



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



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SICAKLIK VE pH DUYARLI BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN
HAZIRLANMASI VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK
İNCELENMESİ**

Büşra AĞAN

Kimya Anabilim Dalı

Fiziksel Kimya Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

Şubat, 2018

İSTANBUL

Z. Aroğuz

Bu çalışma, 7.02.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Fiziksel Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



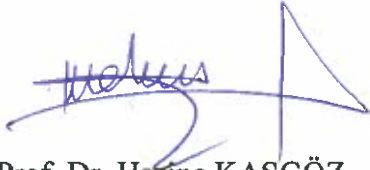
Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Fatma Serpil GÖKSEL
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Filiz ŞENKAL
İstanbul Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi



Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Tuba ŞİŞMANOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 20755 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans dönemimde ve tüm tez çalışmalarım süresince, bilgisini ve bilimsel tecrübesini, hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım, Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ' a, teşekkürlerimi ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Ayrıca, Yüksek lisans eğitim dönemim boyunca, maddi ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan değerli aileme, Murat AKSU' ya ve Zinnur TUNÇ' a teşekkürlerimi borç bilirim.

Şubat 2018

Büşra AĞAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xiv
ÖZET	xvi
SUMMARY	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	4
2.1. POLİMERLER	4
2.1.1. Bileşik Kaynağına Göre Polimerler	4
2.1.1.1. Doğal Polimerler:	4
2.1.1.2. Yapay (Sentetik) Polimerler:	5
2.1.2. Zincir Yapısına Göre Polimerler	5
2.1.2.1. Doğrusal (Linear) Polimerler:	5
2.1.2.2. Dallanmış Polimerler:	5
2.1.2.3. Çapraz Bağlı Polimerler:	6
2.1.3. Kimyasal Yapılarına Göre Polimerler	6
2.1.3.1. Organik Polimerler:	6
2.1.3.2. İnorganik Polimerler:	6
2.1.4. Isısal Davranışına Göre Polimerler	6
2.1.4.1. Termoplastikler:	7
2.1.4.2. Termosettingler:	7
2.1.5. Konfigürasyonuna Göre Polimerler	7
2.1.5.1. İzotaktik Polimerler:	7
2.1.5.2. Sindiyotaktik Polimerler:	8
2.1.5.3. Ataktik Polimerler:	8
2.1.6. Monomer Çeşidine Göre Polimerler	9
2.1.6.1. Homopolimer:	9
2.1.6.2. Kopolimer:	9

2.2. POLİMERLERİN SENTEZİ	10
2.2.1. Zincir Polimerizasyonu	11
2.2.1.1. Serbest Radikal Polimerizasyonu	11
2.2.1.2. İyonik Polimerizasyon	12
2.2.2. Kondensasyon Polimerizasyonu.....	12
2.3. BİYOPOLİMERLER	13
2.3.1. Biyopolimerlerin Sınıflandırılması.....	13
2.4. İLAÇ VE BİYOPOLİMERLERDE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	18
2.4.1. İlaç	18
2.4.2. İlaçların Kaynakları	20
2.4.2.1. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar	20
2.4.2.2. Yapay Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar	20
2.4.3. Biyopolimerlerde Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	20
2.4.3.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	22
2.4.3.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler	23
2.4.3.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	25
2.4.3.4. Çevresel Faktörlere Duyarlı Sistemler	26
2.5. BİYOPOLİMERLERDE ŞİŞME DAVRANIŞI.....	27
2.5.1.Çapraz Bağlı Biyopolimer Yapının Şişme Teorisi.....	27
2.5.2. Çapraz Bağlı Biyopolimer Yapının Şişme Kinetiği	28
2.5.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	28
2.6. BİYOPOLİMERLERDE SALIM KİNETİĞİ.....	30
2.6.1. Sıfırıncı Dereceden Salım Kinetiği	30
2.6.2. Birinci Dereceden Salım Kinetiği	31
2.6.3. Korsemeyer-Peppas Kinetik Modeli	31
2.6.4. Higuchi Salım Kinetiği Modeli	32
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	33
3.1. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	33
3.1.1. Kitosan.....	33
3.1.2. Potasyum Peroksidisülfat	34
3.1.3. N, N'- Metilen-bis-Akrilamid	34
3.1.4. Akrilik Asit.....	34
3.1.5. Pantoprazol İlaç Etken Maddesi.....	35
3.1.6. Ranitidine – HCl İlaç Etken Maddesi.....	36

3.2. DENEYLERDE KULLANILAN CİHAZLAR	37
3.2.1. Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	37
3.2.2. pH-metre	37
3.2.3. Saf Su Cihazı	37
3.2.4. Hassas Terazî	37
3.2.5. Etüv	37
3.2.6. UV/Vis-Spektrofotometre	38
3.2.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	38
3.2.8. FT-IR (Fourier transform infrared) Spektroskopisi	38
3.3. DENEYLERİN YAPILIŞI	39
3.3.1. Biyopolimerik Malzemelerin Hazırlanması	39
3.3.1.1 Kitosan -poliakrilik asitin (KTS-PAA) Hazırlanması	39
3.3.1.2. Kitosan-g-poliakrilik asit (KTS-g-PAA) Hazırlanması	39
3.3.1.3. Kilin (Bentonit) Polimerizasyon Öncesi Hazırlama İşlemleri	40
3.3.1.4. Kitosan-g-poliakrilik asit / Kil (KTS-g-PAA / Kil)	40
3.3.3. Kitosan-g-poliakrilik asit/Kil (KTS-g-PAA/Kil) 'in Destile Sudaki Şişme Davranışları	41
3.3.4. N,N'-Metilen-bis-Akrilamid Miktarı Değişken Kabul Edilerek Üç Ayrı Biyopolimer Malzeme Hazırlanması	42
3.3.5. İlaç Aktif Maddelerinin Yükleme ve Salım Çalışmaları	42
3.3.5.1. Pantoprazol İlaç Etken Maddesinin Standart Eğri Grafiği	42
3.3.5.2. Ranitidine -HCl İlaç Etken Maddesinin Standart Eğri Grafiği	43
3.3.6. Hazırlanan (KTS-g-PAA/Kil) 'in Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde İncelenmesi	44
3.3.6.1. İlaç Aktif Maddesi Pantoprazol Çözeltilisinin Hazırlanması	44
3.3.6.2. Pantoprazol'ün Yükleme ve Salımı Üzerinde pH' ın Etkisi	44
3.3.6.3. Pantoprazol'ün Yükleme ve Salımı Üzerinde Sıcaklığın Etkisi	45
3.3.6.4 İlaç Aktif Maddesi Ranitidine – HCl Çözeltilisinin Hazırlanması	45
3.3.6.5 Ranitidine – HCl 'in Yükleme ve Salımı Üzerinde pH' ın Etkisi	45
3.3.6.6 Ranitidine – HCl 'in Yükleme ve Salımı Üzerinde Sıcaklığın Etkisi	46
4. BULGULAR	47
4.1. BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN FT-IR ANALİZİ	47
4.2. BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN MORFOLOJİK ANALİZİ	51
4.3. BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ	54
4.4 İLAÇ AKTİF MADDE YÜKLEME ÇALIŞMALARI	57

4.4.1. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin Yüklenmesi	57
4.4.2. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin Yüklenmesi.....	58
4.5. İLAÇ AKTİF MADDENİN SALIM ÇALIŞMALARI	59
4.5.1. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin 25°C’de Salım Çalışmaları	60
4.5.2. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin 37°C’de Salım Çalışmaları.....	62
4.5.3. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin 25°C’de Salım Çalışmaları	64
4.5.4. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin 37°C’de Salım Çalışmaları	66
4.6.İLAÇ AKTİF MADDENİN SALIM KİNETİĞİ ÇALIŞMALARI.....	69
4.6.1. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin, Farklı Sıcaklıklardaki Salım Kinetiği	69
4.6.2. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin, Farklı Sıcaklıklardaki Salım Kinetiği.....	73
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	76
KAYNAKLAR.....	80
ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Kitin ve Kitosanın kimyasal yapısı.	5
Şekil 2.2: Düz zincirli, dallanmış ve çapraz bağlı polimerlerin yapıları.....	5
Şekil 2.3: Termoset ve termoplastik polimerlerin yapıları.....	7
Şekil 2.4: İzotaktik polimerin açık yapısı.	8
Şekil 2.5: Sindiyotaktik polimerin kimyasal yapısı.	8
Şekil 2.6: Ataktik polimerin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 2.7: Aşı kopolimerin yapı olarak gösterimi.	10
Şekil 2.8: Polimer sentezinin şematik gösterimi.	11
Şekil 2.9: Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı.....	16
Şekil 2.10: Bentonit kilinin oktahedral yapısı ve katmanların arasına su girişinin şematik gösterimi.	18
Şekil 2.11: Kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimi.	21
Şekil 2.12: Membran sistemlerde ilaç aktif maddesinin polimer içerisinde dağılımı.....	22
Şekil 2.13: Matriks sistemlerde ilaç aktif maddesinin polimer içerisinde dağılımı.....	23
Şekil 2.14: İlaç aktif maddenin biyolojik olarak aşınabilir sistemlerde polimer içerisinde dağılımı.....	24
Şekil 2.15: Zincire bağlı sistemlerin şematik gösterimi.....	25
Şekil 2.16 : Şişme Kontrollü sistemlerinde, ilaç aktif maddesinin polimer içerisinde dağılımı.....	25
Şekil 2.17: Manyetik alana duyarlı polimerlerin şematik gösterimi.	27
Şekil 3.1: Kitosanın kimyasal yapısı.....	34
Şekil 3.2: pH Metre (CHEbios S.R.I 620 Lab.).	37
Şekil 3.3: UV/Vis-spektrofotometre (T80+ UV/VIS PG Instruments).....	38
Şekil 3.4: Taramalı elektron mikroskobu (ZEISS EVO LS10).	38

Şekil 3.5: Deneysel çalışmaların şematik gösterimi.	39
Şekil 3.6: Örneklerin kurutulmuş durumları.	41
Şekil 3.7: Biyopolimerik malzemenin (a) kuru (b) şişmiş haldeki durumları.....	41
Şekil 4.1: (a) Akrilik asit, (b) kitosan, (c) kil, (d) MBA ‘e ait FT-IR spektrumları.	48
Şekil 4.2: KTS ve KTS-PAA’e ait FT-IR spektrumları.....	49
Şekil 4.3: KTS ve KTS-g-PAA’a ait FT-IR spektrumları.	50
Şekil 4.4: Kil ve (KTS-g-PAA) /Kil’e ait FT-IR spektrum grafikleri.....	51
Şekil 4.5: KTS-PAA SEM görüntüleri (a) (b) (c).	52
Şekil 4.6: KTS-g-PAA farklı büyütmelerde SEM görüntüsü.	53
Şekil 4.7: (KTS-g-PAA) /Kil ‘e ait SEM görüntüleri.	54
Şekil 4.8: KTS-PAA, KTS-g-PAA ve (KTS-g-PAA)/ Kil’in destile su içerisinde şişme davranışları.	55
Şekil 4.9: KTS-PAA, KTS-g-PAA, (KTS-g-PAA)/ Kil’in pH 7,6 tampon çözeltide şişme davranışları.	56
Şekil 4.10: KTS-PAA, KTS-g-PAA, (KTS-g-PAA)/Kil’in pH 2,0 tampon çözeltide şişme davranışları.	57
Şekil 4.11: (KTS-g-PAA) /Kil’e Pantoprazol ilaç etken maddesinin yüklemesi.....	58
Şekil 4.12: (KTS-g-PAA) /Kil’e Ranitidine-HCl ilaç etken maddesinin yüklemesi.	59
Şekil 4.13: 25°C’de, destile su içerisinde Pantoprazol ilaç etken maddesinin salım profili.	60
Şekil 4.14: 25°C’de, pH 2,0 tampon çözelti içerisinde Pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.	61
Şekil 4.15: 25°C’de, pH 7,6 tampon çözelti içerisinde pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.	61
Şekil 4.16: 37°C’de, destile su içerisinde, Pantoprazol ilaç etken maddesinin salım profili.	62
Şekil 4.17: 37°C’de, pH 2,0 tampon çözelti içerisinde, Pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.	63
Şekil 4.18: 37°C’de, pH 7,6 tampon çözelti içerisinde, Pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.	63

Şekil 4.19: 25°C’de, destile su içerisinde, Ranitidine-HCl ilaç etken maddesinin salım profili.	64
Şekil 4.20: 25°C’de, pH 2,0 tampon çözeltide Ranitidine-HCl ilaç etken maddenin salım profili.	65
Şekil 4.21: 25°C’de, pH 7,6 tampon çözeltide, Ranitidine-HCl ilaç etken maddenin salım profili.	65
Şekil 4.22: 37°C’de, destile suda, Ranitidine- HCl ilaç etken maddesinin salım profili.	66
Şekil 4.23: 37°C’de, pH 2,0 tampon çözeltide, Ranitidine- HCl ilaç etken maddenin salım profili.	67
Şekil 4.24: 37°C’de, pH 7,6 tampon çözeltide, Ranitidine- HCl ilaç etken maddenin salım profili.	68
Şekil 5.1: Her iki ilaç aktif maddesinin farklı pH ortamlarında ve 25°C’de % salım miktarları.	78
Şekil 5.2: Her iki ilaç aktif maddesinin farklı pH ortamlarında ve 37°C’de % salım miktarları.	78

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Temel olarak bilinen biyopolimerlerin, monomerleri ve görevleri.....	14
Tablo 2.2: Polimerlerin difüzyon mekanizması için kullanılan difüzyon katsayısı değerleri [73].	29
Tablo 3.1: Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildikleri firmalar.....	33
Tablo 3.2: Pantoprazol ilaç aktif maddesinin kimyasal özellikleri.....	35
Tablo 3.3: Ranitidine – HCl ilaç aktif maddesinin kimyasal özellikleri.	36
Tablo 3.4: MBA miktarı değişken kabul edilerek yapılan deneylerdeki malzemelerin miktarları.	42
Tablo 3.5: Tampon çözelti bileşenleri.	45
Tablo 4.1 : İki farklı sıcaklıkta ilaç aktif maddelerinin % salım miktarları.	69
Tablo 4.2: 25°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ve k değerleri.....	70
Tablo 4.3: 25°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ,k ve n değerleri.	71
Tablo 4.4: 37°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ve k değerleri.....	72
Tablo 4.5: 37°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri.	72
Tablo 4.6: 25°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ve k değerleri.	73
Tablo 4.7: 25°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri.	74

Tablo 4.8: 37°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik denklem ile Birinci Derece Kinetik denkleminde hesaplanan, R^2 ve k değerleri.	75
Tablo 4.9: 37°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ,k ve n değerleri.	75



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
T_g	: Camı geçiş sıcaklığı
T_e	: Kristal erime sıcaklığı
M_w	: Molekül ağırlığı
W_s	: Şişen polimerin ağırlığı
W_d	: Başlangıç anındaki polimerin ağırlığı
M_t	: t anında polimerin içerdiği çözücü kütlesi
M_∞	: Denge anında polimerin içerdiği çözücü kütlesi
n	: Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı
k	: Polimerin yapısal ve geometrik özelliklerine göre değişen sabit
K_0	: Sıfıncı dereceden salım kinetiği sabiti
r	: Şişen polimerin yarıçapı
D	: Difüzyon katsayısı
W_0	: Salım ortamındaki ilacın başlangıç miktarı
W_t	: Salım ortamındaki ilacın t anındaki miktarı
C_0	: İlacın başlangıç konsantrasyonu
M_t / M_∞	: t zamanında ilaç salım oranı

Kısaltmalar	Açıklama
DD	: Deasetilasyon derecesi
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektrometresi
GPC	: Jel Geçirgenlik Kromatografisi
HPLC	: Basıncı Sıvı Kromatografisi
KPS	: Potasyum peroksi disülfat
KPS	: Potasyum peroksi disülfat
KTS	: Kitosan
KTS-g-PAA	: Kitosan graft Poliakrilik asit
KTS-g-PAA/ Kil	: Kitosan graft Poliakrilik asit/Kil
KTS-PAA	: Kitosan/ Poliakrilik asit

LCST	: En düşük alt kritik sıcaklık
MBA	: N,N' Metilenbisakrilamid
MBA₁	: 0,01g çapraz bağlayıcı içeren polimer
MBA₂	: 0,05g çapraz bağlayıcı içeren polimer
MMT	: Montmorillanit
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
UV-Vis	: Ultra Viole- Görünür Işık



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SICAKLIK VE pH DUYARLI BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK İNCELENMESİ

Büşra AĞAN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

Son yıllarda, ilaçları istenilen hız ve zaman aralıklarında hedeflenen doku veya organa iletmek suretiyle yapılan ve giderek yaygınlaşan kontrollü ilaç salım sistemleri üzerindeki araştırmalar büyük önem kazanmıştır. Kontrollü salım sistemlerinin temel amacı, kan plazmasındaki etken madde miktarını sabitlemek, böylelikle tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunmasını sağlamaktır.

Bu tez çalışmasında kil ve kitosan gibi biyopolimerik yapıda doğal polimerler kullanılarak sıcaklık ve pH'a duyarlı ilaç yükleme ve salım materyalleri hazırlanmıştır. Hazırlanan bu materyallerin, FT-IR spektrumları alınarak yapıyı oluşturan maddelerin birbiriyle etkileşimleri incelenmiştir. Ayrıca taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak yapısal ve morfolojik analizleri yapılmıştır. Hazırlanan ilaç tutucu malzemelerin 25°C'de şişme özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada model ilaç olarak Pantoprazol ve Ranitidine-HCl kullanılmıştır ve bu malzemeler üzerinde ilaç yükleme çalışmaları yapılmıştır. İlaç aktif maddelerinin salım çalışmaları iki farklı sıcaklıkta ve farklı pH ortamlarında incelenmiştir. Deneysel olarak elde edilen verilere; sıfırıncı derece ve birinci derece kinetik modelleri ile Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modeller uygulanarak, yüklenmiş olan ilaç aktif maddelerinin salım profilleri incelenmiştir.

Bu çalışmada hazırlanan malzemelerin her iki ilaç aktif madde için uygun tutucular olduğu gösterilmiştir.

Şubat 2018, 105 sayfa.

Anahtar kelimeler: polimer, ilaç taşıyıcı, biyomalzeme, ilaç salım,



SUMMARY

M.Sc. THESIS

PREPARATION OF TEMPERATURE AND pH SENSITIVE BIOPOLYMERIC MATERIALS AND INVESTIGATION AS DRUG DELIVERY SYSTEM

Büşra AĞAN

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

In recent years, the researches on controlled drug release systems, which are carried out by delivering the drugs to the targeted tissues or organs at the desired speed and time intervals, have become increasingly popular. The main purpose of controlled release systems is, to stabilize the amount of active ingredient in blood plasma and so to maintain the sustained level of drug in the therapeutic situation.

In this thesis, temperature and pH sensitive drug loading and release materials were prepared using clay and biopolymeric natural polymers as chitosan. The FT-IR spectra of these prepared materials were obtained and their interactions with each other were investigated. Structural and morphological analyzes were also performed using scanning electron microscopy (SEM). The swelling properties of the prepared drug-loaded materials were investigated at 25 ° C. In this study, Pantoprazol and Ranitidine-HCl were used as model drugs and drug loading studies were carried out on these materials. Release studies of drug active substances have been investigated at two different temperatures and in different pH environments. Experimental data were applied to; zero order and first order kinetic models and also Korsemeyer-Peppas and Higuchi kinetic models were applied to investigate the release profiles of loaded drug active substances.

In this study, it is shown that the prepared materials are suitable for both drug active substances.

February 2018, 105 pages.

Keywords: polymer, drug delivery, biomaterial, drug release



1. GİRİŞ

Yıllar boyunca insanlar hayatlarında; deri, yün ve selüloz gibi biyolojik malzemelere büyük önem vermişlerdir. Son yıllarda petrol esaslı plastiklerin yerini; uygun maliyetli, biyolojik olarak parçalanabilir ve yapay polimerler ile rekabet edebilecek mekanik özelliklere sahip malzemelerin alması yönünde araştırmalar yapılmaktadır. Biyopolimerler bu amaca yönelik en umut verici maddeler olarak düşünülmektedir. Bu alanda, vinil monomerlerin nişasta, selüloz ve kitosan gibi doğal polimerlerin zincirine aşı kopolimerizasyonu yöntemiyle hazırlanan biyopolimerik malzemeler, yoğun ilgi görmektedir [1].

Polimerler en basit anlamıyla; çok sayıda aynı veya farklı molekülün kimyasal bağlarla düzenli olarak bağlanmasıyla oluşan yüksek molekül ağırlıklı ve uzun zincirli bileşiklerdir [2]. Hem doğal hayatta hem de endüstriyel alanda oldukça önemli bir rol üstlenmişlerdir. Teknolojinin gelişmesi ile yapay polimerler çok yönlü kullanım, uygun maliyet ve dayanıklı olma özellikleri sayesinde günlük hayatın merkezine yerleşmişlerdir. Ancak yapay polimerlerin bu derece yaygın kullanımı çevreyi ve insan sağlığını büyük ölçüde etkilemektedir. Kullanılan birçok yapay polimerik malzeme; yenilenemeyen enerji kaynaklarından üretilmektedir. Bu malzemeleri hayatımızın merkezine oturtan, dayanıklılık özelliğidir. Bununla birlikte doğadaki bozunma süreleri uzun olup, insan sağlığını tehdit eden zararlı kimyasal maddelerin doğada uzun süre kalmalarına neden olmaktadır. [2,3]

Bu problemlere istinaden bilim insanları biyolojik hammaddelerden üretilen polimerlere yönelmişlerdir. Doğal yapılı biyopolimerik malzemelerin kullanımı ile canlılar üzerinde oluşturdukları olumsuz etki ve çevresel sorunların giderilmesi amaçlanmıştır [4].

Bu gelişmelerin endüstride en büyük yansıması insan sağlığı açısından ilaç sanayiinde olmuştur. Polimerik biyomalzemelerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemler sayesinde, ilaçlar uzun süre boyunca sürekli ve kontrollü olarak salınabilmektedir. Klasik ilaç çeşitlerinden kaynaklı yetersizlikleri ve oluşabilecek sorunları gidermek için çalışmaları hala sürdürülen bu sistemlerin yaklaşık 30 yıllık geçmişleri vardır [5]. Bugüne kadar bu alanda birçok çalışma yapılmış ancak bu çalışmalar gelişme sürecini henüz tamamlamış değildir ve hala ilaç alanındaki ileriye dönük beklentilere yanıt olabilecek, potansiyel bir umut kaynağıdır.

Kontrollü ilaç salım sistemleri, sağlık açısından önemini korumaya devam etmekte ve bu durumda, insan sağlığını olumsuz yönde etkileyen birçok rahatsızlığa istinaden ilaçların kontrollü olarak, istenilen dozda, sürede ve hızda insan vücuduna salınması yönünde, tedavi sürecini iyileştirmede büyük rol oynamaktadır.

Kontrollü ilaç salım sistemleri üzerine yapılan çalışmaların öncelikli amacı; ilacın dozunu en alt seviyeye indirmek, ilacın kullanım aralığını uzatmak, ilaçtan kaynaklanabilecek zararlı etkileri önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Kısa sürede kontrollü ilaç salım sistemleri, onkoloji, endokrinoloji ve kardiyoloji gibi tıbbın neredeyse her alanında kendini göstermektedir [6].

Bu konuda; California Üniversitesinde Elektrik ve Bilgisayar bölümlerinde çalışmalarını sürdüren Sadık Esener ve ekibi, tıbbi bir probleme, mühendislik alanındaki fikir ve yaklaşımlarını çözüm olarak sunmuşlardır. Kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilen, silika temelli gözenekli nano yapıdaki kafesler, kontrollü olarak sentezlenebilen ve enzim taşıma kapasitesi yüksek yapılardır [7]. Bununla birlikte hem enzimleri antikorlardan korumakta hem de kanser hücrelerinin ihtiyacı olan aminoasitler ile tepkimeye girerek kanserli hücrelerin ölmesini sağlamaktadırlar. Böylelikle kontrollü salım esaslı bu sistem kanser dışında birçok hastalığın da tedavisinde uygulama alanı bulacağı düşünülmektedir.

Qinghe Zhao ve çalışma arkadaşları yaptıkları araştırmada; biyopolimerlerden üretilen biyolojik olarak bozunabilir özellikteki mikrokapsüller ile ilacın sistemsel yan etkilerinin azaltılması ve etkinliğinin artırılması konusunda kontrollü salım sistemlerinde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir [8].

Qin Wang ve arkadaşları pH'a duyarlı kitosan, akrilik asit, attapulgit ve sodyum aljinat ile hazırladıkları malzemeden farklı miktarlarda attapulgit içeren bir seri polimerik malzeme sentezlemişlerdir [9]. Hazırlanan malzemelerin kontrollü ilaç yükleme ve salım kinetiğini incelemek amaçlı diklofenak sodyum ilaç aktif maddesi kullanılmıştır. Malzemenin bazik ortamda %100, asidik ortamda %3,76 salım yaptığı gözlenmiştir.

Constantin ve çalışma arkadaşları bir biyosensör ve taşıyıcı bileşen üzerine kurulu pH ve sıcaklığa duyarlı N-izopropilakrilamid, metakrilik asit, hidroksietilakrilamid, 3-merkaptopropiyonik asit içeren ikili bir ilaç salım sistemi geliştirmiştir [10]. Bu ikili sistem,

patolojik koşullar altında organizma tarafından salınan bazı biyokimyasal maddeleri saptayabilen yeni nesil ilaç dağıtım sistemlerinin temelini temsil eder nitelikte olmuştur.

Zhang ve çalışma arkadaşları graft polimerizasyonu ile kitosan, akrilik asit ve attapulgate kullanarak uygun çapraz bağlayıcı ve başlatıcı eşliğinde bir seri, süper absorban polimerler sentezlemişlerdir [11]. Bu çalışmada, kitosanın moleköl ağırlığı, akrilik asitin ağırlıkça kitosana oranı, çapraz bağlayıcı miktarı ve farklı attapulgate miktarları ile süper absorban polimerin suyu absorblamasını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Attapulgate içeriğinin %2'den az olduğu derişimlerde suyu absorplama özelliğinin en yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca FT-IR sonuçlarına göre kitosan ve akrilik asit arasında graft polimerizasyonu gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında; taşıyıcı olarak doğal polimerden hazırlanan biyopolimerik malzemeler kullanılarak sıcaklık ve pH'a duyarlı ilaç yükleme ve salım materyalleri hazırlanmıştır. Hazırlanan malzemelerin sıcaklığa bağlı şişme özellikleri incelenmiştir. Ayrıca farklı pH'lardaki tampon çözeltilerde hazırlanan malzemelerin şişme davranışlarına bakılmıştır. Daha sonra bu malzemeler üzerinde bazı ilaç aktif maddelerinin yükleme çalışması yapılmış ve zamana bağlı olarak, yüklenen ilaç aktif maddesinin mide ve bağırsak pH'nda salımı gerçekleştirilerek ilaç salım kinetiği incelenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. POLİMERLER

Polimerler; çok sayıda, aynı veya farklı olabilecek atomik grupların birbirlerine kimyasal bağlarla az veya çok düzenli bir şekilde bağlanması ile oluşturdukları uzun zincirli ve yüksek molekül ağırlıklı bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Polimer molekülü içerisinde tekrarlanan birime *mer*, polimeri elde etmek için başlangıçta kullanılan küçük moleküle ise; *monomer* adı verilmektedir. Bir polimer zincirinde milyonlarca monomer bulunabilir; bununla birlikte iki monomerin birbirine bağlanması *dimer*, bu yapıya bir monomerin daha bağlanması ile *trimer* oluşmaktadır. Bu nedenle çok fazla sayıda monomerin bir araya gelmesinden oluşan yapıya Yunancada çok anlamına gelen “*poly*” kelimesinden türemiş polimer adı verilmektedir [12].

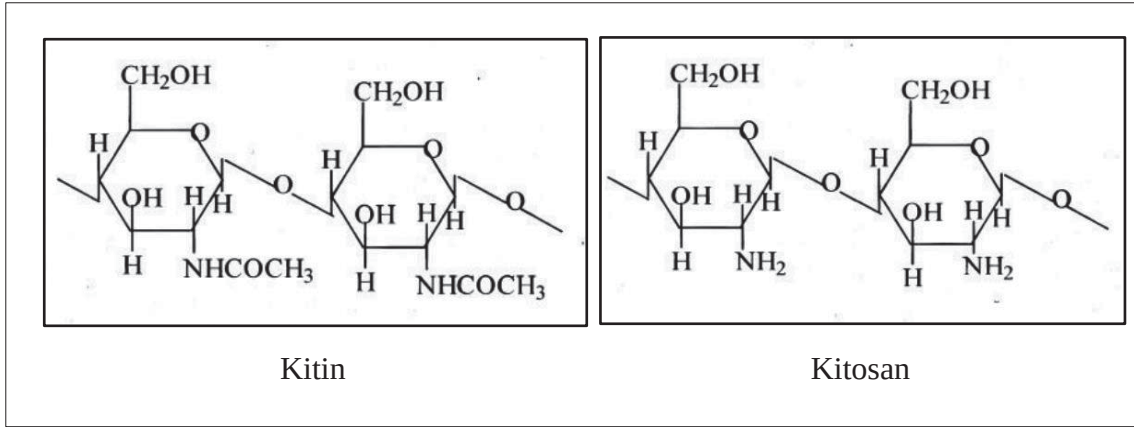
Günlük hayatımızın her alanında var olan polimerler, gıda alanında yiyecek ve içeceklerin ambalajlarından, bilgisayarların donanımındaki birçok üründen, izlediğimiz DVD’ lere ve arabaların lastiklerine kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Özellikle ekonomik, hafif, işlenebilirlik, geliştirmeye açık mekanik özelliklere sahip ve korozyona uğramayan yapıda olmaları kullanımları açısından büyük üstünlük oluşturmaktadır [13].

Polimerler kimyasal özelliklerine, termal özelliklerine, oluşma şekilleri gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.1. Bileşik Kaynağına Göre Polimerler

Polimerler en genel hali ile doğal ve yapay polimerler olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.1.1.1. Doğal Polimerler: Tamamıyla canlı organizmaların yapılarından oluşan ürünlerdir. Doğada bulunan ve yaşamın temel maddesi olan selüloz, nişasta, kitin ve yine kitinin deasetilasyonundan elde edilen kitosan, örnek olarak verilebilir.

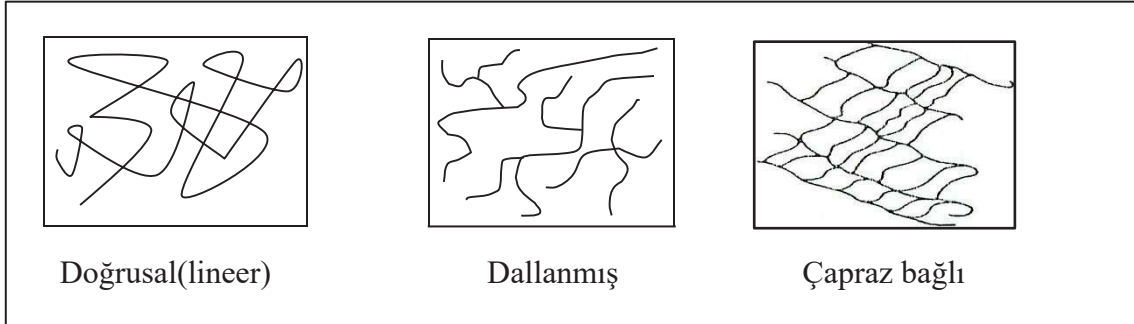


Şekil 2.1: Kitin ve Kitosanın kimyasal yapısı.

2.1.1.2. Yapay (Sentetik) Polimerler: Laboratuvar ortamında ya da endüstride özel koşullarda hazırlanan polimerlerdir. Polietilen, PVC, polistiren yaygın olarak kullanılan yapay polimerlere örnek olarak verilebilir. Yapay polimerlerin elde edilmesi ile insanların, istediği özellikte materyallere sahip olmalarını sağlamıştır [14].

2.1.2. Zincir Yapısına Göre Polimerler

Polimerler zincir yapılarına göre; lineer yani doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı yapıda olmak üzere üç kısma ayrılmaktadırlar.



Şekil 2.2: Düz zincirli, dallanmış ve çapraz bağlı polimerlerin yapıları.

2.1.2.1. Doğrusal (Linear) Polimerler: Yapı olarak düz zincir şeklinde olan ve ana zincir üzerinde hiçbir dal veya uç grup içermeyen polimerler doğrusal (linear) polimerlerdir. Amorf yapıya sahiptirler ve uygun çözücü içerisinde çözünürler.

2.1.2.2. Dallanmış Polimerler: Düz polimer zinciri üzerine kendi kimyasal yapısı ile benzer bazı küçük dal şeklinde grupların bağlanması sonucunda oluşan polimerlere dallanmış polimerler denilmektedir. Bu küçük dalların bağlanması polimerin amorf veya kristalin bir yapı

almasını etkilemektedir. Doğrusal polimerler ile benzer özelliklere sahiptirler bu nedenle viskozitelerinin farklı olması durumunda aynı çözücü içerisinde çözünmemektedirler. Dallanma derecesi ve dalların uzunluğu çözünürlüğü olumsuz yönde etkileyen özelliklerdendir.

2.1.2.3. Çapraz Bağlı Polimerler: Polimer yapısına bağlı dal şeklindeki gruplar birden fazla zincire ait olup bu zincirlerin birbirine köprü gruplarla bağlı olmasından meydana gelen yapılara çapraz bağlı polimerler denilmektedir. Günümüzde kullanılan polimerlerin büyük bir kısmını çapraz bağlı polimerler oluşturmaktadır. Doğrusal ve dallanmış polimer zincirlerine göre daha sert ve kararlı bir yapıya sahiptirler. Bu nedenle çözücülerden etkilenmez ve çözünmezler sadece uygun çözücülerde sıvıyı emerek şişerler. Çapraz bağ miktarı, polimerin şişme özelliği ile ters orantılı olarak değişiklik göstermektedir, yani çapraz bağ miktarı arttıkça şişme miktarı azalmaktadır [15, 16].

2.1.3. Kimyasal Yapılarına Göre Polimerler

Ana zinciri üzerinde yer alan elementlere göre polimerler organik ve inorganik olmak üzere ikiye ayrılırlar.

2.1.3.1. Organik Polimerler: Ana zinciri üzerinde en başta karbon olmak üzere, hidrojen, oksijen, azot ve halojen atomları içeren polimerler organik polimer olarak adlandırılmaktadır. Ana zincir sadece C atomlarından oluşuyorsa karbon zincirli polimerler, ayrıca O, N, P, S, F, Cl gibi atomlar da yapıda bulunuyorsa, heterozincirli polimerler olarak adlandırılmaktadır.

2.1.3.2. İnorganik Polimerler: Genellikle polimer denildiğinde akla ilk gelen hidrokarbon zincirinden oluşmuş organik polimerler olmaktadır. Ancak C ve H atomu dışında, Si, P, N, Ge atomlarından oluşan polimer zincirleri de vardır ve inorganik polimerler olarak adlandırılmaktadır. Kısaca ana zincir üzerinde, metal ya da ametal elementleri bulunduran polimerler, inorganik polimerlerdir [17].

2.1.4. Isısal Davranışına Göre Polimerler

Zincir yapısına göre sınıflandırılan polimerler kendi aralarında ayrıca termoplastikler ve termosettingler olmak üzere iki kısımda incelenmektedir.



Şekil 2.3: Termoset ve termoplastik polimerlerin yapıları.

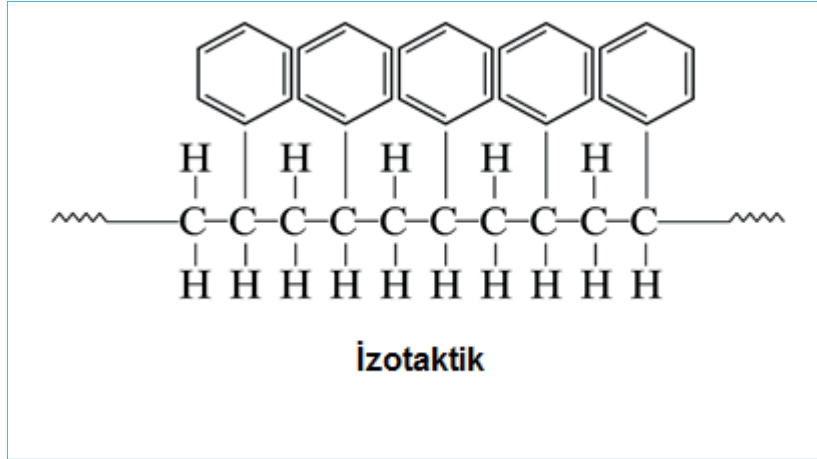
2.1.4.1. Termoplastikler: Plastik kelimesinin karşılığı olarak kabul edilen polimer grubudur termoplastikler. Yapılarında doğrusal veya dallanmış zincir bulundurlar. Sıcaklık ve basınç etkisi ile yumuşarlar ve akışkan duruma dönüşürler, hal değişikliğine uğradıklarından yeniden şekillendirilebilir kolaylıkla işlenebilirler ve tekrar kullanılabilirler. Termoplastik özellikteki bir polimerin yumuşamaya başladığı sıcaklık camsı geçiş sıcaklığı (T_g), akışkan hale geldiği sıcaklık ise, kristal erime sıcaklığı (T_e) olarak bilinmektedir. Termoplastik polimerler uygun çözücülerde kolaylıkla çözünebilen bir yapıya sahiptirler [17,18].

2.1.4.2. Termosettingler: Termoplastiklerin aksine ısı ve basınç altında yapılarında değişiklik olmayan polimerlerdir. Yüksek oranda çapraz bağ içermeleri sebebiyle zincirler birbirine güçlü kovalent bağlarla bağlanmıştır ve zincirlerin birbirlerinden bağımsız olarak yer değiştirmesi mümkün değildir. Bu nedenle ısı etkisi ile erimezler sadece çok yüksek sıcaklıklarda bağlar bozulacağından yarı parçalanmaya uğrarlar [19].

2.1.5. Konfigürasyonuna Göre Polimerler

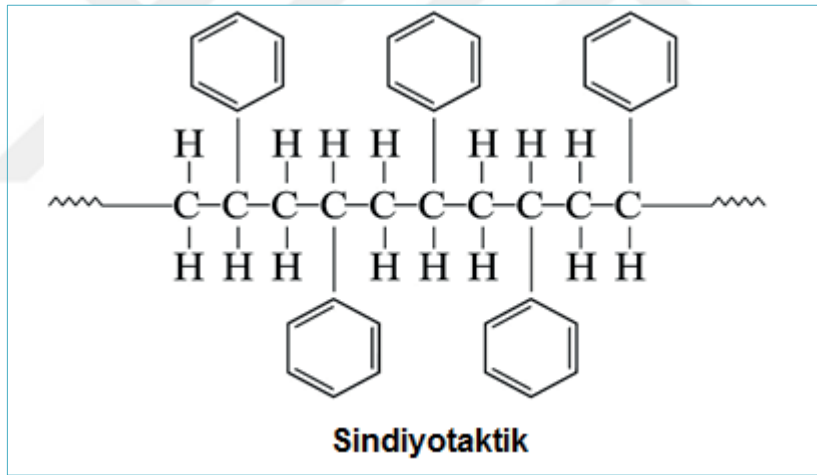
Polimerlerdeki bu sınıflandırma ana zincirde bulunan yan grupların konumuna göre yapılmaktadır.

2.1.5.1. İzotaktik Polimerler: Polimerde ana zincire bağlı bütün yan grupların konfigürasyonu aynı devam ediyorsa polimer izotaktik olarak adlandırılmaktadır.



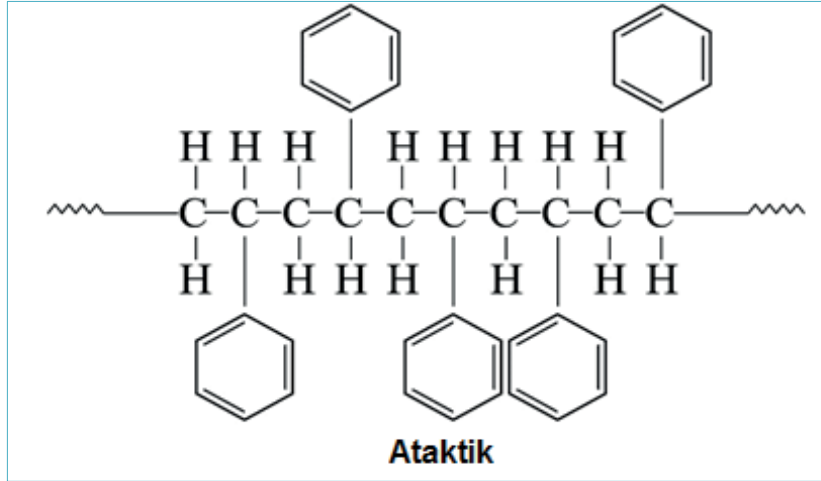
Şekil 2.4: İzotaktik polimerin açık yapısı.

2.1.5.2. Sindiyotaktik Polimerler: Polimerin ana zincirindeki yan gruplar bir atlayarak değişiyorsa yani, belirli bir düzen içerisinde dizilmişse polimer sindiyotaktik olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.5: Sindiyotaktik polimerin kimyasal yapısı.

2.1.5.3. Ataktik Polimerler: Polimerin ana zincirindeki yan gruplar düzensiz olarak sıralanmışlarsa polimer ataktik polimer olarak adlandırılmaktadır [12,15].



Şekil 2.6: Ataktik polimerin kimyasal yapısı.

2.1.6. Monomer Çeşidine Göre Polimerler

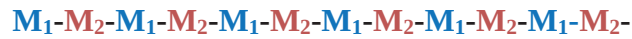
Polimerler yapılarında bulunan monomerin çeşidine göre homopolimer ve kopolimer olarak iki kısma ayrılmaktadır.

2.1.6.1. Homopolimer: Polimer tek tip monomer biriminin tekrarlanmasından oluşuyorsa homopolimer olarak adlandırılır [19].

2.1.6.2. Kopolimer: Polimer en az iki ya da daha fazla monomer birimlerinden oluşuyorsa kopolimer olarak adlandırılır. Kopolimerlerde tekrarlanan monomer biriminin diziliş biçimi ve polimerizasyon yöntemine göre dörde ayrılmaktadır.

(**M₁**: birinci monomer, **M₂**: ikinci monomer)

-Ardışık kopolimer: Polimer zincirinde art arda aynı tip monomerlerin dizilmesi ile oluşan polimerler ardışık kopolimerlerdir.



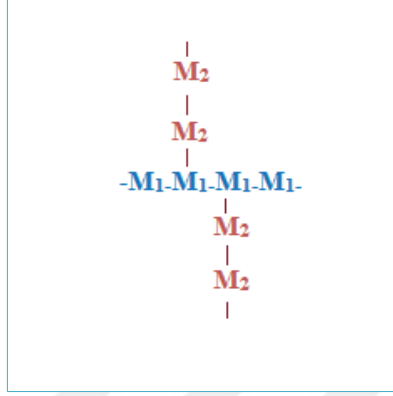
-Blok kopolimer: Polimer zinciri içerisinde kimyasal yapıları farklı iki monomer zincirinin uç uca bağlanması ile oluşan polimerler blok polimer olarak adlandırılmaktadır.



-Random kopolimer: Polimer zincirindeki monomer birimlerinin gelişigüzel dizilmesi sonucu oluşan polimerlere random kopolimer denilmektedir.



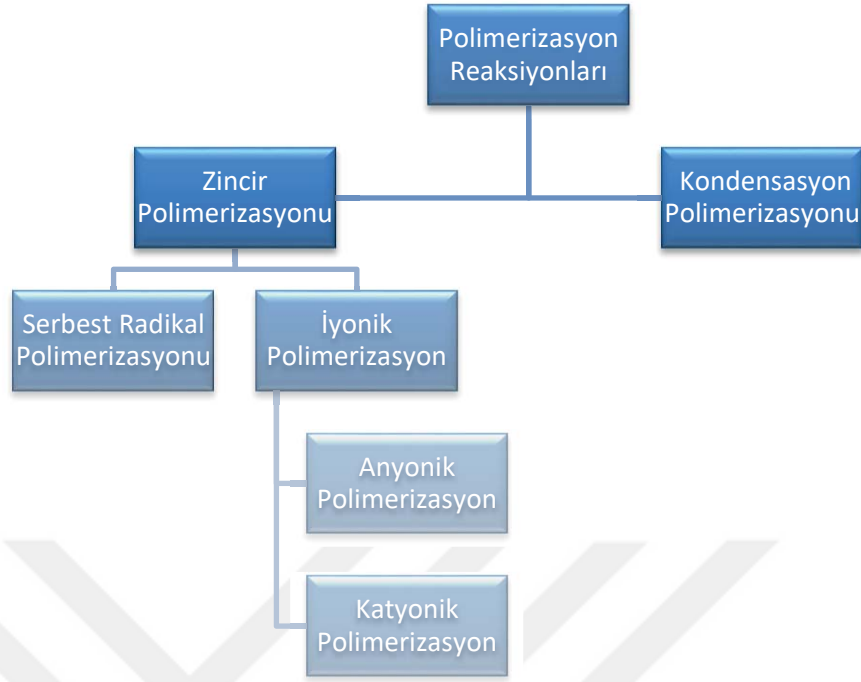
-Aşı(graft) kopolimeri: Bir polimer zinciri üzerine, başka bir monomer biriminin zinciri yan grup olarak bağlandığında yapı aşı kopolimer olarak adlandırılmaktadır [11,20].



Şekil 2.7: Aşı kopolimerin yapı olarak gösterimi.

2.2. POLİMERLERİN SENTEZİ

Çok fazla sayıda monomer zincirinin bir araya gelmesi sonucunda polimerler oluşur ve bu tepkime polimerizasyon ya da polimerleşme tepkimesi olarak adlandırılır. Polimerlerin sentezi; temel olarak zincir polimerizasyonu (katılma polimerizasyonu) ve kondensasyon polimerizasyonu (basamaklı polimerizasyon) olmak üzere iki farklı sınıfta incelenmektedir [21].



Şekil 2.8: Polimer sentezinin şematik gösterimi.

2.2.1. Zincir Polimerizasyonu

2.2.1.1. Serbest Radikal Polimerizasyonu

Zincir polimerizasyonunun radikaller ile sürdürülen tepkime türüdür. Serbest radikal polimerizasyonu 3 aşamadan oluşmaktadır.

- Başlangıç olarak monomerler pek çok farklı yöntem ile radikal haline dönüştürülmektedir. Radikal oluşumu ısı, radyasyon, fotokimyasal gibi dış etkiler ya da polimerizasyon başlatıcıları ile sağlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan en yaygın yöntem ortama uygun başlatıcı katalizör ekleyerek radikal oluşturmaktır. Başlatıcı ile radikal oluşumu sağlandıktan sonra radikal vinil grubundaki çift bağa atak gerçekleştirerek polimerizasyonu başlatmış olur [22].

Başlatıcı olarak çeşitli peroksitler, diazo bileşikler ve redoks çiftleri kullanılmakta ve peroksit bileşiklerinden en yaygın olarak kullanılanı benzil peroksit olarak bilinmektedir. Benzil peroksit başlatıcı katalizörü ısı ile etkileşimi halinde kolaylıkla parçalanabilir özellikte, serbest radikal oluşturmaktadır [22,23].

- İkinci aşamada serbest radikal oluşumundan sonra, monomerdeki çift bağın açılması ile polimerizasyon başlamış olur. Başlatıcıdan oluşan radikaller monomerdeki çift bağı kırarak yeni bir radikal oluşmasını sağlarken, polimerizasyon reaksiyonu devam etmektedir.
- Üçüncü aşamada oluşan yeni radikaller, ortamdaki monomerler ile tepkime vererek polimer zincirinin büyümesine neden olurlar. Polimerizasyon reaksiyonu ilerledikçe zincir büyümesi ile birlikte molekül ağırlığı da artar. Bu aşamada ortamda tepkimeye girecek monomer sayısı giderek azaldığından, ortamdaki radikaller de sonlanmaya başlamaktadır. Radikallerin dallanma veya çift bağ oluşturma gibi yöntemlerle sonlanması ile, polimerizasyon işlemi tamamlanır [24].

2.2.1.2. İyonik Polimerizasyon

Zincir yani katılma polimerizasyonu serbest radikaller üzerinden olduğu gibi iyonlar üzerinden de gerçekleşebilir. Bir vinil monomerinin hangi polimerizasyon mekanizması üzerinden polimerleşeceği, süstitüye yani yan gruba bağlıdır. Örneğin halojenlenmiş viniller (vinil klorür, vinil bromür vb.) ve vinil esterler sadece radikaller ile polimerleşebilmektedir. Eğer vinil monomere elektron verici bir grup bağlı ise; sadece katyonik polimerizasyon gerçekleşmektedir [25].

İyonik polimerizasyon; genel olarak, katalizörlerin ayrı bir fazda olduğu, heterojen sistemler içermektedir. Reaksiyon hızı radikalik polimerizasyona göre oldukça hızlıdır. Bazı durumlarda reaksiyon hızını kontrol etmek için polimerizasyon düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmektedir [26].

2.2.2. Kondensasyon Polimerizasyonu

Kondensasyon polimerleri genellikle benzer ya da farklı yapıya sahip poli fonksiyonel monomerlerin kendi yapısından küçük bir molekül çıkarması sonucunda reaksiyona girmesi temeline dayanmaktadır [18]. Başka bir şekilde açıklırsa; farklı boyutlarda zincirlerin oluşması ve zincirlerin kendi aralarında reaksiyona girmesi durumudur. Bu polimerizasyon mekanizmasında önemli koşul, monomerlerin poli fonksiyonel olmasıdır. COOH, OH, NH₂, Cl, vb. gibi fonksiyonel gruplardan yapısında en az iki tane bulunduran monomerler amidleşme, esterleşme, açılma vb. reaksiyonlarla küçük moleküller çıkararak kondensasyon polimerlerini oluşturmaktadırlar. Bu polimerizasyonda değişik uzunluklardaki zincirlerin reaktif oranları

arasında bir fark yoktur. Her zincirin yanındaki monomer zinciri ile reaksiyona girmesi ve uca birleşerek uzun bir polimer zinciri meydana getirmesi esasına dayanmaktadır [27].

2.3. BİYOPOLİMERLER

Doğal malzemelere alternatif olarak üretilen polimerler, doğada bulunan birçok malzemeye kıyaslandığında daha ekonomik ve daha kolay bir üretim sürecinden geçmektedirler. Bu özellikleri sayesinde bilgisayar teknolojisi, kaplama ve paketleme endüstrisi, otomotiv malzemeleri ve insan sağlığında ilk sıralarda yer alan ilaç kimyası gibi endüstrinin pek çok alanında öncelikli tercih sebebi olmaktadır. Ancak tüm bu üretim ve tüketime fayda sağlayan özelliklerinin yanında doğadaki kirliliği arttıran ve insan sağlığını uzun süreçte tehlikeye atabilecek özellikte olmaları bilim insanlarını, doğal malzemelerin üretimine ve günlük hayatta kullanımı konusunda araştırmaya yönlendirmiştir [28].

Fungus, bakteri, alg gibi mikroorganizmalardan elde edilen ve yine kendi doğal süreçleri sonucunda parçalanarak yok olabilen malzemeler biyopolimer olarak adlandırılmaktadır. Biyopolimerler; biyolojik çevre ile sağladığı uyum ve insan dokusu ile temas ettiğinde tahribata yol açmaması, kanserojen ve toksik etki göstermemesi gibi özelliklerden dolayı polimere biyolojik özellik katarlar. Çünkü polimerizasyon sırasında atık olarak kalabilecek monomerin en küçük ihtimalinin toksik etkiye sebep olacağı bilinmektedir [29,30].

2.3.1. Biyopolimerlerin Sınıflandırılması

Biyopolimerleri, malzemelerin türünü tanımlamak için, genel olarak iki kısım altında incelemek mümkün olmaktadır.

- Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalardan elde edilen biyopolimerler
- Şekerler, doğal yağlar ve aminoasitler gibi biyolojik kökenli malzemelerden elde edilen biyopolimerler [31]

Aslında biyopolimerler, bütün canlı hücrelerin temel yapı taşı olarak kabul edilebilirler. Bir hücrenin yaklaşık %50'ni oluşturan, organizmadaki birçok görevi üstlenerek, biyokimyasal süreçlerin koordinasyonunu yapan proteinler, genetik özelliklerin hücre bölünmesi yolu ile nesiller arasında aktarılmasını sağlayan DNA, metabolizmada enerji üreten maddelerin depolanmasını sağlayan lipidler, insanların ve hayvanların besin kaynağı olan karbonhidratlar

en temel biyopolimerler arasındadır. Yaşamla ilgili pek çok faaliyetin devam ettirilmesinde biyopolimerler yer almaktadır [2,18].

Tablo 2.1: Temel olarak bilinen biyopolimerlerin, monomerleri ve görevleri.

POLİMER	MONOMER	GÖREVLERİ
Protein	Aminoasit	Organizmada maddelerin taşınması (hemoglobine O ₂ taşınması), katalizör görevi(enzimler), hormonlar (biyokimyasal işlemlerin koordinasyonu) vs.
Polisakkarit	Şeker	Enerji depo malzemeleri (glikojen, nişasta), bitkisel ve yapısal malzemeler (kitin, kitosan, selüloz) vs.
Polihidroksialkonat	Yağ asiti	Enerji üreten maddelerin depolanma görevi, hücre membranlarının yapı taşı
Nükleik asit (DNA-RNA)	Nükleotid	Bütün organizmalarda bulunan genetik bilgi iletilme mekanizmaları
Polifenol	Fenol	Bitkisel hücrelerde yapı malzemeleri (lignin), bitki koruma sistemleri (tanen)
Polisülfat	Sülfat	İnorganik enerji depo malzemeleri
Polifosfat	Fosfat	İnorganik enerji depo malzemeleri

Doğal biyopolimerik malzemeler, sentetik olarak üretilen polimerler gibi endüstride kullanım alanı bularak üretimi sağlanmaktadır. Kimya, ilaç kimyası, biyoloji, tıp gibi bilim alanlarında biyopolimerlere bağlı birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle, tıp ve ilaç alanında yapay organ uygulamalarının, ilaç salım sistemlerinin, biyoyumnluluk ve biyobozunurluk gibi özellikleri sayesinde en temel malzemesi olarak kabul edilmektedir [32].

Polimerler genel olarak suda çözünmezler. Kendi yapısına çözünme olmadan su absorblayabilen polimerler çapraz bağlı polimerler olarak bilinmektedir. Üç boyutlu ağ yapıya sahip bu polimerler, su ve sulu çözeltielerde suyu absorblayarak şişme özelliği gösterirler. Nişasta, kitin, kitosan, selüloz gibi hidrofilik özellikteki biyopolimerlerin kimyasal modifikasyonu ile absorban yapıdaki çapraz bağlı polimerler, ilk üretilen polimerler arasında yer almaktadır. Bu yapıdaki polimerlerin şişme oranlarını yapıdaki çapraz bağ miktarı

etkilemektedir, çapraz bağ oranına göre yapının suyu tutma kapasitesi değişmektedir. Eğer bu polimerler kendi ağırlığının yaklaşık 100 katı kadar su tutma özelliğinde ise; süper absorban polimerler sınıfına girmektedir [33]. Ayrıca absorban yapıdaki bu malzemeler, çevreden gelen değişikliklere karşı özelliklerini ve şeklini değiştirerek yanıt vermektedirler. Dışarıdan gelen uyarılara yanıt verebilen, sensör özelliğine sahip bu tür polimerler; uyarıya duyarlı polimerler ya da akıllı polimerler olarak adlandırılmaktadırlar [34].

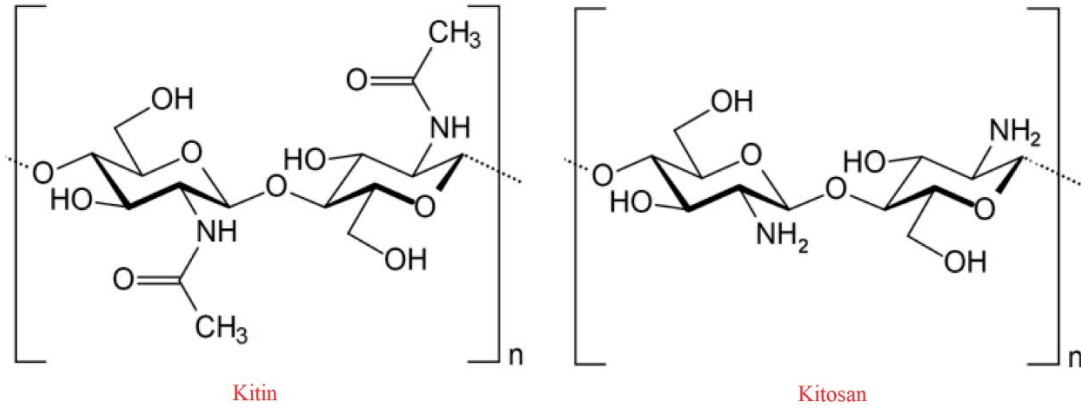
2.3.2. Kitosan

Kitin, esas olarak karides, yengeç gibi kabukluların, böceklerin ve mantarların hücre duvarlarının dış iskeletindeki yapısal elementtir. Deasetillenmiş kitin olarak bilinen kitosan; kitinin kısmen deasetillenmesinden türemiş polisakkarit grubuna ait doğal bir polimerdir [35]. Kitinin çok fazla türevi bulunmaktadır, ancak bunlardan en önemlisi kitosandır. Doğal oluşum sürecine sahip bir biyopolimer olan kitosan, ilk kez Bracannot tarafından 1811 yılında yapılan çalışmada; mantarlardaki kitini sülfirik asit içerisinde çözme denemesi fakat başarılı olamaması sonucu keşfedilmiştir. Devamında ise; Hoppe-Seyler 1894 yılında, kitini 180°C’de, potasyum hidroksit ile deasetilasyon ederek kitosanı elde etmiştir [36].

Kitosan, polimer içinde rastgele dağılan β -(1-4)- bağlı D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozaminden oluşur. Tekrarlayan birimlerin her birinde; âmin (C-2) grubu ile primer (C-6), ve sekonder (C-3) hidroksil grupları olmak üzere üç tane reaktif grup bulundurmaktadır. Bu reaktif gruplar, kolay bir şekilde kimyasal modifikasyona uğrayabilmektedir. Aynı zamanda kitosanın fizikokimyasal özellikleri ve çözünürlüğünü değiştirmektedir [37].

Doğal yapıda olan; selüloz, aljinik asit ve pektin gibi polisakkaritlerin çoğu asitli bir ortamda genellikle nötr veya negatif yüklü olduğu için kitosanın katyonik yapısı oldukça özeldir. Kitosanın bu özelliği; elektrostatik kompleksleri ya da çok katmanlı yapıları diğer negatif yüklü sentetik veya doğal polimerlerle oluşturmaya izin vermektedir [37,38].

Kitosanın biyoyumlu, düşük alerjenite, biyobozunur özellikleri ve toksik olmaması çeşitli uygulamalarda kullanılmasına yardımcı olmaktadır [39].



Şekil 2.9: Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı.

2.3.2.1. Kitosanın Özelliklerini Etkileyen Parametreler

Kitosanın özelliklerini etkileyen; DD (deasetilasyon derecesi) M_w (molekül ağırlığı) ve çözünürlük gibi parametreler bulunmaktadır.

a. Deasetilasyon Derecesi

Kitinde *N*-asetilasyon derecesi, yani 2-asetamido-2-deoksi-D-glükopiranoz biriminin, 2-amino-2-deoksi-D-glükopiranoz yapısal birimlere oranıdır. Bu oran, kitosanın çözünürlüğü ve çözelti özellikleri üzerinde önemli bir rol oynamaktadır [40].

DD (deasetilasyon derecesi) ile M_w (molekül ağırlığı), doğal yapıda bir biyopolimer olan kitosanın fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerini değiştirici etkiye sahiptir. Benzer M_w 'a sahip ancak DD'i %70- %95 arasında değişen farklı kitosan numuneleri ile çalışmalar yapılmış ve bu parametrelerin fizikokimyasal özellikler ile bağlantılı olduğu görülmüştür.

Yüksek DD'a sahip kitosan örneklerinde, düşük DD'e sahip olanlara istinaden daha fazla kristalin bölge vardır. Kitosan ile hazırlanan biyopolimerlerin, DD'nin artması ile birlikte elastikliği ve gerilme mukavemeti artmaktadır [41].

Bununla birlikte, biyolojik özellikler açısından, DD'i %90'ı aşan kitosan örnekleri incelenmiştir. Yüksek DD'e sahip kitosan numunelerinin, sinir hücrelerinin yenilenmesinde ve çevresel sinir sisteminde görevli hücrelere olan benzerliğinde rol oynadığı görülmektedir. Sonuç olarak kitosanın DD'i, fizikokimyasal ve biyolojik özellikler açısından oldukça önemlidir [42].

b. Molekül Ağırlığı

Kitosanın molekül ağırlığı, DD'nin koşullarına (NaOH derişimi, sıcaklık, zaman, vb.) paralellik göstererek değişmektedir. Çözelti ortamındaki çözünmüş oksijen, kitosanın dayanıklılığını azaltarak parçalamakta ve M_w 'nı düşürmektedir. Yüksek sıcaklıklara (280°C ve üzeri sıcaklıklarda) çıkıldığında kitosanın polimer zinciri kırılarak, M_w 'ı olumsuz yönde etkilenmektedir.

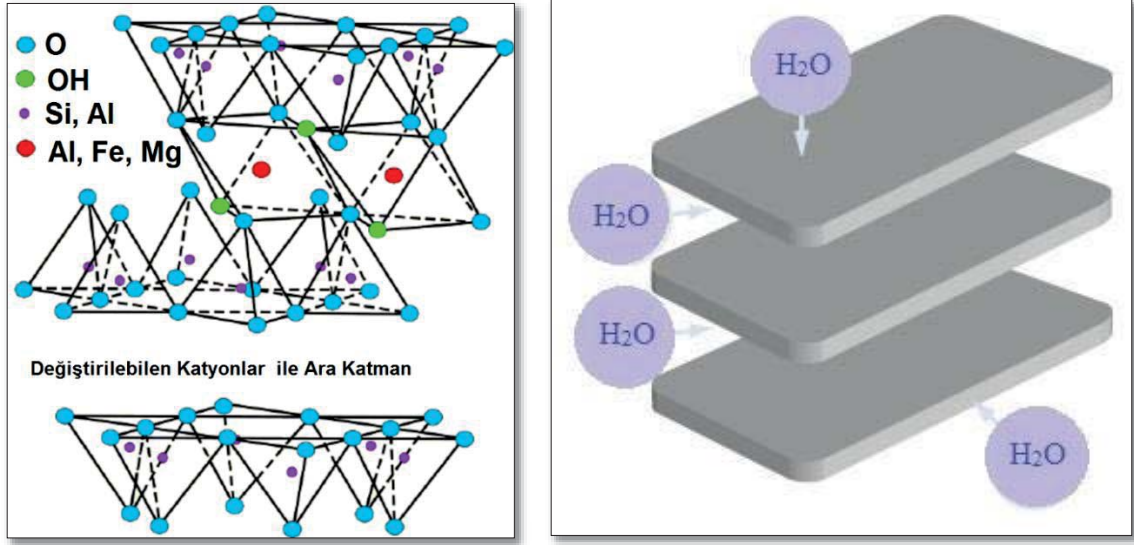
Kitosan numunelerinin karakterizasyonu, yapısında bulunan asetil gruplarının tayini ile yapılmaktadır. Kitosan molekül ağırlığı dağılımları HPLC (basınçlı sıvı kromatografisi), GPC (jel geçirgenlik kromatografisi) ve ışık saçılma spektroskopisi yöntemleri kullanılarak elde edilmektedir [43].

c. Çözünürlük

Kitin, sulu çözelti ortamında çözünemez iken, kitosan, D-glukozamin birimlerinde bulunan serbest protonlanabilir amino gruplarına bağlı olarak (seyreltik asetik asit ve formik asit gibi) asidik koşullarda çözünmektedir [44]. Kitosan, seyreltik asidik çözeltilerde ortalama DD'i 0,5'in üzerinde olduğu durumlarda çözünür hale gelmektedir. Sulu çözeltilerdeki kitosanın fiziksel özellikleri; DD'e ve polimer zincirindeki asetil gruplarının dağılımına bağlı olarak değişmektedir. Düzgün olmayan asetil gruplarının dağılımı çözünürlüğü düşürerek, heterojen olmayan bir yığın haline getirmektedir. Kitosanın moleküler seviyede modifikasyonu, çözünürlüğü ve kararlılığını arttırmaktadır. Böylece kitosan, bir biyopolimer olarak çok yönlü hale gelmektedir [45].

2.3.3. Bentonit

Mg ve Al elementi açısından zengin volkanik lavların kimyasal ayrışması veya bozunması ile oluşmuş küçük yapıdaki kristallere sahip kil minerallerinin oluşturduğu kolloidal yapıda, gözenekli ve açık renkli bir kayadır [11]. Montmorillonit (MMT), kaolinit, palygorskite (attapulgit) ve bentonit gibi doğal kil mineralleri; tükürük içerisinde hızlıca dağılabilen, dokunulduğunda yağlı bir his bırakan malzemelerdir. Yapısında değiştirilebilen katyonlar ve yüzeyinde reaktif -OH grupları bulunmaktadır [9].



Şekil 2.10: Bentonit kilinin oktahedral yapısı ve katmanların arasına su girişinin şematik gösterimi.

Kil minerallerinin yüzey modifikasyonu için iki temel yaklaşım vardır. Bunlardan biri; fiziksel adsorbsiyon yöntemidir. Diğer yöntem ise; fonksiyonel polimerlerin, kil minerallerinin yüzeylerine kimyasal olarak aşılmasıdır [46].

Kil ve kil minerallerinin çok çeşitli olması, ayrıca bu malzemelerin şişme özelliklerini iyileştirmek, jel kuvveti arttırmak ve ilgili üst düzeyde emici maddelerin üretim maliyetini düşürmek için süper emici bileşiklerin hazırlanmasında odak noktası olması, kil ile yapılan çalışmaları her geçen gün arttırmaktadır.

İyi bir su tutucudur ve suyu absorblama özelliği sayesinde; ilaç, zirai, sağlık alanları, petrol sondajı ve su arıtma sistemlerinde, nanokompozitlerde, sensörlerde, antibakteriyel malzemelerde, nükleer atık depolaması ve böcek öldürücü taşıyıcılar gibi katalizörlerde kullanılmaktadır [47].

2.4. İLAÇ VE BİYOPOLİMERLERDE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

2.4.1. İlaç

İnsanoğlu dünyanın varoluşundan itibaren hastalıkları iyileştirmede yakın çevresindeki bitkilerden, hayvanlardan, sudan ve topraktan yararlanmıştır. Özellikle ilaç aktif maddelerinin bitkilerden elde edilmesi günümüze kadar sürmüştür. 1800’lü yıllarda Sertürner tarafından elde edilen morfin ve daha sonraki yıllarda Nativelle tarafından elde edilen digitalin ilaç aktif maddesi olarak hala kullanılan bileşiklerdendir [48].

Günümüzde ilaçlar, yaşayan hücre üzerinde oluşturduğu etki ile hastalığın tanısı, iyileştirilmesi veya etkilerinin azaltılması amacıyla tedaviyi ya da hastalıktan sonraki aşamada korunmayı sağlayan, canlılara farklı uygulama teknikleri ile verilen, tedavi özelliğine sahip sentetik, inorganik veya biyolojik kökenli kimyasal malzemeler olarak tanımlanmaktadır.

Antik Yunancada ilaç anlamına gelen *farmakon* ve Türkçe karşılığı bilim olan *logos* kelimelerinin birleşiminden türeyen farmakoloji; ilaçların yaşayan organizma üzerindeki etkilerini ve ilaçların yapısını inceleyen bilim dalıdır [49]. Yeni bir bilim dalı olan farmakoloji, deneyleri, canlılar üzerindeki araştırmaları ve klinik uygulamalara kadar süren bu yoğun süreci, kimya, tıp ve eczacılık gibi yardımcı bilim dalları ile bağlantılı olarak devam ettirmektedir.

İlaçların etkilerinin incelenmesi birçok farklı yönden yapılmaktadır. Kimya bilimi ile sağlık bilimleri arasında köprü görevi gören ve ilaçların güvenli ve etkili kullanımını sağlayan ve öğreten bilim dalı *Farmasi* (pharmacy) olarak tanımlanmaktadır. Buna bağlı olarak; bitki, hayvan ve mikroorganizmalardan elde edilen ilaçların yapılarını ve içerdikleri aktif maddeleri inceleyen, araştıran bölümüne *Farmakognozi*, yine ilaçların, insanlar, hayvanlar, mikroorganizmalar veya organizmaların kombinasyonları üzerinde gösterdiği biyokimyasal ve fizyolojik etkileri inceleyen bir alt dalına da *Farmakodinamik* adı verilmektedir. Farmakodinamik, bir ilacın organizmayı nasıl etkilediğini inceleyen bir bölümdür, *Farmakokinetik*, organizmanın ilacı nasıl etkilediğine dair araştırma yapan bir bölümdür [50].

Dünya nüfusu ve ortalama yaşam süreleri artarken, nüfusun yaşlanması, hastalık düzenlemelerindeki değişimler, yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi, giderek artan farkındalık ile kalite beklentilerinin yükselmesiyle sağlık hizmetlerine ve ilaca olan ihtiyaç da artış göstermektedir. Küresel hastalık eğilimleri ve bunların tedavi yöntemleri araştırıldığında ilaç endüstrisinde biyoteknolojinin öneminin giderek arttığı görülmektedir. Bu nedenle biyoteknolojik ürünler ilaç sektöründe önemli bir rol oynamaktadır. İlaç endüstrisinin gereksinim duyulan bütün ilaç aktif maddelerini seri olarak üreterek tedaviye sunan, sağlık hizmetinin önemli parçalarından biri olduğu bilinmektedir [51].

2.4.2. İlaçların Kaynakları

2.4.2.1. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

- **Bitki Kaynaklı İlaçlar:** En eski ilaç kaynağı olarak bilinen bitkilerin; yaprak, gövde, kabuk, meyve ve kökleri ilaç yapımında kullanılmaktadır. Bununla birlikte yapılarında ilaç etkisine sahip önemli birçok farmakolojik aktif maddeler bulunmaktadır. Alkaloidler, glikozidler, yağlar, reçineler, sakızlar, tanenler bu aktif maddeler arasında yer almaktadır [52].

- **Hayvanlardan Elde Edilen İlaçlar:** Bu ilaçlar; enzimler, hormonlar ve organlardan hazırlanan farmakolojik aktif maddelerdir. Mide dokusu, peptik hastalıkların tedavisinde kullanılan sindirim suları olan pepsin ve tripsin içerdiğinden günümüzde yerini daha etkili ilaçlar olsa da geçmişte mide rahatsızlığında kullanılan ilaçlara önemli bir kaynak olmuştur. Bununla birlikte pankreas, diyabet rahatsızlığının tedavisinde kullanılan insülinin bir parçasıdır [53].

- **Mineral Kaynaklı İlaçlar:** Demir, magnezyum, sodyum, çinko gibi birçok mineral, ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadırlar. İyot antiseptik özellik taşımaktadır. Bu özelliği sebebiyle vücuttaki eksikliğinde takviye olarak alınır. Ayrıca, demir, demir eksikliğinden kaynaklanan anemi rahatsızlığının tedavisinde mineral kaynaklı bir ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır [54].

2.4.2.2. Yapay Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

İlaçların büyük bir çoğunluğu sentetik olarak elde edilmektedir. Doğal kaynaklı ilaçların çekirdeği ve kimyasal yapısı değiştiğinde sentetik olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde kullanılan ilaçların çoğu (antianksiyete ilaçlar, anti-konvülsan ilaçlar gibi) sentetik yapıdadırlar. Hatta bazı durumlarda ekonomik ve teknik olarak üretimi açısından doğal kaynaklı ilaçlara göre tercih edilmektedir [55].

2.4.3. Biyopolimerlerde Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Karmaşık birçok işlevi aynı anda yaparak, insan hayatını olumsuz yönde etkileyen hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımı, yabancı maddelere karşı vücudumuzu korumakla görevli olan bağışıklık sistemimiz tarafından sınırlandırılmaktadır. Bu durumda insanların,

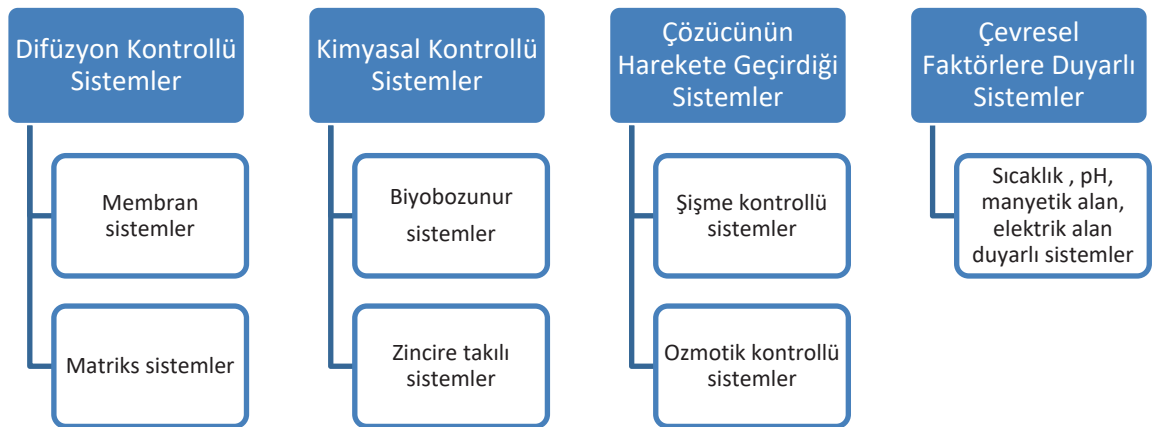
yaşam kalitesini arttıran ve hayatını daha kolay bir hale getiren ilaç şekillerine ihtiyacı vardır [56].

İlacın vücuda alımı tablet ve kapsüllerin ağızdan alınması ile ya da enjeksiyon yöntemi ile gerçekleşmekte olup tekrarlanan dozlarda olması gerekmektedir. Bilinen ilaç şekillerinin; kapsül, tablet, enjeksiyon, süspansiyon hangi dozaj şekli olduğuna bakılmaksızın vücuda alındığı doz önemlidir. Çünkü ilacın en kısa sürede dağılması, çözünmesi ve olması istenen plazma düzeyini sağlaması gerekir. Kontrollü ilaç salım sistemleri, bu ihtiyaca yönelik çalışmaktadırlar [57].

Yeni bir ilaç üzerinde yapılan Ar-ge çalışmaları uzun zaman almaktadır. Bu nedenle mevcut ilaçların kullanım süresini ve etkinliğini arttırmak amacıyla kontrollü salım sistemleri geliştirilmektedir. Bu sistemlerin, ilaç düzeyi hastanın ihtiyaç duyduğu zamanda ve dozda hedef bölgeye ulaşması gibi önemli üstünlükleri vardır [58].

Kontrollü ilaç salım sistemleri; ilaçları istenilen hız ve zaman aralıklarında hedeflenen doku veya organa iletmek suretiyle çalışan sistemlerdir. Kan plazma konsantrasyonundaki ilaç aktif madde miktarını sabitlemek ve bununla birlikte tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunmasını sağlamaktadırlar.

Kontrollü ilaç salım sistemleri salım mekanizmasına göre dört sınıfa ayrılmaktadır.

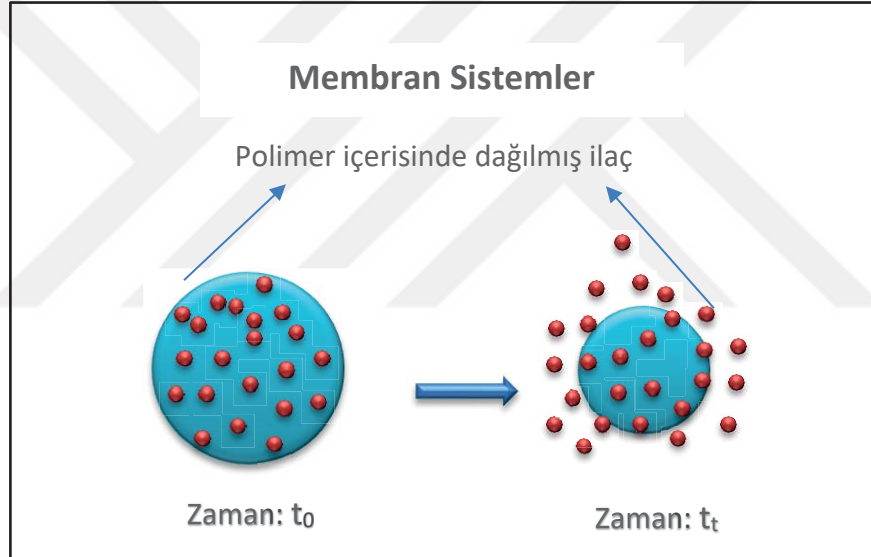


Şekil 2.11: Kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimi.

İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığında veya kapsül şeklinde olduğunda, ilacın güvenliği ve istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda artırılmakta ve yeni tedaviler mümkün olmaktadır [59].

2.4.3.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

- **Membran Sistemler:** Bu salım sisteminde, çözelti, toz ya da sıvı içerisinde dispers edilmiş ilaç, polimer bir membran ile çevrilmiştir ve bununla birlikte ilaç aktif maddesinin kontrollü salım işlemi bu membran tarafından denetlenmektedir. Difüzyon, ilaç aktif maddesinin daha düşük kimyasal potansiyele sahip bölüme göç etmesi ile gerçekleşmektedir. Bu polimer membran sistemlerin; kapsül, mikrokapsül, film gibi çeşitli şekilde hazırlanması mümkün kılınmaktadır.

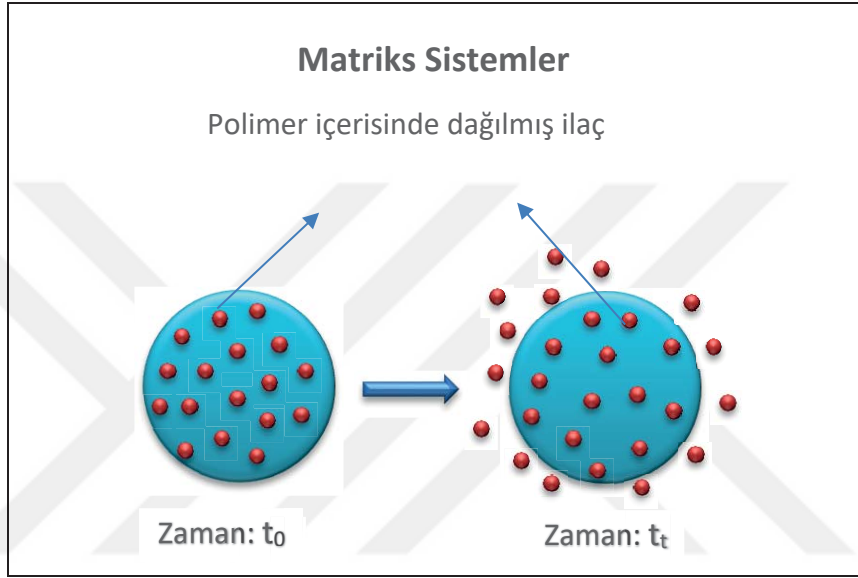


Şekil 2.12: Membran sistemlerde ilaç aktif maddesinin polimer içerisinde dağılımı.

Membran sistemlerde sıfırıncı dereceden salım kinetiği gözlemlendiğinden, sabit salım hızına kolay bir şekilde ulaşacağı bilinmektedir. Bunun sağlanabilmesi için, sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç derişiminin sabit tutulması gerekmektedir. Bu sistemlerdeki dezavantaj polimerin biyobozunur özellikte olmayıp vücut içerisinde parçalanmaması veya polimer membran yapıda oluşabilecek çatlak, yırtılma gibi olumsuz durumlar sonucunda ilacın doz miktarının ayarlanamamasıdır [60].

- **Matriks Sistemler:** İlacın polimer yapı içerisinde dağıtıldığı veya çözündürüldüğü sistemler matriks sistem olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemde ilacın salım kinetiği polimer matriks

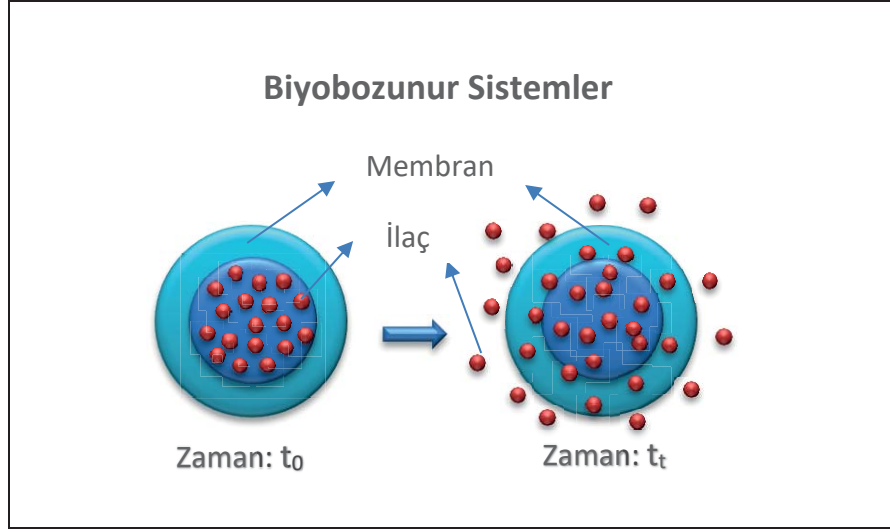
tarafından denetlenmektedir. Matriks içerisinde yer alan ilacın difüzyonu yüzeye yakın kısımlarda bulunan ilaç moleküllerinin salınması ile başlar ve ortama göre difüzyon hızı etkilenmediğinden polimer yapıdaki matriksin iç kısımlarında bulunan ilaç moleküllerinin salınması daha uzun sürecektir. Bununla birlikte salım hızı düşeceğinden ilaç dağılımı, matriks sistemleri oluşturan polimerlerin yapılarına bağlı olmakta ve sıfırıncı dereceden salım kinetiğine ulaşmak mümkün olmamaktadır [61].



Şekil 2.13: Matriks sistemlerde ilaç aktif maddesinin polimer içerisinde dağılımı.

2.4.3.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

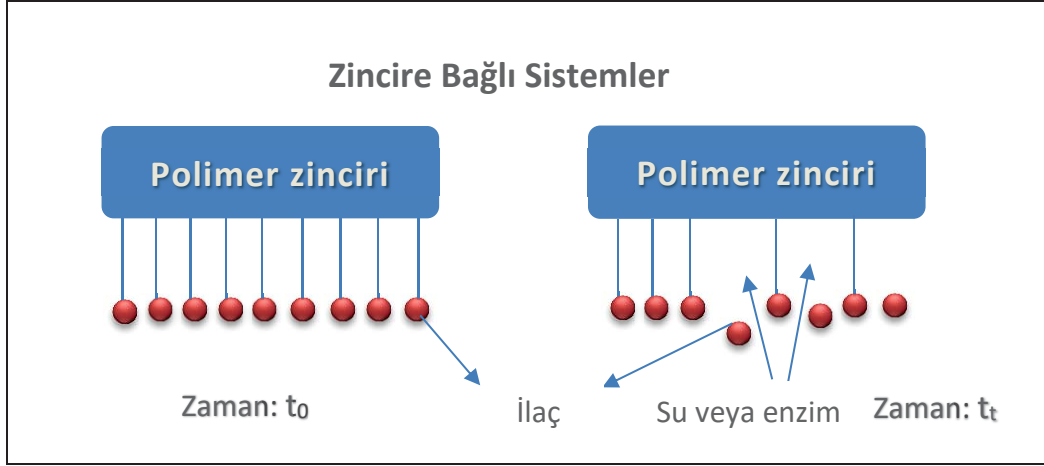
- **Biyobozunur sistemler:** Canlı hücrede hidroliz yeteneğine sahip yapay polimerler ve doğal polimerler biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerdir. Biyobozunur sistemlerde polimer yapıdaki matriks aşınma ile bünyesinde bulunan ilacı ortama salmaktadır. Biyolojik olarak parçalanabilen bağlar üç grupta toplanmaktadır. İlaç moleküllerinin difüzyonu polimerin aşınmasına göre daha yavaş olduğunda, ilaç salım hızı aşınma kontrollü olur. Eğer, ilacın difüzyon hızına göre polimerin aşınması daha yavaş ise salım difüzyon kontrollü olarak gerçekleşir. İlk durum, su içerisinde çözünmeyen polimerlerin yan zincirlerinin hidroliz olması ile açıklanır. İkinci durum ise, yapıda bulunan çapraz bağların hidrolizi ile gerçekleşmektedir. Oluşabilecek üçüncü durum suda çözünmeyen polimerin ana zincirinin aşınması ile gerçekleşmektedir [62].



Şekil 2.14: İlaç aktif maddenin biyolojik olarak aşınabilir sistemlerde polimer içerisinde dağılımı.

Biyobozunurluk özelliği polimere sağladığı yararlar yanında vücutta uzun süre kalmasından kaynaklı zararlara da yol açabilmektedir. Biyopolimerin ilaç aktif maddesinin salımı süresince bütünlüğü koruyor oluşu vücudun bu durumdan olumsuz etkileneceğini gösterir. Bununla birlikte parçalanma ürünlerinin kanserojen, toksik etki gibi olumsuz özellikte olmamaları ve vücuttan absorbe olmadan atılmaları büyük önem taşımaktadır [63].

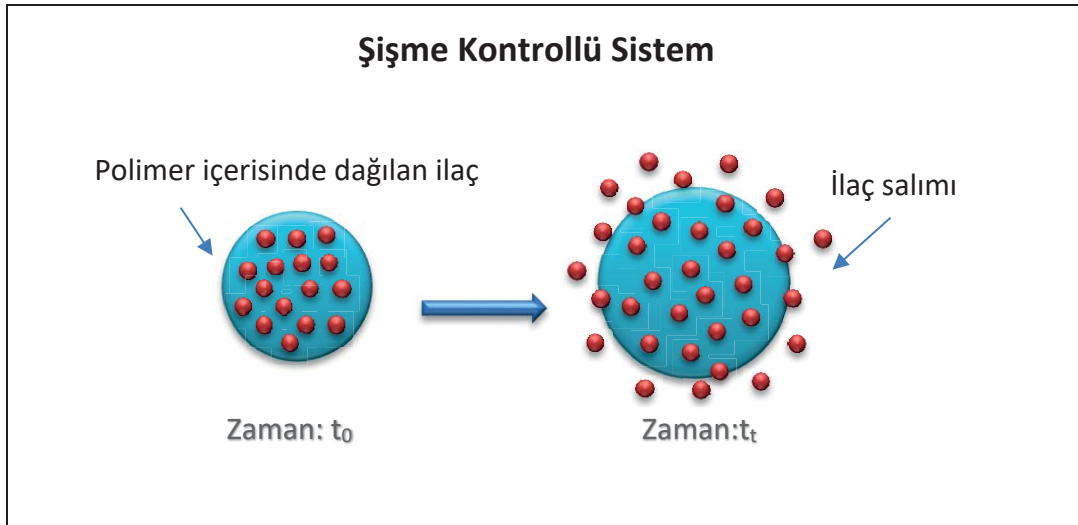
- Zincire takılı sistemler: Kullanılan kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde yapının yaklaşık %70-90 gibi bir kısmını polimer yapı oluşturmaktadır. Zincire takılı sistemler ise, diğerlerine oranla %80 gibi büyük bir bölümünü ilaç aktif maddesinin oluşturduğu yapılardır. İlaç aktif maddesinin bir polimer zincirine kimyasal olarak bağlanması ve bu bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması sonucunda gerçekleşmektedir [64].



Şekil 2.15: Zincire bağlı sistemlerin şematik gösterimi.

2.4.3.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

- **Şişme kontrollü sistemler:** Şişme kontrollü sistemlerde ilaç aktif maddesi polimer yapı içerisinde çözünür. Çözücünün ortamdaki uzaklaştırılması ile camsı yapıda polimer taşıyıcı elde edilir. Bu polimer taşıyıcı içinde ilaç bulunduran polimer çözücü ortamında sıvıyı absorbe ederek şişmeye başlar. Polimerin camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altında olduğundan ilaç kauçuksu yapıdaki polimerden difüzyona uğrayarak dışarı salım kinetiği gerçekleşir. Kauçuksu ve camsı yapıdaki polimerler şişme kontrollü salım kinetiğine sahiptirler [65].



Şekil 2.16 : Şişme Kontrollü sistemlerinde, ilaç aktif maddesinin polimer içerisinde dağılımı.

- **Ozmotik kontrollü sistemler:** Bu sistemler, ilaç aktif maddesinin salımını osmoz olayı ile gerçekleştiren sistemlerdir. İlaç bu sistemde, yarı geçirgen bir membran içerisinde bulunmaktadır. Salım sistemi, bu membranın su ya da biyolojik sıvı ile teması durumunda, sıvıların membran gözeneklerinden içeri girmesi ve ilaç aktif maddesini çözmesi esasına dayanmaktadır. Ozmotik kontrollü salım sistemlerinde ilaç aktif madde salımı sıfırıncı derece salım kinetiği ile gerçekleşmektedir [66].

2.4.3.4. Çevresel Faktörlere Duyarlı Sistemler

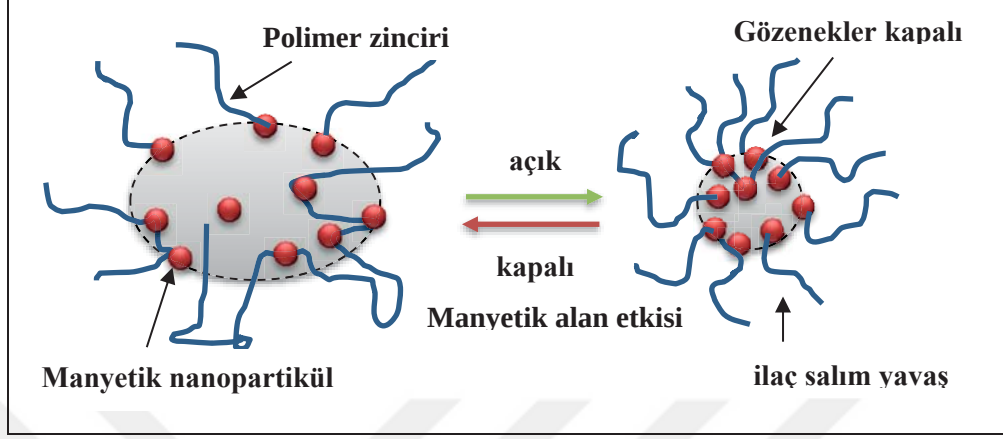
- **Sıcaklığa Duyarlı Sistemler:** Sıcaklığa tepki veren polimerler, belirli bir sıcaklıkta hacim faz geçişi gösterir bununla birlikte çözünme durumunda ani bir değişiklik olur. Bu sıcaklık, LCST yani en düşük alt kritik çözelti sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Bu sıcaklığın altında polimer suda çözünürken, sıcaklığın üzerine çıkıldığında polimer çözünmez. Sıcaklığa duyarlı sistemlerde sıcaklık değişimine karşı ilaç aktif maddesi taşıyan polimerlerin şişme – büzüşme davranışı göstererek ilaç salım kinetiğini kontrol edilmektedir. Poli(izopropilakrilamid) ve poli(vinilmetileter) gibi polimerler üzerinde en çok çalışılan sıcaklığa duyarlı polimerlerdendir [67].

- **pH'a Duyarlı Sistemler:** Ortamın pH değişikliğine iyonlaşarak yanıt veren fonksiyonel gruplar içeren polimerlerin salım kinetiğini kontrol ettiği sistemlerdir Yapısında bulunan asidik ve bazik fonksiyonel gruplar iyonlaşarak elektriksel yük (pozitif veya negatif) oluştururlar. Oluşan bu elektrostatik kuvvetler birbirini iter ve bunun sonucunda çapraz bağlı yapıya sıvı girişi gerçekleşir bununla birlikte polimer şişer.

pH'a duyarlı sistemler özellikle sindirim sistemine bağlı çalışmalar için ön sıralarda gelmektedir. Elektrostatik çekim sayesinde polimer zincirinde elektriksel yük oluşumu ile polimerin hidrodinamik hacminde artış sağlanmaktadır [68].

- **Manyetik Alana Duyarlı Sistemler:** Manyetik alana maruz bırakıldıklarında, bu değişikliğe şişip- büzüşerek yanıt veren polimerler varlığında gerçekleşen ilaç salım sistemidir. Diğer bir ismi ferrojel olan bu polimerler manyetik alan altında bırakılarak ısıtılmakta sonrasında, manyetik alanın ortamdaki kaldırılması ile soğuyarak tekrar eski haline geri gelmektedir. Bu özellik sayesinde, vücut içerisine yerleştirilerek, manyetik özelliği harekete geçirecek bir uyarıcı yardımıyla, kontrollü ilaç salım kinetiğini gerçekleştirmektedirler. Manyetik kontrollü

sistemler ilaç salım hızını isteğe bağlı ayarlanabilmesi ve dışarıdan kontrol edilebilmesine olanak sağlamaktadır [69].



Şekil 2.17: Manyetik alana duyarlı polimerlerin şematik gösterimi.

Elektriksel Alana Duyarlı Polimerler: Elektrik akımı uygulaması ile elektriksel kontrol altında şişen ve büzüşen polimerler ile gerçekleşen ilaç salım sistemleridir. Elektrik akımına bağlı olarak, polimerin gözenek boyutu kontrol altında tutulmaktadır. Böylece değişik boyuttaki moleküllerin zardan geçişinin tayini mümkün olmaktadır. Bu özellik ile polimerin elektrik alan yardımıyla şişmesi sonucunda kontrollü ilaç salımı gerçekleşmektedir [70].

2.5. BİYOPOLİMERLERDE ŞİŞME DAVRANIŞI

2.5.1.Çapraz Bağlı Biyopolimer Yapının Şişme Teorisi

Şişme, polimerik bir yapının moleküllerinin temas halinde bulunduğu sıvı moleküllerine karşı eğiliminden kaynaklanan bir difüzyon olayıdır. Bir sıvı içerisinde bulunan polimer örgüsü sıvıda çözünmek isteyecektir. Bununla birlikte polimer zincirleri genişleyerek daha gevşek bir yapıya geçiş yapar. Bu duruma istinaden her zincir, çözücü molekülleri ile temasını maksimum düzeye getirir ve böylece şişme olayı gerçekleşir.

Bir polimerin çözücüsü içerisindeki şişme derecesi polimerin kütlesi ya da polimerin hacmindeki değişim yardımıyla ölçülmektedir. Su içerisindeki polimerin kütlece şişme oranı (2.1)'deki denklem yardımıyla hesaplanmaktadır [71].

$$\% \text{Şişme} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (2.1)$$

W_s : şişen polimerin ağırlığı

W_d : başlangıç anındaki kuru polimerin ağırlığı

2.5.2. Çapraz Bağlı Biyopolimer Yapının Şişme Kinetiği

2.5.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Polimer ağ örgüsünün şişme kinetiği; difüzyon kontrollü (Fick tipi) ve gevşeme kontrollü (Fick olmayan tip) şeklinde sınıflandırılabilir. Polimerin şişme kinetiğine bağlı olarak pek çok araştırmacı tarafından geliştirilen denklem (2.2) ve (2.3), aşağıda gösterilmiştir.

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad (2.2)$$

$$\ln(F) = \ln(k) + n \cdot \ln(t) \quad (2.3)$$

F : polimerin t anında içerdiği çözücü miktarının denge halinde içerdiği çözücü miktarına oranı

M_t : t anındaki polimerin içerdiği çözücü kütlesi

M_∞ : denge anındaki polimerin içerdiği çözücü kütlesi

n : çözücünün difüzyon türüne ait difüzyon katsayısı

k : polimerin geometrik ve yapısal özelliklerine istinaden değişen sabit

k sabit bir değer olup, n ise; ilaç salım mekanizmasını gösteren üstel bir değerdir. Difüzyon üsteli olan ' n ' değeri, şişmenin dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü kütlesinin %60'lık kısmının ($F < 0,60$) polimer içerisine girmesi için geçen zaman aralığında, $\ln(t)$ ile $\ln(F)$ arasında

Çizilen grafiğın eğiminden hesaplanabilmektedir. Bununla birlikte grafikte çizilen doğrunun kesim noktası ile k değeri elde edilmektedir [72].

Bu difüzyon üstel katsayısı; aynı zamanda ilaç salımın geometrisi ile de ilişkilidir. Difüzyon katsayısına istinaden difüzyon mekanizmaları aşığıdaki Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Polimerlerin difüzyon mekanizması için kullanılan difüzyon katsayısı değerleri [73].

Difüzyon katsayısı (n)			Difüzyon Mekanizması
Film	Silindir	Küre	
0,50	0,45	0,43	Fick Tipi Difüzyon
$0,50 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick tipi olmayan difüzyon
1,0	0,89	0,85	Süper durum II difüzyon

Fick tipi difüzyon; çözücünün difüzyonunun, polimerin gevşeme hızına oranla çok düşük olduğu difüzyon türüdür. Bu difüzyon tipinde; denge şişme değerine az bir sürede ulaşılmaktadır.

Fick tipi olmayan (anormal taşınım) difüzyon; şişme durumunda, polimerin gevşeme hızı ile difüzyonunun aynı anda etkinleştiği difüzyon türüdür.

Süper durum II difüzyonu; difüzyon hızının, polimerin gevşeme hızına oranla daha yüksek olduğu difüzyon türüdür. Bu durum, polimerin gevşemesi ile ilişkilidir ve zamanla doğru orantı göstermektedir.

Polimerik yapıların şişme kinetiğinin incelenmesinde, difüzyon katsayısı önemli bir parametredir ve denklem (2.4) yardımı ile hesaplanabilmektedir. Denklem (2.3)’deki k ve n değerleri $\ln(t)$ ile $\ln(F)$ arasında çizilen grafiğın eğiminden ve kesiminden hesaplanan değerlerdir [73].

$$D = \pi r^2 \left(\frac{k}{4} \right)^{1/n} \quad (2.4)$$

D: Difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$),

π : şişen polimerin yarıçapı (cm)

2.6. BİYOPOLİMERLERDE SALIM KİNETİĞİ

İlaç salımı, ilacın emilim, dağılım, metabolizma ve atılıma tabi tutulan uygun ürün formuna dönüştürülmesi ve farmolojik aktivitenin gösterilmesi için mevcut hale getirilmesi işlemidir. İlaç salımının kantitatif analizi için, bazı dozaj formunun özelliklerinin bir fonksiyonu olarak uygun kinetik denklemler geliştirilmiştir.

İlaç salım mekanizmasının öngörülmesi ve sistemin geliştirilmesi için önemli olan bazı kinetik modeller aşağıdaki gibidir [74].

- o Sıfırıncı dereceden kinetik
- o Birinci dereceden kinetik
- o Korsmeyer-Peppas Kinetik modeli
- o Higuchi Kinetik modeli
- o Hixson-Crowell Kinetik modeli
- o Peppas-Sahlin Kinetik modeli
- o Baker-Lonsdale Modeli

2.6.1. Sıfırıncı Dereceden Salım Kinetiği

Sıfırıncı dereceden kinetik, ilacın salınma hızının konsantrasyonundan bağımsız olduğunu açıklamaktadır. Sıfırıncı dereceden ilaç salım kinetiği için geliştirilen denklem (2.5) aşağıdaki gibidir.

$$W_0 - W_t = K \cdot t \quad (2.5)$$

W_0 : Salım ortamındaki ilacın başlangıç anındaki miktarı

W_t : Salım ortamındaki ilacın t zamanındaki miktarı

K : Sıfırcı dereceden salım sabiti

t : Zaman

2.6.2. Birinci Dereceden Salım Kinetiği

Birinci dereceden hız salım kinetiğinde; ilaç salım hızının konsantrasyonla lineer olarak değiştiği bilinmektedir. Bu model, teorik olarak zor bir mekanizma olmasına rağmen, bazı ilaçların absorpsiyonu ve eliminasyonunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Birinci dereceden kinetiğe bağlı olarak ilaç salım denklemi (2.6) aşağıda gösterilmektedir.

$$\log C = \log C_0 - K \cdot t / 2,303 \quad (2.6)$$

C_0 : İlacın başlangıç konsantrasyonu

K : Birinci dereceden salım sabiti

t : Zaman

2.6.3. Korsemeyer-Peppas Kinetik Modeli

Korsemeyer ve arkadaşları (1983), polimerik bir sistemden ilaç salımını basit bir ilişki ile anlatmışlardır. Korsemeyer-Peppas modeline istinaden geliştirilen formül (2.7) aşağıdaki gibidir [75].

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = K_m \cdot t^n \quad (2.7)$$

M_t/M_∞ : t zamanındaki ilaç salım oranı

K_m : Kinetik sabiti

n: Difüzyon katsayısı

t: Zaman

Bu modeldeki n değeri, Tablo 2.2' de açıklandığı gibi ilaç salım mekanizmasını karakterize etmektedir. Film tabletlerde $0,50 < n$ Fick difüzyon mekanizmasına karşılık gelmektedir. $0.50 < n < 1$ aralığında, Fick olmayan difüzyon tipi ve $n = 1$ olduğunda Süper durum-II difüzyon tipi olduğu görülmektedir [73].

2.6.4. Higuchi Salım Kinetiği Modeli

Bir matris sisteminden ilaç salımını tanımlamayı amaçlayan bir matematiksel modelin ilk örneği Higuchi tarafından önerilmiştir (1961). Başlangıçta düzlemsel sistemler için geliştirilen bu model daha sonra farklı geometriler ve gözenekli sistemler için genişletilmiştir. Higuchi salım kinetiğine ait önerilen denklem (2.8)'de gösterildiği gibidir.

$$\frac{M_t}{M_0} = k \cdot t^{\frac{1}{2}} \quad (2.8)$$

M_t/M_0 : t zamanındaki ilaç salım oranı

k: Kinetik denklem sabiti

t: zaman

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

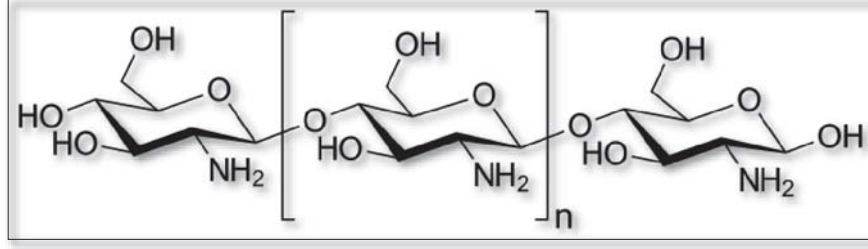
Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere deneysel çalışmalarda biyobozunur polimer elde etmek için, monomer, çözücü, polimerizasyon başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve yapıyı geliştirmek amacıyla kil kullanılmıştır.

Tablo 3.1: Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildikleri firmalar.

Kimyasal Adı	Firma Adı
Kitosan (KTS)	SIGMA-ALDRICH® 448877-50G
Asetik asit	MERCK K35787656 608
Potasyum peroksi disülfat (KPS)	MERCK K40707991 037
N, N' metilen bisakrilamid (MBA)	SIGMA M-7256
Akrilik asit (AA)	Prochema
Bentonit	Tokat – Reşadiye kili
Pantoprazol	İlaç aktif maddesi
Ranitidine HCl	İlaç aktif maddesi

3.1.1. Kitosan

Kitinden alkali ortamda deasetilasyon yöntemi ile elde edilen, doğada selülozdan sonra en çok kullanılan, yüksek molekül ağırlıklı düz zincirli bir polisakkarittir. Kitosanın kimyasal formülü şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Kitosanın kimyasal yapısı.

Kitosan genellikle %1 lik asetik asit ortamında çözünmektedir. Dallanmış düz zincirli yapısı ve yüksek molekül ağırlıklı olması, asidik ortamlarda viskozite arttırıcı özellik kazandırmaktadır. Molekül ağırlığı ortalama 1526,46 g/mol' dür.

3.1.2. Potasyum Peroksidisülfat

$K_2S_2O_8$ molekül formülüne sahip, potasyum persülfat veya KPS olarak da bilinen, katı halde, beyaz renkli inorganik bir bileşiktir. Polimerizasyonu başlatmak için kullanılan güçlü bir oksidan olup mol kütlesi 270,32 g/mol' dür. Sudaki çözünürlüğü 20°C'de 44,9 g/L'dir.

3.1.3. N, N'- Metilen-bis-Akrilamid

Moleküler formülü $C_7H_{10}N_2O_2$ olan ve polimerizasyon reaksiyonlarında kullanılan, jelin sağlamlığını korumada yardımcı, doğrusal zincir yerine bir ağ oluşturma yeteneğine sahip, çapraz bağlayıcı bir maddedir. Mol kütlesi 154,17 g/mol olup sudaki çözünürlüğü 20°C'de 20 g/L 'dir.

3.1.4. Akrilik Asit

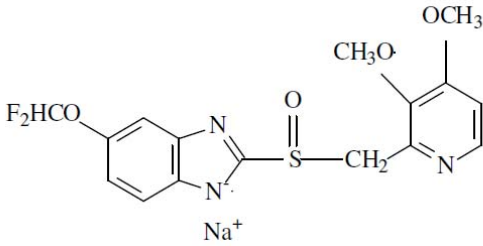
Kimyasal formülü $C_3H_4O_2$ olan organik ve kuvvetli bir asittir. Mol kütlesi 72,06 g/mol olup, oda sıcaklığında ve basıncında sıvı halde bulunan renksiz ve keskin bir kokuya sahiptir. Propenoik asit olarak da bilinen akrilik asidin sudaki çözünürlüğü 25° C' de 1,00 g/L ve yoğunluğu 20° C'de 1,05 g/cm³'tür

3.1.5. Pantoprazol İlaç Etken Maddesi

Pantoprazol sübstitüye benzimidazol bir yapıya sahiptir. Asit ile ilişkili semptomlarda etkili proton pompa inhibitörü görevi görmektedir.

Oda sıcaklığında beyaz renkli toz halde bulunur ve ilaçlarda pantoprazol Na halinde kullanılmaktadır. Pantoprazolün kimyasal formülü ve özellikleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2: Pantoprazol ilaç aktif maddesinin kimyasal özellikleri.

Pantoprazol	
	
Kimyasal Adı	6-(diflorometoksi)-2-[(3,4-dimetoksipiridin-2-yl) metansulfinill]-1H-1,3-benzodiazol
Molekül Formülü	C ₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S
Molekül Ağırlığı	383,371 g/mol
Suda Çözünürlüğü	0,495 mg / ml
Erime Sıcaklığı	Isı ile kademeli olarak bozunduğundan belirli bir E.N yoktur.
Dalga Boyu	289 nm

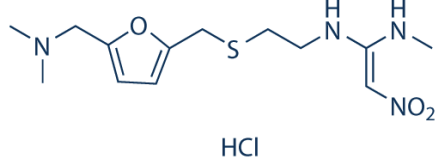
Midede bulunan pariyetal hücrelerin proton pompalarına yaptığı spesifik etki ile midede oluşan hidroklorik asit üretimini inhibe ederek mide bağırsak problemlerinin tedavisine yardımcı olur. Ayrıca, mide tarafından fazla asit üretimi durumlarında ve helicobacter pylori olarak bilinen, mide asiti içerisinde üreyen bakterilerin sebep olduğu peptik ülserin etkilerini azaltmak amacıyla mikroorganizmaların enfeksiyonlarında etkili olmaktadır [76].

3.1.6. Ranitidine – HCl İlaç Etken Maddesi

Ranitidine hidroklorür gastrik sekresyona (H_2 reseptörlerine) aracılık eden histamin reseptörlerinin imidazol olmayan bir bloke edicisidir. Ayrıca, midenin ürettiği asit miktarını azaltarak çalışan bir yapıya sahiptir.

Oda sıcaklığında katı halde bulunan ten renginde bir görünümü vardır. Ranitidine HCl 'in kimyasal formülü ve özellikleri Tablo 3.3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3: Ranitidine – HCl ilaç aktif maddesinin kimyasal özellikleri.

Ranitidine – HCl	
	
Kimyasal Adı	N'-[2-[[5-[(dimetilamino)metil]furan-2-yl]metil sülfonil]etil]-1-N-metil-2-nitroeten-1,1-diamin; hidroklorid
Molekül Formülü	$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$
Molekül Ağırlığı	314,404 g/mol
Suda Çözünürlüğü	20 mg / 100 ml
Erime Sıcaklığı	69-70 °C
Dalga Boyu	314 nm

Mide ve bağırsak ülserini tedavi etmede ve önlemede kullanılmaktadır. Aynı zamanda, midenin Zollinger- Ellison sendromu gibi çok fazla asit üreten koşulları tedavi etmesinde kullanılır.

3.2. DENEYLERDE KULLANILAN CİHAZLAR

3.2.1. Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı

Adsorbent varlığında uygun başlatıcı ve çapraz bağlayıcı ile polimerin istenilen sıcaklıkta sentezlenmesi aşaması için ve deneysel çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanması sırasında, WiseStir MSH-20A marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.

3.2.2. pH-metre

Sentezlenen polimerin kontrollü ilaç salımlarını gerçekleştirmek için hazırlanan tampon çözeltilerin pH değerlerini belirlemek amacıyla CHEbios S.R.I 620 Lab. marka pH-metre kullanılmıştır.



Şekil 3.2: pH Metre (CHEbios S.R.I 620 Lab.).

3.2.3. Saf Su Cihazı

Deneysel çalışmaların tamamında, çözeltilerin hazırlanmasında ve saflaştırma işlemlerinde Nüve NS103 marka saf su cihazından yararlanılmıştır.

3.2.4. Hassas Terazi

Deney aşamalarında kimyasal maddelerin tartımı için Radwad 220/C/2 marka, 0,1 mg hassasiyete sahip analitik terazi kullanılmıştır.

3.2.5. Etüv

Kontrollü ilaç yükleme-salım sisteminde kullanılmak üzere sentezlenen polimerin, kurutma işlemleri için Nüve EV018 marka vakumlu etüv kullanılmıştır.

3.2.6. UV/Vis-Spektrofotometre

Hazırlanan polimerin, kontrollü ilaç yükleme ve salım işlemi sırasında çözelti fazındaki ilaç aktif maddesinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla absorbands değerlerini ölçmek ve gerekli kıyaslamaları yapabilmek için T80+ UV/VIS PG Instruments Ltd. marka UV/Vis-spektrofotometre kullanılmıştır.



Şekil 3.3: UV/Vis-spektrofotometre (T80+ UV/VIS PG Instruments).

3.2.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Polimerizasyon sırasında yapıya katılan bentonitin yalın ve sentez sonrasındaki morfolojik özelliklerinin karşılaştırılarak incelenmesi için ZEISS EVO LS10 marka Taramalı elektron mikroskobu (Scanning electron microscope) kullanılmıştır.



Şekil 3.4: Taramalı elektron mikroskobu (ZEISS EVO LS10).

3.2.8. FT-IR (Fourier transform infrared) Spektroskopisi

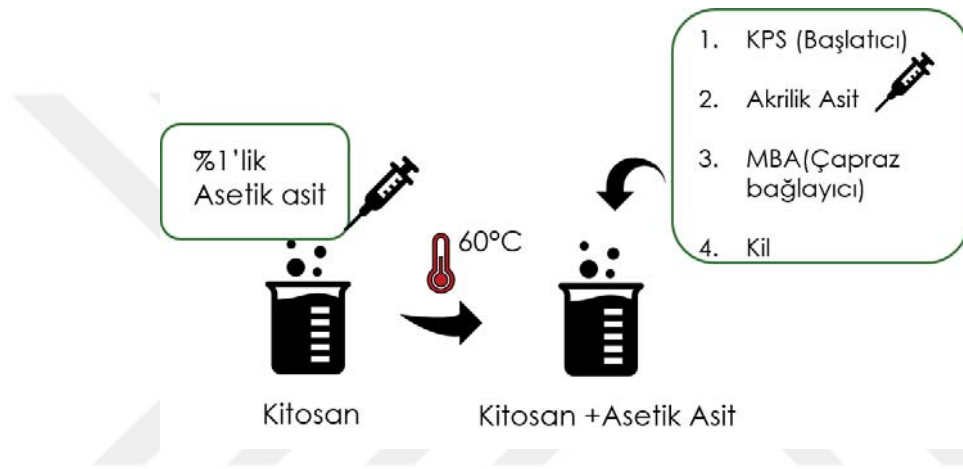
Aşı polimerizasyonu ile sentezlenen yapının aydınlatılmasında Thermo Nicolet IS-10 marka FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) kullanılmıştır.

3.3. DENEYLERİN YAPILIŞI

Bu tez çalışması kapsamında biyopolimerler kullanılarak sıcaklık ve pH'a duyarlı materyaller hazırlanmış ve kontrollü ilaç yükleme ve salım sistemlerinde incelemeleri yapılmıştır. İlaç aktif maddelerinin yükleme ve salım çalışmalarında kullanılmıştır.

3.3.1. Biyopolimerik Malzemelerin Hazırlanması

Şekil 3.5'de malzemelerin hazırlanışı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.5: DeneySEL çalışmaların şematik gösterimi.

3.3.1.1 Kitosan -poliakrilik asitin (KTS-PAA) Hazırlanması

0,25 g kitosan, 15 ml %1 lik asetik asit çözeltisi ile iki boyunlu bir balon içerisinde, ağzı kapalı bir şekilde, manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözülmüştür. Çözünme işlemi su banyosunda, sıcaklık 60°C'e sabitlenerek gerçekleştirilmiştir. Birbiri içerisinde çözülmüş malzemenin üzerine, radikal oluşturmak üzere, polimerizasyon başlatıcısı olan, 0,05 g potasyum peroksidisülfat (KPS) eklenmiştir. 15 dakika sonra monomer olarak 1,18 g akrilik asit (AA) ilave edilmiş, 1 saat karıştırılmıştır. Elde edilen çözelti teflon petri kabına dökülerek etüvde 50° C'de sabit tartıma gelinceye kadar kurutulmuştur.

3.3.1.2. Kitosan-g-poliakrilik asit (KTS-g-PAA) Hazırlanması

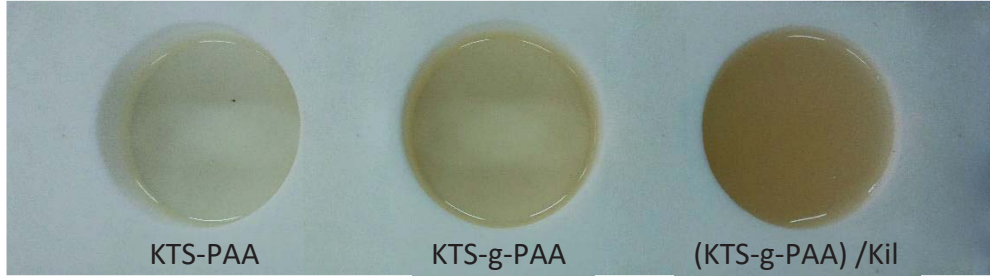
Kitosan-g-poliakrilik asit örneklerini hazırlamak için aynı yöntemle hazırlanan KTS-PAA örneğin üzerine kurutma işleminden önce farklı oranlarda çapraz bağlayıcı, N, N'- Metilen-bis-Akrilamid eklenmiştir. Daha sonra örnek teflon petri kabına aktararak etüvde 50° C'de sabit tartıma kadar kurutulmuştur.

3.3.1.3. *Kilin (Bentonit) Polimerizasyon Öncesi Hazırlama İşlemleri*

Tokat – Reşadiye yöresinden temin edilen doğal kil, öncelikle 120 mesh elekten geçirilerek parçacık boyutu küçültülmüştür. 10 g kil alınarak üzerine hacimce %2 lik 200 ml HNO₃ çözeltisi ilave edilmiş ve 1 saat karıştırılmıştır. Elde edilen karışım birçok kez saf su ile yıkanarak, her yıkama işlemi sonrasında 6000 rpm’de santrifüj işlemi uygulanmıştır. Daha sonra kil 80°C’de etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Hazırlanan kil örnekleri deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere bir desikatörde saklanmıştır.

3.3.1.4. *Kitosan-g-poliakrilik asit / Kil (KTS-g-PAA / Kil)*

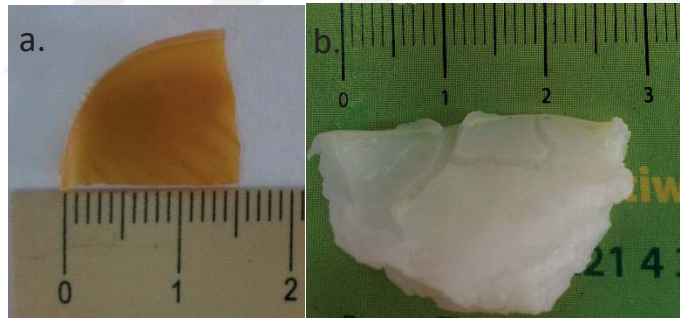
Sentezlenen (KTS-g-PAA) ilaç tutucu üzerinde kilin etkisini gözlemlemek amacıyla daha önceden 20 ml saf su içerisinde dağıtılmış 0,2 g Tokat – Reşadiye kili (120 mesh) çapraz bağlı kitosan-g-poliakrilik asit çözeltisine kurutma işleminden önce eklenmiştir. Karışım 1 saat karıştırıldıktan sonra teflon petri kaba dökülerek 50°C’e ayarlanmış etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Şekil 3.6’da KTS-PAA; çapraz bağlı KTS-g-PAA ve kil eklenmiş KTS-g-PAA-kil örneklerinin kurutulmuş durumları gösterilmiştir.



Şekil 3.6: Örneklerin kurutulmuş durumları.

3.3.3. Kitosan-g-poliakrilik asit/Kil (KTS-g-PAA/Kil) 'in Destile Sudaki Şişme Davranışları

Hazırlanan malzemelerden uygun miktarlarda alınarak 30 ml destile suda (pH 6,5) bekletilmiştir. Yarım saat aralıklarla örnekler süzgeç kağıdına aktarılarak üzerindeki fazla su miktarı hassas bir şekilde giderilerek tartımları alınmıştır. Böylece şişme dereceleri gözlenmiştir. Şekil 3.7'de şişme işleminden önce ve sonra KTS-g-PAA/Kil örneğinin durumu görülmektedir.



Şekil 3.7: Biyopolimerik malzemenin (a) kuru (b) şişmiş haldeki durumları.

Örneklerin şişme deneyleri ayrıca pH 2,0 ve pH 7,6 olan tampon çözelti içerisinde yapılmıştır. Bu amaçla NaOH; (0,39g) ve K₂HPO₄; (1,70g) ayrı ayrı bir miktar destile suda çözülerek birbirine karıştırılmıştır. Çözelti 100 ml'e tamamlanarak pH 7,6 olan tampon çözelti hazırlanmıştır. Örnekler 30 ml tampon çözelti içerisinde bekletilmiştir. Yarım saat aralıklarla tartımları alınarak şişme davranışları incelenmiştir.

3.3.4. N,N'-Metilen-bis-Akrilamid Miktarı Değişken Kabul Edilerek Üç Ayrı Biyopolimer Malzeme Hazırlanması

Kontrollü ilaç salım sisteminde kullanmak üzere hazırlanan biyopolimerik malzemenin üzerindeki çapraz bağlayıcı etkisini incelemek amacıyla farklı miktarlarda MBA kullanarak örnekler hazırlanmış ve Tablo 3.4'de gösterilmiştir. Bu örneklerin de destile su içerisindeki şişme davranışları karşılaştırılarak incelenmiştir. Ancak, çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça malzeme homojenliğini kaybettiğinden 0,075g MBA içeren malzeme çalışma devamında kullanılmamıştır.

Tablo 3.4: MBA miktarı değişken kabul edilerek yapılan deneylerdeki malzemelerin miktarları.

Kod	MBA
KTS –g- PAA/Kil -1	0,010
KTS –g- PAA/Kil -2	0,050
KTS –g- PAA/Kil -3	0,075

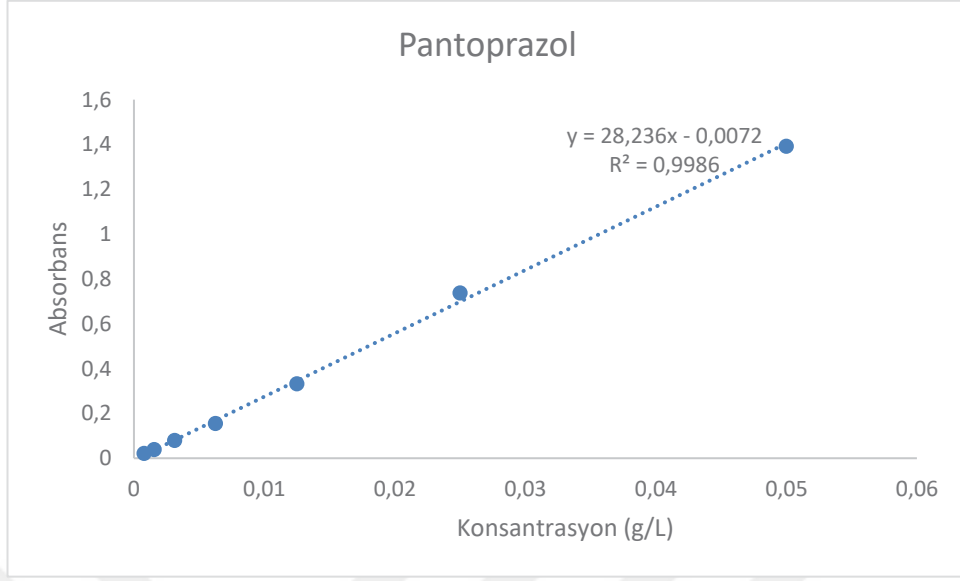
3.3.5. İlaç Aktif Maddelerinin Yükleme ve Salım Çalışmaları

Hazırlanan malzemelerin üzerinde Pantoprazol ve Ranitidine-HCl ilaç aktif maddelerinin yükleme ve salım çalışmaları yapılmıştır.

3.3.5.1. Pantoprazol İlaç Etken Maddesinin Standart Eğri Grafiği

Hazırlanan biyopolimerik malzemelerin, ilaç salım çalışmalarında kullanılan pantoprazol ilaç etken maddesinin 289 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometre kullanılarak absorbans değerleri ölçülmüştür. Öncelikle pantoprazol ilaç etken maddesinden 0,2 g.L⁻¹ stok çözelti hazırlanmıştır. Daha sonra hazırlanan stok çözelti 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125 mg. L⁻¹ derişimlerde seyreltilerek bu çözeltilerin absorbans değerleri ölçülmüştür. Elde edilen absorbans değerlerinden standart eğri grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.8).

Grafiğe ait standart eğri denklemi $y = 28,236x - 0,0072$ ve $R^2 = 0,9986$ olarak bulunmuştur.

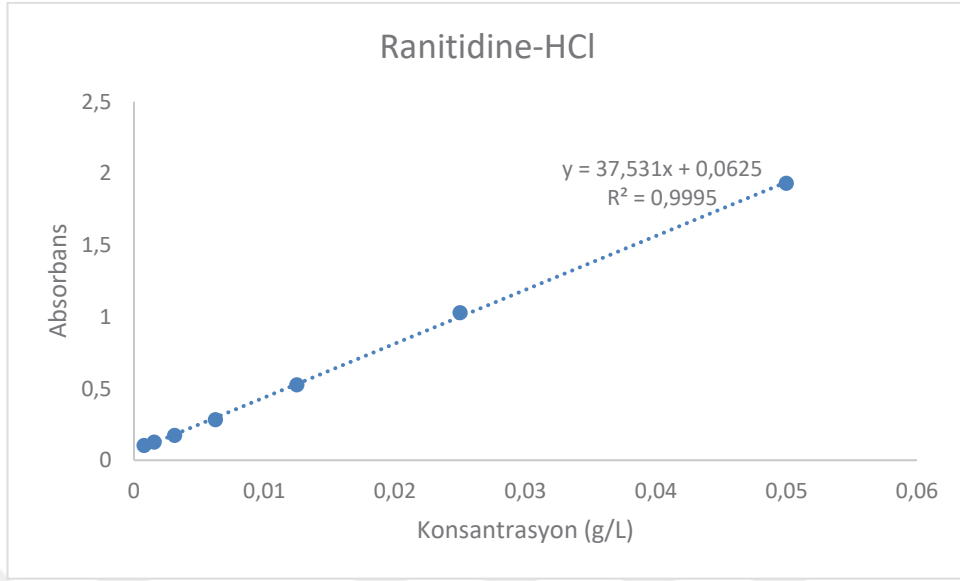


Şekil 3.8: Pantoprazol ilaç etken maddesinin standart eğri grafiği ve denklemi.

3.3.5.2. Ranitidine -HCl İlaç Etken Maddesinin Standart Eğri Grafiği

İlaç yükleme ve salım çalışmalarında kullanılmak üzere hazırlanan biyopolimerik malzemelerin, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin 314 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometre kullanılarak absorbans değerleri ölçülmüştür. Ranitidine- HCl ilaç etken maddesinden 0,2 g.L⁻¹ stok çözelti hazırlanmıştır. Daha sonra hazırlanan stok çözelti 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125 mg. L⁻¹ derişimlerde seyreltilerek bu çözeltilerin absorbans değerleri ölçülmüştür. Elde edilen absorbans değerlerinden standart eğri grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.9).

Grafiğe ait standart eğri denklemi $y=37,531x +0,0625$ ve $R^2= 0,9995$ olarak bulunmuştur.



Şekil 3.9: Ranitidine-HCl ilaç etken maddesinin standart eğri grafiği ve denklemi.

3.3.6. Hazırlanan (KTS-g-PAA/Kil) ‘in Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde İncelenmesi

3.3.6.1. İlaç Aktif Maddesi Pantoprazol Çözeltisinin Hazırlanması

Hazırlanan biyopolimerik malzemenin kontrollü ilaç yükleme ve salım sistemlerinde incelenmesi için, çözünürlük hesaplamalarına uygun miktarda Pantoprazol ilaç aktif maddesinden stok çözelti hazırlanmıştır. Bu amaçla $0,2 \text{ g L}^{-1}$ stok çözelti kullanılmıştır. Daha sonra UV-Vis spektrofotometre kullanılarak ilacın yükleme ve salım aşamalarının absorbans değerleri 289 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

3.3.6.2. Pantoprazol’ün Yükleme ve Salımı Üzerinde pH’ ın Etkisi

Çalışmanın bu kısmında ilaç aktif maddesinin 25°C ’de 2,0, 6,5, 7,6 pH değerlerindeki ortamlarda 20 mg ilaç tutucu malzeme üzerinde kontrollü yükleme ve salım davranışları incelenmiştir. Bu amaçla uygun miktarlarda tampon çözeltiler hazırlanmıştır. Kullanılan suyun pH’ı 6,5 olarak ölçülmüştür.

Tampon çözeltiler, literatürde belirtildiği şekilde hazırlanmıştır ve pHmetre kullanılarak ölçülen pH değerlerinin deneysel ve teorik olarak uygunluğu kontrol edilmiştir [77]. Bu çalışmada kullanılan tampon çözeltiler, Tablo 3.5’de miktarları belirtilen kimyasal maddeler kullanılarak hazırlanmıştır.

Tablo 3.5: Tampon çözelti bileşenleri.

pH	Çözelti Bileşenleri
2,0	Hidroklorik asit (HCl) – Potasyum klorür (KCl) 51 ml 0,2 M HCl + 250 ml 0,2 M KCl, destile su ile 1L'e tamamlanır.
7,6	Sodyum hidroksit (NaOH) – Potasyum dihidrojen fosfat (KH ₂ PO ₄) 391 ml 0,1 M NaOH + 500 ml 0,1 M KH ₂ PO ₄ , destile su ile 1L'e tamamlanır.

3.3.6.3. Pantoprazol'ün Yükleme ve Salımı Üzerinde Sıcaklığın Etkisi

Çalışmanın bu kısmında hazırlanan biyopolimerik malzemelerin ilaç etken maddesi Pantoprazol ile yükleme ve salım sistemleri farklı sıcaklıklarda incelenmiştir. Oda sıcaklığı (25°C) ve vücut sıcaklığı (37°C) olmak üzere iki farklı sıcaklık kullanılmıştır. Biyopolimerik malzeme, 25°C'de ilaç etken maddesi ile hazırlanan çözelti içerisine bekletilip belirli zaman aralıklarında absorban değerleri ölçülerek yükleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Yüklenen ilacın salımı aynı zaman aralıkları takip edilerek 37°C sıcaklıkta yapılmıştır.

3.3.6.4 İlaç Aktif Maddesi Ranitidine – HCl Çözeltisinin Hazırlanması

Kontrollü ilaç yükleme ve salım sisteminde incelenmek üzere ikinci ilaç olarak Ranitidine-HCl kullanılmıştır. İlaç aktif maddesinden 0,2 g/L olacak şekilde stok çözelti hazırlanmıştır. Daha sonra biyopolimerik malzeme üzerinde, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak uygun konsantrasyonda ilacın yükleme ve salım aşamalarının absorban değerleri ölçülmüştür.

3.3.6.5 Ranitidine – HCl 'in Yükleme ve Salımı Üzerinde pH' ın Etkisi

Hazırlanan biyopolimerik malzeme ile 25°C'de ve insan vücuduna istinaden 37°C'de 2,0; 6,5; 7,6 pH değerlerindeki ortamlarda 20 mg ilaç tutucu malzeme üzerinde kontrollü ilaç yükleme ve salım davranışları incelenmiştir. Bunun için önceden hazırlanan (pH: 2,0) asidik ve (pH: 7,6) bazik tampon çözeltiler kullanılmıştır. Ranitidine-HCl ilaç etken maddesinin hazırlanan biyopolimerik malzeme üzerine yükleme işlemi pH 6,5 olarak belirlenen destile su ile

hazırlanan ilaç çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. Salım için 25°C’de farklı pH ‘lardaki (2,0; 6,5; 7,6) ortamlarda bekletilerek absorbans değerleri ölçülmüştür.

3.3.6.6 Ranitidine – HCl ‘in Yükleme ve Salımı Üzerinde Sıcaklığın Etkisi

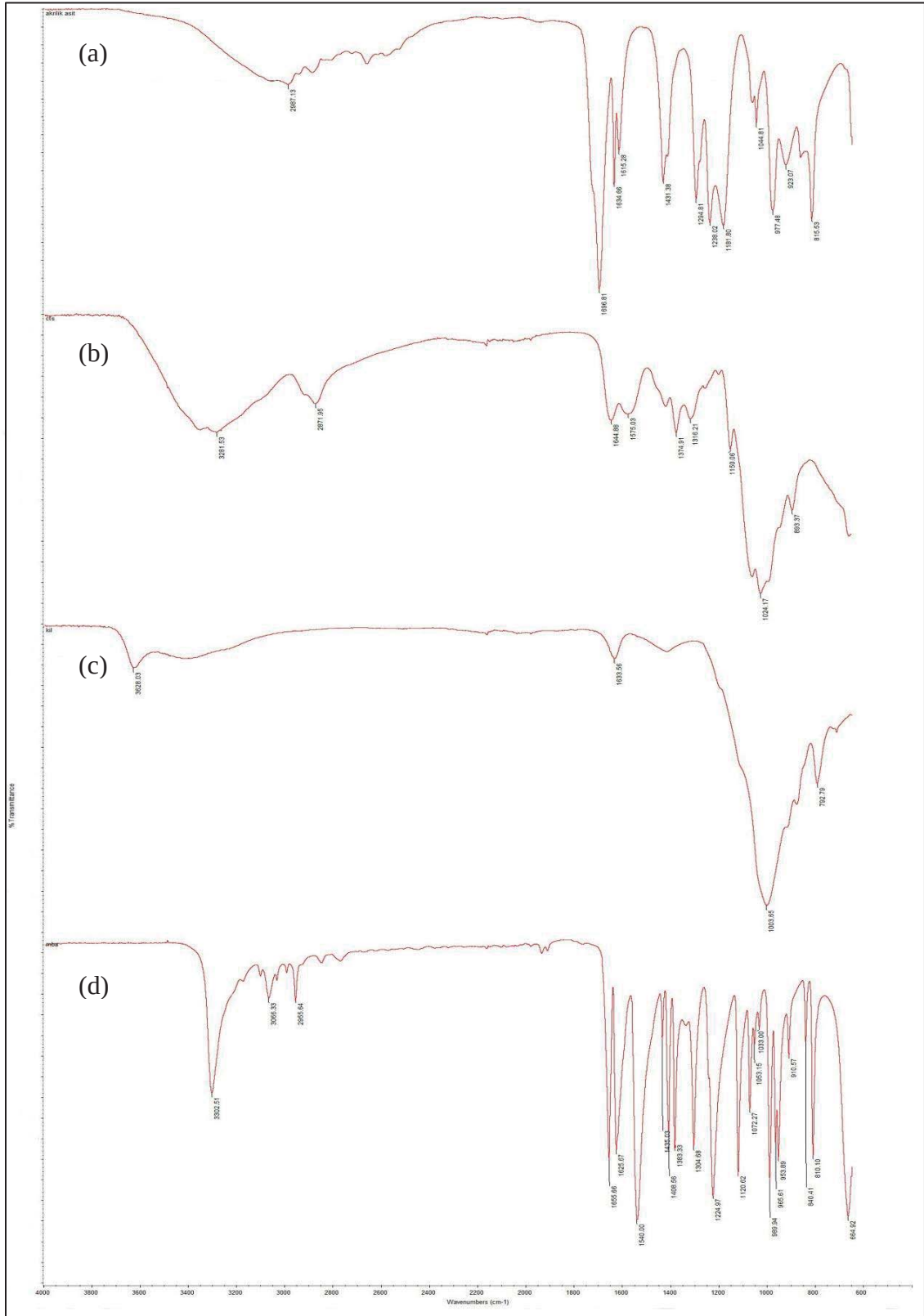
Hazırlanan biyopolimerik malzemelerin sıcaklık değişken kabul edilerek ilaç etken maddesi Ranitidine – HCl ile yükleme ve salım sistemleri incelenmiştir. Bunun için çalışmalar oda sıcaklığı (25°C) ve vücut sıcaklığında (37°C) gerçekleştirilmiştir. İlacın biyopolimerik malzemeye yüklenmesi önceden belirlenen zaman aralıklarında, 25°C sıcaklıkta yapılırken, salım aynı zaman aralıkları takip edilerek 37°C sıcaklıkta yapılmış ve malzemenin insan vücudundaki etkilerinin gözlenmesi amaçlanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada hazırlanan ilaç taşıyıcı malzemelerin yapısal ve morfolojik karakterizasyonu yapılmıştır.

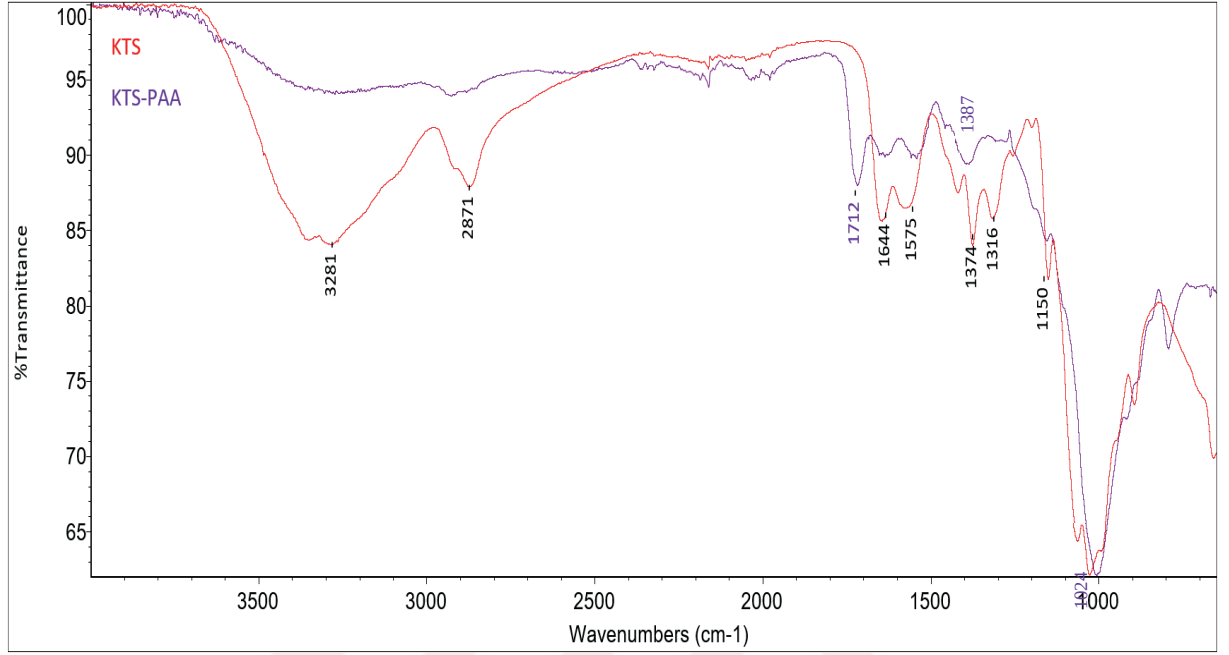
4.1. BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN FT-IR ANALİZİ

Bu tez çalışmasında; hazırlanan MBA₁ ve MBA₂ ilaç tutucu örneklerin karakterizasyonunun incelenebilmesi için FT-IR analizi yapılmıştır. Karşılaştırma yapabilmek için öncelikle saf halde bulunan; kitosan, akrilik asit, N,N'-Metilen-bis-akrilamid ve kilin (Tokat/Reşadiye kili) FT-IR spektrumları elde edilmiştir ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Aynı zamanda saf halde bulunan kitosan ve kilin; hazırlanan, KTS-PAA, KTS-g-PAA, KTS-g-PAA/Kil örnekleri ile karşılaştırmalı olarak FT-IR spektrumları incelenmiştir.



Şekil 4.1: (a) Akrilik asit, (b) kitosan, (c) kil, (d) MBA 'e ait FT-IR spektrumları.

KTS ve KTS-PAA'e ait FT-IR spektrumları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

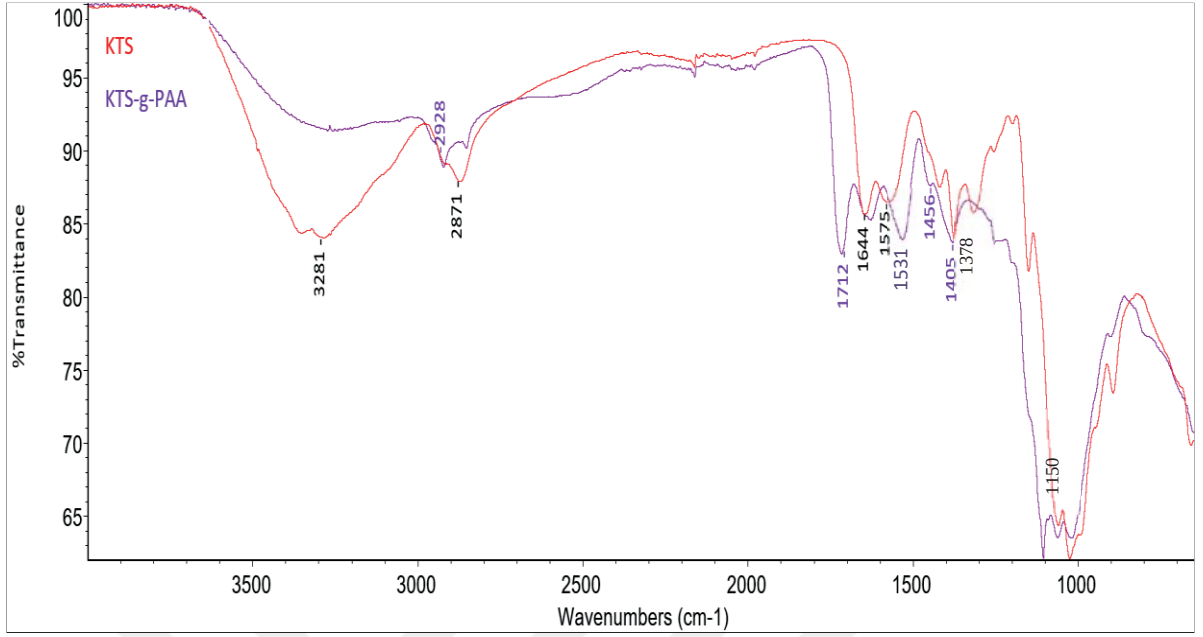


Şekil 4.2: KTS ve KTS-PAA'e ait FT-IR spektrumları.

Şekil 4.2'de kitosan ve KTS-PAA örneğinin spektrumları görülmektedir.

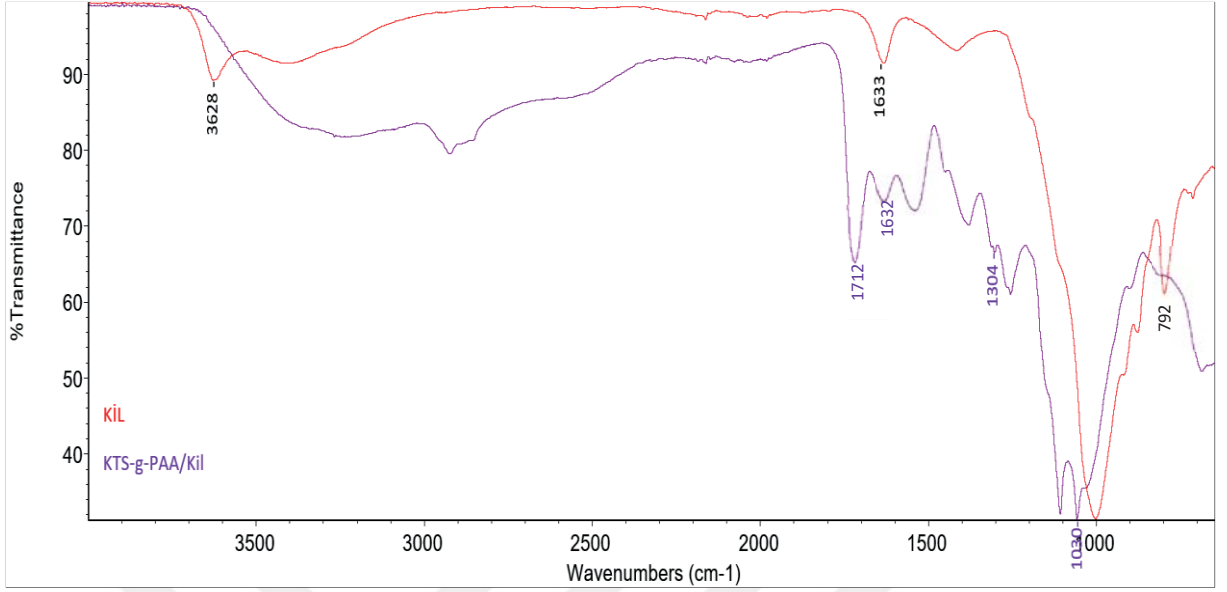
KTS-PAA ve kitosan FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında kitosanın belirgin piklerinin KTS-PAA' de olduğu gözlenmiştir. Örneğin 1644cm^{-1} 'de gözlenen N-H piki ile 1374cm^{-1} 'de gözlenen -NHCO piki KTS-PAA' de de aynı yerde görülmüştür.

1712cm^{-1} deki -COOH gerilme titreşiminden kaynaklanan pik, daha düşük bölgelere kayarak 1644cm^{-1} piki ile örtüşmüştür. FT-IR spektrumlarında önemli bir değişme ve yapıda bozulma görülmemiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.3: KTS ve KTS-g-PAA'a ait FT-IR spektrumları.

Şekil 4.3'de kitosan ve hazırlanan (KTS-g-PAA) ilaç tutucu örneğinin spektrumları görülmektedir. Benzer kıyaslama kitosan ve KTS-g-PAA arasında yapıldığında piklerde fazla bir değişme olmamakla birlikte 1150 cm^{-1} bölgesindeki, kitosanın C-OH piki genişleyerek bölgedeki diğer piklerle örtüşmüştür. KTS-g-PAA için, 2928 cm^{-1} ve 1456 cm^{-1} 'de -C-H bağına ait pikler bulunmaktadır. Kitosanın yapısında bulunan -NH_2 , ve -OH grupları akrilik asit ile graft polimerizasyonu gerçekleştiğinden sırası ile 1575 cm^{-1} 'deki pik 1531 cm^{-1} bölgesine kaymıştır; 1378 cm^{-1} 'deki pik ise kaybolmuştur.

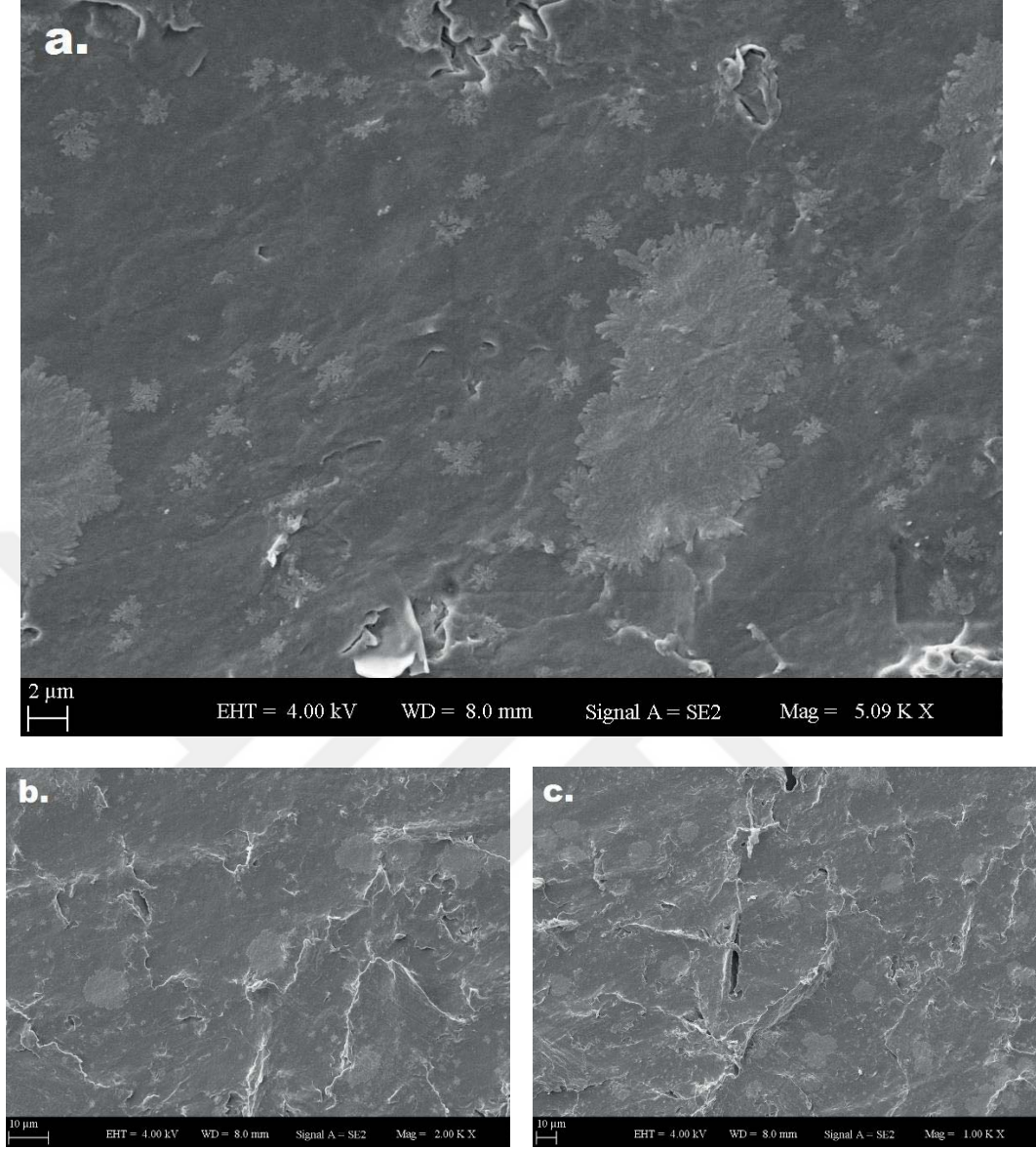


Şekil 4.4: KİL ve (KTS-g-PAA) /KİL'e ait FT-IR spektrum grafikleri.

Şekil 4.4'de KTS-g-PAA yapısına kil katılması ile oluşan yeni ilaç tutucu örneğin saf kil ile karşılaştırmasına ait spektrumlar görülmektedir. Malzemenin yapısına kil ilavesiyle elde edilen (KTS-g-PAA)/KİL örneğinin FT-IR spektrumu incelendiğinde kildeki H-O-H bükülme titreşimine bağlı olan absorpsiyon bantı 1633cm^{-1} civarında yer almaktadır ve bu pik 1644cm^{-1} 'de KTS-g-PAA'da görülen -NH piki ile 1712cm^{-1} 'deki -COOH gerilme piki örtüşmüştür. $1000\text{-}792\text{cm}^{-1}$ aralığında gözlenen pikler kilin tetrahedral ve oktahedral yapısındaki -OH bükülme titreşimleri ile Si-O piklerini göstermektedir. Kilin 1000 cm^{-1} bölgesindeki Si-OH piki ise biraz sola kaymıştır

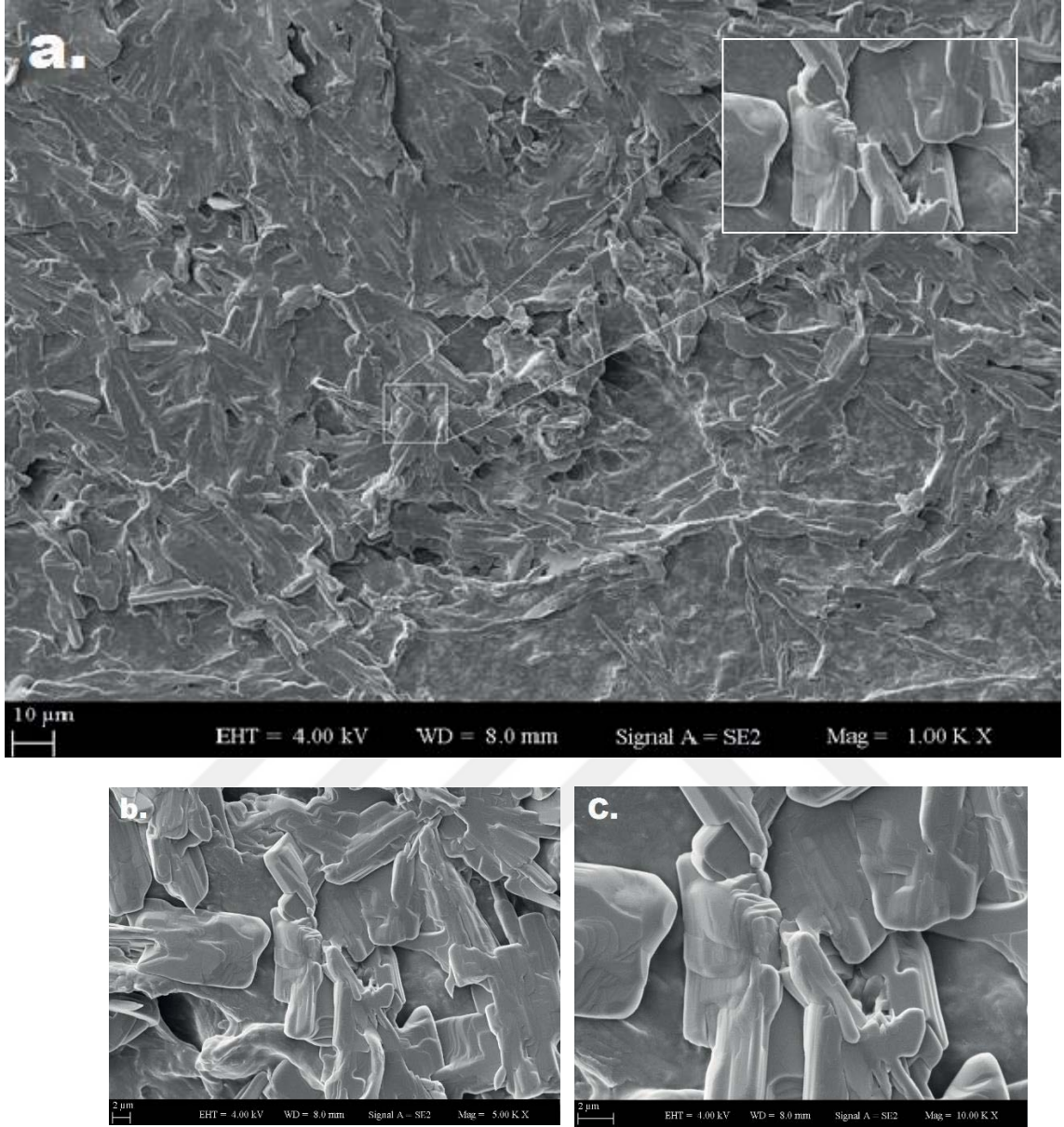
4.2. BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN MORFOLOJİK ANALİZİ

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere hazırlanan biyopolimerik malzemelerin morfolojik yapıları Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. Öncelikle malzeme polimerik yapıda olduğu için, diğer numunelerden farklı olarak, elektronların numune yüzeyini tararken görüntü oluşturmalarını zorlaştırma ihtimaline karşı 90 sn. süreyle Au-Pd kaplama yapılmıştır. Malzemenin yapısındaki değişikliğin karşılaştırmalı olarak gözlenebilmesi için Kitosan-poliakrilik asit (KTS-PAA), Kitosan-poliakrilik asit-N, N'- Metilen-bis-Akrilamid (KTS-g-PAA) ve Kitosan-poliakrilik asit-N, N'- Metilen-bis-Akrilamid/KİL (KTS-g-PAA/KİL) malzemelerinin ayrı ayrı yüzey ve kesitleri farklı büyütme ölçeklerinde incelenmiştir.



Şekil 4.5: KTS-PAA SEM görüntüleri (a) (b) (c).

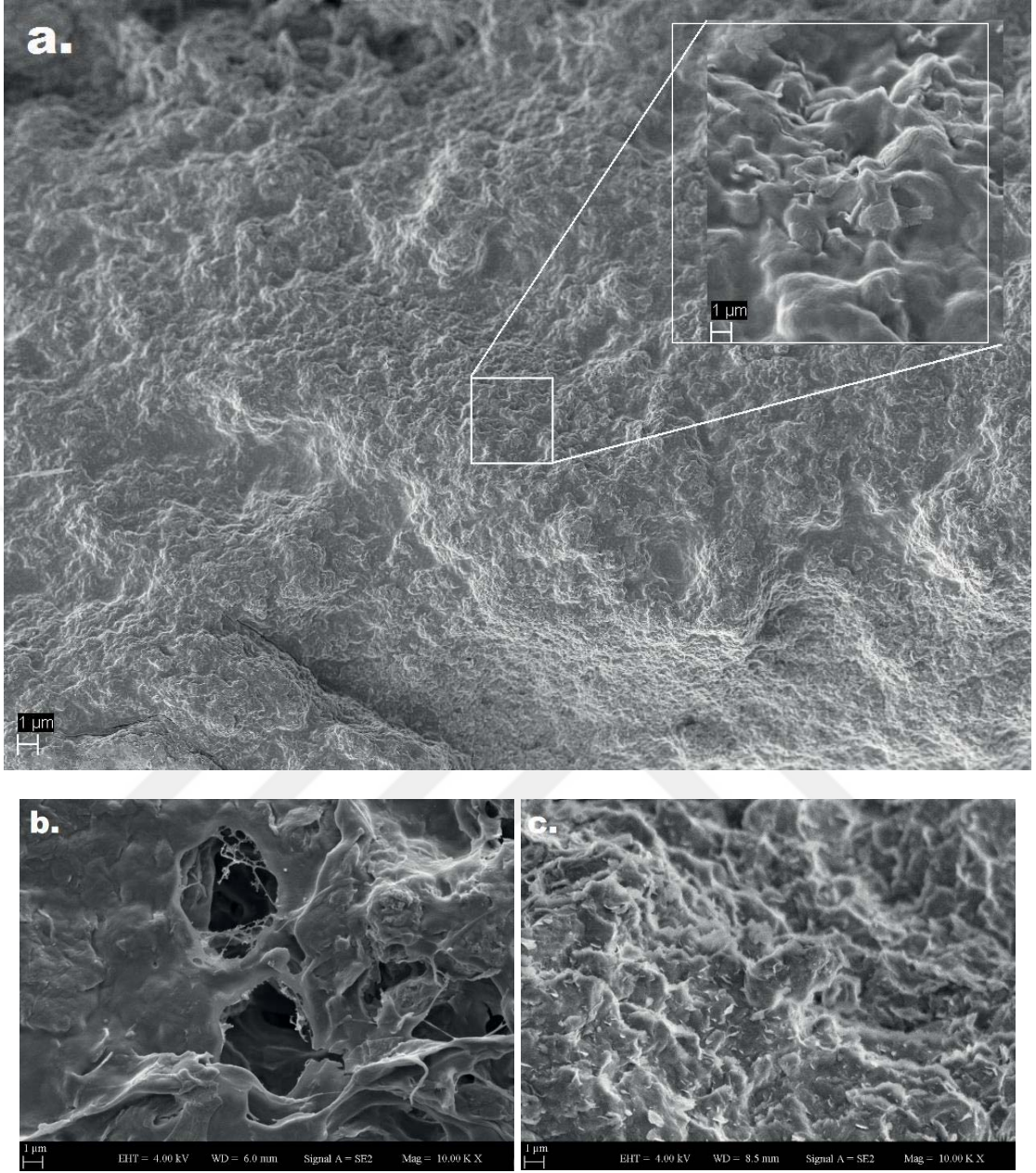
Şekil 4.5’ de KTS-PAA’ e ait farklı büyütmelerdeki yüzey görüntüleri görülmektedir. Hazırlanan örneğe ait SEM mikrograftları incelendiğinde yapının sürekli ve sıkı yapıda olduğu görülmüştür.



Şekil 4.6: KTS-g-PAA farklı büyütmelerde SEM görüntüsü.

Şekil 4.6 a b ve c’de farklı büyütmelerde malzemeye MBA çapraz bağlayıcı eklendikten sonra elde edilen KTS-g-PAA örneklerinin yapılarında sıkı ve sürekli halden daha gevşek bir yapıya dönüştüğü gözlenmiştir.

Şekil 4.6 (b)’de görüldüğü gibi KTS-g-PAA örneğinin 5000 büyütmedeki yapısı gözenekli bir şekilde ortaya çıkmıştır.



Şekil 4.7: (KTS-g-PAA) /Kil 'e ait SEM görüntüleri.

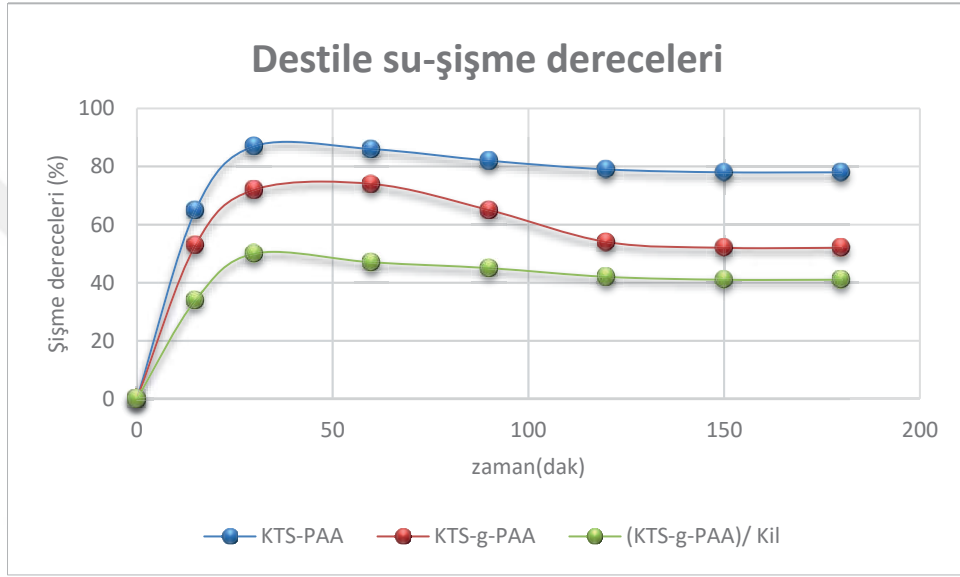
Şekil 4.7’de KTS-g-PAA/Kil e ait farklı büyütmelerde SEM görüntüleri bulunmaktadır. Malzemeye kil ilave edildikten sonra örneklerin morfolojik yapıları elektron mikroskobu mikrograftlarından da görüleceği gibi homojen ve düzgün bir yapıya dönüşmüştür.

4.3. BİYOPOLİMERİK MALZEMELERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmada hazırlanan bütün örneklerin [(KTS-PAA); (KTS-g-PAA) ve ((KTS-g-PAA) /Kil)] destile suda (pH 6,5) ve tampon çözelti (pH 2,0 ve pH 7,6) içerisinde şişmeleri incelenmiştir. Bu grup çalışmada çapraz bağlayıcı olarak 0,01g MBA kullanılmıştır. Şekil 4.8;

4.9 ve 4.10’da hazırlanan örneklerin sırasıyla destile su içinde, pH 2,0 tampon çözeltide ve pH 7,6 tampon çözeltide % şişme değerleri gösterilmiştir. İlaç tutucu malzemelerin % şişme değerleri aşağıda belirtilen denkleme (2.1) göre hesaplanmıştır.

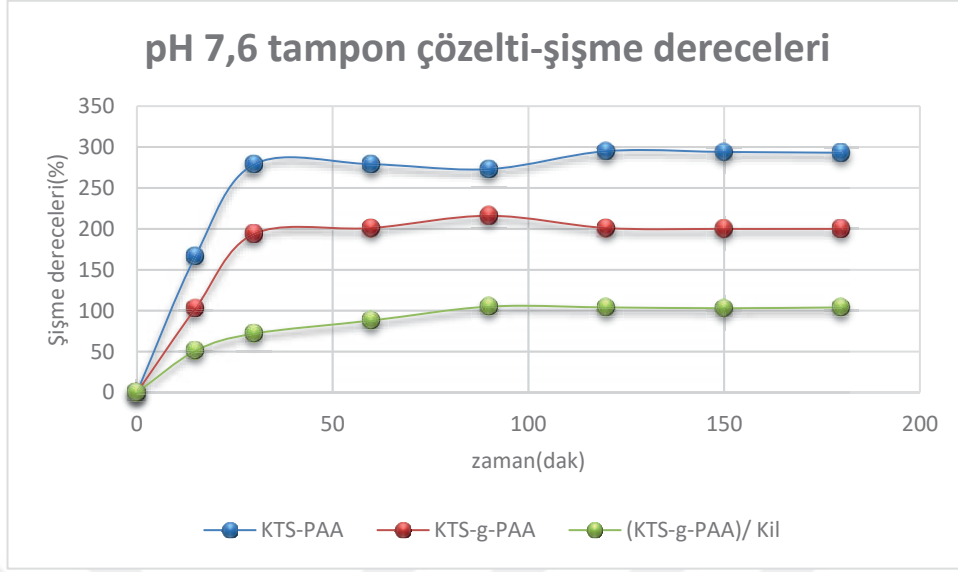
$$\%Şişme = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (2.1)$$



Şekil 4.8: KTS-PAA, KTS-g-PAA ve (KTS-g-PAA)/ Kil’in destile su içerisinde şişme davranışları.

Çapraz bağlayıcı katılmadan önceki (KTS-PAA) örneğinde şişme derecesi ilk yarım saatte %90’a yaklaşmış olup yaklaşık 3 saat dengede kalmıştır (Şekil 4.8). Daha sonra şişme derecesinde bir miktarda azalma gözlenmiştir.

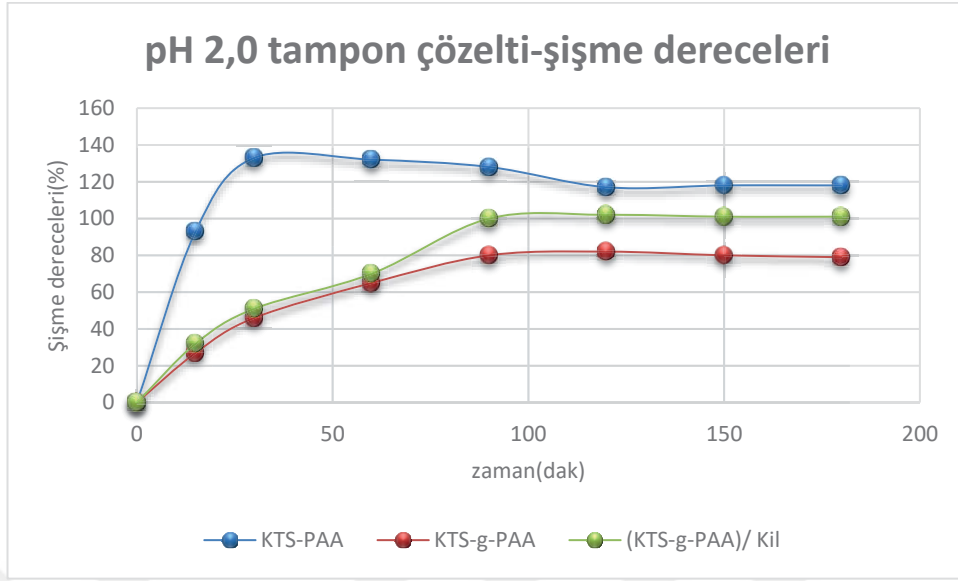
Çapraz bağlayıcı eklenmiş örneklerde ise daha düşük şişme değerleri (KTS-g-PAA için %75 ve (KTS-g-PAA)/Kil için %51) elde edilmiştir. Bu örnekler yarım saatte maksimum şişme değerine ulaştığı gözlenmiştir.



Şekil 4.9: KTS-PAA, KTS-g-PAA, (KTS-g-PAA)/ Kil'in pH 7,6 tampon çözeltide şişme davranışları.

Şekil 4.9'da; KTS-PAA, KTS-g-PAA ve (KTS-g-PAA)/Kil'e ait pH 7,6 olan tampon çözelti içerisinde örneklerin şişme özellikleri görülmektedir.

Çapraz bağlayıcı eklenmeden (KTS-PAA) ve eklendikten sonraki (KTS-g-PAA) şişme değerleri kıyaslandığında tüm pH'larda, MBA'in yapıya katılması ile şişme değerlerinde azalma gözlenmiştir. Şişme değerlerinde en fazla değişim bazik ortamda yani pH 7,6 tampon çözeltide görülmektedir (Şekil 4.9).



Şekil 4.10: KTS-PAA, KTS-g-PAA, (KTS-g-PAA)/Kil'in pH 2,0 tampon çözeltide şişme davranışları.

Şekil 4.10'da KTS-PAA, KTS-g-PAA ve (KTS-g-PAA)/Kil'e ait pH 2,0 olan tampon çözelti içerisinde örneklerin şişme davranışları görülmektedir.

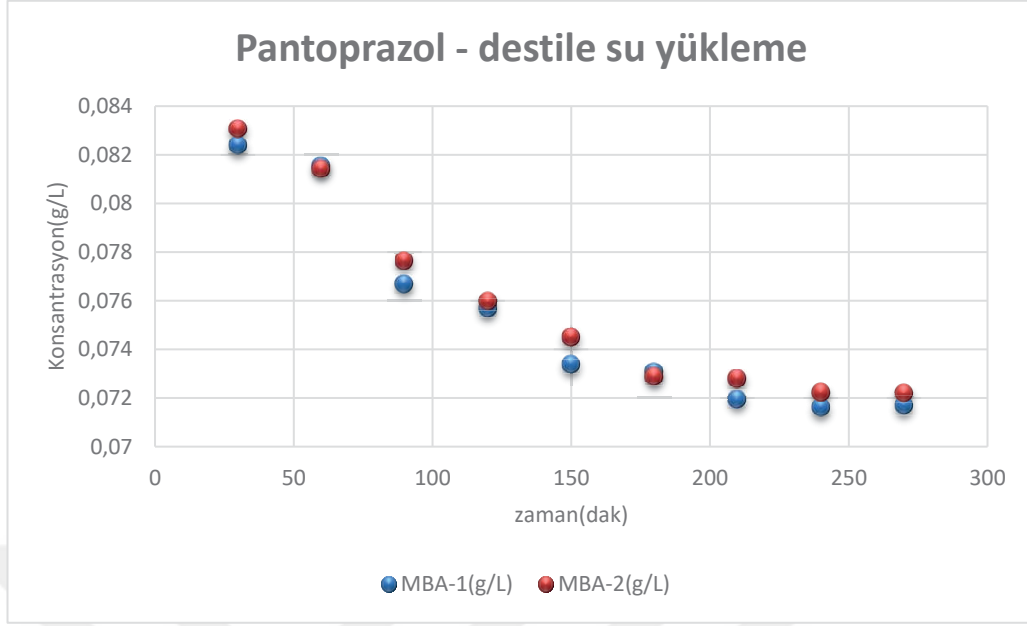
MBA miktarına göre şişme değerleri karşılaştırıldığında MBA miktarı 0,01 ve 0,05 olması durumunda şişme değerlerinde etkin bir değişiklik gözlenmemiştir.

4.4 İLAÇ AKTİF MADDE YÜKLEME ÇALIŞMALARI

Hazırlanan örnekler üzerinde iki farklı ilaç aktif maddenin yükleme profilleri incelenmiştir. Bütün ilaç aktif madde yükleme çalışmaları farklı miktarda çapraz bağlayıcı içeren (0,01g MBA ve 0,05g MBA) iki örnek ile sürdürülmüştür. Bu örnekler; 0,01g MBA içeren örnek: MBA₁; 0,05g MBA içeren örnek: MBA₂ olarak belirtilmiştir.

4.4.1. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin Yüklenmesi

25°C'de destile su içinde 20mg, MBA₁ ve MBA₂ çapraz bağlı (KTS-g-PAA)/Kil örneğine pantoprazol (0,2 g/L) yüklemesi yapılmıştır. İlaç yükleme miktarı bir değere ulaşana kadar ilaç yüklemeye devam edilmiştir. Şekil 4.11 'de her iki örnek için Pantoprazol ilaç aktif madde yüklemesinin zamanla değişimi görülmektedir.

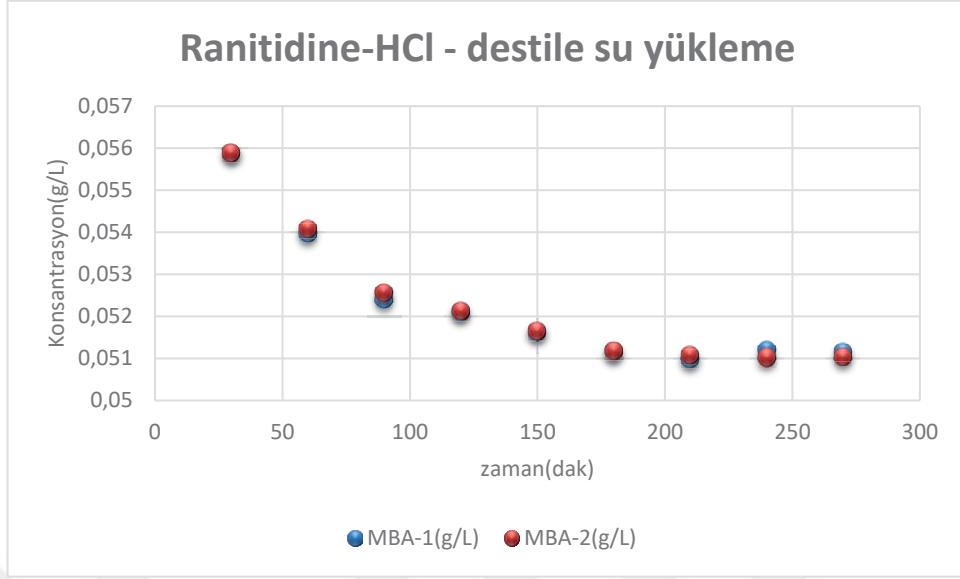


Şekil 4.11: (KTS-g-PAA) /Kil'e Pantoprazol ilaç etken maddesinin yüklemesi.

Şekil 4.11' de Pantoprazol ilaç aktif maddesinin destile su ortamında MBA₁ ve MBA₂ iki farklı çapraz bağlayıcı ile hazırlanmış KTS-g-PAA kil örneklerine ait yükleme grafiğinden de anlaşıldığı gibi her iki örnekte yükleme miktarlarında çok büyük farklar gözlenmemiştir.

4.4.2. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin Yüklenmesi

25°C'de, 20mg, MBA₁ ve MBA₂ çapraz bağlı (KTS-g-PAA)/Kil örneği içerisine, destile suda Ranitidine-HCl (0,2 g/L) yüklemesi yapılmıştır. İlacın yükleme aşamasında, yüklenen miktar sabit olana kadar devam edilmiştir. Şekil 4.12'de her iki örnek üzerinde Ranitidine-HCl ilaç aktif madde yüklemesinin zaman içindeki değişimi görülmektedir.



Şekil 4.12: (KTS-g-PAA) /Kil'e Ranitidine-HCl ilaç etken maddesinin yüklemesi.

Ranitidine-HCl ile yapılan çalışmada (Şekil 4.12) destile su içerisinde ilaç aktif maddesi yüklenme değerlerinde her iki örnek için büyük farklar görülmemiştir.

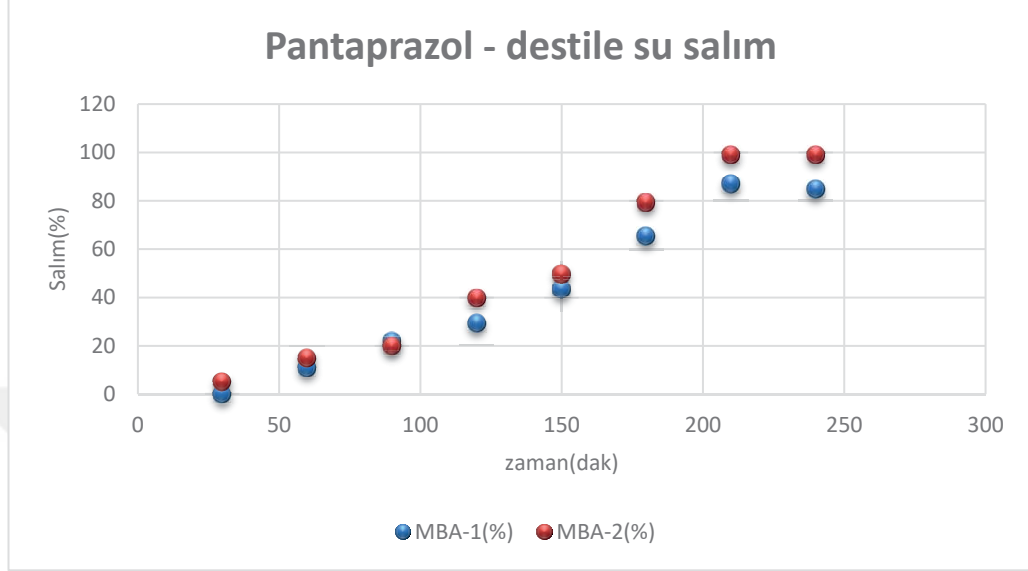
4.5. İLAÇ AKTİF MADDENİN SALIM ÇALIŞMALARI

Her iki ilaç aktif maddenin (Pantoprazol ve Ranitidine – HCl) yükleme çalışmaları tamamlandıktan sonra salımı destile suda ve tampon çözeltilerde 2 farklı sıcaklıkta incelenmiştir. Bütün ilaç aktif madde salım profilleri farklı miktarda çapraz bağlayıcı içeren (0,01g MBA ve 0,05g MBA) iki örnek üzerinden incelenmiştir.

İlaç aktif maddesinin salım çalışmalarının sonuçları incelendiğinde Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'de sırası ile destile suda; pH 2,0 tampon çözeltide ve pH 7,6 tampon çözeltide salım profilleri gösterilmiştir

4.5.1. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin 25°C’de Salım Çalışmaları

a. Destile su içerisinde Pantoprazol ilaç aktif maddesinin salımı

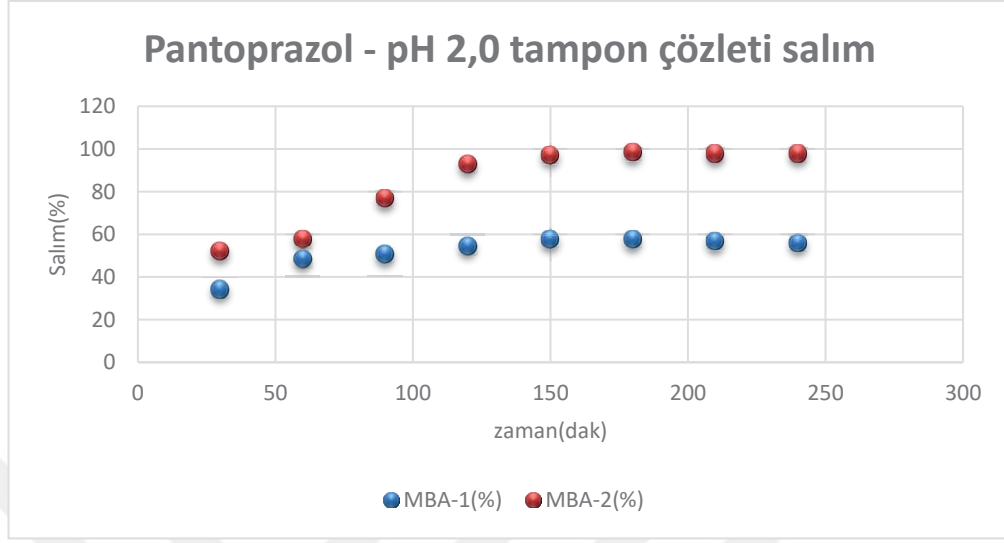


Şekil 4.13: 25°C’de, destile su içerisinde Pantoprazol ilaç etken maddesinin salım profili.

Pantoprazolün destile suda 25°C’deki salımı MBA₂ kullanılarak hazırlanan örnekte daha fazla olmuştur ve denge değerine yaklaşık 210 dak. ’da ulaşmıştır. MBA₁ kullanılarak hazırlanan örnekte salım daha az olup aynı sürede gerçekleşmiştir yaklaşık 210 dak. ’da dengeye ulaşmıştır.

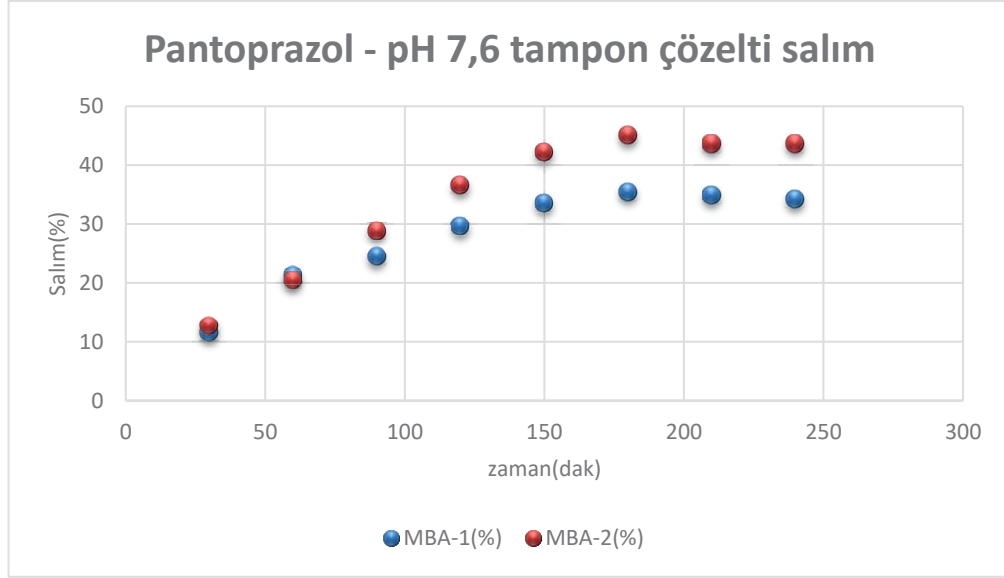
MBA₂ örneğinde ilaç yüklemesi biraz daha fazla olduğundan salımda da diğer örneğe kıyasla biraz daha yüksek değerler elde edilmiştir.

b. pH =2,0 olan tampon çözelti içerisindeki salım



Şekil 4.14: 25°C’de, pH 2,0 tampon çözelti içerisinde Pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.

c. pH =7,6 olan tampon çözelti içerisindeki salım



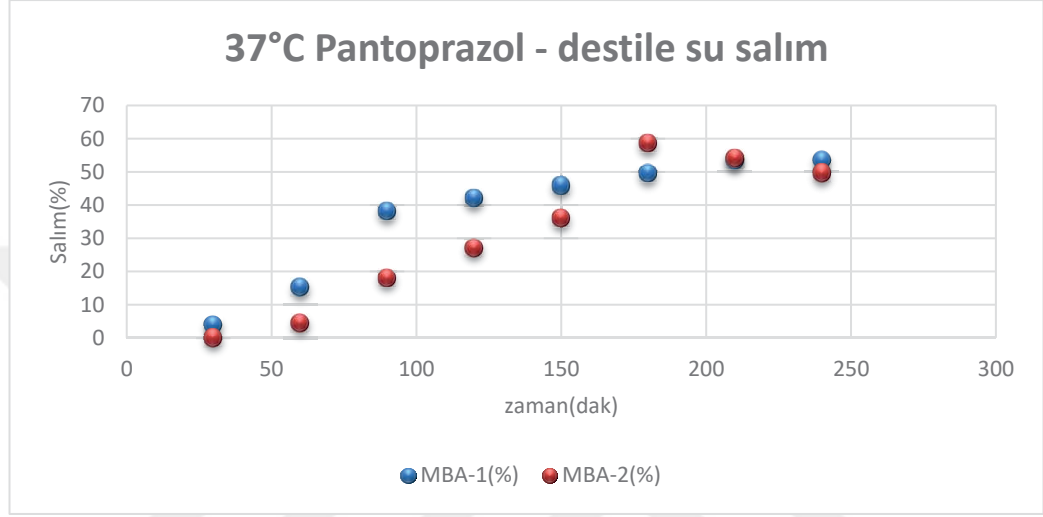
Şekil 4.15: 25°C’de, pH 7,6 tampon çözelti içerisinde pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.

Tampon çözeltilerde ilaç salım sonuçları karşılaştırıldığında pH 2,0 olan tampon çözeltide daha yüksek salım değerleri bulunmuştur (Şekil 4.14). pH 7,6 olan tampon çözelti içerisinde salım

daha düşük ve her iki tampon çözelti içerisinde (pH 2,0; pH 7,6) dengeye gelme süreleri 150 dak. olarak gözlemiştir.

4.5.2. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin 37°C’de Salım Çalışmaları

a. Destile su içerisinde Pantoprazol ilaç aktif maddesinin salımı

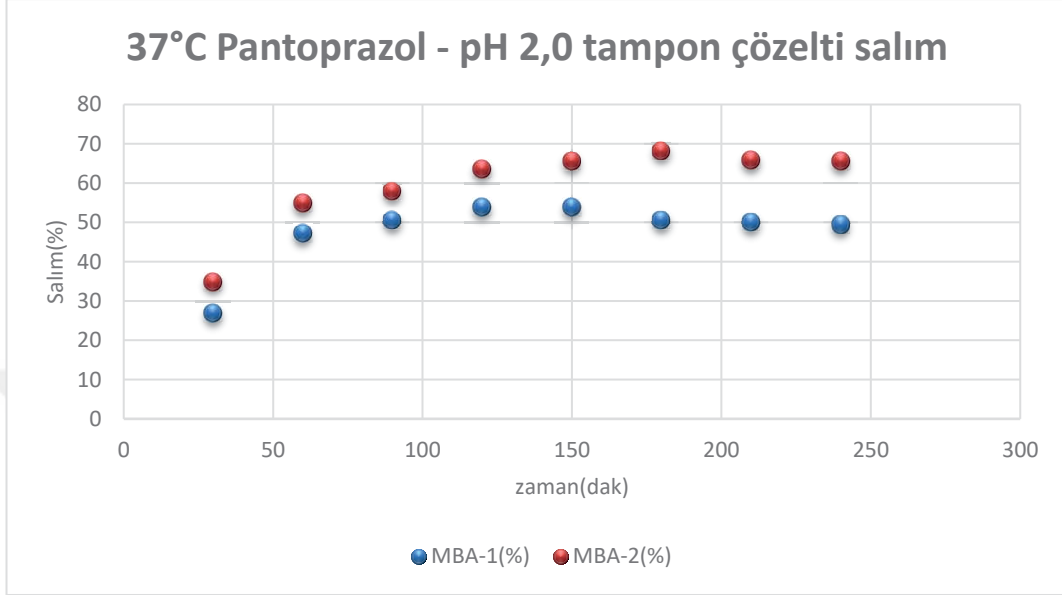


Şekil 4.16: 37°C’de, destile su içerisinde, Pantoprazol ilaç etken maddesinin salım profili.

37°C’deki salım sonuçları karşılaştırıldığında, 25°C’ye kıyasla daha düşük değerler elde edilmiştir. Bu da pantoprazol ilaç aktif maddesi salımının sıcaklığa duyarlı olduğunu göstermektedir. MBA₂ örneğinde salım miktarı, MBA₁ örneğine kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur.

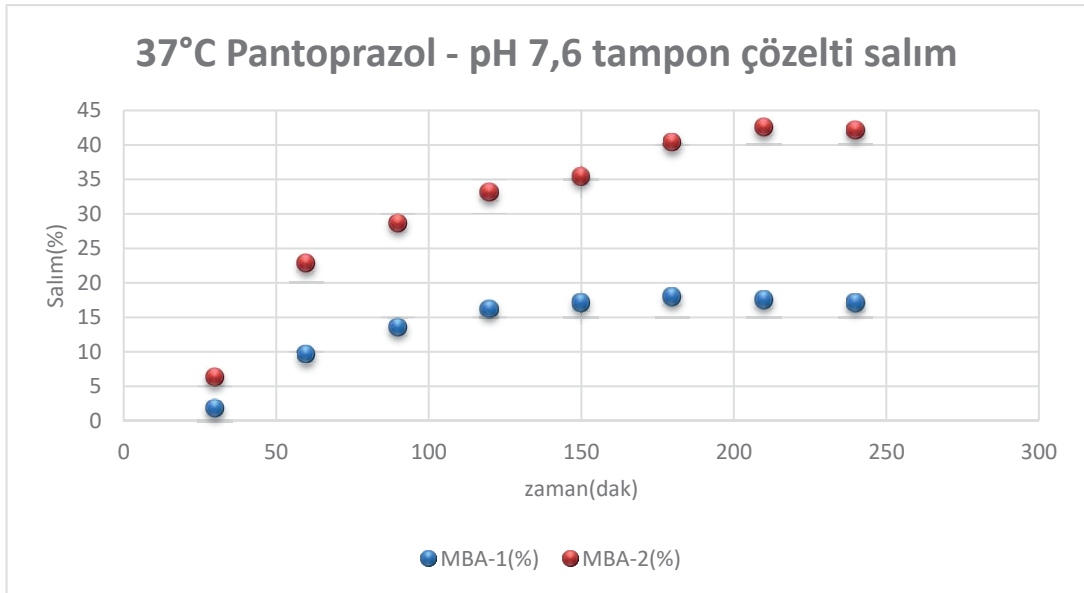
Şekil 4.16’da 37°C’de destile suda yapılan salım 180 dak.’da dengeye ulaşmıştır. 25°C’de destile suda yapılan salımla kıyaslandığında dengeye geliş süresi daha hızlıdır. (25°C’de 210 dak. iken 37°C’de 180 dak.’ dır.)

b. $pH = 2,0$ olan tampon çözelti içerisindeki salım



Şekil 4.17: 37°C’de, pH 2,0 tampon çözelti içerisinde, Pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.

c. $pH = 7,6$ olan tampon çözelti içerisindeki salım

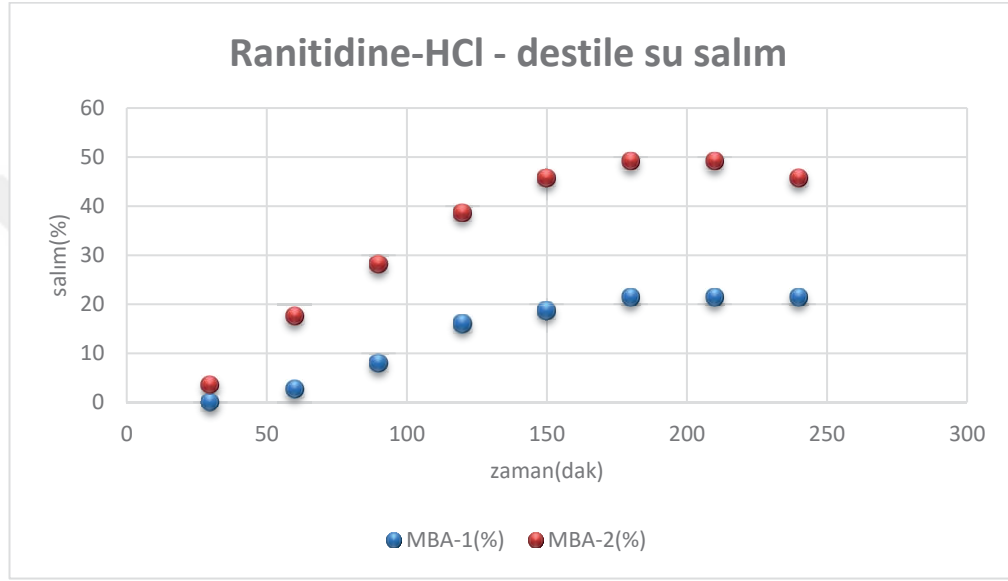


Şekil 4.18: 37°C’de, pH 7,6 tampon çözelti içerisinde, Pantoprazol ilaç etken maddenin salım profili.

pH 2,0 olan tampon çözeltide salım miktarı pH 7,6 olan tampon çözeltiye kıyasla daha yüksek olmuştur ve daha hızlı yaklaşık 120 dak.'da dengeye ulaşmıştır. pH 7,6 olan tampon çözeltideki salım değeri 180 dak.'da denge değerine gelmiştir.

4.5.3. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin 25°C'de Salım Çalışmaları

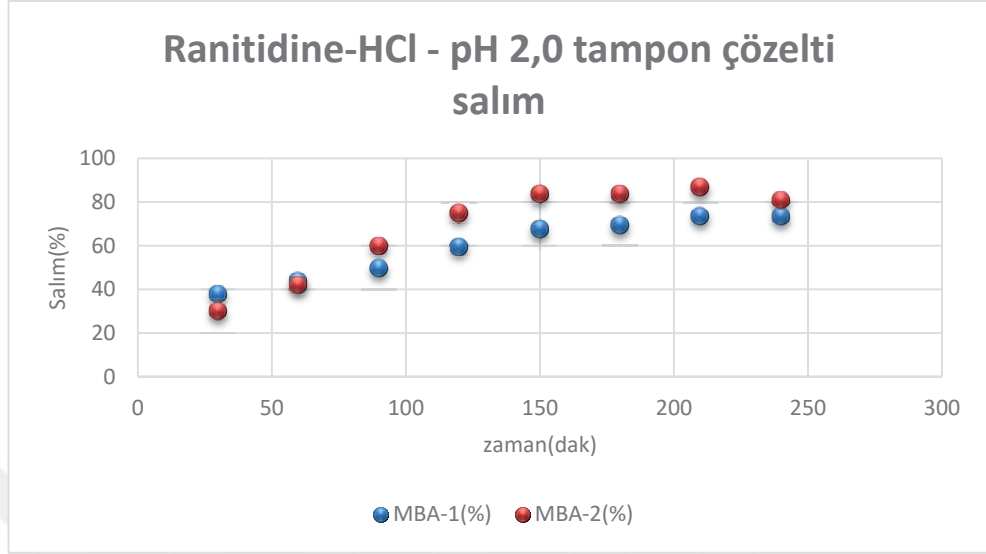
a. Destile suda Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin salımı



Şekil 4.19: 25°C'de, destile su içerisinde, Ranitidine-HCl ilaç etken maddesinin salım profili.

Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin 25°C ve 37°C derecelerde 3 farklı ortamda (destile su, pH 6,5; tampon çözelti, pH 2,0; tampon çözelti, pH 7,6) salım çalışmaları yapılmıştır. Şekil 4.19'da Ranitidine-HCl' in destile suda salım profili incelendiğinde MBA₂ örneğine ait salımın bir miktar daha yüksek olduğu gözlenmiştir. MBA₁ ve MBA₂ için salım her iki durumda da aynı sürede dengeye ulaşmıştır.

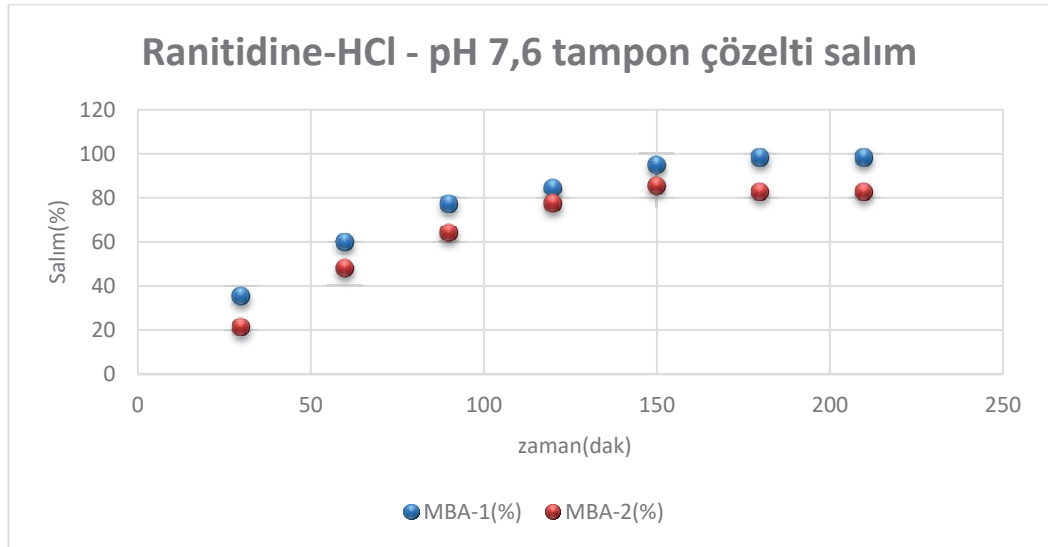
b. pH= 2,0 tampon çözeltide Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin salımı



Şekil 4.20: 25°C’de, pH 2,0 tampon çözeltide Ranitidine-HCl ilaç etken maddenin salım profili.

pH 2,0 olan tampon çözeltide salım profilinde MBA₁ ve MBA₂ için paralellik gözlenmiştir. Ancak MBA₂ örneğinde salım miktarı biraz daha yüksek bulunmuştur.

c. pH 7,6 tampon çözelti içinde Ranitidine- HCl ilaç aktif maddesinin salımı

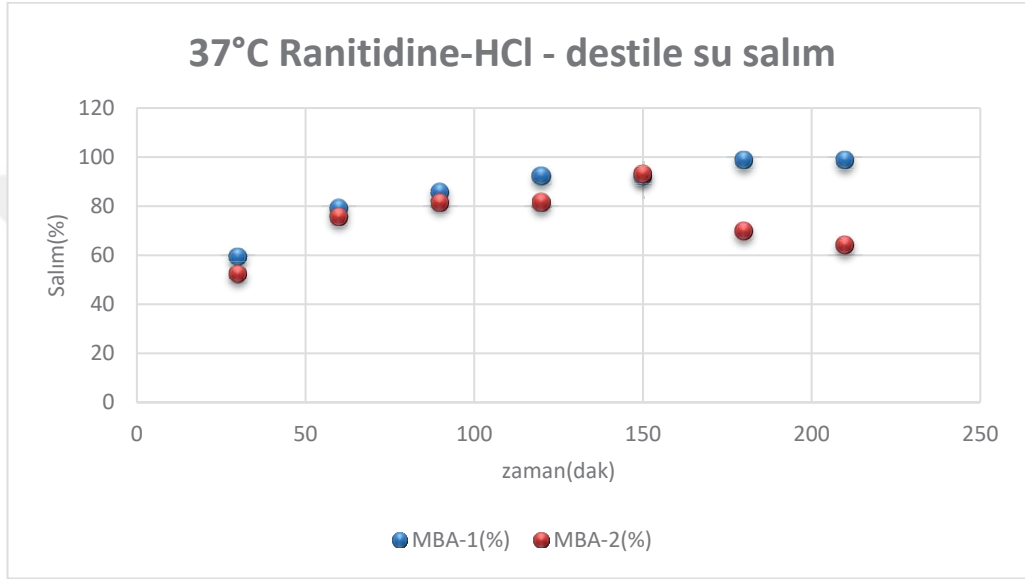


Şekil 4.21: 25°C’de, pH 7,6 tampon çözeltide, Ranitidine-HCl ilaç etken maddenin salım profili.

pH 7,6 olan tampon çözeltideki salım profilleri incelendiğinde MBA₁ örneğindeki salım biraz daha yüksek olmuştur. Dengeye gelme süresi daha kısadır, yaklaşık 150 dak.'da dengeye ulaşmıştır.

4.5.4. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin 37°C'de Salım Çalışmaları

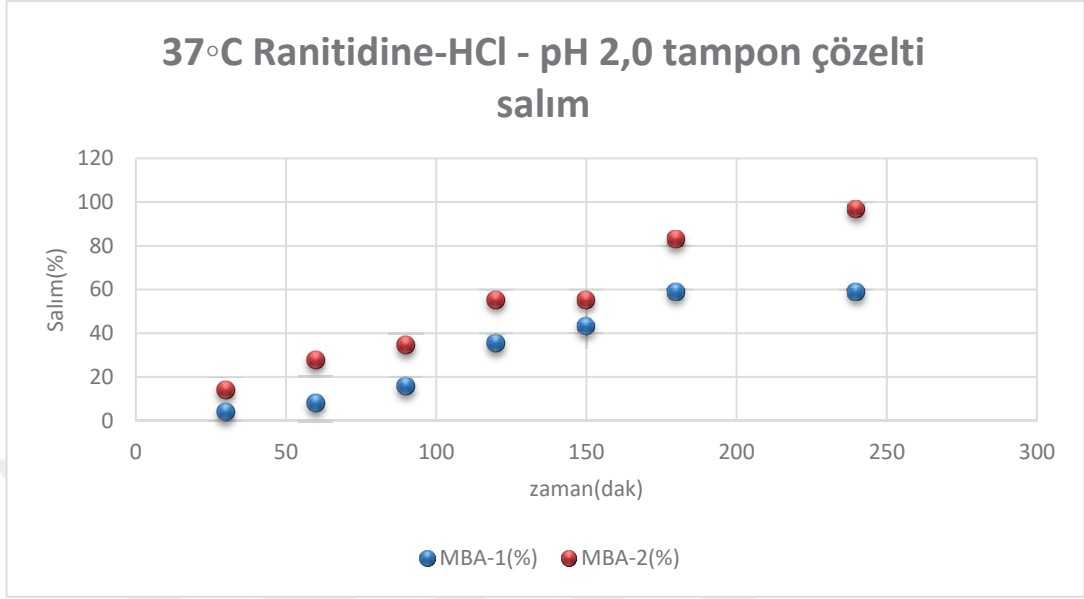
a. Destile suda 37°C'de Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin salımı



Şekil 4.22: 37°C'de, destile suda, Ranitidine- HCl ilaç etken maddesinin salım profili.

MBA₂ kullanılarak hazırlanan örnekte salım daha az olmuştur. Fakat başlangıçta salım, MBA₁ örneği ile paralellik göstermiştir. Ayrıca daha uzun sürede salım yaparak yaklaşık 150 dak.'da dengeye ulaşmıştır.

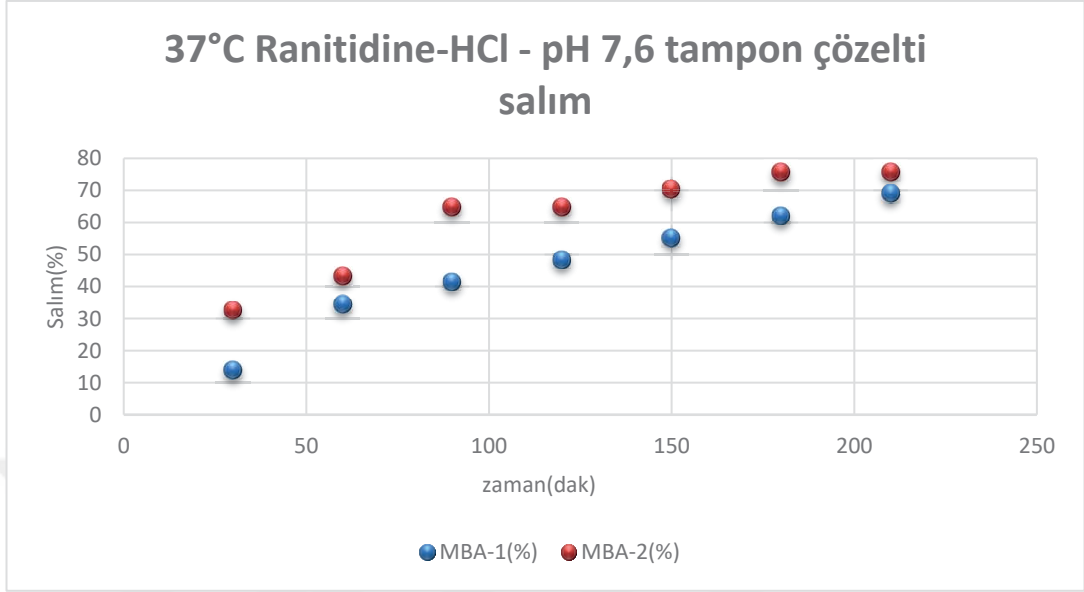
b. pH 2,0 olan tampon çözelti içerisinde 37°C’de Ranitidine- HCl ilaç aktif maddesinin salımı



Şekil 4.23: 37°C’de, pH 2,0 tampon çözeltide, Ranitidine- HCl ilaç etken maddenin salım profili.

pH 2,0 olan tampon çözeltide, 25°C ve 37°C’de, MBA₁ ve MBA₂’nin salım profilleri incelendiğinde her iki sıcaklıkta yaklaşık 240 dak.’da dengeye geldikleri görülmüştür. Ancak MBA₂ örneğinin, 25°C’de salım miktarı en fazla %80’e ulaşırken, sıcaklık arttıkça yani 37°C’de salım %100 bulunmuştur.

c. pH 7,6 olan tampon çözelti içerisinde 37°C’de Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin salımı



Şekil 4.24: 37°C’de, pH 7,6 tampon çözeltide, Ranitidine- HCl ilaç etken maddenin salım profili.

Yüksek pH’da, yani pH 7,6 olan tampon çözelti için, 25°C’ de, MBA₁ ile hazırlanan örnekte salım daha yüksek iken, 37°C’de MBA₂ örneğindeki salım miktarı daha yüksek bulunmuştur. Ancak, 37°C’de olan salımların 25°C’e kıyasla daha uzun sürede dengeye geldiği görülmüştür. Genel olarak tüm salımlar Tablo 4.1 ‘da topluca gösterilmiştir.

Tablo 4.1 : İki farklı sıcaklıkta ilaç aktif maddelerinin % salım miktarları.

	Pantoprazol İlaç Aktif Maddesi				Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesi			
	%İlaç salım miktarı				%İlaç salım miktarı			
Sıcaklık	25°C		37°C		25°C		37°C	
pH	MBA ₁	MBA ₂	MBA ₁	MBA ₂	MBA ₁	MBA ₂	MBA ₁	MBA ₂
2,0	60	100	50	70	75	85	60	100
6,5	85	100	50	60	20	50	90	90
7,6	35	45	20	45	100	85	70	75

4.6.İLAÇ AKTİF MADDENİN SALIM KİNETİĞİ ÇALIŞMALARI

4.6.1. Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin, Farklı Sıcaklıklardaki Salım Kinetiği

Pantoprazol ilaç aktif maddesinin, MBA₁ ve MBA₂ ilaç tutucular üzerinde yükleme çalışmaları yapıldıktan sonra, 25°C sıcaklıkta ve farklı pH ortamlarında salım çalışmalarının kinetik profilleri oluşturulmuştur. Bu amaçla denklem, 2.5 ve 2.6 kullanılarak sıfırıncı ve birinci dereceden kinetik modeller incelenmiştir. Ayrıca deneysel çalışmalardan elde edilen verilere Korsemeyer-Peppas (denklem 2.7) ve Higuchi (denklem 2.8) kinetik modelleri uygulanarak ilaç aktif maddelerinin salım profilleri oluşturulmuştur. Salım kinetiğine ait denklemlerden hesaplanan R², k ve n değerleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: 25°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ve k değerleri.

Polimer	pH	0.Dereceden Kinetik		1.Dereceden Kinetik	
		R^2	$K_0(gL^{-1}h^{-1})$	R^2	$K(h^{-1})$
MBA-1	2,0	0,7065	0,0008	0,6648	0,1183
	6,5	0,9386	0,0001	0,9698	0,1839
	7,6	0,9707	0,0006	0,9019	0,0954
MBA-2	2,0	0,8481	0,0015	0,7804	0,1918
	6,5	0,9380	0,0002	0,9714	0,2009
	7,6	0,9253	0,0008	0,9519	0,1219

Tablo 4.2’den görüldüğü gibi her iki örnekte de pH 2,0 tampon çözelti ortamındaki salım hariç, birinci derece kinetiğe daha uygun olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3: 25°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri.

Polimer	pH	Korsemeyer-Peppas Kinetiği			Higuchi Salım Kinetiği	
		R^2	n	K	R^2	$k(h^{-1/2})$
MBA-1	2,0	0,9036	0,2361	1,2323	0,8143	0,0021
	6,5	0,8091	0,2925	1,7418	0,8618	0,0002
	7,6	0,9951	0,158	1,2094	0,9774	0,0017
MBA-2	2,0	0,9491	0,3542	1,4310	0,9210	0,0041
	6,5	0,8184	0,3210	1,8119	0,8627	0,0005
	7,6	0,9931	0,1964	1,2802	0,9958	0,0020

37°C’de Pantoprazol ilaç aktif maddesinin, MBA₁ ve MBA₂ ilaç tutucular ile farklı pH ortamlarında yapılan salım çalışmalarının kinetik profilleri oluşturulmuştur. Sıfırıncı dereceden ve birinci dereceden ile Korsemeyer-Peppas ve Higuchi salım kinetiğine ait denklemlerden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: 37°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ve k değerleri.

Polimer	pH	0.Dereceden Kinetik		1.Dereceden Kinetik	
		R^2	$K_0(gL^{-1}h^{-1})$	R^2	$K(h^{-1})$
MBA-1	2,0	0,7723	0,0013	0,7420	0,1572
	6,5	0,9202	0,0002	0,9442	0,1567
	7,6	0,8503	0,0004	0,8413	0,0498
MBA-2	2,0	0,7885	0,0022	0,7446	0,1781
	6,5	0,9204	0,0002	0,9105	0,1497
	7,6	0,9113	0,0010	0,8869	0,0999

Tablo 4.5: 37°C’de, Pantoprazol ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri.

Polimer	pH	Korsemeyer-Peppas Kinetiği			Higuchi Salım Kinetiği	
		R^2	n	K	R^2	$k(h^{-1/2})$
MBA-1	2,0	0,9223	0,2474	1,2392	0,8653	0,0034
	6,5	0,9112	0,2363	1,3753	0,9336	0,0005
	7,6	0,9349	0,0913	1,1208	0,9148	0,0013
MBA-2	2,0	0,9242	0,2801	1,3075	0,8783	0,0057
	6,5	0,7714	0,2234	1,4556	0,8415	0,0004
	7,6	0,9694	0,1819	1,2770	0,9614	0,0027

4.6.2. Ranitidine-HCl İlaç Aktif Maddesinin, Farklı Sıcaklıklardaki Salım Kinetiği

25°C’de Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin, MBA₁ ve MBA₂ ilaç tutucular ile farklı pH ortamlarında yapılan salım çalışmalarının kinetik profilleri oluşturulmuştur. Sıfırıncı dereceden ve Birinci dereceden ile Korsemeyer-Peppas ve Higuchi salım kinetiğine ait denklemlerden hesaplanan R², k ve n değerleri Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: 25°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R² ve k değerleri.

Polimer	pH	0.Dereceden Kinetik		1.Dereceden Kinetik	
		R ²	K ₀ (gL ⁻¹ h ⁻¹)	R ²	K(h ⁻¹)
MBA-1	2,0	0,8431	0,0002	0,7786	0,1287
	6,5	0,9227	0,0001	0,9276	0,0772
	7,6	0,9254	0,0003	0,8743	0,2495
MBA-2	2,0	0,8989	0,0002	0,8534	0,1657
	6,5	0,9847	0,0001	0,9809	0,1623
	7,6	0,9660	0,0003	0,9352	0,2472

Tablo 4.7: 25°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri.

Polimer	pH	Korsemeyer-Peppas Kinetiği			Higuchi Salım Kinetiği	
		R^2	n	K	R^2	$k(h^{-1/2})$
MBA-1	2,0	0,9415	0,2465	1,3675	0,9181	0,0007
	6,5	0,7656	0,0991	1,1769	0,8974	0,0002
	7,6	0,9878	0,3744	1,4903	0,9761	0,0007
MBA-2	2,0	0,9825	0,3096	1,4698	0,9609	0,0006
	6,5	0,9185	0,2217	1,3473	0,9710	0,0004
	7,6	0,9916	0,3593	1,4894	0,9912	0,0009

37°C’de Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin, MBA₁ ve MBA₂ ilaç tutucular ile farklı pH ortamlarında yapılan salım çalışmalarının kinetik profilleri oluşturulmuştur. Sıfırıncı dereceden ve birinci dereceden ile Korsemeyer-Peppas ve Higuchi salım kinetiğine ait denklemlerden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.8: 37°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Sıfırıncı Derece Kinetik ve Birinci Derece Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 ve k değerleri.

Polimer	pH	0.Dereceden Kinetik		1.Dereceden Kinetik	
		R^2	$K_0(gL^{-1}h^{-1})$	R^2	$K(h^{-1})$
MBA-1	2,0	0,9446	0,0001	0,9604	0,1611
	6,5	0,7707	0,0002	0,7038	0,2304
	7,6	0,9499	0,0001	0,9149	0,1409
MBA-2	2,0	0,9685	0,0001	0,9741	0,1875
	6,5	0,7654	0,0002	0,7071	0,2197
	7,6	0,8751	0,0001	0,8239	0,1667

Tablo 4.9: 37°C’de, Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için farklı pH ortamlarında Korsemeyer-Peppas Kinetiği ve Higuchi Kinetik denklemlerinden hesaplanan R^2 , k ve n değerleri.

Polimer	pH	Korsemeyer-Peppas Kinetiği			Higuchi Salım Kinetiği	
		R^2	n	K	R^2	$k(h^{-1/2})$
MBA-1	2,0	0,8096	0,2332	1,4731	0,8764	0,0003
	6,5	0,8940	0,3666	1,3961	0,8616	0,0005
	7,6	0,9899	0,2551	1,4323	0,9868	0,0002
MBA-2	2,0	0,9371	0,2901	1,6832	0,9450	0,0003
	6,5	0,8963	0,3492	1,3860	0,8565	0,0005
	7,6	0,9697	0,2852	1,3836	0,9448	0,0003

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

“Sıcaklık ve pH duyarlı biyopolimerik malzemelerin hazırlanması ve ilaç taşıyıcı sistem olarak incelenmesi” isimli tez çalışmasında kitosan, poliakrilik asit ve kil kullanılarak polimerik ilaç tutucular hazırlanmıştır. Ayrıca iki ayrı miktarda çapraz bağlayıcı eklenerek çapraz bağlayıcının ilaç yükleme ve salım üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hazırlanan tutucuların FT-IR spektrumları alınarak yapıları karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir (Şekil 4.1-Şekil 4.4). Çapraz bağlayıcı kullanılarak hazırlanmış olan malzemeler ile yapıya kil ilavesinden sonra elde edilen ilaç tutucuların FT-IR’ları karşılaştırıldığında, bazı spektrum piklerinde çok az da olsa kaymalar gözlenmiştir. Ancak, kimyasal yapıda bir bozulma olmamıştır. Taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile hazırlanan örneklerin morfolojik yapıları incelenmiştir (Şekil 4.5-Şekil 4.7). Çapraz bağlayıcı ilavesiyle malzemelerin morfolojik yapıları daha homojen ve sürekli hal almıştır. Malzemeye kil ilavesinden sonra, yapıda faz ayrılması gözlenmemiştir. Hazırlanan tutucuların şişme miktarları tayin edilmiştir. Tüm örneklerde çapraz bağlayıcı katıldıkça şişme değerlerinde azalma görülmüştür. Kil eklenmiş çapraz bağlayıcı örneklerde şişme miktarında (pH 2,0 değeri hariç) biraz düşüş göstermiştir. Kil ve çapraz bağlayıcı eklenmeden önceki örneklerde şişme miktarları diğerlerine kıyasla daha fazla olmuştur. En yüksek şişme değeri pH 7,6 tampon çözeltide görülmüştür. Çünkü çapraz bağlayıcı miktarı, polimerin şişmesi ile ters orantılı bir davranış göstermektedir. Daha sonra Pantoprazol ve Ranitidine-HCl olmak üzere iki farklı model ilaç kullanarak yükleme ve salım özellikleri incelenmiştir. İlaç salım mekanizması; sıfırıncı derece, birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik denklemleri kullanılarak hesaplanmıştır.

İlaç yükleme ve salım çalışmaları, farklı miktarlarda çapraz bağlayıcı (MBA₁, MBA₂) içeren KTS-g-PAA/Kil örnekleri ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda ilaç tutucu örnek olarak 20mg örnek alınmıştır. İlaç yükleme miktarlarının ilaç yükleme çalışmaları destile suda ve 25°C’de gerçekleştirilmiştir. MBA₁ ve MBA₂ örnekleri için ilaç yükleme çalışmaları paralellik göstermekle birlikte, MBA₂ örneği üzerinde pantoprazol ilaç aktif maddesine ait daha fazla ilaç yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Qin Wang ve arkadaşlarının yaptığı bilimsel çalışmada diklofenak sodyum ilaç aktif maddesi, benzer ilaç tutucu malzemeler üzerine yüklenerek ilaç salım çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçların bu çalışma ile uygun olduğu görülmüştür [9].

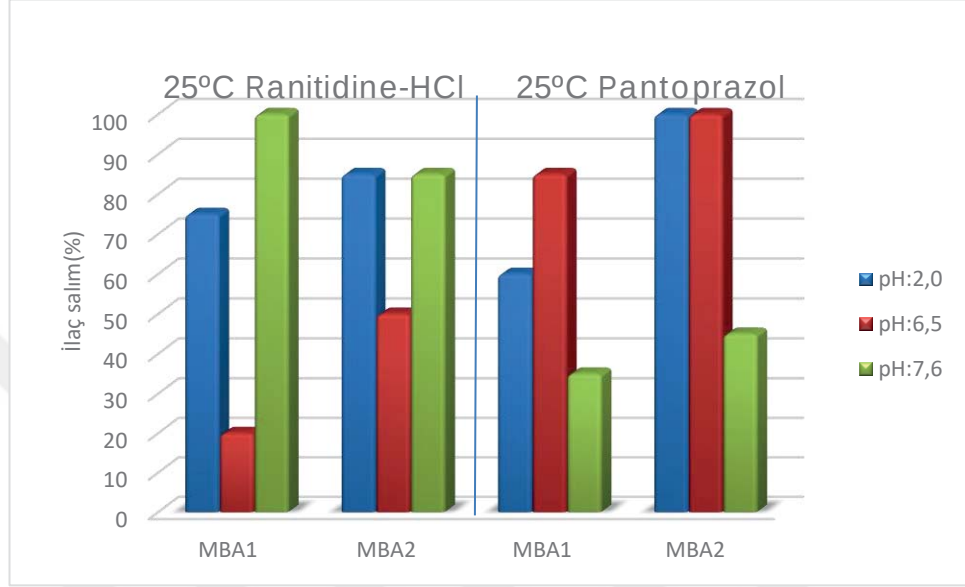
İlaç salım çalışmaları destile suda ve pH 2,0 ve pH 7,6 olmak üzere 2 farklı tampon çözeltide yapılmıştır. En yüksek salım Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesi için, 25°C’ de, MBA₁ örneğinde, pH 7,6 ortamında ve 37°C’de, MBA₂ örneğinde, pH 2,0 ortamında görülmüştür. Pantoprazol ilaç aktif maddesi için 25°C’de, MBA₂ örneğinde, pH 6,5 ortamında ve 37°C’de, MBA₂ örneğinde pH 2,0 ortamında görülmüştür.

Pantoprazol ilaç aktif maddesinin salım çalışmaları 25°C ve 37°C’de üç farklı pH ortamında incelenmiştir. Buna göre, 25°C’de destile suda pantoprazol ilaç aktif maddesinin salımı MBA₂ kullanılan örnekte MBA₁ örneğine göre biraz daha fazla olmuştur. Dengeye gelme süreleri yaklaşık aynı olup 210 dak. olarak bulunmuştur. MBA₂ ilaç tutucuda yüklenen ilaç miktarı biraz daha fazla olduğundan salınan ilaç miktarı da diğer örneğe kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Pantoprazol ilaç aktif maddesinin pH 2,0 tampon çözeltide ve pH 6,5 ortamında salım miktarları daha yüksek olup pH 7,6 ortamına göre yaklaşık iki katıdır. Tampon çözeltilerde dengeye gelme süreleri yaklaşık 150 dak. olarak tespit edilmiştir. 25°C ve 37°C’deki pantoprazol ilaç aktif maddesinin salımları karşılaştırıldığında destile suda ve tampon çözeltilerde; 37°C’de, biraz daha düşük değerler bulunmuştur. MBA₂ örneğinde salım MBA₁ örneğine göre daha fazladır. 37°C’de salım yüzdesi pH 2,0’de biraz daha yüksek olup daha hızlı (150 dak.) dengeye gelmiştir. 37°C’de pH 7,6’da 180 dak. dengeye ulaşmıştır.

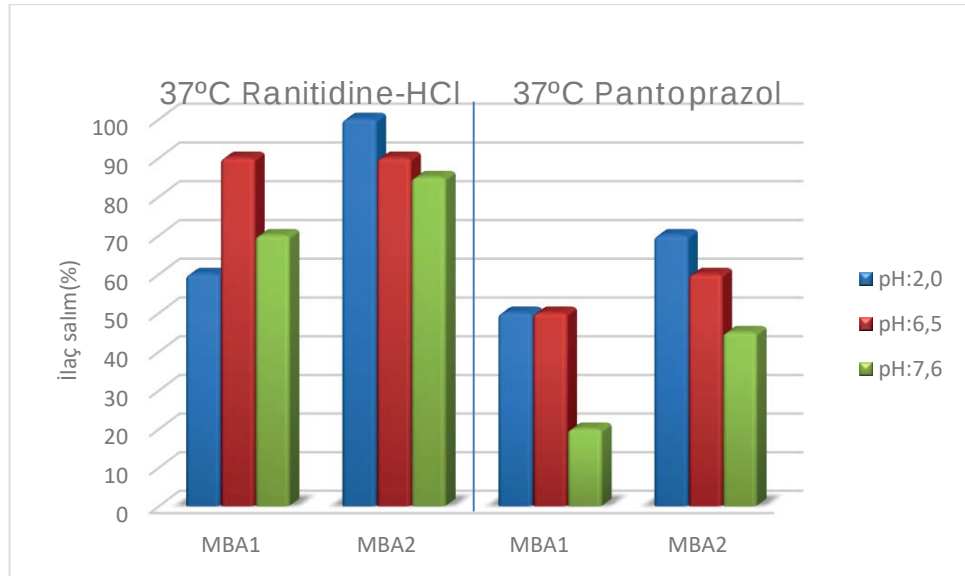
Pantoprazol ilaç aktif maddesinin salım çalışmalarında 37°C’de tampon çözeltilerdeki salım değerleri, pH arttıkça azalmıştır. Pantoprazolün pH’ı asidik olduğundan, bazik ortamda daha az salım yaptığı gözlenmiştir.

Ranitidine-HCl ilaç aktif maddesinin salım çalışmaları 25°C ve 37°C’de üç farklı pH ortamında incelenmiştir. Buna göre, 25°C’ de destile suda Ranitidine-HCl ilaç aktif madde salımı MBA₂ kullanılan ilaç tutucu örnekte biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak, her iki örnekte de üç saat süreyle dengeye gelmişlerdir. pH 7,6 tampon çözelti içinde salım MBA₁ örneğinde biraz daha fazla olup her iki örneğin dengeye gelme süreleri aynıdır (yaklaşık 150 dak.). 37°C’de, destile sudaki salım çalışmalarında MBA₁ ve MBA₂ örneklerinde salım miktarları hemen hemen aynı olup (%90), 150 dak. içinde dengeye gelmişlerdir. pH 2,0 ve pH 7,6 olan tampon çözeltilerde, salım miktarları karşılaştırılacak olursa, pH 2,0’de dengeye gelme süresi 240 dak. olup daha uzundur ve %100 salım yapmıştır. Şekil 5.1’den görüldüğü gibi 25°C’de her iki ilaç aktif maddenin salımları

karşılaştırıldığında Ranitidine-HCl'in salımı pH 2,0 ve pH 7,6'da daha fazla iken Pantoprazol ilaç aktif maddenin salımı, pH 2,0 ve pH 6,5 'da daha yüksek bulunmuştur. 37°C sıcaklıkta her iki ilaç aktif madde için benzer şekilde kıyaslama yapıldığında Şekil 5.2'den de anlaşıldığı gibi Ranitidine-HCl'in daha yüksek salım yaptığı görülmüştür.



Şekil 5.1: Her iki ilaç aktif maddesinin farklı pH ortamlarında ve 25°C'de % salım miktarları.



Şekil 5.2: Her iki ilaç aktif maddesinin farklı pH ortamlarında ve 37°C'de % salım miktarları.

Elde edilen verilere kinetik denklemler uygulanarak ilgili sabit değerler hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.2’den Tablo 4.9’a kadar toplu bir şekilde gösterilmiştir.

Pantoprazol ilaç aktif maddesinin hazırlanan ilaç tutuculardan 25°C’de, düşük pH’ ta sıfırıncı ve birinci derece salım kinetiğine uygun olmadığı ancak, daha yüksek pH ortamında (pH 6,5 ve pH 7,6) her iki örneğin (MBA₁ ve MBA₂) salım kinetiğinin sıfırıncı ve birinci dereceye uygun olduğu görülmüştür. Ayrıca, R² değerleri karşılaştırıldığında Korsemeyer-Peppas ve Higuchi modellerine uygun olduğu görülmüştür. Tablo 4.3de hesaplanan “n” değerlerinden de anlaşıldığı gibi pantoprazol ilaç etken maddesinin destile su ve tampon çözelti ortamındaki salım kinetiği yarı Fick difüzyon kinetiğine uygun olduğu bulunmuştur. Pantoprazol ilaç aktif maddesi için, R² değerleri karşılaştırıldığında, 37°C’de en uyumlu sonuç pH 7,6’da gözlenmiştir.

Ranitidine-HCl ilaç aktif maddenin 25°C’de her iki örnekten salımı (MBA₁ ve MBA₂) pH 6,5 ve pH 7,6’da sıfırıncı ve birinci derece kinetiğe uygunluk göstermektedir. Ayrıca, 25°C’de pH 6,5’de MBA₁ örneğinde salım kinetiği Korsemeyer-Peppas ve Higuchi modellerine uymaz iken, MBA₂ örneğinde salımın tüm pH’larda uyumlu olduğu gözlenmiştir. 37°C’de, Ranitidine-HCl’ in, MBA₁ örneği için, pH 7,6 ortamındaki salım kinetiği, sıfırıncı ve birinci kinetiğe uymaktadır. Ayrıca Korsemeyer-Peppas ve Higuchi denklemleriyle de uyumludur.

Bu çalışmada özel olarak hazırlanan ilaç tutuculardan, ilaç aktif maddelerin, her iki sıcaklıkta salımları incelendiğinde, özellikle pH 7,6 tampon çözelti ortamında salımın Korsemeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modellerine uygun olduğu ve hesaplanan “n”değerlerinden yarı Fick difüzyon mekanizmasını izlediği gözlenmiştir. Sonuç olarak, hazırlanan ilaç tutucuların her iki ilaç aktif maddenin pH ve sıcaklığa duyarlı olarak salımlarına uygun oldukları görülmüştür.

KAYNAKLAR

- [1]. Okay, O., 2015, *Polimerik Malzemelerin Bugünü ve Yarını*, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [2]. Gümüşderelioğlu, M., 2002, Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, Özel ek. Ankara.
- [3]. Adeodato Vieira G. M., Altenhofen da Silva M., Oliveria dos Santos, L., Beppu M. M., 2011, Natural- based plasticizers and biopolymer films, *European Polymer Journal*, 47, 254-263.
- [4]. Gürsoy, A., Brannon-Peppas, L., Peppas, N., 1989, *Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler*, Kontrollü Salım Sistemleri Yayınları, İstanbul.
- [5]. Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B. and Peppas, N., 1989. *Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler*, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul.
- [6]. Gibas, I., Janik, H., 2010, Synthetic Polymer Hydrogels For Biomedical Applications, *Chemistry & Chemical Technology Reviews*, 4 (4) 298.
- [7]. Esener, S., 2014. Nano Ölçekli Kafesler, *Bilim ve Teknik Dergisi*. Ankara.
- [8]. Zhao, Q., Li, B., 2008, pH-controlled drug loading and release from biodegradable microcapsules, *Nanomedicine: Nanotechnology Biology and Medicine*, 4,4, 302-310.
- [9]. Wang, Q., Zhang, J.Z., Wang, A., 2009, Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid) / attapulgit / sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium, *Carbohydrate Polymers*, 78, 731–737.
- [10]. Constantin, M., Bucatariu, S., Harabagiu, V., Popescu, I., Ascenzi, P., Fundueanu, G., 2014, Poly (N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) pH/thermo-responsive porous hydrogels as self-regulated drug delivery system, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62, 86-95.
- [11]. Zhang, J., Wang, Q., Wang, A., 2007, Synthesis and characterization of chitosan-g-poly (acrylic acid) /attapulgit superabsorbent composites, *Carbohydrate Polymers*, 68, 367-374.
- [12]. Baysal B., 1981, *Polimer kimyası*, Çağlayan Basımevi, ODTÜ.
- [13]. Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., Peppas, N.A., 1989, Polimer biliminin temelleri, *Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler*, Teknografik & Ada Ofset, İstanbul, 7-30.
- [14]. Schmaljohann, D., 2006, Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1655-1670.
- [15]. Saçak, M., 2002, *Polimer Kimyası*, Gazi Kitabevi, Ankara, ISBN: 975-8640-27-5.

- [16]. Koytepe, S., 2012, *Polimer Kimyası ders notları*, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- [17]. Kuyulu, A., 2001, *Polimerlerin İşlenmesi*, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [18]. Erdik, E., Sarıkaya, Y., 2007, *Temel Üniversite Kimyası*, Gazi Kitabevi, Ankara, ISBN: 978-975-7313-01-4.
- [19]. Li, C., Strachan, A., 2014, Molecular scale simulations on thermoset polymers, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 53, 103-122.
- [20]. Jennings, J., He, G., Howdle, S. M., Zetterlund, P. B., 2016, Block copolymer synthesis by controlled/living radical polymerisation in heterogeneous systems, *Chemical Society Reviews*, 45, 5055-5084.
- [21]. Pillay, V., Seedat, A., Choonara, Y. E., Toit, L. C. D., Kumar, P., Ndesendo, V. M. K., 2013, A Review of Polymeric Refabrication Techniques to Modify Polymer Properties for Bionedical and Drug Delivery Applications, *AAPS PharmSciTech*, 14(2): 692-711.
- [22]. Discher, D.E., Eisenberg, A., 2002, Polymer vesicles, *Science*, 297, 967-973.
- [23]. Hruby, M., Konak, C., Ulbrich K., 2005, Polymeric micellar pH-sensitive drug delivery system for doxorubicin, *J. Control Release*, 103, 137-148.
- [24]. Costantino, L., Boraschi, D., 2012, Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents, *Drug Discov Today*, doi: 10.1016/j.drudis.2011.10.028, 17, 367-378.
- [25]. Bicerano, J., 2009, Prediction of polymer properties, third edition, Revised and expanded, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, ISBN: 0-8247-0821-0.
- [26]. Özeroğlu, C., 2015, *Redoks Polimerizasyonu ve Fonksiyonel Polimerler ders notları*, İstanbul Üniversitesi, İstanbul
- [27]. Liu, N., Li, B., Gong, C., Liu, Y., Wang, Y., Wu, G., 2015, A pH- and thermo-responsive poly (amino acid)-based drug delivery system, *Colloids and SurfacesB: Biointerfaces*, 136, 562-569.
- [28]. Anand, V. P., 2000, Biocompatibility safety assessment of devices: FDA/ISO and Japanese guide, *Medical Devices & Diagnostic Industry Magazine*, January, 1-15.
- [29]. Hoffman, A. S., Park, K., 1997, Intelligent polymers, *Controlled Drug Delivery Challenges and Strategies*, American Chemical Society, Washington, DC, 485-498.
- [30]. Dutta, S., Parida, S., Maiti, C., Banerjee, R., Mandal, M., Dhara, D., 2016, Polymer grafted magnetic nanoparticles for delivery of anticancer drug at lower pH and elevated temprature, *Journal of Colloid and Interface Science*, 467, 70-80.
- [31]. Lowman, A. M., Peppas, N. A., Mathiowitz, E., 1999, Hydrogels, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Wiley, Newyork, 397-418.

- [32]. Ekici, K. Ö., 2015, Üç boyutlu (3D) baskı teknolojisi ile doku ve organ üretimi, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 568, 32-37.
- [33]. Xu, Q., Huang, W., Jiang, L., Lei, Z., Li, X., Deng, H., 2013, KGM and PMMA based pH-sensitive interpenetrating polymer network hydrogel for controlled drug release, *Carbohydrate Polymers*, 97, 565-570.
- [34]. Zrinly, M., 2000, Intelligent Polymer Gels controlled by magnetic fields, *Colloid Polymer Science*, 103.
- [35]. Chandy, T., Sharma, C., P., 1990, Chitosan-as a biomaterial, *Biomaterials, Artificial Cells and Artificial Organs*, 18:1-24.
- [36]. Olcay, H., 2015, Kitin ve kitosanın tekstil ve biyomühendislikte uygulamaları, *Fen Bilimleri Dergisi*, 28, 63-84.
- [37]. Venkatesan, J., Kim, S., K., 2010, Chitosan composites for bone tissue engineering, *Marine Drugs*, 8:2252–2266.
- [38]. Majeti, N., V., 2000, A review of chitin and chitosan applications, *Reactive & Functional Polymers*, 46, 1-27.
- [39]. Kumar, M., N., Muzzarelli, R., A., Muzzarelli, C., Sashiwa, H., Domb, A., J., 2004, Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives, *Chemical Reviews*, 104:6017-6084.
- [40]. Baxter, A., Dillon, M., Taylor, K., D., A., Roberts, G., A., F., 1992, Improved method for IR determination of the degree of N-acetylation of chitosan, *International Journal of Biological Macromolecules*, 14,166.
- [41]. Wenling, C., Duohui, J., Jiamou, L., Yandao, G., Nanming, Z., Xiufang, Z., 2005, *Journal of biomaterials applications*, 20(2):157-77.
- [42]. Khor, E., Lim, L.Y., 2003, Implantable applications of chitin and chitosan, *Biomaterials*, 24,13, 2339-2349.
- [43]. Inmaculada, A., Marian, M., Ruth, H., Ines, P., Beatriz, M., Niuris, A., Gemma, G., Angeles, H., 2009, Functional Characterization of Chitin and Chitosan, *Current Chemical Biology*, 3, 2, 203-230(28).
- [44]. Nwe, N., Furuike, T., Tamura, H., 2014, Chapter One-Isolation and characterization of chitin and chitosan from marine origin, *Advances in Food Nutrition Research*, 72, 1-15.
- [45]. Philippova, O., E., Korchagina, E., V., Volkov, E., V., Smirnov, V., A., Khokhlov, A., R., Rinaudo, M., 2012, Aggregation of some water-soluble derivatives of chitin in aqueous solutions: Role of the degree of acetylation and effect of hydrogen bond breaker, *Carbohydrate Polymers*, 87:687-694.

- [46]. Liu, P., 2007, Polymer modified clay minerals: A review, *Applied Clay Science*, 38, 64-76.
- [47]. Bergaya, F., Lagaly, G., 2001, Surface modification of clay minerals, *Applied Clay Science*, 19, 1-3.
- [48]. Başer, Can, H., K., 2005, Tıbbi ve aromatik bitkisel ürünlerin üretimi ve kalite kontrolü, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eskişehir.
- [49]. Gürsoy, A., 1999, İlaçta yeni arayışlar: Kontrollü salım sistemleri, *İlaç Eczacılık*, Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- [50]. Shord, S.S., Shah, K., Lukose, A., 2009, Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals, *Integrative cancer therapies*, 8(3), 208-27.
- [51]. Kingsley, J. D., Dou, H., Morehead, J., Rabinow, B., Gendelman, H. E., Destache, C. J., 2006, Nanotechnology: a focus on nanoparticles as a drug delivery system, *J. Neuroimmune Pharmacol*, 1, 340-350.
- [52]. Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M.S., 2011, Geçmişten Günümüze Tıbbi Ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi, *Orman Fakültesi Dergisi*, 11(1):52-67.
- [53]. Meray, G., 2016, *İlaç Kimyası Ve Endüstriyel Uygulamaları ders notları*, Hitit Üniversitesi, Çorum.
- [54]. Qiu, Y., Park, K., 2001, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321-339.
- [55]. Tutun, H., Baydan, E., 2016, İlaç geliştirmede reseptör analizinin önemi, *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 42-49.
- [56]. Ottenbrite, R. M., Kim, S. W., 2001, *Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems*, CRS Press, Boca Raton, Newyork.
- [57]. Miyata, T., Uragami, T., 2002, *Polymeric Biomaterials*, New York, 959-974.
- [58]. Wazed, A.S., Rajendran, S., Joshi, M., (2011), Synthesis and Characterization of Chitosan and Silver Loaded Chitosan Nanoparticles for Bioactive Polyester, *Carbohydrate Polymers*, 83, 438-446.
- [59]. Rambhia, J.K., Ma, X.P., 2015, Controlled drug release for tissue engineering, *Journal of Controlled Release*, 219, 119-128.
- [60]. Danckwets, M., Fassihi, A., 1991, Implantable controlled release drug delivery systems: A review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(11): 1465-1502.

- [61]. Lin, C.C., Metters, A.T., 2006, Hydrogel in controlled release formulations: network design and mathematical modeling, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1379-1408.
- [62]. Ranade, V.V., 1990, Drug delivery systems 4. Implants in drug delivery, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30,10, 871-889.
- [63]. Başar, M.H., 2006, *Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salımı*, Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [64]. Amsden, B., Solute diffusion within hydrogels, *Mechanisms and models, macromolecules*, 31, 8382–8395.
- [65]. Barış, M.S., 2011, *Antikolinesteraz İlaç Piridostigmin Bromürün Kitosan/Sodyum Aljinat Emülsiyon Çapraz Bağlı Ve Kitosan/Metil Selüloz İç İç Geçmiş Ağ Yapılı Mikrokürelerden Salım*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [66]. Ayush, G., Narayan, L., Indrajeet, S., 2016, Asymetric membrane capsules (amcs): a novel drug delivery systems, *Journal of Drug Delivery Research*, 5,2, 2319-1074.
- [67]. Schild, H. G., 1992, Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, *Prog. Polym. Sci.*, 17, 163-249.
- [68]. Nakamae, K., Nizuka, T., Miyata, T., Uragami, T., Hoffman, A. S., Kanzaki, Y., Ogata, N., Kim, S. W., Feijen, J., Okano, T., 1996, *Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems*, Springer-Verlag, Tokyo.
- [69]. Hu, S. H., Liu, T. Y., Liu, D. M., Chen, S.Y., 2007, Controlled Pulsatile Drug Release from a Ferrogel by a High- Frequency Magnetic Field, *Macromolecules*, 40, 6786-6788.
- [70]. Filipcsei, G., Feher, J., Zrinyi, M., 2000, Electric field sensitive neutral polymer gels, *Journal of Molecular Structure*, 554, 109-117.
- [71]. Hwang, K.M., Cho, C.H., Tung, N.T., Kim, J.Y., Rhee, Y.S., Park, E.S., 2017, Release kinetics of highly porous floating tablets containing cilostazol, *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 115, 39-51.
- [72]. Gürdağ, G. 2015, *Uyarıya Duyarlı Polimerler ders notları*, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- [73]. Shaikh, K. H., Kshirsagar, R.V., 2015, Mathematical models for drug release characterization, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 04, 324-338.
- [74]. Chakraborty, S., Khandai, M., Sharma, A., Patra, N., Patro, J., Sen, K., K., 2009, Effects of drug solubility on the release kinetics of water soluble and insoluble drugs from HPMC based matrix formulations, *Acta Pharmaceutica*, 59, 313-323.

- [75]. Singhvi, G., Singh, M., 2011, In-vitro drug release characterization models, *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2,77-84.
- [76]. Raffin, RP, Colome, LM, Guterres, SS, Pohlmann,AR, 2007,Enteric controlled-release pantoprazole-loaded microparticles prepared by using Eudragit S100 and poly(epsilon-caprolactone) blend, *Pharm Dev Technology*,12(5):463-71.
- [77]. Perrin, D.D., Dempsey, B., 1974, *Buffers for pH and Metal Ion Control*, London, Chapman and Hall, ISBN-13:978-0-412-21890-3.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Büşra AĞAN
Doğum Yeri	Bandırma
Doğum Tarihi	01.02.1990
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
Telefon	05342474518
E-Posta Adresi	bsragn@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İnönü Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	2012

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Fiziksel Kimya
Mezuniyet Tarihi	07.02.2018

Makale ve Bildiriler	
“Sıcaklık ve pH’a Duyarlı Biyopolimerik Malzemelerin Hazırlanması, İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak İncelenmesi” <i>III. Ulusal Organik Kimya Kongresi</i> 5-8 Eylül, 2016, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Türkiye.	