

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**AKRİLİK ASİT TABANLI POLİMERİK HİDROJELLERDEN FARKLI
VÜCUT SIVILARINI TAKLİT EDEN pH ORTAMLARINDA
ANTİDİYABETİK İLAÇ SALINIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melek ÖZTÜRK

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

HAZİRAN 2023

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**AKRİLİK ASİT TABANLI POLİMERİK HİDROJELLERDEN FARKLI
VÜCUT SIVILARINI TAKLİT EDEN pH ORTAMLARINDA
ANTİDİYABETİK İLAÇ SALINIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Melek ÖZTÜRK
(509201214)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ
Eş Danışman: Dr. Nejla ÇİNİ**

HAZİRAN 2023

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 509201214 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Melek ÖZTÜRK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “AKRİLİK ASİT TABANLI POLİMERİK HİDROJELLERDEN FARKLI VÜCUT SIVILARINI TAKLİT EDEN pH ORTAMLARINDA ANTİDİYABETİK İLAÇ SALINIMI” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

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

Eş Danışman : **Dr. Araş. Gör. Nejla ÇİNİ**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Bedia ERİM BERKER**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Durişehvar ÜNAL
İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Hakan KAYGUSUZ
Altınbaş Üniversitesi

Teslim Tarihi : 26 Mayıs 2023
Savunma Tarihi : 20 Haziran 2023





En büyük destekçilerim olan canım aileme,



ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca, ihtiyaç duyduğum her an bilgilerini ve yakın desteğini esirgemeyen, her zaman tüm içtenliğiyle bana yol gösteren ve her türlü olanağı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ'ye en içten dileklerle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecimde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve ihtiyaç duyduğum her an bana yardım eden çok kıymetli hocam Dr. Nejla ÇİİNİ'ye gösterdiği her türlü destek, anlayış ve sabrından dolayı en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez çalışması (TYL-2022-43804 no.lu proje) İTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir, katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca olduğu gibi yüksek lisans sürecimde de büyük bir sabır ve anlayış göstererek maddi, manevi yardımlarını benden esirgemeyen, her zaman beni destekleyerek bu günlere gelmemi sağlayan annem Nermin ÖZTÜRK, babam Tacettin ÖZTÜRK'e

Ne olursa olsun her zaman yanımda olduğunu hissettiren abim Sedar ÖZTÜRK, yengem Hicran ÖZTÜRK'e

Varlıkları ve destekleri ile her zaman yanımda olan ablam Meryem ŞENBAŞ ve eniştem Bilal ŞENBAŞ'a

Gülen yüzleri her zaman içimi ısıtan minik destekçilerim olan yeğenlerim Defne ÖZTÜRK, Zeynep ÖZTÜRK ve Eylül Ada ŞENBAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Haziran 2023

Melek ÖZTÜRK
(Kimyager)



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
SEMBOLLER	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xix
SUMMARY	xxi
1. GİRİŞ	1
2. İLAÇ.....	3
3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ.....	5
3.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları.....	6
3.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları	7
3.3 Kontrollü ilaç Salım Sistemlerinde Polimer Kullanımı	8
4. HİDROJELLER.....	9
4.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması	9
4.1.1 Kaynağına göre hidrojeller	9
4.1.2 Hazırlanma yöntemine göre hidrojeller	10
4.1.3 Elektrik yüküne göre hidrojeller.....	10
4.1.4 Çapraz bağlanma şekillerine göre hidrojeller	11
4.2 Uyarıya Duyarlı Hidrojeller	12
4.2.1 pH'a duyarlı hidrojeller	12
4.2.2 Sıcaklığa duyarlı hidrojeller	14
4.2.3 Işığa duyarlı hidrojeller	16
4.2.4 Glikoza duyarlı hidrojeller.....	17
4.2.5 Manyetik alana duyarlı hidrojeller.....	17
4.2.6 Elektrik alana duyarlı hidrojeller	18
4.2.7 Enzime duyarlı hidrojeller	19
4.3 Hidrojellerin Şişme Kinetiği	20
4.3.1 Sıfırıncı dereceden kinetik model.....	20
4.3.2 Birinci dereceden kinetik model.....	21
4.3.3 Higuchi kinetik modeli	21
4.3.4 Hixon-Crowell kinetik modeli.....	22
4.3.5 Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	22
5. DİYABET MELLİTUS	25
5.1 Diyabet Mellitus'un Dünya'da ve Türkiye'de Görülme Oranı	25
5.2 Diyabet Mellitus Tipleri	27
5.2.1 Tip 1 diyabet mellitus	27
5.2.2 Tip 2 diyabet mellitus	27
5.3 Oral Antidiyabetik İlaç Kullanımı Sırasında Oluşan Hatalar.....	28
6. METFORMİN HİDROKLORÜR.....	31
6.1 Metformin Hidroklorür'ün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri	31

6.2 Metformin Hidroklorür'ün Etki Mekanizması	32
6.3 Metformin Hidroklorür için Literatür Araştırması	33
7. PİOGLİTAZON HİDROKLORÜR	35
7.1 Pioglitazon Hidroklorür'ün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri.....	35
7.2 Pioglitazon Hidroklorür'ün Etki Mekanizması	36
7.3 Pioglitazon Hidroklorür için Literatür Araştırması	36
8. MATERYAL VE METOD	39
8.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	39
8.2 Kullanılan Cihazlar.....	39
8.3 Hidrojellerin Sentezlenmesi	40
8.3.1 Metformin Hidroklorür etken maddesi yüklü hidrojellerin sentezi	40
8.3.2 Metformin Hidroklorür etken maddesi yüklü olmayan hidrojellerin sentezi	40
8.3.3 Pioglitazon HCl etken maddesi yüklü hidrojellerin sentezi.....	40
8.3.4 Pioglitazon HCl etken maddesi yüklü olmayan hidrojellerin sentezi.....	41
8.4 Salım Ortamlarının Hazırlanması	41
8.4.1 Temsili mide sıvısının hazırlanması	41
8.4.2 Temsili bağırsak sıvısının hazırlanması.....	42
8.4.3 Temsili vücut sıvısının hazırlanması	42
8.5 İlaç Etken Maddelerinin Spektrofotometrik Analizi	42
8.5.1 Spektrum Taraması	42
8.5.1.1 Metformin Hidroklorür etken maddesinin spektrum taramasının yapılması	42
8.5.1.2 Pioglitazon Hidroklorür etken maddesinin spektrum taramasının yapılması	43
8.5.1.3 Metformin Hidroklorür'ün kalibrasyon grafiğinin oluşturulması....	43
8.5.1.4 Pioglitazon Hidroklorür'ün kalibrasyon grafiğinin oluşturulması...	43
8.6 Salım Takibi	44
8.7 Şişme Çalışmaları.....	45
8.8 Salım Deneylerinin Kinetik Modelleme Çalışmaları	45
9. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	47
9.1 Salım Takibi	47
9.1.1 Metformin Hidroklorür etken maddesinin salımının takibi.....	47
9.1.2 Pioglitazon HCl etken maddesinin salımının takibi	50
9.2 Hidrojellerin Şişme Miktarlarının Takibi	52
9.2.1 Metformin hidroklorür yüklü hidrojellerin şişme miktarı takibi	52
9.2.2 Pioglitazon Hidroklorür yüklü hidrojellerin şişme miktarı takibi	55
9.3 Salım Deneylerinin Kinetik Modelleme Çalışmaları	58
9.3.1 Metformin Hidroklorür etken maddesinin kinetik modellemesi	58
9.3.2 Pioglitazon HCl etken maddesinin kinetik modellemesi	59
9.4 Hidrojellerin FT-IR spektrum analizleri.....	60
10. YORUM	65
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	81

KISALTMALAR

AA	: Akrilik Asit
ADP	: Adenozin Difosfat
AMP	: Adenozin Monofosfat
AMPK	: AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz
APS	: Amonyum Persülfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
DM	: Diyabet Mellitus
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EMA	: Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FTIR	: Fourier-Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopi
GO	: Grafen Oksit
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IPN	: İç İç Geçmiş Ağ Yapılı Hidrojeller
LCST	: Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı
MBAA	: Metilen Bis Akril Amid
MET	: Metformin
MET·HCl	: Metformin Hidroklorür
NDA	: Yeni İlaç Başvurusu
OCT1	: Organik Katyon Taşıyıcı-1
PEG	: Polietilen Glikol
PEO	: Polietilen Oksit
PIOG	: Pioglitazon
PIOG·HCl	: Pioglitazon Hidroklorür
PPARγ	: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör- γ
PVA	: Polivinil Alkol
T1DM	: Tip 1 Diyabet Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabet Mellitus
UCST	: Üst Kritik Çözelti Sıcaklığı
UV	: Ultraviyole

UV/GB : Ultraviyole Görünür Bölge
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



SEMBOLLER

°C	: Santigrat derece
A	: Absorbans
dak	: Dakika
g	: Gram
L	: Litre
mg	: Miligram
mL	: Mililitre



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1: Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerler.	8
Çizelge 4.1: Korsmeyer-Peppas denklemi n değerine göre ilaç salım mekanizmaları. .	23
Çizelge 5.1: Oral antidiyabetik ilaç kullanımında hata oranı dağılımı.....	29
Çizelge 5.2: Oral antidiyabetik ilaç kullanan bireylerin yaptıkları hatalara göre dağılımı.	29
Çizelge 8.1: MET·HCl etken maddesinin kalibrasyon verileri.	43
Çizelge 8.2: PİOG·HCl etken maddesinin kalibrasyon verileri.	44
Çizelge 9.1: Hidrojel sistemlerinden MET·HCl salma kinetiği verileri.....	59
Çizelge 9.2: Hidrojel sistemlerinden PİOG·HCl salma kinetiği verileri.	60



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Klinik araştırmaların aşamaları.....	4
Şekil 3.1: Yaygın Geleneksel yöntemlerle ve kontrollü ilaç salım sistemleri ile vücuda verilen ilaç etken maddesinin plazmadaki konsantrasyonları.	6
Şekil 4.1: Hidrojelin şişme davranışı.	9
Şekil 4.2: (a) Hidrojel matrisi; (b) fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojel matrisi; (c) kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojel matrisi.....	11
Şekil 4.3: Hidrojelleri etkileyen çevresel uyaranlar.	12
Şekil 4.4: Ekelektrolitlerin pH'a bağlı iyonlaşması. (a) PAA ve (b) poli(N,N'-dietilaminoetilmetakrilat).....	13
Şekil 4.5: pH'a duyarlı hidrojellerin şişme davranışları. a) Anyonik hidrojeller. b) Katyonik hidrojeller.....	14
Şekil 4.6: Sıcaklığa duyarlı hidrojeller: (a) UCST hidrojelleri, sıcaklık düştükçe sol-jel geçişine maruz kalır ve (b) LCST hidrojelleri, sıcaklık arttıkça sol-jel geçişine maruz kalır.....	15
Şekil 4.7: Işığa duyarlı hidrojel sistemlerinden ilaç salımının şematik gösterimi.....	16
Şekil 4.8: Glikoza duyarlı hidrojel mekanizması.	17
Şekil 4.9: Harici manyetik alan uyarısı altında ilaç salımının şematik gösterimi. İlaç (kırmızı küreler), transdermal yamalar şeklinde şekillendirilebilen veya enjekte edilebilen manyetik hidrojellere yüklenebilir.	18
Şekil 4.10: Elektrik alana duyarlı hidrojellerde ilaç salım mekanizmasının şematik gösterimi.	19
Şekil 4.11: Enzime duyarlı hidrojel sistemlerden ilaç salımının şematik gösterimi.	20
Şekil 5.1: 2021-2045 yıllarında Dünya çapındaki diyabet hastası sayıları (20-79 yaş).	26
Şekil 5.2: Sağlıklı bir insan ve T1DM hastasının kıyaslanması.....	27
Şekil 5.3: Sağlıklı bir insan ve T2DM hastasının kıyaslanması.....	28
Şekil 6.1: MET·HCl etken maddesinin kimyasal yapısı.	31
Şekil 6.2: MET·HCl'in çoklu etki mekanizması.	32
Şekil 7.1: PİOG·HCl etken maddesinin kimyasal yapısı.....	35
Şekil 7.2: PİOG·HCl'in etki mekanizması.	36
Şekil 8.1: MET·HCl'in spektrumu.	42
Şekil 8.2: PİOG·HCl'in spektrumu.	43
Şekil 9.1: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ve düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	47
Şekil 9.2: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ve düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	48
Şekil 9.3: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	49
Şekil 9.4: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	49
Şekil 9.5: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ve düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.	50

Şekil 9.6: Düşük PİOG·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.....	51
Şekil 9.7: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.....	51
Şekil 9.8: MET·HCl yüklü olmayan, düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	53
Şekil 9.9: MET·HCl yüklü olmayan, yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	53
Şekil 9.10: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	54
Şekil 9.11: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	54
Şekil 9.12: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	54
Şekil 9.13: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	55
Şekil 9.14: PİOG·HCl yüklü olmayan, düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	56
Şekil 9.15: PİOG·HCl yüklü olmayan, yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	56
Şekil 9.16: Düşük PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	57
Şekil 9.17: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	57
Şekil 9.18: Düşük PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	57
Şekil 9.19: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.	58
Şekil 9.20: a) MET·HCl b) PİOG·HCl içermeyen c) MET·HCl, d) PİOG·HCl yüklenmiş hidrojellerin farklı pH salım ortamlarımda şişmiş haldeki temsili görüntüleri.	61
Şekil 9.21: MET·HCl'e ait FT-IR spektrumu.	61
Şekil 9.22: PİOG·HCl'e ait FT-IR spektrumu.	62
Şekil 9.23: MET·HCl yüklenmiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.	63
Şekil 9.24: PİOG·HCl yüklenmiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.	63
Şekil 9.25: MET·HCl yüklenmemiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.	64
Şekil 9.26: PİOG·HCl yüklenmemiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.	64

AKRİLİK ASİT TABANLI POLİMERİK HİDROJELLERDEN FARKLI VÜCUT SIVILARINI TAKLİT EDEN pH ORTAMLARINDA ANTİDİYABETİK İLAÇ SALINIMI

ÖZET

Kontrollü ilaç salım sistemleri, geleneksel yöntemlere göre ilaç dağıtmanın daha etkili bir yolunu sağlamak için geliştirilmiştir. Geleneksel yöntemlerdeki dar terapötik pencere, sık ve tekrarlayan dozlarda ilaç kullanımı gereksinimi ve istenmeyen yan etkiler gibi kısıtlayıcı etkiler sebebiyle etken maddenin vücuda verilmiş yöntemlerinin iyileştirilmesi hayati önem taşımaktadır. Geliştirilen hidrojel sistemler etken maddenin vücuda verilmesi için kontrollü ilaç salımı çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Hidrojeller yapılarındaki fonksiyonel gruplar sayesinde çeşitli çevresel uyaranlara yanıt olarak şişme ve büzülme davranışı gösteren yapılardır. Özellikle insan vücudunun değişen pH değerlerine sahip olması pH'a duyarlı hidrojellerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak tercih edilmesine sebep olmuştur.

Diyabet mellitus (DM) ülkemizde ve dünyada çok sık rastlanan endokrin bir hastalık türüdür ve diyabet vakalarının %90'dan fazlasını tip 2 DM (T2DM) oluşturmaktadır. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan hastalığın komplikasyonları nedeniyle ilaç sayısı oldukça fazla ve tedavi programı karmaşıktır. İlaç kullanımında ortaya çıkan; ilaçları zamanında almayı unutma, ilaçları karıştırma, ilaçları yanlış dozda alma ya da kendi kendine ilacı bırakma gibi hatalar ilaç tedavisinin etkinliğinin azalmasına sebep olmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri ile ilacın terapötik etkinliği arttırmak, ilaç konsantrasyonundaki dalgalanmaları ve ilacın yan etkilerini azaltmak tedavi için büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, T2DM tedavisinde kullanılan antihiperglisemik ilaçlar olan Metformin Hidroklorür (MET·HCl) ve Pioglitazon Hidroklorür (PIOG·HCl) ile çalışılmıştır. Bu ilaç etken maddelerinin poli(akrilik asit) bazlı hidrojel sistemlerden salımı, 37°C'de temsili olarak hazırlanan mide sıvısı (pH:1,2), bağırsak sıvısı (pH:7,4) ve vücut sıvısı (pH:7,4) ortamlarında incelenmiştir. Ayrıca, hidrojellerin şişme derecesi ve salma kinetiği de karşılaştırılmıştır. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve ilaç konsantrasyonu yönünden kıyaslayabilmek açısından her bir ilaç için dört farklı ilaç yüklü hidrojel formülasyonu hazırlanmıştır. Ayrıca bunlara uygun olarak ilaç yüklü olmayan hidrojel formülasyonları da hazırlanmıştır. MET·HCl için temsili mide sıvısında (pH:1,2) ilaç ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan bağımsız olarak düşük salım yüzdeleri elde edilmiştir. Bazik pH değerlerine sahip olan temsili bağırsak sıvısı ve vücut sıvısı ortamlarında (pH: 7,4) ise % kümülatif salım miktarlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Salım deneylerine paralel olarak gerçekleştirilen şişme deneylerinin salım profillerini destekler nitelikte olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen salım yüzdeleri kinetik modellemelere yerleştirildiğinde MET·HCl için en uygun kinetik modelin Hixon-Crowell (R^2 : 0,9538) ve Korsmeyer-Peppas (R^2 : 0,9434) kinetik modelleri olduğu tespit edilmiştir. PIOG·HCl için salım yüzdeleri incelendiğinde düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ilaç

konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin hiçbir salım ortamında salım yapmadığı gözlemlenmiştir. Yüksek çapraz bağlayıcı jelleşme ortamda ise düşük çapraz bağlayıcı jelleşme ortamına göre ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak daha yüksek salım yüzdeleri elde edilmiştir. Hidrojellerin, Poli(akrilik asit) (PAA) bazlı hidrojel formülasyonlarının yapısına uygun olarak en fazla bağırsak onu takiben vücut ve en az mide sıvısında şiştiği gözlemlenmiştir. Elde edilen salım yüzdeleri kinetik modellemelere yerleştirildiğinde PİOG·HCl'in bağırsak sıvısında serbest bırakılması için en iyi kinetik modelin Hixon-Crowell (R^2 : 0,9526) ve Korsmeyer-Peppas (R^2 : 0,9907) kinetik modelleri olduğu gözlemlenmiştir. İlaç yüklü ve ilaç yüklenmemiş jellerin infrared spektrumları karşılaştırıldığında piklerde önemli bir kayma gözlemlenmemesi ve yeni pik oluşmaması çalışılan ilaçlar ile PAA jeli arasında kimyasal etkileşim olmadığını göstermektedir.



ANTIDIABETIC DRUG RELEASE FROM ACRYLIC ACID-BASED POLYMERIC HYDROGELS IN pH MEDIUMS MIMICKING DIFFERENT BODY FLUIDS

SUMMARY

Controlled drug release systems are developed to provide a more efficient way of drug delivery than conventional methods. In conventional drug delivery, the drug concentration in the blood rises after each administration and rises above the toxic level, then decreases until the next administration, falling below the minimum effective level. As a result, the drug becomes ineffective. The development of new drug delivery system design is vital importance due to limitations such as narrow therapeutic window, necessity of frequent and repetitive drug use, and undesirable side effects. In addition, in order to develop a new drug, some long-lasting and costly clinical studies on the active substance need to be completed. Considering the time and cost of developing a new drug in the clinical drug research and development process, it is advantageous to make existing drugs applicable to controlled release systems.

Hydrogels synthesized as polymeric drug delivery systems used in controlled drug delivery systems are preferred as an effective method. Hydrogels are three-dimensional, hydrophilic polymeric networks composed of homopolymers, copolymers or macromers that can absorb large amounts of water and biological fluids. They are insoluble due to the presence of chemical or physical cross-links between the components. Hydrogels have three-dimensional network structures composed of polymers that can absorb and retain significant amount of water. Hydrogels have become the most preferred materials for the controlled release of the active substance due to their distinctive features such as their ability to absorb water and their mechanical behavior such as swelling and shrinkage that occur in their structures against various stimuli. Due to the hydrophilic groups in its structure, the cross-linked polymeric network begins to swell with an increase in volume and mass depending on the amount of water added. The cross-linked polymeric network exhibits different swelling properties depending on the amount of hydrophilic groups. The presence of more hydrophilic groups causes more swelling in the network structure. Due to the functional groups in their structures, they respond to environmental stimuli such as pH, temperature, glucose, enzyme, electric and magnetic field by volume changes. Volume changes in hydrogels occur in response to environmental factors, also called external stimuli, such as pH, temperature, light, electric field, magnetic field, glucose, and enzymes. Hydrogels that are sensitive to environmental factors are known as stimuli-responsive or smart hydrogels. In particular, the changing pH values of the human body fluids have led to the preference of pH-sensitive hydrogels as drug delivery systems.

When a person eats carbohydrates, the body begins to break them down into their simplest form, which is glucose. This glucose then carried to all body cells by the blood stream. In order to provide energy for the human brain and body from glucose, glucose must pass

from the blood to the body cells. The hormone insulin, secreted from the beta cells of the organ called the pancreas, facilitates the entry of glucose in the blood to the muscles or to the stores in the liver. Thus, the sugar level in the blood does not rise. Diabetes mellitus (DM) is a group of chronic disorders that occurs when raised levels of blood glucose occur because the body cannot produce an enough of hormone insulin or cannot effectively use insulin it produces. Type 2 DM (T2DM) is the most common type of diabetes, accounting for more than 90% of all diabetics in the world. The number of drugs is quite high and the treatment program is complex because of the complications of the disease which usually occurs in advanced ages. An effective treatment may not be provided due to problems such as forgetting to take the drugs on time, mixing of drugs, using the wrong dose of drugs or quitting the drug on one's own preference. It is of great importance for treatment to increase the therapeutic efficacy of the drug, to reduce the fluctuations in drug concentration in plasma and the side effects of the drug with controlled drug release systems. Diabetes, which requires constant medical care, leads to multiple organ damage if not well controlled for a long time. In the treatment of T2DM, it is recommended to avoid the use of agents that keep blood sugar at a normal low level (hypoglycemia) and to have a positive or completely neutral effect of drugs in terms of weight, cardiovascular and cerebrovascular.

In this study, metformin and pioglitazone, which is among the antihyperglycemic agents used in the treatment of T2DM, was studied. Metformin, a biguanide derivative, is currently recommended as first-line therapy for all newly diagnosed T2DM patients. The major effect of metformin is to decrease hepatic glucose output as an antihyperglycemic agent. Metformin decreases hepatic glucose production (also called gluconeogenesis), increases insulin-mediated glucose utilization in peripheral tissues (e.g. liver and muscle) and lowers blood glucose levels. Metformin is a relatively safe and well tolerated drug with known pharmacokinetics and manageable toxicities. The oral bioavailability of MET is relatively low (about 50-60%), it is absorbed from the small intestine and reaches its peak plasma concentration in about 2 hours.

Pioglitazone is also an antihyperglycemic agent. Pioglitazone (PIOG) is an antidiabetic agent of the thiazolidinedione group that reduces insulin resistance in adipose tissue, liver and muscles. It exerts its effect through the activation of a nuclear receptor, PPAR γ (peroxisome proliferator activating receptor- γ). The mean absolute bioavailability of pioglitazone 83% and is well absorbed. Although its half-life is 5-6 hours, its glucose-lowering effect may persist for 16-23 hours due to its active metabolites. Thiazolidinediones may cause fluid retention and edema depending on the dose and duration of use. For this reason, it is not recommended to use them together with insulin, especially in patients with heart failure.

In the present study, the antihyperglycemic drugs Metformin Hydrochloride (MET·HCl) and Pioglitazone Hydrochloride (PIOG·HCl) used in the treatment of T2DM were examined. For this purpose, pH sensitive poly(acrylic acid) (PAA)-based hydrogels have been prepared by radical polymerization technique. The release studies of prepared hydrogels were investigated in three different conditions mimicking the gastric (pH: 1.2), intestinal (pH: 7.4), and physiological body fluids (pH: 7.4) at 37°C. The cumulative amount of released drug as a percentage was calculated by measuring the absorbance of the liquids taken from these environments at certain time intervals. Degree of swelling of the respective hydrogels and release kinetics were also compared. Four different drug-loaded hydrogel formulations were prepared to compare drug concentration and crosslinker concentration for each active ingredient. In addition, corresponding drug-free hydrogel formulations were also prepared. According to the results obtained, it was

observed that less drug release occurred for MET·HCl, independent of drug and crosslinker concentration, in a representative gastric environment (pH:1,2) with a low pH value. In the representative intestinal and physiological body fluids with basic pH values (pH: 7.4), it was observed that a more effective concentration was released due to ionization. It has been observed that swelling tests performed in parallel with the release experiments support the release profiles. When the results obtained were placed in the kinetic models for MET·HCl, it was determined that the most suitable models were Hixon-Crowell (R^2 : 0.9538) and Korsmeyer-Peppas (R^2 : 0.9344). When the % cumulative release percentages for PIOG·HCl were examined, it was observed that the hydrogel system containing low drug concentration in the low cross-linked gelling medium did not release in any release medium. When the % cumulative release percentages for PIOG·HCl were examined, it was observed that the hydrogel system containing low drug concentration in the low cross-linked concentration gelling medium did not release in any release environment. It has been observed that hydrogel systems prepared with a higher amount of crosslinker achieve higher release percentages than hydrogel systems prepared with a lower amount of crosslinker, regardless of drug concentration. PIOG·HCl's swelling experiment results showed that, in accordance with the nature of PAA-based hydrogel formulations, hydrogels swelled most in intestinal fluid, followed by physiological body fluid and least gastric fluid. When the results obtained were placed in the kinetic models for MET·HCl, it was determined that the most suitable models were Hixon-Crowell (R^2 : 0,9526) ve Korsmeyer-Peppas (R^2 : 0,9907). When the infrared spectra of drug-loaded and drug-free gels are compared, no significant shift in the peaks and the absence of new peaks indicate that there is no chemical interaction between the studied drugs and the PAA gel.



1. GİRİŞ

Yeni bir ilaç etken maddesi geliştirme süreci araştırmaların, uzun zaman alması, maliyetinin yüksek olması ve her zaman istenilen sonucun alınamaması sebebiyle yeni arayışlar başlamıştır [1]. Geleneksel ilaç salım sistemlerinde ilaçların sık ve tekrarlayan dozda kullanılmaları gerekir. Etken maddenin dozunu azaltan, dozlama aralığını uzatan, yan ve toksik etkilerden arındıran, etkin maddeyi hedef bölgeye ulaştıran kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler sayesinde hastaların iyi yaşam sağlamasına yardımcı olunmaktadır [2]. Hidrojeller, bir etken maddenin sistem içinden istenilen sürede, belirlenmiş bir hızda ve gereken miktarda salınacak şekilde tasarlanmasına yardımcı olduğu için kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bileşenler arasındaki kimyasal veya fiziksel çapraz bağların varlığı nedeniyle çözünmezler. Ayrıca yüksek su tutma kapasitesi, toksik olmayan yapıları ve biyouyumluluklarının yüksek olması hidrojellerin doku mühendisliğinde ve bölgesel ilaç hedeflendirmede kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Sahip oldukları çapraz bağlı ve gözenekli yapılarından dolayı çevresel parametrelerdeki (sıcaklık, pH, iyon, ışık, elektrik alan vb.) küçük değişikliklere yanıt olarak ani hacim değişikliğine uğrayabilmeleri sayesinde kontrollü ilaç salımı gerçekleştirilebilmektedirler [3].

Bu tez çalışmasında T2DM hastalığı tedavisinde kullanılan MET·HCl ve PİOG·HCl etken maddesi model ilaçlar olarak tercih edilmiştir. DM tüm dünyada prevalansı gittikçe artan kronik bir hastalıktır. Hem makrovasküler (kardiyovasküler hastalık), hem de mikrovasküler sistem (diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati) ile ilgili komplikasyonlar sebebiyle diyabetli bireylerde artan mortaliteye, körlüğe, böbrek yetmezliğine yol açmakta ve yaşam kalitelerini düşürmektedir [4]. Diyabetin kontrolü ve tedavisi diyet, egzersiz, glikoz takibi, psikolojik durumun değerlendirmesi ve kombinasyon halinde ilaç tedavisi dahil olmak üzere hastaların bireysel koşullarına göre uygulanır [5]. Bu çalışmanın amacı, T2DM hastalarında kullanılan ve insülin duyarlılığını artırarak kandaki glikoz konsantrasyonunda azalmaya yol açan [6] MET·HCl ve PİOG·HCl'in mide, bağırsak ve vücut sıvılarını temsil eden değişik pH değerlerinde çözelti hazırlanarak bu ortamlardaki kontrollü salımının ve su tutma kapasitelerinin

incelenmesidir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere PAA-bazlı hidrojel sistemleri seçilmiştir.



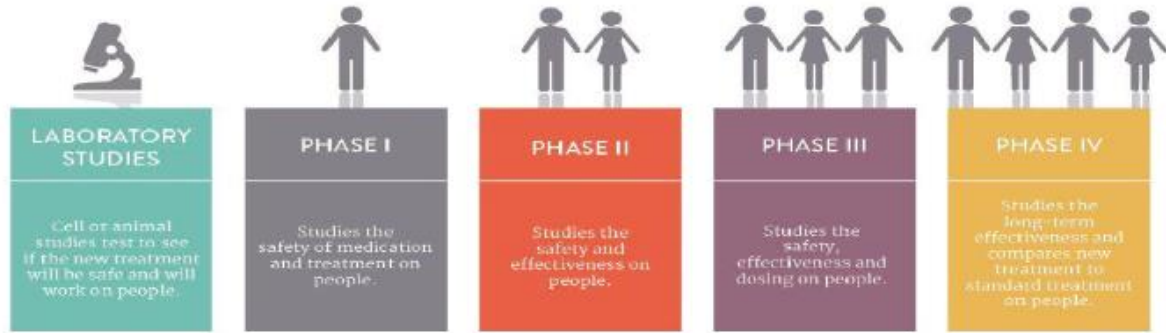
2. İLAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilacı; fizyolojik durumları ya da patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün olarak tanımlar [7].

İlaç keşfi ve gelişimi insan uygarlığının ilk günlerine kadar uzanıyor olsa da sistematik araştırma geliştirme (Ar-Ge) sürecinin temelleri ancak son yüzyılda atılmıştır. İlaçlar ilk olarak bitkilerin ezilmesi, kaynatılması ve bunlara hayvansal malzeme ve mineraller eklenmesi gibi yöntemlerle elde edilmiştir. Elde edilen bu ilaçlar daha sonra insan ve hayvanlar üzerinde denenerek geliştirilmiştir. İlaç endüstrisinin bugün bildiğimiz şekline gelmesi 1800'lerin sonunda başlamıştır [8, 9]. 1. Dünya Savaşından sonra kimyasal yöntemler kullanılarak sentezlenen ilaçlar ile modern ilaç endüstrisi kurulmuştur [8, 9].

İlaç keşfi ve geliştirmesi öncelikli olarak ilaç şirketleri, üniversiteler ve devlet araştırma kurumları tarafından yürütülür. Bir ilacın ilk araştırma sürecinden ticarileşmesine kadar geçen sürenin 10-15 yıl olduğu tahmin edilmektedir. Yeni bir ilaç geliştirmenin birkaç temel adımı vardır [10]. Öncelikli olarak sentez veya doğal kaynaklardan elde edilmiş olan kimyasal molekülün prelinik araştırma sürecinden geçmesi gerekir. Bu dönemde ilaç molekülü laboratuvar ortamında ve hayvanlar üzerinde denenerek biyolojik sistemleri nasıl etkilediği kontrol edilir. Klinik öncesi olarak adlandırılan aşamada tarama testleri, farmakolojik, farmakokinetik, farmasötik incelemeler ve toksisite incelemeleri yapılır. Yeterli performans ve güvenlik kriterini karşılayan bileşikler insanlar üzerinde denenmek üzere 4 fazdan oluşan klinik aşamaya geçer. Genellikle 20-80 sağlıklı gönüllünün katıldığı Faz I aşamasında güvenli doz aralığını belirlemek asıl amaçtır. Yaklaşık 9-18 ay süren Faz I aşamasından sonra Faz II aşamasına geçilir. Yaklaşık 2 yıl süren bu aşama daha büyük hasta grupları üzerinde yürütülür ve ilacın etkinliğinin ve yan etki profilinin belirlenmesi amaçlanır. Daha sonra ürünün klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta kitlesi üzerinde değerlendirildiği Faz III aşamasına geçilir. 3-4 yıl süren bu aşama 1000-3000 hasta gönüllüde ve genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör olarak

planlanır. Bu aşamadan sonra Avrupa Birliği'nde Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı (European Medicines Agency; EMEA)'na, ABD'de Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration; FDA)'ne Yeni İlaç Başvurusu (New Drug Application; NDA) yapılması gerekir. Son adım olan Faz IV aşamasında uzun süreli güvenilirlik verilerinin toplanması amaçlanır. Ürün ilaç olarak kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan bu aşamada ayrıca ilaçla ve kullanıldığı hasta grubuyla ilgili ekonomik çalışmalar yapılır. Şekil 2.1'de ilacın ilk araştırma sürecinden ticarileşmesine kadar geçen sürecin bir özeti verilmiştir [8, 10, 11].



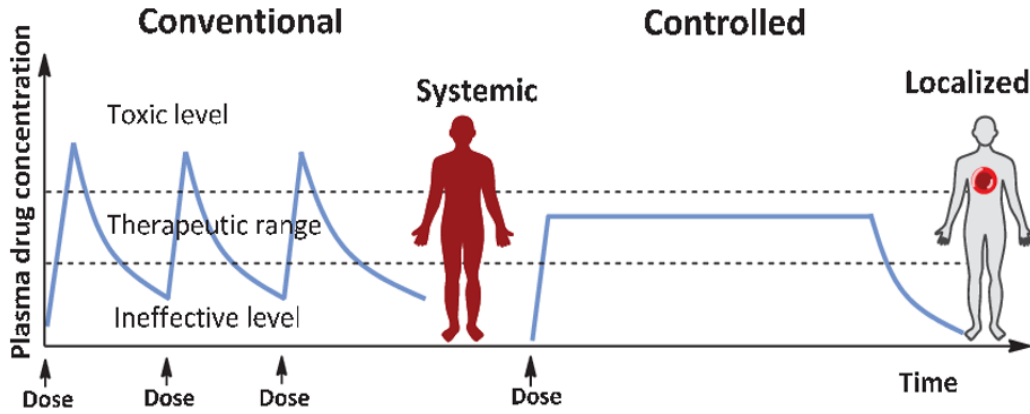
Şekil 2.1: Klinik araştırmaların aşamaları [11].

Yapılan bu araştırmaların uzun zaman alması, pahalı olması ve her zaman istenilen sonucu vermemesi sebebiyle yeni ilaç molekülü geliştirmenin yeterli olmadığı kanısına varılmıştır. Böylelikle var olan ilaçlardan maksimum verim elde etmek için kontrollü ilaç salım sistemleriyle yeni dozaj şekilleri geliştirilmeye başlanmıştır [1].

3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Kontrollü ilaç salım sistemleri, geleneksel ilaç dağıtımındaki problemlerle mücadele etmek için geliştirilmiştir. İlaç etken maddelerinin vücudun istenilen bölgesine iletilmesini ve sabit bir hızda salınmasını sağlayan sistemlere ilaç salım sistemleri denir [3]. Kontrollü ilaç salım sistemleri ile iletilen ilaçların yan etkileri azalırken etkinlikleri artmış olur. Şekil 3.1(sol)'de gösterildiği gibi geleneksel yöntemlerle (tabletler, kapsüller, şuruplar vb.) vücuda verilen ilacın plazmadaki konsantrasyonu her uygulamadan sonra hızlı bir şekilde yükselerek toksik düzeyin üzerine çıkabilir ve bir sonraki uygulamaya kadar vücuttan hızlı bir şekilde atılarak minimum etkili düzeyin altına düşebilir. Böylelikle terapötik pencere korunamaz ve ilaç yararsız hale gelir. Düzenli zaman aralıklarında birden fazla doz uygulanması, tek doz ilaç alımındaki problemlere çözüm olarak görünse de plazmadaki ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalara sebep olur ve hasta uyumunda zorluklar gözlemlenir. Gereğinden fazla etkin maddenin tek dozda verilmesi ise çeşitli yan etkilere sebep olur. Kontrollü salım sistemleri ile plazmadaki veya hedef dokudaki etkin madde konsantrasyonu mümkün olduğunca uzun bir süre terapötik pencere içerisinde sabit tutularak ilacın etkinliğini arttırmak amaçlanır [12, 13]. Uzun süreli uygulama için tasarlanmış kontrollü ilaç salım sisteminde ise plazmadaki ilaç konsantrasyonu Şekil 3.1 (sağ)'de gösterildiği gibi uzun süre boyunca ve tek doz uygulama ile nispeten sabit ve istenilen terapötik pencere içerisinde tutulur [12].

Farmasötik sistemlerden ilaç salımını kontrol etmek kimyagerleri, biyologları, fizikçileri, eczacıları ve hekimleri bir araya getiren disiplinlerarası bir alandır. İlaç dağıtım sistemleri, ilgilenilen ilaç etken maddesine bağlı olarak geliştirilir ve ilaca fizyolojik engelleri aşmada yardımcı olmayı, ilacı erken eliminasyondan korumayı ve ilacı istenen doku, organ ve hücrelere yönlendirmeyi amaçlar. Böylece ilaçtan elde edilecek olan fayda artar [14].



Şekil 3.1: Yaygın Geleneksel yöntemlerle ve kontrollü ilaç salım sistemleri ile vücuda verilen ilaç etken maddesinin plazmadaki konsantrasyonları [12].

1950'den önce ilaçlar salım kinetiğini kontrol etme yeteneği olmadan, su ile temas ettiğinde hemen salım yapan hap veya kapsül formülasyonları halinde üretilirdi [15]. 1952'de Smith Kline & French tarafından ilaç salım kinetiğini kontrol edebilen ve 12 saatlik etkinlik elde edebilen dekstroamfetamin (Dexedrine)'nin sürekli salım formülasyonunun piyasaya sürülmesiyle kontrollü ilaç salım sistemleri hayatımıza girmiştir ve günümüze kadar çok sayıda ilaç dağıtım sistemi geliştirilmiştir [16]. Kontrollü ilaç salım sistemleri sayesinde suda çözünürlüğü zayıf veya kısa yarılanma ömrüne sahip olan ilaç adayları sürekli salım formülasyonlarına dönüştürülebilmektedir. İlaç geliştirmedeki bu önemli ilerlemeler ve önleyici tıptaki erken ve daha iyi teşhis insan ömrünün uzamasına ve yaşam kalitesinin artmasına yardımcı olmuştur. İlaç dağıtım sistemindeki gelişmeler pek çok sayıda deneme yanılmanın sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Hastalığın tedavisi için en uygun yöntem bulunana kadar birçok farklı ilaç salım sisteminin denenmesi ve potansiyeli en yüksek olan sistemin varyasyonlarının tekrarlanması gerekir [15, 16].

3.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları

Kontrollü salım yapan sistemlerin klasik dozaj formlarına göre bazı avantajları vardır [17, 18]. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Tedavi edici oranda etkin madde konsantrasyonunun plazmada korunması sağlanmaktadır. Terapötik aralıkta kalan ve bu aralıktaki iniş çıkışları minimize edebilen sürekli bir etkin madde salımı yapılabilmektedir.

- Hızlı salım yapan geleneksel ilaç şekillerinde ortaya çıkabilen pik konsantrasyonlarının sebep olduğu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı azaltılabilmektedir.
- Kullanılan toplam etkin madde miktarı azalmaktadır.
- Düşük dozda ilaç kullanımı ile tedavi sağlanabilmesi ve dolayısıyla etkin maddenin toksik etkilerinin azalması veya tamamen ortadan kalkması sağlanmaktadır.
- Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçların parçalanmasının önlenmesi ve yarılanma ömrünün uzaması sağlanmaktadır.
- Salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi ve bu sayede alınan ilaç dozunun ve etkin maddenin sistematik yan etkilerinin azalması sağlanmaktadır.
- Hastaların yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması sağlanmış olur. Tedavi sırasında etkin maddenin toksik etkilerinin görülmemesi, günde birkaç kez ilaç alma gereksiniminin olmaması hasta ve hasta bakımını yapanlara büyük kolaylık sağlar.

3.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları

Kontrollü salım yapan sistemlerin bazı dezavantajları da bulunmaktadır [17, 18]. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Kontrollü salım için kullanılan materyallerin ve parçalanma ürünlerinin toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk gösterme ihtimali vardır.
- Sistem vücuda verildikten veya yerleştirildikten sonra tedavinin hemen salım yapan sistemlerdeki gibi istenildiği an durdurulması mümkün değildir.
- İlaç kullanımının aksatılması durumunda tedavide istenen etkinin azalma ihtimali diğer ilaç şekillerine göre daha fazla olmasına sebep olmaktadır.
- Sistemde kullanılan etkin madde dozu yüksek olduğundan, sistemin çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle tüketilmesi gibi hızlı salıma sebep olacak şekilde alınması etkin madde konsantrasyonunun toksik düzeye çıkmasına sebep olur.
- Sistemin geliştirilmesi ve üretilmesi için gereken harcama geleneksel ilaç şekillerine göre daha fazladır.

3.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Polimer Kullanımı

Çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla bağlanması ile oluşan uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı bileşikler polimer olarak adlandırılır [19]. Polimerlerin yardımıyla kontrollü ilaç salım sistemlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler kullanılış yolu, etkin maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınarak seçilir [18]. Örneğin, gastrointestinal sistem enzimleri tarafından parçalandığı için oral yoldan verilemeyen protein ve peptit yapılar için yeni polimerik sistemler araştırılmıştır. İnsülin ve diğer proteinik yapıların oral yoldan alınabilmesini sağlayan polimerler geliştirilmiştir [18].

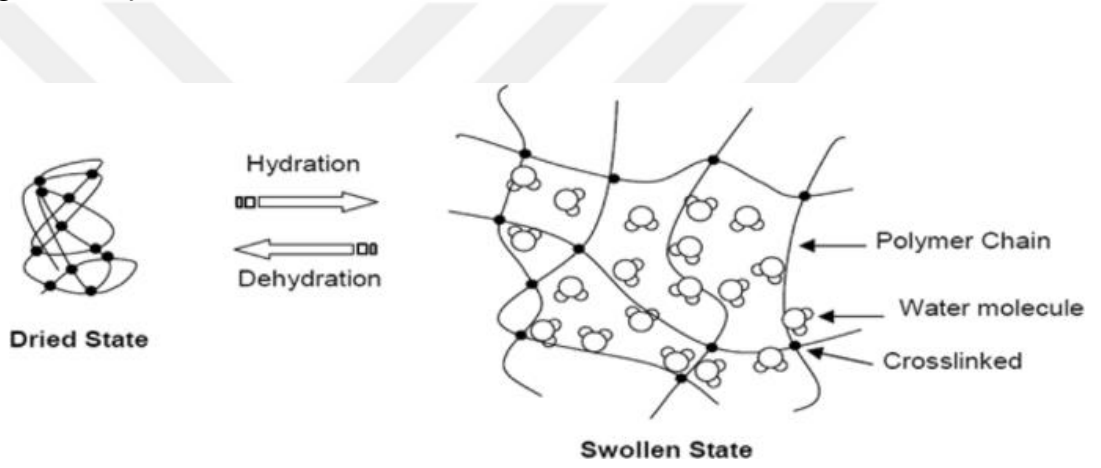
Kontrollü ilaç salım sistemlerinde hem biyolojik olarak parçalanabilen hem de parçalanamayan polimerler kullanılır. Parçalanma ile polimer vücuttan daha kolay uzaklaştırılabildiği ve daha az toksik kalıntıya sebep olduğu için biyolojik olarak parçalanabilen polimerler daha çok tercih edilir. Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve örnekleri Çizelge 3.1’de verilmiştir [20].

Çizelge 3.1: Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerler [20].

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, dekstran, kitozan, Kondroitin sülfat, aljinat Nişasta, hiyaluronik asit
	Poliamidler	Poli amino asit, polipeptid
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Polyesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit) Poli(kaprolakton) Poli(dioksanon) Poli(hidroksibütirat)
	Polianhidridler	Polifosfat, polifosfonat, polifosfit
	Poliortoesterler	
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar	Polifosfoesterler	
	Silikon elastomerler	Poli(metil metakrilat)
	Poli(etilen-ko-vinil asetat)	
	Poliakrilatlar	

4. HİDROJELLER

Hidrojeller, yüksek miktarlarda su tutma kapasitesine sahip, homopolimerlerden, kopolimerlerden ya da makromerlerden oluşan, üç boyutlu, hidrofilik polimerik ağlardır [21]. Polimerik ağı oluşturan bileşenlerin arasındaki çapraz bağların varlığı nedeniyle suda çözünmezler [22]. Hidrojeller, polimerik ağlarındaki -OH, -COOH, -CONH₂ ve -SO₃H gibi hidrofilik fonksiyonel gruplar sayesinde su ve biyolojik sıvılar içerisinde çözünmeden şişerler [23]. Hidrojinin şişme davranışı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Hidrojinin şişme davranışı [21].

4.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması

4.1.1 Kaynağına göre hidrojeller

Hidrojeller kaynağına göre doğal, sentetik veya ikisinin bileşiminden oluşan yarı sentetik (hibrit) olarak sınıflandırılır [21, 24]. Biyopolimer olarak da bilinen doğal polimerlerden sentezlenen hidrojeller biyouyumlu ve biyobozunur malzemeler olmaları sebebiyle medikal uygulamalarda kullanılırlar. Ancak, zayıf mekanik özellik ve düşük stabilite gibi dezavantajları da vardır. Doğal hidrojeller kollajen, jelatin, aljinat, kitosan gibi polimerlerden elde edilir. Diğer yandan sentetik hidrojeller, doğal biyoaktif özellik göstermezken yapılarından dolayı biyolojik fonksiyonlar kazandırılabilir. Polietilen glikol (PEG), PAA, Polietilen oksit (PEO) ve Polivinil alkol (PVA) sentetik polimer elde etmek için en sık kullanılan polimerlerdir. Hem doğal

hem de sentetik polimerlerin faydalarından yararlanmak için geliştirilen, ikisinin de kullanıldığı hidrojel ise hibrit olarak adlandırılır [24].

4.1.2 Hazırlanma yöntemine göre hidrojel

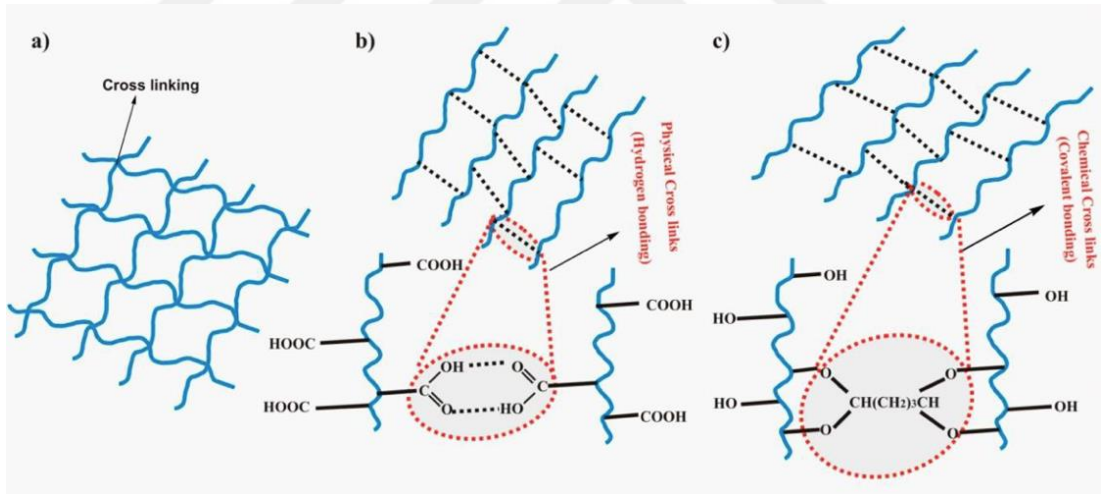
Hidrojel, bileşimlerine bağlı olarak homopolimer, kopolimer ve iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel (interpenetrating polimer network, IPN) olarak sınıflandırılır [21, 24, 25]. Homopolimerik hidrojel, tek tür monomerden türetilirler ve yapısal birimleri diğer hidrojelere kıyasla daha basittir. Monomerin doğasına ve polimerizasyon tekniğine bağlı olarak çapraz bağlı iskelet yapısına sahip olabilirler. Kopolimerik hidrojel, en az birinin hidrofilik olduğu iki ya da daha fazla monomer türünün çapraz bağlanması ile elde edilir. Birbirinden bağımsız iki sentetik ve/veya doğal polimer yapının fiziksel olarak birleşmesiyle ise IPN yapılı hidrojel oluşur. Yarı-IPN hidrojelde, polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermemektedir [25].

4.1.3 Elektrik yüküne göre hidrojel

Hidrojel, çapraz bağlı zincirler üzerinde bulunan elektrik yüklerine göre iyonik hidrojel, iyonik olmayan (nötr) hidrojel ve amfoterik hidrojel olmak üzere üçe ayrılır [26]. İyonik hidrojel ayrıca katyonik ve anyonik hidrojel olmak üzere ikiye ayrılır. Nötral hidrojel yapılarında yüklü grup içermezler. Bu hidrojel uygun çözeltideki çözücünün osmotik basıncı, polimerin yan zincirinin gerilme enerjisi ile dengelenene kadar yalnızca çevre koşullarının bir sonucu olarak şişerler. PAA, polihidroksietil metakrilat, PVA ve PEG iyonik olmayan hidrojelere örnek gösterilebilir. İyonik hidrojel, iyonik zincirlerin ayrışma derecesini belirleyen sulu ortamın pH değerine göre şişme ve büzüşme davranışı gösterirler [27]. Yapılarında amin gibi pozitif yük içeren katyonik hidrojel, düşük pH değerlerinde daha fazla iyonize olduğu için iyonize olan gruplar arasındaki elektrostatik itme sebebiyle şişme davranışı gösterirler. Anyonik hidrojel ise yapılarında karboksilik asit gibi zayıf asidik gruplar içerdikleri için yüksek pH değerlerinde daha fazla iyonlaşır ve iyonlaşan gruplar arasındaki elektrostatik itme sebebiyle şişerler. Aynı polimer zinciri üzerinde hem pozitif hem de negatif yük taşıyan hidrojel ise amfoterik olarak adlandırılır. Amfoterik hidrojellerin şişme davranışı içerdikleri anyonik ve katyonik grupların oranına göre değişiklik gösterir [26, 27].

4.1.4 Çapraz bağlanma şekillerine göre hidroojeller

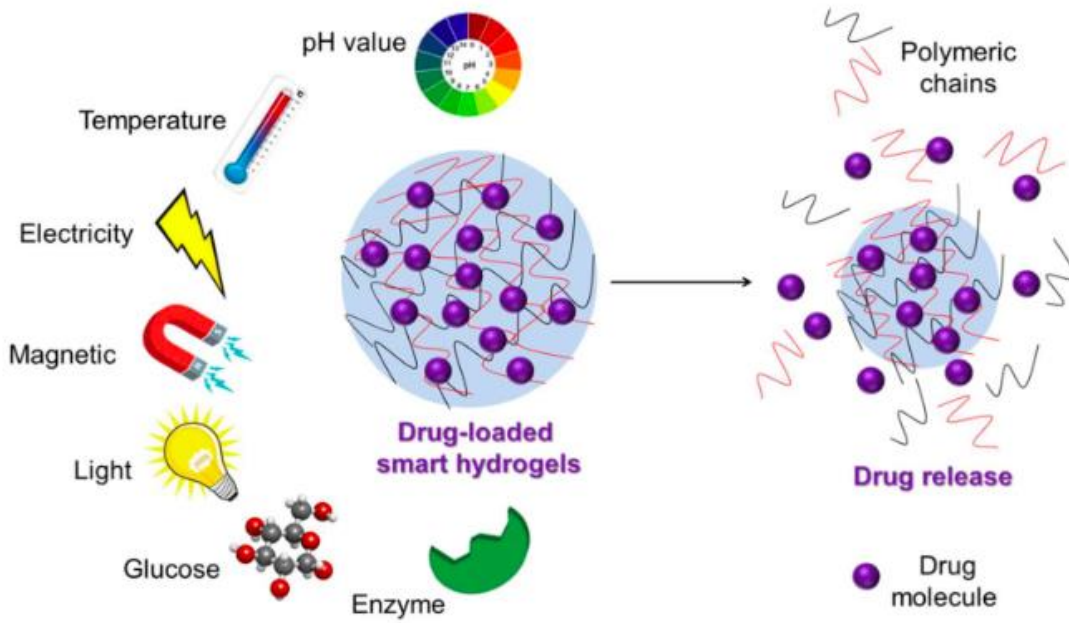
Çapraz bağ oluşumuna göre hidroojeller, fiziksel ve kimyasal olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Van der Waals etkileşimleri, hidrofobik etkileşimler, iyonik etkileşimler ve hidrojen bağları gibi fiziksel etkileşimler sonucu oluşan tersinir ağ yapılar fiziksel jeller olarak adlandırılır [26]. Bu tip hidroojellerde meydana gelen etkileşimler zayıftır. Polimer zincirlerinin fiziksel çapraz bağlanması, pH, iyonik kuvvet veya sıcaklık gibi dış uyaranlar ile kontrol edilebilir. Kovalent bağlar ile kalıcı yapılar oluşturan jeller ise kimyasal jeller olarak tanımlanır [27]. Kimyasal hidroojeller kimyasal çapraz bağlanma, yüksek enerjili ışıma ile çapraz bağlama, radikal polimerizasyonu gibi yöntemlerle sentezlenir. Bu hidroojellerin sentezlenmesi kolaydır, kararlıdır ve ağ yapılarında ve buna bağlı olarak şişmede geniş bir yelpaze sunar. Ancak biyomedikal uygulamalarda bazen zararlı olabilecek kimyasal çapraz bağlayıcı kalıntılarına sahiptir [26, 27]. Çapraz bağlı hidrooj yapısı Şekil 4.2a'da ve fiziksel ve çapraz bağlı hidroojel yapılarının farkı Şekil 4.2b,c 'de gösterilmiştir [28].



Şekil 4.2: (a) Hidrojel matrisi; (b) fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojel matrisi; (c) kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojel matrisi [28].

4.2 Uyarıya Duyarlı Hidrojeller

Hidrojeller, polimer zincirlerindeki hidrofilik gruplar sayesinde büyük miktarda su ve biyolojik sıvıları absorplayabilen ağ yapılarıdır [24, 29]. Bu ağ yapılar ağırlıklarının yüzlerce hatta binlerce katına kadar şişebilirler. Hidrojellerdeki hacim değişiklikleri pH, ışık, elektrik alan, sıcaklık, manyetik alan, glikoz ve enzim gibi değişen çevresel koşullara yanıt olarak meydana gelir [29]. Dışarıdan gelen uyarılara duyarlı hidrojeller akıllı hidrojeller olarak da adlandırılmaktadır. Çevresel uyaranlar şekil 4.2’de gösterilmiştir [30].

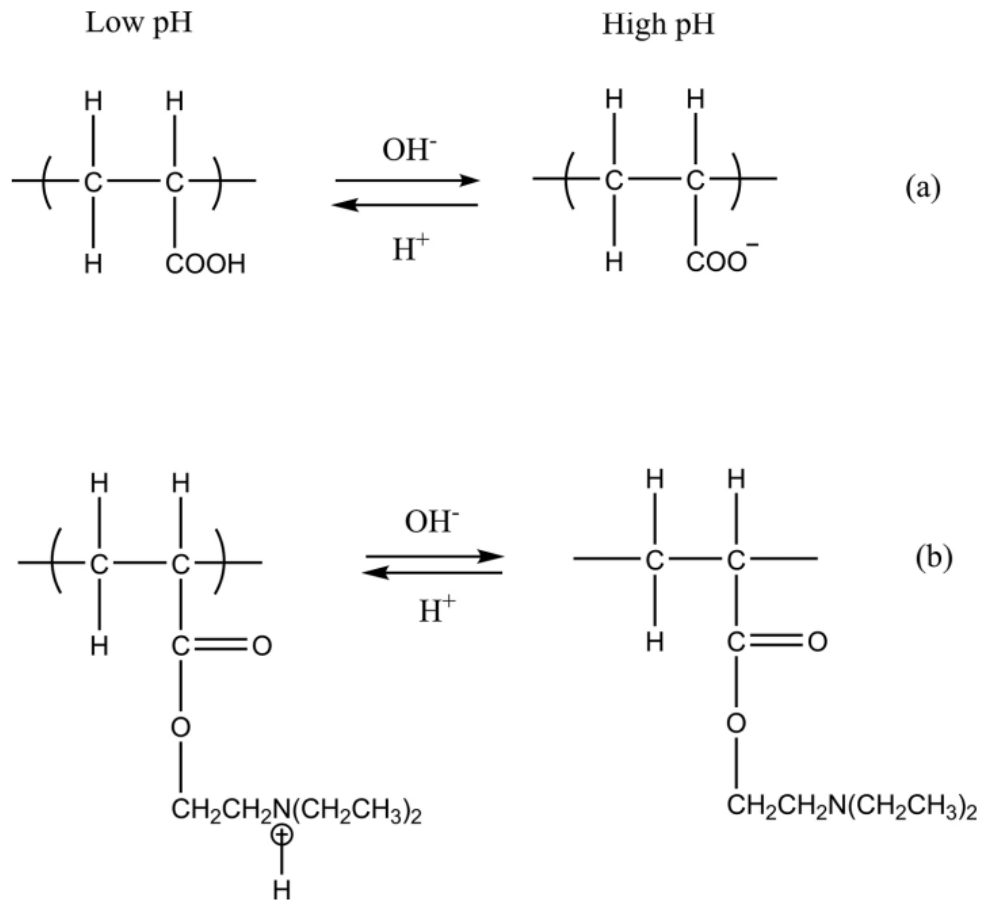


Şekil 4.3: Hidrojelleri etkileyen çevresel uyaranlar [30].

4.2.1 pH’a duyarlı hidrojeller

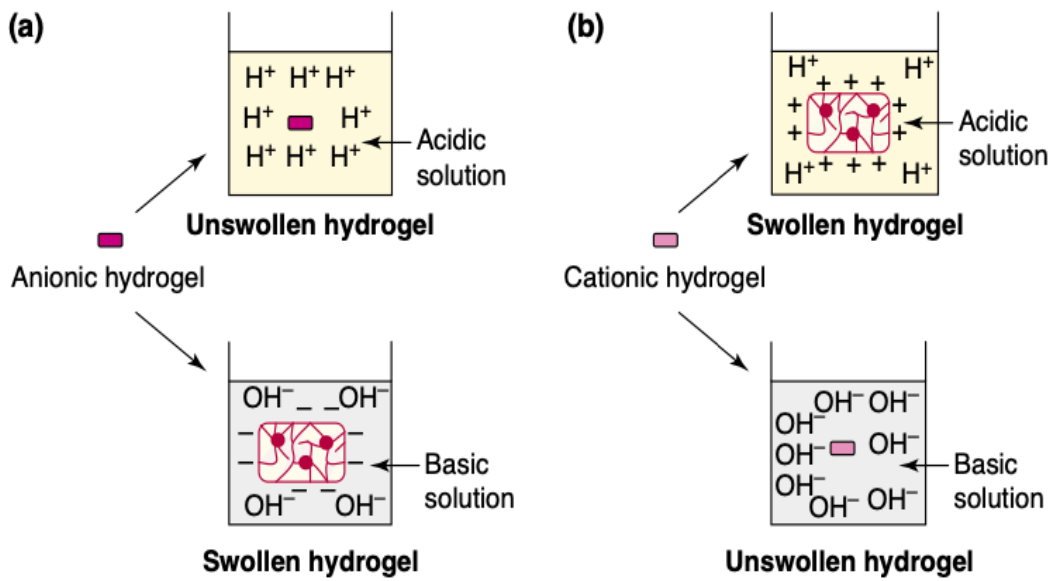
Son zamanlarda, yeni ilaçların geliştirilmesindeki yüksek maliyetler ve uzun zaman nedeniyle araştırmacılar mevcut ilaçların etkinlik oranını arttırmayı amaçlamaktadır. Bu amaçla geliştirilen çeşitli ilaç verme sistemleri arasında pH en sık kullanılan uyarıcılardan biridir çünkü gastrointestinal sistem boyunca değişen geniş bir pH gradyanı vardır. Ağızda tükürük pH’ının 6,7–7,3 olması, midedeki asidik pH (pH 1,0–3,0) ve bağırsaktaki alkalın pH (pH 5,0–8,0) buna örnektir. Ayrıca kronik yaraların pH’ının 5,4 ile 7,4 arasında olması ve kanser dokusundaki dış matrisin asidik yapıda olması da pH’a duyarlı hidrojel taşıyıcılar için bir uyarıcı olarak kullanılır [28].

Yapısında iyonlaşabilen grup içeren hidrojeller pH'a duyarlı hidrojeller olarak adlandırılır [28]. pH'a duyarlı hidrojeller, zincirlerine takılı güçlü asit ve bazlar içerirler. Bunlar, sulu ortamdaki uygun pH ve iyonik kuvvet değişikliklerine yanıt olarak protonları kabul eden asidik (karboksilik veya sülfonik asit grupları) veya serbest bırakan bazik (örneğin amonyum tuzları) grupları içerir [30, 31]. Şekil 4.4'de anyonik ve katyonik polielektrolit örneklerinin pH'a duyarlı iyonlaşmaları görülmektedir. PAA gibi anyonik polielektrolitler yüksek pH'da iyonize olur. Daha sonra zincirler arasındaki elektrostatik itmeler güçlü bir şekilde artar, bu da su moleküllerinin hidrojinin ciddi şekilde şişmesine neden olacak şekilde nüfuz etmesine izin verir. Poli(N,N'-dietilaminoetilmetakrilat) gibi katyonik polielektrolitler ise asidik pH'ta iyonize olur ve şişer [31].



Şekil 4.4: Ekelektrolitlerin pH'a bağlı iyonlaşması. (a) PAA ve (b) poli(N,N'-dietilaminoetilmetakrilat [31].

Uygun pH ve iyonik kuvvete sahip sulu ortamda, yan gruplar iyonlaşır ve polimer ağı üzerinde sabit yükler ortaya çıkar. Böylece hidrojinin şişmesinden veya büzüşmesinden sorumlu elektrostatik itici güç oluşur ve ilaç salımı kontrol edilir. Anyonik hidrojjelerin yan grupları, polimerik ağın pKa'sının altında iyonlaşmaz, üzerinde iyonlaşır. İyonların varlığından kaynaklanan osmotik şişme kuvveti nedeniyle polimer pKa'sının üzerinde bir pH'ta hidrojinin şişmesine yol açar. Katyonik hidrojjeler için ise tam tersi geçerlidir. Polimerik ağın pKb'sinden daha düşük pH'da şişme söz konusudur. İyonik hidrojjelerin asidik ve alkalın tamponlardaki şişmeleri, Şekil 4.5'de gösterilmektedir.



Şekil 4.5: pH'a duyarlı hidrojjelerin şişme davranışları. a) Anyonik hidrojjeler. b) Katyonik hidrojjeler [32].

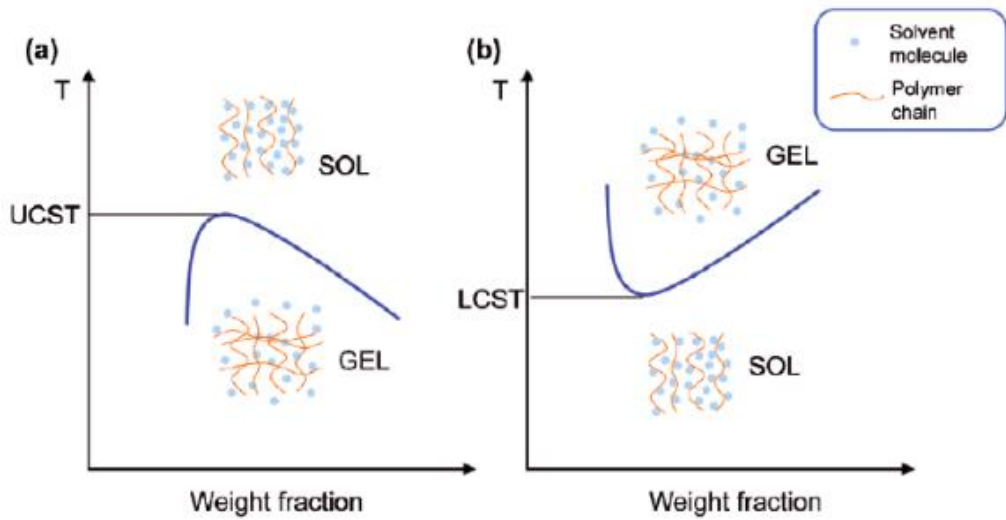
Suya veya fizyolojik sıvıya maruz kalma sonucunda şişen hidrojjelerin şişme derecesi, polimerin özelliklerine (iyonlaşabilen grubun yükü, konsantrasyonu ve pKa'sı, iyonlaşma derecesi, çapraz bağ yoğunluğu ve hidrofiliklik veya hidrofobiklik) ve şişme ortamının özelliklerine (pH, iyonik güç ve karşı iyon ve değeri) bağlı olarak değişir [32].

4.2.2 Sıcaklığa duyarlı hidrojjeler

Sıcaklığa duyarlı hidrojjeler de pH'a duyarlı hidrojjeler gibi ilaç salımı araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok polimer sıcaklığa duyarlı faz geçiş özelliği sergiler. Sıcaklığa duyarlı hidrojjeler, genel olarak yapılarında hem hidrofobik hem de hidrofilik bileşen içerirler. Hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile

etkileşimlerinin sıcaklık sonucunda değişmesiyle hacim-faz değişimleri gözlemlenir [33]. Bu polimerlerin ortak özelliği; metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik gruplar içermeleridir.

Sıcaklığa duyarlı hidrojellerde kritik çözelti sıcaklığı faz geçişinin gerçekleştiği önemli bir parametredir [34]. Faz değişiminin gerçekleştiği en düşük sıcaklık “alt kritik çözelti sıcaklığı, (Lower Critical Solution Temperature, LCST)” ve en yüksek sıcaklık ise “üst kritik çözelti sıcaklığı, (Upper Critical Solution Temperature, UCST)” olarak adlandırılır. Şekil 4.6a’da gösterildiği gibi UCST hidrojellerinin uygun bir çözücüye dönüşme yetenekleri sıcaklıkla artar. Kritik sıcaklığın altında ise jel formuna dönüşme eğilimi gösterirler. Tersine, Şekil 4.6b’de gösterildiği gibi LCST’ye sahip hidrojellerde polimer çözeltisi ısıtıldığında sudaki çözünürlüğü azalır. Sıcaklık LCST’nin altına düştüğünde ise jel oldukça viskoz bir sıvı haline gelir [30, 34].



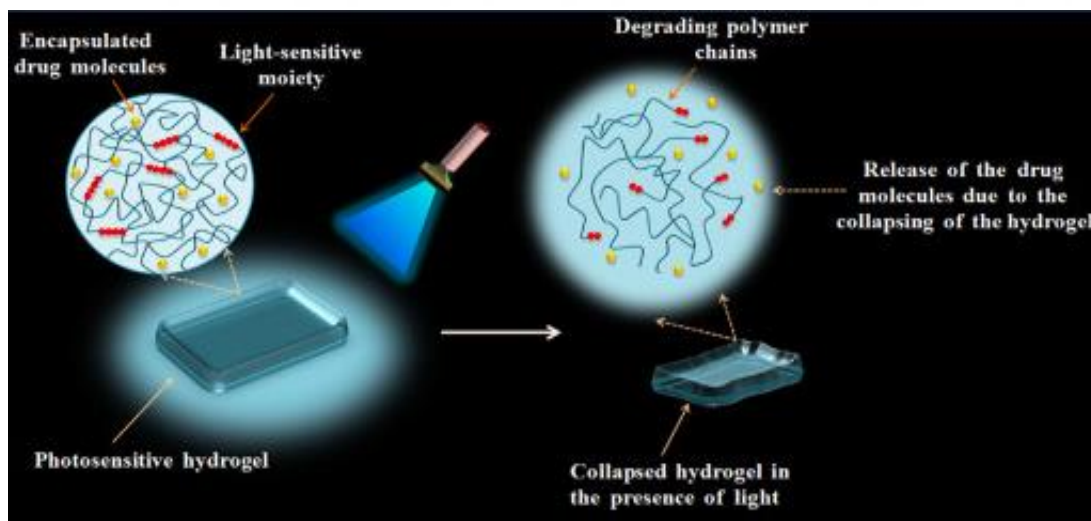
Şekil 4.6: Sıcaklığa duyarlı hidrojeller: (a) UCST hidrojelleri, sıcaklık düştükçe sol-jel geçişine maruz kalır ve (b) LCST hidrojelleri, sıcaklık arttıkça sol-jel geçişine maruz kalır [34].

Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin UCST ve LCST özellikleri ağ yapısındaki hidrofilik ve hidrofobik grupların oranları değiştirilerek modifiye edilebilir. Hidrojellerin çoğu fizyolojik sıcaklık olan 37°C’de jel oluşumu gösterdiği ve jel oluşumu çeşitli kolay modifikasyonlar ile kontrol edilebildiği için sıcaklığa duyarlı hidrojeller ilaç salımı çalışmalarında ve çeşitli biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır [35].

4.2.3 Işığa duyarlı hidrojeller

Işığa duyarlı hidrojenler, ışık uyarımına karşı anında cevap geliştirebilirler ve serbestleşmeyi az miktarda ışıpta bile yüksek doğruluk ve hassasiyetle gerçekleştirebilirler. Örneğin, sıcaklığa duyarlı hidrojenlerin hassasiyeti termal difüzyon ve pH'a duyarlı hidrojenlerin hassasiyeti hidrojen iyonunun difüzyonu ile sınırlanmaktadır. Işığa duyarlı hidrojenler ise hassasiyet bakımından bunlara kıyasla daha avantajlıdır. Işığa duyarlı hidrojenler, ultraviyole (UV) duyarlı ve görünür ışığa duyarlı hidrojenler olmak üzere ikiye ayrılırlar [33]. Görünür ışık UV ışığına göre daha kolay elde edilebilir, ucuz, güvenli ve temizdir.

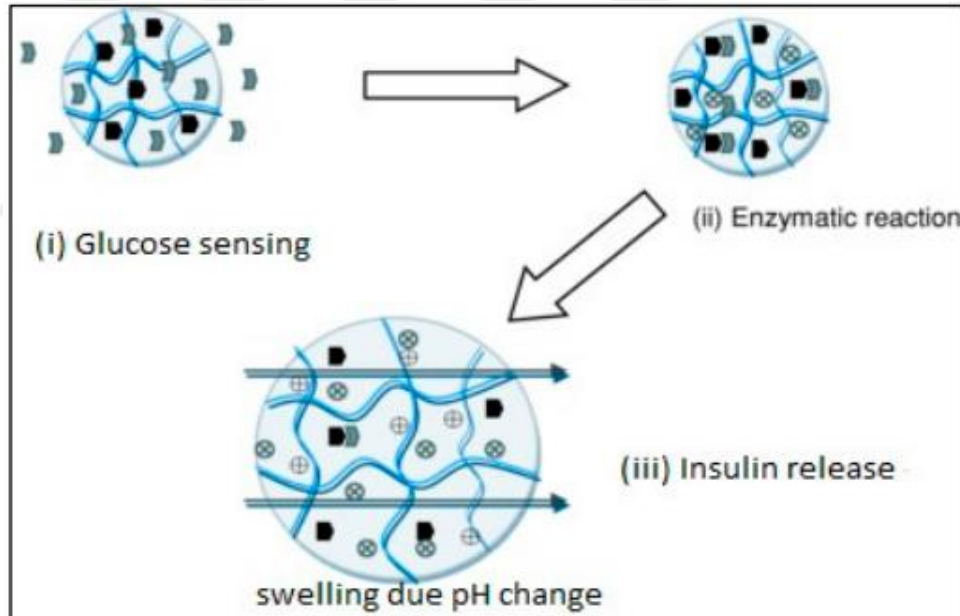
İşığa duyarlı hidrojeller ağ yapılarında genellikle fotoreaktif grup olarak kromofor içerirler [30, 33, 36]. Hidrojeller ışığa maruz kaldıklarında kromofor ışıgı emer ve onu izomerizasyon, dimerizasyon ve bölünme gibi foto reaksiyonlar ile kimyasal sinyale dönüştürür. Daha sonra, sinyal hidrojelin fonksiyonel kısmına gönderilir ve özelliklerini düzenler. Hidrojelin fiziksel ve kimyasal özellikleri; ışık yoğunluğu, dalga boyu, maruz kalma süresi ve kromofor tipi gibi değişebilen dış parametreler ile kontrol edilebilir. İşığa duyarlı hidrojeller, Şekil 4.7’de gösterildiği gibi ilaç salım mekanizmalarında kullanılmaktadır [36].



Şekil 4.7: Işığa duyarlı hidrojel sistemlerinden ilaç salımının şematik gösterimi [36].

4.2.4 Glikoza duyarlı hidrojeller

Diyabet hastalarında insülin hormonu salımının bozulması sonucunda kandaki glikoz konsantrasyonu yükselir ve hasta genellikle periyodik enjeksiyon yoluyla uygulanan bir insülin kaynağına ihtiyaç duyar [37]. Glikoza duyarlı hidrojel sistemleri şekere duyarlıdır ve kandaki glikoz konsantrasyonuna göre insülin konsantrasyonunu normal bir aralıkta tutan kendi kendini düzenleyen insülin salımı yaparlar [33, 37, 38]. İnsülin dağıtımını modüle etmek için geliştirilmiş bu hidrojel sistemleri uygun bir glikoz sensörü içerirler. Glikoz, oksijen varlığında glikoz oksidaz enzimleri tarafından glukonik aside dönüştürüldüğünde sistemin lokal pH'ı düşer. Katyonik hidrojel, düşen pH'a yanıt olarak şişer ve Şekil 4.8'de gösterildiği gibi insülini serbest bırakır. Glikoz oksidaz, insülin salımını kontrol etmek için hidrojel ağına kovalent olarak bağlanmıştır. Bu nedenle, hidrojelin şişme oranı vücudun glikoz konsantrasyonu tarafından düzenlenir [38].

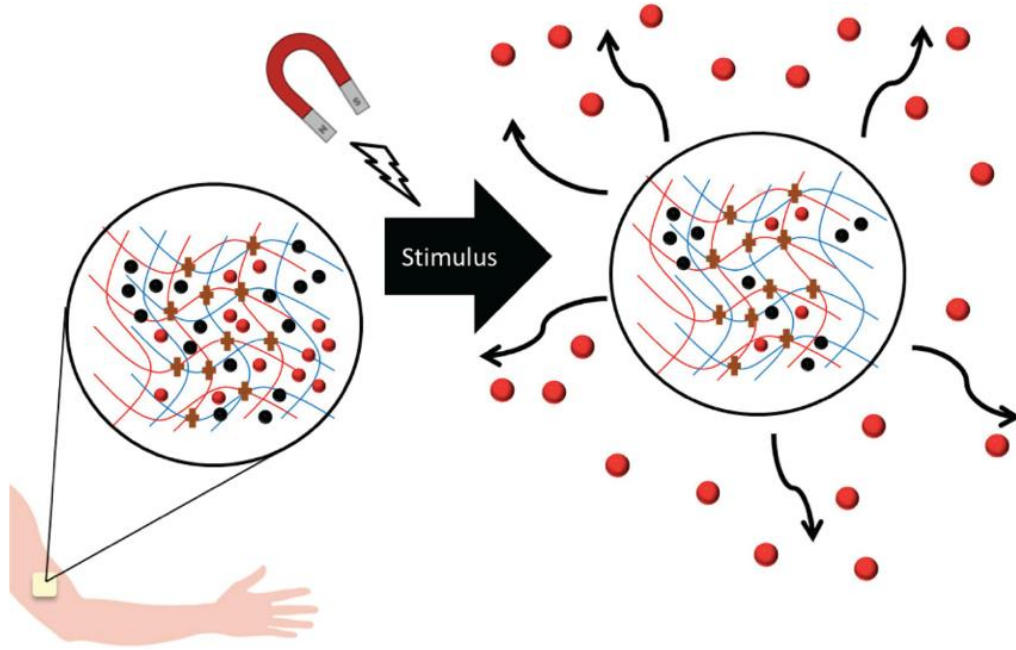


Şekil 4.8: Glikoza duyarlı hidrojel mekanizması [38].

4.2.5 Manyetik alana duyarlı hidrojeller

Hayvanlar ve insanlar da dahil olmak üzere hemen hemen tüm canlı organizmaların manyetik reseptörler olarak hareket eden manyetik parçacıklar (insan kanındaki ferritin gibi) içerdiğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, manyetizma ve manyetik malzemeler sağlık ve biyolojik uygulamalarda önemli bir araştırma konusudur [23].

Manyetik alana duyarlı hidrojeller paramanyetik özelliğe sahip demir oksit gibi manyetik nanoparçacıkların hidrojeller ile birleştirilmesiyle elde edilirler. Bu sistemlerde ilaç salımı genellikle sıcaklık artışı ile tetiklendiğinden sıcaklığa duyarlı hidrojellerle ilişkilidirler. Harici manyetik alan uygulandığında titreşir ve salım sisteminin yerel sıcaklığını arttırırlar, bu da hacim artışına veya sol-jel geçişine sebep olur [39]. Harici manyetik alan uyarısı altında ilaç salımı Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



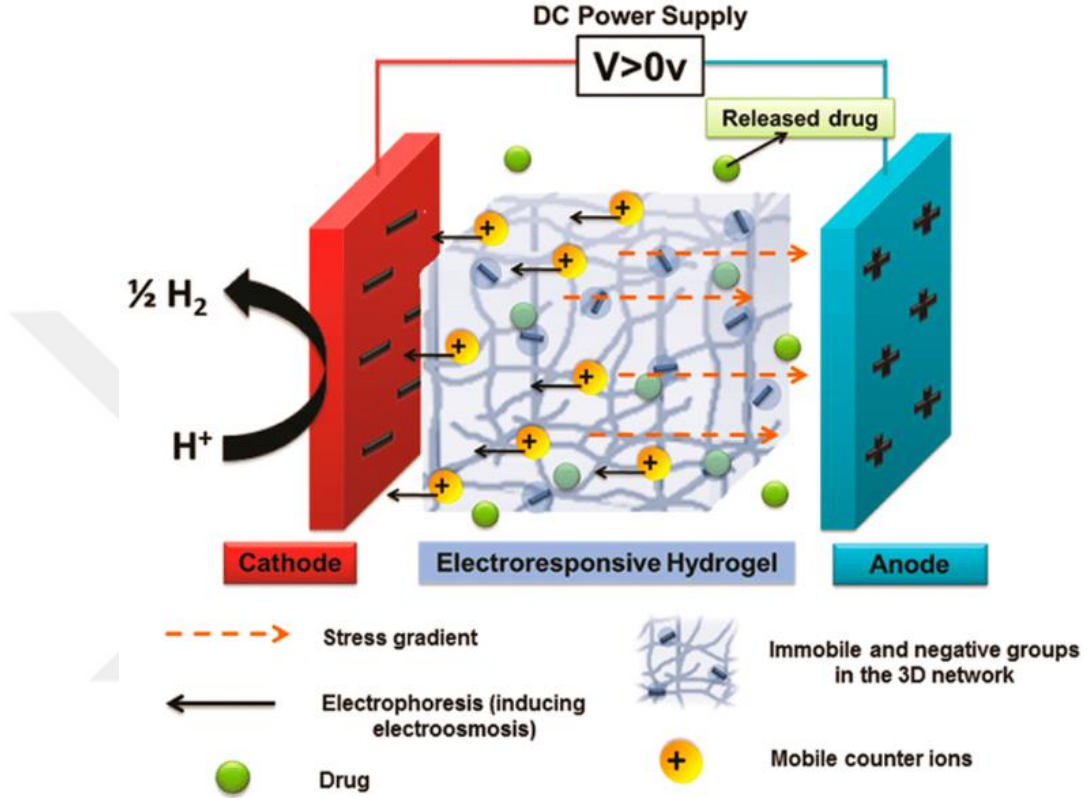
Şekil 4.9: Harici manyetik alan uyarısı altında ilaç salımının şematik gösterimi. İlaç (kırmızı küreler), transdermal yamalar şeklinde şekillendirilebilen veya enjekte edilebilen manyetik hidrojellere yüklenebilir [39].

4.2.6 Elektrik alana duyarlı hidrojeller

Elektrik alana duyarlı hidrojeller genellikle polielektrolitlerden yapılırlar. Elektrik alana duyarlı hidrojeller, elektrik alan varlığında büzülme veya şişme davranışı gösterirler. Bazen ise bir tarafı şişme davranışı gösterirken diğer tarafı büzülme davranışı gösterir, bu da hidrojinin bükülmesine sebep olur. Hidrojel yüzeyi elektrot ile temasta olduğunda uygulanan elektrik akımının etkisi, hidrojin elektrotla temas etmediği suya (veya su-aseton karışımı) yerleştirildiği sistemin cevabından farklı olabilir. Sulu faz elektrolit içeriyorsa sonuç yine farklı olacaktır [33].

Elektrik uyarısı altında polielektrolit hidrojellerden ilaç salımı üç rakip güç olan kauçuk esnekliği, polimer-polimer afinitesi ve iyonik basınç ile kontrol edilir [30, 40]. Bu üç rakip güç osmotik basınç olarak adlandırılır. Bu kuvvetlerin dengesinin

bozulması hidrojenlerin şişmesine ve büzülmesine sebep olur. Denge durumunda hidrojenin osmotik basıncı onu çevreleyen çözeltinininkine eşittir. Sulu bir ortamda hidrojenle elektrik alan uygulandığında polimer zincirindeki H^+ ve OH^- iyonları Şekil 4.10'da görüldüğü gibi zıt yüklerle farklı bölgelere doğru hareket ederler. Bu nedenle, hidrojenin içindeki osmotik basınç artar ve ilaç salımı gerçekleşir [30].



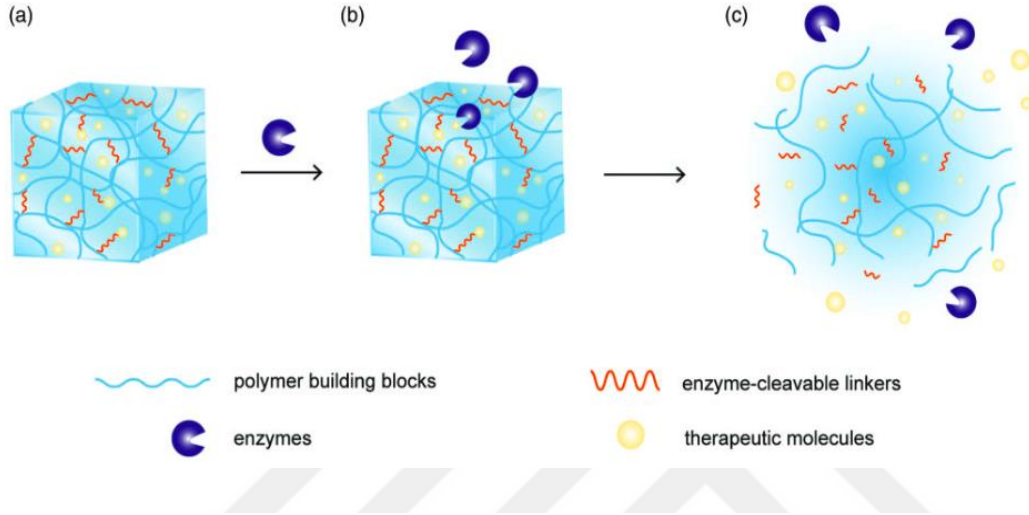
Şekil 4.10: Elektrik alana duyarlı hidrojenlerde ilaç salım mekanizmasının şematik gösterimi [30].

4.2.7 Enzime duyarlı hidrojenler

Enzimler, hücrelerdeki birçok kimyasal ve biyolojik sürecin düzenlenmesinde kritik rol oynayan biyolojik katalizörlerdir. Enzim katalizli reaksiyonlar çalışmak için doğru koşullara ihtiyaç duyarlar. Koşullar uygun değilse enzim şekil değiştirir ve substrata bağlanamaz. Reaksiyonlar genellikle sulu ortamda, nispeten düşük sıcaklıklarda ve nötr, hafif asidik veya hafif alkalın pH'da meydana gelir [41]. Enzim düzensizliği alzheimer hastalığı, inflamatuvar hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit ve gibi birçok hastalık ve patolojik bozukluktan sorumludur [41, 42].

Enzime duyarlı hidrojenler elde etmek için bazı şartların karşılanması gerekir. İlk olarak, ağı spesifik enzimlerle biyolojik olarak parçalanabilir hale getirmek için

hidrojel ağına enzimle parçalanabilen bağlayıcıların dahil edilmesi gerekir [42]. Şekil 4.11'de enzime duyarlı hidrojel sistemlerden ilaç salımının şematik gösterimi verilmiştir. Ayrıca, enzim katalizli reaksiyonların kinetiğini büyük ölçüde etkileyeceği için bağlayıcılar enzimler tarafından erişilebilir olmalıdır. Son olarak ise enzim-substrat reaksiyonları, malzeme özelliklerindeki değişiklikleri (hidrojellerin bozunması veya morfolojik dönüşümü) tetikler [41].



Şekil 4.11: Enzime duyarlı hidrojel sistemlerden ilaç salımının şematik gösterimi [41].

4.3 Hidrojellerin Şişme Kinetiği

Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç etkinliğini ve hasta uyumunu artırmak, uygulama sıklığını ve doz sıklığına bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla geliştirilmişlerdir. Salım kinetiğinin belirlenmesi için kullanılan matematiksel modellemeler, ilaç difüzyon katsayısı gibi önemli fiziksel parametrelerin belirlenmesine ve salım prosesinin optimizasyonun yapılmasında önemli bir değere sahiptir [43–45].

4.3.1 Sıfırıncı dereceden kinetik model

Salım hızının, ilaç konsantrasyondan bağımsız olduğu sistemlerdir. Sıfırıncı dereceden kinetik model bazı transdermal sistemlerin yanı sıra çeşitli modifiye salımlı farmasötik dozaj formlarının ilaç çözünmesini ve kaplanmış formlarda, ozmotik sistemlerde vb. düşük çözünür ilaçlara sahip matris tabletlerini tanımlamak için kullanılabilir. İlacın kontrollü salımı denklem 4.1 ile gösterilir [44, 45].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_o t \quad (4.1)$$

M_t : t zamanında jelden salınan ilaç miktarı

M_∞ : dengedeki ilaç miktarı

k_o : Sıfırıncı dereceden salım sabiti

t: Zaman

4.3.2 Birinci dereceden kinetik model

Birinci dereceden kinetik modelleme, gözenekli matrislerde suda çözünür ilaçlar içeren farmasötik dozaj formlarında ilaç çözünmesini tanımlamak için kullanılır. Birinci dereceden salım hızının konsantrasyona doğrusal olarak bağlı olduğu ilaç salımı denklem 4.2 ile gösterilir [44, 45].

$$\log C_t = \log C_o - \frac{k_1 t}{2.303} \quad (4.2)$$

$\log C_o$: Farmasötik dozaj formundaki ilacın başlangıç konsantrasyonunun logaritmik değeri

$\log C_t$: t zamanında farmasötik dozaj formunda kalan ilaç konsantrasyonunun logaritmik değeri

k_1 : Birinci mertebeden salım sabiti (zaman⁻¹)

t: Zaman

4.3.3 Higuchi kinetik modeli

Başlangıçta düzlemsel sistemler için tasarlanmış olan bu model daha sonra farklı geometrik ve gözenekli sistemler için de kullanılabilir hale gelmiştir. Higuchi modelinin kullanımı sırasında; matristeki başlangıç ilaç konsantrasyonunun ilaç çözünürlüğünden çok daha yüksek olması, ilaç difüzyonu yalnızca bir boyutta gerçekleşmesi, ilaç parçacıklarının sistemin kalınlığından küçük olması, matris şişmesi ve çözünmesinin ihmal edilebilir olması, ilaç yayılma katsayısının sabit olması, salım ortamı içerisine tam batırılmanın gerçekleşmiş olması gibi varsayımlara dikkat edilmelidir.

Denklem 4.3'deki Higuchi eşitliği, deri içine uygulanan veya matriks tabletlerde bulunan suda çözünebilen ilaçlar gibi, çeşitli modifiye salımlı farmasötik dozaj formlarından ilaç çözünmesini tanımlamak için kullanılmaktadır [44, 45].

$$f_t = \frac{M_t}{M_\infty} = K_H \times \sqrt{t} \quad (4.3)$$

M_t : t zamanında jelden salınan ilaç miktarı

M_∞ : dengedeki ilaç miktarı

f_t : t zamanında birim yüzey alanından salınan ilaç kesri

K_H : Higuchi salım sabiti

$t^{1/2}$: Zamanın karekökü

4.3.4 Hixson-Crowell kinetik modeli

Hixson-Crowell (1931) [46] parçacıkların yüzey alanının hacimlerinin küp kökü ile orantılı olduğunu belirleyerek, Denklem 4.4'ü oluşturmuşlardır. Bu model tabletler gibi farmasötik dozaj formları için geçerlidir. Başlangıç geometrik şekli her zaman sabit kalmak koşulu ile tablet boyutları orantılı olarak küçülürse, çözünme ilaç yüzeyine paralel düzlemlerde gerçekleşir [44].

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa t \quad (4.4)$$

W_0 : Farmasötik dozaj formundaki ilacın başlangıç miktarı

W_t : t zamanında farmasötik dozaj formunda kalan ilaç miktarı

κ : Yüzey-hacim ilişkisini oluşturan sabit

t: Zaman

4.3.5 Korsmeyer-Peppas kinetik modeli

Korsmeyer ve arkadaşları (1983) [47] polimerik sistemlerden ilaç salımını ifade eden bir eşitlik oluşturmuşlardır. İlaç salım mekanizmasını bulmak için, öncelikle verilerin %60'ı Korsmeyer-Peppas modeline yerleştirilmiştir [43, 44].

$$f_t = \frac{M_t}{M_\infty} = K_{KP} \times t^n \quad (4.5)$$

M_t : t zamanında jelden salınan ilaç miktarı

M_{∞} : dengedeki ilaç miktarı

f_t : t zamanında salınan ilaç kesri

K_{KP} : Korsmeyer-Peppas salım hız sabiti

n: ilaç salım mekanizması ile ilgili difüzyon üsteli

t: Zaman

Denklem 4.5’de yer alan n, salım üsteli, salım mekanizmalarını birbirinden ayırt etmek amacıyla kullanmıştır. Çizelge 4.1’de n değerine göre salım mekanizmaları görülmektedir [43].

Çizelge 4.1: Korsmeyer-Peppas denklemi n değerine göre ilaç salım mekanizmaları [43].

Salım üssü (n)	İlaç taşınma mekanizması
$n \leq 0,45$	Fickian difüzyonu (Durum I)
$0,45 < n < 0,89$	Anormal veya Fickian olmayan taşınım
$0,89 \leq n < 1,0$	Fickian olmayan (Durum II) taşınım
$n \geq 1$	Super Durum II taşınım

Fick yasasına uyan yapılarda (Durum I, $n \leq 0,45$) ilaç salımı difüzyon tarafından yönetilir. Çözücünün matrisin iç kısmına nüfus etme hızı veya difüzyonu, polimerik zincir gevşeme sürecinden çok daha fazladır. Polimerik sistemin maruz kaldığı yüzeydeki absorpsiyon dengesi hızla gerçekleşir ve bu olay (Durum I) zamana bağlı difüzyon kinetiği ile karakterize edilir. n üsteli “0,89” değeri aldığı anda, ilaç salım hızı zamandan bağımsızdır ve Fickian değildir. Bu durum Durum-II taşınım olarak bilinen salım kinetiğine karşılık gelir. Burada ilaç salımını sağlayan mekanizma polimerik zincirlerin şişmesi veya gevşemesidir. Durum II’de çözücü difüzyon hızı, polimerik gevşeme işleminden daha düşüktür. Suyun sistem tarafından ozmotik olarak emilmesi sırasında meydana gelen makromoleküllerin gevşeme işlemi hız kontrol basamağını belirler. Böylece, denklem 4.5’ de, $n=0,45$ (difüzyon kontrollü ilaç salımını gösterir) ve $n=0,89$ (gevşeme/şişme kontrollü ilaç salımını gösterir) şeklindeki iki özel durumda iki farklı anlama sahiptir. 0,45 ile 0,89 arasındaki n değerleri, her iki olayın (difüzyon ve gevşeme/şişme) üst üste gelmesinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu

durumda ilaç salım mekanizması difüzyon ve gevşeme/şişme süreçleri tarafından yönetilir [43, 44]. Polimerik zincirlerin yavaş yavaş yeniden düzenlenmesi ve aynı anda gerçekleşen difüzyon süreci zamana bağlı anormal etkilere neden olur. Durum II taşımasının sonunda, bazen çözücünün absorpsiyon oranında hızlı bir artış gözlemlenebilir. Bu durumda, şişmiş jel tarafından uygulanan kuvvetlerin genişlemesi nedeniyle Durum II Süper Durum II'ye ($n>1$) dönüşür. Suyun ozmotik emilmesi sırasında jelin dış tabakası şişme işlemini sınırlar ve polimer gerilmesi/kırılması (solvent crazing: çözücü çıldırması) meydana gelir [44].



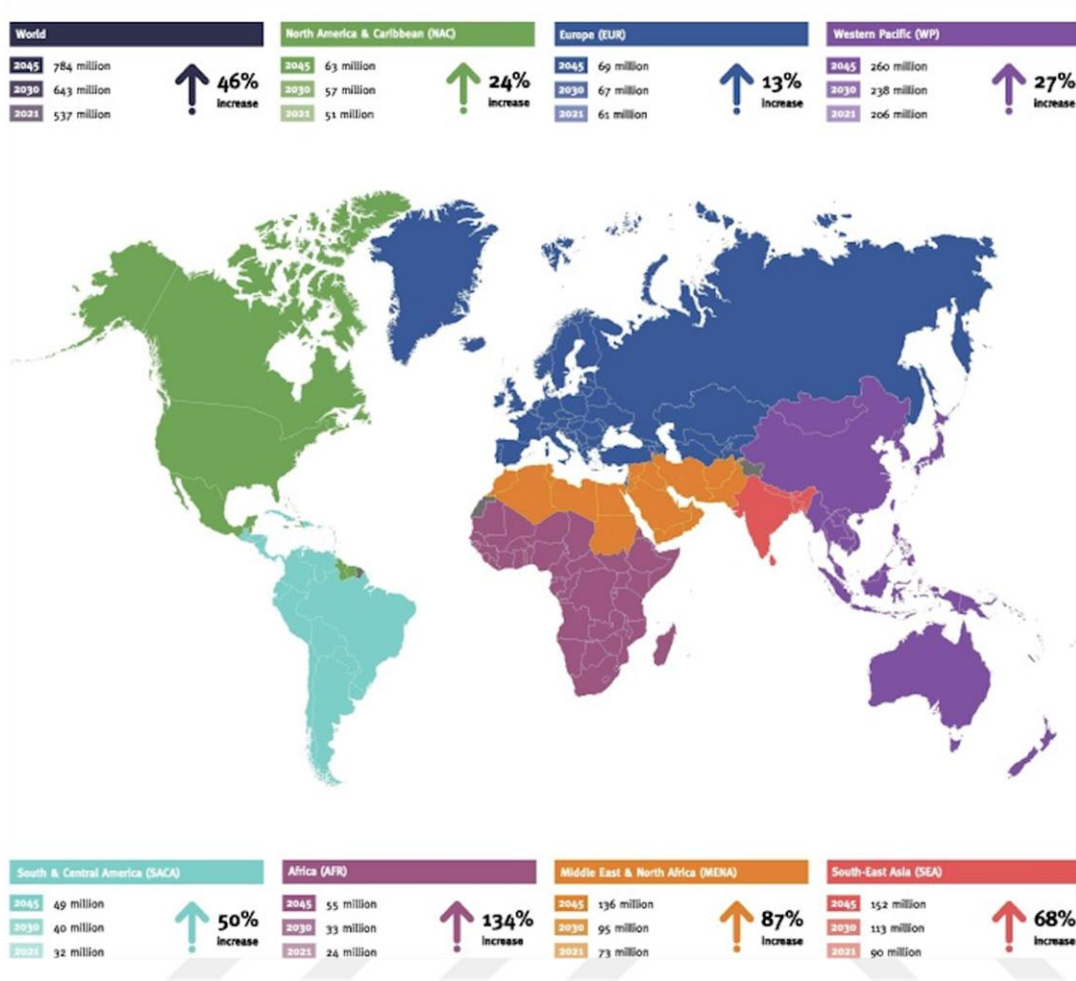
5. DİYABET MELLİTUS

Şeker hastalığı (Diyabet Mellitus, DM) kan şekerini düşürücü görevi olan insülin hormonunun eksikliği ya da vücut tarafından kullanımının bozulması sebebiyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır. Sürekli olarak tıbbi bakım gerektiren şeker hastalığı uzun süre iyi kontrol edilmediğinde çoklu organ hasarına yol açar [48, 49].

Yiyecekler ile vücudumuza aldığımız karbonhidratlar bağırsakta sindirildikten sonra vücudumuzda bulunan enzimler ile glikoza parçalanır. Glikoz daha sonra kan akımı ile bütün vücut hücrelerine taşınır. İnsan beyni ve vücudu için glikozdan enerji sağlayabilmek için glikozun kandan vücut hücrelerine geçmesi gerekir. Pankreas adı verilen organın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonu kandaki glikozun kaslara veya karaciğerdeki depolara girişini kolaylaştırır. Böylece kandaki şeker düzeyi de yükselmemiş olur. Şeker hastalığı, kan şekerini düşürücü işlevi olan insülin hormonunun yokluğu, azlığı veya etkisizliği sonucu oluşur [50].

5.1 Diyabet Mellitus'un Dünya'da ve Türkiye'de Görülme Oranı

Diyabetin görülme sıklığı ülkeler ve toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte en sık görülen endokrin hastalık olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2000 yılında yaşları 20 ile 79 arasında değişen diyabetli insan sayısı 151 milyondan 2015 yılına kadar önemli bir artış göstererek 415 milyona ulaşmıştır. 2021 yılında 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayının 2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında %46 artış göstererek 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Bununla birlikte, diyabetli hasta nüfusunun %80'i düşük veya orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır [51]. Bu verilere dayanarak diyabetin 21. yüzyılın en hızlı büyüyen küresel acil durumlarından biri olduğunu söyleyebiliriz.



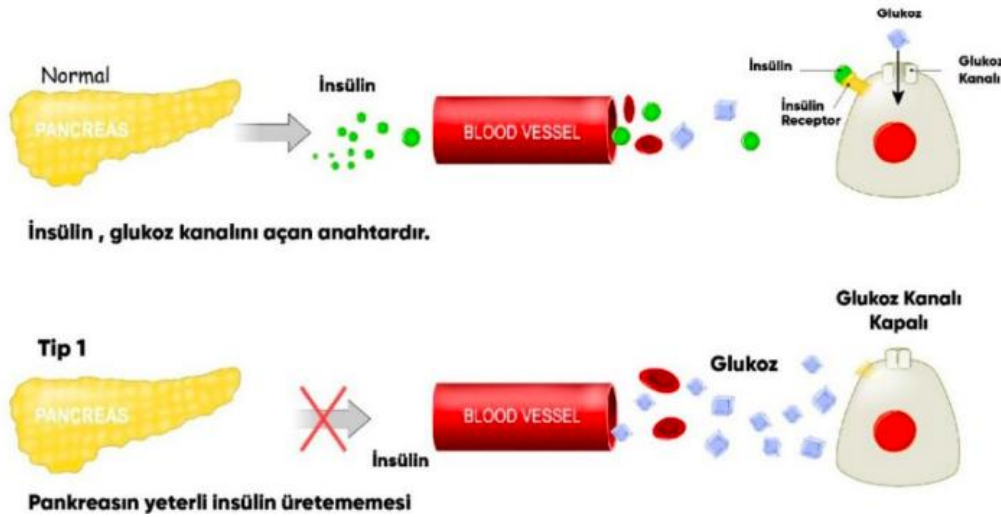
Şekil 5.1: 2021-2045 yıllarında Dünya çapındaki diyabet hastası sayıları (20-79 yaş) [51].

Diyabetli insan sayısı ülkemizde de hızlı bir şekilde yükselmektedir. IDF verileri 2000 yılında Türkiye’de 20-79 yaş grubunda 1,8 milyon diyabet hastası olduğu ve bu sayının beklenenden daha hızlı bir şekilde artarak 2021 yılında 9 milyona ulaştığını göstermektedir. Diyabetin en önemli sebeplerinden biri olan obezitenin son yıllarda ülkemizde artış göstermesi bu sonucun ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Ülkemizdeki diyabetli nüfusun bir önlem alınmazsa 2045 yılına kadar 13 milyonu geçmesi beklenmektedir [52, 53].

5.2 Diyabet Mellitus Tipleri

5.2.1 Tip 1 diyabet mellitus

İnsülinin en önemli görevi glikozun kandan hücrelere geçişini kolaylaştırarak hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamaktır. İnsülin hormonunun çok az üretilmesi veya hiç üretilmemesine bağlı olarak gelişen hastalığa Tip1 DM (T1DM) denir. T1DM, genellikle çocukluk veya ergenlik dönemlerinde görülür ve pankreasın beta hücrelerinin harap olmasına bağlı olarak insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın nedeninin genetik yatkınlık veya viral enfeksiyon gibi bir çevresel tetikleyicinin beta hücrelerine saldırmasıyla olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 3.2’de T1DM görsel olarak anlatılmaktadır [54]. Hastalar yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmek için ömür boyu dışarıdan insülin almak zorundadır [55].



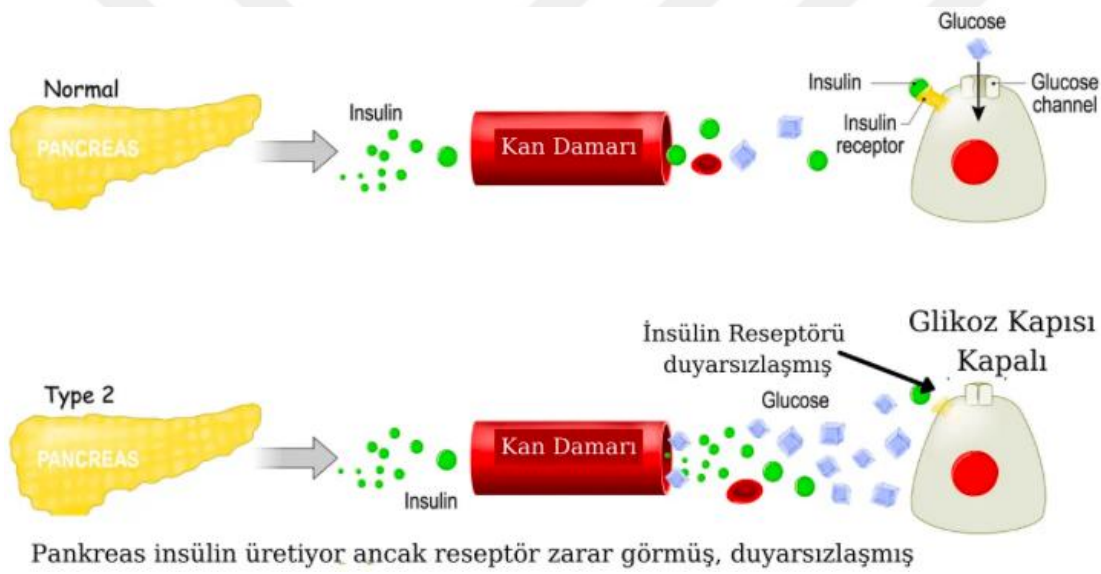
Şekil 5.2: Sağlıklı bir insan ve T1DM hastasının kıyaslanması [54].

5.2.2 Tip 2 diyabet mellitus

En sık rastlanan bu diyabet türü olan T2DM, diyabet vakalarının %90’dan fazlasını oluşturmaktadır. Genellikle 40 yaş üzerinde görülen ve erişkin hastalığı olarak kabul edilen T2DM obezitenin artmasıyla gençlerde ve çocuklarda da görülmeye başlanmıştır ve hastalığın %80’inden fazlasına obezitenin sebep olduğu düşünülmektedir [56–58]. Bazı hastalar bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara

iyileşmesinde gecikme gibi şikayetlerle başvursa da hastalık asemptomik olarak da gelişebildiğinden yıllarca tanı konulamayabilir [59].

T2DM, pankreastaki insülin üretiminin yetersiz olması veya vücut hücrelerinin insüline direnç geliştirmesinin sonucunda ortaya çıkan diyabet türüdür [57]. Şekil 3.3’de T2DM görsel olarak anlatılmaktadır. İnsan vücudundaki kaslarda, yağ dokuda ve karaciğerde bulunan hücrelerin hücresel glikoz alma yeteneğinin azalması insülin direnci olarak adlandırılır. Bunu kırmak için pankreas daha fazla insülin üretmeye başlar fakat yeterli insülin üretilemediğinde kan şekeri seviyesi yükselmeye başlar. Genellikle obezite ve fiziksel hareketsizlik sonucu artan yağ asitleri lipotoksisite adı verilen bir mekanizma ile insülin sinyali engellerken insülin reseptörü veya substratındaki genetik mutasyonlar da insülin direncine sebep olur [60].



Şekil 5.3: Sağlıklı bir insan ve T2DM hastasının kıyaslanması [54].

T2DM tedavisinde kan şekeri yani glikoz değerinin normalde düşük seviyede (hipoglisemi) tutan ajanların kullanımından kaçınılması gerektiği, ayrıca diyabet hastaları obezite ve çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlara açık olduğu için kullanılacak ilaçların kilo ve kardiyovasküler ve serebrovasküler açıdan olumlu ya da bunlara karşı tamamen nötr etkide olması önerilmektedir [58, 61, 62].

5.3 Oral Antidiyabetik İlaç Kullanımı Sırasında Oluşan Hatalar

Yaş ortalamasının yüksek olduğu T2DM hastalığının tedavisinde ortaya çıkan diyabet komplikasyonları nedeniyle ilaç sayısı fazladır ve tedavi programı karışıktır. İleri yaş, çoklu ilaç kullanımı, karmaşık ilaç alma programı, bilgi eksikliği ve hastanın tedaviye

inanmaması gibi sebeplerle oral antidiyabetik ilaç kullanan T2DM hastalarının ilaç kullanımında hatalar olmaktadır. Bu hatalar ilaç tedavisinin hem etkinliğinin azalmasına sebep olmakta hem de olası komplikasyonları arttırmaktadır [63]. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi gerekmektedir. Çizelge 5.1’de oral antidiyabetik ilaç kullanımında T2DM hastası bireylerin yaptığı hata oranları verilmiştir. Çalışmaya katılan 190 bireyin %64,7’si ilaç kullanım hatası yaptığı saptanmıştır.

Çizelge 5.1: Oral antidiyabetik ilaç kullanımında hata oranı dağılımı [63].

Hata	Sayı	%
Yapan	123	64,7
Yapmayan	67	35,3
Toplam	190	100,0

Yapılan çalışmaya göre mevcut ilaç hatalarının sebepleri Çizelge 4.2’de listelenmiştir.

Çizelge 5.2: Oral antidiyabetik ilaç kullanan bireylerin yaptıkları hatalara göre dağılımı [63].

İlaç Kullanımında Hatalar	Sayı*	%
İlaçları Karıştırma	27	14,2
İlaçları Zamanında Almama	107	56,3
İlacı Yanlış Dozda Alma	8	4,2
Kendi Kendine İlacı Bırakma	71	37,3

(*) Aynı hastanın birden fazla hata yaptığı durumlar olduğu için sayı fazla çıkmıştır.

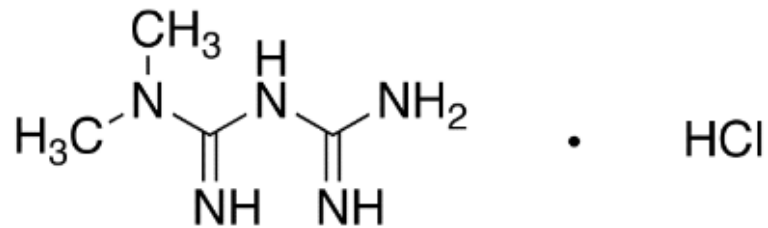


6. METFORMİN HİDROKLORÜR

6.1 Metformin Hidroklorür'ün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri

Galega officinalis, Fransız leylağı ya da sedef otu olarak bilinen bitkiden elde edilen Metformin (MET) 1960'lı yıllardan beri tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır [6]. MET, kas, karaciğerin ve periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır [6, 64]. Biguanid türevi olan MET şu anda tüm yeni tanı almış T2DM hastaları için ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir [65]. Bilinen farmakokinetiği ve yönetilebilir toksisitesi sebebiyle diğer biguanidlere göre nispeten güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Yapılan çalışmalar antidiyabetik özelliğinin yanı sıra antikanser potansiyeli olduğunu da olduğunu göstermiştir [6].

MET'in oral biyoyararlanımı nispeten düşüktür (yaklaşık %50-60) [64]. MET ince bağırsaktan emilir ve pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat içinde ulaşır. Metabolize edilemez ve %90'ı 12 saat içerisinde böbrekler tarafından hızlıca temizlenir. Gastrointestinal yan etkilerden korunmak için günde iki defa ve maksimum 1700-2000 mg olacak şekilde alınmalıdır [6]. Gastrointestinal sistem ile ilişkili olarak en sık görülen yan etkileri mide bulantısı, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı ve metalik tattır. Çok nadir görülmesiyle birlikte %50 ölümle sonuçlanan laktik asidoza da sebep olmaktadır. Ayrıca MET kullanan hastaların %30'unda vitamin B12 emiliminin azaldığı gözlemlenmiştir [6, 64, 65]. Şekil 6.1'de MET·HCl'in kimyasal yapısı verilmiştir [66].

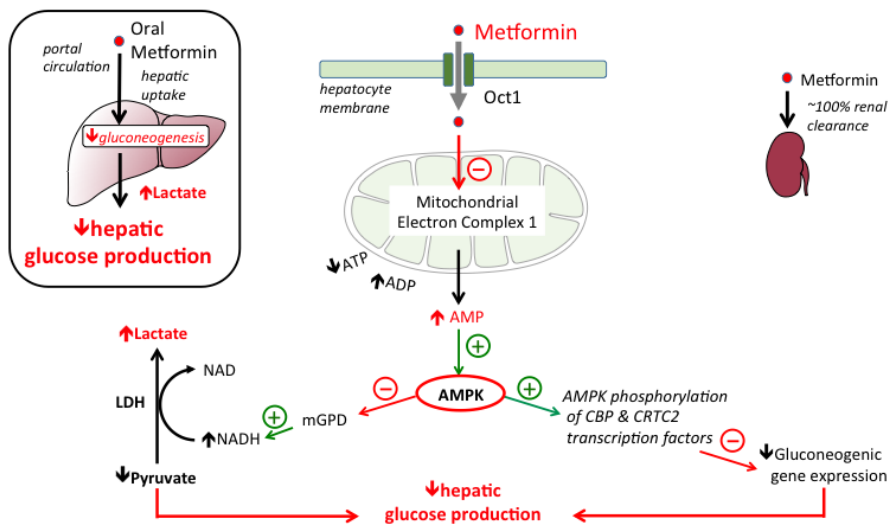


Şekil 6.1: MET·HCl etken maddesinin kimyasal yapısı [66].

6.2 Metformin Hidroklorür'ün Etki Mekanizması

MET'in pankreatik β hücreleri üzerinde direkt etkisi yoktur ve insülin salgılanmasını arttırarak kandaki glikoz konsantrasyonunun normal düzeyin altına düşmesine sebep olmaz. Karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Bu nedenle, hipoglisemik değil antihiperglisemiktir [6].

MET yutulduktan sonra organik katyon taşıyıcı-1 (OCT1) yardımıyla karaciğer hücrelerine alınır. MET pozitif yüklü bir moleküldür ve negatif yükü nedeniyle mitokondriyal membran ile etkileşime girer. Sonrasında, mitokondriyal kompleks I'ı inhibe ederek mitokondriyal adenosin trifosfatında (ATP) üretimini önler ve hücre içinde adenosin difosfat (ADP) / ATP ve adenosin monofosfat (AMP): ATP oranlarında artışa neden olur. Bu değişiklikler, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir enzim olan AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktive eder. Bu mekanizmanın yanı sıra AMPK, diğer aktivatörleri içeren bir lizozomal mekanizma ile aktive edilebilir. AMP: ATP oranındaki artışlar aynı zamanda fruktoz-1,6-bifosfatazı da inhibe ederek glukoneojenezin akut inhibisyonuna neden olurken aynı zamanda adenilat siklazı inhibe eder ve siklik adenosin monofosfat üretimini düşürür. Aktive edilmiş AMPK, asetil koenzim A karboksilaz enziminin iki izoformunu fosforile eder, böylece yağ sentezini inhibe eder ve yağ oksidasyonuna yol açar, hepatik lipid depolarını azaltır ve karaciğerin insüline duyarlılığını artırır [67, 68]. MET·HCl'in çoklu etki mekanizması Şekil 6.2'de gösterilmiştir.



Şekil 6.2: MET·HCl'in çoklu etki mekanizması [68].

6.3 Metformin Hidroklorür için Literatür Araştırması

Kontrollü ilaç salım sistemleri geleneksel dozaj formlarıyla ilgili zorlukların üstesinden gelmek için kullanılabilecek çok faydalı sistemlerdir. Bu nedenle, literatürde yer alan bazı kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik sistemlerden MET'in salımına ait çalışmalar sıcaklık, pH ve salım süresi bakımından karşılaştırılmıştır.

Tao ve arkadaşları, 2012 yılında çapraz bağlama ajanları olarak MET·HCl (MFH) moleküllerine sahip yeni bir grafen oksit (GO) bazlı hidrojel sentezlemişlerdir. Hem havada kurutulmuş hem de dondurularak kurutulmuş GO-MFH hidrojel numuneleri, suda (pH:7) ve hidroklorik asitte (pH:1.3 ve 5), 37°C'de 72 saat kontrollü ilaç salımı için incelenmiştir. Hem dondurularak kurutulmuş hem de havada kurutulan numunelerin, midenin güçlü asidik ortamında ilaçların kontrollü salımı için potansiyel adaylar olduğu gözlemlenmiştir [69].

Akhtar ve arkadaşları, 2015 yılında pH'a duyarlı akrilik asit-polivinil alkol hidrojelleri (AA-PVA) sentezlemişlerdir. PVA omurgasındaki her ikinci karbon atomunda bulunan -OH grubu, birçok kimyasal çapraz bağlama reaksiyonunda yer almasına, diğer birçok polimerle hidrojen bağı yaparak hidrojel oluşturmaya izin vermiştir. AA ise hidrojinin pH'a duyarlı olması için kullanılmıştır. MET·HCl'in sentezlenen hidrojellerden salımı 37°C'de pH 1.2, 5.5 ve 7.5'de araştırılmıştır. Salım 12 saat boyunca kontrollü olarak devam etmiştir [70].

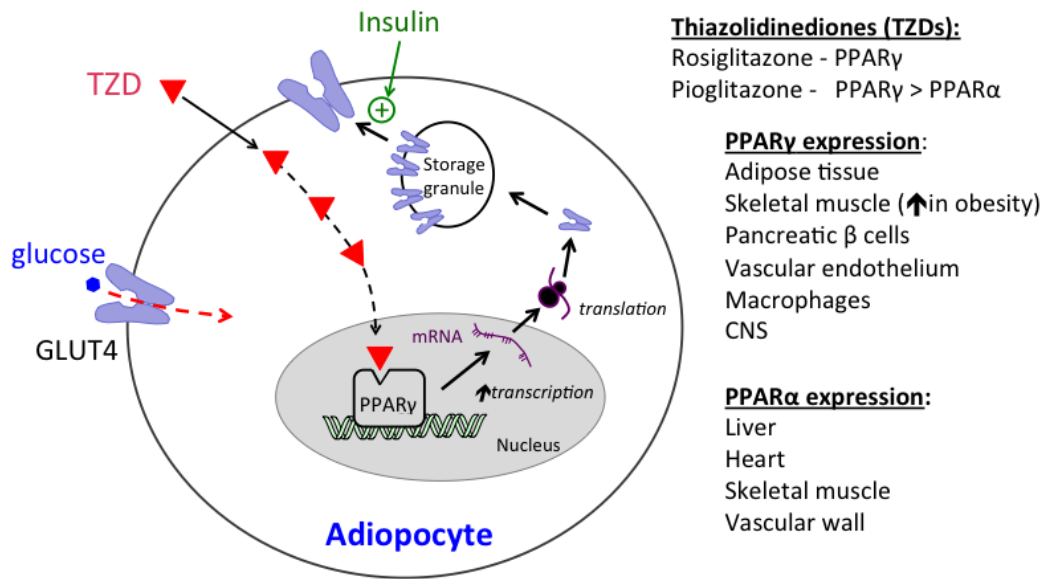
2020 yılında Ali ve arkadaşları Tip 2 DM tedavisinde kullanılan MET·HCl için pH'a duyarlı pektin ve AA-bazlı hidrojeller hazırlamayı amaçlamışlardır. Hidrojeller, 37°C'de pH 1.2 ve 5.5 çözeltilerine kıyasla pH 6.5 ve 7.5 çözeltilerinde daha yüksek şişme göstermişlerdir. Bu sebeple pH 6.5 ve 7.5'de daha yüksek ilaç salımı gözlenmiştir. Salım 12 saat boyunca kontrollü olarak devam etmiştir [71].

Bhujbal ve arkadaşları, 2021 yılında MET·HCl'in kontrollü salımı için kitosan ve dialdehit selüloz gibi iki doğal polimerden türetilen biyomateryal bazlı enjekte edilebilir bir hidrojel geliştirmişlerdir. Geliştirilen hidrojinin sol-jel geçiş çalışması yerinde jelleşme sıcaklığının 37°C olduğunu göstermiştir. Hidrojel maksimum şişmenin gözlemlendiği pH 7.4 fosfat tamponunda 84 saat boyunca kontrollü salım gerçekleştirmiştir [72].



7.2 Pioglitazon Hidroklorür'ün Etki Mekanizması

PİOG, PPAR γ için sentetik liganddır. PPAR γ aktivasyonu ile kas, yağ dokusu ve karaciğerde glukoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde yer alan genlerin transkripsiyonunu modüle eder. Bu mekanizma sayesinde, PİOG periferik dokulardaki insülin direncini azaltarak organların glikoz alımını artırır ve karaciğerde hepatik glikoz üretimini yani glukoneogenezi azaltır [6, 76, 77]. PİOG-HCl'in etki mekanizması Şekil 7.2'de gösterilmiştir.



Şekil 7.2: PİOG-HCl'in etki mekanizması [77].

7.3 Pioglitazon Hidroklorür için Literatür Araştırması

Kontrollü ilaç salımının geleneksel dozaj formlarına göre ilacın yan etkilerinin ve tekrarlanan dozlarının azaltılması, hasta konforunu ve uyumunun artırılması, ilaç veya ilaç salım yerinin kontrolü gibi birçok avantajı vardır. Bu nedenle, literatürde yer alan bazı kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik sistemlerden PİOG'un salımına ait çalışmalar sıcaklık, pH ve salım süresi bakımından karşılaştırılmıştır.

2019 yılında Akhlaq ve arkadaşları cilt uygulaması yoluyla biyoyararlanımı artırmak için PİOG-HCl yarı katı formülasyonunu geliştirmeyi amaçlamışlardır. PİOG-HCl etanolde çözülmüştür. Hidrojellere derinin geçirgenliğini artırması için farklı konsantrasyonlarda okaliptüs yağı ve badem yağı ilave edilmiştir. Çalışma boyunca geçirgenlik için alıcı ortam olarak hidroalkolik çözelti (pH:6,9-7,2) kullanılmıştır. Salım işlemi 32°C'de 72 saat boyunca izlenmiştir [78].

Thangavel ve arkadaşları, 2016 yılında PİOG'un karaciğer toksitesine neden olmasını engellemek amacıyla redoks nanoparçacıkları sentezlemişlerdir. PİOG'u, nitroksit radikalleri ile kendiliğinden birleşen amfifilik blok kopolimerleri ile tasarlanmış, redoks nanoparçacık olan reaktif oksijen türleri temizleyici polimerik misel içinde kapsüllemişlerdir. Çalışmalar, 37°C'de, pH 2.4, 6.0 ve 7.4'de gerçekleştirilmiştir. Oldukça asidik koşullar altında (pH 2.4) 6 saat içinde PİOGun %80'den fazlası salınırken pH 6.0'da bu 24 saati bulmuştur. pH 7.4'de ise 24 saat içinde sadece %40'ı salınmış ve zaman içinde ilaç salımında sabit bir artış gözlenmiştir [79].

Silva-Abreu ve arkadaşları, 2018 yılında PİOG'un salımı için polilaktik-ko-glikolik asit- Polietilen glikol nanosferler hazırlamışlardır. PİOG'un sentezlenen nanosferlerden salımı, 32°C'de pH 7.4'te araştırılmıştır. Serbest ilacın nanosfere yüklenen ilaçtan daha hızlı salım yaptığı gözlemlenmiştir. Nanosferlerden ilaç salımı 14 saat boyunca kontrollü olarak devam etmiştir [80].

2016 yılında Hasan ve arkadaşları PİOG ve gliklazid içeren hidroksipropil metil selüloz-PVA bazlı transdermal ilaç dağıtım sistemleri geliştirmeyi amaçlamışlardır. 32°C'de pH 5.4'te salım değerleri takip edilmiştir. PİOG'un salım işlemi 12 saat boyunca devam etmiştir [81].

2021 yılında Çam ve arkadaşları diyabetik yaraların iyileşmesinde kullanılmak üzere nanolifli yapı iskeleleri geliştirmişlerdir. PİOG, MET ve glibenklamit farklı kombinasyonlar halinde kitosan/jelatin/polikaprolakton ve polivinil pirolidon/polikaprolakton olmak üzere iki farklı polimer bileşimine yüklenmiştir. Geliştirilen nanolifli yapılardan PİOG salımı 37°C'de pH 7.4'te 14 gün boyunca takip edilmiştir. PİOG yüklü kitosan/jelatin/polikaprolakton polimerden ilaç salımı ilk 2 saat ve 2. ve 3. günler arası hariç 14. günün sonuna kadar devam etmiştir. Polivinil pirolidon/polikaprolakton polimerinden ilaç PİOG salımı ise testin başından sonuna kadar sürekli olarak devam etmiştir [82].



8. MATERYAL VE METOD

8.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Hidrojel örneklerinin hazırlanması için MET·HCl ve PİOG·HCl kullanılmıştır. N,N'-metilen bis akril amid (MBAA, $C_7H_{10}N_2O_2$), Amonyum persülfat (APS, $(NH_4)_2S_2O_8$) Acros Organics, Akrilik asit (AA, C_3H_4O), Aromel Kimya'dan temin edilmiştir. Dimetil sülfoksit (DMSO), Sodyum klorür (NaCl), Sodyum hidroksit (NaOH), Sodyum dihidrojen fosfat ($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$), Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4), Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), ve Hidroklorik asit (%37, HCl) Merck'ten, Potasyum klorür (KCl) Tekkim'den temin edilmiştir. Diğer tüm reaktifler ve kimyasallar analitik saflıkta kullanılmıştır. Temsili vücut sıvıları enzimsiz olarak her çalışma gününün başında taze olarak hazırlanmıştır. Polimerizasyon işlemleri 42°C'de bir ucu ısıtılarak kapatılmış polipropilen pipetlerde gerçekleştirilmiştir (Şekil A.1).

8.2 Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen hidrojellerden salınan ilaç miktarlarının kantitatif ölçümü için PG INSTRUMENT T80+ marka UV/görünür bölge (UV/GB) spektrofotometre kullanılmıştır. Temsili olarak hazırlanan bağırsak, mide ve vücut sıvılarının pH değerlerinin ayarlanması için EUTECH INSTRUMENTS pH 700 markalı pH metre kullanılmıştır. Sentezlenen hidrojellerin temsili olarak hazırlanan bağırsak, mide ve vücut sıvısı ortamlarında salımı çalışmaları sırasında çalkalanması için MCS 30 marka çalkalamalı su banyosu kullanılmıştır. Hidrojellerin karakterizasyonu Fourier Dönüşümü Kızılötesi (FTIR) spektroskopisi (PerkinElmer Spectrum One FTIR) ile gerçekleştirilmiştir. Çözeltilerin hazırlanmasında gerektiğinde deiyonize su (Elga Purelab Option-Q sistemi, BK) kullanılmıştır.

8.3 Hidrojellerin Sentezlenmesi

8.3.1 Metformin Hidroklorür etken maddesi yüklü hidrojellerin sentezi

Yüksek çapraz bağlayıcı, düşük çapraz bağlayıcı, yüksek ilaç konsantrasyonu ve düşük ilaç konsantrasyonu yönünden kıyaslanma yapmak amacıyla 4 farklı MET·HCl etken maddesi yüklü çapraz bağlı hidrojel hazırlanmıştır. Yüksek çapraz bağlayıcı ($0,16 \cdot 10^{-3}$ mol) ve düşük çapraz bağlayıcı ($0,08 \cdot 10^{-3}$ mol) formülasyonuna sahip hidrojeller için belirlenen miktarlarda MBAA tartılmış ve 5 mL AA içerisinde çözülmüştür. Daha sonra bu MBAA:AA çözeltisi vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Yüksek ilaç etken maddesi yüklü jel için $3,02 \cdot 10^{-3}$ mol ve düşük ilaç etken maddesi yüklü jel için $1,51 \cdot 10^{-3}$ mol MET·HCl etken maddesi 4 mL deiyonize su içerisinde çözülerek homojen hale getirilmiştir. Bu aşamada MET·HCl'ün sudaki çözünürlüğü (1,38 mg/mL, DrugBank Erişim Numarası: DB00331) dikkate alınmıştır. Son olarak $4,38 \cdot 10^{-4}$ mol APS de 1 mL deiyonize su içerisinde çözülmüş ve homojen hale getirilmiştir. MBAA: AA çözeltisi üzerine MET·HCl çözeltisi eklenip vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Bu karışım üzerine başlatıcı olarak görev yapan APS çözeltisi eklenerek oluşturulan toplam 10 mL'lik jelleşme çözeltisi vorteklendikten sonra 42°C'de polimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin hazırlanma aşamaları Şekil A.1'de gösterilmiştir.

8.3.2 Metformin Hidroklorür etken maddesi yüklü olmayan hidrojellerin sentezi

MET·HCl etken maddesi yüklü olan hidrojellerin formülasyonlarına uygun olarak, MET·HCl içermeyen hidrojeller sentezlenmiştir. Her bir hidrojel için formülasyonda belirtilen miktarda MBAA ($0,16 \cdot 10^{-3}$ mol ve $0,08 \cdot 10^{-3}$ mol) tartılmış ve 5 mL AA içerisinde çözülmüş ve vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. $4,38 \cdot 10^{-4}$ mol APS içeren 5 mL'lik homojen APS sulu çözeltisi hazırlanarak MBAA:AA çözeltisinin üzerine eklenmiş, vortekslenerek toplam 10 mL'lik jelleşme çözeltisi elde edilmiştir ve 42°C'de polimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin hazırlanma aşamaları Şekil A.1'de gösterilmiştir.

8.3.3 Pioglitazon HCl etken maddesi yüklü hidrojellerin sentezi

Yüksek çapraz bağlayıcı, düşük çapraz bağlayıcı, yüksek ilaç konsantrasyonu ve düşük ilaç konsantrasyonu yönünden kıyaslanma yapmak amacıyla 4 farklı PİOG·HCl

etken maddesi yüklü çapraz bağlı hidrojel hazırlanmıştır. Yüksek çapraz bağlayıcı ($0,16 \cdot 10^{-3}$ mol) ve düşük çapraz bağlayıcı ($0,08 \cdot 10^{-3}$ mol) formülasyonuna sahip hidrojeller için belirlenen miktarlarda MBAA tartılmış ve 5 mL AA içerisinde çözülmüştür. Daha sonra bu MBAA:AA çözeltisi vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Yüksek ilaç etken maddesi yüklü jel için $5,73 \cdot 10^5$ mol ve düşük ilaç etken maddesi yüklü jel için $3,82 \cdot 10^5$ mol PİOG·HCl etken maddesi jelleşme çözeltisinde % 0,1 (v/v) DMSO içerecek şekilde yeterli miktar DMSO içerisinde çözülerek homojen hale getirilmiştir. Bu aşamada PİOG·HCl'in sudaki çözünürlüğü ($4,41 \cdot 10^{-3}$ mg/mL, DrugBank Erişim Numarası: DB01132) dikkate alınmıştır. Hazırlanan MBAA:AA çözeltisine PİOG·HCl:DMSO çözeltisi eklenip vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Bu çözelti üzerine $4,38 \cdot 10^{-4}$ mol APS'nin 4 mL deiyonize su içerisinde çözülmesiyle hazırlanan APS başlatıcı çözeltisi eklenerek vorteklenmiş ve elde edilen jelleşme çözeltisi için 42°C'de polimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin hazırlanma aşamaları Şekil A.1'de gösterilmiştir.

8.3.4 Pioglitazon HCl etken maddesi yüklü olmayan hidrojellerin sentezi

PİOG·HCl etken maddesi yüklü olan hidrojellerin formülasyonlarına uygun olarak, PİOG·HCl içermeyen hidrojeller sentezlenmiştir. Her bir hidrojel için formülasyonda belirtilen miktarda MBAA ($0,16 \cdot 10^{-3}$ mol ve $0,08 \cdot 10^{-3}$ mol) tartılmış ve 5 mL AA içerisinde çözülmüş ve vortekslenerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. MBAA:AA çözeltisinin üzerine toplam jelleşme çözeltisi % 0,1 (v/v) DMSO içerecek şekilde yeterli miktar DMSO eklenerek homojen hale getirilmiştir. Bu çözeltinin üzerine $4,38 \cdot 10^{-4}$ mol APS içeren 4 mL'lik homojen APS sulu çözeltisi hazırlanarak başlatıcı çözeltisi olarak eklenmiş ve karışım vortekslendikten sonra 42°C'de polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin hazırlanma aşamaları Şekil A.1'de gösterilmiştir.

8.4 Salım Ortamlarının Hazırlanması

8.4.1 Temsili mide sıvısının hazırlanması

Temsili mide sıvısı çözeltisini hazırlamak için 1,023 g NaCl tartılmıştır. Tartılan NaCl manyetik karıştırıcı kullanılarak bir miktar deiyonize su içerisinde çözüldükten sonra, 1,0 M ve 12,06 M HCl çözeltilerinden gerekli miktarda eklemeler yapılarak çözeltinin pH değeri 1,2'ye ayarlanmıştır. Hazırlanan çözelti deiyonize su kullanılarak 500 mL'ye tamamlanmıştır.

8.4.2 Tamsili bağırsak sıvısının hazırlanması

Tamsili bağırsak sıvısı çözeltisini hazırlamak için 0,193 g NaOH ve 0,820 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tartılmıştır. Tartılan katılar manyetik karıştırıcı kullanılarak bir miktar deiyonize su içerisinde çözünmüştür. Daha sonra, 1,0 M HCl ve 1,0 M NaOH çözeltilerinden gerekli miktarda eklemeler yapılarak çözeltinin pH değeri 7,4'e ayarlanmıştır. Hazırlanan çözelti deiyonize su kullanılarak 500 mL'ye tamamlanmıştır.

8.4.3 Tamsili vücut sıvısının hazırlanması

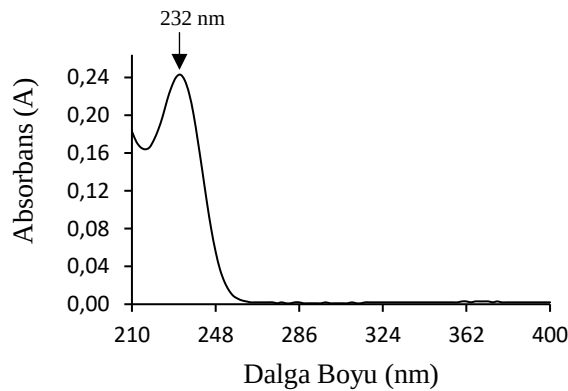
Tamsili vücut sıvısı çözeltisini hazırlamak için 8,0 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na_2HPO_4 ve 0,24 g KH_2PO_4 tartılmıştır. Tartılan katılar manyetik karıştırıcı kullanılarak bir miktar deiyonize su içerisinde çözünmüştür. Daha sonra, 1,0 M HCl ve 1,0 M NaOH çözeltilerinden gerekli miktarda eklemeler yapılarak çözeltinin pH değeri 7,4'e ayarlanmıştır. Hazırlanan çözelti deiyonize su kullanılarak 500 mL'ye tamamlanmıştır.

8.5 İlaç Etken Maddelerinin Spektrofotometrik Analizi

8.5.1 Spektrum Taraması

8.5.1.1 Metformin Hidroklorür etken maddesinin spektrum taramasının yapılması

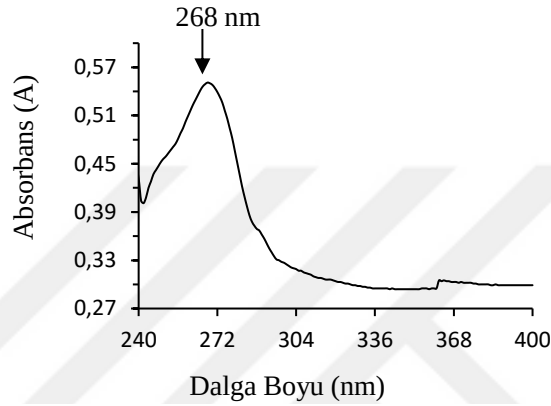
MET·HCl için 2,5 mg/L stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözelti için UV/GB spektrofotometresi kullanılarak spektrum taraması gerçekleştirilmiştir. Şekil 8.1'de bu taramaya ait spektrum verilmiştir. Yapılan taramada maksimum dalga boyu 232 nm olarak bulunmuş ve MET·HCl tayinleri bu dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 8.1: MET·HCl'in spektrumu.

8.5.1.2 Pioglitazon Hidroklorür etken maddesinin spektrum taramasının yapılması

PİOG·HCl için 50 mg/L stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözelti için UV/GB spektrofotometresi kullanılarak spektrum taraması gerçekleştirilmiştir. Şekil 8.2’de bu taramaya ait spektrum verilmiştir. Yapılan taramada maksimum dalga boyu 268 nm olarak bulunmuş ve PİOG·HCl tayinleri bu dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 8.2: PİOG·HCl’in spektrumu.

8.5.1.3 Metformin Hidroklorür’ün kalibrasyon grafiğinin oluşturulması

Kalibrasyon çözeltileri MET·HCl’ün stok çözeltisinden seyreltmeler yapılarak hazırlanmıştır. 8 farklı MET·HCl konsantrasyonuna sahip çözelti (1; 2,5; 4; 5; 6; 7,5; 9 ve 10 ppm) analiz edilerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Elde edilen kalibrasyon eğrisine ait kalibrasyon aralığı, eğri denklemini ve regresyon katsayısına ait bilgiler Çizelge 8.1’de verilmiştir.

Çizelge 8.1: MET·HCl etken maddesinin kalibrasyon verileri.

Kalibrasyon Aralığı (ppm)	Eğri Denklemi	R ²
1-10	$y = 0,097x - 0,0078$	0,9994

8.5.1.4 Pioglitazon Hidroklorür’ün kalibrasyon grafiğinin oluşturulması

Kalibrasyon çözeltileri PİOG·HCl’in stok çözeltisinden seyreltmeler yapılarak hazırlanmıştır. 9 farklı PİOG·HCl konsantrasyonuna sahip çözelti (10; 15; 20; 25; 30; 35; 40; 50 ve 55 ppm) analiz edilerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Elde edilen kalibrasyon eğrisine ait kalibrasyon aralığı, eğri denklemini ve regresyon katsayısına ait bilgiler Çizelge 8.2’de verilmiştir.

Çizelge 8.2: PİOG·HCl etken maddesinin kalibrasyon verileri.

Kalibrasyon Aralığı (ppm)	Eğri Denklemleri	R ²
10-55	y = 0,0105x + 0,0173	0,9871

8.6 Salım Takibi

MET·HCl etken maddesi yüklenmiş olan jellerden yaklaşık 0.2 g tartılmıştır. Tartılan hidrojeller, herbiri 50 mL olan temsili mide, bağırsak ve vücut sıvısı içerisine yerleştirilmiştir. Hazırlanan salım ortamları 37°C sıcaklıktaki su banyolu çalkalayıcıya yerleştirilmiştir ve salım boyunca 150 rpm’de çalkalanmıştır. 10., 20., 30., 40., 50., 90., 150., 240., 360. dakikalarda ve 24 saat sonunda örneklerden 2 mL alınmış ve alınan her numune için 2 mL taze tampon ilavesi yapılmıştır. Elde edilen çözeltilerin, UV/GB spektrofotometresinde 232 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. UV/GB spektrofotometresinde alınan ölçümlerden kantitatif miktarlara geçmek için daha önce oluşturulmuş olan kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

PİOG·HCl etken maddesi yüklenmiş jellerden ilaç salımının incelenmesi için aynı deney basamakları izlenerek PİOG·HCl kantitatif miktarı 268 nm dalga boyunda daha önce oluşturulmuş olan kalibrasyon grafiği kullanılarak bulunmuştur.

Daha sonra, denklem 8.1 kullanılarak her iki ilaç etken maddesi için % kümülatif ilaç salım sonuçları elde edilmiştir.

$$\%Kümülatif\ İlaç\ Salımı = \frac{V_t \sum C_{n-1} + V_o C_n}{m_d} \times 100 \quad (8.1)$$

m_d : jele yüklenen ilaç miktarı, mg

V_o : toplam salım ortam hacmi, mL

V_t : salım ortamından t anında çekilen hacim, mL

C_n : n ’inci adımdaki ilaç derişimi (mg/L)

C_{n-1} : n ’den bir önceki adımdaki ilaç derişimi (mg/L)

İlaç konsantrasyonu ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonundaki farklılıkların sentezlenen hidrojellerden ilaç salımına etkileri incelenmiştir. Gerçekleştirilen salım deneylerinin sonucunda UV/GB spektrofotometresi ile elde edilen değerler ve

seyreltme faktörünün dikkate alınarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu değerler ile doz-yanıt eğrileri oluşturulmuştur.

8.7 Şişme Çalışmaları

Hazırlanan ilaç etken maddesi yüklenmiş ve yüklenmemiş hidrojellerin gravimetrik şişme miktarlarının belirlenmesi için şişme deneyleri gerçekleştirilmiştir. Her bir hidrojelden yaklaşık 0,2 g tartılmıştır ve tartılan hidrojeller temsili mide, bağırsak ve vücut sıvısı ortamlarına yerleştirilmiştir. Şişmeler salımlara paralel olacak şekilde gerçekleştirilmiş ve 24 saat boyunca belirli aralıklarla ağırlıkları tartılmıştır.

$$\%Şişme = \frac{m_{son} - m_{ilk}}{m_{ilk}} \times 100 \quad (8.2)$$

m_{son} : zamana bağlı olarak şişmiş jel kütlesi, g

m_{ilk} : jelin ilk kütlesi, g

8.8 Salım Deneylerinin Kinetik Modelleme Çalışmaları

Hidrojellerden ilaçların ilaç salma kinetiğini tarif etmek için kinetik modeller kullanılmıştır. Bu amaçla optimum şişme ve en yüksek kümülatif ilaç salım yüzdelерinin gözleendiği salım koşulları model olarak seçilmiş ve denge koşullarına ulaşmadan önceki zamana bağlı olarak elde edilen kümülatif ilaç salım verileri kullanılarak Higuchi, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas matematiksel modellemeleri [43, 44, 47] sırasıyla denklem (4.3), (4.4) ve (4.5) ile uygulanmıştır. Korsmeyer-Peppas yaklaşımında, salım mekanizması $M_t/M_\infty < 0,6$ ' ya kadar uyacak şekilde uygulanmıştır. En uygun model ve salım mekanizması korelasyon katsayısı (R^2) sonuçlarından %95 güven aralığında belirlenmiştir.



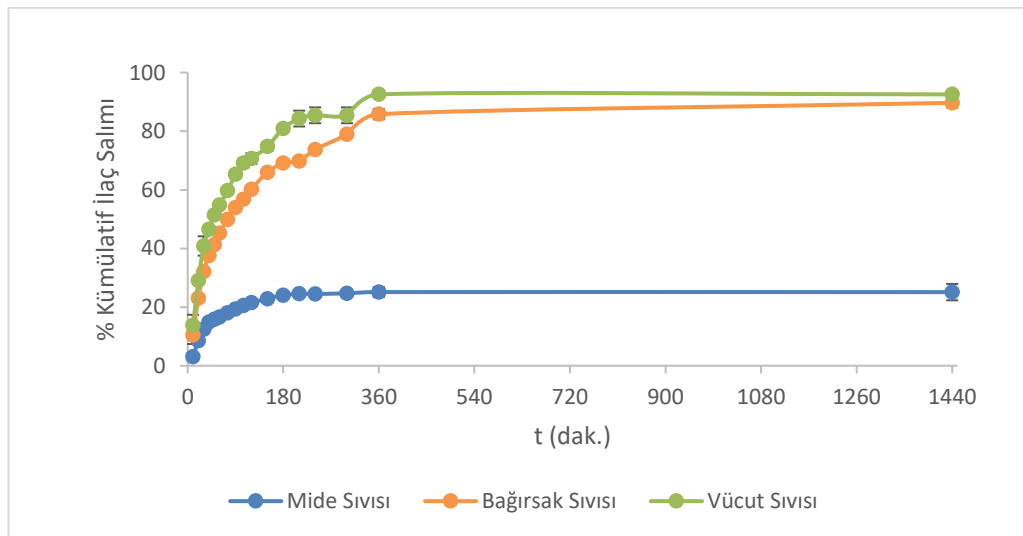
9. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

9.1 Salım Takibi

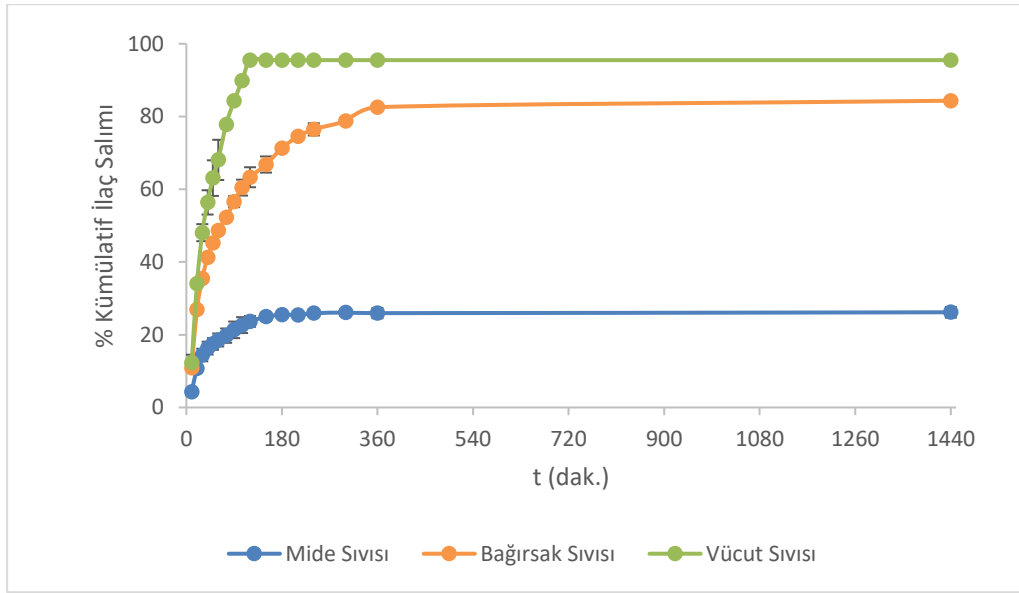
9.1.1 Metformin Hidroklorür etken maddesinin salımının takibi

MET·HCl yüklü hidrojel sistemlerinin farklı vücut sıvılarını taklit eden salım ortamlarında, 37°C'deki % kümülatif ilaç salım sonuçları Şekil 9.1 – Şekil 9.4'de verilmiştir. Sonuçlar, MET·HCl'in ilaç ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan bağımsız olarak temsili mide sıvısı (pH:1,2) içerisinde kümülatif salım yüzdesinin daha düşük olduğunu ve denge durumuna ilk 3 saat içerisinde ulaştığını göstermiştir (Şekil 9.1 – Şekil 9.4).

Düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminde mide salım yüzdeleri sırasıyla, %25,11 (Şekil 9.1) ve %26,18 (Şekil 9.2) olarak bulunmuştur. Bazik pH değerlerine sahip olan temsili bağırsak sıvısı ve vücut sıvısı ortamlarında (pH:7,4) ise düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük MET·HCl konsantrasyon içeren hidrojel sistemi için % kümülatif ilaç salım değerleri sırasıyla %89,68 ve %92,56'dır (Şekil 9.1). Düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında yüksek MET·HCl konsantrasyon içeren hidrojel sistemi için % kümülatif ilaç salım değerleri ise sırasıyla %84,34 ve %95,50'dir (Şekil 9.2).



Şekil 9.1: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ve düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.



Şekil 9.2: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ve düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.

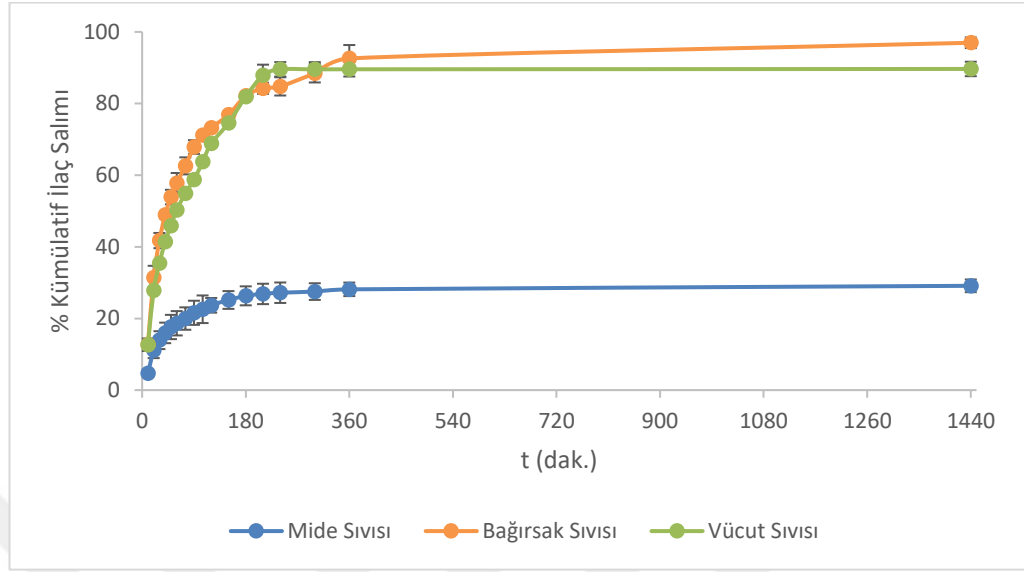
Şekil 9.1’de görüldüğü üzere, düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin bağırsak ve vücut sıvısı salım ortamlarında dengeye ulaşma süresi sırasıyla 4 ve 6 saat olarak tespit edilmiştir. Bu süre, yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminde bağırsak salım ortamı için 6 saat, vücut sıvısı salım ortamı için ise 2 saattir.

Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sistemi sonuçları sırasıyla Şekil 9.3 ve Şekil 9.4’de görülmektedir. Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminde mide salım yüzdeleri sırasıyla, %29,12 (Şekil 9.3) ve %26,79 (Şekil 9.4) olarak bulunmuştur.

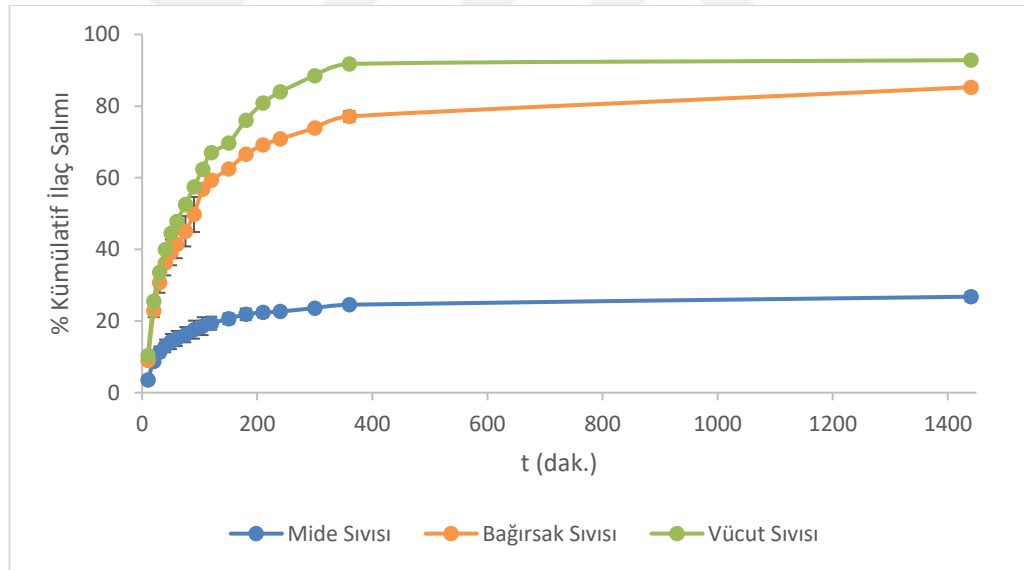
Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sistemi için % kümülatif ilaç salım değerleri temsili bağırsak sıvısı ortamında (pH: 7,4) sırasıyla %96,97 ve %85,26’dır (Şekil 9.3 ve Şekil 9.4). Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sistemi için % kümülatif ilaç salım değerleri temsili vücut sıvısı ortamında (pH: 7,4) sırasıyla %89,66 ve %92,81’dir (Şekil 9.3 ve Şekil 9.4).

Bağırsak ve vücut sıvısı salım ortamlarında yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük MET·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin dengeye ulaşma süresi bağırsak salım ortamı için 6 saat, vücut sıvısı salım ortamı için ise 4 saattir (Şekil 9.3). Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında yüksek MET·HCl konsantrasyonu içeren

hidrojel sisteminin bağırsak ve vücut salım ortamlarından bağımsız olarak 6 saat içerisinde yaklaşık %85 üzerinde salım yaptığı gözlenmiştir (Şekil 9.4).



Şekil 9.3: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.



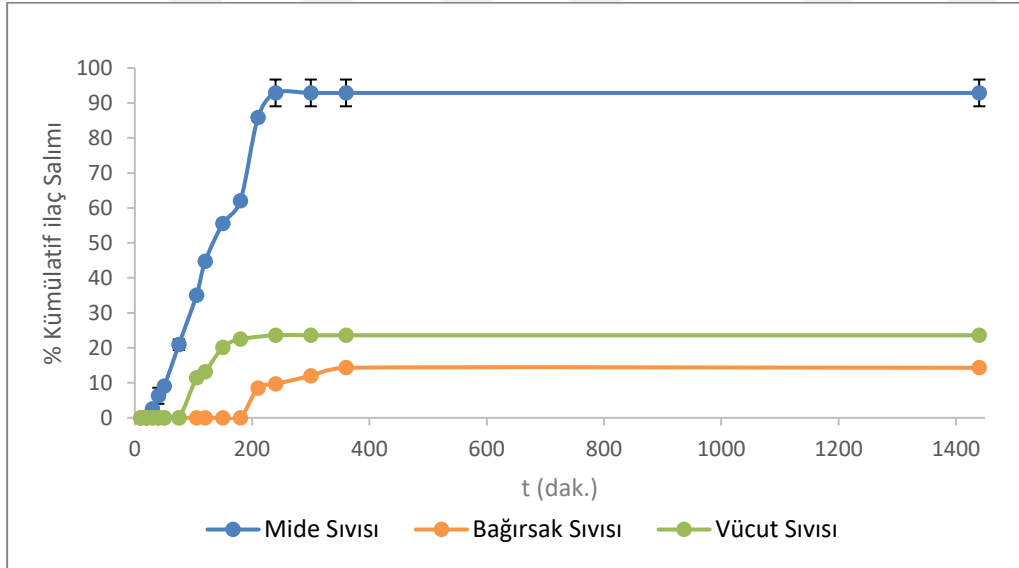
Şekil 9.4: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.

Genel olarak sonuçlar değerlendirildiğinde, MET·HCl'in ilaç ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan bağımsız olarak temsili mide sıvısı (pH:1,2) içerisinde kümülatif salım yüzdesinin en az (%25) olduğu bulunmuştur. Yüksek ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş hidrojellere ait salım profilleri incelendiğinde vücut sıvısında 24 saat içerisinde %95 oranında tamamlandığını, bağırsak sıvısında ise %85 ile vücut sıvısına çok yakın seyrettiği gözlemlenmiştir. Düşük ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş

hidrojeller incelendiğinde ise kontrollü salımın 24 saat içerisinde bağırsakta %96 oranında, vücut sıvısında ise %92 tamamlandığı gözlemlenmiştir. Diğer bir değişle, yüklenen ilaç miktarı yönünden; düşük ilaç içeren sistemlerin temsili bağırsak (düşük ilaç için: %89-%96; yüksek ilaç: %84-%85) ve vücut sıvısı (düşük ilaç: %89-%92; yüksek ilaç: %85-%92) salım profillerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, çapraz bağlayıcı oranı bakımından karşılaştırıldığında; yüksek çapraz bağlayıcı oranı içeren sistemlerin temsili bağırsak (düşük çapraz bağlayıcı için: %84-%89; yüksek çapraz bağlayıcı için: %85-%96) ve vücut sıvısı (düşük çapraz bağlayıcı için: %85-%92; yüksek çapraz bağlayıcı için: %89-%92) salım profillerinin nispeten yüksek olduğu gözlenmiştir.

9.1.2 Pioglitazon HCl etken maddesinin salımının takibi

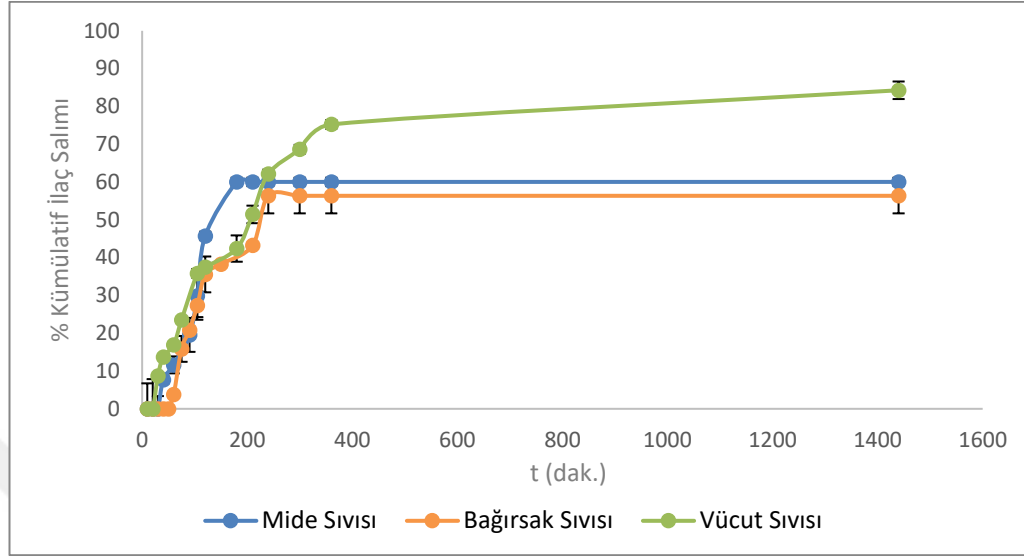
PİOG-HCl yüklü hidrojel sistemlerinin farklı vücut sıvılarını taklit eden salım ortamlarında, 37°C'deki % kümülatif ilaç salım sonuçları Şekil 9.5 – Şekil 9.7'de verilmiştir. Sonuçlar, düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük PİOG-HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin hiçbir salım ortamında salım yapmadığını göstermiştir.



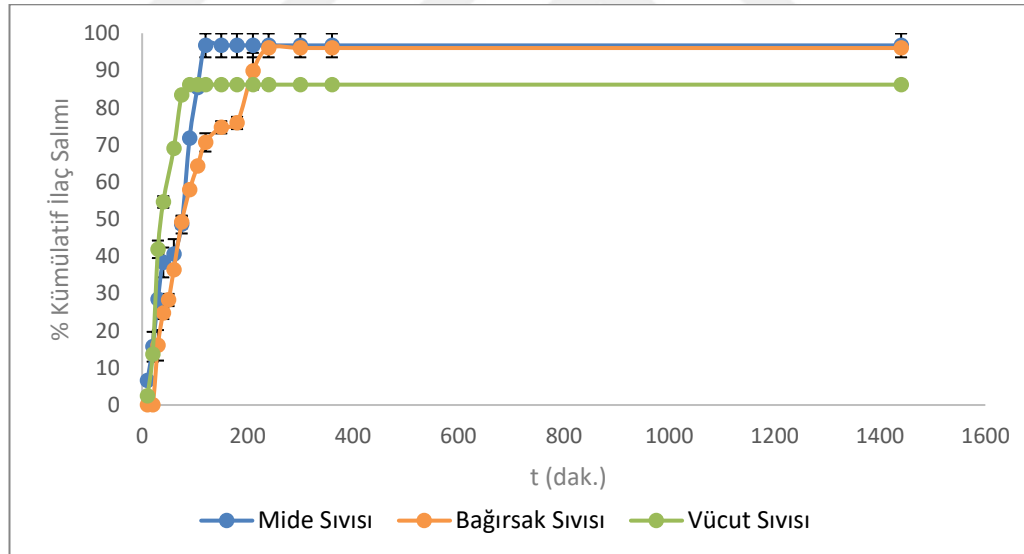
Şekil 9.5: Yüksek PİOG-HCl konsantrasyonu ve düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.

Şekil 9.5'de düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında yüksek PİOG-HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sistemi sonuçları verilmiştir. Buna göre, düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında yüksek PİOG-HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin mide salım ortamında en yüksek % kümülatif salım değerine 4 saatte, %92,88 olarak ulaştığı

bulunmuştur (Şekil 9.5). Ayrıca, düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında fakat yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin bağırsak ve vücut sıvısında en fazla %23,60 salım yaptığı gözlenmiştir (Şekil 9.5).



Şekil 9.6: Düşük PİOG·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.



Şekil 9.7: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ve yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda sentezlenmiş hidrojele ait salım grafiği.

Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sistemi sonuçları sırasıyla Şekil 9.6 ve Şekil 9.7'de görülmektedir. Buna göre, yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük ve yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminde vücut sıvısı salım yüzdeleri sırasıyla 24 saat ve 90 dakikada %84,27'nin üzerinde dengeye ulaştığı gözlenmiştir. Aynı hidrojel sistemleri için mide sıvısı salım yüzdeleri ise sırasıyla %60,03 (180 dak.) ve %96,73

(120 dak.) olarak bulunmuştur (Şekil 9.6 ve Şekil 9.7). Yüksek çapraz bağlı jelleşme ortamında ve bağırsak sıvısı içerisinde PİOG·HCl konsantrasyonundan bağımsız olarak dengeye ulaşma süresinin yaklaşık 4 saat olduğu, ancak düşük ve yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu için salım yüzdelerinin sırasıyla %56,35 ve %96,03 olduğu tespit edilmiştir.

Genel olarak sonuçlar değerlendirildiğinde, düşük çapraz bağlayıcı/yüksek ilaç konsantrasyonu ile sentezlenen jel sistemlerinin mide sıvısı salım profilinin bağırsak ve vücut sıvısı salım profiline göre daha yüksek yüzdede olduğu bulunmuştur. Ayrıca, PİOG·HCl yüksek çapraz bağlayıcı jelleşme ortamında hazırlanan sistemlerin ilaç konsantrasyondan bağımsız olarak düşük çapraz bağlayıcı içeren sistemlere göre daha yüksek yüzdede salım yaptığı gözlenmiştir.

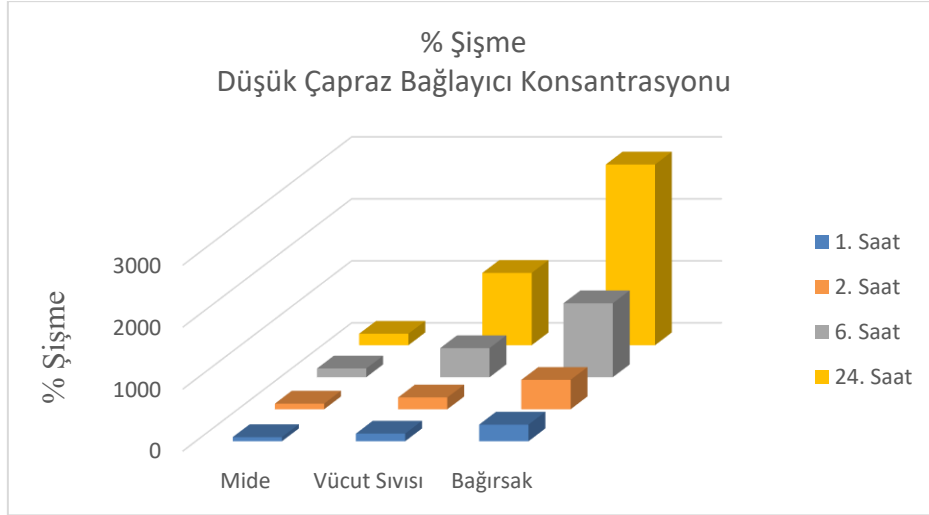
9.2 Hidrojellerin Şişme Miktarlarının Takibi

9.2.1 Metformin hidroklorür yüklü hidrojellerin şişme miktarı takibi

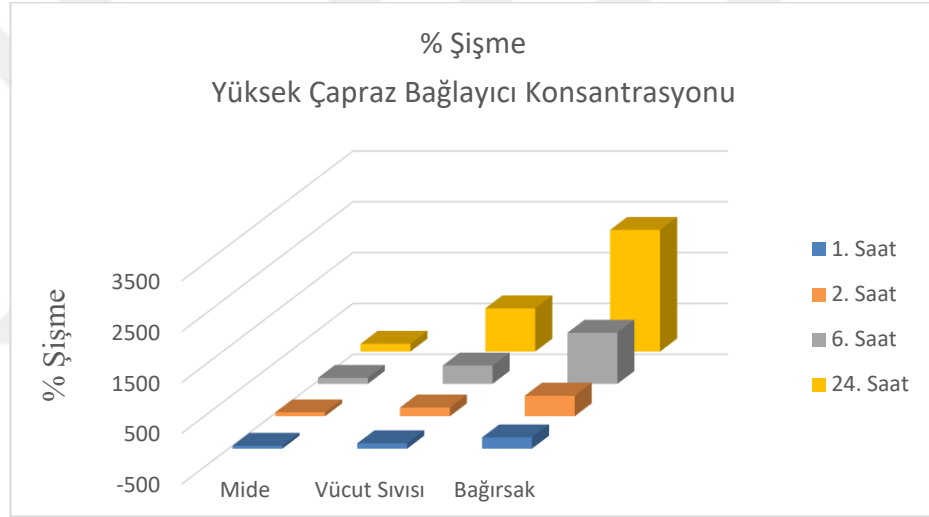
MET·HCl yüklü ve yüklenmemiş hidrojel sistemlerinin farklı vücut sıvılarını taklit eden salım ortamlarında, 37°C'deki % şişme sonuçları Şekil 9.8 – Şekil 9.13'de verilmiştir.

Hidrojellerin düşük pH'ta iyonlaşmaması nedeniyle PAA bazlı polimerik matrislerin, mide sıvısı asidik pH değerinde (pH:1,2), bağırsak ve vücut sıvılarının bazik pH değerlerine (pH:7,4) kıyasla daha az şişme davranışı göstermesi beklenir (Şekil 9.8 – Şekil 9.13). Bu bulgu, karboksil gruplarının (–COOH) iyonlaşmasından dolayı (–COOH için pKa:4,6) [28] PAA bazlı hidrojel matrislerinin beklenen şişme davranışıyla uyumludur.

Sonuç olarak, 24 saat boyunca salım deneylerine paralel bir şekilde incelenen şişme yüzdelerinin salım deneylerini destekler nitelikte olduğu söylenebilir. Çünkü, –COOH gruplarının pH'a bağlı ayrışmasının, dolayısıyla polimerik ağın şişmesinin, düşük pH'da baskılandığı ve PAA'nın iyonize olmadığı mide pH ortamında MET·HCl için % kümülatif ilaç salımında bir azalma gözlenmektedir (Şekil 9.1 – Şekil 9.4).

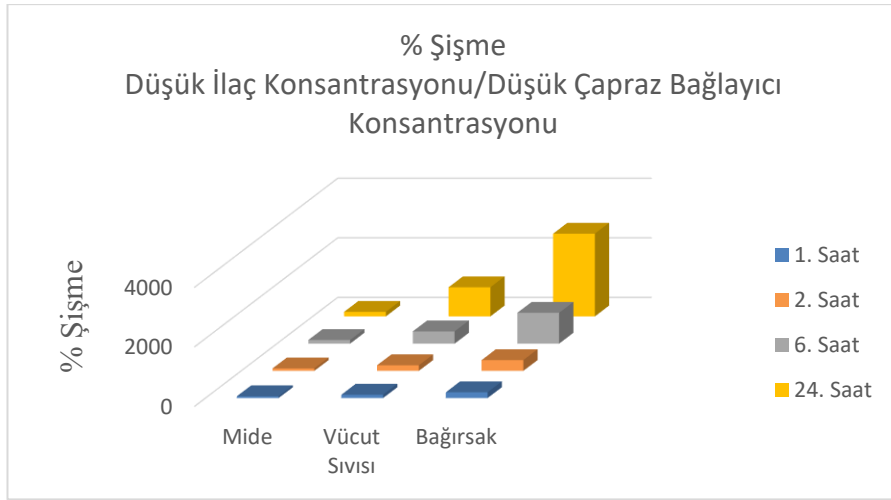


Şekil 9.8: MET·HCl yüklü olmayan, düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

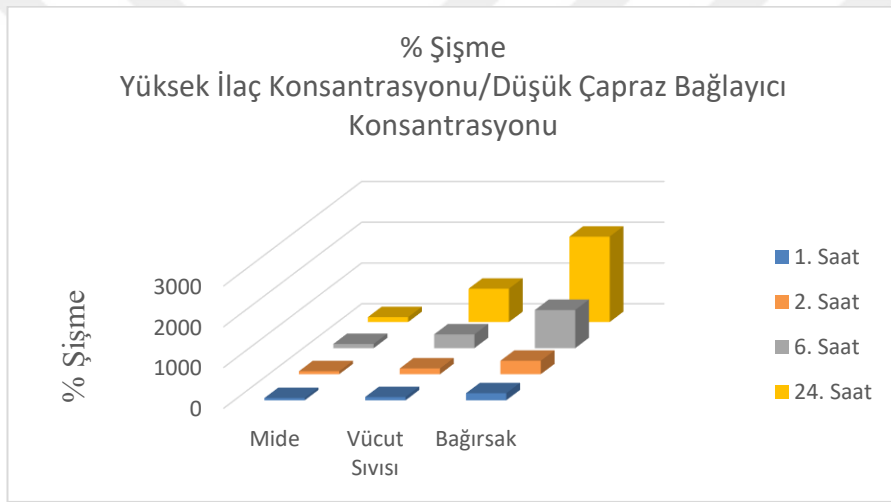


Şekil 9.9: MET·HCl yüklü olmayan, yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

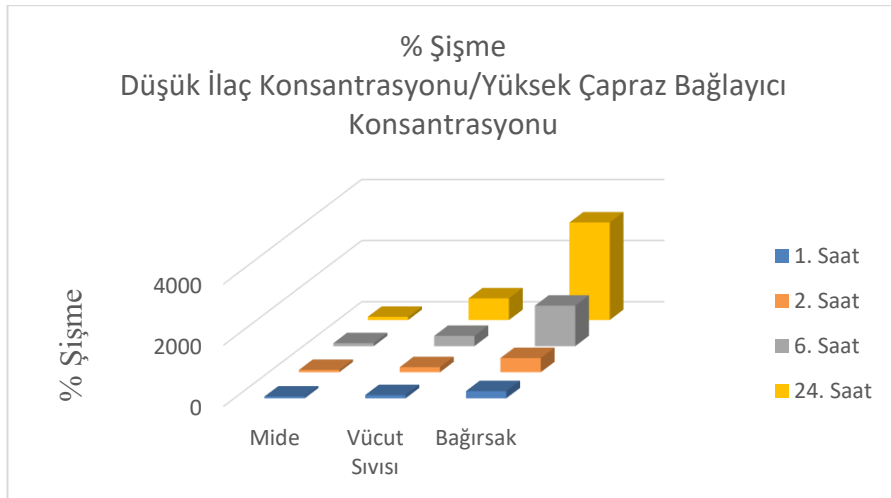
pH > pKa ortamında –COOH grupları iyonlaşacağı için hem ilaç yüklü hem de ilaçsız jeller pH:7,4 salım ortamlarında daha yüksek şişme oranı göstermiştir. (Şekil 9.8 – Şekil 9.13).



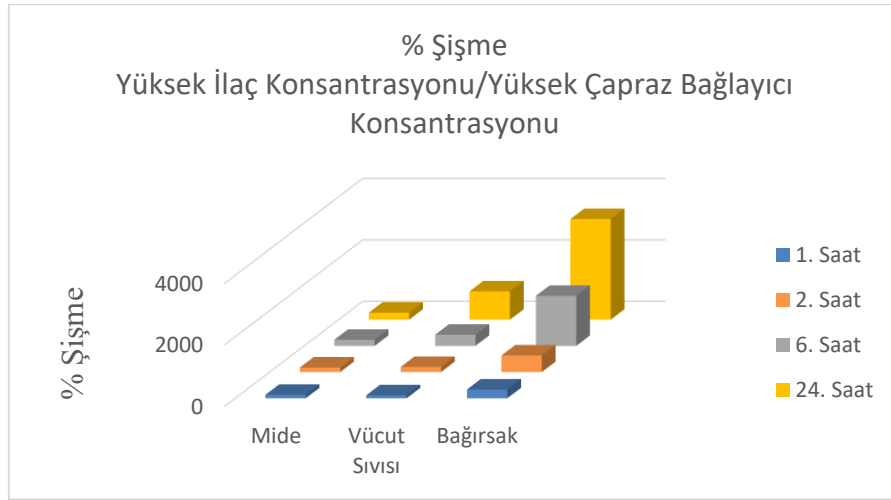
Şekil 9.10: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



Şekil 9.11: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



Şekil 9.12: Düşük MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

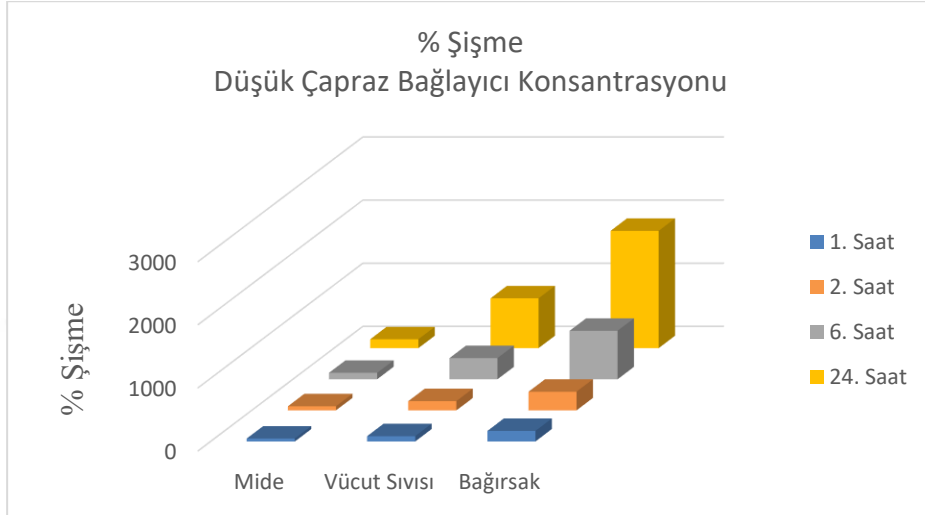


Şekil 9.13: Yüksek MET·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

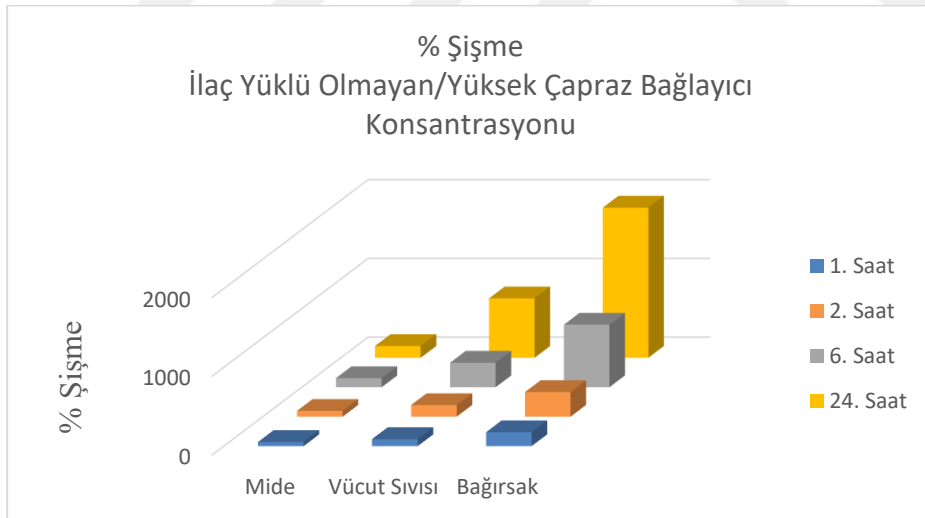
9.2.2 Pioglitazon Hidroklorür yüklü hidrojellerin şişme miktarı takibi

PİOG·HCl yüklü ve yüklenmemiş hidrojel sistemlerinin farklı vücut sıvılarını taklit eden salım ortamlarında, 37°C'deki % şişme sonuçları Şekil 9.14 – Şekil 9.19'da verilmiştir. Genel olarak, 24 saat içerisinde şişme yüzdelerinin orantılı olarak arttığı, bu artışın PAA-bazlı hidrojel formülasyonunun yapısından dolayı en çok bağırsak onu takiben vücut ve en az miktarda da mide sıvısı ortamında olduğu belirlenmiştir. Hidrojellerin düşük pH'ta iyonlaşmaması nedeniyle PAA bazlı polimerik matrislerin, mide sıvısı asidik pH değerinde (pH:1,2), bağırsak ve vücut sıvılarının bazik pH değerlerine (pH:7,4) kıyasla daha az şişme davranışı göstermesi yukarıda da anlatıldığı gibi beklenen bir sonuçtur (Şekil 9.14 – Şekil 9.19). Bu bulgu, karboksil gruplarının (–COOH) iyonlaşmasından dolayı (–COOH için pKa:4,6) [28] PAA bazlı hidrojel matrislerinin beklenen şişme davranışıyla uyumlu iken bazı jel sistemlerinin 24 saat boyunca gözlemlenen salım profillerini sadece şişme özellikleri yönünden açıklamak için yeterli değildir. Örneğin, düşük çapraz bağlı/yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin mide salım ortamında en yüksek % kümülatif salım değerine (%92,88) olarak ulaştığı bulunmuştur (Şekil 9.5). Ayrıca, beklenin aksine düşük çapraz bağlı/yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin pH:7,4 ortamlarında en fazla %23,60 salım yaptığı gözlenmiştir (Şekil 9.5). Bu bağlamda, mide sıvısında yüksek oranda şişme olmamasına rağmen yüksek salım gözlemlenmesi salımların sadece hidrojellerin şişme derecelerinden kaynaklanmadığını düşündürmektedir. PİOG zayıf bir baz olduğundan (pKa: 5,8 ve 6,8) [83, 84] PİOG'un hem asidik hem de bazik koşullarda kontrollü salım göstermesinin sebebini, HCl

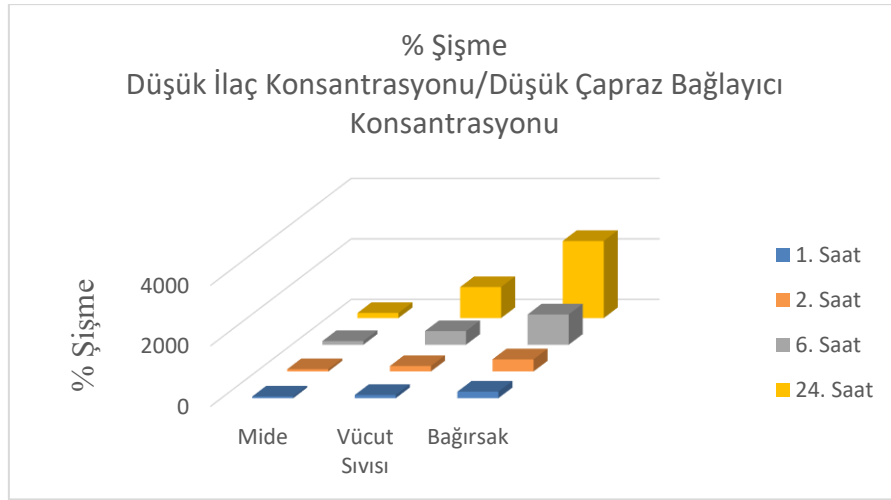
tuzunun asidik koşullar altında hızla çözünür olması, ancak bazik koşullarda da sınırlı çözünürlüğe sahip olması ile açıklanabilir [83]. Bu tez çalışmasında, $\text{P}i\text{OG}\cdot\text{HCl}$ 'in şişme kontrollü olmadığı varsayılan mide salım profilini açıklayabilmek için kinetik modelleme ile salım mekanizmaları belirlenmeye çalışılsa da daha ileri deneysel ya da hesaplamalı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



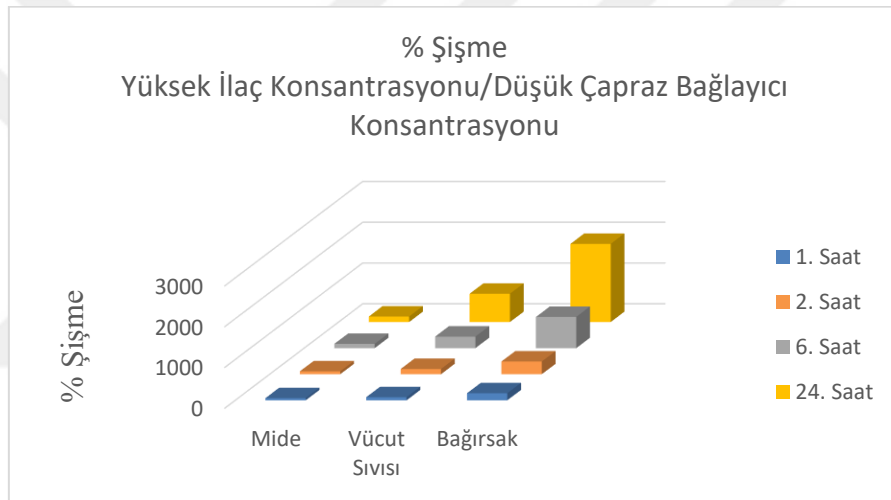
Şekil 9.14: $\text{P}i\text{OG}\cdot\text{HCl}$ yüklü olmayan, düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



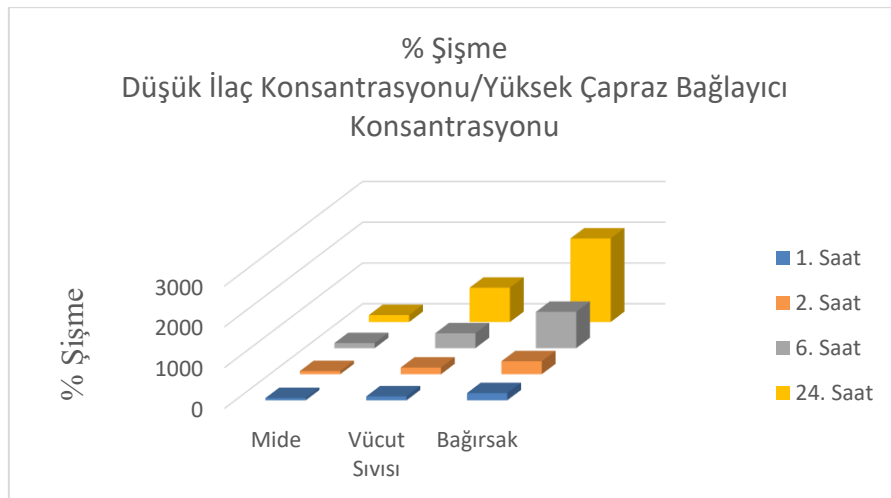
Şekil 9.15: $\text{P}i\text{OG}\cdot\text{HCl}$ yüklü olmayan, yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



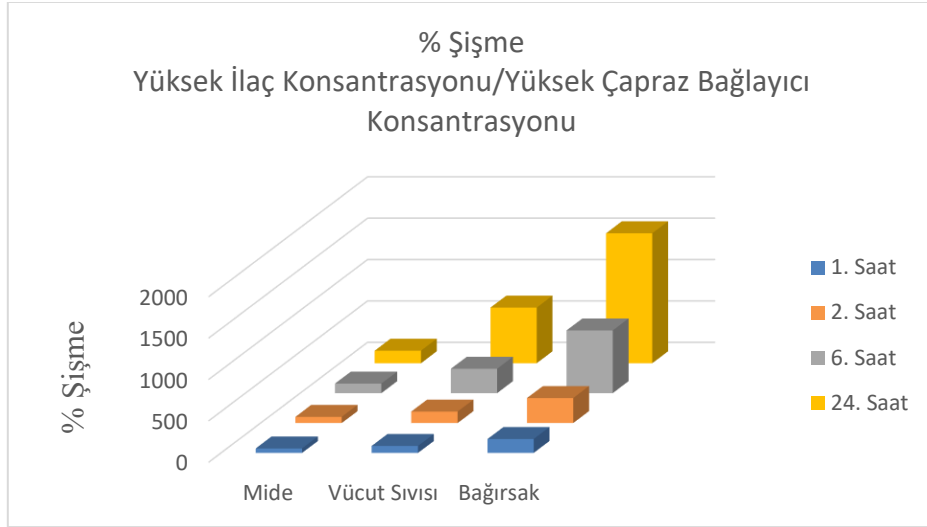
Şekil 9.16: Düşük PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



Şekil 9.17: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş düşük çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



Şekil 9.18: Düşük PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.



Şekil 9.19: Yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş hidrojele ait şişme grafiği.

9.3 Salım Deneylerinin Kinetik Modelleme Çalışmaları

Kinetik modelleme hesaplamalarında optimum şişme ve en yüksek kümülatif ilaç salım yüzdelерinin gözleendiği salım koşulları model olarak seçilmiştir. Buna göre, MET·HCl için yüksek çapraz bağlı/düşük MET·HCl yüklü hidrojel sistemlerinin bağırsak salım ortamı, PİOG·HCl için ise yüksek çapraz bağlı/yüksek PİOG·HCl içeren hidrojel sistemlerinin mide ve bağırsak salım ortamları model olarak seçilmiştir. Bu koşullarda, zamana bağlı olarak elde edilen kümülatif ilaç salım verileri kullanılarak elde edilen Higuchi, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas matematiksel modelleme sonuçları Çizelge 9.1 ve Çizelge 9.2 de verilmiştir.

9.3.1 Metformin Hidroklorür etken maddesinin kinetik modellemesi

MET·HCl yüklenmiş hidrojellerin salım kinetiği Higuchi, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas modellerine göre incelenmiş ve kinetik parametreleri (R^2 , salım hız sabitleri ve n) Çizelge 9.1’de verilmiştir. Model ortam olarak temsili bağırsak sıvısı ortamı, model jel olarak düşük ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş jel seçilmiştir. R^2 ’nin en yüksek değeri, sistemin sergilediği kinetik model ile iyi bir korelasyonu gösterir. Buna göre, Çizelge 9.1’den, MET·HCl’ün serbest bırakılması için en iyi kinetik modelin Hixson-Crowell (R^2 : 0,9538) ve Korsmeyer-Peppas (R^2 : 0,9434) kinetik modelleri olduğu görülmektedir. Korsmeyer-Peppas modeline göre elde edilen salım üsteli (n) değeri

($n:0,8303$) olarak bulunmuştur. n değerinin $0,8303$ olması salımın anormal veya Fick yasasına uymayan taşınım olduğunu göstermektedir. $0,45$ ile $0,89$ arasındaki n değerleri, difüzyon ve gevşeme/şişme olaylarının üst üste gelmesinin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden, MET·HCl salım mekanizmasının difüzyon ve gevşeme/şişme süreçleri tarafından yönetildiği öngörülmektedir [43, 44]. Bu nedenle, çözücü difüzyon hızının ve polimerik gevşeme hızının birbirine yakın olduğunu ve ikisinin de hidrojelin şişme davranışında etkili olduğunu söyleyebiliriz. Hixon-Crowell yaklaşımına göre, ilaç salımının çözünme hızıyla sınırlı olduğu varsayılır. Örneğin, farmasötik tablet dozaj boyutları orantılı olarak azalır, geometrik özellikler korunurken çözünmenin aktif maddenin yüzeyine paralel düzlemlerde meydana geldiği düşünülür. Burada, Hixon-Crowell ($R^2: 0,9538$, Çizelge 9.1) MET·HCl salım mekanizmasının ilaç taneciklerinin çözünme hızıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çizelge 9.1: Hidrojel sistemlerinden MET·HCl salma kinetiği verileri.

Model	Higuchi		Hixon-Crowell		Korsmeyer-Peppas		
	K_H	R^2	K_{HC}	R^2	K_{KP}	R^2	n
Bağırsak ^a	0,5072	0,8807	1,3939	0,9538	0,6577	0,9434	0,8303

^a: Düşük İlaç Konsantrasyonu/Yüksek Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu

9.3.2 Pioglitazon HCl etken maddesinin kinetik modellemesi

PİOG·HCl yüklenmiş hidrojellerin salım kinetiği Higuchi, Hixon-Crowell ve Korsmeyer-Peppas modellerine göre incelenmiş ve kinetik parametreleri (R^2 , salım hız sabitleri ve n) Çizelge 9.2’de verilmiştir. Model ortam olarak temsili bağırsak sıvısı ve temsili mide sıvısı ortamları, model jel olarak yüksek ilaç konsantrasyonu ile yüklenmiş yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile sentezlenmiş jel seçilmiştir. Çizelge 9.2’den, PİOG·HCl’in bağırsak sıvısında serbest bırakılması için en iyi kinetik modelin Hixon-Crowell ($R^2: 0,9526$) ve Korsmeyer-Peppas ($R^2: 0,9907$) kinetik modelleri olduğu görülmektedir. Hixon-Crowell yaklaşımına göre, ilaç salımının çözünme hızıyla sınırlı olduğu varsayıldığı göz önünde bulundurulursa, burada, Hixon-Crowell ($R^2: 0,9626$, Çizelge 9.2) PİOG·HCl salım mekanizmasının ilaç taneciklerinin çözünme hızıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çizelge 9.2: Hidrojel sistemlerinden PİOG·HCl salma kinetiği verileri.

Jel Ortam	Higuchi		Hixon-Crowell		Korsmeyer-Peppas		
	K	R ²	K	R ²	K	R ²	n
Bağırsak ^a	0,3879	0,7369	1,2271	0,9526	0,3676	0,9907	1,1519
Mide ^b	0,4484	0,8575	1,4679	0,6133	0,4376	0,8917	0,7908

^a: Yüksek İlaç Konsantrasyonu/Yüksek Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu

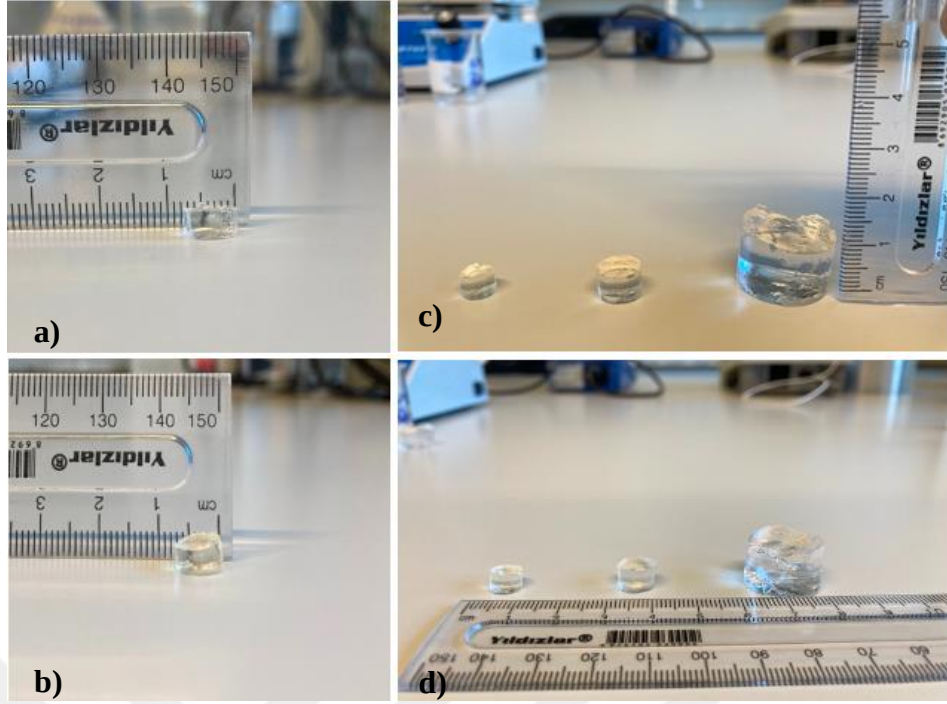
^b: Yüksek İlaç Konsantrasyonu/Yüksek Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu

Korsmeyer-Peppas modeline göre elde edilen salım üsteli (n) değeri (n:1,1519) olarak bulunmuştur. n değerinin 1'den büyük olması salımın anormal veya Fick yasasına uymayan Süper Durum II taşınım mekanizmasına uyduğunu göstermektedir. Çözücünün absorpsiyon oranındaki hızlı bir artışı ve şişmiş jel tarafından uygulanan kuvvetlerin genişlemesi sonucunda jelin dış tabakası şişme işlemini sınırlaması ve polimer gerilmesi/kırılması (solvent crazing: çözücü çıkartması) sonucu salım gerçekleştiği öngörülmektedir [44].

Yüksek çapraz bağlı/yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin mide salım ortamında en yüksek % kümülatif salım değerine (%96,74) olarak ulaştığı gözlemlenmiştir (Şekil 9.7). Bu bağlamda, mide sıvısında az miktarda şişme olmasına rağmen yüksek salım gözlemlenmesi salımların sadece hidrojellerin şişme derecelerinden kaynaklanmadığını düşündürse de mide sıvısı salım ortamı için elde edilen R² değerleri sistemin sergilediği kinetik model ile 0,4484-0,8917 arasında bir korelasyon göstermektedir. Dolayısı ile PİOG·HCl mide salım mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

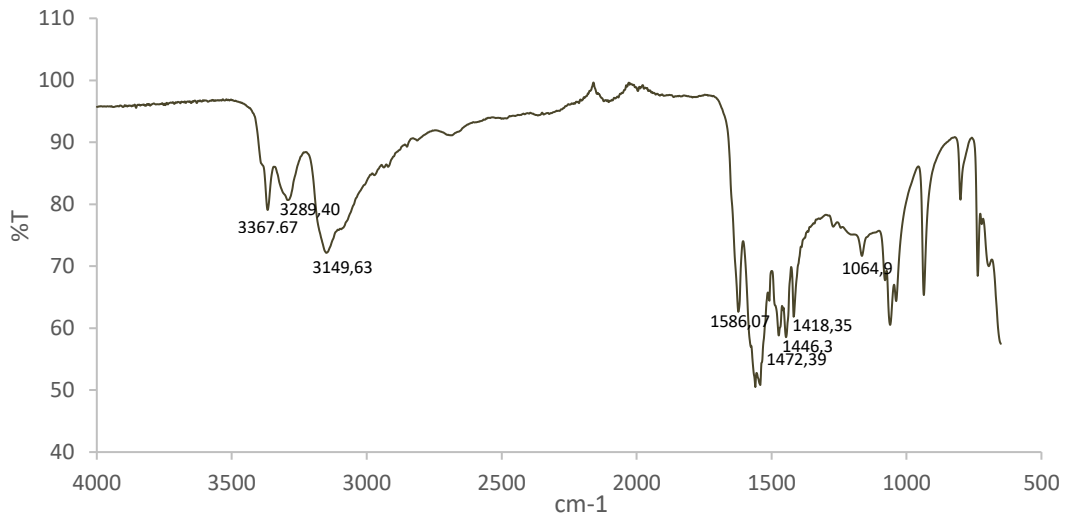
9.4 Hidrojellerin FT-IR spektrum analizleri

Çalışmada, ilaç etken maddeleri ile yüklenmiş ve yüklenmemiş PAA jellerinin başlangıç ve farklı pH'daki salım ortamlarında şişmiş haldeki optik görüntüleri Şekil 9.20 a – 9.20 d 'de verilmiştir. Yükleme sonra hidrojel sistemlerinin hiçbirinde deformasyon gözlenmemiştir.



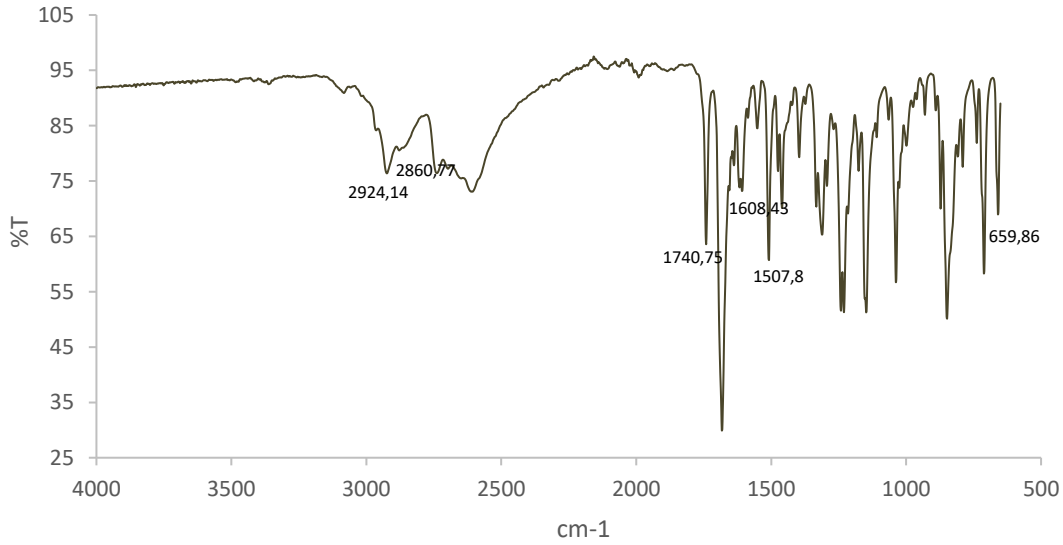
Şekil 9.20: a) MET·HCl b) PİOG·HCl içermeyen c) MET·HCl, d) PİOG·HCl yüklenmiş hidrojenlerin farklı pH salım ortamlarında şişmiş haldeki temsili görüntüleri.

FTIR karakterizasyonu için yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile hazırlanan PAA jel sistemleri model olarak seçilmiştir. İlaç etken maddelerinin, ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklü hidrojenlerin FTIR analizi $4000-500\text{ cm}^{-1}$ dalgaboyları aralığında gerçekleştirilmiştir. Şekil 9.21 ve Şekil 9.22 sırasıyla, MET·HCl ve PİOG·HCl'in kendisine, Şekil 9.23 ve Şekil 9.25 yüksek oranda MET·HCl yüklenmiş ve yüklenmemiş, Şekil 9.24 ve Şekil 9.26 ise PİOG·HCl ile yüklenmiş ve yüklenmemiş PAA hidrojenlerine ait FTIR spektrumlarıdır.



Şekil 9.21: MET·HCl'e ait FT-IR spektrumu.

MET·HCl'ün FT-IR spektrumundaki (Şekil 9.21) 3289,40 cm^{-1} ve 3367,67 cm^{-1} pikleri sırasıyla asimetrik ve simetrik –NH gerilme titreşimini göstermektedir. 3149,63 cm^{-1} metil gruplarının asimetrik –C–H gerilme titreşimini göstermektedir. 1586,07 cm^{-1} ve 1551 cm^{-1} tipik biguanid ($\text{HN}(\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2)_2$) yapısı için –C=N gerilme titreşimlerini işaret etmektedir. 1418,35–1472,39 cm^{-1} pikleri NH_2 deformasyon (–NH eğilme) titreşimlerini göstermektedir. 1060,5–1167 cm^{-1} arası orta şiddetli pikler ise –C–N gerilme titreşimleridir. 736,3–935,67 cm^{-1} arasındaki pikler birincil ve ikincil aminler için –NH sallanma titreşimlerine atanabilir [85–87].

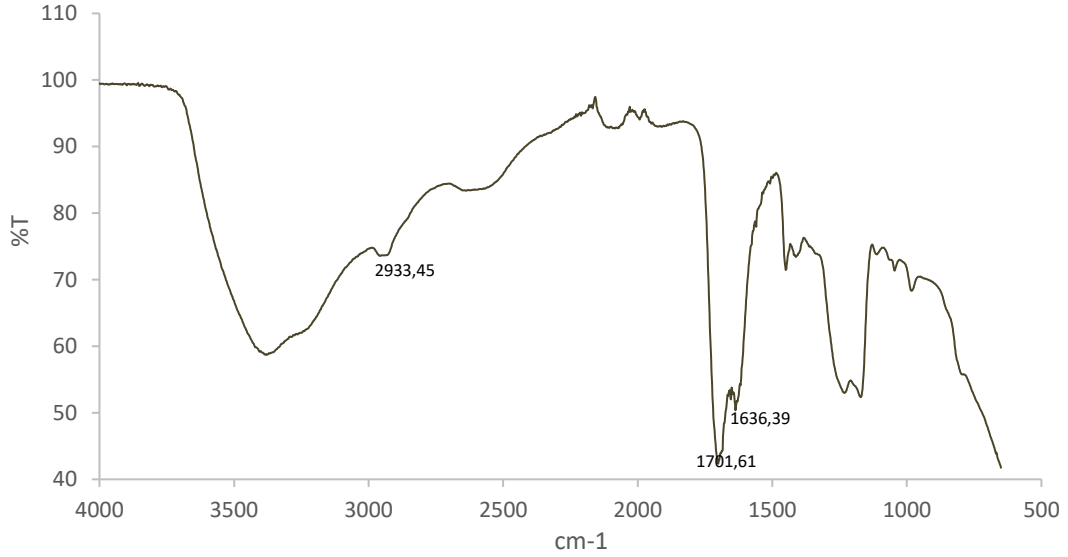


Şekil 9.22: PİOG·HCl'e ait FT-IR spektrumu.

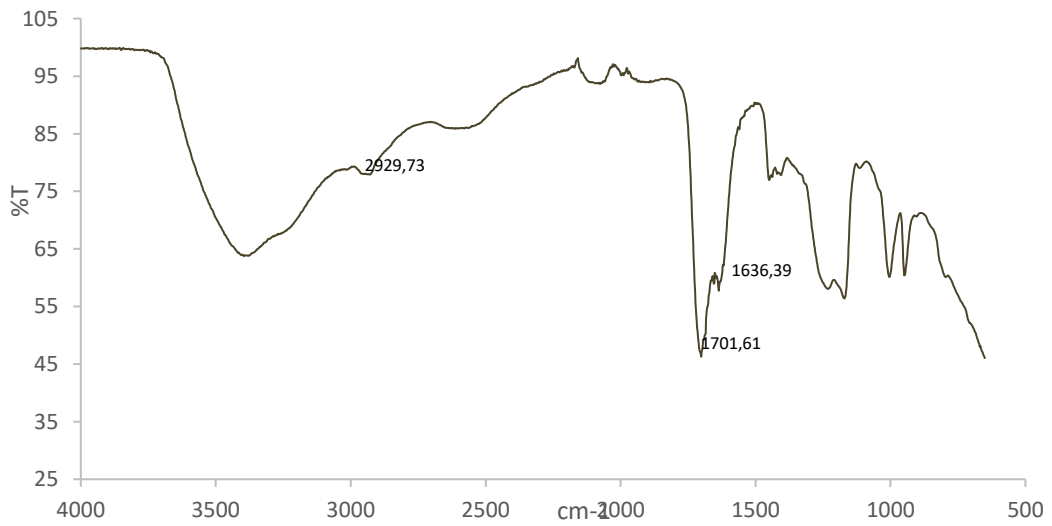
PİOG·HCl'in FT-IR spektrumundaki (Şekil 9.22) 3086,3 cm^{-1} –C=N–H grubu NH gerilmesi; 2860,77 cm^{-1} ve 2924,14 cm^{-1} pikler alifatik simetrik –CH₂ gerilmelerini işaret etmektedir. Keskin ve şiddetli 1740 cm^{-1} ve 1682 cm^{-1} pikleri –NH–C=O grubunun iki karbonil fonksiyonuna ait (C=O) gerilme titreşimine; 1608 cm^{-1} ve 1507 cm^{-1} sırasıyla aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerine atanabilir. 1038,17 cm^{-1} ve 1148,26 cm^{-1} –C–N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir. Ayrıca 1230,12 cm^{-1} –C–O; 1241,3 cm^{-1} ve 659 cm^{-1} ise C–S gerilme titreşimlerini göstermektedir [88–90].

İlaç yüklenmiş (Şekil 9.23 ve Şekil 9.24) ve yüklenmemiş hidrojel de (Şekil 9.25 ve Şekil 9.26), sırasıyla 3360 ve 3373 cm^{-1} 'deki geniş pikler –OH titreşimlerini, 2933,45 cm^{-1} ve 2929,73 cm^{-1} 'deki pikler –NH gerilmelerini, 1450–1452 cm^{-1} civarındaki pikler C=O, 1701,61 cm^{-1} pikleri C–O bağlarını, 1166 ve 1170 cm^{-1} pikleri ise C–C bağlarını işaret ederek polimerizasyon reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir. AA monomerindeki karakteristik C=C piklerine karşılık gelen 1636,39 cm^{-1} pikleri ise

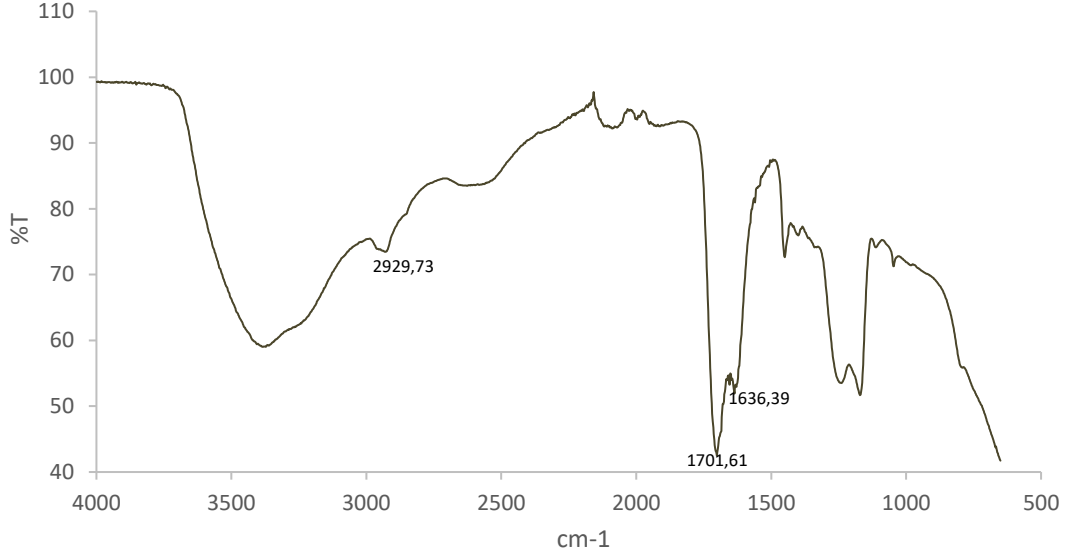
monomer aşısını göstermektedir. PİOG·HCl yüklenmiş hidrojel FTIR spektrumunda 1004,63 cm^{-1} ve 948,72 cm^{-1} pikleri ilaca ait –C–N gerilme titreşimlerine atanabilir (Şekil 9.24). Diğer taraftan, ilaç yükleme sonrasında ilaç yüklenmemiş hidrojeller piklerinde önemli bir kayma gözlenmemesi ve yeni bir pik oluşmaması çalışılan ilaçlar ile PAA jeli arasında kimyasal etkileşim olmadığını göstermektedir.



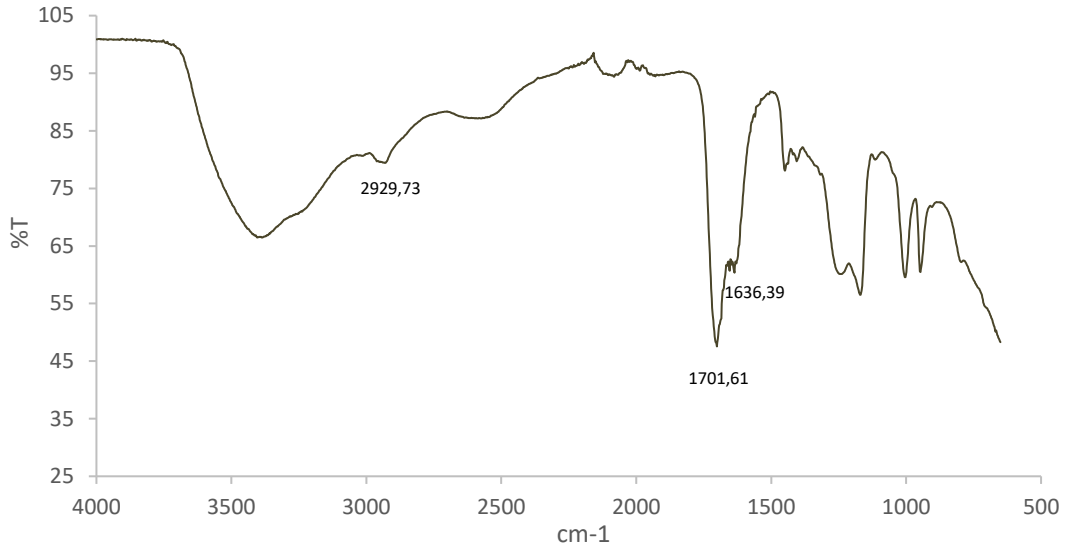
Şekil 9.23: MET·HCl yüklenmiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.



Şekil 9.24: PİOG·HCl yüklenmiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.



Şekil 9.25: MET·HCl yüklenmemiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.



Şekil 9.26: PİOG·HCl yüklenmemiş hidrojele ait FT-IR spektrumu.

10. YORUM

Bu çalışmada, farklı ilaç ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonuna sahip pH duyarlı PAA bazlı hidrojeller sentezlenmiştir. Daha sonra, temsili mide, bağırsak ve vücut sıvısı içerisinde ilaç etken maddelerinin salımı ve hidrojellerin su tutma kapasiteleri incelenmiştir. Salım çalışmaları, her iki ilacın salımının 24 saatlik bir süre boyunca kontrol edilebileceğini göstermiştir.

MET·HCl için elde edilen % kümülatif ilaç salım yüzdelerinin zamana karşı oluşturulan grafikleri incelendiğinde kontrollü salım profillerinin elde edildiği gözlenmiştir. MET·HCl'ün temsili mide sıvısı (pH:1,2) içerisinde ilaç ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan bağımsız olarak düşük salım miktarları gösterdiği gözlenmiştir. Bazik pH değerlerine sahip olan temsili bağırsak sıvısı ve temsili vücut sıvısı (pH: 7,4) ortamlarında ise salım miktarlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İlaç konsantrasyonu düşük hidrojellerde 24 saat içerisinde bağırsakta %96 ve vücut sıvısında %92 salım oranıyla nispeten daha kontrollü bir salım profili gözlemlenmiştir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu bakımından karşılaştırılmak üzere hazırlanan hidrojeller incelendiğinde ise hem yüksek çapraz bağlayıcı hem de düşük çapraz bağlayıcı ile hazırlanan jellerde 24 saat içerisinde kontrollü salım profilleri gözlemlenmiştir. Fakat, yüksek çapraz bağlayıcı ile oluşturulan hidrojele ait grafik incelendiğinde bağırsakta %96 ve vücut sıvısında %92 oranında salımla düşük çapraz bağlayıcı ile oluşturulan hidrojele nispeten daha iyi salım oranları gözlemlenmiştir.

PİOG·HCl için elde edilen kümülatif ilaç salım yüzdelerinin zamana karşı oluşturulan grafikleri incelendiğinde kontrollü salım profillerinin elde edildiği gözlenmiştir. Düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında düşük PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin hiçbir salım ortamında salım yapmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, düşük çapraz bağlı jelleşme ortamında yüksek PİOG·HCl konsantrasyonu içeren hidrojel sisteminin mide sıvısı salım profilinin bağırsak ve vücut sıvısı salım profiline göre daha yüksek yüzdede olduğu bulunmuştur. Yüksek çapraz bağlayıcı jelleşme ortamında hazırlanan sistemlerin ise ilaç konsantrasyondan bağımsız olarak düşük çapraz bağlayıcı içeren sistemlere göre daha yüksek yüzdede salım yaptığı gözlenmiştir.

MET·HCl için sentezlenen PAA-bazlı hidrojellerin gravimetrik şişme yüzdeleri hesaplanmıştır. Akrilik asit bazlı hidrojel formülasyonlarının, asidik pH değerlerinde iyonize olmamasından dolayı mide sıvısı içerisinde az miktarda şişme davranışı gözlemlenmiştir. Bazik pH değerine sahip bağırsak ve vücut sıvısı içerisinde ise yüksek şişme oranları gözlemlenmiştir. 24 saat boyunca salım deneylerine paralel bir şekilde incelenen şişme yüzdelerinin alım deneylerini destekler nitelikte olduğu söylenebilir.

PİOG·HCl için sentezlenen PAA-bazlı hidrojellerin gravimetrik şişme yüzdeleri hesaplanmıştır. 24 saat içerisinde şişme yüzdelerinin orantılı olarak arttığı, bu artışın PAA-bazlı hidrojel formülasyonunun yapısından dolayı en çok bağırsak onu takiben vücut ve en az miktarda da mide sıvısı ortamında olduğu belirlenmiştir. Ancak, mide sıvısında az miktarda şişme olmasına rağmen yüksek salım gözlemlenmesi salımların sadece hidrojellerin şişme derecelerinden kaynaklanmadığını göstermektedir. Zayıf bir baz PİOG'un hem asidik hem de bazik koşullarda kontrollü salım göstermesinin sebebini, PİOG ·HCl tuzunun hem asidik koşullarda hızla çözünür olması (PİOG·HCl için pKa: 5,8 ve 6,8) hem de bazik koşullarda sınırlı çözünürlüğe sahip olması ile açıklayabiliriz. Bu bağlamda mide sıvısı gibi pH < pKa:4,6 (–COOH) iken MET·HCl ve PİOG·HCl ile yüklü hidrojeller için düşük % şişme gözlenmesine karşın PİOG·HCl için daha yüksek % kümülatif salım değerinin ana nedeni her iki ilacın kendi pKa değerlerinin (MET·HCl için pKa: 12,3 ve PİOG·HCl için pKa: 5,8 ve 6,8) farklı diğer bir değişle intrinsik çözünürlüklerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

MET·HCl için yapılan kinetik modelleme çalışmaları salım mekanizmasında çözücü difüzyon hızının ve polimerik gevşeme hızının birbirine yakın olduğunu ve ikisinin de hidrojin şişme davranışında etkili olduğu göstermiştir. Salım mekanizmasının ayrıca, ilaç taneciklerinin çözünme hızıyla da ilişkili olduğu bulunmuştur.

PİOH·HCl için yapılan kinetik modelleme çalışmaları ise PİOH·HCl'ün bağırsak sıvısında serbest bırakılması için Süper Durum II'nin yani çözücünün absorpsiyon oranındaki hızlı artışın ve şişmiş jel tarafından uygulanan kuvvetlerin genişlemesi sonucunda polimer gerilmesinin/kırılmasının (solvent crazing: çözücü çıldırması) etkili olduğunu göstermiştir.

Korsmeyer-Peppas modeli olduğunu ve n değerinin 0,79 olması sebebiyle anormal veya Fick yasasına uymayan taşınım olduğunu söyleyebiliriz. Bu durum çözücü

difüzyon hızının ve polimerik gevşeme hızının hidrojelin şişme davranışında etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, PAA bazlı hidrojel matrisleri MET·HCl ve PİOG·HCl salımı için uygun ilaç taşıyıcıları olarak hareket etme potansiyeline sahiptir. Bu yöntem ile salınan etken maddelerin konsantrasyonundaki dalgalanmaları önleyerek ilaçların terapötik potansiyelini arttırmak ve toksik yan etkilerini en aza indirmek amaçlanmıştır. MET·HCl'in ve PİOG·HCl'in kontrollü salımı ile bireye bağlı hataların (ilaçları karıştırma, zamanında almama, yanlış dozda alma ve kendi kendine ilacı bırakma) ve hastalığın sebep olduğu obezite, çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların önüne geçilerek T2DM hastalarının yaşam kaliteleri artırılabilir. Ancak ilaçların terapötik etkisini arttırmak için MET·HCl ve PİOG·HCl yüklü PAA-bazlı hidrojel matrislerinin pH duyarlılığı açlık ve tokluk durumlarında gelişen gastrik asit sekresyon değişikliği (açlık pH: 1,2-2,4, tokluk pH: 4,9 – 5,9) dikkate alınarak değerlendirilmelidir. pH'a duyarlı salım ve şişme profilleri dikkate alındığında MET·HCl yüklü PAA-bazlı hidrojel matrislerinin yemeklerden önce aç karnına veya yemeklerle birlikte alınması, PİOG·HCl yüklü PAA-bazlı hidrojel matrislerinin ise yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra tok karnına alınması bu ilaçların terapötik etkisini artırabilir. Ayrıca, PİOG·HCl gibi az çözünen fakat midedeki çözünürlükleri daha fazla olan zayıf bazik ilaçların mideden bağırsağa geçtiğinde pH artışı ile çökme oluşumunun safra bileşenleri ile engellenebilmesi gerektiği unutulmamalıdır.



KAYNAKLAR

- [1] **Url-1** <https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebhaberler/ocak_subat99/8.pdf>, erişim tarihi 08.05.2023
- [2] **Özçelik, E., Erdal, M., & Özsoy Erginer, Y.** (2022). Kontrollü İlaç Salımında Son Teknolojiler, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, **5**(2), 122–129. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1122852>
- [3] **Arisoy, S., Dortunç B.** (2020). Sıcaklık Duyarlı Hidrojellerin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, **9**(1), 90–100. <https://doi.org/10.5336/PHARMSCI.2019-70783>
- [4] **Cole, J. B., & Florez, J. C.** (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications, *Nature Reviews Nephrology*, **16**(7), 377–390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- [5] **Zhao, R., Lu, Z., Yang, J., Zhang, L., Li, Y., & Zhang, X.** (2020). Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00880>
- [6] **Cengiz Ecemiş, G., & Atmaca, H.** (2012). Oral Antidiyabetik Ajanlar, *DeneySEL ve Klinik Tıp Dergisi*, **29**(1s), 23–29. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s1.006>
- [7] **Karadakovan, A.** (1994). İlaç Etkileşimleri ve Hemşirenin Sorumlulukları, *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, **10**(2), 65–71.
- [8] **Ng, R.** (2015). Introduction. *Drugs: From Discovery to Approval* (3rd ed., pp. 1–22), Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- [9] **Pina, A. S., Hussain, A., & Roque, A. C. A.** (2009). An Historical Overview of Drug Discovery, *Methods in Molecular Biology*, **572**, 3–12. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-244-5_1/FIGURES/2_1
- [10] **İskit, A. B.** (2006). Klinik (İlaç) Araştırma Dönemleri, *İyi Klinik Uygulamalar Dergisi*, (13), 10–13.
- [11] **Deore, A. B., Dhumane, J. R., Wagh, R., & Sonawane, R.** (2019). The Stages of Drug Discovery and Development Process, *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, **7**(6), 62–67. <https://doi.org/10.22270/AJPRD.V7I6.616>

- [12] **Hakala, R.** (2013). *Crosslinked Poly(ester anhydrides) for Controlled Drug Delivery* (Doktora tezi), Aalto University, Biotechnology and Chemical Technology, Espoo.
- [13] **Adepu, S., & Ramakrishna, S.** (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions, *Molecules*, **26**(19). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26195905>
- [14] **Bruschi, M. L.** (2015). 5 - Main Mechanisms to Control the Drug Release, In M. L. Bruschi (Ed.), *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* (pp. 37–62). Cambridge: Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00004-7>
- [15] **Yun, Y. H., Lee, B. K., & Park, K.** (2015). Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation, *Journal of Controlled Release*, **219**, 2–7. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2015.10.005>
- [16] **Lee, P. I., & Li, J. X.** (2010). 2 - Evolution of Oral Controlled Release Dosage Forms, In H. Wen, K. Park (Eds.), *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice* (pp. 21–31). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470640487.CH2>
- [17] **Kurşun, F.** (2008). *Sodyum Aljinat Üzerine İtakonik Asit Aşılmanması ve Aşı Kopolimerlerin ilaç Salım Sistemlerinde Kullanılması* (Yüksek Lisans Tezi), Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- [18] **Brannon-Peppas, L., & Peppas, N.** (2002). Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler, In A. Z. Gürsoy (Ed.), *Kontrollü Salım Sistemleri* (pp. 21–40), İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
- [19] **Sowjanya, M., Debnath, S., Lavanya, P., Thejovathi, R., & Babu, M. N.** (2017). Polymers used in the Designing of Controlled Drug Delivery System, *Research Journal of Pharmacy and Technology*, **10**(3), 903–912. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00168.8>
- [20] **Tüylek, Z.** (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim, *Bozok Medical Journal*, **7**(3), 89–98.
- [21] **Elsayed, M. M.** (2019). Hydrogel Preparation Technologies: Relevance Kinetics, Thermodynamics and Scaling up Aspects, *Journal of Polymers and the Environment*, **27**(4), 871–891. <https://doi.org/10.1007/S10924-019-01376-4>
- [22] **Jonker, A. M., Löwik, D. W. P. M., & Van Hest, J. C. M.** (2012). Peptide- and Protein-Based Hydrogels, *Chemistry of Materials*, **24**(5), 759–773. <https://doi.org/10.1021/cm202640w>
- [23] **Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., & Kankane, S.** (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery, *Progress in Polymer Science*

(Oxford), 33(11), 1088–1118.
<https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2008.07.005>

- [24] **Kasai, R. D., Radhika, D., Archana, S., Shanavaz, H., Koutavarapu, R., Lee, D. Y., & Shim, J.** (2022). A Review on Hydrogels Classification and Recent Developments in Biomedical Applications, <https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2075872>.
- [25] **Ahmed, E. M.** (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2013.07.006>
- [26] **Ulusoy, A., Dikmen, N.** (2020). Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(2), 129–137. <https://doi.org/10.17827/AKTD.603432>
- [27] **Singhal, R., & Gupta, K.** (2016). A Review: Tailor-made Hydrogel Structures (Classifications and Synthesis Parameters), *Polymer - Plastics Technology and Engineering*, 55(1), 54–70. <https://doi.org/10.1080/03602559.2015.1050520>
- [28] **Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A. D., Selvanathan, V., ... Abouloula, C. N.** (2017). pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications, *Polymers*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/POLYM9040137>
- [29] **Mahinroosta, M., Jomeh Farsangi, Z., Allahverdi, A., & Shakoory, Z.** (2018). Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications, *Materials Today Chemistry*, 8, 42–55. <https://doi.org/10.1016/J.MTCHEM.2018.02.004>
- [30] **Bordbar-Khiabani, A., & Gasik, M.** (2022). Smart Hydrogels for Advanced Drug Delivery Systems, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3665. <https://doi.org/10.3390/IJMS23073665>
- [31] **Bahram, M., Mohseni, N., & Moghtader, M.** (2016). An M. Bahram, N. Mohseni, M. Moghtader (eds.), Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications, In *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels* (pp. 9–38). InTech. <https://doi.org/10.5772/64301>
- [32] **Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S.** (2002). Hydrogels: From controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug Discovery Today*, 7(10), 569–579. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02255-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02255-9)
- [33] **Qiu, Y., & Park, K.** (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321–339. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00203-4)

- [34] **Altomare, L., Bonetti, L., Campiglio, C. E., De Nardo, L., Draghi, L., Tana, F., & Farè, S.** (2018). Biopolymer-based strategies in the design of smart medical devices and artificial organs, *International Journal of Artificial Organs*, **41**(6), 337–359. <https://doi.org/10.1177/0391398818765323>
- [35] **Chatterjee, S., & Chi-leung Hui, P.** (2019). Stimuli-Responsive Hydrogels: An Interdisciplinary Overview, In *Hydrogels - Smart Materials for Biomedical Applications* (pp. 1–23). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.80536>
- [36] **Ahmed, F., Nuruzzaman, M., & Mondal, M. I. H.** (2022). Photo-Responsive Hydrogel-Treated Fabrics for Smart Drug Delivery Systems, In Md. Ibrahim H. Mondal (eds.), *Medical Textiles from Natural Resources* (pp. 315–338). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90479-7.00024-5>
- [37] **Gil, E. S., & Hudson, S. M.** (2004). Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates, *Progress in Polymer Science*, **29**(12), 1173–1222. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2004.08.003>
- [38] **Raza, F., Zafar, H., Zhu, Y., Ren, Y., Ullah, A., Khan, A. U., ... Ge, L.** (2018). A Review on Recent Advances in Stabilizing Peptides/Proteins upon Fabrication in Hydrogels from Biodegradable Polymers, *Pharmaceutics*, **10**(1). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS10010016>
- [39] **Andrade, F., Roca-Melendres, M. M., Durán-Lara, E. F., Rafael, D., & Schwartz, S.** (2021). Stimuli-Responsive Hydrogels for Cancer Treatment: The Role of pH, Light, Ionic Strength and Magnetic Field, *Cancers*, **13**(5), 1164. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13051164>
- [40] **Kulkarni, R. V., & Biswanath, SA.** (2007). Electrically Responsive Smart Hydrogels in Drug Delivery: A Review, *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*, **5**(3), 125–139. <https://doi.org/10.1177/228080000700500301>
- [41] **Chandrawati, R.** (2016). Enzyme-Responsive Polymer Hydrogels for Therapeutic Delivery, *Experimental Biology and Medicine*, **241**(9), 972–979. <https://doi.org/10.1177/1535370216647186>
- [42] **Qureshi, D., Nayak, S. K., Maji, S., Anis, A., Kim, D., & Pal, K.** (2019). Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications, *European Polymer Journal*, **120**, 1–39. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2019.109220>
- [43] **Dash, S., Nath, L., Murthy, P. N., & Chowdhury, P.** (2010). Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **67**(3), 217–223.

- [44] **Bruschi, M. L.** (2015). 4 - Mathematical models of drug release. In M. L. Bruschi (Ed.), *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* (pp. 63–86). Cambridge: Woodhead, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>
- [45] **Talevi, A., & Ruiz, M. E.** (2021). Drug Release, In A. Talevi (Ed.), *The ADME Encyclopedia* (pp. 1–7). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51519-5_32-1
- [46] **Hixson, A. W., & Crowell, J. H.** (1931). Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation: I-Theoretical Consideration, *Industrial and Engineering Chemistry*, **23**(8), 923–931. https://doi.org/10.1021/IE50260A018/ASSET/IE50260A018.FP.PNG_V03
- [47] **Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A.** (1983). Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, **15**(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)
- [48] **Coşansu, G.** (2015). Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, **31**(Ek Sayı), 1–6. <https://doi.org/10.5222/otd.2015.001>
- [49] **Üstünsoy Çobanoğlu, S. Z., Altuntaş, Y., Karamustafahoğlu, O. K., Şengül, A., & Çobanoğlu, N.** (2008). Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Yeme Bozuklukları ve Bozulmuş Yeme Davranışı, *Düşünen Adam Dergisi*, **21**(1–4), 24–31.
- [50] **Aydın, İ.** (2013). Şeker ve Diyabet, *Ayrıntı Dergisi*, **1**(9), 25–28.
- [51] **International Diabetes Federation.** (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edition*, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Retrieved from www.diabetesatlas.org
- [52] **International Diabetes Federation.** (2021). Turkey diabetes report 2000-2045, Retrieved from <https://diabetesatlas.org/data/en/country/203/tr.html>
- [53] **Gümüş, E., Çelik, H., Özkan, S., Keskinçelik, B., Satman, İ., Yetkin, İ., ... Çakır, B.** (2020). Türkiye Diyabet Programı 2015-2020.
- [54] **Url-2** <<https://tetralaboratuvar.com/tip-1-diyabet>>, erişim tarihi 08.05.2023
- [55] **Abacı, A., Böber, E., & Büyükgebiz, A.** (2007). Tip 1 Diyabet, *Güncel Pediatri*, **5**(1), 1–10.
- [56] **Olgun, N., Yalın, H., & Demir, H. G.** (2011). Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama, *The Journal of Turkish Family Physician*, **2**(2), 41–49.

- [57] **Kumar, S., Bhanjana, G., Verma, R. K., Dhingra, D., Dilbaghi, N., & Kim, K. H.** (2017). Metformin-Loaded Alginate Nanoparticles as an Effective Antidiabetic Agent for Controlled Drug Release, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **69**(2), 143–150.
- [58] **Şenyiğit, A., & Kanat, M.** (2017). Diyabette Fizyopatolojik Tedavi Yaklaşımı ve Pioglitazonun Yeri, *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, **22**(3), 220–223.
- [59] **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu.** (2022). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Kızılay, Ankara, Retrieved from www.bayt.com.tr
- [60] **Scobie, I. N., & Samaras, K.** (2014). Type 2 Diabetes Mellitus. In *Fast Facts: Diabetes Mellitus* (5th Edition., pp. 28–34), Queen Street, Abingdon: Health Press Limited.
- [61] **Salpeter, S. R., Greyber, E., Pasternak, G. A., & Salpeter, E. E.** (2010). Risk of Fatal and Nonfatal Lactic Acidosis With Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub4>
- [62] **Migdadi, E. M., Courtenay, A. J., Tekko, I. A., McCrudden, M. T. C., Kearney, M. C., McAlister, E., ... Donnelly, R. F.** (2018). Hydrogel-Forming Microneedles Enhance Transdermal Delivery of Metformin Hydrochloride, *Journal of Controlled Release*, **285**, 142–151. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2018.07.009>
- [63] **Sayın Kasar, K., & Kızılcı, S.** (2017). Oral Antidiyabetik İlaç Kullanım Hataları ve Etkileyen Faktörler, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **6**(3), 128–137.
- [64] **Cetin, M., & Sahin, S.** (2015). Microparticulate and Nanoparticulate Drug Delivery Systems for Metformin Hydrochloride, **23**(8), 2796–2805. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1089957>
- [65] **Sui, X., Xu, Y., Wang, X., Han, W., Pan, H., & Xiao, M.** (2015). Metformin: A Novel but Controversial Drug in Cancer Prevention and Treatment, *Molecular Pharmaceutics*, **12**(11), 3783–3791. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00577>
- [66] **Url-3** <<https://www.trc-canada.com/product-detail/?M258815>>, erişim tarihi 08.05.2023
- [67] **Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R.** (2017). The mechanisms of action of metformin, *Diabetologia*, **60**(9), 1585. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4342-Z>

- [68] **Url-4** <<https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/metformin>>, erişim tarihi 08.05.2023
- [69] **Tao, C. A., Wang, J., Qin, S., Lv, Y., Long, Y., Zhu, H., & Jiang, Z.** (2012). Fabrication of pH-Sensitive Graphene Oxide–Drug Supramolecular Hydrogels as Controlled Release Systems, *Journal of Materials Chemistry*, **22**(47), 24856–24861. <https://doi.org/10.1039/C2JM34461K>
- [70] **Akhtar, M. F., Ranjha, N. M., & Hanif, M.** (2015). Effect of Ethylene Glycol Dimethacrylate on Swelling and on Metformin Hydrochloride Release Behavior of Chemically Crosslinked pH-Sensitive Acrylic Acid-Polyvinyl Alcohol Hydrogel, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **23**(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S40199-015-0123-8/FIGURES/5>
- [71] **Ali, L., Ahmad, M., Aamir, M., Minhas, M. U., Shah, H. H., & Shah, M. A.** (2020). Cross-linked pH-Sensitive Pectin and Acrylic Acid Based Hydrogels for Controlled Delivery of Metformin, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **33**(4), 1483–1491.
- [72] **Bhujbal, S. S., Badhe, R. V., Darade, S. B., Dharmadhikari, S. S., & Choudhary, S. K.** (2021). Development and Evaluation of Injectable Hydrogel as a Controlled Drug Delivery System for Metformin, *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, **10**(1), 52. https://doi.org/10.4103/JRPTPS.JRPTPS_140_19
- [73] **De Pablos-Velasco, P.** (2010). Pioglitazone: Beyond Glucose Control, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **8**(8), 1057–1067. <https://doi.org/10.1586/ERC.10.98>
- [74] **Çubuk, G., & İnce, S.** (2015). Oral Antidiyabetik İlaçlar, *Kocatepe Veteriner Dergisi*, **8**(1), 95–102. <https://doi.org/10.5578/kvj.9120>
- [75] **Url-5** <<https://www.trc-canada.com/product-detail/?P471000>>, erişim tarihi 08.05.2023
- [76] **Smith, U.** (2001). Pioglitazone: Mechanism of Action, *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, (121), 13–18. https://doi.org/10.1049/PBPC003E_CH2
- [77] **Url-6** <<https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/thiazolidinediones>>, erişim tarihi 08.05.2023
- [78] **Akhlaq, M., Siddiqua, A., Ullah, H., Akram, M., Rashid, S. A., Khan, M., ... Baloch, M.** (2019). Development of Semi-solid Formulation for Skin Administration of Pioglitazone, *Latin American Journal of Pharmacy*, **38**(4), 771–779.

- [79] **Thangavel, S., Yoshitomi, T., Sakharkar, M. K., & Nagasaki, Y.** (2016). Redox Nanoparticle Increases the Chemotherapeutic Efficiency of Pioglitazone and Suppresses its Toxic Side Effects, *Biomaterials*, **99**, 109–123. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.05.001>
- [80] **Silva-Abreu, M., Calpena, A. C., Espina, M., Silva, A. M., Gimeno, A., Egea, M. A., & García, M. L.** (2018). Optimization, Biopharmaceutical Profile and Therapeutic Efficacy of Pioglitazone-Loaded PLGA-PEG Nanospheres as a Novel Strategy for Ocular Inflammatory Disorders, *Pharmaceutical Research*, **35**(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/S11095-017-2319-8/FIGURES/6>
- [81] **Hasan, M. K., Rahman, M. A., Shahin, S. M., & Islam, M. A.** (2016). Comparative Evaluation of Pioglitazone HCl and Gliclazide-Loaded HPMC-PVA Blend Patches, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **7**(5), 1904–1908.
- [82] **Çam, M. E., Ertas, B., Alenezi, H., Hazar-Yavuz, A. N., Cesur, S., Ozcan, G. S., ... Edirisinghe, M.** (2021). Accelerated Diabetic Wound Healing by Topical Application of Combination Oral Antidiabetic Agents-Loaded Nanofibrous Scaffolds: An in Vitro and in Vivo Evaluation Study, *Materials Science and Engineering: C*, **119**, 1–21. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2020.111586>
- [83] **Sugita, M., Kataoka, M., Sugihara, M., Takeuchi, S., & Yamashita, S.** (2014). Effect of Excipients on the Particle Size of Precipitated Pioglitazone in the Gastrointestinal Tract: Impact on Bioequivalence, *The AAPS Journal*, **16**(5), 1119–1127. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9646-z>
- [84] **Tsume, Y., Amidon, G. L., & Takeuchi, S.** (2013). Dissolution Effect of Gastric and Intestinal pH for a BCS class II drug, Pioglitazone: New in vitro Dissolution System to Predict in vivo Dissolution, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, **5**(6), 224–227. <https://doi.org/10.4172/jbb.1000162>
- [85] **Gunasekaran, S., Natarajan, R. K., Renganayaki, V., & Natarajan, S.** (2006). Vibrational Spectra and Thermodynamic Analysis of Metformin, *Indian Journal of Pure & Applied Physics*, **44**, 495–500.
- [86] **Sabbagh, B. A., Kumar, P. V., Chew, Y. L., Chin, J. H., & Akowuah, G. A.** (2022). Determination of Metformin in Fixed-Dose Combination Tablets by ATR-FTIR Spectroscopy, *Chemical Data Collections*, **39**. <https://doi.org/10.1016/J.CDC.2022.100868>
- [87] **Roy, A., Roy, K., Roy, S., Deb, J., Ghosh, A., & Ali, K. A.** (2012). Response Surface Optimization of Sustained Release Metformin-Hydrochloride Matrix Tablets: Influence of Some Hydrophilic Polymers on the Release, *ISRN Pharmaceuticals*, **2012**, 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/364261>

- [88] **Gowrav M.P., Shivakumar H.G., & Vishal Gupta N.** (2014). Design and Evaluation of pH Sensitive Multi-Particulate Systems for Chronotherapeutic Delivery of Pioglitazone Hydrochloride, *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2**(12), 1813–1821.
- [89] **Bhosale, U. M., Galgatte, U. C., & Chaudhari, P. D.** (2016). Development of Pioglitazone Hydrochloride Lipospheres by Melt Dispersion Technique: Optimization and Evaluation, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **6**(1), 107–117. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.600118>
- [90] **Pandit, V., Gorantla, R., Devi, K., Pai, R. S., & Sarasija, S.** (2011). Preparation and Characterization of Pioglitazone Cyclodextrin Inclusion Complexes, *Journal of Young Pharmacists*, **3**(4), 267–274. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.90234>



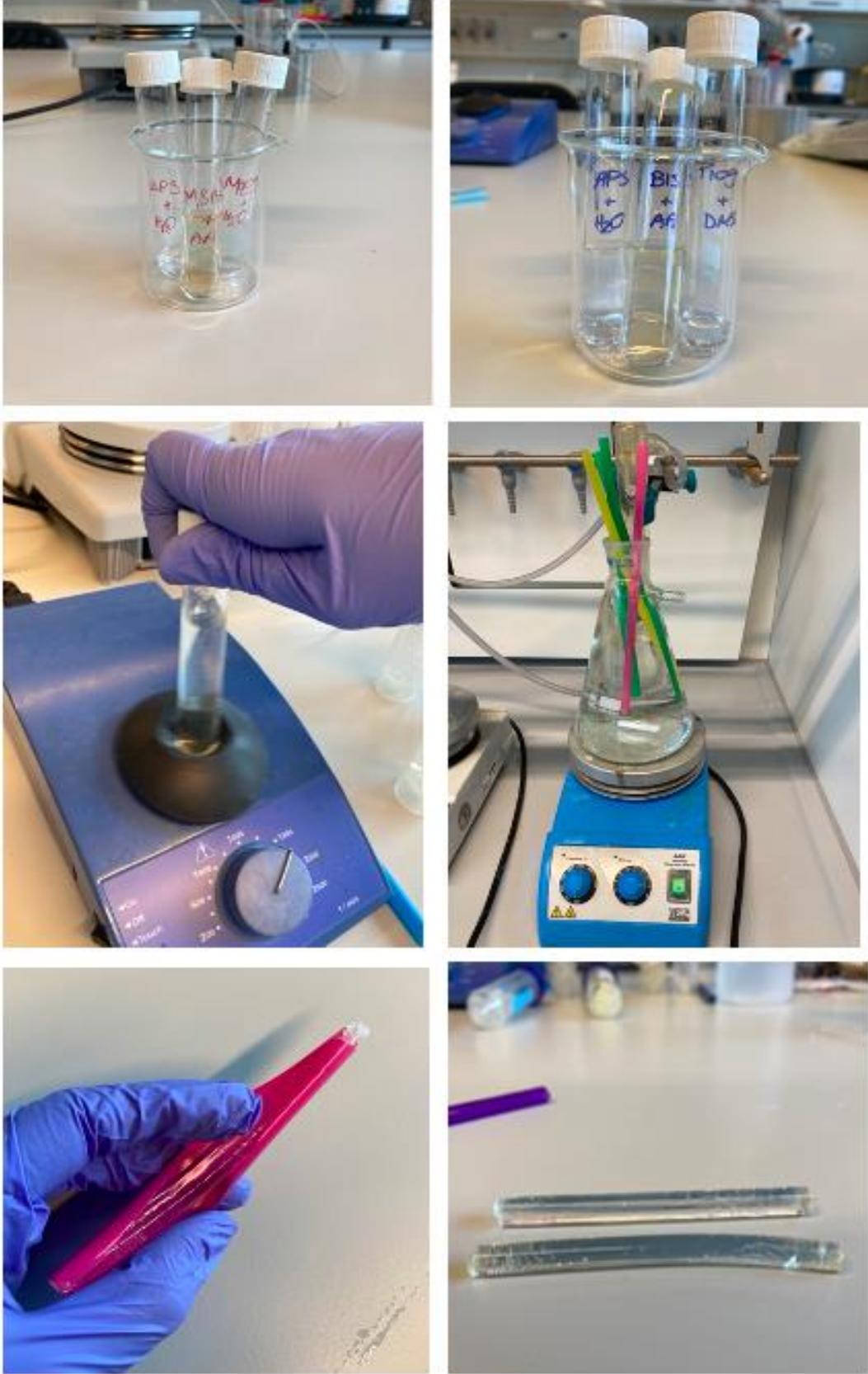


EKLER

EK A: Fotoğraflar



EK A



Şekil A.1: Hidrojellerin hazırlanma aşamaları.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Melek Öztürk

EĞİTİM

- **YÜKSEK LİSANS**, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2021-2023
- **LİSANS**, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2015-2020

İŞ TECRÜBESİ

- LTS Gıda Kontrol Laboratuvarı –Stajyer