hidroksipropilselülozun 3500 cm^{-1} , 1100 cm^{-1} ve 2873-2967 cm^{-1} dalga boyundaki absorpsiyon tepeleri sırasıyla, O-H gerilmesi, C-O-C gerilmesi ve alifatik gruplara karşılık gelen bantlarla ilişkilidir.

Şekil 4.4 de verilen amonyometakrilat kopolimerine (Eudragit RS PO) ait FTIR spektrumunda, 1142 cm^{-1} ve 1234 cm^{-1} ’deki absorpsiyon tepeleri ester gruplarından kaynaklanan karakteristik tepeleri ve 1724 cm^{-1} ’deki tepe de, yine ester grubuna ait C=O bağının gerilme titreşimini göstermektedir (Mukhopadyay ve diğ (2014). Ek olarak, 1380 cm^{-1} ‘deki tepe C-N bağını göstermektedir.

Şekil 4.5’teki etilakrilat ve metilmetakrilat kopolimerine (Eudragit NM 30 D) ait spektrumda da, 1726 cm^{-1} ’de yine ester grubunun C = O bağına ait gerilme titreşiminden kaynaklanan

karakteristik absorpsiyon tepesi gözlenmektedir. 1155- 1240 cm^{-1} ve 1260 cm^{-1} 'deki tepeler diğer ester titreşimlerini ve 1385, 1444 ve 2953- 2982 cm^{-1} 'deki tepeler çeşitli CH_x titreşimlerini göstermektedir.

Denemelerden elde edilen örneklerin FT-IR spektrumları incelenerek, yapılarında metformin ve enkapsülasyon polimerlerinin karakteristik absorpsiyon tepeleri aranmış ve yapıların karakterizasyonu sağlanmıştır. Şekil 4.6'da verilen amonyometakrilat kopolimeri ile enkapsüle edilmiş metforminin (Deneme Met26) FT-IR spektrumunda, 3371, 3292, 3163 cm^{-1} de gözlenen absorpsiyon tepeleri metforminin N-H bağlarına ait titreşimlerinden, 1623 ve 1564 cm^{-1} deki tepeler ise C-N bağının gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1727 cm^{-1} deki tepe ise amonyometakrilat kopolimerinin ester grubunun C=O bağının gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. Yine, 1142 ve 1236 cm^{-1} deki tepeler de ester gruplarından kaynaklanan karakteristik absorpsiyon tepeleridir.

Amonyometakrilat kopolimeri ve nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri içeren Deneme Met37'nin FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.7), 3151, 3293 ve 3372 cm^{-1} 'deki tepeler benzer şekilde metforminin N-H bağlarını, 1574 ve 1623 cm^{-1} 'deki tepeler de C-N gruplarının varlığını göstermektedir. Yine 1725, 1146 ve 1243 cm^{-1} de ester gruplarının karakteristik tepeleri görülmektedir.

Hidroksipropil selüloz ve etilselüloz kullanılarak yapılan enkapsülasyon denemesi Deneme Met38'in FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3371, 3285, 3179 cm^{-1} de gözlenen tepeler metforminin N-H bağlarına, 1560 ve 1622 cm^{-1} deki titreşimler de metforminin C-N bağına ait olduğundan enkapsüle yapının içerisinde metforminin varlığını doğrulamıştır. 3371 cm^{-1} absorbansı her iki selülozun O-H gerilmesini, 2974 ve 2864 cm^{-1} absorbansları ise hidroksipropil selülozun alifatik gruplarını, 1047 cm^{-1} absorbansı da C-O-C gerilmesini göstermektedir.

Diğer denemelerde elde edilen enkapsüle edilmiş metforminin FTIR spektrumlarında da, metformin, etilselüloz, hidroksipropilselüloz, amonyometakrilat kopolimeri ve etilakrilat metilmetakrilat kopolimerlerine ait karakteristik absorpsiyon tepelerinin bir arada görülmesi, metforminin polimer veya polimer harmanları ile enkapsüle edildiğini doğrulamaktadır.

5.1.2. Metforminin Enkapsülasyon Verimi Tayini

Enkapsülasyon işleminin verimi, başlangıçta eklenen metforminin % kaçının enkapsüle yapı içerisinde tutulduğunu göstermektedir. Tez çalışmasında sentezlenen ürünlerin enkapsülasyon verimleri (%) belirlenerek sentez şartları ve ürün özellikleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bunun yanı sıra, ürünlerin metformin içeriği mg/g olarak da belirlenmiş ve ürünler bu parametre açısından da değerlendirilmiştir.

Bulgular kısmında Tablo 4.1’de verilen farklı molekül ağırlıklı ve farklı ilaç/polimer oranında etil selüloz ile yapılan ürünlerin içerdiği metformin miktarı incelendiğinde, düşük molekül ağırlıklı ve 1:1 ilaç: polimer oranında sentezlenen ürünün en düşük metformin içeriğine sahip olduğu görülmüştür (38.2 mg/g). Düşük molekül ağırlıklı etil selüloz ile 1:2 ilaç:polimer oranında sentez gerçekleştirildiğinde ise, elde edilen ürünün metformin içeriğinin oldukça arttığı gözlenmiştir (103.5 mg/g). Yüksek molekül ağırlıklı etil selüloz ile ve her iki ilaç:polimer oranında sentezlenen ürünlerde ise yüksek ve birbirine yakın değerler bulunduğu görülmektedir (1:1 ve 1:2 ilaç:polimer oranında sırasıyla 90.3 mg/g ve 88.6 mg/g). Enkapsülasyon verimleri incelendiğinde ise benzer şekilde en düşük verimin düşük molekül ağırlıklı ve 1:1 ilaç:polimer oranında sentezlenen üründe elde edildiği, diğer ürünlerin ise daha yüksek ve yaklaşık yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Dolayısıyla ortamda polimer miktarının ve molekül ağırlığının artışı ile yeterli derecede polimer ilaç etkileşiminin oluşmasının mümkün olduğu düşünülmüştür.

Tablo 4.2 de, etil selüloz ile farklı emülgatörler kullanılarak yapılan enkapsülasyon çalışmalarında elde edilen veriler incelendiğinde ise, oleik asit kullanılarak sentezlenen ürünün daha yüksek metformin içeriğine sahip olduğu görülmektedir (133,1 mg/g). Bununla birlikte ürünlerin enkapsülasyon verimleri % 31 ile % 40 arasında değişmektedir. Bu gruptaki denemelerde enkapsülasyon verimleri % 7.6-39.9 arasında değişmiştir. Enkapsüle edilen metformin miktarı ise 38.2-133.1 mg/g arasında değişmektedir.

Tablo 4.3’de verildiği gibi hidroksipropil selüloz ve hidroksipropil selüloza artan miktarlarda etil selüloz ilavesi ile elde edilen harmanlarla da enkapsülasyon denemeleri yapılmıştır. Bu denemelerde ilaç:toplam polimer oranı 1:1 tutulmuştur. Artan etil selüloz miktarıyla gerek enkapsülasyon veriminin gerekse de ürünlerin metformin içeriğinin arttığı görülmüştür. En yüksek metformin içeriğine ve enkapsülasyon değerine 0.75:0.25 etil selüloz:hidroksipropilselüloz oranı ile sentezlenen Deneme Met10 üründe rastlanmıştır (metformin içeriği ve enkapsülasyon verimi sırasıyla; 117.5 mg/g ve %23.5)

Yine etil selüloz ve etil selüloza hidroksipropil selüloz ilavesi ile oluşturulan polimer harmanlarıyla ve 1:2 ilaç:polimer oranında yapılan deneme ürünleri incelendiğinde (Tablo 4.4), polimer harmanında hidroksipropilselülozun varlığının artması ile ürünlerin gerek metformin

içeriğinin gerekse de enkapsülasyon verimlerinin düştüğü görülmektedir. Sonuçlara bağlı olarak hidroksipropil selülozun metformin ile daha düşük oranda etkileşime girdiği yorumu ortaya konmuştur.

Enkapsülasyon verimini artırmak amacıyla denemelerde kullanılan formül optimize edilmiş, en uygun çözücü tipi ve miktarı belirlenmiştir. Bunun sonucunda 3:2 oranında metanol/aseton karışımı kullanılarak denemelere devam edilmiştir. Akrilat polimer tipleri ile de enkapsülasyon denemeleri yapılmış ve Tablo 4.5'te amonyometakrilat kopolimeri Eudragit RS PO ile sentezlenen ürünlerin içerikleri belirlenmiştir. Tablo incelendiğinde, 50 mg metformin ile farklı polimer oranlarında sentezlenen ürünlerin metformin içeriğinin polimer miktarı arttıkça azaldığı görülmektedir. İlaç miktarının arttırıldığı (100 mg) ve 1: 2,5 polimer oranı ile sentezlenen üründe ise çok daha yüksek metformin içeriğine sahip ürün elde edilmiştir. (Deneme Met 27; 220 mg/g). Ancak ürün en düşük enkapsülasyon verimine sahiptir (%65.9). En yüksek enkapsülasyon verimi Deneme Met25 (1:10 metformin:Eudragit RS PO) ürününde % 78,5 olarak elde edilmiştir. İçerdiği metformin miktarı ise 71 mg/g'dır. Polimer miktarının artması ile sentezlenen ürünün ilaç içeriğinin azalması beklenen bir durumdur. Enkapsülasyon verimi ise beslemedeki polimer miktarı ile doğru orantılı değişmemiştir. Budhian ve diğ. (2007) tarafından açıklandığı üzere, partikül boyutunun artması enkapsülasyon verimini artırmada rol oynar. Yine 1:5 ve 1:10 ilaç:polimer oranlarında ve daha yüksek karıştırma hızında sentezlenen ürünler incelendiğinde, ürünlerin metformin içeriğinde ve enkapsülasyon veriminde artış gözlenmiş, daha homojen şartlarda daha küçük boyutta partiküllerin oluşmasının enkapsülasyon verimi ve metformin içeriğinin artışında etkisinin olduğu düşünülmüştür. Karıştırıcı tarafından uygulanan kesme gerilimi karıştırma hızıyla arttığı için, iki fazın birleştiği aşamada oluşan nanoemülsiyoonun partikül boyutunu da düşürmektedir. (Budhian ve diğ., 2007)

Tablo 4.7'de verildiği gibi 50 mg metformin ve 1:5 ilaç:polimer oranıyla etil selüloz, hidroksipropil selüloz, amonyometakrilat kopolimeri (Eudragit RS PO) ve nötraletilakrilat metilmetakrilat kopolimeri (Eudragit NM 30 D) kullanılarak denemeler yapılmıştır. Yüksek molekül ağırlıklı etil selüloz ile yapılan deneme, polimerin yüksek viskozitesi sebebiyle yağ faza damla damla ilave edilemediğinden başarılı olmamıştır. Tablo incelendiğinde, amonyometakrilat kopolimerinin (Eudragit RS PO) ve hidroksipropilselülozun kullanıldığı sentez ürünlerinin diğerlerine oranla daha yüksek metformin içeriğine ve enkapsülasyon değerine sahip olduğu görülmektedir. Yapısında kuaterner amonyum grubu ve ester grupları

bulunan amonyometakrilat kopolimerinin ilaç ile daha iyi etkileşime girmesi sonucunda daha yüksek metformin içerikli ürünler elde edilebildiği düşünülmektedir. Hidroksipropil selülozun da ortamdaki polimer derişimi azaldığında 1:1 ilaç:polimer oranına nazaran (Tablo 4.3) daha yüksek ilaç içeriğine sahip ürünler verdiği görülmektedir. Enkapsülasyon verimi açısından değerlendirildiğinde ise amonyometakrilat kopolimeri daha iyi sonuç vermektedir.

Yukarıda bahsedilen polimerlerle, yine ilaç:toplam polimer oranı 1:5 olacak şekilde polimerlerin ikili/üçlü harmanları ile denemeler yapılmıştır (Deneme Met34-Deneme Met41, Deneme Met44). Tablo 4.8’de içerikleri görülen ürünlerden en yüksek enkapsülasyon verimi ve metformin içeriği Etilselüloz ve Eudragit NM 30 D kopolimerinin birlikte kullanıldığı Deneme Met39 ürününde elde edilmiştir(%77 ve 128 mg/g). Yine aynı tablo incelendiğinde Eudragit RS PO polimerinin yanında selüloz türevlerinin ilave edildiği sentez ürünlerinde (Deneme Met34, Deneme Met35, Deneme Met36) sadece Eudragit RS PO polimerinin kullanıldığı ürüne (Deneme Met24) oranla gerek metformin içeriğinde gerekse de enkapsülasyon verimlerinde azalma görülmüştür. Bu da yine ortamda ilaç ile daha iyi etkileşime girme potansiyeli olan amonyometakrilat kopolimerinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Nitekim Eudragit RS PO ve Eudragit NM30D akrilat kopolimerlerinin birlikte kullanıldığı Deneme Met37 ürününde sadece Eudragit RS PO polimerinin kullanıldığı Deneme Met 24 ürünü ile benzer değerler elde edilmektedir. Farklı molekül ağırlıklı etilselüloz ve Eudragit NM 30 D kopolimerinin birlikte kullanıldığı Deneme Met39 ve DenemeMet40 ürünleri karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlığına sahip etilselüloz ile daha yüksek metformin içerikli ürünler elde edildiği görülmektedir. Nitekim enkapsülasyon verimi de daha yüksektir. Yüksek molekül ağırlıklı polimerler ile daha yüksek viskoziteye sahip çözeltilerin elde edilmesi ve zincirlerarası dolaşmaların enkapsülasyonda verim düşüklüğüne sebep olduğu düşünülmektedir. Hidroksipropilselüloz ve Eudragit NM 30 D kopolimerinin birlikte kullanıldığı Deneme Met41 ürününde ise düşük molekül ağırlıklı etilselüloza oranla daha düşük metformin içerikli ürün elde edilmiştir (109 mg/g). Ürün selüloz türevi yerine amonyometakrilat kopolimerinin birlikte kullanıldığı Deneme Met37 ürünü ile benzer içeriğe ve enkapsülasyon verimine sahiptir. Eudragit RS PO, etilselüloz (düşük molekül ağırlıklı) ve hidroksipropilselülozun birlikte kullanıldığı Deneme Met44 ürününün ise daha düşük metformin içeriğine (98,2 mg/g) ve enkapsülasyon verimine sahip olduğu görülmektedir. Metformin ile daha iyi ilaç etkileşimi gösteren ester kopolimerlerinin besleme bileşiminde daha az olmasının bu durumu ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Tablo 4.8 de, daha yüksek polimer miktarları (1/10 ilaç polimer oranı) ile ikili polimer harmanları kullanılarak gerçekleştirilen

denemelere de yer verilmiştir (Deneme Met42 ve Deneme Met43). Burada da Eudragit RS PO kopolimeri yanında düşük molekül ağırlıklı etil selüloz ve hidroksipropil selüloz kullanılmıştır. Eudragit RS PO ve etil selüloz kullanılan deneme Met 42 ürünü daha düşük oranda polimer ile benzer şartlarda sentezlenen Deneme Met 34 ürünü ile karşılaştırıldığında gerek metformin içeriğinde gerekse de enkapsülasyon veriminde düşme gözlenmiştir. Bu da ortamda bulunan polimer miktarı arttıkça zincirler arası dolaşmaların artması sebebiyle ilaç/polimer etkileşimlerini azalttığını düşündürmektedir. Ayrıca organik fazdaki viskozitenin artmasıyla, viskoz kuvvetlerin artması, karıştırma dan gelen kesme kuvvetini düşürmektedir. Bu da partikül oluşurken çok büyük ve düzensiz taneciklerin oluşmasına sebep olmaktadır. (Budhian ve diğ., 2007). Yüksek molekül ağırlıklı etil selüloz ile çözücüdeki viskozitesinin çok yüksek olması sebebiyle partikül elde edilememiştir.

Polimer harmanlarda her bir polimerin çözünmesinde, hem polimer çözücü arasındaki etkileşimler, hem de polimer polimer arası etkileşimler önemlidir. Bu sebeple ikili polimerlerle çalışırken, polimerin organik faza ilave sırasının etkisini araştırmak amacıyla etil selüloz ve Eudragit RS PO ile üç farklı deneme yapılmıştır. Deneme Met45'te önce Eudragit RS PO ilave edilmiş, tam çözünme sağlandıktan sonra etil selüloz ilave edilmiştir. Deneme Met46'da ise önce etil selüloz ilave edilmiş, tam çözünme sağlandıktan sonra Eudragit RS PO ilave edilmiştir. Deneme Met47'de ise her iki polimer aynı anda ilave edilmiştir. Her üç denemenin enkapsülasyon verimi karşılaştırıldığında (Tablo 4.9) her iki polimerin beraber ilave edildiği deneme Met47 ürünü en düşük enkapsülasyon verimini % 38 vermiştir. İçerdiği metformin miktarı 76 mg/g'dır. En yüksek enkapsülasyon verimi ise Deneme Met46 ürününde elde edilmiştir. Enkapsülasyon verimi % 57 olmakla beraber içerdiği metformin miktarı 114 mg/g'dır.

Polimer ve metforminin organik çözücüde çözündüğü ve yağ faz olan polisorbata içeren parafine ilave edildiği aşamada, enkapsüle partiküller oluşmaktadır. Bu aşamada yüksek hızlı homojenizatörle karıştırmanın partikül boyutuna, enkapsülasyon verimi ve çözünme hızına etkisini araştırmak amacıyla üç farklı enkapsülasyon denemesi yapılmıştır (Tablo 4.10). Farklı ilaç:polimer oranı (1:5 ve 1:10) ve etil selüloz ve Eudragit RS PO polimer tipleri içeren bu denemelerin homojenizatör kullanılmadan yapılanları ile karşılaştırıldığında enkapsülasyon verimi ve içerdiği metformin miktarında bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: Homojenizatörle karıştırmanın etkisi.

	<i>Homojenizatör</i>	<i>Metformin Miktarı (mg/g)</i>	<i>Enkapsülasyon Verimi (%)</i>
Deneme Met34	-	95,4	57,2
Deneme Met48	✓	96,2	57,7
Deneme Met42	-	44,7	49,2
Deneme Met49	✓	43,7	48,1

Emülgatör farkının etkisini araştırmak amacıyla polisorbata, oleik asit ve Triton X405 ile yapılan denemelerde (Tablo 4.11); polisorbata ve Triton X 405 kullanılan deneme ürünlerinin (sırasıyla; Deneme Met24 ve Deneme Met51) benzer metformin içeriğine ve enkapsülasyon verimine sahip olduğu görülmüştür. (enkapsülasyon verimi % 65, metformin miktarı 107 mg/g), Oleik asit kullanılan deneme ürünü ise; % 90 enkapsülasyon verimi göstermiştir. İçerdiği metformin miktarı ise 90,3 mg/g'dır.

5.1.3. Metforminin Partiküllerin Boyut Analizi

Tez çalışmasında sentez parametrelerinin ürünlerin tanecik boyutu üzerindeki etkisi de incelenmiş ve Bulgular kısmında Tablo 4.12'de verilmiştir. Amonyometakrilat kopolimeri ile sentezlenen ürünlerde; 1:5 ve 1:10 oranda metformin:Eudragit RS PO kullanılan denemelerde elde edilen partiküllerin boyutu karşılaştırıldığında, 1:5 ilaç:polimer oranının daha küçük partiküller verdiği görülmüştür. 1:5 ilaç:polimer oranıyla yapılan Deneme Met24'ün partikül boyutu 749 nm iken, 1:10 oranla yapılan Deneme Met25'in 1767 nm'dir. Deneme Met24'le aynı içeriğe sahip, fakat daha yüksek hızla karıştırılmış (1200 rpm) Deneme Met28'in partikül boyutu ise 439 nm'dir.

Yine 1:5 ilaç:polimer oranında fakat Eudragit RS PO ve etil selülozu yarı yarıya içeren Deneme34'te elde edilen enkapsüle partikülün boyutu 277 nm'dir. Etil selüloz ilavesi ile partikül boyutunun düştüğü görülmüştür. Aynı orana sahip Deneme Met41 hidroksipropil selüloz ve Eudragit NM 30 D'den oluşmaktadır ve partikül boyutu Deneme Met34 ürününe benzer şekilde 235 nm çıkmıştır.

1:10 oranda metformin:Eudragit RS PO ile elde edilen Deneme Met25'in partikül boyutunun oldukça yüksek 1767 nm çıkmasına karşın, aynı ilaç polimer oranında yarı yarıya Eudragit RS PO ve etil selüloz içeren Deneme Met42'nin partikül boyutu 236 nm olarak bulunmuştur.

1:5 ilaç:polimer oranında Eudragit RS PO, etil selüloz ve hidroksipropil selüloz üçlü polimer harmanı ile hazırlanan Deneme Met44'ün partikül boyutu ise 295 nm'dir.

Polimer harmanlarla yapılan enkapsülasyonda, polimerin ilave sırasının ürün üzerindeki etkisini araştırmak için üç ayrı deneme yapılmıştır. Deneme Met45'te önce Eudragit RS PO sonra etil selüloz ilave edilirken, Deneme Met46'da tersi sıra ile enkapsülasyon yapılmıştır. Deneme Met47'de ise her iki polimer beraber çözülmüştür. Elde edilen partikül büyüklükleri sırasıyla 224, 257 ve 225 nm'dir. Partikül büyüklükleri arasında büyük bir fark gözlemlenmemiştir.

1:5 ve 1:10 oranda Eudragit RS PO ve etil selüloz harmanından elde edilen Deneme Met 48 ve 49 ve daha önce büyük partikül çapında elde edilen 1:10 oranda metformin:Eudragit RS PO içeren Deneme Met50 homojenizatörle karıştırılarak hazırlanmıştır. Daha önce aynı içerikte hazırlanan örneklerle partikül çapları karşılaştırıldığında yüksek polimer miktarıyla hazırlanan Deneme Met50'nin partikül çapında büyük bir düşüş olduğu görülmüştür. Partikül oluşumunun anlık gerçekleştiği nanoçöktürme metodunda karıştırma hızının partikül boyutu dağılımındaki etkisinin çok büyük olduğu bilinmektedir. (Lince ve diğ., 2008)

Tablo 5.2: Homojenizatör kullanımının partikül çapına etkisi.

	<i>Homojenizatör</i>	<i>Ortalama Partikül Çapı (nm)</i>
Deneme Met48	✓	264
Deneme Met42	-	236
Deneme Met49	✓	277
Deneme Met34	-	277
Deneme Met50	✓	713
Deneme Met25	-	1767

Denemelerde kullanılan polisrobata alternatif olarak Triton X405 ve oleik asitle de 1:5 oranda metformin:Eudragit RS PO içeren denemeler yapılmıştır. Polisorbat içeren Deneme Met24'ün partikül boyutu 749 nm iken, Triton X405 ile elde edilen partikülün boyutu 362 nm'dir. Oleik asit ile elde edilen partiküllerin boyutu ise 2294 nm'dir. Partiküllerin oluşumu esnasında

koagülasyon gözlemlenmesi olasıdır. Bu durum, van der Wals veya hidrofobik etkileşim gibi partikülleri birbirine çeken kuvvetlerin, sterik veya elektrostatik itme gibi itici kuvvetlerden büyük olması durumunda meydana gelir. İşte bu sebeple, emülgatör kullanımı önemlidir. Emülgatörler nanopartikül yüzeyine tutunarak, itici kuvvet oluşturur ve partiküllerin topaklanmasına engel olur. Ancak eklenen emülgatörün su fazın viskozitesini artırması durumunda, net kayma gerilimini düşürmesi sebebiyle partikül boyutunun artmasına sebep olmaktadır. (Rivas ve diğ., 2017)

5.1.4. Metformin Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi

Amonyometaktilat kopolimeri, etil selüloz ve hidroksipropil selüloz üçlü polimer harmanı ile enkapsüle edilen metforminin örneği Deneme Met44 SEM ile incelenmiştir. Yapının homojen görüldüğü ancak partikül büyüklüklerinin eşit olmadığı görülmektedir. Partikül büyüklüğü dağılımının Zetasizer ile 0,68 olarak ölçülmesi de durumu doğrulamaktadır.

5.1.5. Enkapsüle Edilmiş Metformin Partiküllerin Çözünme Davranışları

Yüksek çözünürlüklü metforminin enkapsülasyonla çözünme hızını azaltmanın amaçlandığı bu tez çalışmasında, ilaç salımını uzatabilecek özelliklerdeki selüloz ve akrilat bazlı farklı polimerler denenmiştir. Ek olarak, bu polimerlerin farklı molekül ağırlıklı olanları ve farklı ilaç:polimer oranları denenmiştir. Farklı çözücüler, karıştırma hızları ve emülgatör tiplerinin de enkapsülasyon üzerindeki etkisi ve çözünme hızına etkisi araştırılmıştır.

Farklı molekül ağırlıklı etil selüloz ile 1:1 ve 1:2 ilaç:polimer oranlarında yapılan ön denemelerde, ilk 15 dk çözünme davranışlarının aynı olduğu görülmüştür. Düşük moleküler ağırlıklı etil selüloz ile 1:1 ilaç:polimer oranı ile yapılan Denem Met1 ürününden 4 saatlik sürede en yüksek miktarda metformin (107 mg/g) çözündüğü görülmüştür. Çözünme grafiği Şekil 4.14 incelendiğinde 1:1 ilaç:polimer oranıyla gerçekleştirilen enkapsülasyonların, 1:2 oranından daha fazla metformin saldıdığı görülmektedir. Bununla birlikte düşük moleküler ağırlıklı etil selüloz ile elde edilen ürünlerde de daha fazla miktarda metformin çözündüğü görülmektedir. Şekil 4.15 ve Tablo 4.13 teki % çözünme verileri incelendiğinde de benzer durum söz konusudur.

Emülgatör etkisini araştırmak amacıyla yapılan enkapsülasyon denemelerinde, ilk 15 dk'lık metformin salımında en yavaş Triton X405, sonra polisorbata, en hızlı ise oleik asit ile elde edilen ürünler olduğu görülmektedir (Şekil 4.16). 4 saatlik çözünme değerlerine bakıldığında en yüksek çözünen metformin oleik asitten, en az ise polisorbata hazırlanan deneme ürününden

gerçekleşmiştir. Enkapsülasyon verimleriyle karşılaştırıldıklarında oleik asitle gerçekleştirilen enkapsülasyon ürününün diğerlerinden çok daha fazla metformin içerdiği (125 mg/g) görülmektedir. Polisorbatla ve Triton X405 ile yapılan denemelerin içerdiği metformin miktarı (70 ve 115 mg/g) çok benzerdir. Metformin çözünme grafiği bu bilgi ışında incelendiğinde, Triton X405 ile elde edilen Deneme Met6 ürününden daha yüksek oranda metformin çözündüğünü söylemek mümkündür (Şekil 4.17).

1:1 oranda ilaç:polimer oranıyla etil selüloz ve artan miktarda hidroksipropilselüloz ilavesiyle yapılan Deneme Met7, 8, 9 ve 10'un çözünme miktarları ve hızları incelendiğinde (Tablo 4.15 ve Şekil 4.18-4.19), çözünen metformin miktarının ürün besleme bileşimindeki etilselüloz/hidroksipropilselüloz oranı ile farklandığı ve yaklaşık tamamının çözündüğü görülmektedir. Sadece hidroksipropilselüloz ile elde edilen Deneme Met7 ürününün çözünme davranışı, yine sadece etilselüloz ile sentezlenen DenemeMet1 ile karşılaştırıldığında hidroksipropilselülloz ürününün daha yüksek miktarda ve daha hızlı metformin saldıgını söylemek mümkündür.

Yine benzer şekilde, farklı oranlarda etilselüloz/hidroksipropilselüloz polimerleri ile 1:2 ilaç:polimer oranında sentezlenen ürünlerde (Tablo 4.16 ve Şekil 4.20-4.21), 0.25:0.75 hidroksipropilselüloz:etilselüloz besleme bileşiminde çözünen metformin miktarının artırdığı görülmüştür. Suda çözünebilen hidroksipropil selülozun az miktarda katkısının metforminin çözünmesini kolaylaştırdığı anlaşılmıştır. Benzer şekilde çözünme oranının da bu polimer karışımı ile sentezlenen ürünlerdeki % çözünmenin daha hızlı ve yüksek olduğunu söylemek mümkündür (Şekil 4.21).

Optimize edilen formülle ve metanol aseton karışımı ile devam edilen çalışmalarda, akrilat bazlı Eudragit RS PO ile de denemeler gerçekleştirilmiş ve artan polimer miktarının etkisini görmek amacıyla 1:5, 1:10, 1:15 ilaç:polimer oranıyla çalışılmıştır (Deneme Met24, DenemeMet25 ve Deneme Met26). Bu ürünlerin çözünen metformin miktarı ve %çözünme değerleri Tablo 4.17'de ve çözünme hızları da Şekil 4.22 ve 4.23'de verilmiştir. Eudragit RS PO miktarı arttıkça, çözünen metformin miktarı azalmıştır. Çözünme her üç denemede de zamanla yaklaşık % 100'e ulaşmış ve hızı sabit kalmıştır. Yine bu üç ürünlerdeki çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi incelendiğinde (Şekil 4.22) artan polimer miktarlarıyla daha yavaş çözünme gerçekleştiği görülmektedir. Çözünen metformin oranının zamana bağlı değişiminde de (Şekil 4.23) benzer durum söz konusudur. Çözünme hızı farklanmasına rağmen her üç ürün

de nihai olarak yaklaşık benzer % çözünme değerlerine ulaşmıştır. Deneme Met27’de enkapsülasyonda metformin miktarı iki katına çıkarıldığında ise, enkapsülasyon verimi değişmemiş ancak çözünen metformin miktarı (192 mg) aynı miktarda polimerle elde edilen Deneme Met24’ün (105 mg) iki katına çıkmıştır.

Çözünme hızının etkisini araştırmak amacıyla, 1:5 ve 1:10 oranda metformin: Eudragit RS PO ile yapılan denemeler daha yüksek hızda karıştırılarak denemiş ve ilaç polimer oranına bağlı olarak karıştırma hızının çözünme davranışı üzerindeki etkisi ortaya konmuştur. Ürünlerin karşılaştırmalı olarak çözünen metformin miktarları ve çözünme oranları Tablo 4.18 de ve zamana bağlı değişimleri de Şekil 4.24 ve 4.25 te verilmiştir. 1:5 ilaç/polimer oranında, karıştırma hızı arttıkça tutulan metformin miktarı artmış, partikül boyutu küçülmüş, çözünme hızı ve miktarı da artmıştır. İlaç:polimer oranı 1:10’a çıkarıldığında ise, polimer miktarı arttıkça çözünme hızı azalmıştır.

Farklı selüloz türevleri ve akrilat polimerleri ile 1:5 metformin:polimer oranında yapılan deneme ürünlerinin çözünme profillerine baktığımızda (Tablo 4.19, Şekil 4.26 ve 4.27), Şekil 4.27’de görüldüğü gibi en yavaş çözünme hidroksipropilselüloz ile elde edilen DenemeMet32 ürününde olmuştur. Tüm polimer türleri ile elde edilen ürünlerin % çözünme değerleri %96-99 arasında olup yaklaşık aynıdır. Bunun birlikte Deneme Met 32 ürünü ile Eudragit RS PO ile elde edilen Deneme Met24 ürününde çözünen metformin miktarı sırasıyla 101.3 mg/g ve 105.2 mg/g değerindedir. Yaklaşık benzer miktarda metformin çözünme değeri ve % çözünme oranına sahip olmasına rağmen daha yavaş şekilde metforminin ortamda çözünmesi bir avantaj olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde etilselüloz ile elde edilen Deneme Met30 ve nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri ile elde edilen DenemeMet33 ürününün çözünen metformin miktarı değerleri yaklaşık aynıdır (sırasıyla 72.2 mg/g ve 72.9 mg/g). Ancak bu iki polimerin çözünme hızları karşılaştırıldığında ise Deneme Met30 ürününde daha yavaş bir çözünme gerçekleşmiştir.

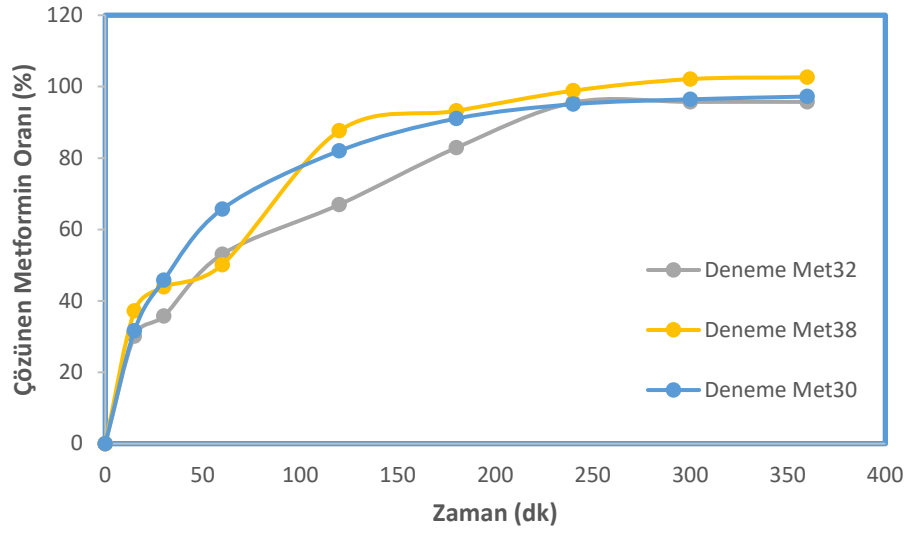
Tablo 5.3: Kullanılan polimerlerin molekül ağırlıkları (g/mol).

	<i>Moleküler ağırlık (g/mol)</i>

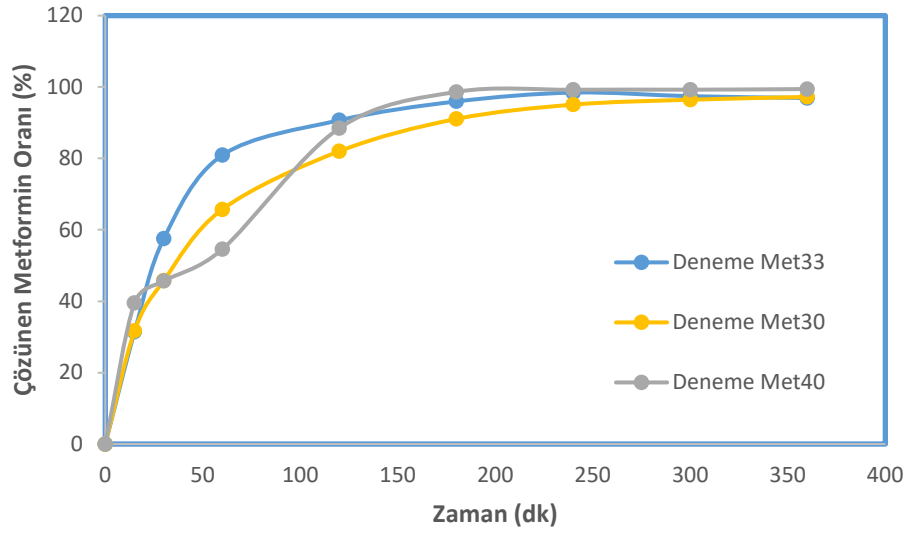
Amonyometakrilat kopolimeri	32.000
Etil selüloz N50	160.000
Etil selüloz N100	215.000
Hidroksipropil selüloz (GF grade)	370.000
Nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri	600.000

1:5 oranda metformin:polimer oranı ile yukarıda bahsedilen polimerlerin ikili (50:50 oranında) karışımlarıyla gerçekleştirilen enkapsülasyon işlemlerinden elde edilen ürünlerin (Deneme Met34, Met35, Met36, Met37, Met38, Met39, Met40 ve Met41) çözünme davranışları incelendiğinde (Tablo 4.20, Şekil 4.28 – Şekil 4.31), Deneme Met37 ve DenemeMet41'in en fazla metformin salımı yaptığı, Deneme Met35'in ise en az metformini saldığı görülmektedir. Ürünler genelde yaklaşık aynı % çözünme değerlerine sahip olup, % çözünme değerlerinin zamanla değişimi incelendiğinde ise, Deneme Met36 en hızlı, Deneme Met37 en yavaş % çözünmeyi gerçekleştirmiştir (Şekil 4.29).

Deneme Met 38 ve Deneme Met40 iki aşamalı bir çözünme profili göstermiştir (Şekil 4.30). Her iki deneme de hidroksipropil selüloz harmanıdır. 1:5 metformin:polimer oranında etil selüloz içeren Deneme Met30 ve aynı oranda hidroksipropil selüloz içeren Deneme Met32 ile karşılaştırıldığında, yine aynı oranda yarı yarıya etil selüloz ve hidroksipropil selüloz içeren Deneme Met38'in iki polimerin çözünme profillerinden etkilendiği görülmektedir. Suda çözünmeyen etil selüloz difüzyona uğrayarak ilacı ortaya çıkarırken, suda çözünen hidroksipropil selüloz suyla temas ettiğinde şişerek ilacı difüzyonla ortama salmaktadır.



Şekil 5.1: Deneme Met38'in iki aşamalı çözünme grafiği.



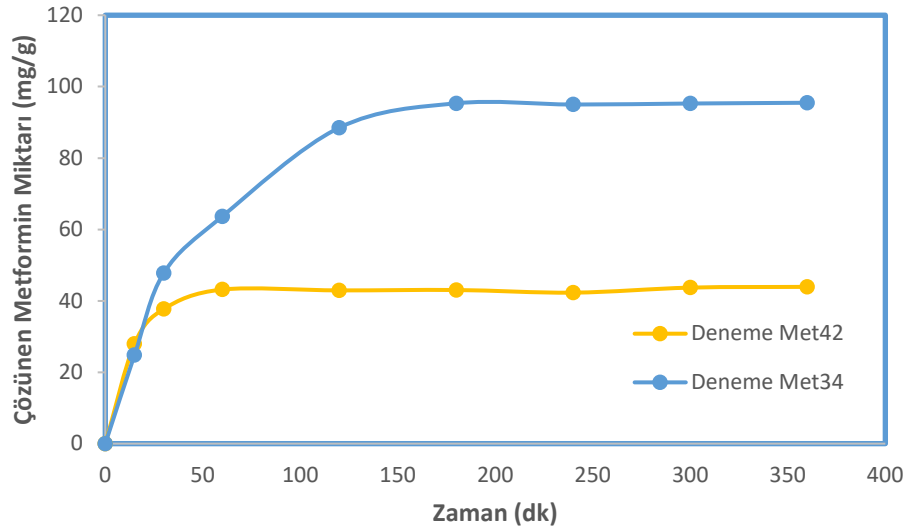
Şekil 5.2: Deneme Met40'ın iki aşamalı çözünme grafiği.

Benzer şekilde Deneme Met40, etil selüloz ve Eudragit NM 30D'den oluşmaktadır. Suda çözünmeyen etil selülozdan ilaç difüzyonla salınırken ve iyonik olmayan Eudragit NM 30 şişerek ilacı dış ortama difüzyonla vermektedir. Aşağıda özellikleri verilen polimerlerin ikili polimer harmanlarında yer alması da elde edilen enkapsüle partiküllerin çözünme davranışlarını etkilemiştir.

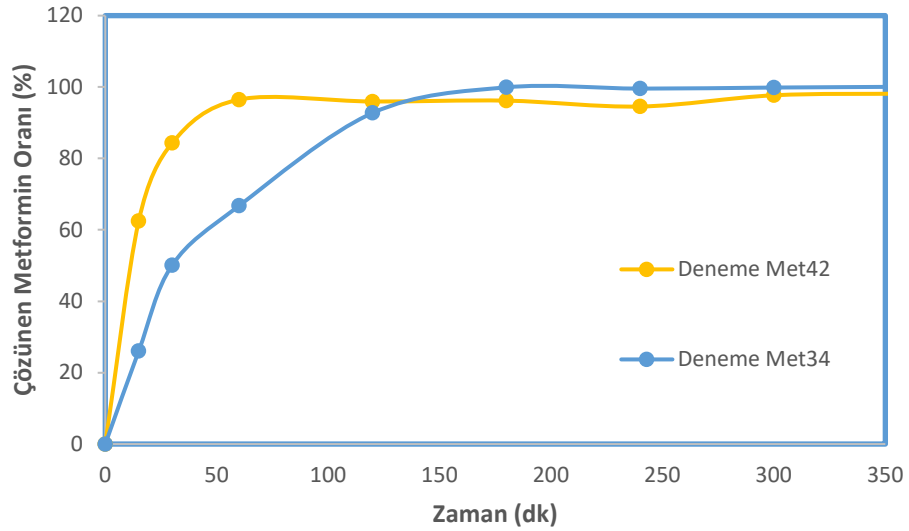
Tablo 5.4: Kullanılan polimerlerin özellikleri.

	<i>Çözünürlük ve geçirgenlik</i>	<i>Yükü</i>
Amonyometakrilat kopolimeri	Geçirgenliği az, suda çözünmez	Katyonik
Nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri	Geçirgenliği az ama amonyometakrilat kopolimerinden daha fazla, suda çözünmez	İyonik değil
Hidroksipropil selüloz (GF grade)	Suda ve polar çözücüde çözünür	Katyonik
Etil selüloz	Geçirgen ve suda çözünmez	İyonik değil

1:10 ilaç: polimer oranıyla yapılan denemelerden elde edilen ürünlerin çözünme davranışları incelendiğinde ise (Tablo 4.20, Deneme Met42 ve Deneme Met43) Deneme Met42 nin % çözünme değerinin %98 olmasına rağmen enkapsülasyon veriminin düşüklüğü sebebiyle oldukça az miktarda metforminin çözünme ortamına verildiği görülmektedir. Deneme Met43 ise yüksek viskozitesi sebebiyle yağ faza damla damla ilave edilemediği için enkapsülasyon gerçekleşmemiştir. Aşağıdaki Şekil 5.3'de ise, 1:5 ve 1:10 ilaç:polimer oranında Eudragit RS PO/ etil selüloz ikili karışımı ile elde edilen ürünlerin (sırasıyla Deneme Met34 ve DenemeMet 42) çözünen metformin miktarının zamana bağlı değişimi yer almaktadır. Deneme 44'te ise diğerlerinden farklı olarak üçlü polimer harmanı denenmiştir. Üründe Eudragit RS PO, etilselüloz ve Eudragit NM30D üçlü karışımı kullanılmış elde edilen ürünün çözünen metformin miktarı 92.9 mg/g ve %çözünme değeri %95 olarak bulunmuştur. Çözünme hızı incelendiğinde (Şekil 4.32 ve 4.33) ise, diğer ürünlere nazaran oldukça yavaş bir çözünme gerçekleştiği görülmüştür. İkili polimer harmanları ile elde edilen ortalama çözünen metformin miktarı ve %çözünme değerine sahip olmasına rağmen çok daha yavaş bir çözünmenin gerçekleşmesi bir avantaj olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 5.3: İlaç:polimer oranının çözünen metformin miktarına etkisi.

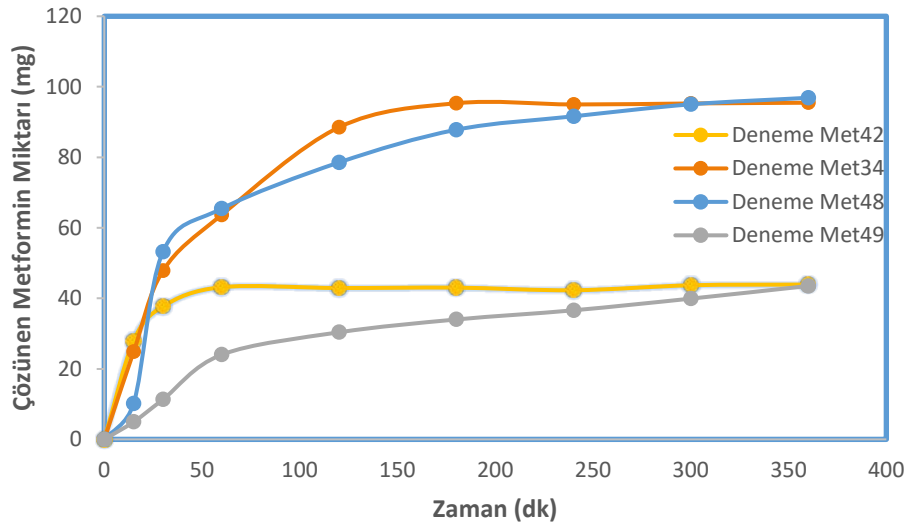


Şekil 5.4: İlaç:polimer oranının çözünen metformin oranına etkisi.

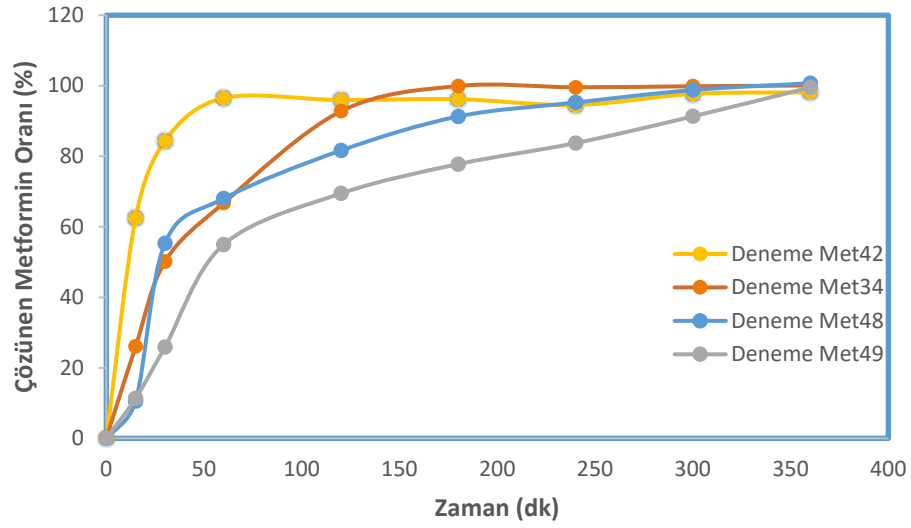
Polimer harmanlarla gerçekleştirilen enkapsülasyonda, polimerin çözünme sırasının etkisi araştırıldığında her iki polimer beraber ilave edildiğinde enkapsülasyon veriminin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, her iki polimerin aynı anda çözünürken hem çözücü, hem birbirleriyle etkileşime girmesi sonucu oluşmaktadır.

1:5 ve 1:10 ilaç:polimer oranıyla Eudragit RS PO ve etil selüloz harmanı kullanılarak ve 1:10 oranında metformin:Eudragit RS PO kullanılarak gerçekleştirilen denemeler, iki faz birbirine eklendiğinde homojenizatörle karıştırılmış ve yüksek hızda karıştırmanın partikül boyutu ve

ilaç çözünme hızı üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Yapılan denemelerin çözünme grafiği Şekil 4.34'te verilmiştir. Eudragit RS PO miktarının artmasıyla elde edilen enkapsüle partikülün çapının arttığı, enkapsüle edilen ve çözünen metformin miktarının ise azaldığı görülmüştür. İçerik olarak aynı olan ancak homojenizatörle karıştırılmayan Deneme Met34 ile homojenizatörle karıştırılan Deneme Met 48 karşılaştırılmıştır. Aynı şekilde Deneme Met 42 ile Deneme Met49 karşılaştırılmıştır. Homojenizatörle karşılaştırıldığında Deneme Met48 ve Deneme Met49'un tuttuğu metformin miktarında değişiklik olmadığı önceki bölümden bilinmektedir. Ancak ilaç salım hızlarının homojenizatörle karıştırılanlarda düştüğü görülmektedir. Burada homojenizatör ile karıştırdığımızda polimer ilaç etkileşiminin çok daha etkili olduğu söylenebilir. Nitekim ilaç salımının yavaş olması da bunu göstermektedir. Partiküllerden metforminin çözünmesi önce hızlı, daha sonra ise yavaşça gerçekleşir. Bu durumu, öncelikle nanopartiküllerin yüzeyine tutunan metformin hızlıca çözünmesi, sonrasında ise partikülün içine hapsolan metformin zamanla yavaş yavaş çözünmesi açıklar. (Contado ve diğ., 2013).



Şekil 5.5: Homojenizatörle karıştırmanın çözünen metformin miktarına etkisi.



Şekil 5.6: Homojenizatörle karıştırmanın çözünen metformin oranına etkisi.

Emülgatör tipinin ilaç çözünme davranışı üzerindeki etkisi araştırıldığında, Triron X405 ve polisorbata elde edilen partiküllerinin benzer miktarda metformin içerdiği görülmüştür. Her üç emülgatörle elde edilen üründen çözünen metformin oranları birbirine benzerdir. Ancak oleik asitle gerçekleştirilen enkapsülasyonun verimi, içerdiği metformin ve çözünen metformin miktarı daha yüksektir. Ancak oleik asitle elde edilen partiküllerin çapı çok büyük (2294 nm) olduğu için uygun bir aday olmaktan çıkmıştır.

5.2. KARVEDİLOLÜN ENKAPSÜLASYON ÇALIŞMALARI

Suda çözünürlüğü çok düşük olan karvedilolün, enkapsülasyonla çözünürlüğünü artırmak amaçlanmıştır. Karvedilol enkapsülasyon çalışmaları da metformine benzer şekilde nanoçöktürme metodu ile gerçekleştirilmiştir. Öztürk ve diğ. (2018) tarafından yapılan karvedilol enkapsülasyon çalışmasında kullanılan metottan yola çıkılmıştır. Bazik karakterdeki karvedilol ile asit uçlu PLGA'nın iyonik etkileşime girip, çözünürlüğü düşürme riskine karşı ester son gruplu PLGA seçilmiştir. Literatürde yer alan laktid:glikolid oranı 50:50 ile yapılmış çalışmalardan farklı olarak, hem 50:50 monomer içeren kopolimerin iki farklı molekül ağırlığına sahip tipi, hem de 65:35 ve 75:25 monomer oranları içeren iki farklı tipi kullanılmıştır. Hem viskozitenin, partikül boyutu ve salım profili üzerindeki etkisi hem de farklı laktid/glikolid oranına sahip kopolimerlerin partikül boyutu ve salım profili üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Farklı PLGA tipleri ve miktarlar kullanılarak farklı emülgatör miktarları ile enkapsülasyon denemeleri yapılmıştır. PLGA hidrofobik laktit bloklardan ve hidrofilik glikolit bloklardan oluşmaktadır. Kristalin ve suda çözünürlüğü düşük yapıdaki karvedilol, polimerin hidrofobik bloklarıyla etkileşerek, hidrofilik blokları sayesinde suda çözünür özellik kazanmıştır. Organik fazda kullanılan emülgatör sorbitan monostereat polimerlerin birbirini itmesini ve böylece topaklanmadan iyi çözünmesini sağlamıştır. Su fazda kullanılan Polietilen oksit polipropilen oksit kopolimeri Kolliphor P188 ise bünyesindeki hidrofilik ve lipofilik bloklarla su ve organik faz arasında misel oluşumunu sağlamıştır. (Thenge ve diğ., 2020 ve Reddy ve diğ., 2014)

5.2.1. FT-IR Karakterizasyonu

Şekil 4.40'da verilen karvedilole ait FTIR spektrumu incelendiğinde, $3342,64\text{ cm}^{-1}$ yer alan ve N-H bağının gerilme titreşiminden kaynaklanan karakteristik absorpsiyon tepesi gözlenmektedir. Bunun yanı sıra $2950\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ de gözlenen C-H bağlarına ait tepeler, $1260\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenen C-O bağına ait tepe, $1250\text{-}970\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenen O-H bağına ait tepeler de karakteristik absorpsiyon tepeleridir. Yine 1594.1 cm^{-1} de C=C bağının gerilme titreşiminden, 1097 cm^{-1} de de C-O-C bağının gerilme titreşiminden kaynaklanan absorpsiyon tepeleri gözlenmektedir. (Thenge ve diğ., 2020 ve Reddy ve diğ., 2014)

Denemelerde kullanılan PLGA polimerlerinin FT-IR spektrumlarında (Şekil 4.41 ve 4.42) 1750 cm^{-1} civarında yoğun bantlarla gözlenen karbonil grupları, her iki monomerde bulunan gerilme titreşimine, $1300\text{ ile }1150\text{ cm}^{-1}$ arasındaki orta yoğunluk bantları ise sırasıyla asimetric ve simetric C-C(=O)-O gerilmeleri sebebiyledir. Bu bölgelerdeki bantlar esterlerin karakterizasyonunda sıklıkla kullanılan ayırt edici bantlardır.

Denemelerde elde edilen ürünlerin FT-IR spektrumları karvedilol ve PLGA spektrumları ile karşılaştırılarak karakterizasyonları yapılmıştır.

1:5 oranda Karvedilol:PLGA 65:35 ile yapılan deneme Kar6'nın FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.43), karakteristik 3342 cm^{-1} deki tepenin kaybolduğu görülmüştür. Bu durum Öztürk ve diğ. (2018) tarafından da açıklandığı gibi kristalin karvedilole ait NH gruplarının polimer ile etkileşime girerek moleküler düzeyde dağıldığı ve enkapsüle edildiğini göstermektedir. Bu durumu DSC sonuçları da doğrulamaktadır. 1745 cm^{-1} 'te gözlenen derin absorpsiyon tepesi, PLGA'nın karbonil gruplarını, 1130 , 1178 ve 1268 cm^{-1} deki tepeler de, PLGA'nın asimetric ve simetric C-C(=O)-O gerilmelerini göstermektedir.

1:10 oranda Karvedilol:PLGA 65:35 ile yapılan deneme Kar7'nin FT-IR spektrumu (Şekil 4.44) incelenmiş, karvedilol ve PLGA spektrumları ile karşılaştırılarak, karakteristik absorpsiyon tepeleri aranmıştır. Karvedilolün kristalin formdan amorf faza geçmesi sebebiyle karakteristik 3342 cm^{-1} deki tepenin kaybolduğu görülmüştür. 1750 cm^{-1} 'te çıkan derin pik, PLGA'nın karbonil gruplarından, 1130 , 1176 ve 1266 cm^{-1} deki tepeler de PLGA'nın asimetric ve simetric C-C(=O)-O gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

1:10 oranda Karvedilol: düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile yapılan enkapsülasyon denemesi Kar10'un FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.45), karakteristik 3343 cm^{-1} tepesi kristalin yapının değişmesi sebebi ile kaybolmuştur. 1748 cm^{-1} deki derin tepe PLGA'nın karbonil gruplarından, 1106 , 1168 ve 1222 cm^{-1} deki tepeler de PLGA'nın asimetric ve simetric C-C(=O)-O gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Şekil 4.46'da verilen 1:10 oranda Karvedilol:PLGA 75:25 ve diğer denemelerden farklı olarak 15 mg Kolliphor içeren Deneme Kar23'ün FT-IR spektrumu incelendiğinde de, karakteristik 3340 cm^{-1} tepesi kristalin yapının değişmesi sebebi ile kaybolduğu görülmüştür.

Diğer denemelerden elde edilen ürünlerin FT-IR spektrumları da yukarıda verilen piklere benzer şekilde partiküllerin yapısında karvedilolün kristalliğinin değiştiğini ve PLGA'nın varlığını göstermiştir.

5.2.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi

Karvedilolün çözünürlüğünü artırmak amaçlanan bu tez çalışmasında izlenen yöntem, kristalin formdaki karvedilolü, polimerle enkapsüle ederek amorf faza taşımak olmuştur. DSC analizleri de bize elde edilen ürünün ısı davranışını, erime pikini, camsı geçiş sıcaklığını vermiştir. Karvedilolün enkapsülasyon sonucu değişen ısı davranışından da hala kristal formda olduğu veya amorf yapıya dönüştüğünü görebilmekteyiz. Aşağıda (Tablo 5.5) kullanılan PLGA türlerinin camsı geçiş sıcaklıkları verilmiştir.

Tablo 5.5: PLGA tiplerinin camsı geçiş sıcaklıkları.

	<i>Inherent viskozite</i> (dL/g)	<i>Tg (°C)</i>
PLGA 75:25	0,55-0,75	50-55
PLGA 65:35	0,55-0,75	45-50
PLGA 50:50	0,55-0,75	45-50

Ürünlerin ısı davranışını karşılaştırmak için öncelikle karvedilol ve PLGA'nın DSC analizleri yapılmıştır.

Şekil 4.47'te verilen karvedilolün DSC termogramındaki 118,2°C'deki derin pik, karvedilolün erime pikidir.

Şekil 4.48'te ise düşük viskoziteli PLGA 50:50'nin DSC termogramı verilmiştir. 49°C'deki derin pik amorf polimerin camsı geçiş sıcaklığını göstermektedir.

Şekil 4.49'da verilen 1:10 oranında Karvedilol: PLGA 75:25 ile hazırlanan örnek Deneme Kar3'ün DSC termogramı incelendiğinde karvedilolün erime piki gözlemlenmemiştir. Bu da enkapsüle edilmiş karvedilolün artık kristalin yapıda olmadığını göstermektedir. 51,6 °C'de görülen pik PLGA 75:25'in camsı geçiş sıcaklığıdır.

Şekil 4.50'de verilen 1:5 oranında Karvedilol: PLGA 75:25 ile hazırlanan örnek Deneme Kar3'ün DSC termogramında da karvedilolün erime piki görülmemiştir. 52,7 °C'de görülen pik PLGA 75:25'in camsı geçiş sıcaklığıdır.

Deneme Kar6 1:5 oranda karvedilol: PLGA 65:35 ile hazırlanmıştır ve DSC termogramında karvedilole ait erime piki gözlemlenmemiş, elde edilen enkapsüle partikülün amorf faza geçtiği doğrulanmıştır. 51°C'de çıkan pik PLGA'nın camsı geçiş sıcaklığını göstermektedir.

Şekil 4.52'de 1:10 oranda karvedilol ve yüksek viskoziteli PLGA 50:50, Şekil 4.53'de aynı oranda düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile hazırlanan Kar10 ve Kar13 enkapsüle partiküllerin DSC termogramları verilmiştir. Her iki DSC analizinde de karvedilol erime piki görülmemiştir. Kar10'un 53,3°C'de görülen piki yüksek viskoziteli PLGA 50:50'nin camsı geçiş sıcaklığını, Kar13'ün 52,3°C'de görülen pikinin düşük viskoziteli PLGA 50:50'nin camsı geçiş sıcaklığını vermektedir.

Termogramlarda görülen Tg değerinin hidrofobik yapıdaki karvedilolün ilavesiyle arttığı anlaşıyor. Amorf PLGA kopolimerinin Tg'si 45-55°C aralığındadır ve bu da polimeri camsı karakterde ve oldukça sert bir zincir yapısına sahip kılar. PLGA'nın Tg değeri, laktik asit içeriğinin azalması, moleküler ağırlığının azalması, plastikleştirici görevi gören yardımcı maddeler veya aktif maddeler gibi bileşiklerin eklenmesiyle değişir (Kırımlıoğlu ve diğ (2023)). Düşük viskoziteli PLGA 50:50'nin camsı geçiş sıcaklığı piki 49°C'de gözlenirken, 1:10 oranda karvedilol:düşük viskoziteli PLGA ile elde edilen Deneme Kar 13'ürünün piki

52,3°C’de gözlenmiştir. Ek olarak aynı oranda 1:5 PLGA içeren Deneme Kar 4 ve Deneme Kar 6 ürünleri karşılaştırıldığında, örneğin PLGA 65:35 içeren Deneme Kar 6 ürününün piki 51°C’de gözlenirken, PLGA 75:25 içeren Deneme Kar4 ürününün Tg sıcaklığı 52,7°C’de gözlenmiştir.

Şekil 4.55’te Deneme Kar23’ün 51 ve 53°C’lerde görülen ikili pikinin, yapıda safsızlaştırma aşamasında kalmış olabilecek emülgatörlerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Sorbitan monostereatın erime sıcaklığı 53°C, Kolliphor P188’inki ise 52°C’dir. Deneme Kar23’te Kolliphor P188 miktarı 15 mg olup, diğer denemelerden daha yüksektir. Bu sebeple yapıda saflandırma aşamasında Kolliphor kalmış olabileceği düşünülmüştür ve FT-IR spektrumunda Kolliphor’un 3504 cm⁻¹ OH grubundan kaynaklanan absorpsiyon tepesi, 2890 ve 2800 cm⁻¹ C-H gerilme titreşimleri, 1750 cm⁻¹’de C-H derin absorpsiyon tepesi aranmıştır. (Hamed ve diğ., 2022) 1750 cm⁻¹’de gözlenen C-H grubundan kaynaklanan tepeler PLGA’da da bulunmaktadır ve 2890 ve 2800 cm⁻¹ C-H absorpsiyonu karvedilolde de bulunmaktadır. 3504 cm⁻¹ ‘de ise OH grubundan gelen pike rastlanmamıştır.

Sorbitan monostereatın karakteristik absorpsiyon tepeleri ise OH grubundan kaynaklı 3390 cm⁻¹’da, güçlü aromatik CH₃ grubundan 2916 cm⁻¹ ’da, C=O ester bağından 1734 cm⁻¹ ’da görülmektedir. (Khan ve diğ., 2015) Deneme Kar23 ürününün FT-IR spektrumunda 3390 cm⁻¹’da pik görülememiştir.

5.2.3. Karvedilolün Enkapsülasyon Verimi Tayini

Karvedilol için gerçekleştirilen enkapsülasyon denemelerinden elde edilen ürünler için de yukarıda belirtildiği şekilde karvedilol içerikleri ve enkapsülasyon verimleri (%) bulunmuş ve Bulgular kısmında Tablo 4.24-4.28 ‘de verilmiştir Öncelikle, uygun organik ve su faz oranı ve miktarını belirlemek için yapılan deneme ürünlerinden elde edilen veriler incelendiğinde (Tablo 4.24), üç farklı aseton:su oranında (1:2, 1:3 ve 1:4) denemelerin yapıldığı görülmektedir. Ürünler arasında 1:3 aseton:su oranı ile elde edilen ürünün (Deneme Kar2) daha yüksek karvedilol içeriği (60.1 mg/g) ve enkapsülasyon verimine (% 60,7) sahip olduğu görülmektedir. Blouse ve diğ. (2006) tarafından yapılan nanoçöktürme çalışmasında da su fazı 50, 75 ve 100 ml olarak üç farklı miktarda tutulmuştur. 50 ve 75 ml su miktarında elde edilen nanopartiküllerin boyutu aynıyken, 100 ml suda elde edilen nanopartiküllerin boyutunun oldukça arttığı görülmüştür. Benzer şekilde enkapsülasyon veriminin de artan su miktarıyla düştüğü görülmüştür. Bu sebeple de sonraki denemeler bu çözücü oranında yapılmıştır.

Aynı viskoziteye sahip fakat farklı laktit ve glikolit oranına sahip PLGA türleri ile 1:5, 1:10 ve 1:15 karvedilol:PLGA oranları ile denemeler yapılmıştır. Ürünlerin karvedilol içeriği ve enkapsülasyon verimlerinin verildiği Tablo 4.25 incelendiğinde, her bir PLGA türü için ürünlerin karvedilol içeriğinin besleme bileşimindeki artan polimer miktarı ile genelde azaldığını söylemek mümkündür. Örneğin, PLGA 75:25 kullanıldığında ilaç/polimer oranı 1:5 iken elde edilen ürünün karvedilol içeriği 83,2 mg/g'dır. İlaç:polimer oranı 1:15 değeri ile sentez gerçekleştirildiğinde ise elde edilen ürünün karvedilol içeriği 15.9 mg/g değerine düşmektedir. Bununla birlikte kullanılan PLGA polimerlerinde, laktid/glikolid oranı da azaldıkça yine ürünlerin karvedilol içeriğinde azalma gözlenmektedir. PLGA polimerlerinde laktid oranı arttıkça polimerin hidrofobisitesi de artmakta ve çözünürlüğü azalmaktadır. Bu durumun da hidrofobik bir ilaç olan karvedilol ile daha yüksek etkileşime girme ihtimaline yol açtığı düşünülmektedir. Nitekim literatürde de 75:25 laktid/glikolid oranına sahip polimerlerin daha yüksek oranda hidrofobik ilaç etkileşimine girdikleri belirtilmektedir. Dikkati çeken bir diğer nokta ise, ürünlerin enkapsülasyon verimleri incelendiğinde, 1:10 ilaç:polimer oranında her üç PLGA tipi için de daha iyi sonuçlar elde edilmiş olmasıdır. Burada da yine 75:25 PLGA ile daha yüksek enkapsülasyon verimine sahip ürün elde edilmiştir.

Laktit glikolit oranı 50:50 olan PLGA'nın 0,25-0,55 ve 0,55-0,75 olmak üzere iki farklı viskozite değerine sahip polimerleri ile 1:5 ve 1:10 karvedilol:PLGA oranları kullanılarak denemeler yapılmıştır. Tablo 4.26'da verilen karvedilol içerikleri ve enkapsülasyon verimleri incelendiğinde, düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile elde edilen ürünler, yüksek viskoziteli olana göre daha yüksek enkapsülasyon verimi değerine sahiptir. 1:5 oranda düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile yapılan denemede (Deneme Kar12) 96 mg/g karvedilol enkapsüle edilmiş ve enkapsülasyon verimi yaklaşık % 60'tır. Aynı polimerle 1:10 ilaç:polimer oranında yapılan denemede (Deneme Kar13) ise 88 mg/g karvedilol enkapsüle edilmiş ve % 96 enkapsülasyon verimi elde edilmiştir. Burada da yine polimerin molekül ağırlığının artması ile zincirler arası dolaşmaların ilaç polimer etkileşimlerini olumsuz yönde etkilediği düşünülmüştür.

Yukarıda söz edilen denemelerde organik fazda emülgatör olarak 15 mg sorbitan, su fazda ise 5 mg polioksietilen polioksi propilen blok kopolimer (Kolliphor) kullanılmıştır. Sorbitan miktarının enkapsülasyon prosesine ve elde edilen ürün özelliklerine olan etkilerini araştırmak amacıyla ilaç:polimer oranını 1:10 sabit tutarak 5, 10 ve 15 mg sorbitan miktarlarıyla farklı PLGA tiplerini de kullanarak denemeler yapılmıştır. Tablo 4.27'de verilen sonuçlar değerlendirildiğinde, enkapsülasyon verimi ve tutulan enkapsülasyon miktarı göz önünde

bulundurulduğunda genel olarak artan sorbitan miktarıyla, enkapsülasyon veriminin arttığı görülmüştür. En yüksek değerler ise düşük viskozite değerine sahip PLGA 50:50 ile artan sorbitan miktarıyla (5, 10 ve 15 mg) beraber % 80, 90 ve 96 olarak bulunmuştur.

Su fazda kullanılan diğer emülgatör polioksietilen polioksi propilen blok kopolimerin (Kolliphor) de miktarının enkapsülasyon verimi ve elde edilen ürün üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla farklı miktarlarıyla (5, 10 ve 15 mg), 1:10 oranında karvedilol: PLGA 75:25 ile denemeler yapılmıştır. En yüksek enkapsülasyon verimi 15 mg emülgatörle yapılan Deneme Kar23'den elde edilmiştir. Enkapsülasyon verimi % 96, enkapsüle edilen karvedilol ise 88 mg/g'dır (Tablo 4.28). Elde edilen ürünler karvedilol içeriği ve enkapsülasyon verimi değerleri açısından birlikte değerlendirildiğinde ve literatürdeki karvedilol ile yapılan çalışmalar da göze alındığında, Deneme Kar13 ve Deneme Kar23 ürünleri oldukça yüksek enkapsülasyon verimleri ve karvedilol içerikleri ile dikkati çekmiştir.

5.2.4. Karvedilol Partiküllerin Boyut Analizi

Farklı laktit glikolit oranına sahip PLGA'ların hidrofobik/hidrofiliklik dereceleri de içeriklerine bağlı olarak değişmektedir. Bu farkın, partikül boyutu üzerinde etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Poliesterler gibi hidrofobik karakterde polimerlerin daha küçük partiküller oluşturduğu bilinmektedir. Ölçülen partiküllerin boyutu 51-319 nm arasındadır. Aynı viskozite değerine sahip PLGA 75:25 ve PLGA 50:50 (yüksek viskoziteli) ile 1:5 ilaç:polimer oranıyla yapılan Deneme Kar4 ve Deneme Kar9'un partikül boyutları 100 ve 106 nm olarak ölçülmüştür. Aynı viskozite değerine sahip polimerlerden aynı miktarda kullanılması sonucu, benzer boyutta partiküller elde edilmiştir. Ek olarak, ilaç:polimer oranının değişmesinin elde edilen enkapsüle partiküllerin boyutunun üzerine etkisi araştırılmıştır. 1:5 ve 1:15 oranda karvedilol: PLGA 75:25 ile elde edilen Deneme Kar4 ve Deneme Kar5'in partikül büyüklükleri 100 ve 319 nm olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde 1:5 ve 1:15 oranda karvedilol: yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ile elde edilen partiküllerin boyutu da 106 ve 316 nm olarak ölçülmüştür. PLGA tipinden bağımsız olarak enkapsülasyonda kullanılan polimer miktarı arttıkça, elde edilen partikülün boyutu artmaktadır. Aynı laktit ve glikolit oranına sahip düşük ve yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ile 1:5 karvedilol: PLGA oranı ile gerçekleştirilen Deneme Kar9 ve Deneme Kar12'nin partikül boyutları 106 ve 91 nm olarak ölçülmüştür. Yüksek viskoziteli PLGA ile gerçekleştirilen enkapsülasyonda daha büyük partiküller elde edildiği görülmüştür. Yüksek moleküler ağırlıklı ve yüksek viskozite değerine sahip polimerler organik fazda yüksek viskozite oluşturduğu için daha büyük partikül boyutuna sahip ürünler elde edilmiştir.

Partiküller, oluşumu, partiküllerin nükleasyonu takiben moleküler büyümesi ve bir araya gelmesi süreçleriyle oluşmaktadır. Bu aşamaların hızı, finalde elde edilen ürünün partikül boyutu dağılımını belirlemektedir. Partikül oluşumu için itici güç, aşırı doyma noktasıdır. Aşırı doyma noktası, gerçek polimer konsantrasyonunun, polimerin çözücündeki çözünürlüğüne oranıdır (Lince ve diğ., 2008).

5.2.5. Karvedilol Partiküllerin Morfolojisinin İncelenmesi

1:5 oranda karvedilol: düşük viskoziteli PLGA 50:50 içeren Deneme Kar12'den çözünen karvedilol miktarının en fazla olduğu görülmüştür. Bu nanopartikülün morfolojisi taramalı elektron mikroskopuyla incelendiğinde, ilaç ve polimerin ayrı ayrı görülmediği, uniform bir yapı görünmektedir. Partiküller tamamen küresel yapı göstermemektedir. Bu durumun su fazın karıştırma hızı veya kurutma koşulları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

5.2.6. Enkapsüle Edilmiş Karvedilol Partiküllerin Çözünme Davranışları

Çözünürlüğü düşük karvedilolün, çözünürlüğünü artırmak hedeflenen bu çalışmada, öncelikle farklı su ve yağ fazı oranları denenmiş, ve enkapsülasyon veriminin en yüksek olduğu 3 ml aseton ve 9 ml su ile devam edilmesine karar verilmiştir. Bulgular kısmında Tablo 4.30 ile verilen çözünen karvedilol miktarı değerlerine bakıldığında ise, bu değerlerin birbirine yakın olduğu ve 27.3 mg/g ile 31.4 mg/g arasında değiştiği görülmektedir. Deneme Kar2'nin karvedilol içeriği Deneme Kar1 ve Deneme Kar2'ye oranla çok daha yüksek olduğundan (60.1 mg/g), % çözünme değeri diğer ürünlere oranla çok daha düşük olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak ilaç enkapsülasyonunda hedeflerden birisi olan yüksek enkapsülasyon içeriği ve oranı DenemeKar2 ürününde sağlandığından denemelere bu şartlarda devam edilmiştir.

İkinci aşamada ise, aynı viskozite değerine ancak farklı laktit/glikolit oranına sahip PLGA'lar ile 1:5, 1:10 ve 1:15 karvedilol:PLGA oranında denemeler yapılmıştır. Tablo 4.31' de çözünen ilaç miktarı değerleri incelendiğinde her bir polimer türü için 1:5 ilaç:polimer oranında en yüksek çözünme değerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Sentez şartlarında besleme bileşiminde polimer miktarı arttıkça, çözünen karvedilol miktarı da azalmaktadır. Şekil 4.62 da çözünen karvedilol miktarının zamanla değişimi incelendiğinde de çözünme hızlarının da ürün bileşimindeki polimer miktarı ile değiştiği görülmektedir. Bununla birlikte yine Tablo 4.31'de görülen %çözünme değerleri incelendiğinde ise ilaç:polimer oranı ile orantılı bir değişiklikten bahsedilememektedir. Bu da ürün içeriğinde enkapsüle edilmiş ilaç miktarlarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Farklı laktid/glikolid oranı ile aynı ilaç:polimer oranında sentezlenen ürünlerin çözünme miktarları incelendiğinde ise, PLGA 75:25 polimeri ile sentezlenen

ürünlerin genelde daha yüksek ilaç çözünürlüğüne sahip olduğu görülmektedir. Bu noktada farklı PLGA türlerinin sahip olduğu laktid ünitelerine bağlı olarak polimer-ilâç etkileşiminin farklanması ile gerek enkapsülasyon içeriğinin değişmesi gerekse de üründeki ilâcın farklı miktarlarda ve hızlarda çözünme ortamına geçmesi ile sonuçlanmaktadır.

Molekül ağırlığı etkisini ortaya koyabilmek için PLGA 50:50 polimerinin düşük ve yüksek viskoziteye sahip iki türü ile ve iki farklı ilâç:polimer oranında (1:5 ve 1:10) gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerin çözünme davranışları incelendiğinde ise (Tablo 4.32 ve Şekil 4.66-4.67) düşük molekül ağırlıklı PLGA ile 1:5 oranında polimer ile sentezlenen ürün (Deneme Kar12) daha fazla karvedilol çözünürlüğü göstermektedir. İlaç:polimer oranı 1:10 değerinde ise elde edilen ürünlerin karvedilol çözünürlüklerinin birbirine yaklaştığı görülmektedir. Ürünlerin çözünen karvedilol miktarlarının zamana bağlı değişimleri incelendiğinde ise, 1:10 ilâç:polimer oranında, her iki molekül ağırlığındaki PLGA ürününün benzer hızda karvedilol çözünürlüğü gösterdiği görülmektedir.(Şekil 4.67) Üründeki polimer oranı düştüğünde ise çözünme hızı ve dengeye ulaşma süresi değişmektedir. Burada da düşük molekül ağırlıklı PLGA ile sentezlenen ürün (Deneme Kar12) daha yavaş çözünmekte ve daha uzun sürede dengeye gelmektedir. Ürünlerin karvedilol içeriklerinin, düşük molekül ağırlıklı PLGA ile elde edildiği durumda çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Bundan dolayı da %çözünme değerleri daha düşük olarak tesbit edilmiştir. Şekil 4.61’de, çözünen karvedilol oranının (%) zamanla değişiminin yüksek molekül ağırlıklı PLGA ile her iki ilâç:polimer oranında elde edilen ürünlerde birbiri ile benzer olduğu görülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı PLGA ile elde edilen ürünlerde ise bu değişim farklanmakta ve ilk anda çok daha yavaş bir çözünme profili göstermektedir.

Organik faza eklenen emülgatör sorbitan monostereatın miktarının enkapsülasyon ve çözünme üzerindeki etkisini araştırmak için de, farklı PLGA tipleri kullanılarak 1:10 karvedilol:PLGA oranı ile ve üç farklı emülgatör miktarı ile (5,10 ve 15 mg) denemeler yapılmıştır. Tablo 4.33’de verilen çözünen karvedilol miktarı ve % çözünme değerleri incelendiğinde, ürünlerin çözünen karvedilol miktarlarının 24.0 mg/g değeri ile 38.9 mg/g arasında değiştiği görülmektedir. İlgi çeken nokta, düşük molekül ağırlıklı PLGA 50:50 ile sentezlenen ürünlerin karvedilol çözünürlüğünün aynı değerlerde olmasıdır (Deneme Kar20, Deneme Kar21 ve Deneme Kar13). PLGA 75:25 ile sentezlenen ürünlerde ise emülgatör miktarının değişmesi ile sentezlenen ürünlerin karvedilol çözünürlüğü de farklanmaktadır. Yine en düşük çözünürlük değerleri yüksek glikolid oranına sahip PLGA 50:50 ürünlerinde gözlenmektedir. Glikolid oranı

düştükçe ürünlerin karvedilol çözünürlüğünde nispeten artışlar görülmektedir. Yüksek laktit oranına sahip PLGA 75:25 ve 65:35 için çözünen karvedilol miktarı ve oranı daha yüksektir. 5 ve 10 mg sorbitan monostereat içeren denemelerden elde edilen ürünlerin çözünen karvedilol miktarı ve oranının 15 mg sorbitan monostereat içeren denemelerden daha yüksek olduğu da görülmüştür. Yüksek laktit oranına sahip PLGA 75:25 ve PLGA 65:35 ile yapılan denemelerde 10 mg sorbitan monostereat içeren örneklerde en yüksek çözünme oranına ulaşılmıştır. Bu verilerden yola çıkılarak dengedeki partikül çözünürlüğünde ortamdaki emülgatör miktarının polimerin hidrofobisitesi ile daha yakından ilişkili olduğu söylenebilir. Nitekim çözünen karvedilol miktarının ve oransal değerlerin zamanla değişimini gösteren Şekil 4.68-4.75’de, PLGA ürünlerindeki laktid/glikolid oranı farklandıkça çözünme hızları ve dengeye ulaşma zamanları emülgatör miktarına bağlı olarak farklanmaktadır. Burada da PLGA 50:50 ile sentezlenen ürünlerin karvedilol çözünme oranının zamanla değişimi emülgatör miktarı ile farklanmamaktadır. Sorbitan monostereat iyonik olmayan bir sörfektandır. Sorbitanın yağ asidi ile esterfikasyonu meydana gelir ve sorbital kısmı hidrofilik yapıda, yağ asidi kısmı ise hidrofobik yapıdadır. PLGA’ya benzer şekilde hem hidrofilik hem de hidrofobik bölümlerden oluşur. Dolayısıyla kullanılan PLGA bünyesindeki laktid/glikolid oranı değiştikçe emülgatör etkisinin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Su fazda kullanılan diğer emülgatör olan polietilen oksit polipropilen oksit blok kopolimerinin (Kolliphor 188) miktarının da elde edilen partiküller ve çözünme hızı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Polietilen oksit polipropilen oksit blok kopolimerinin polioksietilen bloğu hidrofilik karakterdeyken, polioksipropilen bloğu hidrofobik karakterdedir. Su faz ile organik faz arasındaki yüzey gerilimini düşürerek partiküllerin oluşumunu sağlar. 1:10 oranda PLGA 75:25 ile 5, 10 ve 15 mg emülgatörle yapılan denemelerde (Tablo 4.34) 5 mg emülgatör içeren Deneme Kar2’de en fazla karvedilol çözünürlüğü görülmektedir. Ürün aynı zamanda en yüksek karvedilol enkapsüle edilen üründür (Tablo 4.28). Emülgatör arttıkça ürünlerin içerdiği karvedilol miktarı düşmüştür Her üç üründen de benzer miktarda karvedilol salınmıştır. Enkapsüle ürünlerin içerdiği ve salındığı karvedilol göz önünde bulundurulduğunda ise, en az karvedilol içeren Deneme Kar23’ten en yüksek oranda karvedilol çözüldüğü için en hızlı çözünme bu üründe gerçekleşmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasının amacı hidrofilik ve hidrofobik yapıdaki ilaçlar için uygun polimerik taşıyıcılar geliştirmektir. Hidrofilik ilaç olarak model seçilen yüksek suda çözünürlük değerine sahip metformin için amaç, enkapsülasyonla vücutta daha uzun sürede çözünmesini sağlamaktır. Hidrofobik ilaç olarak da suda çözünürlüğü çok düşük karvedilol seçilmiştir.

Enkapsülasyon verimi, elde edilen partiküllerin büyüklüğü ve ilaç çözünme hızı gözetilerek pek çok deneme yapılmıştır. Hem karıştırma hızı, organik çözücü fazının yağ faza eklenme hızı, kurutma koşulları gibi proses koşullarının en etkili olduğu durumlar, hem de polimer tipi, miktarı, ilaç/polimer oranı, molekül ağırlığı gibi değişkenler araştırılmıştır. Yapılan denemelerden yola çıkılarak aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Metformin enkapsülasyonunda, polimer ve ilaç kombinasyonu için farklı çözücüler ve karışımları en uygun miktar da gözönünde bulundurularak araştırılmıştır. En uygun çözücü olarak, hacimce 3:2 oranda metanol:aseton karışımı tespit edilmiştir.

Bir araya getirilen çözücü faz ve yağ fazın birbiri ile etkileşimini artırmak için kullanılan sörfektanın etkisini tespit edebilmek için farklı yapılarda sörfektan kullanılarak, aynı sentez koşullarında üç farklı deneme gerçekleştirilmiştir. Denenen oleik asit, polietilen glikol tert-oktilfenil eter ve polisorbata 80 sörfektanları arasında en iyi ve uygun sonuç polisorbata 80 ile elde edilmiştir. Farklı karıştırma hızları arasında da daha küçük partikül boyutu 1200 rpm ile elde edilmiştir ve yaklaşık 230 nm'dir. Beklendiği üzere karıştırma hızı arttıkça partikül boyutu küçülmüştür.

Etil selüloz ile yapılan ön denemelerde, enkapsülasyon verimleri % 8-31 arasında değişmiştir. Enkapsüle edilen metformin miktarı ise 38-103 mg/g arasında değişmektedir.

Etil selüloza alternatif olarak bir diğer selüloz türevi olan ve yüksek viskozitesi sebebiyle ilaç endüstrisinde uzatılmış salım formülasyonlarında tercih edilen hidroksipropil selüloz ve hidroksipropil selüloza artan miktarlarda etil selüloz ilavesi ile harmanlar elde edilmiş ve enkapsülasyon performansları değerlendirilmiştir. Bu selüloz türevleri ile elde edilen ürünlerden 0.75:0.25 etil selüloz:hidroksipropil selüloz harmanı ile sentezlenen üründe (Deneme Met10), en yüksek enkapsülasyon verimi % 23,5 olarak elde edilmiş, 117,5 mg/g metformin tutulmuştur.

Selüloz tiplerinin haricinde, akrilat polimer tipleri ile de enkapsülasyon denemeleri yapılmıştır. Amonyometakrilat kopolimeri Eudragit RS PO'nun artan miktarları ile yapılan enkapsülasyon denemelerinde en yüksek verim, 1:10 metformin:Eudragit RS PO oranı ile sentezlenen Deneme Met25 ürünüde, % 78 olarak elde edilmiştir. İçerdiği metformin miktarı 71 mg/g'dır. Deneme Met27'de ise metformin miktarı artırılmış, 1:2,5 metformin:Eudragit RS PO oranıyla çalışılmıştır. Bu denemenin verimi % 66 olmakla beraber, enkapsüle edilen metformin miktarı 220 mg/g'dır.

Hem selüloz türevleri (etil selüloz ve hidroksipropil selüloz), hem de akrilat bazlı polimerler (amonyometakrilat kopolimeri ve nötral etilakrilat metilmetakrilat kopolimeri) 1:5 ilaç:polimer oranı kullanılarak aynı sentez koşullarında denemeler yapılmıştır. Eudragit RS PO ve hidroksipropil selüloz ile yapılan denemelerde birbirine benzer enkapsülasyon verimleri (yaklaşık % 64) elde edilmiş ve 106 mg/g metformin tutulabilmiştir. Hidroksipropilselüloz ile elde edilen bu enkapsüle partikülden % 96 oranla gibi yüksek bir oranla 101 mg/g metformin çözünmüştür.

Yukarıda bahsedilen polimerlerle, ilaç:polimer oranı 1:5 olacak şekilde polimerlerin ikili/ üçlü harmanları ile denemeler de gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerden en yüksek enkapsülasyon verimi etil selüloz ve Eudragit NM 30 D polimerlerinin birlikte kullanıldığı Deneme Met39 ürünüde elde edilmiştir (% 77). Ürün 128 mg/g metformin içermektedir. Elde edilen partikülden % 71 çözünme oranıyla 91 mg/g metformin çözünmüştür.

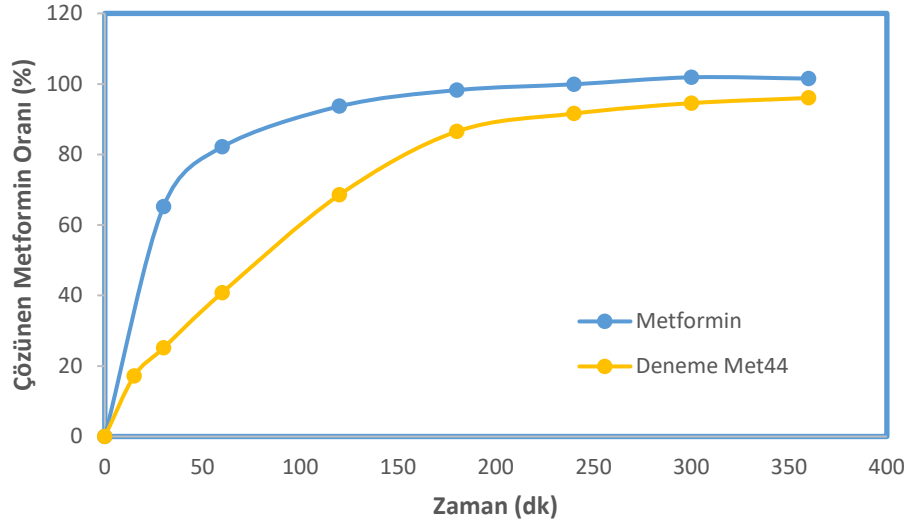
Farklı polimer harmanları ile 1:10 metformin:polimer oranında da denemeler yapılmıştır. Eudragit RS PO, etil selüloz ve hidroksipropil selüloz üçlü harmanı ile elde edilen Deneme Met44, % 59 enkapsülasyon verimi göstererek 98 mg/g metformin içermektedir. % 95 çözünme oranıyla 93 mg/g metformin çözünmüştür.

Polimer harmanlarla gerçekleştirilen enkapsülasyon işleminde, polimerlerin ilave sırasının enkapsülasyon verimi, partikül boyutu ve çözünme oranı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Polimerlerin sırayla ilavesinde, enkapsülasyon veriminin polimerlerin beraber ilavesinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Partikül çaplarının birbirine benzer olduğu, polimerlerin ilave sırasının partikül boyutuna etkisi olmadığı görülmüştür. En iyi sonuç, önce etil selülozun sonra amonyometakrilat kopolimerinin ilave edildiği Deneme Met46'da elde edilmiştir. % 57 enkapsülasyon verimi ile elde edilen ve 114 mg metformin içeren partiküllerden % 100 çözünme oranıyla 114 mg/g metformin salınmıştır. Partiküllerin boyutu 257 nm'dir.

Organik çözücünün, yağ faza ilave edildiği ve partiküllerin oluştuğu aşamada, yüksek hızlı homojenizatörle karıştırmanın, elde edilen partiküllerin boyutuna, enkapsülasyon verimi ve metforminin çözünmesine etkisi incelenmiştir. Özellikle yüksek amonyometakrilat kopolimer miktarıyla yapılan denemede partikül boyutu büyük ölçüde azalmıştır.

Farklı emülgatör tipleri ile denemeler yapılmıştır. En yüksek enkapsülasyon verimi, oleik asitle yapılan Deneme Met52 üründe elde edilmiş (% 90) ve 150 mg/g metformin enkapsüle edilmiştir. Ancak partikül boyutunun 2294 nm olması sebebiyle uygun bir aday olarak değerlendirilmemiştir.

Deneme Met44'ün çözünme profili, sadece metforminin çözünme profiliyle karşılaştırıldığında, çözünme hızının enkapsülasyonla yavaşlatıldığı anlaşılmaktadır.



Şekil 6.1: Deneme Met44'ün çözünme profilinin metforminin çözünme profiliyle karşılaştırması.

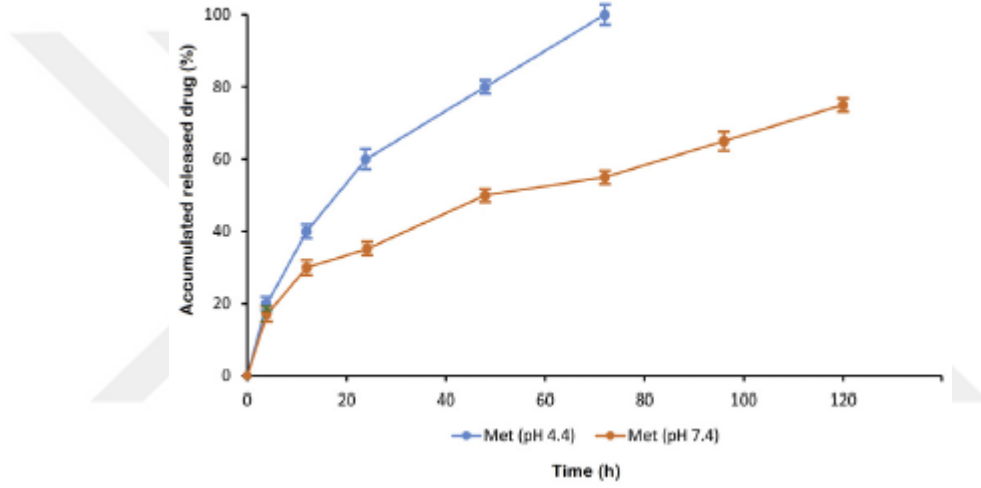
İlaçların test metotları, standartları ve kabul kriterleri farmakopelerce tanımlanmaktadır. Metformin uzatılmış salım tabletler için Amerikan Farmakopesi'nde verilen ilaç salım profili aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Tablo 6.1: Amerikan Farmakopesi metformin 500 mg uzatılmış tablet çözünme şartları.

Zaman (saat)	Çözünen Miktar (%)
1	20-40
3	45-65
10	>85

Ticari ürünler için gereklilik olan çözünme profiline en benzer sonuç, üçlü polimer harmanla Deneme Met44 ürününde elde edilmiştir. Ürünün içerdiği metformin, 1 saatte % 40, 3 saatte % 86, 10 saatte % 96 çözünmüştür.

Son yıllarda metforminin kanser önleyici özelliği üzerine de çalışmalar yapılmaktadır. Ancak düşük biyoyararlanımı ve kısa yarı ömrü, bu şekilde uygulanmasını engellemektedir. Bu sebeple metformini nanopartikül haline getirmek bir alternatif haline gelmektedir. Javidhar ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada metformin PLGA-PEG kopolimeri ile enkapsüle edilmiştir. Elde edilen partikül boyutu 245 nm'dir ve Şekil 6.2'de ilaç çözünme profilini verilmiştir.



Şekil 6.2: PLGA-PEG kopolimerden metformin çözünme profili (Javidhar ve diğ., 2018).

Tez çalışmasında sentezlenen Deneme Met44 ürünü, benzer bir çözünme profili vermekle beraber, partikül boyutu 186 nm'dir. Bu denemede elde edilen ürünün kanser hücreleri üzerindeki etkisini araştırmak için uygun özellikler gösterdiği düşünülmektedir.

Literatürde metforminin enkapsülasyonu yer bulurken, akrilat bazlı polimerler ve harmanları daha önce denenmemiştir. Çalışmada ise farklı kimyasal özellikte polimerlerin farklı kombinasyonlarla kullanımı ile metforminin enkapsülasyonu gerçekleştirilmiş, elde edilen veriler ile de, bu farklı polimerik yapıların metforminin çözünürlüğünü azaltmada ve salımını uzatmadaki olumlu etkileri ortaya konmuştur.

Düşük çözünürlüklü karvedilolün çözünürlüğünü artırmak için aynı viskozite değerine fakat farklı laktit glikolit oranına sahip PLGA'lar ve 50:50 laktit glikolit oramı için hem düşük hem yüksek viskoziteli PLGA 50:50 ile denemeler yapılmıştır. Organik fazda ve su fazda kullanılan emülgatörlerin miktarının enkapsülasyon işlemi ve elde edilen ürün üzerindeki etkisi

araştırılmıştır. Denemelere enkapsülasyonda kullanılan organik faz ve su fazın farklı oranları denenerek başlanmıştır. En yüksek enkapsülasyon verimini veren 1:3 organik:su faz oranı ile devam edilmiştir.

Polimer tipinin ve miktarının etkisini araştırmak için, farklı tipte PLGA'larla 1:5, 1:10 ve 1:15 karvedilol:polimer oranıyla denemeler yapılmıştır. 1:5 karvedilol:PLGA oranıyla yapılan denemelerde enkapsülasyon veriminin daha yüksek olduğu ve enkapsüle edilmiş partiküllerin daha fazla karvedilol içerdiği ve artan polimer miktarıyla enkapsüle edilen ve çözünen karvedilolün azaldığı görülmüştür. Farklı PLGA tipleri incelendiğinde ise, PLGA 75:25'ten en yüksek miktarda karvedilol çözündüğü, polimerin artan glikolit miktarıyla çözünen karvedilol miktarı azaldığı yani PLGA 65:35'ten daha az ve en düşük çözünme PLGA 5050 ile gerçekleştirilen enkapsülasyondan elde edilmiştir. En iyi sonuç 1:5 oranda PLGA 75:25 ile gerçekleştirilen enkapsülasyonla Deneme Met4'ten elde edilmiştir. Ürün 83 mg/g karvedilol içermekte, % 81 çözünme oranıyla 68 mg/g karvedilol çözünmüştür.

50:50 laktit:glikolit oranına sahip PLGA'nın iki farklı viskozite değerine sahip tipi ile denemeler yapılmıştır. Düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile yapılan denemelerde daha yüksek enkapsülasyon verimi ile daha fazla karvedilol tutulmuş ve salınmıştır. Ancak enkapsüle edilen partiküllerde tutulan karvedilol göz önünded bulundurulduğunda, yüksek viskoziteli PLGA'dan çözünen karvedilol oranı daha yüksek hesaplanmıştır. En iyi sonucu, 1:5 karvedilol: düşük viskoziteli PLGA içeren Deneme Kar12 % 56 enkapsülasyon verimi ile 96 mg/g karvedilol tutulmuştur. Çözünmesi ise % 47 oran ile 46 mg/g olmuştur. 1:10 karvedilol: düşük viskoziteli PLGA ile elde edilen Deneme Kar13'ün ise enkapsülasyon verimi % 96'dır ve 88mg/g tutulmuştur.

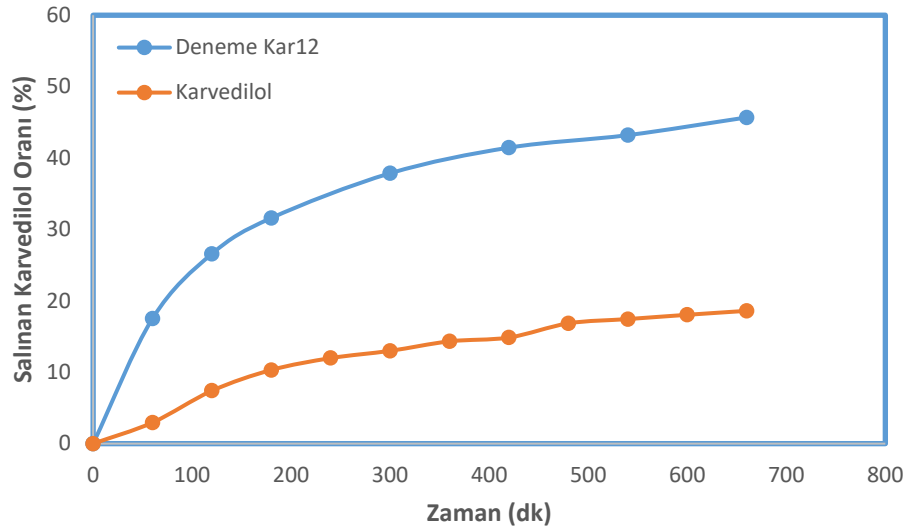
Organik faza eklenen sorbitan monostereatın farklı miktarları ile 1:10 ilaç:polimer oranında denemeler yapıldığında daha önce farklı polimer tipleri ile yapılan denemelere paralel olarak düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile yapılan denemelerde daha yüksek enkapsülasyon verimi elde edilmiştir. PLGA 75:25 ile yapılan denemelerde de çözünen karvedilol miktarı ve oranı daha yüksektir. Sorbitan monostereat miktarı arttıkça enkapsülasyon verimi artmakta, çözünme oranı ise düşmektedir. En iyi enkapsülasyon verimi 15 mg sorbitan monostereat ile düşük viskoziteli PLGA 50:50 ile gerçekleştirilen Deneme Kar13'te elde edilmiştir. Enkapsüle edilen karvedilol oranı % 96, miktarı ise 88 mg/g'dır. En yüksek çözünme oranı ise PLGA 75:25 ile hem 10 hem 15 mg sorbitan monostereat içeren Deneme Kar14 ve Deneme Kar15'te % 100 olarak elde edilmiştir. Deneme Kar15'ten 39 mg/g karvedilol çözünmüştür.

Su fazda emülgatör olarak polietilen oksit polipropilen oksit blok kopolimeri kullanılmıştır. En az miktarda (5 mg) emülgatör içeren Deneme Kar2’de en fazla miktarda 60 mg/g karvedilol enkapsüle edilmiştir. Emülgatör arttıkça ürünlerin içerdiği karvedilol miktarı düşmüştür. Her üç üründen de benzer miktarda karvedilol salınmıştır. Deneme Kar2’den 27 mg/g karvedilol salınmıştır.

Farklı laktit glükolit oranına ancak aynı viskozite değerine sahip PLGA 75:25 ve PLGA 50:50, ile 1:5 ilaç:polimer oranı ile enkapsülasyon yapıldığında (Deneme Kar4 ve Deneme Kar9), elde edilen partiküllerin boyutları 100 ve 106 nm olarak ölçülmüş, aralarında belirgin bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak her iki PLGA tipi için de ilaç:polimer oranı 1:15’e çıkarıldığında (Deneme Kar5 ve Deneme Kar11), partikül boyutları 319 ve 316 nm’ye çıkmıştır. Enkapsüle ettikleri karvedilol miktarı ise PLGA 75:25 için 83 mg’dan 16 mg’a, PLGA 50:50 için ise 52 mg’dan 21 mg’a düşmüştür (Tablo 4.25). PLGA 50:50’nin düşük ve yüksek viskoziteli tipleri ile 1:5 karvedilol:polimer oranında yapılan Deneme Kar9 ve Kar12’nin partikül boyutları sırası ile 106 ve 91 nm olarak ölçülmüştür. Enkapsüle edilen karvedilol miktarı, düşük viskoziteli polimer kullanıldığında 51 mg’dan, 96 mg’a yükselmiştir (Tablo 4.26). Polimerin viskozitesinin ve çözöldüğü ortamda yarattığı viskozitenin, elde edilen partiküllerin boyutuna ve enkapsülasyon verimine etkisi doğrudan görölmektedir.

Raju ve diğeri (2011) tarafından geliştirilen diskriminatif çözünme test metoduna göre pH 6.8 tampon çözelti ile çözünme testleri gerçekleştirilmiştir. Karvedilol tabletler ticari olarak 3,125, 6,25, 12,5 ve 25 mg karvedilol içermektedir. Çözünen en fazla karvedilol miktarı Deneme Kar12’in çözünme testinde 45 mg/g olarak bulunmuştur. 555 mg’lık enkapsüle ürün, ticari olarak mevcut en yüksek doz karvedilölü (25 mg) karşılamaktadır.

Yapılan enkapsülasyon işlemi ile düşük çözünörlöklü kristalin formdaki karvedilölün amorf forma geçirildiğı DSC termogramı ile doğrulanmıştır. Karvedilölün çözünme hızındaki değişimi Grafik’te karvedilöl ve en yüksek çözünme oranı ve hızının elde edildiğı Deneme Kar12’nin karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 6.3: Deneme Kar12'nin çözünme profilinin karvedilolün çözünme profiliyle karşılaştırması.

Öztürk ve diğerleri (2018) tarafından gerçekleştirilen karvedilolün PLGA 50:50 ile enkapsülasyonunda elde edilen en yüksek enkapsülasyon oranı % 68-79 olmuştur. Bu tez çalışmasında ise 1:15 karvedilol: PLGA 65:35 oranı ile % 96 enkapsülasyon verimi elde edilmiştir.

Düşük çözünürlüklü karvedilolün çözünürlüğünün artması ve çözünürlüğünün uzun sürelerle devam etmesi elde edilen ürünün uzatılmış salım formülasyonu için de uygun bir aday haline getirmektedir.

Bu tez çalışmasında yüksek çözünürlüklü metformin ve düşük çözünürlüklü karvedilolün çözünürlüğü hedeflendiği şekilde enkapsülasyonla modifiye edilmiştir. Metforminin enkapsülasyon verimi ve çözünen miktarı, öneri olarak polimer harmanları çeşitlendirilerek iyileştirilebilir. Karvedilolün enkapsülasyon veriminin ve çözünen miktarının da PLGA 50:50 haricindeki yüksek laktit: glikolit oranına sahip PLGA'ların daha düşük viskozite değerine sahip olanları ile iyileştirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Agnihotri, S.A., Aminabhavi, T. M., 2005, Development of novel interpenetrating network gellan gum-PVA Hydrogel microspheres for the controlled release of carvedilol, *Drug Dev Ind Pharm.*, 6, 491-503.
- Arpicco, S., 2016, Recent studies on the delivery of hydrophilic drugs in nanoparticulate systems, *Journal of drug delivery science and technology*, 32, 298-312.
- Basu, A., 2021, Hyaluronic acid engrafted metformin loaded graphene oxide nanoparticle as CD44 targeted anti-cancer therapy for triple negative breast cancer, *BBA General Subjects*, 1865- 129841
- Blauza, I. L., Charcosset, C., Sfar, S., Fessi, H., 2006, Preparation and characterization of spironolactone-loaded nanocapsules for pediatric use, *International Journal of Pharmaceutics*, 124-131.
- Budhian, A., Siegel, S., Winey, K., 2007, Haloperidol-loaded PLGA nanoparticles: Systemic study of particle size and drug content, *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 367-375.
- Cetin, M., 2013, Preparation and characterization of metformin HCl loaded Eudrogit RS PO/PLGA nanoparticles, *Pharmaceutical development and Technology*, 18 (3), 570-6.
- Chaves, P.D.S., 2017, Carvedilol-loaded nanocapsules: Mucoadhesive properties and permeability across the sublingual mucosa, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114, 88-95.
- Chen, C.M., 2011, Controlled release metformin formulations, US 7,919,116 B2 Patent.
- Choudhury, P.K., Kar, M., 2009, Controlled release metformin HCl microspheres of ethyl cellulose prepared by different methods and study on the polymer affected parameters, *Journal of encapsulation*, 26(1), 46-53.
- Contado, C., Vighi, E., Dalpiaz, A., Leo, E., 2013, Influence of secondary preparative parameters and aging effects on PLGA particle size distribution: a sedimentation field flow fractionation investigation, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, 703-711.
- Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J.M., 2012, PLGA-based nanoparticles: An overview of Biomedical Applications, *Journal of Controlled Release*, 161, 505-522.
- Ezike, T.C., 2023, Advances in drug delivery systems, challenges and future directions, *Heliyon* 9, e17488.
- Anon., 2015, Coreg (carvedilol) Tablets, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020297s013lbl.pdf, [Ziyaret tarihi: 20 Kasım 2023]

- Anon., 2017, Glucophage (metformin hydrochloride) Tablets Glucophage XR (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s023lbl.pdf , [Ziyaret tarihi: 20 Kasım 2023]
- Fernandes, G.J., 2018, A Review on Solubility Enhancement of Carvedilol- a BCS Class II Drug, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 13, 197–212.
- Ferreira, J.N.S., Vasconsolos, V. V. V., 2023, Chapter 10 – PLGA nanoparticles for treatment of cardiovascular diseases, *Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Nanoparticles for drug delivery*, 267-302.
- Ghulam M., 2012, Ethylcellulose microparticles: A review, *Acta Polonica Pharmaceutica Drug Research*, 6911-22.
- Gouin, S., 2004, Microencapsulation: Industrial appraisal of existing technologies and trends, *Trends in Food Science & Technology*, 15, 330-347.
- Hana, H., 2020, A Soluplus/Poloxamer 407-based self-nanoemulsifying drug delivery system for the weakly basic drug carvedilol to improve its bioavailability, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 27, 102199.
- Herrera, R.P., 2019, Prolonged release of metformin by SiO₂ nanoparticles pellets for Type II diabetes control, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 131, 1-8.
- Jawahar, N., 2009, Development and charecterization of PLGA-nanoparticles containing carvedilol, *J. Pharm. Sci. & Res.*, 1(3), 123-128.
- Khanh, H.P.L., 2023, Effect of molecular weight on the dissolution profiles of PEG solid dispersions containing Ketoprofen, *Polymers*, 15, 1758.
- Khichar, K.K., 2020, Structural, optical, and surface morphological studies of ethyl cellulose/graphene oxide nanocomposites, *Polymer Composites*, 1-11.
- Krstić, M., 2020, Binary polymeric amorphous carvedilol solid dispersions: In vitro and in vivo characterization, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 150, 105343.
- Kumari, A., 2010, Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems, *Colloids and Surfaces B; Biointerfaces*, 75, 1-18.
- Lia, J., 2020, Carvedilol-loaded polyvinylpyrrolidone electrospun nanofiber film for sublingual delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101726.
- Lince, F., Marchisio, D.L., Barresi, A.A., 2008, Strategies to control the particle size distribution of poly-ε-caprolactone nanoparticles for pharmaceutical applications, *Journal of Colloid and Interface Science*, 322, 505-515.
- Lokhande, A.B., 2013, Development and characterization of chitosan-poly(vinyl pyrrolidone) blend microspheres for controlled release of metfomin HCl, *International Journal of Polymeric Materials, R, C. L. M, Journal of pharmacy research*, 7, 414-420.
- Mandru, M., 2013, Polyurethane-hydroxypropyl cellulose membranes for sustained release of nystatin, *Cellulose Chemistry Technology*, 47 (1-2), 5-12.

Meng, X., 2009, pH sensitive alginate-chitosan hydrogel beads for carvedilol delivery, *Pharmaceutical Development and Technology*, 22-28.

Mukhopadhyay, H.K., 2014, Preparation and characterization of polymethacrylate based matrix microspheres of carbamazepine using solvent evaporation method, *Farmacia*, Vol 62, 1.

Özçelik, N., Yurtcan, A., 2019, Drug loading with supercritical carbon dioxide deposition on different silica derivatives: Carvedilol study, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101213.

Öztürk, A.A., Banderas, L.M., Otero, M.C., Yenilmez, E., Yazan, Y., 2018, New approach to hypertension treatment: Carvedilol-loaded PLGA nanoparticles, preparation, in-vitro characterization and gastrointestinal stability, *Latin American Journal of Pharmacy*, 37 (9): 1730-41.

Puckey, M., 2023, *Metformin*, <https://www.drugs.com/metformin.html>, [Ziyaret tarihi: 22 Aralık 2023]

Raju, V., Murthy, K.V.L., 2011, Development and validation of new discriminative dissolution method for carvedilol tablets, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, September-October, 527-536

Rao, J.P., Geckeler, R.E., 2011, Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters, *Progress in Polymer Science*, 36, 887-913.

Raza, H., Javeria, S., Rashid, Z., 2020, Sustained release Metformin microparticles for better management of Type II diabetes mellitus: in-vitro studies, *Mater. Re. Express* 7, 015343.

Reddy, C.L.N, 2012, Development and characterization of Chitosan-Poly(vinyl pyrrolidone) blend microspheres for controlled release of metformin hydrochloride, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, Vol 61, 424-436.

Reddy, K. V. R., Patra, P. K., 2014, Formulation and in vitro studies of carvedilol microspheres with its characterization, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 6, Issue 4, 329-332.

Reis, C.P., 2006, Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, biology and medicine*, 2, 8-21.

Rivas, C.J.M., Tarhini, M., Badri, W., Miladi, K., 2017, Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 532, 66-81.

Rodriguez, J., 2016, Current Encapsulation strategies for bioactive oils: From elementary to pharmaceutical perspective, *Food Research International*, 83, 41-59.

Rodriguez, M.A., 2015, Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 30, 342-351.

Sharma, M., 2019, Enhancement of oral bioavailability of poorly water soluble carvedilol by chitosan nanoparticles: Optimization and pharmacokinetic study, *International Journal of Biological Macromolecules*, 135, 246–260.

Shukla, S.K., 2019, Metformin-Encapsulated Liposome Delivery System: An Effective Treatment Approach against Breast Cancer, *Pharmaceutics*, 11, 559.

Sinha, S., 2023, Carvedilol, <https://www.drugs.com/carvedilol.html>, [Ziyaret tarihi: 22 Aralık 2023].

Thenge, R., Patel, R., Kayande, N., Mahajan, N., 2020, Co-crystals of carvedilol: preparation, characterization and evaluation, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, Vol 12, Issue 1.

Xi, Z., 2020, Preparation and dissolution characteristic evaluation of carvedilol-Kollicoat IR solid dispersions with HPMC and MC as combined carriers, *Powder Technology*, 360, 1220-1226.

Wang, J., 2021, Oral delivery of metformin by chitosan nanoparticles for polycystic kidney disease, *Journal of Controlled Release*, 329, 1198-1209.

Yadav, A.V., Kalimuthu, S., 2009, Formulation and evaluation of Carvedilol loaded Eudrogit E100 Nanoparticles, *International Journal of PharmTech Research*, 1(2), 179-183.

EKLER

1.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Tuğçe Tuğlu Yenigün

ORJİNALLIK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

2

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

earsiv.anadolu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

atauni.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

pdffox.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

Chaw, C.-S.. "Design of physostigmine-loaded
polymeric microparticles for pretreatment
against exposure to organophosphate
agents", Biomaterials, 200303

Yayın

<%**1**

7

Gumrukcu, Merve. "Urik asit adsorpsiyonu
icin molekuler baskılanmis nanopartikul
gomulu p(AAm-MMA) kriyojelinin sentezi ve

<%**1**

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☐ Etik Kurul izni gerekmektedir.
- ☒ Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Tuğçe TUĞLU YENİGÜN



KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

- ☐ Kurum izni gerekmektedir.
- ☒ Kurum izni gerekmemektedir.

Tuğçe TUĞLU YENİGÜN



PBP, Aquarius Protect film coating systems: a promising coating for moisture sensitive tablets - Poster (2018, Granada)
PBP, A different approach to evaluate disintegration speed - Poster (2018, Granada)
Paper: Competing for water: A new approach to understand disintegrant performance (International Journal Pharmaceuticals 548 (1) 491-499)

