

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**ATENOLOL YÜKLENMİŞ POLİ(AKRİLİK ASİT) BAZLI HİDROJEL
SİSTEMLERİNİN KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sinem DEMİR

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ

TEMMUZ 2021

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**ATENOLOL YÜKLENMİŞ POLİ(AKRİLİK ASİT) BAZLI HİDROJEL
SİSTEMLERİNİN KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sinem DEMİR
(509191218)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ

TEMMUZ 2021

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 509191218 numaralı Yüksek LisansÖğrencisi Sinem DEMİR, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “ATENOLOL YÜKLENMİŞ POLİ(AKRİLİK ASİT) BAZLI HİDROJEL SİSTEMLERİNİN KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Nevin ÖZTEKİN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Vural BÜTÜN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Teslim Tarihi : **18 Haziran 2021**
Savunma Tarihi : **12 Temmuz 2021**





En büyük destekçilerim olan, fedakar anneme ve babama,



ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca, tez konumun belirlenmesinden çalışmamın tamamlanmasına kadar geçen bu süreçte desteğini esirgemeyen, her zaman tüm içtenliğiyle, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ'ye,

Lisans eğitimimden bu yana her konuda kapısını çalabildiğim, sonsuz destek ve çabasıyla her daim yanımda olan, lisans ve yüksek lisans çalışmalarımda desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Veselina ADIMCILAR'a,

Çalışmamın karakterizasyon kısmındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Altuğ Mert SEVİM'e,

Bu zamana kadar aldığım ve alacağım her diplomada ve yaptığım her çalışmada olduğu gibi yüksek lisans çalışmamda da en az benim kadar emekleri olan, bugün sahip olduğum fikirlerimin, özgüvenimin, başarımın mimarları, bugün bu konumda olmamın en büyük kaynakları, fedakar ve sevgi dolu annem Fatma DEMİR'e ve babam Muzaffer DEMİR'e,

Her ne kadar bugün yanımda olamasalarda manevi olarak sevgilerini her zaman kalbimin en özel köşesinde hissettiğim, bu anı en çok görmeyi hakeden ve gördüklerinden emin olduğum anneannem Hava ŞAHİN'e, dedem Mustafa ŞAHİN'e, babaannem Kezban DEMİR'e ve dedem Cemil DEMİR'e

Gülen yüzüyle her zaman içimi ısıtan, en minik ama en büyük destekçilerimden biri olan yeğenim Yiğit Kerem DEMİR'e,

Destekleriyle her zaman yanımda olan abim Sinan DEMİR'e ve yengem Fatma DEMİR'e,

İstanbul Teknik Üniversitesi'nin bana kattığı en özel insanlardan biri olan, aynı sıraları paylaştığım, yorucu ama bir o kadar da güzel eğitim hayatımda birlikte yol katettiğim, desteğini her zaman hissettiğim ve hayatımda olmasından mutluluk duyduğum sevgili arkadaşım Çağdaş Can DÜŞÜNSEL'e,

Anaokulundan bu zamana kadar geçirdiğim eğitim hayatımda, hayatıma dokunan, yoluma ışık olan kıymetli öğretmenlerime ve beraber soluklandığım, eğlendiğim, güzel ve kötü her günü paylaştığım sevgili dostlarıma yanımda oldukları için sonsuz saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Haziran 2021

Sinem Demir
(Kimyager)



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xi
SEMBOLLER	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET	xix
SUMMARY	xxi
1. GİRİŞ.....	1
2.KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ.....	3
2.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları.....	5
2.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Polimer Kullanımı	7
2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kinetik Modellemeler.....	9
2.3.1 Sıfırıncı dereceden kinetik model	10
2.3.2 Birinci dereceden kinetik model	10
2.3.3 Higuchi kinetik modeli.....	10
2.3.4 Hixson-Crowell kinetik modeli.....	11
3. HİDROJELLER.....	13
3.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması	13
3.1.1 Kaynağına göre hidrojeller.....	13
3.1.2 Polimerik bileşimine göre hidrojeller	14
3.1.3 Çapraz bağlanma şekillerine göre hidrojeller	14
3.1.4 İyon yüküne göre hidrojeller	15
3.2 Hidrojellerin Uygulama Alanları	16
3.3 Uyarana Cevap Verebilen Hidrojeller	17
3.3.1 pH uyarana cevap verebilen hidrojeller	17
3.1.2 Sıcaklık uyarana cevap verebilen hidrojeller	19
3.1.3 Glikoz uyarana cevap verebilen hidrojeller	20
3.1.4 Manyetik alan uyarana cevap verebilen hidrojeller	21
3.1.5 Elektrik alan uyarana cevap verebilen hidrojeller	22
3.1.6 Işık uyarana cevap verebilen hidrojeller	23
4. HİPERTANSİYON	25
4.1 Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarları	25
4.2 Hipertansiyonun Dünya ve Türkiye’deki Görülme Sıklığı	26
4.2 Hipertansiyon Hastalığının Tedavisi Esnasında Oluşan Hatalar.....	26
4.3 Hipertansiyon İlaçlarının Sınıflandırılması	27
5. ATENOLOL	29
5.1 Atenololün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri	29
5.2 Atonololün Etki Mekanizması	29
5.3 Literatür Araştırması	31

6. DENEYSEL KISIM	33
6.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
6.2 Atenolol Stok Çözeltilerinin ve Standart Çözeltilerinin Hazırlanması	33
6.3 Atenolol Etken Maddesinin Spektrum Taramasının Yapılması	33
6.4 Salım Ortamlarının Hazırlanması	34
6.4.1 Temsili mide sıvısının hazırlanması.....	34
6.4.2 Temsili bağırsak sıvısının hazırlanması	34
6.4.3 Temsili vücut sıvısının hazırlanması.....	35
6.5 Hidrojellerin Sentezlenmesi	35
6.5.1 Atenolol etken maddesi yüklü hidrojellerin sentezi.....	35
6.5.2 Atenolol etken maddesi yüklü olmayan hidrojellerin sentezi	36
6.6 Kullanılan Cihazlar.....	36
6.7 Sıcaklık Optimizasyon Çalışmaları	36
6.8 Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması	37
6.9 Atenolol Etken Maddesinin Salımının Takibi	37
6.10 Salım Deneylerinin Kinetik Modelleme Çalışmaları	40
6.11 Hidrojellerin Karakterizasyonu	40
6.11.1 Hidrojellerin şişme miktarlarının takibi	40
6.11.2 Hidrojellerin FT-IR spektrum analizleri	43
7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	45
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	51

KISALTMALAR

AAc	: Akrilik Asit
AAm	: Akrilamid
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
APS	: Amonyum persülfat
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
CDD	: Kontrollü İlaç Dağıtımı
DDS	: İlaç Dağıtım Sistemleri
EMF	: Elektromanyetik Alan
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kıızıl Ötesi Spektrometresi
HEMA	: Hidroksietil metakrilat
IND	: Araştırma Amaçlı Yeni İlaç
IPN	: İç İç Polimer Ağı
LCST	: Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı
MAA	: Metakrilik Asit
MBAA	: Metilen Bis Akril Amid
MMA	: Metil Metakrilat
NDA	: Yeni İlaç Uygulaması
PDEAEM	: Poli N, N'-dietilaminoetil metakrilat
PAA	: Poliakrilik Asit
PVA	: Polivinil Alkol
UV	: Ultraviyole



SEMBOLLER

A : Absorbans

β : Beta

t : Zaman





ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1 : Hipertansiyon ilaç kullanımında hata oranı dağılımı.	25
Çizelge 4.2 : Hipertansiyon ilaç kullanımında ilaç kullanım hatalarına göre dağılımı.	25
Çizelge 4.3 : Antihipertansif ilaç gruplarının birbirine göre tercih edilmelerinin nedenleri.....	26
Çizelge 5.1: Literatürdeki bazı çalışmaların yöntemleri, sıcaklık, pH ve süre değerleri.	29
Çizelge 6.1 : Atenolol etken maddesine ait kalibrasyon verileri.	35
Çizelge 6.2 : Hidrojel sistemlerinden atenolol salma kinetiği verileri.	38



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Plazmadaki sabit ve sabit olmayan ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi.....	4
Şekil 2.2 : Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi.	5
Şekil 2.3 : İlaç araştırma ve geliştirme süreci.....	6
Şekil 3.1 : Su absorplayan hidrojelin yapısı.	11
Şekil 3.2 : Hidrojellerin çapraz bağlanma yöntemleri.	13
Şekil 3.3 : Çevreye duyarlı hidrojelleri etkileyen uyarılar.....	15
Şekil 3.4 : Poli (akrilik asit) ve poli (N,N'-dietilaminoetil metakrilat) moleküllerinin pH'a bağlıyionizasyonu.	16
Şekil 3.5 : Hidrojellerin pH' a duyarlı şişme davranışları.....	17
Şekil 3.6 : Sıcaklığa duyarlı hidrojelin ilaç dağıtım modeli.	18
Şekil 3.7 : Glikoza duyarlı hidrojel mekanizması.	19
Şekil 3.8 : Manyetik alan uyarımı altında ilaç dağıtımının şematik gösterimi.	20
Şekil 3.9 : Elektrik alanı altında ilaç yüklühidrojeller için serbest bırakma işlemi.	21
Şekil 3.10: Foto duyarlı hidrojel sistemlerinden protein salımı.	21
Şekil 4.1 : Hipertansiyonun zarar verebileceği organların şematik gösterimi.	23
Şekil 5.1 : Atenolol etken maddesinin kimyasal yapısı.	27
Şekil5.2 : Sağlıklı ve hipertansiyon hastası olan bireylereait kalplerin şematikgörünümü.....	28
Şekil 5.3 : Normal ve daralmış atardamarlar.	28
Şekil 5.4 : Atenolol etki mekanizması.	29
Şekil 6.1 : Atenololün spektrumu.	32
Şekil 6.2: Yüksek başlangıç konsantrasyonunda atenolol yüklenmiş hidrojele ait salım grafiği.	36
Şekil 6.3: Düşük başlangıç konsantrasyonunda atenolol yüklenmiş hidrojele ait salım grafiği.	36
Şekil 6.4 : Yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	37
Şekil 6.5 : Düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	37
Şekil 6.6 : Yüksek başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	39
Şekil 6.7: Düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	39
Şekil 6.8: Düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	40
Şekil 6.9 : Yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.....	40
Şekil 6.10: Düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.....	41
Şekil 6.11 : Atenolole ait FTIR spektrumu.....	41

Şekil 6.12 : Atenolol yüklenmiş hidrojele ait FTIR spektrumu.....	42
Şekil 6.13 : İlaç yüklenmemiş hidrojele ait FTIR spektrumu.....	44



ATENOLOL YÜKLENMİŞ POLİ(AKRİLİK ASİT) BAZLI HİDROJEL SİSTEMLERİNİN KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Son yıllarda, yeni bir etken madde geliştirme çalışmaları yerini var olan etken maddenin vücuda verilmiş yöntemlerinin iyileştirilmesine bırakmıştır. Klasik yollarla vücuda alınan ilaçların, kullanılan dozuna, dozaj sıklığına ve bireysel kullanım hatalarına da bağlı olarak etken maddenin, etkin plazma konsantrasyonundaki süresi kısılabilmektedir. Tüm bu faktörlere bağlı olarak etken madde, toksik düzeyin üzerine çıkarak kişiyi ciddi yan etkilere maruz bırakabilmekte ve/veya minimum etkili düzeyin altında kalarak sisteme yararsız hale gelebilmektedir. Olumsuz bu durumların üstesinden gelebilmek amacıyla, etken maddenin vücuda verilmesi için kontrollü ilaç salım sistemleri son zamanlarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Etken maddelerin vücuda verilmesi için, kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik ilaç taşıyıcı sistem olarak sentezlenen hidrojeller etkili bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Hidrojellerin yapısını korurken su absorplayabilme yetenekleri, çeşitli uyaranlara karşı yapılarında meydana gelen şişme ve büzüşme gibi mekanik davranışları etken maddenin salımı için kontrollü bir salım olanağı sağlamak amacıyla kullanılabilir.

Hipertansiyon ileriki yaşlarda görülme olasılığı yüksek olan, kan basıncının artmasına bağlı olarak inme, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, beyin kanaması gibi ciddi bir çok hastalıktan ölüme kadar varan sonuçlar doğuran önemli bir risk faktörüdür. İlerleyen yaşlarda ortaya çıkan bu hastalığın klasik ilaç kullanım yöntemleri ile tedavisinde, uzun süreli ve tekrarlanan dozlarda uzun süreli tedavi uygulanmaktadır. İlaçların düzenli ve vaktinde kullanılması önem taşımaktadır ancak yaşa bağlı olarak bireyde gelişen unutkanlık, birden fazla ilaç kullanımına bağlı olarak ilaçların karıştırılması, zaman açısından karıştırılması, eksik veya fazla dozda ilacı kullanma gibi sorunlara bağlı olarak etkili bir tedavi sağlanamayabilmektedir. Kontrollü salım sistemleri ile hem etkili konsantrasyonda hem de tekrarlanan dozlara ihtiyaç duymadan tedavi sağlanması önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçların arasında yer alan atenolol ile çalışılmıştır. Atenololün poli(akrilik asit) bazlı hidrojel sistemlerinden salımı takip edilmiştir. Başlangıç ilaç konsantrasyonu ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonu bakımından karşılaştırılmak üzere üç farklı ilaç yüklü hidrojel formülasyonları ve bunlara uygun olarak ilaç yüklü olmayan formülasyonları oluşturulmuştur. Hidrojellerden ilaç salımı, temsili olarak hazırlanan mide (pH = 1.2), bağırsak (pH = 7.4) ve vücut sıvısı (pH = 7.4) ortamlarında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, düşük pH değerine sahip temsili mide ortamında, bağırsak ve vücut sıvısına kıyasla ilaç korunarak, daha az miktarda ilaç salımının gerçekleştiği gözlenmiştir. Nötr pH değerlerine sahip temsili bağırsak ve vücut sıvısında ise iyonizasyona bağlı olarak, daha etkin bir konsantrasyonda salım

gerçekleştigi gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar kinetik modellemelere yerleştirildiğinde R^2 değerleri sırasıyla 0.959 ve 0.9434 olarak hesaplanan, birinci dereceden ve Higuchi kinetik modellerinin en uygun modeller olduğu tespit edilmiştir. Şişme değerleri hesaplandığında da, bu sonuçlarında salım profilleri ile uyumlu oldukları tespit edilmiştir. Salım deneylerinde gözlemlendiği üzere, temsili mide ortamında düşük salım gösteren jellerin şişme davranışı da diğer ortamlara kıyasla daha az olmuştur. Temsili bağırsak sıvısında en yüksek salım değerini gösteren jeller, en büyük şişme oranına da bağırsak içerisinde sahip olmuştur. Temsili bağırsak sıvısına en yakın salım profiline sahip olan vücut sıvısı, şişme olarak bağırsak ortamındaki jelleri takip etmiştir. Infrared spektrumları alınan ilaç ve jellere (ilaçlı ve ilaçsız) ait spektrumlar karşılaştırıldığında ilaca ait temel piklerin hidrojel sistemlerde de gözlemlendiği tespit edilmiştir.



INVESTIGATION AND CHARACTERIZATION OF THE CONTROLLED RELEASE OF ATENOLOL LOADED POLY(ACRYLIC ACID) BASED HYDROJEL SYSTEMS

SUMMARY

Medicines are natural and synthetic substances that are used to protect people from diseases and to eliminate existing diseases. In recent years, studies to develop a new drug have been replaced by the improvement of existing drug delivery methods. The duration of the active substance in the effective plasma concentration may be shortened depending on the dose used, the dosage frequency and individual usage errors of the drugs taken into the body by classical means. Depending on all these factors, the active substance may rise above the toxic level and expose the person to serious side effects and/or become useless to the system by remaining below the minimum effective level. In order to overcome these negative situations, controlled drug release systems for the delivery of the active substance to the body have recently become an important research topic. In order to enhance their therapeutic effects and reduce the associated side effects, active drug molecules must selectively accumulate at the disease site over a long period of time with high controllability. Drug delivery refers to approaches, formulations, technologies and systems for the delivery of therapeutics into the body to safely and effectively achieve their desired therapeutic effects. Compared with conventional drug delivery systems, controlled drug delivery systems can effectively reduce dosing frequency while maintaining drug concentration in targeted organs or tissues for a longer period of time.

Controlled drug release systems exist to deliver drugs more effectively than conventional methods. Controlled drug release system refers to a drug loading system that can delay the release rate of drugs from preparations and release drugs into target tissues, organs and cells at a constant rate. In this sense, controlled drug release systems offer extensive information and fascinating features to reduce drug concentration fluctuations, reduce drug toxicities, and increase therapeutic efficacy. It can reduce the human body's drug absorption rate, delay the effect of drugs, and reduce drug administration times. So it can achieve better therapeutic effect. Drug delivery system refers to a new way of drug delivery that can release drugs at a fixed time, target location and specified dosage by regulating the internal structure of drug carriers. These systems are preferred due to many advantages such as high efficiency, low toxicity, release to target location and high safety. In addition, some clinical studies of the active substance need to be completed in order to develop a new drug. Considering the time taken for the development of a new drug in the clinical drug research and development process, making existing drugs applicable to controlled release systems provides an advantage in terms of time.

Controlled drug release systems, which aim to increase drug efficacy and patient compliance, and reduce the frequency of administration and dosing-related side effects, are an important issue for developing more effective products. For this purpose, the use of mathematical modeling is very useful because this approach, in the best case, allows the estimation of the release kinetics before the release systems are performed. More often, it allows some important physical parameters to be measured, such as the drug diffusion coefficient, and to apply model fitting to experimental release data. Therefore, mathematical modeling, the development of which requires an understanding of all phenomena affecting drug release kinetics, is of crucial value in the process optimization of this formulation.

Hydrogels synthesized as polymeric drug delivery systems used in controlled drug release systems are preferred as an effective method for the delivery of active substances to the body. Hydrogels are used in many fields. This is due to their special nature and compatibility with different conditions of use. The flexibility of hydrogels, due to their water content, makes it possible to use them in different conditions ranging from industrial to biological, and the biocompatibility of the materials used to manufacture them, as well as their chemical behavior in non-toxic biological environments, extend their application to the medical sciences. Controlled drug delivery systems, which are used to deliver certain rates of drug over predetermined times, have been used to overcome the limitations of regular drug formulations. Hydrogels can store and protect various drugs from hostile environments and release them at desired release kinetics. These properties of hydrogels make them an excellent choice for drug delivery applications. Hydrogels are a hydrophilic polymer network that can swell in water and retain large amounts of water while preserving the structure. A three-dimensional network is formed by cross-linking the polymer chains and the hydrogel is insoluble in water due to the cross-links in this network structure. While preserving the structure of hydrogels, their ability to absorb water, their mechanical behavior such as swelling and shrinkage that occur in their structures against various stimuli can be used to provide a controlled release opportunity for the release of the active substance. Due to the hydrophilic groups in its structure, the cross-linked polymeric network begins to swell with the increase in volume and mass, depending on the amount of water attached. The cross-linked polymeric network shows different swelling properties depending on the amount of hydrophilic groups. Due to the presence of more hydrophilic groups, more swelling occurs in the network structure. It has the ability to change the hydrogel structure with a stimulus applied by the environment on the obtained hydrogel. Thanks to these reactive actions, the drug is made to be released in the desired target area. This situation has accelerated the studies on bringing various drugs into forms suitable for controlled drug release systems in the treatment of many diseases.

Hypertension is a risk factor with a high probability of being seen in the future. It is an important disease that can lead to death from many serious diseases such as stroke, heart failure, kidney failure, cerebral hemorrhage due to increased blood pressure. The heart of individuals with high blood pressure has to work against a pressure. When the heart works with this pressure in the arteries for a long time, thickening occurs in the heart wall. The hardening of the arterial wall increases the workload of the heart. Blood comes to the heart through the arteries, but due to the narrowing of the vessels, not enough blood can reach the heart. As a result, the work force of the heart increases. The passage of blood through the narrowed artery causes

high pressure. In the treatment of this disease, which occurs in advancing ages, with classical drug use methods, long-term and repeated doses of long-term treatment are applied. Regular and timely use of drugs is important for successful treatment. However, an effective treatment may not be provided due to problems such as forgetfulness that develops in the individual due to age, mixing of drugs due to the use of more than one drug, confusion in terms of time, use of missing or excessive doses of drugs. It is important to provide treatment with controlled release systems both at an effective concentration and without the need for repeated doses. The fact that there is no need for repeated doses in the treatment eliminates many problems. Mixing the drugs, not using them on time, intake of the missing or excessive dose of the drug into the body is prevented.

In this study, atenolol, which is among the antihypertensive drugs used in the treatment of hypertension, was studied. Atenolol is a selective β -blocker. It is effective in patients with all degrees of hypertension and is generally well tolerated. When given orally, atenolol reduces blood pressure to a similar extent. Atenolol effectively lowers blood pressure in elderly patients with hypertension and in women with pregnancy-related hypertension. An effective treatment can be provided by using atenolol, a beta-blocker, in the prevention of these damages caused by hypertension in the arteries leading to the heart. Beta blockers affect receptors in the heart and blood vessels. There is also encouraging evidence that mortality from cardiovascular disease is reduced during long-term treatment with atenolol in patients with hypertension. As a result of these positive developments, it is aimed to develop a hydrogel system in which the concentration of the active ingredient atenolol can be kept at a controllable level.

The release of atenolol from poly(acrylic acid) based hydrogel systems has been monitored. For this purpose, pH sensitive poly(acrylic acid) based hydrogels were synthesized. The release experiments of the synthesized hydrogels were followed in representatively prepared stomach, intestinal and body fluid environments. Percent cumulative drug release was started by measuring the absorbance of the liquids taken from these environments at certain time intervals. By evaluating the results obtained with this method, it is aimed to develop a hydrogel system suitable for the most effective and ideal treatment. The hydrogel obtained by using poly(acrylic acid) has gained a pH sensitive feature. At high pH values, they become ionized and show more swelling. Three different drug-loaded hydrogel formulations and corresponding non-drug-loaded formulations were created to be compared in terms of initial drug concentration and crosslinker concentration. Drug release from hydrogels was performed in representatively prepared stomach (pH = 1.2), intestinal (pH = 7.4) and body fluid (pH = 7.4) media. Looking at the results obtained, it was observed that in the representative gastric environment with a low pH value, the drug was preserved and less drug release occurred compared to the intestinal and body fluids. In the representative intestinal and body fluids with basic pH values, it was observed that a more effective concentration was released due to ionization. When the results obtained were placed in the kinetic models, it was determined that the first-order and Higuchi kinetic models, whose R^2 values were calculated as 0.959 and 0.9434, respectively, were the most suitable models. When the swelling values were calculated, it was determined that these results were compatible with each other with the release profiles. As observed in the release experiments, the swelling behavior of the low-release gels in the representative gastric medium was also less than in the other mediums. The gels showing the highest release value in the representative

intestinal fluid also had the greatest swelling rate in the intestine. The body fluid, which has the closest release profile to the representative intestinal fluid, followed the gels in the intestinal environment as swelling. When the spectra of drugs and gels (with and without drugs) whose infrared spectra were taken were compared, it was determined that the main peaks of the drug were also observed in hydrogel systems.



1. GİRİŞ

İlaçlar, insanların hastalıklardan korunmasında ve mevcut hastalıklarının giderilmesinde kullanılan doğal olarak hayvan, bitki ve minerallerden izole edilen veya sentetik olarak laboratuvar ortamında sentezlenen maddelerdir. İlaçların vücuda verilmesi temel olarak oral, parenteral ve topikal yöntemler kullanılarak gerçekleşir. İlaçların vücuda verilmesinde kullanılan bu yöntemler, ilaçların hastayı etkilemesinde olumlu ve olumsuz rol oynar. İlaçların vücuda verilmesi sırasında gerçekleşen bazı hatalar birçok olumsuz etkiye sebep olabilmektedir. İnsan eliyle veya hastalığın tanı ve tedavisi esnasında istenmeden yapılan hatalar sonucunda doğan olumsuz etkiler ölüme kadar varan sonuçlar doğurmaktadır [1]. Önlenebilir bir olay olan ilaç hataları ilacın kendisine, uygulanmasına ve teknik olarak reçetelenmesi esnasında oluşan hatalara bağlı olarak gelişen ve hastanın güvenliğini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Geleneksel yollarla ilaçların vücuda verilmesi sık ve tekrarlanan dozlarda gerçekleştiği için ilaç hataları oluşur. Vücuda verilen ilacın etken maddesinin minimum etkili düzeyin altına düşmemesi veya toksik düzeyin üstüne çıkmaması için uygulanan dozun miktarı ve uygulama sıklığı önemli parametrelerdir. Yeterli uygulama dozunun miktarının ve sıklığının yakalanamamasına bağlı olarak gelişen olumsuz sonuçların önüne geçebilmek için etken maddenin hedef bölgeye ulaşmasını sağlayan ilaç taşıma sistemleri günümüzde önemli bir role sahiptir. İlaç dağıtım sistemleri (DDS) ilaç etken maddesinin istenilen terapötik düzeyde istenilen süre zarfında sabit tutulmasını amaçlamaktadır. Böylece etken madde kullanımına bağlı olarak ilaçtan elde edilecek olan yararda önemli bir artış meydana gelmektedir. Ancak geleneksel ilaç uygulama yöntemlerinde bunu sağlamak oldukça zordur [2].

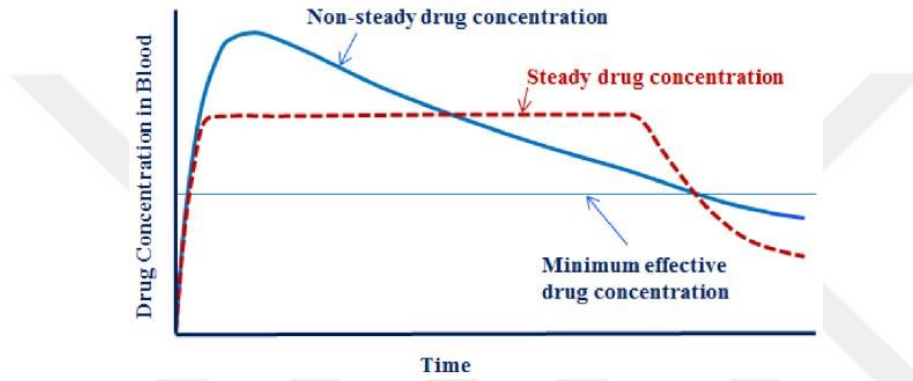
Bu tez çalışmasında hipertansiyon ilaçları sınıfında yer alan atenolol etken maddesi model ilaç olarak tercih edilmiştir. Hipertansiyona karşı kullanılan ilaçların ana etken maddesi olan atenolol her hipertansiyon derecesi için kullanılabilen etkili bir etken maddedir. Vücuda verilmesiyle beraber kan basıncını etkili bir şekilde düşürerek tedavi sağlar. Atenololün hipertansiyon hastalarında uzun süreli kullanılmasıyla

kardiyovasküler hastalıktan kaynaklı ölümlerin azaldığına dair bulgular elde edilmiştir [3]. Hipertansiyon, insan yaşamı için dünyada en çok rastlanan risk faktörlerinden birisidir. Antihipertansif ilaçların kullanılmasına bağlı olarak sistodiyastolik hipertansiyonun sebep olduğu ölüm ve inme riskinin %40' tan fazla bir oranda azaldığı tespit edilmiştir. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen kalp damar hastalıklarından doğan ölümlerinde antihipertansif ilaç tedavisi ile yaklaşık %25, koroner arter hastalıklardan doğan ölümlerinde %20 oranında azaldığı gözlenmiştir [4]. Hipertansiyona bağlı oluşan ölümler ve olumsuz sonuçlar, önlenebilir sonuçlar arasında yer aldığı için bu sınıfa ait ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalar önem arz etmektedir. Kontrollü salım sistemleri ile hipertansiyon tedavisinde kullanılacak ilacın vücutta kalış süresini ve ilacın etkinliğini arttırmak amaçlanmaktadır. Mide, bağırsak ve vücut sıvılarını temsil eden çözeltiler hazırlanarak bu ortamlardaki salım profilleri ve su tutma kapasiteleri incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda atenolol etken maddesinin konsantrasyonunun kontrol edilebilir düzeyde tutulabildiği hidrojel sisteminin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

2. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Kontrollü ilaç salım sistemleri, geleneksel yöntemlere göre ilaçları dağıtmanın daha etkili bir yolunu sağlamak için mevcuttur. Herhangi bir formülasyondaki en önemli bileşen ilaçtır. Bir formülasyondaki diğer tüm bileşenler, ilacı daha etkili hale getirmek için kullanılır. Yaşam döngüsünün yönetimi için ilaç formülasyonlarının sürekli salım versiyonları geliştirilmektedir. Sürekli salım teknolojisi, mevcut ilaçları daha etkili hale getirmek için önemlidir. Bu nedenle yaşam döngüsünün yönetimi için ilaç formülasyonlarının sürekli salım versiyonları geliştirilmektedir. Ağızdan verme, en uygun ve yaygın olarak kullanılan ilaç uygulama yolu olduğundan, ilk düşünülmesi gereken yoldur. Bununla birlikte, bazı ilaçların suda çözünürlüğü çok zayıftır veya hücreler boyunca çok zayıf geçirgenliği vardır, bu da oral formülasyonların geliştirilmesini zorlaştırmaktadır [5]. İlaç dağıtım sistemi, ilaç taşıyıcılarının iç yapısını düzenleyerek ilaçları sabit zamanda, hedef konuma ve belirlenen dozaj da serbest bırakabilen yeni bir ilaç uygulama şeklini ifade eder. Yüksek verimlilik, düşük toksisite, hedef konuma salma ve yüksek güvenlik ile karakterizedir. Spesifik olarak, kontrollü ilaç salma sistemi ve geri dönüşümlü akıllı hidrojel taşıyıcıya dayanan hedefli kontrollü ilaç salma sistemi, son yıllarda geniş araştırmalara konu olmuştur. Kontrollü ilaç salım sistemi, ilaçların preparatlardan salınma oranını geciktirebilen ve ilaçları hedef dokulara, organlara ve hücrelere sabit bir hızda serbest bırakabilen bir ilaç yükleme sistemini ifade etmektedir. İnsan vücudunun ilaç emilim oranını azaltabilir, ilaçların etkisini geciktirebilir ve ilaç uygulama sürelerini azaltabilir. Böylece daha iyi terapötik etki elde edebilir. Karaciğer kanseri, akciğer kanseri ve tümör gibi bazı klinik hastalıklar için normal organ dokuları ve insan vücudu için son derece önemli toksik ve yan etkilere neden olmaz. Hedeflenen kontrollü ilaç salım sistemi, ilaçları hedef organ dokularında veya hedef hücrelerde taşıyıcılara, ligandlara veya antikorlara veya genel kan dolaşımına dayalı lokal ilaç dağıtımını yoluyla konsantre edebilir, böylece ilaç konsantrasyonunu mümkün olduğunca normal pozisyonlara düşürebilir [6].

1984 yılından bu yana kontrollü ilaç salım sistemleri üzerine yapılan çalışmaların sayısında artış gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda da diğer ilaç alım yöntemleri ile kıyaslandığında bu yöntemin kandaki sabit ilaç konsantrasyonunu koruyacağı için daha üstün olacağı düşünülmüştür. Ortak düşünce “ne kadar düz o kadar iyi” idi. Şekil 2.1’de kandaki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu ve sabit olmadığı durumlar verilmiştir. İlaç, kandaki konsantrasyonu, farmako-kinetik profillerden bağımsız olarak minimum etkili konsantrasyonun üzerinde olduğu sürece etkilidir. Aynı zamanda maksimum ilaç konsantrasyonunun ilacın toksik seviyesinden daha düşük olması gerekmektedir.

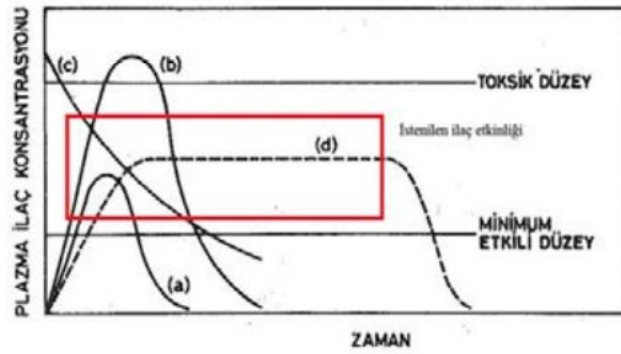


Şekil 2.1: Plazmadaki sabit ve sabit olmayan ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi [7].

Terapötik etkilerini arttırmak ve ilgili yan etkileri azaltmak için, aktif ilaç molekülleri, yüksek kontrol edilebilirlik ile uzun bir süre boyunca hastalık alanında seçici olarak birikmelidir. İlaç dağıtımını, istenen terapötik etkilerini güvenli ve etkili bir şekilde elde etmek için terapötiklerin vücuda taşınması için yaklaşımlar, formülasyonlar, teknolojiler ve sistemler anlamına gelir. Geleneksel ilaç dağıtım sistemleriyle karşılaştırıldığında, kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, hedeflenen organlarda veya dokularda ilaç konsantrasyonunu daha uzun bir süre korurken, dozaj sıklığını etkili bir şekilde azaltabilir. Bu anlamda, kontrollü ilaç dağıtım sistemleri (DDS), ilaç konsantrasyon dalgalanmalarını azaltmak, ilaç toksisitelerini azaltmak ve terapötik etkinliği artırmak için geniş bilgiler ve büyüleyici özellikler sunar. Örneğin, nanopartikül bazlı DDS'ler, kontrollü salım davranışı ile hastalık hedefine seçici olarak birikebilir ve spesifik olarak bağlanabilir. Kontrollü DDS'ler, ilaçların hedef dokulara veya organlara, ulaşmadan önce salınmadığı veya son derece yavaş bir oranda ve sadece hedef bölgelerde uygun oranlarda salındığı bir süreç olarak tanımlanmaktadır [8].

2.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları

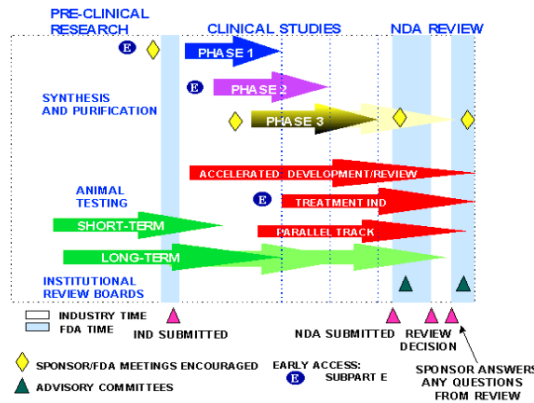
Geleneksel ilaç formülasyonlarının eksikliklerinin üstesinden gelmek için, önceden belirlenmiş zaman dilimlerinde önceden belirlenmiş oranlarda ilaç vermeyi amaçlayan kontrollü ilaç dağıtım sistemleri kullanılmaktadır. Bu durumlarda, ilacın dalgalanan metabolik gereksinimlere veya vücutta belirli biyomoleküllerin varlığına yanıt olarak verilmesi gerekir. Aslında, ilaçların uygun zamanlarda (zamansal modülasyon) ve uygun yerde (bölgeye özgü hedefleme) fizyolojik ihtiyaçlara tam olarak uyan bir şekilde uygulanabilmesi arzu edilmektedir. Şekil 2.2' de ilaç konsantrasyonunun zaman içerisinde plazmadaki değişimi verilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda uygulanan ilaçlar hedef bölge ve dışında yan etkilere sebep olabilmektedirler. Ayrıca zamanla meydana gelen bozunma ve eliminasyona bağlı olarak ilaçların etkinliği de azalmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri ile ilaç konsantrasyonunun plazmada belli zaman aralığında sabit kalmasıyla ilaç etkinliği artar ve tedavi süresi kısalmaktadır. Sürekli ilaç kullanımına ve enjeksiyon ile vücuda ilaç verilmesine bağlı olarak ani ilaç yüklemesinin hastada sebep olacağı etkilerinin azalması, yarılanma süresi kısa olan ilaçların bozunmasının önlenmesi ve lokal uygulamalarda istenmeyen yan etkilerin önüne geçilmesi gibi avantajlara da sahiptir.



Şekil 2.2: Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi a) Ağızdan kullanım (normal doz) b) Ağızdan kullanım (aşırı doz) c) Enjeksiyon d) Kontrollü ilaç salınımı ideal doz [9].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde mevcut ilaçların bu sistemlerde yararlı hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Yeni bir ilaç geliştirmek için bulunan etken maddenin bazı klinik araştırmalarının tamamlanması gerekmektedir. Bu klinik araştırmalar safhası klinik öncesi ve klinik sonrası geliştirme aşamasını kapsar. Yeni geliştirilen

ilacın insanlar üzerinde uygulanmaya başlamadan evvel klinik öncesi araştırmaları gerçekleştirilmektedir. Bu aşamada hayvan deneylerine yer verilir. Yapılan bu deneyler sonucunda elde edilen veriler ilacın insanlar üzerinde kullanılabilir potansiyele sahip olduğunu gosteriyorsa, klinik sonrası geliştirme safhasına geçilir ve insan deneylerine başlanır. Klinik sonrası geliştirme safhasında Faz 1, Faz 2, Faz 3 olmak üzere u çalışma dönemi ve Faz 4 adı verilen pazarlama sonrası dönem mevcuttur. Faz çalışmalarının başlamasından itibaren ilaç adayının ruhsat başvurusunun yapılmasına kadar yaklaşık 2 ile 10 yıl arasında bir zaman dilimi vardır. Faz alışmaları ise 10 ile 15 yıl arasında tamamlanmaktadır [10]. Yeni bir ilacın geliştirilmesinde gerçekleştirilmesi gereken bu ilaç araştırma ve geliştirme süreci oldukça uzun zaman aldığı için Şekil 2.3’de, yeni ilaçlar için araştırma ve geliştirme sürecinin bir zeti literatüre bağlı kalınarak verilmiştir. İlaç keşfinin ilk aşamasında ilaç firmaları, bir hastalık veya durum üzerinde bir etkisi olup olmadığını belirlemek için binlerce ilacı analiz etmektedir. Adaylar keşfedildiğinde, bu ilaçlar, ilacın insanlarda güvenli ve etkili olup olmadığını belirlemek için hayvanlar üzerinde test edilmektedir. İlaçların klinik öncesi testlerde dört yıldan fazla zaman geçirdiği tahmin edilmektedir. Klinik öncesi gelişimden sonra, sponsor firma, adayı insanlarda test etmek için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ile araştırma amaçlı yeni ilaç (IND) için başvurur. İnsan klinik denemeleri için u adım vardır. Faz I’de, ilaç kk bir grup (rneğin 20) sağlıklı gönüllü üzerinde güvenlik açısından test edilir. Faz II testleri güvenliğe odaklanır, ancak test bu durumu olan daha büyük bir hasta grubundadır (rneğin 200). Faz III, 3.000’den fazla hastanın katıldığı büyük etkinlik çalışmalarıdır. Denemeler tamamlandıktan sonra, her u aşamanın sonuçları FDA’YA yeni bir ilaç uygulaması (NDA) Őeklinde sunulur.



Şekil 2.3: İlaç araştırma ve geliştirme süreci [11].

Yeni bir ilacın geliştirilmesinde geçen bu süre de göz önüne alındığında, mevcut ilaçların kontrollü salım sistemlerine uygulanabilir hale getirilmesi de süre olarak avantaj sağlamaktadır.

2.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Polimer Kullanımı

Polimerler ilaç dağıtım alanında giderek daha önemli hale gelmektedir. Polimerlerin farmasötik uygulamaları, tabletlerde bağlayıcı olarak kullanımlarından sıvılarda, süspansiyonlarda ve demülsiyonlarda viskozite ve akış kontrol ajanlarına kadar uzanmaktadır. Ayrıca polimerler, bir ilacın hoş olmayan tadını gizlemek, ilaç stabilitesini arttırmak ve ilaç salım özelliklerini değiştirmek için film kaplamaları olarak kullanılabilir. Altmış milyon hasta, günümüzde gelişmiş ilaç dağıtım sistemlerinden yararlanmakta ve kanser de dahil olmak üzere çeşitli insan rahatsızlıklarıyla savaşmak için ihtiyaç duydukları ilaçların daha güvenli ve daha etkili dozlarını almaktadır. Kontrollü ilaç dağıtım (CDD), ister doğal ister sentetik olsun, bir polimer, etken madde ile birleştirildiğinde, etken maddenin materyalden önceden tasarlanmış bir şekilde salınacağı şekilde ortaya çıkmaktadır. Aktif maddenin salınımı uzun bir süre boyunca sabit olabilir ve çevre veya diğer dış olaylar tarafından tetiklenebilir. İlaç dağıtımını kontrol etmenin arkasındaki amaç, hem düşük hem de aşırı dozlama potansiyelini ortadan kaldırırken daha etkili tedaviler elde etmektir [12].

Etken maddelerin salımını kontrol etmek için kullanılan polimerlerin en eskileri başlangıçta diğer biyolojik olmayan kullanımlar için tasarlanmıştır ve arzu edilen fiziksel özelliklerinden dolayı seçilmiştir. Örneğin;

- Esneklik için poli (üretanlar)
- Yalıtım kabiliyeti için poli(siloksanlar) veya silikonlar
- Fiziksel güç ve şeffaflık için poli(metilmetakrilat)
- Hidrofiliklik ve mukavemet için poli(vinilalkol)
- Tokluk ve şişme eksikliği için poli(etilen)
- Süspansiyon yetenekleri için poli(vinilpirolidon)

Kontrollü ilaç dağıtım formülasyonlarında başarılı bir şekilde kullanılmak üzere, bir malzeme kimyasal olarak inert olmalı ve süzülebilir safsızlıklardan arındırılmış

olmalıdır. Ayrıca, kolay işlenebilir olmalıdır. Şu anda kontrollü ilaç dağıtımı için kullanılan veya çalışılan materyallerden bazıları şunlardır:

- Poli(2-hidroksi etilmetakrilat)
- Poli(N-vinil pirolidon)
- Poli(metilmetakrilat)
- Poli(vinilalkol)
- Poli(akrilikasit)
- Poli(akrilamid)
- Poli(etilen-co-vinilasetat)
- Poli(etilenglikol)
- Poli(metakrilikasit)

Bununla birlikte, son yıllarda, öncelikle tıbbi uygulamalar için tasarlanan ek polimerler, kontrollü salım alanına girmiştir. Bu malzemelerin çoğu, aralarında vücut içinde parçalanacak şekilde tasarlanmıştır. Bunlardan bazıları:

- Polilaktidler (PLA)
- Poliglikolidler (PGA)
- Poli (laktit-Ko-glikolitler) (PLGA)
- Polianhidritler
- Poli orto esterler de bu grubun içerisinde yer almaktadırlar [13].

Protein, DNA ve polisakkaritler de dahil olmak üzere biyolojik sistemlerden elde edilen doğal polimerler, biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerdir. Dolaşımda düşük toksisiteye ve potansiyel olarak uygun farmakokinetiğe sahiptirler. Heparin, Kondroitin sülfat ve kitosan gibi polisakkaritlerin taşıyıcı olarak kullanılması ve hedefleme motifi olarak antikor ve transferrin kullanımı ile birleştiğinde önemli klinik faydalar sağlamıştır [14].

Doğal bir polisakkarit olan alginikasit ile yapılmış bir çalışmada barium aljinat boncuklarından riboflavin (B2 vitamini) salımı gerçekleştirilmiştir. Riboflavin eksikliği, ağızülseri, boğaz ağrısı, çatlamış dudaklar ve metabolic problemler gibi

bazı sağlık sorunlarına neden olduğu için insan metabolizması için önemli bir besin bileşenidir. Bu sağlık sorunlarının üstesinden gelmek için, riboflavinin oral alımı için salım sistemi oluşturulmuştur. Alginikasitin anyonik formu olan sodium aljinat, gıda ve ilaç endüstrisinde jelleştirici, kalınlaştırıcı ve stabilize edici bir ajan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Aljinat zincirinin en önemli işlevi, iki değerlikli metal iyonları ile çözünmeyen çapraz bağlı jeller oluşturma ve yumurta kutusu benzeri bir yapı oluşturma yeteneğidir [15].

2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kinetik Modellemeler

İlaç etkinliğini ve hasta uyumluluğunu artırma, uygulama sıklığını ve dozlamaya bağlı yan etkileri azaltmayı amaçlayan kontrollü ilaç salım sistemleri daha etkili ürünler geliştirmek için önemlidir. Bu amaçla, matematiksel modellemenin kullanımı çok yararlıdır, çünkü bu yaklaşım, en iyi durumda, serbest bırakma sistemleri gerçekleştirilmeden önce serbest bırakma kinetiğinin tahmin edilmesini sağlar. Deneysel salım verilerine model uydurmaya başvurulmasına izin verir. Gelişimi ilaç salım kinetiğini etkileyen tüm parametrelerin anlaşılmasını gerektiren matematiksel modelleme, bu formülasyonun süreç optimizasyonunda çok önemlidir [16].

2.3.1 Sıfıncı dereceden kinetik model

Sıfıncı dereceden kinetik model, bazı transdermal sistemlerde olduğu gibi, çeşitli modifiye salımlı farmasötik dozaj formlarının ilaç çözünmesini ve kaplanmış formlarda, ozmotik sistemlerde vb düşük çözünür ilaçlara sahip matris tabletlerini tanımlamak için kullanılabilir [16].

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2.1)$$

Q_t : t zamanında çözünmüş ilaç miktarı

Q_0 : Çözeltideki ilacın başlangıç miktarı

K_0 : Konsantrasyon/zaman birimlerinde ifade edilen sıfıncı mertebeden salım sabiti

t: Zaman

2.3.2 Birinci dereceden kinetik model

Birinci dereceden kinetik modelleme, gözenekli matrislerde suda çözünür ilaçlar içeren farmasötik dozaj formlarında ilaç çözünmesini tanımlamak için kullanılır [16].

$$\log C = \log C_0 - K t / 2.303 \quad (2.2)$$

$\log C_0$: İlacın başlangıç konsantrasyonunun logaritmik değeri

$\log C$: t zamanında salınmış ilaç miktarının logaritmik değeri

K: Birinci mertebeden salım sabiti

t: Zaman

2.3.3 Higuchi kinetik modeli

Higuchi kinetik modeli, bazı transdermal sistemlerde ve suda çözünür ilaçlara sahip matris tabletlerinde olduğu gibi, çeşitli modifiye salımlı farmasötik dozaj formlarından ilaç çözünmesini tanımlamak için kullanılmaktadır [16].

$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad (2.3)$$

Q_t = t zamanında salınan ilacın miktarı

K_H = Higuchi Sabiti

\sqrt{t} = Zamanın karekökü

2.3.4 Hixson-Crowell kinetik modeli

Hixson–Crowell kinetik modeli, tabletler gibi farmasötik dozaj formları için geçerlidir. Tablet boyutları orantılı olarak azalır, ilk geometrik form her zaman sabit kalacak şekilde, çözünme ilaç yüzeyine paralel düzlemlerde meydana gelir [16].

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K t \quad (2.4)$$

W_0 : Farmasötik dozaj formundaki ilacın başlangıç miktarı

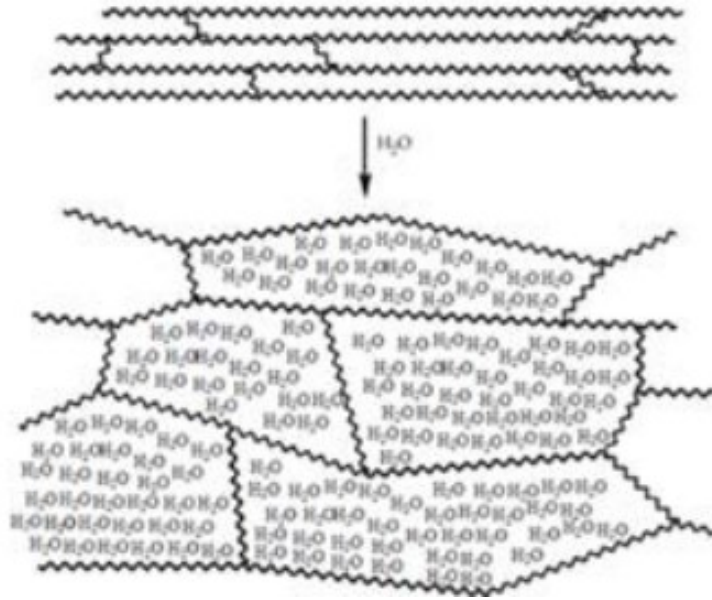
W_t : t zamanında farmasötik dozaj formundaki ilacın kalan miktarı

K: Yüzey – hacim ilişkisini içeren sabit

t: Zaman

3. HİDROJELLER

Hidrojeller, suda şişebilen ve yapıyı korurken büyük miktarda su tutabilen bir hidrofilik polimer ağıdır. Polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasıyla üç boyutlu bir ağ oluşur ve oluşan bu ağ yapıdaki çapraz bağlardan dolayı hidrojeller suda çözünmezler. Hidrojeller, polimer zincirlerindeki $-SO_3H$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OH$ ve $-NH_2$ gibi fonksiyonel gruplar sayesinde hidrofilik karakter kazandılar. Bu hidrofilik gruplardan dolayı bağlanmış bulunan su miktarına bağlı olarak çapraz bağlı polimerik ağ yapı hacim ve kütle artışıyla şişmeye başlar. Çapraz bağlı polimerik ağ yapı hidrofilik grupların miktarına bağlı olarak farklı şişme özellikleri gösterir. Fazla sayıda hidrofilik grup bulunmasına bağlı olarak ağ yapıda daha fazla şişme meydana gelir. Şekil 3.1’ de su absorplayan hidrojel yapı verilmiştir. Hidrofilik grupların varlığı sayesinde su absorplayan hidrojel yapı bünyesine absorpladığı su miktarı kadar şişme meydana getirir.



Şekil 3.1: Su absorplayan hidrojel yapı [17].

3.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması

3.1.1 Kaynağına göre hidrojeller

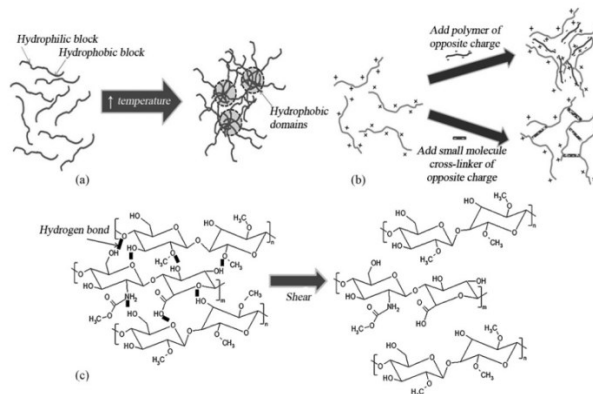
Doğal hidrojeller ve sentetik hidrojellerden oluşmaktadır. Doğal polimerler kullanılarak sentezlenen hidrojeller biyouyumlu ve biyobozunur malzemelerdir. Protein yapılı kollajen ve jelatin, polisakkarit yapılı agaroz ve aljinat kullanılarak doğal hidrojeller elde edilebilir. Sentetik polimerler kullanılarak elde edilen sentetik hidrojellerin ise yapısında biyolojik bir özelliği olmamasına rağmen yapılarından dolayı biyolojik fonksiyonlar kazandırılabilir. Akrilik asit (AAc), akrilamid (AAm), hidroksietil metakrilat (HEMA), metakrilik asit (MAA), metil metakrilat (MMA) kullanılarakda sentetik hidrojeller elde edilebilir [18]. Ayrıca doğal ve sentetik moleküllerin bir arada kullanıldığı üçüncü bir sınıfta bahsedilebilir. Hibrit veya nanokompozit hidrojeller olarak adlandırılan bu sınıf, doğal veya sentetik malzemelerin bir kombinasyonundan elde edilen iki veya daha fazla farklı molekülden yapılır. Bir nanokompozit hidrojelde farklı moleküllerin yapısının ve organizasyonunun birleştirilmesi fiziksel, elektriksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri geliştirir. Tetrahidroksil polietilen glikol akrilat ile tiyol peptid kombinasyonu hibrit hidrojellere örnek olarak verilebilir [19].

3.1.2 Polimerik bileşimine göre hidrojeller

Hidrojellerin hazırlanma yöntemi, bazı önemli hidrojel sınıflarının oluşumuna yol açmaktadır. Bunlar homopolimerik hidrojeller, kopolimerik hidrojeller ve iç içe polimer ağı (IPN) hidrojeller olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Homopolimerik hidrojeller, herhangi bir polimer ağından oluşan temel bir yapısal birim olan tek bir monomer türünden türetilen polimerik ağ sistemidir. Kopolimerik hidrojeller, polimer ağının zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif bir konfigürasyonda düzenlenmiş en az bir hidrofilik bileşene sahip iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşmuş polimerik ağ sistemleridir. IPN yapılı hidrojel, bir ağ formunda bulunan iki bağımsız çapraz bağlı sentetik veya doğal polimer bileşeninden oluşur. Yarı IPN hidrojelinde, bir bileşen çapraz bağlı bir polimerdir ve diğer bileşen çapraz bağlı olmayan bir polimerdir [20].

3.1.3 Çapraz bağlanma şekillerine göre hidrojeller

Hidrojeller, polimerlerin fiziksel veya kimyasal çapraz bağlantıları ile oluşturulur. Çapraz bağlantı, kovalent veya kovalent olmayan etkileşimlerle oluşturulabilir. Kovalent olarak çapraz bağlanmış hidrojeller kimyasal jeller olarak da adlandırılırken, kovalent olmayan jeller fiziksel olarak adlandırılmaktadır. Polimerler arasındaki bağlar kovalent nitelikte olduğunda, çapraz bağlanma kimyasal niteliktedir. Kovalent etkileşimler, kovalent olmayanlardan çok daha güçlüdür ve mükemmel mekanik stabilite sağlamaktadır. Kimyasal çapraz bağlama yöntemleri arasında radikal polimerizasyon, tamamlayıcı grupların kimyasal reaksiyonu, yüksek enerjili ışınlar ve enzim kullanımı bulunmaktadır. Kimyasal çapraz bağlama için, fiziksel çapraz bağlamanın aksine, diğer maddelerle reaksiyona girebilecek çapraz bağlama ajanlarına ihtiyaç vardır. Fiziksel jeller, polimer zincirlerinin kovalent olmayan etkileşimler yoluyla bağlandığı üç boyutlu ağlardır. Şekil 3.2’ de fiziksel çapraz bağlanma yöntemleri gösterilmiştir. Fiziksel çapraz bağlanma oluşturmanın yollarından biri, hidrofobik blokların bir polimer amfifil oluşturduğu hidrofobik bloklara bağlandığı hidrofobik etkileşimdir. Sıcaklık yükseldiğinde, hidrofobik bloklar toplanır. Polimer konsantrasyonu, hidrofobik blok uzunluğu ve polimerin kimyasal yapısı, faz değişiminin gerçekleştiği sıcaklığı etkiler. Ayrıca, polimerler yük etkileşimi veya aralarında hidrojen bağları oluşturarak, polimerler arasında fiziksel bir çapraz bağlantı görevi görerek etkileşime girebilirler. Yük etkileşimi, bir polimer ile küçük bir molekül arasında veya iki zıt yüklü polimer arasında meydana gelebilir. Hidrojen ve diğer kovalent olmayan bağlar kovalent bağlardan çok daha zayıftır.



Şekil 3.2. Hidrojellerin çapraz bağlanma yöntemleri (a) Fiziksel jelleşmeyi etkileyen hidrofobik etkileşimler (b) yük etkileşimleri (c) hidrojen bağ etkileşimleri [21].

3.1.4 İyon yüküne göre hidrojeller

İyon yüküne göre hidrojeller sınıflandırıldığında nötral, anyonik, katyonik ve amfoterik hidrojeller bu grubu oluştururlar. Yapılarında yüklü grup içermeyen hidrojeller nötral hidrojellerdir. Yapılarında karboksilik asit veya sülfonik asit gibi grupları içeren negatif yüklü anyonik hidrojeller dış ortamdaki pH değerine bağlı olarak şişme ve büzüşme davranışı sergilerler. Bu hidrojellerin yüksek pH değerlerinde iyonlaşması arttığı için elektrostatik itme kuvvetine bağlı olarak şişme özelliği gösterirler. Yapılarında amin grupları içeren pozitif yüklü katyonik hidrojeller de dış ortam pH değerine bağlı olarak şişme ve büzüşme davranışı gösterirler. Düşük pH değerinde iyonlaşma arttığı için elektrostatik itme kuvvetine bağlı olarak şişme davranışı gösterirler. Yapılarında hem negatif hem pozitif yükler içeren hidrojeller ise amfoterik olarak tanımlanırlar. Bu hidrojellerin farklı pH'larda şişme veya büzüşme davranışı içerdikleri anyonik ve katyonik grupların oranına bağlı olarak değişirler [18].

3.2 Hidrojellerin Uygulama Alanları

Hidrojeller birçok alanda kullanılmaktadırlar. Bunun nedeni, özel yapıları ve farklı kullanım koşullarıyla uyumluluğudur. Hidrojellerin esnekliği, su içeriğinden dolayı, endüstriyel ve biyolojik arasında değişen farklı koşullarda kullanılmasını mümkün kılar ve bunları üretmek için kullanılan malzemelerin biyouyumluluğu ve ayrıca toksik olmayan biyolojik ortamlarda ki kimyasal davranışları, uygulamalarını tıp bilimlerine genişletir. Önceden belirlenmiş süreler boyunca belirli oranlarda ilaç vermek için kullanılan kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, düzenli ilaç formülasyonlarının sınırlamalarının üstesinden gelmek için kullanılmıştır. Hidrojeller, çeşitli ilaçları düşman ortamlardan depolayabilir ve koruyabilir ve bunları istenen salınım kinetiğinde serbest bırakabilir. Hidrojellerin bu özellikleri onları ilaç dağıtım uygulamalarında mükemmel bir seçim haline getirir.

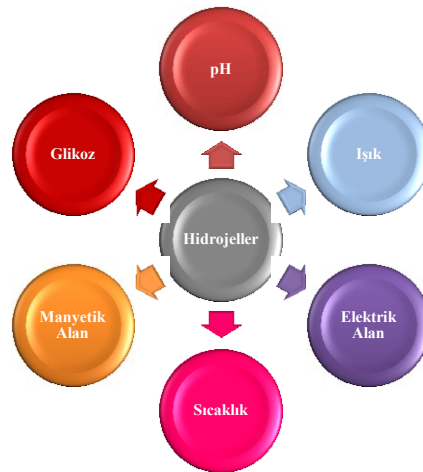
Ağır metal kirliliğinin giderilmesinde de hidrojellerden yararlanılmaktadır. Ağır metal kirliliği, birçok endüstriyel işlemin atık sularında yaygın olarak bulunur ve halk sağlığı ve ekolojik sistemler için ciddi tehditlere neden olduğu bilinmektedir. Ağır metal iyonlarının çeşitli su kaynaklarından uzaklaştırılması önem arz etmektedir. Ağır metallerin uzaklaştırılması, boyaların geri kazanılması ve çeşitli atık sulardan

toksik bileşenlerin uzaklaştırılması için adsorban olarak hidrojellerin kullanımına da olanak sağlamaktadır.

Biyo-uygulamalar için sentetik hidrojellerin kullanımında önemli bir diğer alan da kontakt lenslerdir. Bir kontakt lens, kornea gücünü değiştirmek için doğrudan kornea üzerine yerleştirilen küçük bir optic cihazdır. Kontakt lenslerin kornea yüzeyine doğrudan yerleştirilmesi atmosferik oksijen değişimini önler ve böylece hipoksik stres olarak bilinen korneanın doğal fizyolojik metabolizmasını bozar, bu nedenle iyi bir kontakt lens maksimum oksijen geçirgenliğine sahip olmalıdır. Kontakt lens üretimi için kullanılan hidrojeller, farklı fizyolojik koşullarda kullanıldığında ihtiyaç duyulan gereksinimlerin çoğunu karşılayabilir [22].

3.3 Uyarana Cevap Verebilen Hidrojeller

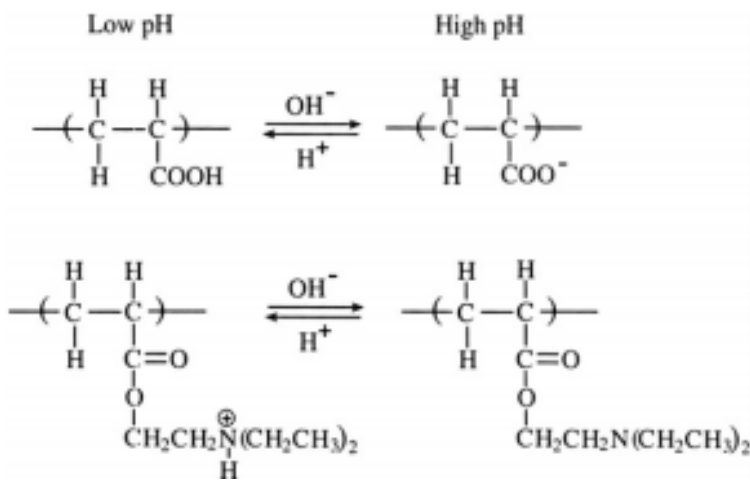
Uyarılara cevap verebilen hidrojeller çevresel uyarılara duyarlı olan ve çevresel koşullardaki değişime tepki verebilen ağ yapıdaki polimerik sistemlerdir. Çevreye duyarlı hidrojel türleri akıllı hidrojeller olarak adlandırılır. Çevreye duyarlı hidrojeller, kendi kendini düzenleyen ilaç dağıtım sistemlerini geliştirmek için ideal adaylardır. Hidrojeller, çevresel uyarılara yanıt olarak jel yapısını değiştirerek ilaç salınımını da kontrol edebilirler. Şekil 3.3' de çevreye duyarlı hidrojelleri etkileyen uyarılara yer verilmiştir. Hidrojelin ağ yapısını değiştirmede etkili faktörler pH, ışık, elektrik alan, sıcaklık, manyetik alan, glikoz olarak sıralanabilir [23].



Şekil 3.3: Çevreye duyarlı hidrojelleri etkileyen uyarılar.

3.3.1 pH uyaranna cevap verebilen hidrojel

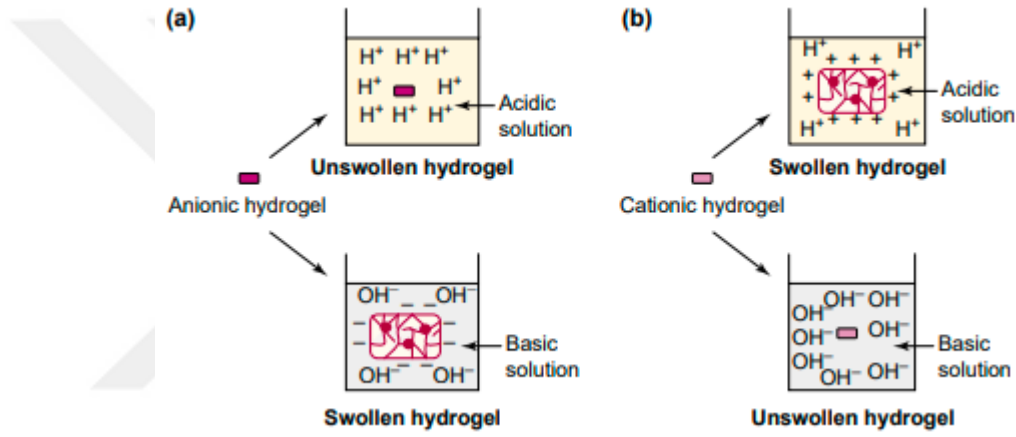
Farklı uyarın türleri arasında pH, ilaç salımı için en sık kullanılan uyarıcılardan biridir. Geleneksel pH duyarlı taşıyıcılar, mide ($\text{pH} \geq 2$) ve bağırsak yolu ($\text{pH} \geq 7$) gibi farklı organlardaki pH değerlerinin önemli ölçüde değişmesine dayanır. Tasarlanan taşıyıcılar, endozomlar ve lizozomlar gibi farklı organellerde bile, enflamatuar, iskemik ve tümör dokuları gibi spesifik hastalık bölgelerindeki hassas pH değişikliklerini hassas bir şekilde ayırtedebilir. Tüm pH'a duyarlı polimerler, çevresel pH'daki değişikliklere yanıt olarak protonları kabul eden veya serbest bırakan asidik (örneğin karboksilik ve sülfonik asitler) veya bazik (örneğin amonyum tuzları) grupları içerir. Şekil 3.4, anyonik ve katyonik poli elektrolit örneklerinin yapılarını ve pH'a bağlı iyonlaşmalarını göstermektedir. Poli(akrilikasit) (PAA) yüksek pH'da iyonize olurken, poli (N,N'-dietilaminoetilmetakrilat) (PDEAEM) düşük pH'da iyonize olur. PDEAEM gibi katyonik polielektrolitler, iyonizasyon nedeniyle düşük pH'da daha fazla şişer. Öte yandan, PAA gibi polianyonlar yüksek pH'da daha fazla şişer.



Şekil 3.4: Poli(akrilikasit) ve poli (N, N'-dietilaminoetilmetakrilat) moleküllerinin pH'a bağlı iyonizasyonu [24].

Uygun pH ve iyonik kuvvete sahip sulu ortamlarda, yan grupları polimer ağı üzerinde sabit yükleri iyonize eder ve geliştirir. Hidrojelin pH'a bağlı şişmesinden veya büzüşmesinden sorumlu elektrostatik kuvvetler meydana gelir. Böylece ilaç salımını kontrol eder. pH'daki küçük değişiklikler, polimerik ağların ağ boyutunda önemli bir değişikliğe neden olabilir. Anyonik hidrojelilerin yan grupları, polimerik ağın pKa'sının altında iyonize edilemez, polimerik ağın pKa'sının üstünde ise

iyonize edilebilirler. Bu da iyonların varlığı ile büyük bir osmotik şişme kuvveti nedeniyle hidrojel polimerin pKa'sının üzerindeki bir pH'da şişmesine neden olur. Bu durumun aksi, daha düşük pH'ta şişen katyonik hidrojeller için geçerlidir. Asidik ve alkali tamponlarda iyonik hidrojellerin farklı şişmesi Şekil 3.5'de gösterilmektedir. Anyonik hidrojeller polimerin yan gruplarının negative yüküne bağlı olarak asidik çözeltilerde iyonizasyon meydana gelmediği için büzüşme meydana getirirken; bazik çözeltilerde ise iyonlaşmaya bağlı olarak şişme davranışı gösterirler. Katyonik hidrojeller ise pozitif yüklerine bağlı olarak düşük pH değerlerinde şişme gösterirken, yüksek pH değerlerinde büzüşme davranışı gösterirler.



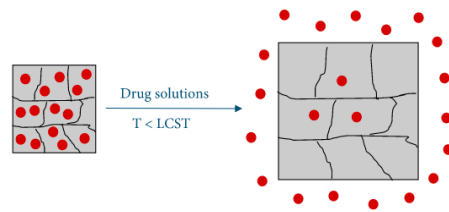
Şekil 3.5: Hidrojellerin pH'a duyarlı şişme davranışları (a) anyonik hidrojeller ve (b) katyonik hidrojeller [25].

Yapılan bir çalışmada sodyum aljinat (NaAlg)/sodyum karboksimetilselüloz (NaCMC) kompozit hidrojel boncukları baryum klorür çözeltisi ile çapraz bağlanarak hazırlanmıştır. Aljinat, yapısındaki karboksilik asit gruplarına bağlı olarak pH'a duyarlı bir biyopolimerdir. Oral uygulamada bir ilaç taşıyıcısı olarak aljinatın en büyük avantajı, asidik pH değerindeki mide ortamında minimum seviyede şişme özelliği göstermesidir. Bu nedenle, aljinat jeli içine hapsedilen oral olarak alınan ilaç büyük ölçüde bağırsak ortamına taşınır [26].

3.3.2 Sıcaklık uyarısına cevap verebilen hidrojeller

Sıcaklık uyarısına cevap verebilen hidrojeller, ilaç salımı gibi çeşitli terapötik uygulamalar için çekici malzemelerdir. Bu makromoleküller, sıcaklık değişiminin neden olduğu faz geçişleri sırasında şişme ve büzüşme işlemlerini gerçekleştirme yeteneği ile karakterizedir. Şişme ve büzülme sıcaklıkları, termo duyarlı jellerin

spesifik fiziko kimyasal özelliklerine, yani tuz konsantrasyonuna veya pH'a ve ayrıca inkübasyon ortamına bağlıdır. Sağlık alanında kullanılan sıcaklığa duyarlı polimerler arasında poliakrilamidler, poliviniller, polieterler, polisakkaritler ve polifosfazener bulunmaktadır [27]. Kontrollü salım sistemleri hedef bölgede salım yapabilme özelliklerinden dolayı özellikle kanser tedavisinde etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Hedefleme özelliği ve belirli bir süre sabit konsantrasyonda salım özelliğinden dolayı geleneksel tedavi yöntemine göre daha avantajlı kabul edilmektedir. Sıcaklık uyarısına cevap verebilen polimerler ise bu ilaç taşıyıcı sistem için idealdir. Etken maddenin hidrojellerden kontrollü salımına bağlı olarak geliştirilen bu yöntem kontrolsüz ve bozuk bir şekilde çoğalan hastalıkların tedavisinde kullanılan antikanser ilaçların yüksek toksisitesini azaltmak için büyük bir önem taşımaktadır [28]. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller yapısında hidrofobik monomer ve hidrofilik monomere sahiptir. Hidrojeldeki moleküler zincirler arasındaki hidrofobik ve hidrofilik monomerler ve hidrojen bağları arasındaki etkileşim sıcaklıktan etkilenir, böylece hidrojelin iç yapısı değişir ve hacim şişmesine veya büzülmesine neden olur. Sıcaklığa duyarlı akıllı hidrojel, düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) ile etki eder. Ortam sıcaklığı LCST'yi aştığında hidrojel büzülür, bu da yüzeydeki hidrasyon kabuğunun büzülmesine neden olur ve su ve ilaçları hidrojel içinde tutan ince bir sıkıştırılmış tabaka üretir. Ortam sıcaklığı LCST'den düşük olduğunda, hidrojel yüzeyindeki kompakt tabaka şişer ve ilaçları hidrojelden serbestçe dağıtabilir. Bu işlem Şekil 3.6' da gösterilmiştir.

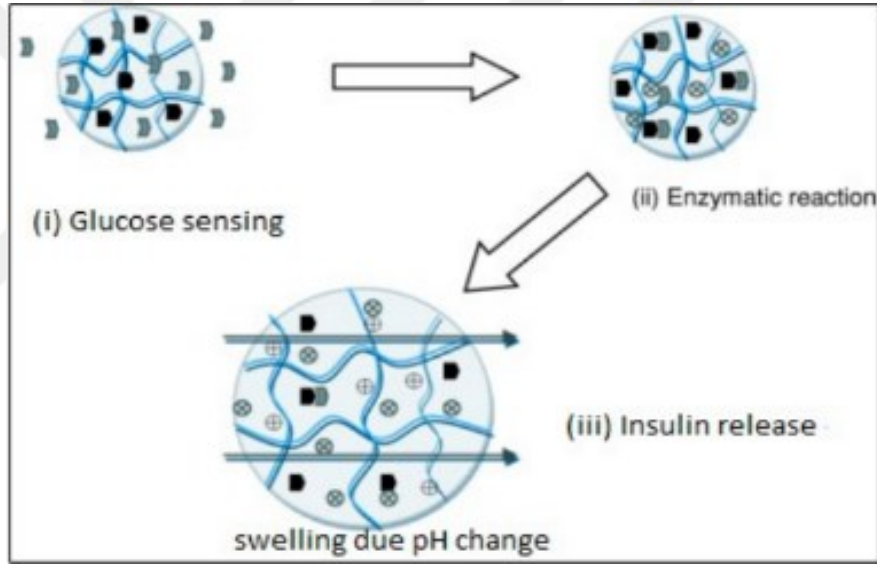


Şekil 3.6: Sıcaklığa duyarlı hidrojelin ilaç dağıtım modeli [29].

3.3.3 Glikoz uyarısına cevap verebilen hidrojeller

Bu hidrojeller glikoz konsantrasyonundaki değişime tepki verirler. Glikoza duyarlı hidrojeller, yeni teknolojilerle çekici insulin taşıyıcılarıdır. İnsülin, FDA tarafından onaylanan ilk rekombinant proteindir ve şeker hastalarında kan şekeri yönetimi için en yaygın kullanılan tedavilerden biridir. Bununla birlikte, insulin tedavisi ile ilgili zorluklardan biri, kısa yarı ömrü nedeniyle her yemekten sonra veya yemekten önce

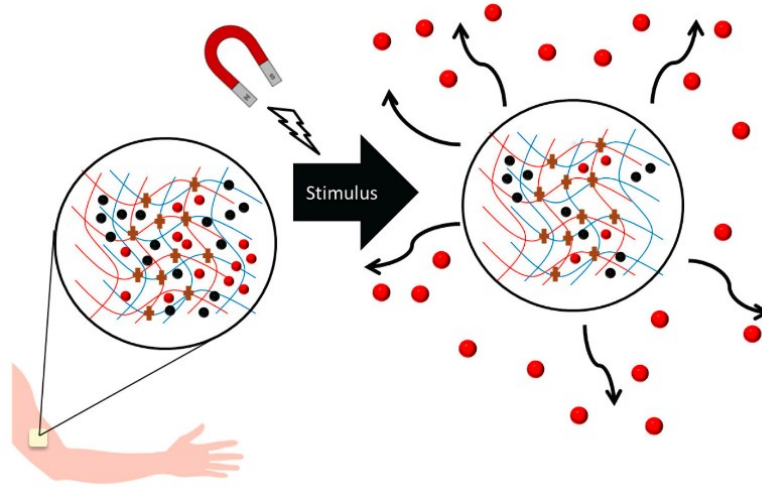
tekrarlanan enjeksiyonların gerekliliğidir ve bu da hayatı tehdit eden hipoglisemi risklerine yol açabilmektedir. Ayrıca tekrarlanan insülin enjeksiyonları için kan şekeri dalgalanmasının diyabetik nefropatinin patofizyolojik ilerlemesi ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünülmektedir [30]. Diyabet tedavisi için kullanılan insülin hidrojel, insülin salınımını başlatmak için glikoza tepki verir. Ayrıca insülin vermek için uygun bir glukoz sensörü içerir. Hidrojelin şişmesi, glukoz, oksijen varlığında glukoz oksidaz enzimleri ile glukonik aside dönüştürüldüğünde, sistemin lokal pH'ı azaldığında insülin salınımını tetikler. Glukoz oksidaz, insülin salınımını kontrol etmek için hidrojel ağına kovalent olarak bağlanmıştır. Glukoz, oksijen varlığında glukoz oksidaz ile glukonik aside dönüştürüldüğünde sistemin lokal pH'ı azalır, bu da katyonik hidrojellerin şişmesini artırır ve Şekil 3.7'de gösterildiği gibi insülin salgılar.



Şekil 3.7: Glikoza duyarlı hidrojel mekanizması [31].

3.3.4 Manyetik alan uyarısına cevap verebilen hidrojeller

Manyetik alana duyarlı hidrojeller ile ilgili olarak yapılan ilk çalışma, elektro manyetik alan (EMF) altında manyetik poli(etilen-ko-vinilasetat)'dan manyetik olarak uyarılan insülinin salınımını bildiren çalışmaya dayanmaktadır. O zamandan beri, ilaç dağıtımı, doku mühendisliği ve çevre sorunları için sayısız manyetik hidrojel geliştirilmiştir. Hidrojellerde manyetik nanopartiküllerin varlığı, Şekil 3.8'de gösterildiği gibi manyetik olarak uyarılmış uygulamalar için uygun hale getirir.

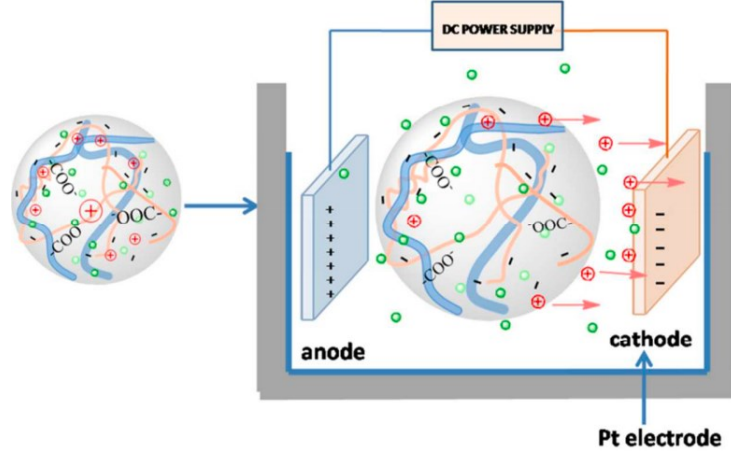


Şekil 3.8: Manyetik alan uyararı altında ilaç dağıtımının şematik gösterimi [32].

Yüksek duyarlılığa sahip manyetik olarak duyarlı hidrojeller, harici manyetik alan uygulandığında ilaç salımını tetiklemek için iyi bir yetenek göstermiştir. Bu ilaç dağıtım teknolojisinin en büyük avantajı, uzaktan kontrol edilebilen taşıyıcı sistemin manyetik özelliklerine ve polimerik kapsüllenmiş demiroksit nanopartikül hidrojel matrislerinin biyoyumluluğuna atfedilmektedir [33].

3.3.5 Elektrik alan uyarısına cevap verebilen hidrojeller

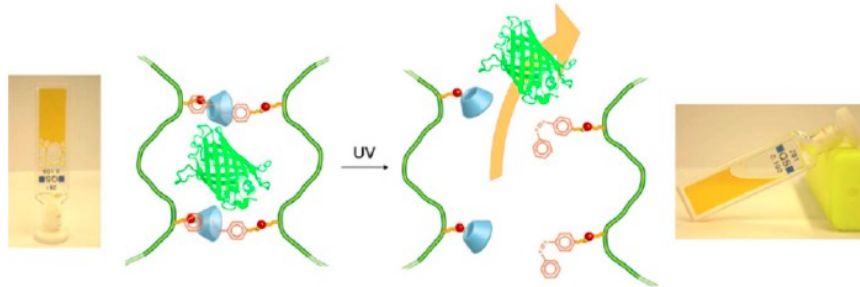
Elektrik alan uyarısına duyarlı hidrojeller, yapıları üzerinde katyonlar veya anyonlar taşıyan polielektrolitlerdir. Elektrik akımına karşı yapılarında şişme ve büzüşme davranışı gösterirler. İlaç salımında kullanılan jeller üzerine uygulanan elektrik akımının değerine bağlı olarak gözenek boyutu kontrol edilebilir ve ilaç salımı gerçekleştirilebilir. Hidrojelin büzüşmesine bağlı olarak gözenek yapısı genişler ve genişleyen bu gözeneklerden moleküllerin geçişi sağlanır. Hidrojel yapı şiştiğinde ise gözenekler tıkanarak bu moleküllerin akışı engellenmiş olur [34]. Zayıf polielektrolit hidrojel üzerine elektrik akımı uygulandığında hidrojel içerisine hapsedilmiş olan şeker hastalığının tedavisinde kullanılan insülin gözeneklerden dışarı çıkabilir. Akım uygulanmasına son verildiğinde ise insülin salımı da son bulur [35]. Bir elektriksel uyarının uygulanması üzerine, hidrojel matrisinde bulunan H^+ iyonu şekil 3.9' da olduğu gibi katot yüzeyine hareket etmeyi tercih eder. Bu durum daha fazla sayıda iyonize edilebilir -COO grubunun varlığına neden olur, böylece hidrojellerin elektrik uyararı altında şişme davranışlarını ve elektrik tepki duyarlılığı artırılabilir.



Şekil 3.9: Elektrik alanı altında ilaç yüklü hidrojel için serbest bırakma işlemi [36].

3.3.6 Işık uyarısına cevap verebilen hidrojel

Işık (ultraviyole veya görünür), ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğundan ilaç dağıtım sistemleri için arzu edilen bir dış uyandır. Işık yerel sıcaklığı artırarak bağların parçalanmasını sağlar ve ilaç salımını modüle etmede kullanılır. Işığa duyarlı ilaç taşıyıcıları, trifenilmetan gibi foto sensitizörler içeren polimerlerden imal edilmektedir. Hidrojellere ışık uygulandığında, kromofor ışığı emer ve hidrojin yerel sıcaklığını artırır. Ortaya çıkan sıcaklık değişimi şişme davranışını değiştirir [37]. Hidrojel matrisinden bileşiklerin salınması, ağın ağ boyutunun değişmesiyle gerçekleştiğinden, foto duyarlı hidrojel sistemleri, kontrollü bir salıma sahip ilaç dağıtım sistemleri için potansiyel olarak yararlıdır. Şekil 3.10'da trans azo benzene modifiye dekstran ve siklodekstrin modifiye dekstrandan oluşan foto duyarlı bir hidrojelden, proteinlerin kontrollü bir salım sistemi olarak incelenmiştir. Ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kaldığında, yapı trans konfigürasyonlarından cis konfigürasyonlarına dönüşür, bu da çapraz bağlanma noktalarının ayrışmasına neden olur ve proteinin ortama geçmesine izin verir.



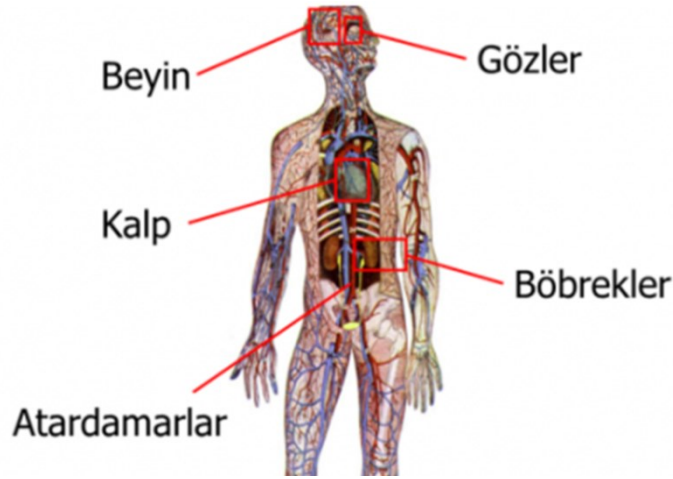
Şekil 3.10: Foto duyarlı hidrojel sistemlerinden protein salımı [38].



4. HİPERTANSİYON

4.1 Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarları

Hipertansiyon, beyin, kalp ve kan damarları ve böbrekte meydana gelebilecek olaylar için riski artıran ve bilinmeyen bir nedenden dolayı kan basıncındaki artış olarak tanımlanabilir. Yüksek tansiyon değeri, 140/90 mmHg ve üzeri olarak kabul edilmektedir. Primer ve sekonder hipertansiyon genellikle yetişkin hastalığı olarak kabul edilse bile genç yaşlarda da görülebilen bir risk faktörüdür. Uzun süredir devam eden yüksek kan basıncının bir sonucu olarak arter sisteme, kalbe ve diğer organlara önemli hasarlar meydana gelmiş olabilir [39]. Artan kan basıncının normal düzeye düşürülmesi kalp ve diğer organlara gelebilecek zararları önlemek açısından önem arz etmektedir. Düşürülemeyen kan basıncı hedef organlara zarar vermekte ve ilerleyen yaşlarda bu hasarlara bağlı ölümler meydana gelmektedir. Şekil 4.1’ de hipertansiyona bağlı olarak zarar görebilecek organlar şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Hipertansiyonun zarar verebileceği organların şematik gösterimi [40].

Hipertansiyonun vaktinde tedavi edilmemesine bağlı olarak özellikle kalp, gözler, beyin, böbrekler ve atar damarlarda önemli risk faktörleri oluşmaktadır. Beyin atar damarlarında meydana gelebilecek daralma ve tıkanmalar inme oluşma riskini ve ölüm olasılığını arttırmaktadır. Beyinde olduğu gibi kontrol altına alınmayan hipertansiyon, kalp atar damarlarında da daralmalara ve tıkanmalara sebep

olmaktadır. Ayrıca kan basıncının yükselmesi kalbin iş yükünü artırır ve kalp kaslarında kalınlaşma meydana gelir. Meydana gelen bu kalınlaşma kalp kasının yorulmasına ve kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir. Böbrekleri etkilediği durumda ise böbrekler içerisinde bulunan damarlar zarar görmekte ve böbrekler de çalışma bozukluğuna sebep olmaktadır. Son olarak, tedavi edilmeyen hipertansiyon gözün yapısındaki atar damarlara zarar vermekte ve kanamalara hatta görme kaybına varan sonuçlar doğurmaktadır [40].

4.2 Hipertansiyonun Dünya ve Türkiye’deki Görülme Sıklığı

Hipertansiyon, dünyada obeziteden sonra en sık rastlanılan ancak önlenebilir ölüm nedenleri arasında yer alan risk faktörüdür. İki bin yılında yapılan çalışmada 972 milyon insanın hipertansiyon hastası olduğu ve bu değer de dünya nüfusunun % 26.4’lük kısmını kapsadığı tespit edilmiştir. Bu değer 15-16 milyonluk kısmının ise Türkiye’deki hipertansiyon hastalarını temsil ettiği düşünülmektedir. Cinsiyet ayırımı yapılmaksızın eşlik eden farklı hastalıklarla birlikte hipertansiyonun ölümcül bir risk faktörü olduğu ve ölüme neden olan hastalıklar arasında ise altıncı sırada bulunduğu belirlenmiştir. Yapılan Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması’na göre hipertansif kalp hastalığı bütün ölümlerin % 3’ünü oluşturmaktadır [41]. Yaşam kalitesinin her geçen gün artmasıyla beraber yaşlı nüfusun sayısı giderek artmakta buna bağlı olarak kronik hastalıkların sayısı da artış göstermektedir. Özellikle yaşlı bireylerde sık rastlanılan hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon prevalansı Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışma da 18-39 yaş arasında % 7.3, 40-59 yaş arasında % 32.2 ve 60 yaş üzerinde % 64.9’u yansıtmaktadır. Türkiye’de bu değer ortalama % 30.3 civarındadır.

4.3 Hipertansiyon Hastalığının Tedavisi Esnasında Oluşan Hatalar

Yaşın artmasıyla görülme olasılığı da artan hipertansiyon hastalığı, yaşlanmaya bağlı olarak unutkanlık, dikkatsizlik, algının ve düşünmenin yavaşlaması ve yeteneklerin azalması gibi olumsuz özelliklerin yaşlılarda rastlanmaya başlamasından dolayı önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Tüm bu olumsuz özellikler ilaçların yanlış ve eksik kullanılmasına ve sağlıklı bir tedaviden mahrum kalınmasına neden olmaktadır. Geleneksel ilaç kullanma yöntemleri ile gerçekleşen tedavilerde uzun

sürekli ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımı gerekmektedir ancak bu yöntemlerle yaşlılarda birden fazla ilaç kullanımından da kaynaklı olarak ilaçların karıştırılması, eksik veya fazla dozlarda ilacın kullanılması, ilaç alım zamanının karıştırılması gibi sorunların önüne geçilememektedir. Çizelge 4.1’de hipertansiyon ilaç kullanımında bireylerin yaptığı hata oranı dağılımı verilmiştir. Çalışmaya katılan 104 bireyin 60’ 1 ilaç hatası yapmakta, bu da % 57.7 gibi bir orana karşılık gelmektedir.

Çizelge 4.1: Hipertansiyon ilaç kullanımında hata oranı dağılımı (n:104) [42].

Hata	N	%
Yapan	60	57.7
Yapmayan	44	42.3
Toplam	104	100.0

Aynı katılımcılarla gerçekleştirilen bir diğer çalışma mevcut ilaç hatalarının kaynağı ile alakalı olarak çizelge 4.2’de listelenmiştir.

Çizelge 4.2: Hipertansiyon ilaç kullanımında ilaç kullanım hatalarına göre dağılımı (n:104) [42].

İlaç Kullanım Hatası	n*(111)	%
İlaçları Karıştırma	16	15.4
İlaç Almayı Unutma	50	48.1
İlaçları Zamanında Almama	8	7.7
İlacı Yanlış Dozda Alma	7	6.7
Kendi Kararıyla İlacı Bırakma	30	28.8

(*) Aynı hastanın birden fazla hata yaptığı durumlar olduğu için n:111

4.4 Hipertansiyon İlaçların Sınıflandırılması

Kan basıncı değerinin doğru bir şekilde ölçülmesi doğru tedavi yönteminin belirlenebilmesi için en önemli basamak olup tedavi buna göre şekillenmektedir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar 5 gruba ayrılmaktadır:

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)
- Beta (β) reseptör blokerleri
- Kalsiyum (Ca) kanal blokerleri
- Diüretikler
- Diğer ilaçlar

Antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürmesiyle tedavi sağlandığı için ilaç seçimi çok önemlidir. Çizelge 4.3’de hangi sınıfın hangi durumlarda kullanılması gerektiği verilmiştir.

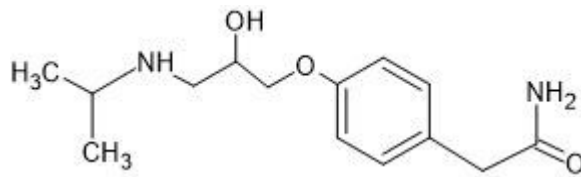
Çizelge 4.3: Antihipertansif ilaç gruplarının birbirlerine göre tercih edilmelerinin nedenleri [43].

1-Tiazid diüretikleri	2-Diüretikler (antialdosteron)	3-Kıvrım diüretikler	4-Kalsiyum antagonistleri (verapamil/diltiazem)
İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde), kalp yetersizliği, siyah ırktan olanlarda hipertansiyon	Kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü sonrası	Son evre böbrek hastalığı, kalp yetersizliği	Angina pectoris, karotis ateroskleroza, supraventriküler taşikardi
5-ACE inhibitörleri	6-Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri	7-B blokerler	8-Kalsiyum antagonistleri (dihidropidinler)
Kalp yetersizliği, sol V işlev bozukluğu, miyokard infarktüsü sonrası, diyabetik nefropati, diyabete bağlı olmayan nefropati, sol V hipertrofi, karotis ateroskleroza, proteinüri/mikroalbüminüri, atriyal fibrilasyon, metabolik sendrom	Kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü sonrası, diyabetik nefropati, proteinüri/mikroalbüminüri, sol V hipertrofi, atriyal fibrilasyon, metabolik sendrom, ACE ile indüklenen öksürük	Angina pectoris, miyokard infarktüsü sonrası, kalp yetersizliği, taşiaritmiler, glokom, gebelik	İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde), angina pectoris, sol V hipertrofi, karotis/coroner ateroskleroz, gebelik, siyah ırktan olanlarda hipertansiyon

5. ATENOLOL

5.1 Atenololün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri

Atenolol, seçici bir β blokerdir. Tüm hipertansiyon dereceleri olan hastalarda etkilidir ve genellikle iyi tolere edilir. Oral yoldan verildiğinde, atenolol benzer oranda kan basıncını azaltmaktadır. Atenolol, hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda ve gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan kadınlarda kan basıncını etkili bir şekilde düşürür. Hipertansiyonu olan hastalarda atenolol ile uzun süreli tedavi sırasında kardiyovasküler hastalıktan mortalitenin azaldığına dair cesaret verici kanıtlar da vardır. Uzun yıllar klinik kullanımdan sonra atenolol, hafif ve orta dereceli hipertansiyon ve stabil anjina pectoris gibi çeşitli kardiyovasküler tıp alanlarında iyi kurulmuş bir tedavi seçeneğidir. Hipertansiyonu olan hastaların çoğu, günde bir kez 50 ile 100 mg atenolol oral uygulamasına cevap verir. Hamile kadınlarda da günde 50 ile 100 mg arasında kısa veya uzun süreli uygulanması kan basıncını düşürür. İki hafta içinde tam etki sağlanabilir. Optimal bir yanıt elde edilmezse, diüretik, kalsiyum kanal blokerleri veya ACE gibi ek bir antihipertansif ajan eklenebilir [3]. Şekil 5.1’de atenololün kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 5.1: Atenolol etken maddesinin kimyasal yapısı.

5.2 Atenololün Etki Mekanizması

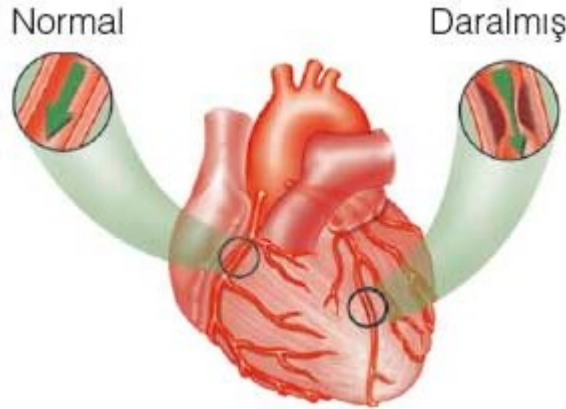
β 1 bloker olan atenolol kalp krizi sonrası, kalp yetersizliği, dinlenme sırasında kalp hızının normali aşması, göğüs ağrısı, göz tansiyonu ve gebelik durumlarında kullanılmaktadır. Yüksek tansiyona yakalanan bireylerin kalbi bir basınca karşı çalışmak zorunda kalır. Kalp atardamarlarının içerisindeki bu basınç ile uzun süre çalıştığında kalp duvarında kalınlaşma meydana gelir. Şekil 5.2’de sağlıklı bir

kalp ile hipertansiyona maruz kalan kalbin yapısı verilmiştir. Arter duvarındaki sertleşme, kalbin iş yükünü arttırmaktadır.



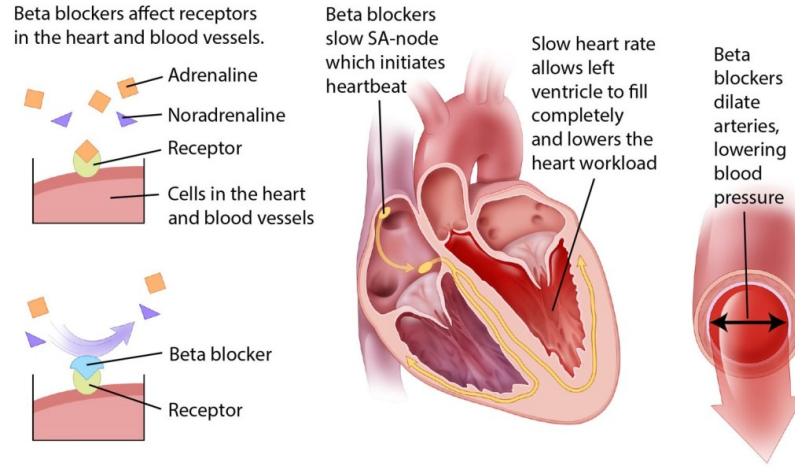
Şekil 5.2: Sağlıklı ve hipertansiyon hastası olan bireylere ait kalplerin şematik görünümü [44].

Kan atardamarlar vasıtasıyla kalbe gelir ancak damarların daralmasıyla yeterince kan kalbe ulaşamaz. Buna bağlı olarak kalbin iş gücü artar. Şekil 5.3'de normal ve daralmış atar damar şekilleri verilmiştir. Daralmış atar damardan kan geçişi yüksek basınca neden olmaktadır.



Şekil 5.3: Normal ve daralmış atardamarlar [45].

Kalbe giden atar damarlarda hipertansiyonun açtığı bu hasarların önlenmesinde β 1 bloker olan atenolol kullanılarak etkili bir tedavi sağlanabilir. Beta blokerler kalp ve kan damarlarındaki reseptörleri etkiler. Şekil 5.4'de atenololün etki mekanizması verilmiştir.



Şekil 5.4: Atenolol etki mekanizması [46].

Stres durumunda adrenalin, noradrenalin gibi hormonlar böbrek üstü bezlerinin uyarılmasıyla kana karışır. Kan basıncını arttıran bu hormonlar damarlar içerisindeki reseptörlere bağlanır. Beta bloker olan atenolol bu hormonların yerine reseptörlere bağlanarak tedavi sağlanmaktadır [47].

5.3 Literatür Araştırması

Kontrollü ilaç salım sistemleri pek çok tedavi için geleneksel ilaç alım yöntemlerine alternatif olarak kullanılabilir bir sistemdir. Bu yüzden geçmişten günümüze kadar literatürde bu sistemler üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Çizelge 5.1’de literatürde yer alan bazı kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik sistemlerde atenololün salımına ait çalışmalar, sıcaklık, pH ve salım süresi bakımından karşılaştırılmıştır.

Çizelge 5.1: Literatürdeki bazı çalışmaların yöntemleri, sıcaklık, pH ve süre değerleri.

Yöntem	Sıcaklık	pH	Süre	Makale
Tablet	37°C±0.5°C	6.8	24 saat	48
Tablet	37°C±0.5°C	7.4	8 saat	49
Film	37°C	7.4	12 saat	50
Transdermal Yamalar	37°C±0.5°C	7.4	24 saat	51
Transdermal Nanopartikül	32°C	7.4	8 saat	52

1989 yılında Morimoto ve arkadaşları hipertansiyon tedavisinde kullanılan atenolol etken maddesini poli(vinil alkol) (PVA) bazlı hidrojel sistemlere hapsederek salım profillerini takip etmişlerdir. pH 6.5, 7 ve 8 değerlerinde salım değerleri takip edilmiştir. Salım 6 saat boyunca kontrollü olarak devam etmiştir [53].

Kenawy ve arkadaşları, 2010 yılında iyi biyo-uyumluluğu nedeni ile çok sayıda biyomedikal uygulamada kullanılan polimerlerden biri olan PVA kullanarak hidrojel sentezlemişlerdir. Atenololün sentezlenen hidrojel yapılarının salımı, 25 °C'de pH 7.3'te araştırılmıştır. Genellikle, salımın ilk birkaç saat içinde nispeten daha yüksek olduğu ve ardından daha yavaş salım oranının olduğu belirtilmektedir. 30 saat boyunca salım gerçekleştirilmiştir [54].

2014 yılında Hashim ve arkadaşları glökom tedavisinde β_1 adrenoseptör blokleri olan atenolol içeren etkili bir niozomal hidrojel hazırlamayı amaçlamışlardır. Niozomlar, birçok ilaç için düşük kornea penetrasyonu ve biyoyararlanım özelliklerini iyileştirmek için olası bir yaklaşım olarak bildirilmiştir. Çalışmalar, 37 °C'de, pH 7.4 olan temsili göz yaşı sıvısında gerçekleştirilmiştir. Salım işlemi 8 saat boyunca devam etmiştir [55].

Biswas ve arkadaşları ise 2020 yılında atenolol yüklü süper gözenekli hidrojelleri selülozik polimerler kullanarak geliştirmişlerdir. Süper gözenekli hidrojeller, açık gözenekli yapı yoluyla su emiliminde anında şişme ile gastrik ortamda ilaçları tutmak ve bu sert ortamda bütünlüğünü korumak için yeni bir ilaç dağıtım sistemi olarak geliştirilmiştir. Süper gözenekli hidrojellerin pH 1.2 değerinde salımı araştırılmıştır. Geliştirilen hidrojellerden ilaç salımı 10 saat boyunca sürdürülebilmektedir [56].

6. DENEYSEL KISIM

6.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

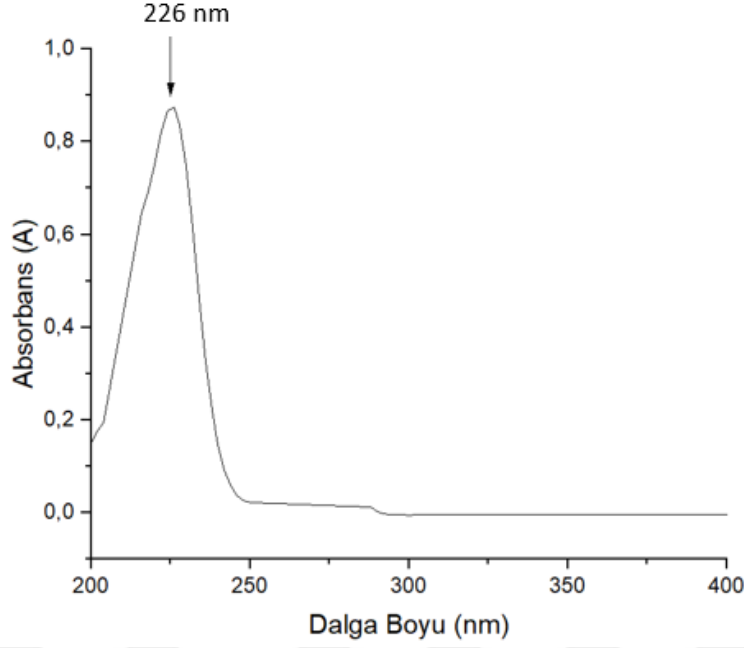
Hidrojel örneklerinin hazırlanması için atenolol Sanofi Doğu'dan, N,N'-metilen bis akril amid ($C_7H_{10}N_2O_2$), amonyum persülfat ($(NH_4)_2S_2O_8$) Acros Organics, akrilik asit (C_3H_4O), Aromel Kimya'dan temin edilmiştir. Temsili mide, bağırsak ve vücut sıvısı çözeltilerinin hazırlanması için kullanılan sodyum klorür (NaCl), sodyum hidroksit (NaOH), sodyum dihidrojen fosfat ($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$), disodyum fosfat (Na_2HPO_4), monopotasyum fosfat (KH_2PO_4) ve hidroklorik asit (HCl) Merck'ten, potasyum klorür (KCl) Tekkim'den temin edilmiştir.

6.2 Atenolol Stok Çözeltisinin ve Standart Çözeltilerinin Hazırlanması

Atenolol için 25mg/L stok çözelti hazırlanmıştır. Lineer kalibrasyon eğrisi sekiz noktadan geçecek şekilde, stok çözeltilerden yapılması gereken seyreltmeler hesaplanmıştır ve 1; 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20 ve 25 ppm standart çözeltiler hazırlanmıştır. Çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek, lineer absorbans-konsantrasyon grafiği elde edilmiştir. Hazırlanan stok çözelti 4°C' de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

6.3 Atenolol Etken Maddesinin Spektrum Taramasının Yapılması

Hazırlanan 25 mg/L stok çözeltinin, UV/GB Spektrofotometresi kullanılarak spektrum taraması gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.1'de bu taramaya ait spektrum verilmiştir. Maksimum dalga boyu 226 nm olarak bulunmuş ve gerekli analizler bu dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.1: Atenolol'ün spektrumu.

6.4 Salım Ortamlarının Hazırlanması

6.4.1 Temsili mide sıvısının hazırlanması

Temsili mide sıvısı çözeltisini hazırlamak için 1,023 g sodyum klorür (NaCl) tartılmıştır. Tartılan NaCl üzerine yeteri kadar deiyonize su ilave edilmiş ve çözünene kadar manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra, 1 M ve 12,06 M hidrojen klorür (HCl) çözeltilerinden gerekli miktarda eklemeler yapılarak çözeltinin pH değeri pH metre yardımıyla 1,2'ye ayarlanmıştır. pH değeri ayarlanan çözelti deiyonize su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır. Bu çözelti hazırlanırken mide sıvısında bulunan pepsin enzimi eklenmemiştir. Her çalışma gününün başında temsili mide sıvısı taze hazırlanarak kullanılmıştır. Gerekli durumlarda 4 °C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

6.4.2 Temsili bağırsak sıvısının hazırlanması

Temsili bağırsak sıvısı çözeltisini hazırlamak için kristal halinde bulunan sodyum hidroksitten (NaOH) 0,193 g ve sodyum dihidrojen fosfattan ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 0,820 g tartılmıştır. Tartılan katıların üzerine yeteri kadar deiyonize su ilave edilmiş ve çözünene kadar manyetik karıştırıcı tarafından karıştırılmıştır. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra, hidrojen klorür (HCl) ve sodyum hidroksit (NaOH) çözeltilerinden gerekli miktarda eklemeler yapılarak çözeltinin pH değeri pH metre

yardımıyla 7,4'e ayarlanmıştır. pH değeri ayarlanan çözelti deiyonize su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır. Bu çözelti hazırlanırken bağırsak sıvısında bulunan pankreatin enzimi eklenmemiştir. Her çalışma gününün başında temsili bağırsak sıvısı taze hazırlanarak kullanılmıştır. Gerekli durumlarda 4 °C' de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

6.4.3 Temsili vücut sıvısının hazırlanması

Temsili vücut sıvısı çözeltisini hazırlamak için 8 g sodyum klorür (NaCl), 0,2 g potasyum klorür (KCl), 1,44 g disodyum fosfat (Na₂HPO₄) ve 0,24 g monopotasyum fosfat (KH₂PO₄) tartılmıştır. Tartılan katıların üzerine yeteri kadar deiyonize su ilave edilmiş ve çözünene kadar manyetik karıştırıcı tarafından karıştırılmıştır. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra, hidrojen klorür (HCl) ve sodyum hidroksit (NaOH) çözeltilerinden gerekli miktarda eklemeler yapılarak çözeltinin pH değeri pH metre yardımıyla 7,4'e ayarlanmıştır. pH değeri ayarlanan çözelti deiyonize su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır. Her çalışma gününün başında temsili vücut sıvısı taze hazırlanarak kullanılmıştır. Gerekli durumlarda 4 °C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

6.5 Hidrojellerin Sentezlenmesi

6.5.1 Atenolol etken maddesi yüklü hidrojellerin sentezi

3 farklı atenolol etken maddesi yüklü çapraz bağlı hidrojel hazırlanmıştır. Hazırlanan hidrojeller, yüksek çapraz bağlayıcı, düşük çapraz bağlayıcı, yüksek ilaç konsantrasyonu ve düşük ilaç konsantrasyonu yönünden kıyaslanması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, her bir hidrojel için farklı formülasyonlar hazırlanmıştır. Her bir hidrojel için şu aşamalar takip edilmiştir: Formülasyonda belirtilen miktarda MBAA tartılmış ve üzerine yine belirtilen miktarda AAc ilave edilmiştir. Elde edilen çözelti vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Belirlenen miktarda atenolol etken maddesi tartılmış ve üzerine deiyonize su ilave edilmiştir. Bu aşamada atenololün çözünürlüğü dikkate alınmıştır. Elde edilen bu çözelti de vortekslendikten sonra son olarak APS tartılmıştır. APS üzerine de deiyonize su ilave edilip, vortekslenmiştir. Elde edilen üç farklı çözeltilerden MBAA çözeltisi ve atenolol çözeltisi karıştırılmış ve vortekslenmiştir. Üzerine başlatıcı olarak görev yapan APS çözeltisi eklenmiş ve 45 °C' de polimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

6.5.2 Atenolol etken maddesi yüklü olmayan hidrojellerin sentezi

Atenolol etken maddesi yüklü olan hidrojelilerin formülasyonlarına uygun olarak, atenolol etken maddesi yüklü olmayan çapraz bağlı hidrojel hazırlanmıştır. Bu aşamada da her bir hidrojel için farklı formülasyonlar hazırlanmış ve şu aşamalar takip edilmiştir: Formülasyonda belirtilen miktarda MBAA tartılmış ve üzerine yine belirtilen miktarda AAc ilave edilmiştir. Elde edilen çözelti vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Yine önceden belirlediğimiz miktarda APS tartılmış ve üzerine deiyonize su ilave edilmiştir. Homojen bir çözelti elde etmek için vortekslenmiştir. Elde ettiğimiz MBAA çözeltisi üzerine başlatıcı olarak görev yapan APS çözeltisi eklenmiş ve 45 °C' de polimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

6.6 Kullanılan Cihazlar

UV/GB Spektrofotometresi: Hazırlanan hidrojellerden salınan atenolol etken maddesinin miktarının kantitatif belirlenmesi için PG INSTRUMENT T80+ marka UV spektrofotometre kullanılmıştır. Cihaz çift ışın yollu olup kör çözelti olarak deiyonize su ve temsili mide sıvısı, temsili bağırsak sıvısı ve temsili vücut sıvısından ilgili olanı kullanılmıştır.

pH metre: Temsili mide sıvısı, temsili bağırsak sıvısı ve temsili vücut sıvılarının pH değerlerinin ayarlanması esnasında WTW Inolab pH 720 markalı pH metre kullanılmıştır.

6.7 Sıcaklık Optimizasyon Çalışmaları

Sıcaklık optimizasyon çalışmaları, hidrojellerden salınan ilacın en verimli ve en ideal salım profillerini elde etmek için sıcaklığın incelendiği bir ön çalışmadır. Bu çalışmada sıcaklık denemelerine 60 °C ile başlanmış ve sıcaklık kademeli olarak düşürülmüştür. İdeal sıcaklık, süre bakımından önem arz etmekte olup başarılı jelleşme için önemli bir faktördür. Yüksek sıcaklıklarda polimerizasyon işlemi oldukça kısa sürmekte ancak kararlı yapıda bir jel oluşturulamamaktadır. 60 °C' de atenolol etken maddesinin ortam ile etkileşimine bağlı olarak başarılı bir jel oluşumu meydana gelmemiştir. Kademeli olarak azaltılan sıcaklık 45 °C'ye düşürüldüğünde başarılı bir jelleşme meydana gelmiştir.

6.8 Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

Kalibrasyon çözeltileri, atenolol kullanılarak hazırlanan stok çözeltilerinden belirli seyreltmeler sonucu elde edilmiş standart çözeltilerdir. 8 farklı atenolol konsantrasyonuna sahip çözeltiler (1; 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20 ve 25 ppm) analiz edilerek bir kalibrasyon grafiğı oluşturulmuştur. Elde edilen lineer kalibrasyon eğrisine ait kalibrasyon aralığı, eğri denklemi ve regresyon katsayısına ait bilgiler çizelge 6.1’de verilmiştir.

Çizelge 6.1: Atenolol etken maddesine ait kalibrasyon verileri.

Kalibrasyon Aralığı (ppm)	Eğri Denklemi	R ²
1-25	$y = 0,0334x + 0,0142$	0,9994

6.9 Atenolol Etken Maddesinin Salımının Takibi

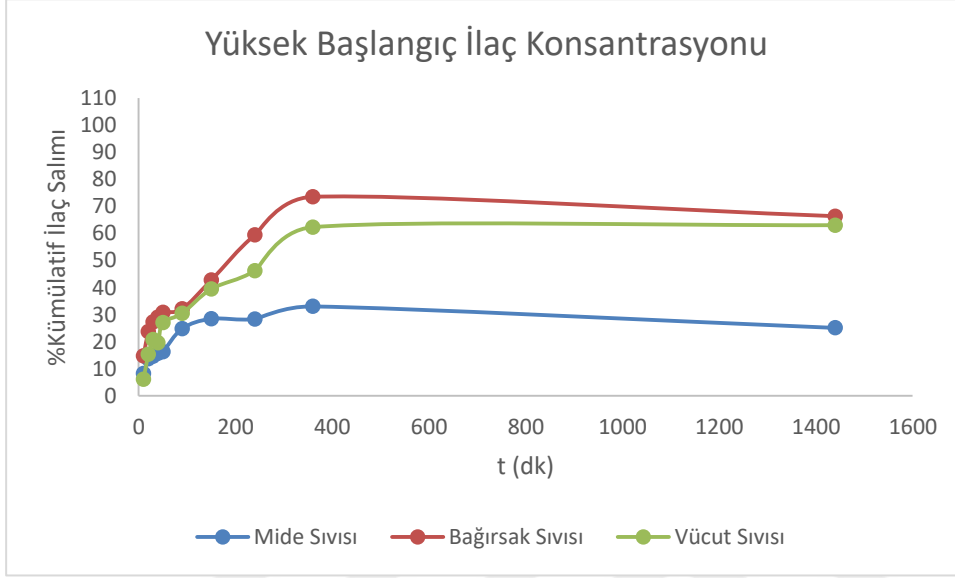
Atenolol yüklü hidrojellerden yaklaşık 0,4 gram tartılmıştır. Tartılan hidrojeller, her biri 50 mL olan temsili mide, bağırsak ve vücut sıvısı ortamlarına yerleştirilmiştir. 37 °C ye ısıtılan ısıtıcılarda salım boyunca karıştırılarak salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. 10., 20., 30., 40., 50., 90.,150., 240., 360. dakikalarda ve 24 saat sonunda örneklerden 2 mL alınmış ve her çekilmeden sonra çözeltili içerisine 2 mL taze tampon ilavesi yapılmıştır. Elde edilen çözeltilerin, UV-GB Spektrofotometresinde 226 nm dalga boyunda absorpsanları ölçülmüştür. UV-GB spektrofotometresinde alınan ölçümlerden kantitatif miktarlara geçilebilmesi için, stok çözeltilerden alınarak hazırlanan bilinen miktarlardaki standart çözeltilerin ölçümleri ile elde edilmiş olan kalibrasyon grafikleri kullanılmıştır. Denklem 6.1 kullanılarakta % kümülatif ilaç salım sonuçları elde edilmiştir.

$$\%Kümülatif\ İlaç\ Salımı = \frac{\text{Çekilen hacim}}{\text{Çözelti hacmi}} * P(t - 1) + pt \quad (6.1)$$

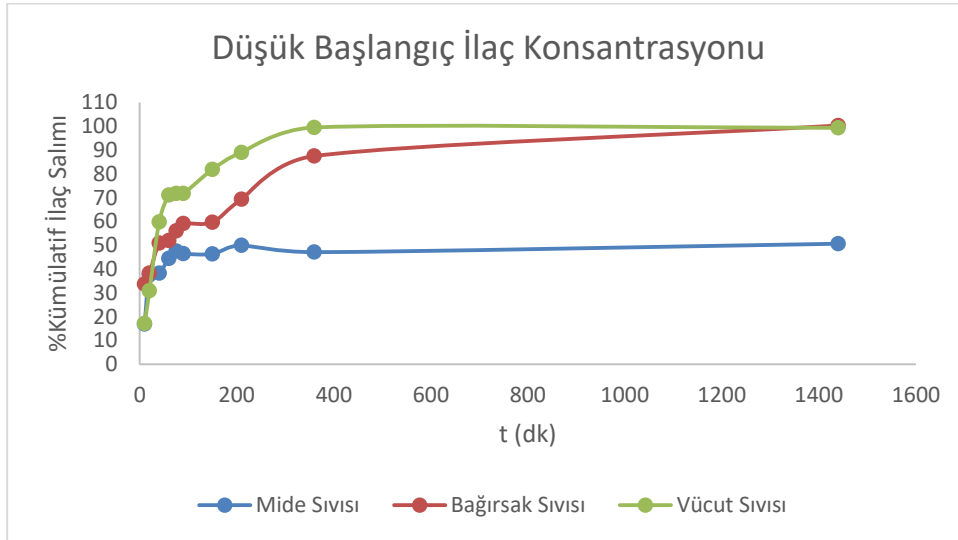
(Çekilen hacim: 2 mL, Çözelti hacmi: 50 mL, P(t-1): Bir önceki yüzde salım, Pt: O dakikadaki yüzde salım)

Sentezlenen hidrojellerin ilaç salımına etkileri, ilaç başlangıç konsantrasyonu ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda farklılıklar sağlanarak incelenmiştir. Gerçekleştirilen salım deneylerinin sonucunda UV-GB spektrofotometresi

kullanılarak yapılan okumalar sonucu elde edilen değerler seyreltme faktörü de dikkate alınarak hesaplanmıştır. Elde edilen kümülatif ilaç salım yüzdelere karşılık zaman grafikleri oluşturulmuştur. Şekil 6.2 yüksek başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş hidrojele, Şekil 6.3 ise düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş hidrojele ait salım grafiklerini temsil etmektedirler.



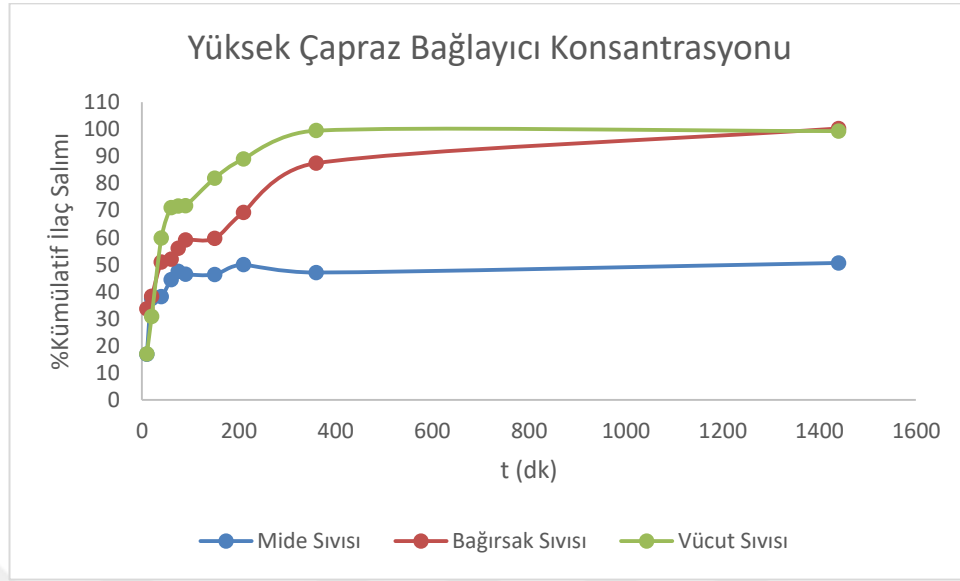
Şekil 6.2: Yüksek başlangıç konsantrasyonunda (0,0014 M) atenolol yüklenmiş hidrojele ait salım grafiği.



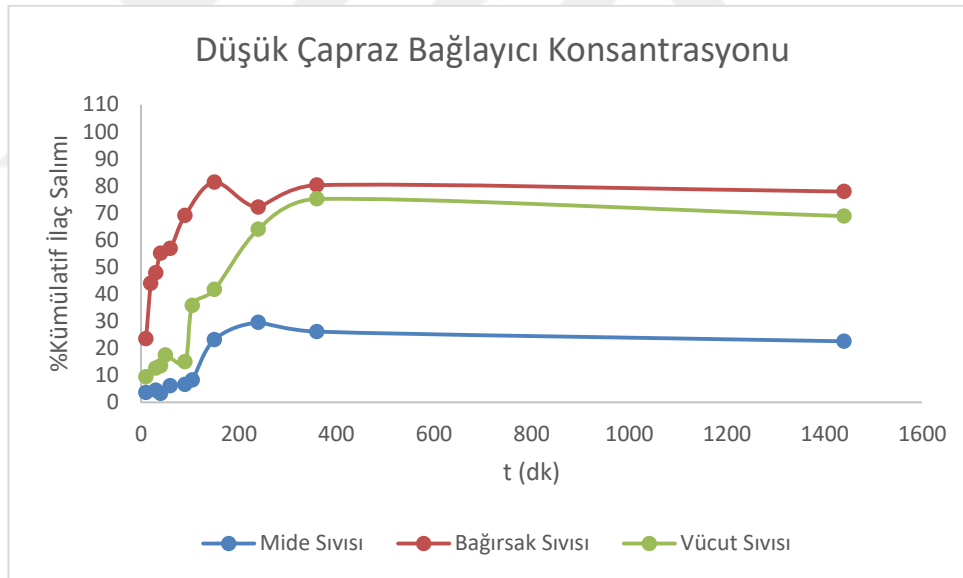
Şekil 6.3: Düşük başlangıç konsantrasyonunda (0,00073 M) atenolol yüklenmiş hidrojele ait salım grafiği.

Şekil 6.4 ve şekil 6.5’de hidrojellerden atenolol salımına çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun etkisi incelenmiştir. Şekil 6.4’de yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojel, şekil 6.5’de ise düşük çapraz bağlayıcı

konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait salım grafikleri verilmiştir.



Şekil 6.4: Yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.



Şekil 6.5: Düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.

6.10 Salım Deneylerinin Kinetik Modelleme Çalışmaları

Kinetik modeller, hidrojellerden ilaçların ilaç salma kinetiğini tarif etmek için kullanılmıştır. Kinetik modellere uyması için kümülatif ilaç salım yüzdeleri verileri kullanılmıştır. Model ortam olarak temsili bağırsak sıvısı ortamı, model jel olarak yüksek ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu

ile sentezlenmiş jel seçilmiştir. Çizelge 6.2, sıfırcı dereceden, birinci dereceden, Higuchi ve Hixson-Crowell kinetik modelleri için hesaplanmış model parametrelerini göstermektedir. İlk 120 dakikalık salım verileri kinetik model denklemlerine yerleştirilmiştir. Çizelge 6.2'den, atenololün serbest bırakılması için en iyi kinetik modelin, kabul edilebilir R^2 değerlerine ($> 0,94$) sahip birinci dereceden ve Higuchi kinetik modelleri olduğu fark edilebilir. Diğer iki kinetik model olan sıfırcı dereceden ve Hixson-Crowell modelleri ise kabul edilebilir R^2 değerinin altında kalmıştır.

Çizelge 6.2: Hidrojel sistemlerinden atenolol salma kinetiği verileri.

Jel/ Ortam	Sıfırcı Derece		Birinci Derece		Higuchi		Hixson – Crowell	
	K	R^2	K	R^2	K	R^2	K	R^2
A1 Bağırsak	27,1280	0,9208	0,0674	0,959	1,9515	0,9434	3,1018	0,8583

A1: Yüksek Başlangıç İlaç Konsantrasyonu (0,0014 M)/Yüksek Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu

6.11 Hidrojellerin Karakterizasyonu

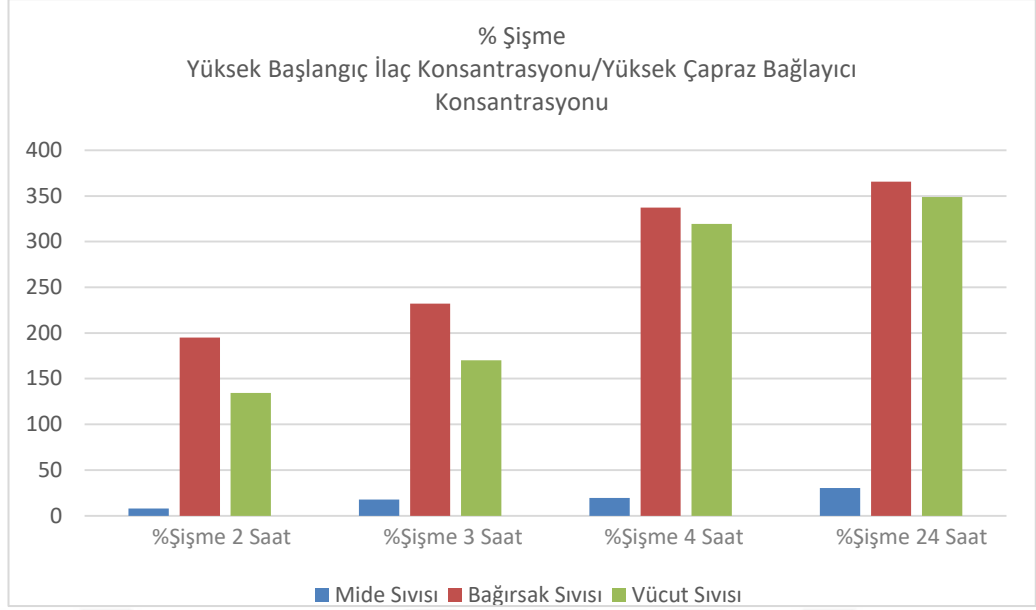
6.11.1 Hidrojellerin şişme miktarlarının takibi

Hazırlanan atenolol yüklü hidrojeller ve atenolol yüklü olmayan hidrojellerin karakterizasyonları için şişme deneyleri gerçekleştirilmiştir. Gravimetrik şişme miktarlarının belirlenmesi için, her bir hidrojellerden yaklaşık 0,4 g tartılmıştır. Tartılan hidrojeller temsili mide, bağırsak ve vücut sıvısı ortamlarına yerleştirilmiştir. 2., 3., 4., ve 24. saat sonunda hidrojellerin ağırlıkları tartılmıştır.

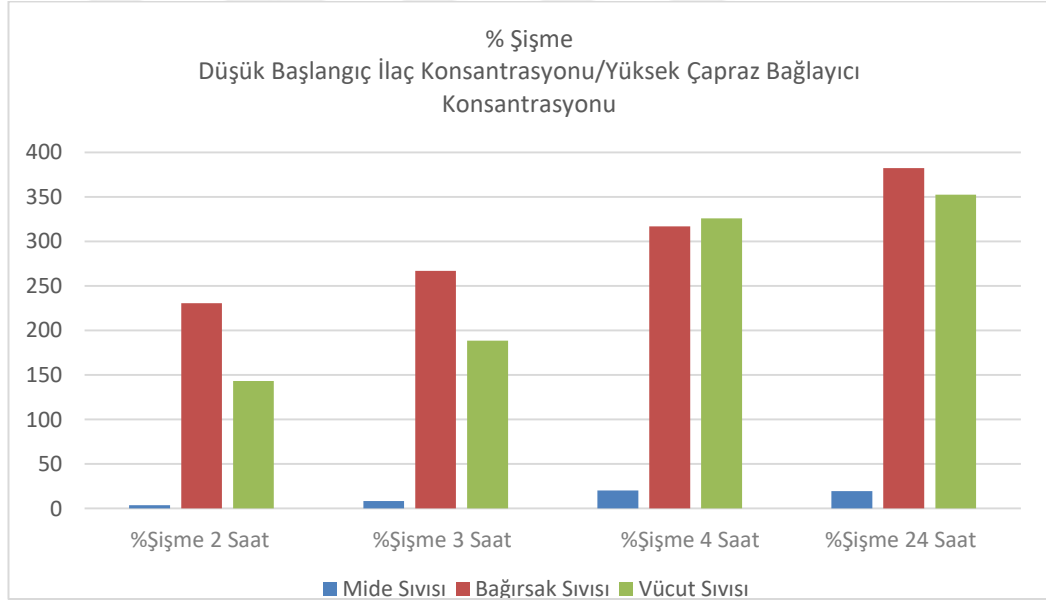
$$\%Şişme = \frac{m_{son} - m_{ilk}}{m_{ilk}} * 100 \quad (6.2)$$

(m_{son} : Son Kütle, m_{ilk} : İlk Kütle)

Başlangıç ilaç konsantrasyonu ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonları bakımından kıyaslayabilmek adına hazırlanan atenolol yüklenmiş hidrojeller ve ilaç yüklü olmayan hidrojeller için şişme yüzdelерinin bar grafikleri hazırlanmıştır. Şekil 6.6'da yüksek başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş, yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği, şekil 6.7'de düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş, yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafikleri verilmiştir.

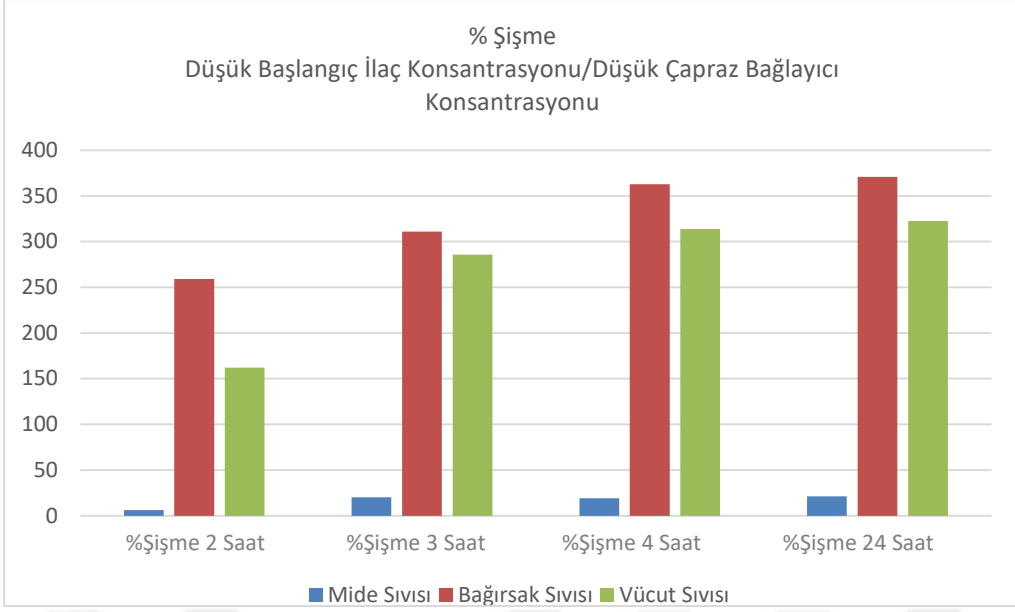


Şekil 6.6: Yüksek başlangıç ilaç konsantrasyonu (0,0014 M) ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

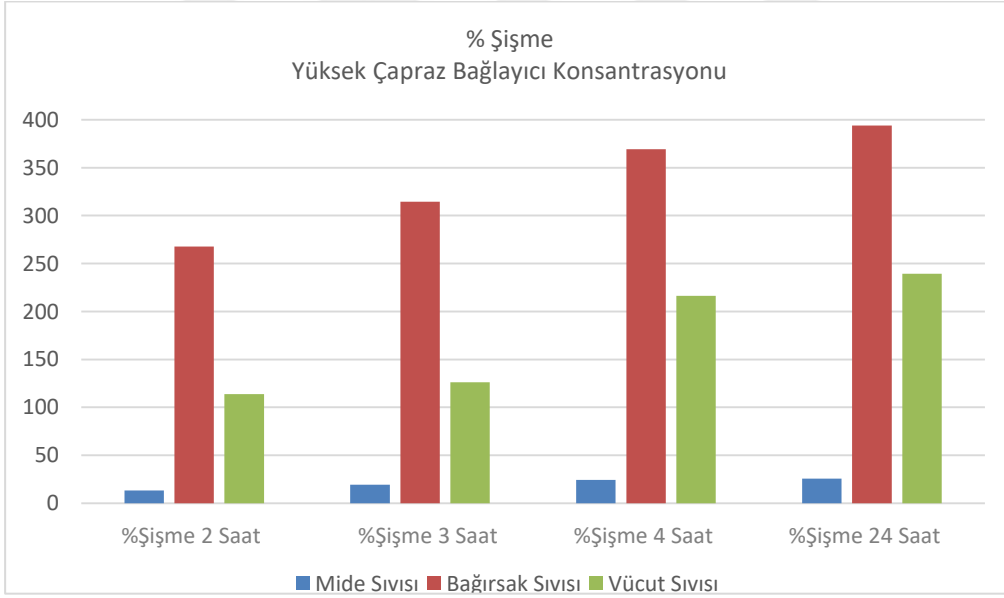


Şekil 6.7: Düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu (0,00073 M) ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

Şekil 6.8’de düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş, düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği verilmiştir. Şekil 6.9 yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş ilaç yüklü olmayan hidrojele ait şişme grafiğidir.

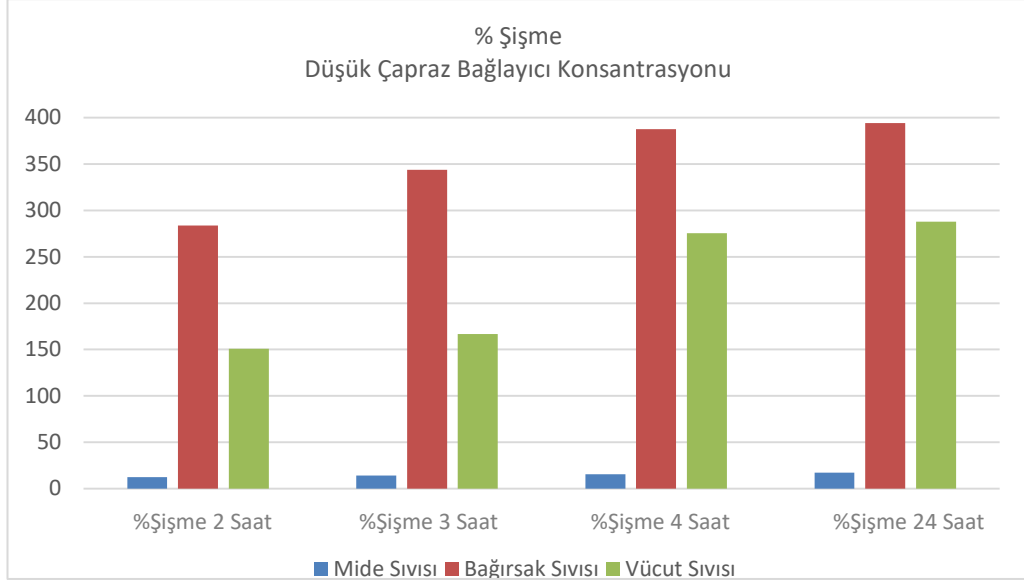


Şekil 6.8: Düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu (0,00073 M) ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



Şekil 6.9: Yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

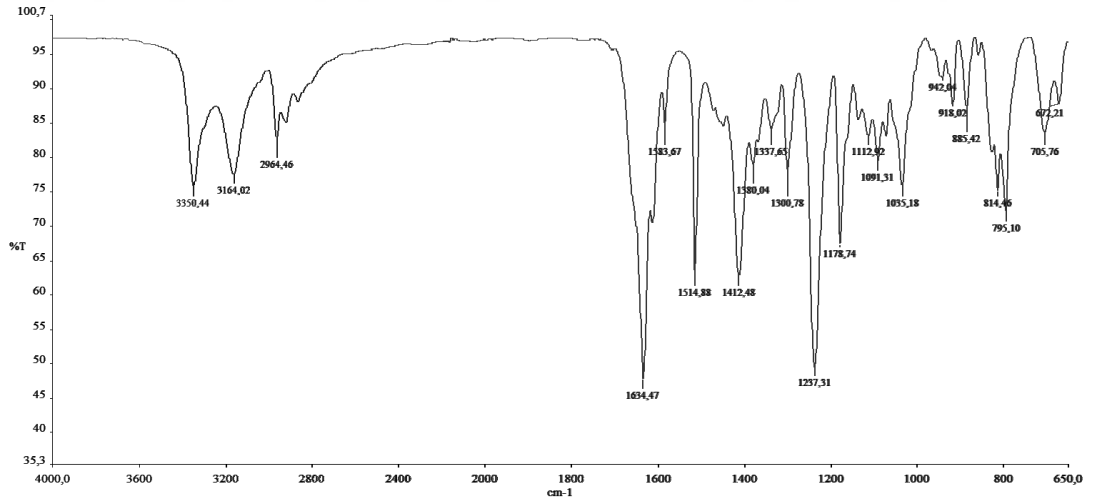
Şekil 6.10 ise düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş ilaç yüklü olmayan hidrojellere ait şişme grafikleridir.



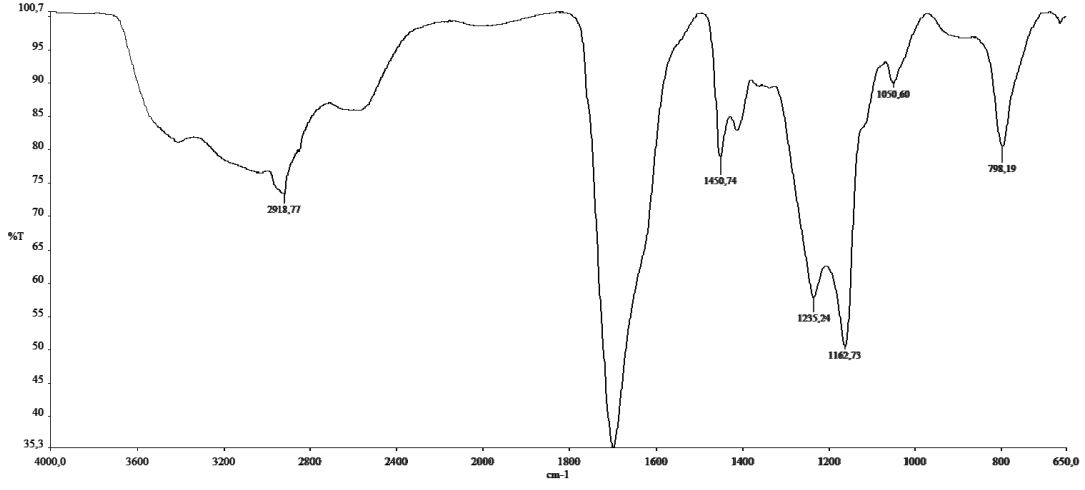
Şekil 6.10: Düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

6.11.2 Hidrojellerin FT-IR spektrum analizleri

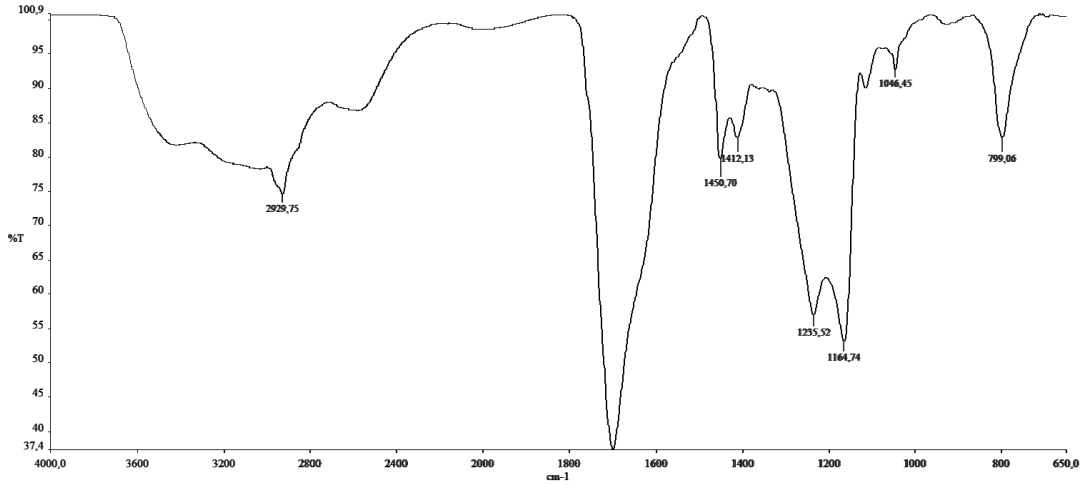
Hidrojellerin karakterizasyonu için infrared spektrumları alınmıştır. Şekil 6.11 atenolole ait IR spektrumunu, Şekil 6.12 ilaç yüklenmiş, Şekil 6.13 ise ilaç yüklenmemiş hidrojellere ait IR spektrumlarıdır.



Şekil 6.11: Atenolole ait FT-IR spektrumu.



Şekil 6.12: Atenolol yüklenmiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.



Şekil 6.13: İlaç yüklenmemiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.

7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Elde edilen kümülatif ilaç salım yüzdelerinin zamana karşı oluşturulan grafikleri incelendiğinde kontrollü salım profillerinin elde edildiği gözlenmektedir. Temsili mide sıvısı içerisinde gerçekleştirilen salım deneylerinin sonucunda, ilaç ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan bağımsız olarak düşük salım miktarları gösterdiği gözlenmiştir. Bazik pH değerlerine sahip olan temsili bağırsak sıvısı ve temsili vücut sıvısı ortamlarında ise salım miktarlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yüksek başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş hidrojele ait salım profilleri incelendiğinde bağırsak için yaklaşık %80 oranında 24 saat içerisinde tamamlandığı, vücut sıvısı için ise bu oranın yaklaşık %70 oranıyla bağırsağa çok yakın seyrettiği gözlenmiştir. Düşük başlangıç ilaç konsantrasyonuna ait salım profillerinde ise bağırsakta %100 civarlarında 24 saat içerisinde tamamlanan bir kontrollü salıma rastlanılmıştır. Düşük başlangıç ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş hidrojel için yapılan aynı deneyde vücut sıvısı da %100 civarındaki salım profilini 24 saat içerisinde tamamlamıştır. Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında elde edilen her iki kontrollü salım içerisinden ilaç konsantrasyonu yüksek miktarda olan hidrojele ait salım profili yapısındaki ilacın %100'e yakın miktarını 24 saat içerisinde salmasıyla daha kontrollü bir profil göstermiştir.

Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu bakımından karşılaştırılmak üzere hazırlanan hidrojellerin salım profili incelendiğinde mide ortamındaki salım miktarlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Yüksek miktardaki çapraz bağlayıcı ile oluşturulan jelle ait grafikte, hem bağırsak hem vücut sıvısı için salım değerlerinin %100 civarında olduğu, bu değerlerin düşük miktardaki çapraz bağlayıcı ile oluşturulan jelle ise yaklaşık % 80-70 civarında olduğu gözlenmiştir.

Elde edilen kümülatif ilaç salım yüzdelerinin kinetik modellere oturtulmasıyla kabul edilebilir R^2 değerleri, birinci dereceden kinetik modelleme ve Higuchi kinetik modellemesi için tespit edilmiştir.

Sentezlenen akrilik asit bazlı hidrojellerin karakterizasyonu için ilk aşamada gravimetrik olarak şişme yüzdeleri hesaplanmıştır. Akrilik asit bazlı hidrojel

formülasyonlarının, asidik ortamda iyonize olamamasına bağlı olarak bazik pH değerlerine göre asidik pH değerine sahip mide ortamında daha az miktarda şişme davranışı göstermesi beklenmektedir. Elde edilen bar grafiklerine baktığımızda bu durum açık bir şekilde beklenildiği gibi gözükmemektedir. Bağırsak ve vücut sıvısı ortamlarında hem ilaç yüklenmiş hem de ilaç yüklenmemiş jellere ait şişme yüzdeleri bakımından karşılaştırıldığında daha yüksek şişme oranı verdiği gözlenmiştir. 24 saat içinde şişme yüzdelerinin orantılı olarak arttığı, bu artışın salım deneylerini destekler nitelikte en çok bağırsak onu takiben vücut ve en az miktarda da mide sıvısı ortamında olduğu belirlenmiştir.

Yapılan bir diğer karakterizasyon çalışmasında atenolole ve hidrojellere ait IR spektrumları alınmıştır. Atenololün IR spektrumunda, 3350 cm^{-1} ve 3164 cm^{-1} sırasıyla OH ve NH gruplarının gerilme titreşimlerine atıfta bulunmuştur. 2964 cm^{-1} asimetrik CH gerilmesi ile tanımlanmıştır. OH ve NH bandı hidrojellerde geniş ve bitişik tepeler halinde, ilaç yüklü ve yüklü olmayan jel için sırasıyla 2918 cm^{-1} ve 2929 cm^{-1} gözlenmiştir. 1634 cm^{-1} karbonil grubuna işaret etmektedir. Hidrojellerde, karbonil grubuna ait bu değer $1700\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmiştir. IR spektrumu alınan ilaç ve jeller karakterize edildiğinde, ilaca ait temel piklerin, jel oluşumundan sonrada ufak kaymalara uğradığını ancak gözlenebilir olduğunu söyleyebiliriz. Bu kaymalar jeli oluşturan diğer maddelerden kaynaklıdır, ancak temel piklerin gözlenebilmesi atenololün hidrojel formunda vücuda verilisinin uygun olduğunun bir ispatıdır.

Atenolol yüklü kontrollü salım sistemleri, hipertansiyon tedavisi için uygun ve ideal bir alternatif haline gelmiştir. Bu yöntem ile etken maddenin hedef bölgede salınması sağlanarak, oluşabilecek toksik yan etki durumlarının en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle yaşlı bireylerde gözlenme oranı yüksek olan hipertansiyon hastalığının geleneksel tedavisinde, yaşa bağlı gelişen unutkanlık, kullanılan ilaç miktarının fazlalığına bağlı olarak ilaçların karıştırılması, ilaçların zamanında alınamaması gibi faktörlerden dolayı sağlıklı bir tedavi gerçekleşmeyebilir. Kontrollü salım sistemlerinin az tekrarlanan veya hiç tekrarlanmayan dozlar ile tedavisinde, bireye bağlı bu olumsuzluklar ortadan kaldırılabilir ve rahat bir tedavi yöntemi ile başarılı sonuçlar elde edilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] **Aygin, D., Cengiz, H.** (2011). İlaç Uygulama Hataları Ve Hemşirenin Sorumluluğu, *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(3), 110-114.
- [2] **Tüylek, Z.** (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler Ve Nanoteknolojik Etkileşim, *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- [3] **Wadworth, A. N., Murdoch, D., Brogden, R. N.** (1991). Atenolol, *Drugs*, 42, 468-510.
- [4] **Öngen, Z.** (2005). Çözümü Zor Bir Toplumsal Sorun: Hipertansiyon, *Klinik Gelişim*, 18(2), 4-7.
- [5] **Yun, Y. H., Lee, B. K., Park, K.** (2015). Controlled Drug Delivery: Historical Perspective For The Next Generation, *Journal Of Controlled Release*, 219(10), 2-7.
- [6] **Li, L., He, Y., Zheng, X., Yi, L., Nian, W.** (2021). Progress on Preparation of pH/Temperature-Sensitive Intelligent Hydrogels and Applications in Target Transport and Controlled Release of Drugs, *International Journal of Polymer Science*, 1, 1-14.
- [7] **Park, K.** (2014). The Controlled Drug Delivery Systems: Past Forward and Future Back, *Journal Of Controlled Release*, 190, 3-8.
- [8] **Liu, D., Yang, F., Xiong, F., Gu, N.** (2016). The Smart Drug Delivery System And Its Clinical Potential, *Theranostics*, 6(9), 1306-1323.
- [9] **Bayraktar, İ.** (2014). Kontrollü İlaç Salınımı, *İnovatif Kimya Dergisi*, 9, 13-15.
- [10] **İskit, A. B.** (2006). Klinik (İlaç) Araştırma Dönemleri, *iku*, 13, 10-13.
- [11] **Adams, C. P., Brantner, V. V.** (2010). Spending on New Drug Development, *Health Economics*, 19(2), 130-141.
- [12] **Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S., Kumar, K. P. S.** (2012). Controlled Release Drug Delivery Systems, *The Pharma Innovation*, 1(10), 24-32.
- [13] **Peppas, L. B.** (1997). Polymers In Controlled Drug Delivery, *Medical Plastics and Biomaterials*.
- [14] **Zhang, Y., Chan, H. F., Leong, K. W.** (2013). Advanced Materials And Processing For Drug Delivery: The Past And The Future, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 104-120.
- [15] **Kaygusuz, H., Uysal, M., Adımcılar, V., Erim, F. B.** (2015). Natural Alginate Biopolymer Montmorillonite Clay Composites For Vitamin B2 Delivery, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 30(1), 48-56.

- [16] **Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P.** (2010). Kinetic Modeling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 67(3), 217-223.
- [17] **Çetinkaya, E.** (2015). Hidrojeller ve Uygulama Alanları, *İnovatif Kimya Dergisi*, 3(26), 11-15.
- [18] **Ulusoy, A., Dikmen, N.** (2020). Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(2), 129-137.
- [19] **Khansari, M. M., Sorokina, L. V., Mukherjee, P., Mukhtar, F., Shirdar, M. R., Shadidi, M., Shokuhfar, T.** (2017). Classification of Hydrogels Based on Their Source: A Review and Application in Stem Cell Regulation, *The Minerals, Metals & Materials Society*, 69, 1340–1347.
- [20] **Ahmed, E. M.** (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105-121.
- [21] **Deligkaris, K., Tadele, T. S., Olthuis, W., Berg, A. V. D.** (2010). Hydrogel-based devices for biomedical applications, *Sensors and Actuators B Chemical*, 147, 765–774.
- [22] **Bahram, M., Mohseni, N., Moghtader, M.** (2016). An Introduction To Hydrogels And Some Recent Applications, *Emerging Concepts In Applications Of Hydrogels*, 9-38.
- [23] **Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H.** (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review, *Materials Science and Engineering*, 57, 414–433.
- [24] **Qiu, Y., Park, K.** (2012). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 49–60.
- [25] **Gupta, P., Vermani, K., Garg, S.** (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug Discovery Today*, 7(10), 569-579.
- [26] **Kahya, N., Gölcü, A., Erim, F. B.** (2019). Barium ion cross-linked alginate-carboxymethyl cellulose composites for controlled release of anticancer drug methotrexate, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54.
- [27] **Grassi, G., Farra, R., Caliceti, P., Guarnieri, G., Salmaso, S., Carenza, M., Grassi, M.** (2005). Temperature-Sensitive Hydrogels: Potential Therapeutic Applications, *American Journal of Drug Delivery*, 3(4), 239-251.
- [28] **Arisoy, S., Dortunç, B.** (2020). Sıcaklık Duyarlı Hidrojellerin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 9(1), 90-100.
- [29] **Li, L., He, Y., Zheng, X., Yi, L. N. W.** (2021). Progress on Preparation of pH/Temperature-Sensitive Intelligent Hydrogels and Applications in Target Transport and Controlled Release of Drugs, *International Journal of Polymer Science*, 1, 1-14.
- [30] **Tong, M., Luo, L., Xue, P., Han, Y., Wang, L., Zhuge, D., Yao, Q., Chen, B., Zhao, Y., Xu, H.** (2021). Glucose-responsive hydrogel enhances

the preventive effect of insulin and liraglutide on diabetic nephropathy of rats, *Acta Biomaterialia*, 122, 111-132.

- [31] Raza, F., Zafar, H., Zhu, Y., Ren, Y., Ullah, A., Khan, A., He, X., Han, H., Aquib, M., Yiadom, K., Ge, L. (2018). A Review on Recent Advances in Stabilizing Peptides/Proteins upon Fabrication in Hydrogels from Biodegradable Polymers, *Pharmaceutics*, 10(1), 1-21.
- [32] Frachini, E. C. G., Petri, D. F. S. (2019). Magneto-Responsive Hydrogels: Preparation, Characterization, Biotechnological and Environmental Applications, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 30(10), 2010-2028.
- [33] El-Sherbiny, İ. M., Smyth, H. D. C. (2011). Smart Magnetically Responsive Hydrogel Nanoparticles Prepared by a Novel Aerosol-Assisted Method for Biomedical and Drug Delivery Applications, *Journal of Nanomaterials*, 2011, 1-13.
- [34] Özcan, İ., Özer, Ö. (2009). Geleceğin Polimerleri: Çevresel Faktörlere Duyarlı Akıllı Polimerler, *TFD-KFÇG Elektronik Bülteni*, 2009, 1-5.
- [35] Gümüşderelioğlu, M. (2010). Yumuşak ve Akıllı Polimerler, *Bilim ve Teknik*, 44-49.
- [36] Shi, X., Zheng, Y., Wang, G., Lin, Q., Fan, J. (2014). pH- and Electro-responsive Characteristics of Bacterial Cellulose Nanofiber/Sodium Alginate Hybrid Hydrogels for the Dual Controlled Drug Delivery, *RSC Advances*, 4(87), 1-11.
- [37] You, J., Almeda, D., Ye, G., Auguste, D. (2010). Bioresponsive matrices in drug delivery, *Journal of Biological Engineering*, 4(15), 1-12.
- [38] Tomatsu, I., Peng, K., Kros, A. (2011). Photoresponsive hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, 1257–1266.
- [39] Messerli, F. H., Williams, B., Ritz, E. (2007). Essential Hypertension, *Lancet*, 370, 591-603.
- [40] Url-1<<http://www.saglikliyasamak.net/yuksektansiyon.html>>, erişim tarihi 30.05.2021.
- [41] Göçgeldi, E., Babayiğit, M. A., Hassoy, H., Açikel, C. H., Taşçı, İ., Ceylan, S. (2008). Hipertansiyon tanısı almış hastaların algıladıkları yaşam kalitesi düzeyinin ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi, *Gülhane Tıp Dergisi*, 50, 172-179.
- [42] Kasar, K. S., Karadakovan, A. (2017). Yaşlı Bireylerde Antihipertansif İlaç Kullanım Hatalarının İncelenmesi, *Journal of Cardiovascular Nursing*, 8(15), 20-27.
- [43] Danaoğlu, Z. (2017). Hipertansiyonda Akılcı İlaç Tedavisi, *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, 5(5).
- [44] Url-2<<https://www.drhalilhalil.com/>>, erişim tarihi 30.05.2021.
- [45] Url-3<<http://www.saglikpark.com/>>, erişim tarihi 30.05.2021.
- [46] Url-4<<http://www.medillsb.com/>>, erişim tarihi, 30.05.2021.

- [47] **Url-5**<<https://www.profdrorhansen.com/>>, erişim tarihi 30.05.2021.
- [48] **Singh, B., Chakkal, S. K., Ahuja, N.** (2006). Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology, *AAPS PharmSciTech*, 7(1), 3.
- [49] **Dash, S. K., Khan, A. S., Padhan, A., Karna, N.** (2020). Formulation And Evaluation Of Pulsatile Drug Delivery System Of Atenolol By Using Natural Gum, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(7), 3229-3242.
- [50] **Satishbabu, B. K., Srinivasan, B. P.** (2008). Preparation and Evaluation of Buccoadhesive Films of Atenolol, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(2), 175–179.
- [51] **Amjad, M., Ehteshamuddin, M., Chand, S., Hanifa, Sabreesh, M., Asia, R., Kumar, G. S.** (2011). Formulation And Evaluation Of Transdermal Patches Of Atenolol, *Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals*, 1(2), 109-119.
- [52] **Zhang K., Zhuang, Y., Li, J., Liu, X., He, S.** (2020). Poly(Acrylic Acid)-Modified MoS₂ Nanoparticle-Based Transdermal Delivery of Atenolol, *International Journal of Nanomedicine*, 15, 5517-5526.
- [53] **Morimoto, K., Fukanoki, S., Morisaka, K., Hyon, S. H., Ikada, Y.** (1989). Design of Polyvinyl Alcohol Hydrogel as a Controlled-Release Vehicle for Rectal Administration of dl-Propranolol-HCl and Atenolol, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37(9), 2491-2495.
- [54] **Kenawy, R., Newehy, M. H., Deyab, S. S.** (2010). Controlled Release Of Atenolol From Freeze/Thawed Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogel, *Journal of Saudi Chemical Society*, 14(2), 237-240.
- [55] **Hashim, I. I. A., El-dahan, M. S., Yusif, R. M., Abd-ElGawad, A. H., Arima, H.** (2014). Potential Use of Niosomal Hydrogel as an Ocular Delivery System for Atenolol, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(4), 541-551.
- [56] **Biswas, G. R., Shaw, S., Majee, S. B.** (2020). Design And Development Of Superporous Hydrogel Of An Antihyper-Tensive Drug For Gastroretentive Drug Delivery, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(9), 4329-4337.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : **Sinem Demir**

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** :2019, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** :2021, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- Urban Çevre Laboratuvarı / Stajyer
- Çevre, Gıda ve Endüstriyel Analiz Laboratuvarı / Stajyer