

T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SODYUM ALJİNAT ÜZERİNE İTAKONİK ASİT AŞILANMASI
VE AŞI KOPOLİMERLERİN İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE
KULLANILMASI

FATMA KURŞUN

EYLÜL 2008

ÖZET

SODYUM ALJİNAT ÜZERİNE İTAKONİK ASİT AŞILANMASI VE AŞI KOPOLİMERLERİN İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILMASI

KURŞUN, Fatma

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Nuran IŞIKLAN

Eylül 2008, 78 sayfa

Çalışmanın birinci bölümünde, itakonik asit (IA), karboksilik asit grupları nötralize edilerek sulu fazda sodyum aljinat (NaAlg) üzerine seryum amonyum nitrat (CAN) başlatıcısı kullanılarak aşılantmıştır. NaAlg-aşı-PIA aşı kopolimerleri Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), termogravimetrik analizler (TG/DTA), diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), taramalı elektron mikroskopu (SEM), proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi (¹H-NMR) ve intrinsik viskozite ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Aşılama yüzdesi ve aşılama verimi üzerine tepkime süresi, tepkime sıcaklığı, başlatıcı, itakonik asit ve sodyum aljinat derişiminin etkileri araştırılmıştır. Optimum aşılama koşulları; tepkime süresi 5 saat, tepkime sıcaklığı

30°C, itakonik asit derişimi 0,23 M, seryum amonyum nitrat derişimi $9,12 \times 10^{-2}$ M ve sodyum aljinat yüzdesi %0,5 (w/w) olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde model ilaç olarak nifedipin içeren NaAlg-aşı-PIA mikroküreleri, hidroklorik asit ortamında gluteraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlanmıştır. Hazırlanan mikroküreler tutuklama verimi, mikrokürelerin denge şişme dereceleri, çapları ve salım verileri ile karakterize edilmiştir. Nifedipin, mikrokürelere kapsüllendikten sonra DSC analizi yapılmıştır. SEM verileri aşı kopolimer mikrokürelerin küresel yapıda ve yüzeylerinin pürüzlü olduklarını göstermiştir.

Hücre dışı ilaç salım çalışmaları başlangıçta 2 saat süreyle mide sıvısına benzer 0,1 M hidroklorik asit çözeltisi ve ardından 6 saat süreyle bağırsak sıvısına benzer %0,01 (w/w) Tween-80 içeren pH=7,4 $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ tampon çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. Nifedipin salım miktarına, itakonik asit aşılama yüzdesinin etkisi araştırılmış ve nifedipin salım miktarının sodyum aljinat üzerine itakonik asit aşılması ile arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşı Kopolimer, Kontrollü Salım, Nifedipin, Sodyum Aljinat, İtakonik asit

ABSTRACT

GRAFTING OF ITACONIC ACID ONTO SODIUM ALGINATE AND USE OF GRAFTED COPOLYMERS AS DRUG DELIVERY SYSTEM

KURŞUN , Fatma

Kırıkkale University

Graduate School Of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M. Sc. Thesis

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

September 2008, 78 pages

In the first part of the study, itaconic acid (IA), with neutralized carboxylic acid groups, was grafted on sodium alginate (NaAlg) in aqueous solutions by using cerium ammonium nitrate (CAN) as initiator. The NaAlg-g-PIA graft copolymers were characterized with Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetric analyses (TGA/DTA), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), proton nuclear magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-NMR}$) and intrinsic viscosity measurements. The effects of polymerization time, reaction temperature, itaconic acid, initiator and sodium alginate concentration on the graft yield and grafting efficiency were investigated. The optimum grafting conditions were obtained with a reaction time of 5 h, reaction

temperature of 30°C, IA concentration of 0.23 M, CAN concentration of 9.12×10^{-2} M and percentage of NaAlg 0.5% (w/w).

In the second part of the study NaAlg-g-PIA microspheres containing nifedipine as a model drug were prepared by crosslinking with glutaraldehyde in hydrochloric acid. Microspheres prepared were characterized by percentage entrapment efficiency, equilibrium swelling degree, particle size and their release data. After nifedipine encapsulation microspheres were analyzed by DSC. The scanning electron microscopy data indicated that microsphere has spherical shape and rough surface.

In vitro drug release studies were performed in simulated gastric fluid at 0.1 M hydrochloric acid solution for the initial 2 h, followed by simulated intestinal fluid at pH=7.4, $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ buffer solution containing 0.01% (w/w) Tween-80 for 6 h. Effect of grafting yield of itaconic acid, on the nifedipine release was investigated and observed that nifedipine release from the microspheres increased with grafting of itaconic acid onto sodium alginate.

Key Words: Graft Copolymer, Controlled Release, Nifedipine, Sodium Alginate, Itaconic acid

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Nuran IŞIKLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

FTIR analizlerinin alınmasında katkılarından dolayı Kimya Bölüm Başkanı, hocam Sayın Prof. Dr. Zeki ÖKTEM'e teşekkür ediyorum.

Tez çalışmam süresince tecrübelerinden faydalandığım Arş. Gör. Murat İNAL'a ve Kimya Araştırma Laboratuvarında çalışan arkadaşlarıma teşekkürlerimi iletiyorum. Ayrıca bu zorlu çalışmada hep destekleyici olarak yanımda bulunan ve bu günlerimi borçlu olduğum özverili aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Polimerler.....	3
1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması.....	4
1.3. Polimerlerin Sentezi.....	4
1.4. Radikalik Katılma Polimerizasyonu.....	5
1.4.1. Radikalik Katılma Polimerizasyonunun Başlatılması.....	5
1.4.2. Radikalik Katılma Polimerizasyonunun Tepkimeleri.....	8
1.5. Aşı Kopolimerler.....	11
1.6. Kontrollü Salım Sistemleri.....	16
1.6.1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantajları.....	16
1.6.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Dezavantajları.....	17
1.6.3. Kontrollü Salım sistemlerinin Sınıflandırılması	18
1.6.4. İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler	18
1.7. Mikroküreler.....	19
1.7.1. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler.....	19
1.7.2. Mikroküre Hazırlama Yöntemleri.....	20
1.7.3. Mikrokürelerin Karakterizasyonu.....	21

1.7.3.1. Büyüklük ve Yüzey Özellikleri.....	21
1.7.3.2. Yüklenen Etkin Madde Miktarı.....	21
1.7.3.3. Etkin Maddenin Salımı.....	21
1.7.3.4. Biyolojik Uyum ve Toksikite.....	22
1.7.3.5. Saklama ve Sterilizasyon	22
1.7.4. Mikrokürelerin Klinik Uygulamaları.....	23
1.8. Sodyum Aljinat (NaAlg)	24
1.9. İtakonik Asit	26
1.10. Nifedipin (C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆).....	27
1.11 İtakonik Asit ve Nifedipin İle İlgili Çalışmalar.....	28
1.12. Çalışmanın Amacı.....	30
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
2.1. Kimyasal Maddeler	31
2.2. Cihazlar.....	31
2.3. NaAlg-aşı-PIA Aşı Kopolimerinin Sentezi.....	32
2.4. Aktivasyon Enerjisinin Hesaplanması.....	34
2.5. Viskozite Ölçümleri.....	34
2.6. Nifedipin Yüklü Mikrokürelerin Hazırlanması.....	35
2.7. Tutuklama Verimi (TV).....	38
2.8. Mikrokürelere Nifedipin Salım Çalışması.....	38
2.9. Mikrokürelerin Denge Şişme Derecelerinin Tayini.....	39
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	40
3.1. İtakonik Asitin Karboksilik Asit Gruplarının Nötralizasyonu.....	40
3.2. Sentezlenen Aşı Kopolimerlerin Karakterizasyonu.....	41
3.2.1. FTIR Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	41

3.2.2. ¹ H-NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	43
3.2.3. DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi	45
3.2.4. TGA/DTA Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	47
3.2.5. Aşı Kopolimerlerin SEM Analizleri.....	49
3.2.6. Viskozite Ölçüm Sonuçları.....	51
3.3. Aşı Kopolimerizasyonunda Optimum Koşulların Belirlenmesi.....	52
3.3.1. Aşılama Üzerine Süre Etkisi.....	53
3.3.2. Aşılama Üzerine Sıcaklık Etkisi.....	55
3.3.3. Aşılama Üzerine IA Derişimi Etkisi.....	57
3.3.4. Aşılama Üzerine CAN Derişimi Etkisi.....	59
3.3.5. Aşılama Üzerine NaAlg Derişimi Etkisi.....	61
3.3.6. Aktivasyon Enerjisinin Hesaplanması.....	63
3.3.7. Kopolimerizasyon Mekanizması.....	64
3.4. Aşı Kopolimerlerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması.....	66
3.4.1. Polimerik Mikrokürelerin Karakterizasyonu.....	66
3.4.2. Nifedipin Yüklü NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerinin SEM Analizleri.....	67
3.4.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerinin %Tutuklama Verimleri ve Çaplarının Değişimi.....	69
3.4.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerin Denge Şişme Dereceleri.....	70
3.4.5. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerinden Nifedipinin Kontrollü Salımı.....	71
4. SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR.....	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

1.1. Radikalik polimerizasyonun başlatılmasında kullanılan kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler	6
1.2. Isıl bozunmayla radikal üreten bazı başlatıcıların uygun kullanım sıcaklığı aralıkları.....	6
1.3. Mikroküre hazırlama yöntemleri.....	20
1.4. Mikrokürelere etkin madde salımını etkileyen parametreler.....	22
1.5. Aljinatın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki.	25
2.1. İlaç yüklü mikrokürelere hazırlama koşulları.....	37
2.2. Boş mikrokürelere hazırlama koşulları.....	37
3.1. NaAlg ve aşı kopolimerlerin T_g değerleri	47
3.2. Aşı verimi ile intrinsik viskozite ve M_v değişimi çizelgesi.....	52
3.3. Farklı bileşimlerde hazırlanmış NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA mikrokürelere % mikroküre verimi, % tutuklanma verimi ve çapları.....	69
3.4. Farklı bileşimlerde hazırlanmış NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA mikrokürelere denge şişme dereceleri.....	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

1.1. Polimerizasyon tepkimesinin şematik gösterimi	4
1.2. Radikalik katılma tepkimesi.....	5
1.3. AIBN'den radikal oluşum tepkimesi.....	9
1.4. Sodyum aljinat	24
1.5. İtakonik asitin kimyasal yapısı.....	26
1.6. Nifedipinin kimyasal yapısı.....	27
2.1. Mikrokürelerin hazırlanma sisteminin şematik gösterimi.....	36
3.1. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'ın FTIR spektrumu	42
3.2. NaAlg'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	43
3.3. NaAlg-aşı-PIA'ın ¹ H-NMR spektrumu	45
3.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'ın DSC spektrumu	46
3.5. TGA/DTA Termogramı (a) NaAlg, (b)%85,6 verimli NaAlg-aşı-PIA.....	48
3.6. NaAlg'ın (a) 50, (c) 500, (e) 2000 büyütme ve NaAlg-aşı-PIA'ın (b) 50 (d) 500 (e) 2000 büyütme SEM fotoğrafı.....	50
3.7. Aşılama yüzdesi üzerine sürenin etkisi.....	54
3.8. Aşılama verimi üzerine sürenin etkisi.....	54
3.9. Aşılama yüzdesi üzerine sıcaklığın etkisi.....	56
3.10. Aşılama verimi üzerine sıcaklığın etkisi.....	56
3.11. Aşılama yüzdesi üzerine itakonik asit derişiminin etkisi.....	58
3.12. Aşılama verimi üzerine itakonik asit derişiminin etkisi	58
3.13. Aşılama yüzdesi üzerine seryum amonyum nitrat derişiminin etkisi.....	60
3.14. Aşılama verimi üzerine seryum amonyum nitrat derişiminin etkisi.....	60

3.15. Aşılama yüzdesi üzerine sodyum aljinat derişiminin etkisi.....	62
3.16. Aşılama verimi üzerine sodyum aljinat derişiminin etkisi.....	62
3.17. $\log R_{g+4} - 1/T \times 10^3$ değişimi.....	63
3.18. Önerilen aşılama mekanizması.....	65
3.19. Nifedipinin ve nifedipin yüklü mikrokürenin DSC termogramı	67
3.20. Nifedipin yüklü NaAlg'ın (a)50 (b)2000 büyötmeli Nifedipin yüklü NaAlg-aşı-PIA'ın (c)50 (d)2000 büyötmeli SEM fotoğrafı...	68
3.21. Nifedipin salımına aşı veriminin etkisi	72

1. GİRİŞ

Polimerler, kimyasal ve fiziksel özellikleri açısından çoğu noktada küçük moleküllü maddelerden ayrılırlar. Bu nedenle, polimerlerde gözlenen farklı davranışlar, küçük moleküllü kimyasallar için zaman içerisinde geliştirilmiş ve kullanılagelmiş tanımlamalar ya da kavramlarla açıklanamaz. Polimerler laboratuvar ortamlarında sentezlenebildikleri gibi doğada da bulunurlar⁽¹⁾. Doğal polimerler çok yaygın kullanım alanına, ucuz ve tamamen biyolojik olarak parçalanabilir özelliklere sahiptirler⁽²⁾.

Polimerik ürünler kolaylıkla işlenerek değişik şekil ve özelliklerde malzemelere dönüştürülebilmektedir. Bu tür maddeler; düşük yoğunluklu, sağlam, konforlu, mekanik ve elektriksel özelliklerinin iyi olması yanında korozyona karşı dirençleri nedeniyle günlük hayatımızın vazgeçilmez malzemeleri haline gelmiştir. Polimerik maddelerin petrokimya, tekstil, kağıt, ambalaj, lastik, v.b. endüstri dallarında ve tıbbi uygulama alanlarında ilk sırayı aldıkları söylenebilir⁽¹⁾.

Doğal bir polimer olan sodyum aljinat kahverengi su yosunları gibi doğal ya da bakteriyel kaynaklardan elde edilebilen anyonik bir polisakkarittir⁽³⁾. Sodyum aljinat çapraz bağlı hidrojel, membran ve mikroküre oluşturabilme özelliklerinden dolayı geniş kullanım alanına sahiptir⁽⁴⁾. Jel oluşturabilme özelliğinden dolayı gıda, eczacılık ve biyoteknoloji alanlarında kullanılırlar. Aljinat tuzlarının bitkisel kaynaklı olmaları, yenilenebilmeleri, biyolojik olarak parçalanabilir ve uyumlu olmaları gibi yararlı özellikleri vardır. Yapılan araştırmalara göre vücut için zararsız olup oral yolla verildiği zaman vücutta birikim yapmaz ve herhangi bir toksik veya iltihap oluşturucu yan etkiye sebep olmaz. Bununla birlikte, zayıf mekaniksel özellik, çözeltilerin viskozitelerinin zamanla azalması, mikrobiyal kirlenme, enzimlere karşı

dayanıksız olması gibi dezavantajları vardır⁽⁵⁾. Bu dezavantajları azaltabilmek için çapraz bağlama, başka bir polimerle karışım oluşturma ve aşılama gibi yöntemler kullanılır. Aşı kopolimerizasyon, polimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişimi için çok etkili bir yöntemdir⁽⁶⁾. Aşı kopolimerler, biyolojik uyumluluk, iyon değişimi ve ısıya karşı duyarlılık özelliklerinin istenildiği gibi ayarlanmasından dolayı tercih edilmektedir⁽⁷⁾ ve çeşitli endüstriyel ve biyomedikal alanlarda kullanılmaktadırlar⁽³⁾.

IA beyaz, kokusuz, kristal yapıda, üretimi kolay ve düşük maliyetli bir monomerdur. Su, alkol ve asetonda rahatlıkla çözünür. Mikroorganizmalar ile çeşitli karbonhidratların fermantasyonundan elde edilebilir. İtakonik asit plastikleştirici ve yağ üretiminde katkı maddesi olarak da uygulama alanına sahiptir. Ayrıca ilaç salım sistemlerinde de denenmektedir⁽⁸⁾. IA'in iki karboksilik asit grubuna sahip olması kullanım açısından üstünlük kazandırır ve şelat oluşturma yeteneğini artırır. Literatürde IA'in doğal polimerlere aşılması ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır⁽⁹⁻¹²⁾.

Her ilacın terapötik aralığı denilen minimum ve maksimum kan derişimi aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç maksimum kan derişiminin üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan derişiminin altında ise ilaç etkisi yetersiz olmaktadır. Klasik ilaç şekilleri etkin maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Bu ilaç şekilleri kısa zamanda maksimum kan derişimi düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyine düşmeye başlar. Düzenli bir dozlama aralığı ile, ilacın uygulanması sırasında derişim/kan değerlerinin sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak klasik ilaç şekillerinde her doz uygulanması ile kan derişiminde dalgalanmalar oluşur. Bu dalgalanmaların giderilmesi için etkin maddenin hazırlanan

ilaç şekillerinden serbestleşme hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır^(13,14). Kontrollü salım sistemlerinde ilacın serbestleşme hızı istenilen düzeyde ayarlanabilmektedir.

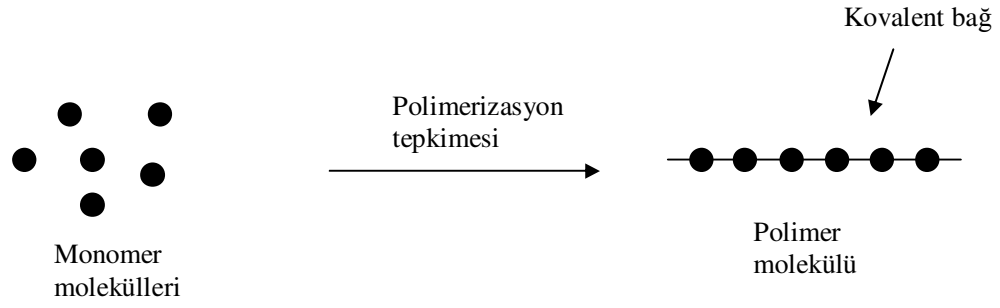
Doğal polimerlerin ve modifiye edilmiş doğal polimerlerin kontrollü salım sistemlerinde kullanılmasının en büyük avantajları; kararlılıkları, molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, düşük maliyetleri, biyolojik olarak parçalanma özelliklerinin iyi olması, ilacın yüksek yüklenme kapasitesinde olması, polimerin kendisinin ve parçalanma ürünlerinin toksik etki göstermemesidir⁽¹⁵⁾.

Sarı renkli, kokusuz, tatsız ve kristal yapılı bir toz olan nifedipin lipofilik özellikte bir maddedir. 4-aril-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilik asit esterlerinin keşfedilmesi ile piyasaya çıkmıştır. Nifedipin kalp hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır⁽¹⁶⁾. Nifedipinin gözlenen yan etkileri; baş ağrısı, yüz ve bacakta yanma duygusu ve kızarıklık, ağız kuruluğu, ayak bileklerinde ödem ve mide yanmasıdır⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

1.1. Polimerler

Monomer, birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen küçük mol kütleli kimyasal maddeler için kullanılan bir tanımlamadır⁽¹⁾. Polimer, çok sayıda monomerin kovalent bağlarla birbirine bağlanarak oluşturduğu iri moleküldür. Protein, selüloz, ipek gibi bazı polimerler doğada bulunurken; polistiren, polietilen ve naylon gibi polimerler sentetik yolla üretilebilirler⁽²⁰⁾.

Monomer molekülleri, Şekil 1.1'de basit olarak gösterilen polimerizasyon tepkimeleri üzerinden polimer molekülüne dönüşürler. Bir polimer molekülünde onlarca, yüzlerce, binlerce monomerden gelen birim bulunabilir⁽¹⁾.



Şekil 1.1 Polimerizasyon tepkimesinin şematik gösterimi

1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerlerde sınıflandırma farklı şekillerde yapılabilir⁽²¹⁾. Örneğin;

- Molekül ağırlığına göre (oligomer, makromolekül)
- Doğada bulunup bulunmamasına göre (doğal-yapay)
- Organik ve inorganik olmalarına göre (organik-inorganik polimerler)
- Sentezleme tepkimesine göre (basamaklı (kondenzasyon)-zincir)
- Zincirin kimyasal ve fiziksel yapısına göre (lineer(düz), dallanmış, çapraz bağlı, kristal-amorf polimerler)
- Isıya karşı gösterdiği davranışa göre (termoplastik-termoset)
- Zincir yapısına göre (homopolimer-kopolimer)

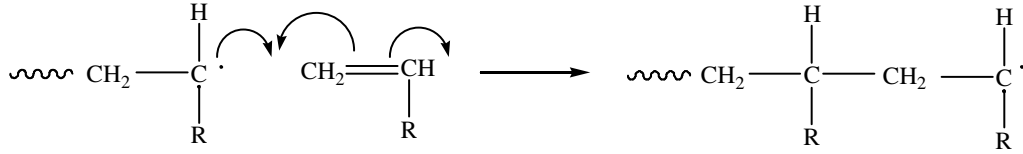
1.3. Polimerlerin Sentezi

Polimerlerin sentezi mekanizmalarına göre ikiye ayrılır⁽²²⁾.

- Katılma (zincir) polimerizasyonu (1. Radikalik katılma polimerizasyonu
2. İyonik ve koordinasyon kompleks katılma polimerizasyonu)
- Basamaklı (kondenzasyon) polimerizasyonu

1.4. Radikalik Katılma Polimerizasyonu

Radikalik katılma polimerizasyonu ayrıntılı araştırılmış, özellikleri iyi bilinen bir polimerizasyon yöntemidir. Polimerizasyon radikaller üzerinden başlar ve zincir büyümesi yine radikaller üzerinden ilerler. Büyüme adımında genel gösterimi Şekil 1.2’de verilen tepkimeyle aktif bir zincirin ucundaki tek elektron, monomerin çift bağındaki π -elektronlarından birisiyle etkileşerek yeni bir monomeri zincire katar. Diğer π -elektronu zincir ucuna aktarılır.



Şekil 1.2 Radikalik katılma tepkimesi

Katılma polimerizasyonuna yönelik ilk bilgiler 1920’lerde Staudinger tarafından verilmiş, 1937’de Flory radikalik polimerizasyonunun küçük moleküllu maddelerin verdiği zincir tepkimelerine benzer şekilde; başlama, büyüme ve sonlanma adımları üzerinden ilerlediğini öne sürmüştür⁽¹⁾.

1.4.1. Radikalik Katılma Polimerizasyonunun Başlatılması

Radikalik polimerizasyona yatkın bir monomerin polimerizasyonu, bu monomerin varlığında polimerizasyon ortamında serbest radikaller oluşturularak başlatılır. Polimerizasyonu başlatacak serbest radikaller çeşitli kimyasal maddeler kullanılarak üretilir (Çizelge 1.1). Çizelge 1.1’de ilk dört grupta sıralanan kimyasal maddeler, normal koşullarda kendiliğinden ya da ısı etkisiyle parçalanarak radikal oluşturabilen bileşiklerdir. Isı, ışık, yüksek enerjili ışınlar gibi fiziksel etkenler

kullanıldığında ilk radikaller; monomer, çözücü ya da polimerizasyon ortamında bulunan bir başka maddeden de oluşur. Elektrokimyasal yöntem, radikal üretmenin bir diğer yoludur. Çizelge 1.2’de ısıl bozunmayla radikal üreten bazı başlatıcıların uygun kullanım sıcaklığı aralıkları verilmiştir.

Çizelge 1.1 Radikalik polimerizasyonun başlatılmasında kullanılan kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler

Kimyasal maddeler

organik peroksit ya da hidroperoksitler
azo bileşikleri
redoks başlatıcılar
organometalik bileşikler

Fiziksel etkenler

ısı
ışık ve UV-ışınları
yüksek enerjili ışınlar
elektrokimyasal yöntem

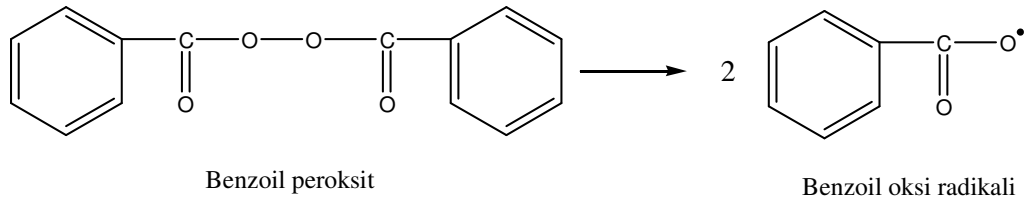
Çizelge 1.2 Isıl bozunmayla radikal üreten bazı başlatıcıların uygun kullanım sıcaklığı aralıkları

Başlatıcı	Sıcaklık Aralığı (°C)
benzoil peroksit	60-80
di-t-bütül peroksit	80-100
asetil peroksit	70-90
dikünil peroksit	120-140
bis(p-brombenzoil) peroksit	60-80
2,2’-azobisbütüronitril	50-70
2,2’azobis-2-metilbütüronitril	60-80

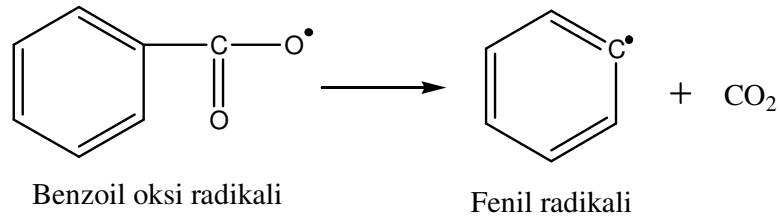
Laboratuvarında ya da endüstride radikalik polimerizasyonu başlatmak amacıyla çoğunlukla serbest radikaller üretebilecek kimyasal bileşiklerden yararlanır. Organik peroksitler, azo bileşikleri gibi kimyasalların çözeltileri belli bir sıcaklığa ısıtıldığında polimerizasyon için yeterli sayıda radikal verirler.

$H_2O_2-Fe^{+2}$, $HSO_3-S_2O_8$ türü sistemler, oda sıcaklığı dolayında ($0-50^\circ C$) indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimeleri üzerinden radikal üretirler (redoks başlatıcılar). Başlatıcı tanımı, genelde bu iki grup kimyasal için kullanılır.

Kimyasal başlatıcılara diaçil peroksitler örnek olarak verilebilir. Diaçil peroksitler $[R-C(O)-O-O-C(O)-R]$, oksijen-oksijen bağının homolitik kırılmasıyla serbest radikal oluştururlar. Yaygın olarak kullanılan başlatıcılardan birisi olan benzoil peroksit,



tepkimesine göre bozularak 2 tane benzoil oksi radikali verir. Benzoil oksi radikalleri yeniden fenil radikali ve karbon dioksit'e parçalanabilir.



Benzoil oksi radikallerinin parçalanma ürünü olan fenil radikalleri de monomer katabilme yeteneğine sahiptir ve bir monomer molekülü ile etkileşerek

yeni bir zinciri başlatılabilir. Bu nedenle, benzoil oksidatif radikallerinin ileri radikaller verecek şekilde bozunmasının toplam başlama hızı üzerine etkisi önemsizdir⁽¹⁷⁾.

1.4.2. Radikalik Katılma Polimerizasyonunun Tepkimeleri

1937'de Flory radikalik polimerizasyonun küçük moleküllü maddelerin verdiği zincir tepkimelerine benzer şekilde; başlama, büyüme ve sonlanma adımları üzerinden ilerlediğini ileri sürmüştür.⁽²³⁾

i)Başlama Basamağı; Başlama basamağı çeşitli etkenlerle meydana gelen serbest radikallerin ilk monomer molekülleri ile etkileştiği adımdır. Başlama basamağında monomer molekülleri ısı, ışık, yüksek enerjili ışınlar gibi fiziksel etkenlerle ya da çeşitli başlatıcı molekülleri kullanılarak kimyasal yolla radikal haline dönüştürülebilir.

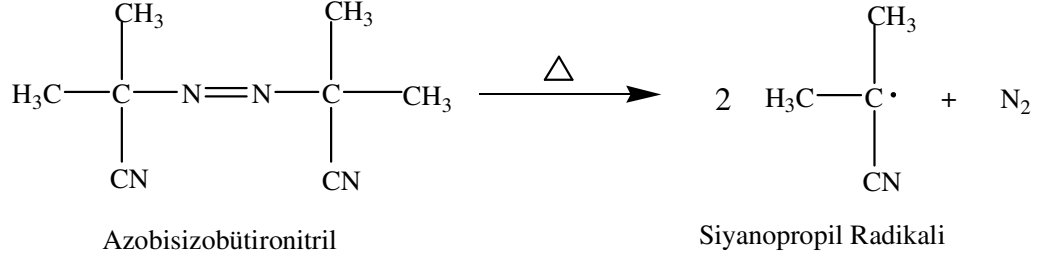
(I) bir başlatıcı ve (M) bir monomer molekülünü göstermek üzere başlama tepkimesi;



şeklinde iki basamaklı bir tepkimedir.

Bu amaçla kullanılan başlatıcılar inorganik veya organik peroksitler ile azo bileşikleridir. Radikalik katılma polimerizasyonlarında azo bileşiklerinden azobisisobütironitril, peroksit bileşiklerinden de benzoil peroksit oldukça fazla

kullanılan başlatıcılardır. Örneğin azobisisobütironitril ısıyla parçalanarak aşağıdaki radikali verir;

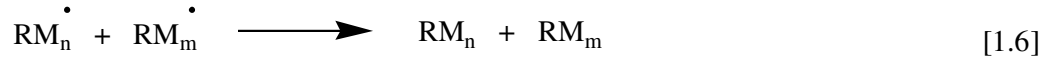


Şekil 1.3 AIBN'den radikal oluşum tepkimesi

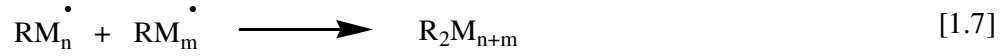
ii)Büyüme Basamağı; Monomer moleküllerinin başlama basamağında meydana gelen monomer radikallerine ard arda katılarak polimer zincirinin büyüdüğü adımdır.



iii)Sonlanma Basamağı; Büyüyen aktif polimer zincirlerinin ortamdaki herhangi bir molekülle etkileşerek aktifliklerini kaybedip, ölü polimer zincirlerini oluşturduğu adımdır. Eğer bir hidrojen atomu bir radikalden ötekine geçer ve iki polimer zincirinden birinin ucunda olefinik çift bağ, diğerinde de doymuş bir bağ meydana gelirse buna ayrı ayrı sonlanma (disproporsiyonlanma) denir.

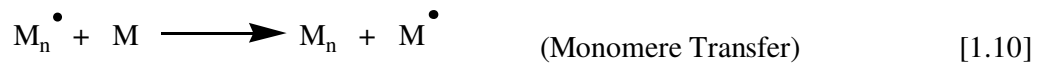
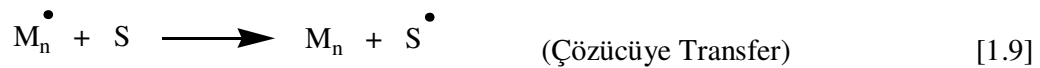
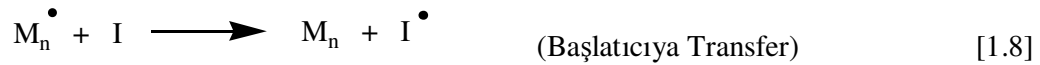


Büyümekte olan aktif polimer zincirleri birbiri ile birleşirse, buna birleşerek (kombinasyonla) sonlanma denir.



Sonlanmanın birleşerek ya da ayrı ayrı ilerlemesi monomer molekülünün yapısına ve polimerizasyon ortamının sıcaklığına yakından bağlıdır.

Katılma polimerizasyonunda bu temel sonlanma tepkimeleri yanında transfer tepkimeleri de görülür. Büyümekte olan polimer zinciri aktifliğini ortamda bulunan monomere, başlatıcıya, çözücüye (S) ve aktifliğini yitirmiş bir polimer molekülüne aktarabilir⁽²⁴⁾.

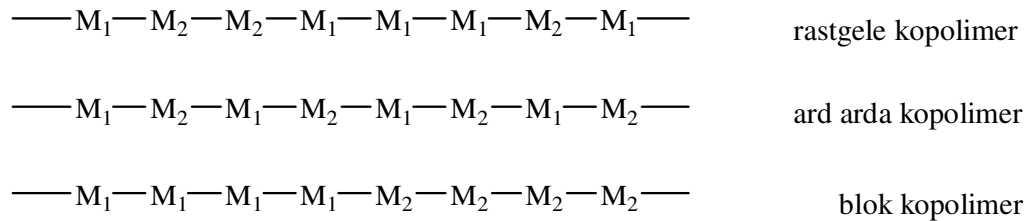


1.5. Aşı Kopolimerler

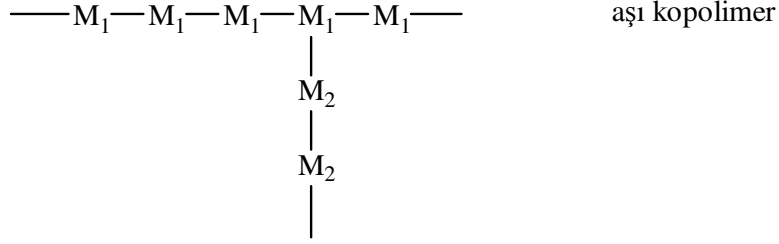
Kimyasal yapıları farklı birden fazla monomer kullanılarak elde edilen polimerlere kopolimerler denir. Bazı bileşikler (kopolimer oluşturmayanlar) polimerleşmediği halde kopolimer verebilir. Örneğin, sülfür dioksit tek başına polimerleşmez, olefinlerle radikal mekanizması ile kopolimerleşir⁽²¹⁾.

Bir polimerin ana zincirinde zincir sonları dışında zincir boyunca herhangi bir yerde oluşturulan aktif merkeze ikinci bir monomerin bağlanmasıyla oluşan kopolimere aşı (graft) kopolimer adı verilir. İki ayrı tür polimer zincirinin, zincir sonlarından birleşmesi blok kopolimer yapısına yol açar⁽¹⁾. Aşı kopolimerler, bir polimerin üzerine başka bir tür monomerin polimerleşmesi ile elde edilir. Aşılama polimerleşmesi sonunda ortamda aşılı kopolimer ve aşılana monomerin homopolimerinin bulunduğu bir karışım oluşacaktır. Karışım homopolimeri çözebilen bir çözücüyle yıkanarak, aşı kopolimer ayrılabilir. Aşı kopolimerin çöktürülmesi de polimerleşme sonucu oluşan karışımdan ayrılmasında kullanılan başka bir yöntemdir⁽²⁶⁾. Aşı kopolimer hazırlanmasından yararlanılarak doğal ya da yapay polimerlerin yapısı istenilen özelliklere göre değiştirilmektedir⁽²¹⁾.

Kimyasal yapıları farklı M_1 ve M_2 gibi iki monomer, polimer zincirindeki diziliş biçimlerine bağlı olarak rastgele, ardışık ya da bir blok kopolimer verebilir.

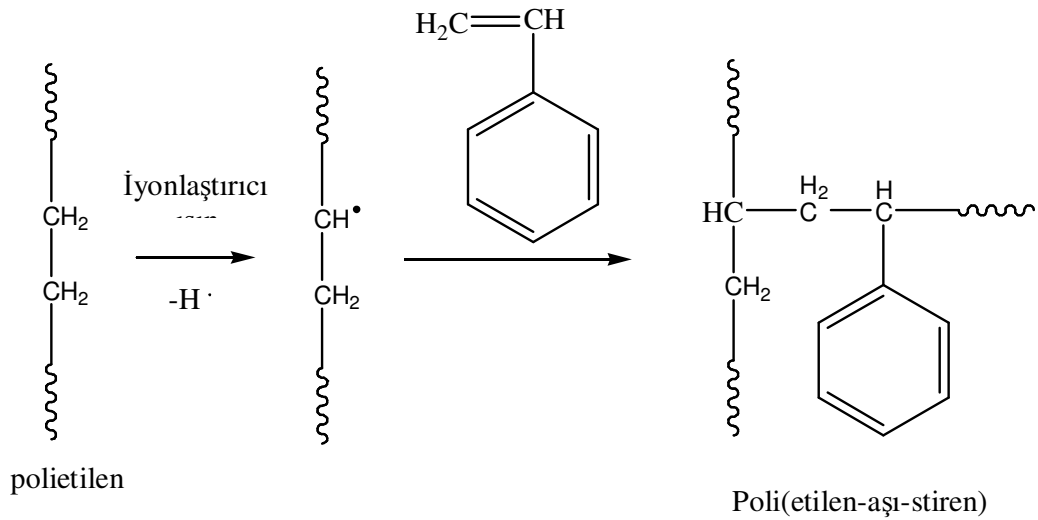


Diğer bir polimer türü olan aşı kopolimerlerde, bir polimerin ana zincirine kimyasal yapısı farklı başka zincirler bağlanmıştır.

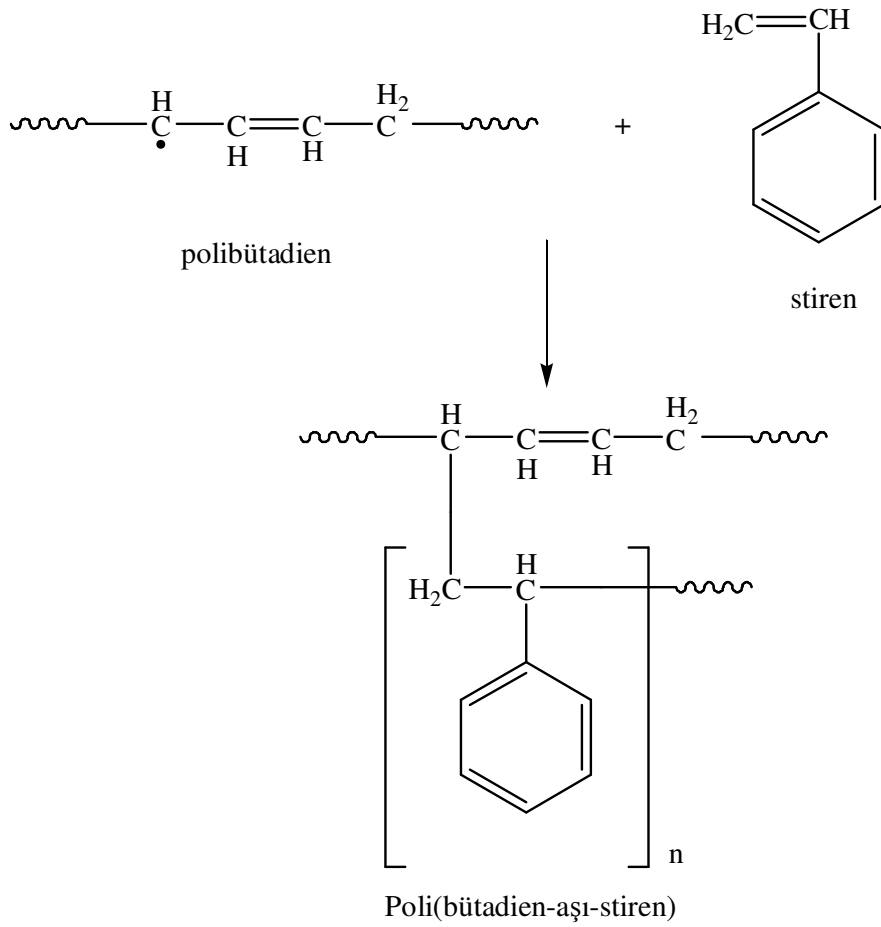


Aşı kopolimerler çok değişik yollardan sentezlenebilir. Aşağıda bazı örnekler verilmiştir.

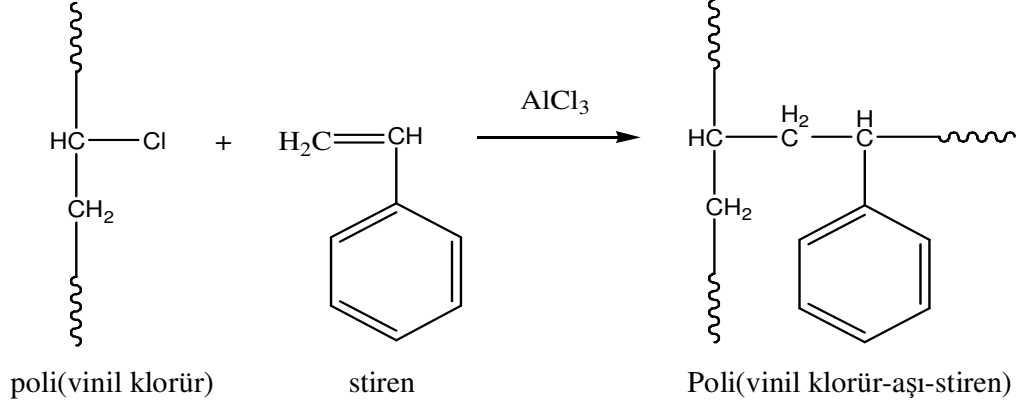
- Çapraz bağ vermeye yatkın polimerlerin bir monomer yanında iyonlaştırıcı ışınlarla etkileştirilmesi aşı kopolimer verebilir. Polimerizasyon ortamında çoğu kez aşılana monomerin homopolimeri de oluşur. Poli(etilen-aşı-stiren) kopolimerinin sentezi, bu yaklaşıma bir örnektir. Işın etkisiyle polietilen zincirlerinden hidrojenler homolitik olarak kopar ve polietilen zincirleri üzerinde kalan radikallere ortamda bulunan stiren molekülleri yan dal halinde ard arda katılır.



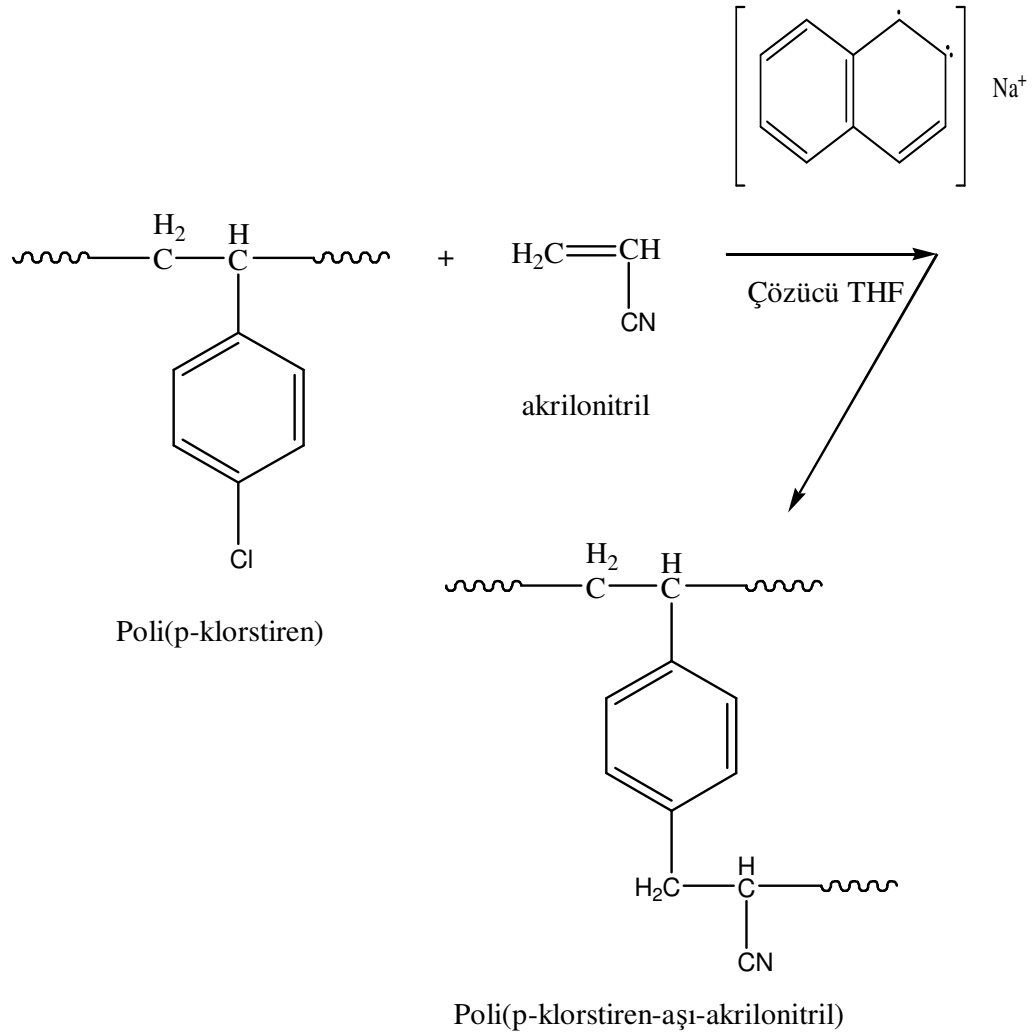
• Herhangi bir monomerin radikalik katılma polimerizasyonu ortamda bulunan başka bir tür polimer varlığında yapılırsa, polimere zincir transferi sonucu diğer polimer zincirleri üzerinde aktif merkezler oluşabilir. Örneğin, polibütadien yanında stiren polimerleşirken, aktif polistiren zincirleri polibütadien zincirlerinden hidrojen kopararak aşılama için uygun merkezler oluştururlar. Daha sonra bu aktif merkezlere stirenin katılması ile poli(bütadien-aş1-stiren) elde edilir.



• Katyonik polimerizasyon yöntemi de aşî kopolimer sentezinde kullanılabilir. Stiren, $AlCl_3$ yardımıyla poli(vinil klorür) üzerine aşağıda gösterildiği gibi katyonik mekanizma üzerinden aşîlanır.

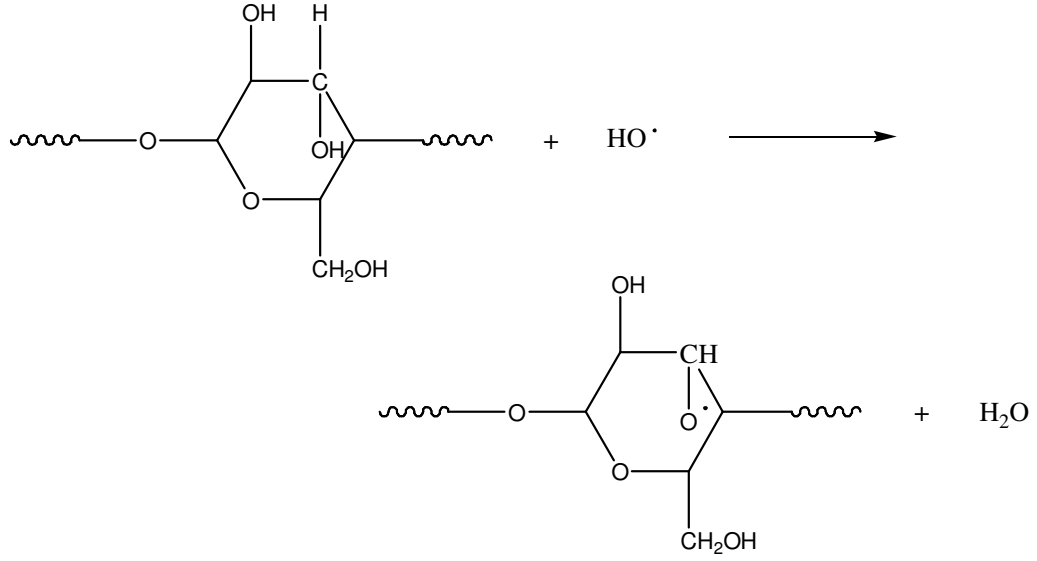


• Akrlonitrilin, poli(p-klorstiren) üzerine anyonik polimerizasyon yöntemiyle aşîlanması poli(p-klorstiren-aşî-akrlonitril) kopolimerini verir. Anyonik başlatıcı sodyum naftalin, çözücü tetrahidrofurandır.



- Pamuk, nişasta, jelatin, selüloz gibi doğal polimerler üzerine de yoğun aşılama çalışmaları yapılmıştır. Araştırma sonuçları selüloz üzerindeki aşılama merkezlerinin zincir transferiyle değil, daha çok başlatıcıdan oluşan serbest radikallerin doğrudan selülozdan hidrojen koparmasıyla oluştuğunu göstermiştir.

$H_2O_2-Fe^{+2}$ redoks başlatıcı sisteminden oluşan $OH\cdot$ radikalleri aşağıdaki tepkimeyle selülozun hidroksil gruplarıyla etkileşir ve selüloz zincirleri üzerinde aktif merkezler oluşturur. Ortamda ayrıca bir vinil monomeri bulunduğunda bu aktif merkezler üzerinden aşılama gerçekleşir⁽¹⁾.



1.6. Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü salım yapan sistemler, klasik dozaj formlarından farklı olarak etkin maddeyi önceden belirlenen tarzda ve genel olarak uzun bir süre boyunca salın sistemlerdir⁽¹⁵⁾.

1.6.1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantajları

Kontrollü salım sistemlerinin avantajları şu şekilde sıralanabilir;

- Etkin maddenin sabit ve önceden planlanan hızda salımı sağlanmakta ve bu şekilde etkin maddenin kan derişim seviyesi düzgün olmaktadır. Sürekli olarak terapötik aralıkta kalan ve bu bölgedeki iniş ve çıkışları minimize edilen bir etkin madde salımı sağlanmaktadır. Bu şekilde, önceden planlanan süre boyunca vücutta etkin maddenin kan derişim seviyesi sabit tutulabilmektedir.

- Hasta uzun süre sabit terapötik kan düzeyi sağlanabildiği için farmakolojik cevap da uzun ve devamlı olmaktadır.

- Hemen salım yapan ilaç şekillerinde ortaya çıkabilen pik derişimlerinin sebep olduğu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı azaltılabilmektedir.

- Etkin madde salımı kontrollü olduğu için, yüksek derişimlerde mide-bağırsak mukozasında tahriş yapabilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılabilmekte veya önlenebilmektedir.

- Kullanılan etkin madde miktarı azalmaktadır.

- Uzun süreli uygulamalarda etkin madde birikimine bağılı toksik etkiler minimuma indirilebilmektedir.

- Hasta uyumu hemen salım yapan ilaçlara göre daha iyidir. Günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmakta, hastanın gece ilaç alımı ya da ilaç almayı unutması gibi durumların önüne geçilebilmektedir.

- Hastaneler açısından ilaç dağıtımını ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlanmaktadır.

- Hasta doku ve organlara hedeflemenin yapılabildiği sistemlerdir. Bu sayede kullanılan etkin maddenin sistematik yan etkileri azalmış, sistemik verişe göre de doz azalmış olmaktadır^(26,27).

1.6.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Dezavantajları

Kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları şu şekilde sıralanabilir;

- Tedavi sırasında herhangi bir yan etki görüldüğünde ya da başka bir sebeple tedavinin kesilmesi düşünüldüğünde hemen salım yapan ilaçlarda olduğu gibi bu tedaviyi hemen kesmek mümkün olmamaktadır.

- Bileşimlerde kullanılan etkin madde dozu yüksek olduğundan, kullanım sırasında herhangi bir sebeple (sistemin mekanik dayanıksızlığı, sistemin

çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle alınması vb.) hızlı salım olduğunda etkin madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilmektedir.

- İlacın hasta tarafından alınmasının unutulması, tedavi sırasında etkide azalma riskinin diğer ilaç şekillerine göre daha fazla olmasına neden olmaktadır.

- Kompleks bileşim yapıları nedeniyle, bazı stabilite sorunlarıyla karşılaşılabılır ve bu sorunlar etkin maddenin planlanandan daha yavaş ya da hızlı salımına neden olabilmektedir.

- Bileşimlerin geliştirilmesi ve üretimi diğer ilaç şekillerine göre daha pahalıdır^(26,27).

1.6.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Ticari olarak piyasada bulunan ya da geliştirilmekte olan kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- Salım hızı önceden programlanan sistemler
- Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler
- Kendi kendini kontrol eden ilaç taşıyıcı sistemler
- Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler⁽¹⁵⁾

1.6.4. İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler

İlaç taşıyıcı sistemler, ilacın çeşitli birleşmeler ile salım hızını, dokulara salımını ya da her ikisini de kontrol eden sistemler olarak tanımlanırlar. Bu sistemlerde ilaç, bir başka kimyasal ile ya da bir ilaç uygulama aygıtı ile ya da ilaç uygulama süresinin değiştirilmesiyle etki etmektedirler. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

- Mikrokapsüller
- Mikroküreler
- Nanopartiküller
- Katı lipit nanopartiküller
- Mikrosüngerler⁽²⁸⁾

1.7. Mikroküreler

Çapları birkaç μm 'den 1 mm'ye kadar değişebilen, düzenli yapıda, mikro taşıyıcılardır. Mikrokürelerin başlıca özellikleri; etkin maddeyi kontrollü şekilde salması, etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddeyi hedef organ, doku ve hücreye taşınması, hedefe ulaşana dek etkin madde sızıntısı olmaması, hücre içi koşullara dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması, düşük doza bağlı olarak toksisitenin azalması, biyolojik sistemle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmamasıdır⁽¹⁵⁾.

1.7.1. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler

Mikrokürelerin hazırlanmasında doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Doğal polimerler arasında lipitler, aminopolisakkaritler, proteinler, karbonhidratlar, sentetik polimerler arasında da biyolojik olarak parçalanan ve parçalanamayan polimerler sayılabilir. Doğal polimerler, biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, metabolize edilebilmeleri, stabiliteleri, molekül ağırlığı dağılımlarının kontrol edilebilir olması ve suda çözünen ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi vermeleri nedenleriyle tercih edilirler. Sentetik polimerler ise, istenilen özelliklere göre sentezlenebilmeleri, hazırlama ve saklama süresince dayanıklı olmaları ve yüksek saflıkta üretilebilmeleri gibi üstünlüklerinden dolayı tercih edilirler⁽¹⁵⁾.

1.7.2. Mikroküre Hazırlama Yöntemleri

Bir mikroküre hazırlanırken etkin maddenin ve polimerin özellikleri, oluşturulacak mikrokürelerin büyüklüğü ve kararlılığı farklı yöntemlerle değiştirilebilir. Çizelge 1.3’de mikroküre hazırlama yöntemleri verilmiştir⁽¹⁵⁾.

Çizelge 1.3 Mikroküre hazırlama yöntemleri

Polimerizasyon	Emülsiyon Polimerizasyonu Süspansiyon Polimerizasyonu
Koaservasyon	Basit Koaservasyon Kompleks Koaservasyon
Emülsiyon Oluşturma / Çözücü Buharlaştırma	Yağ/Su Emülsiyonu Yağ/Yağ Emülsiyonu Su/Yağ/Su Emülsiyonu
In-Situ Yöntem	
Polikondenzasyon	Süspansiyon Polikondenzasyonu Emülsiyon Polikondenzasyonu
Püskürterek Dondurma	
Püskürterek Kurutma	
Delik (Orifis) Yöntemi	
Dağıtıcı Fazda Jelleşme ve Çapraz Bağlanma	

1.7.3. Mikrokürelerin Karakterizasyonu

Mikrokürelerin karakterizasyonunda büyüklükleri, yüzey özellikleri, yüklenen madde miktarı, mikroküre verimi, etkin madde salımı, biyolojik uyumu, toksisitesi ve sterilizasyonu incelenir⁽¹⁵⁾.

1.7.3.1. Büyüklük ve Yüzey Özellikleri

Işık ve elektron mikroskopları, ışık dağılımı ve foton korelasyon spektroskopisi yöntemleriyle mikrokürelerin büyüklükleri saptanır. Mikrokürelerin yüzey özellikleri (gözenekleri, yüzeyindeki etkin madde kristalleri, şekli, iç yapısı) ışık ve elektron mikroskobu ile incelenebilir. Polimer matrisi içinde etkin maddenin fiziksel durumu ışık ve elektron mikroskobu, termal analiz ve x-ışını kristalografisi ile incelenir⁽¹⁵⁾.

1.7.3.2. Yüklenen Etkin Madde Miktarı

Mikroküre hazırlanması sırasında doğal ve sentetik kaynaklı polimerler kullanılarak elde edilen mikrokürelerde hapsedilen etkin maddenin miktarında kullanılan polimerlerin ve etkin maddelerin çözünürlükleri, kullanılan çözücüler ve uygulanan yöntemin etkisi bulunmaktadır⁽¹⁵⁾.

1.7.3.3. Etkin Maddenin Salımı

Mikrokürelerden etkin madde salımı inkübasyon yöntemi ya da dinamik diyaliz yöntemi ile incelenebilir. İnkübasyon yönteminde, çözünme ortamında dağılan mikrokürelerden belirli zaman aralıklarında örnekler alınarak etkin madde miktarı zamanın fonksiyonu olarak belirlenir. Dinamik diyaliz yönteminde ise, mikroküre süspansiyonu diyaliz hücresine yerleştirilir, çözünme ortamına daldırılır

ve salım deneyi yapılır. Mikrokürelerden etkin madde salınımını etkileyen parametreler Çizelge 1.4’de görülmektedir⁽¹⁵⁾.

Çizelge 1.4 Mikrokürelerden etkin madde salınımını etkileyen parametreler

Etkin Maddenin	Polimerin	Mikrokürenin	Çözünme Ortamının
Molekül kütlesi	Molekül ağırlığı	Hazırlama yöntemi	pH
Çözünürlüğü	Kristal yapısı	Partikül büyüklüğü	Sıcaklık
Partikül büyüklüğü	Biyoparçalanırlığı	Etkin madde miktarı	Karıştırma hızı
Mikroküredeki yerleşimi		Yüzey özellikleri	Emülgatör varlığı
Polimerle etkileşimi		Çapraz bağlayıcı derişimi	Enzim varlığı
		Çapraz bağlanma süresi	

1.7.3.4. Biyolojik Uyum ve Toksikite

Hazırlanan mikrokürelerin biyolojik olarak uyumlu olup olmadığı kas içinde doku yanıtı, tavşan korneasının yanıtı gibi testlerle incelenebilir⁽¹⁵⁾.

1.7.3.5. Saklama ve Sterilizasyon

Mikroküreler kurutulduktan sonra, otoklavda ya da γ -radyasyonuyla sterilize edilebilir. Radyasyon ile sterilizasyonun polimerin yapısını etkilediği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle de polimerlerin (doğal ya da sentetik) molekül kütlelerini değıştirdiği ve buna bağılı olarak salım profillerinin değıştiği gözlenmiştir.

Bu sakıncaları gidermek için mikrokürelerin steril şartlarda hazırlanması tercih edilmelidir⁽¹⁵⁾.

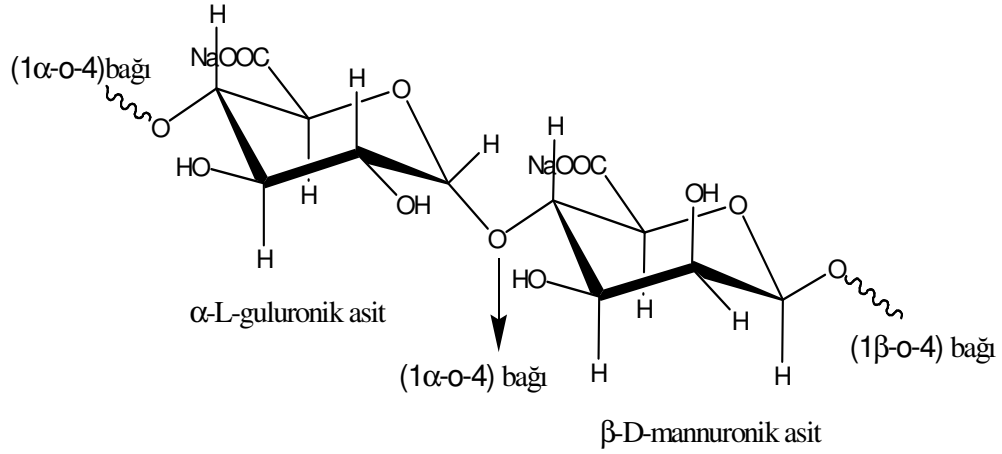
1.7.4. Mikrokürelerin Klinik Uygulamaları

Mikroküreler, farmasötik uygulamalarının yanı sıra, rutin teşhis işlemlerinde, dolaşım sistemi fonksiyonlarının incelenmesinde, damar çaplarının ölçülmesinde, anjiyografide mikroemboli oluşturarak, biyoafinite kromatografisinde taşıyıcı, kromatografi kolonlarında kolon dolgu maddesi olarak kullanılırlar. Mikroküreler genel olarak oral ve parental yolla uygulanırlar. Parental uygulama, kontrollü ve geciktirilmiş salım ile hedeflendirilmiş salım olarak ayrılabilir⁽¹⁵⁾. Mikrokürelerin klinik uygulama alanlarına örnekler aşağıda verilmiştir;

- Antikanserojen ilaçlar
- Antienflamatuar ilaçlar
- Lokal anestezikler
- Ortopedik uygulama
- Kemoembolizasyon
- Beyine implantasyon
- Hedefleme
- Peptit ve proteinler
- Aşılar

1.8. Sodyum Aljinat (NaAlg)

Aljinat, su yosunlarından ekstraksiyonla elde edilen bir polisakkarittir. İstenen zincir yapılarına ve istenen özelliklere sahip aljinatlar çeşitli mikroorganizmaların fermentasyonu ile de üretilebilirler. Kimyasal olarak modifiye edilmiş formları da sentezlenmiştir⁽²⁸⁾. Şekil 1.4’de aljinatın yapısı verilmiştir.



Şekil 1.4 Sodyum Aljinat

Aljinatlar, jel oluşturan, film oluşturan, su tutan ve stabilize edici ajanlar olarak çeşitli endüstriyel kullanım alanlarına sahiptirler. Aljinat jeller, matriksin içinde inert sulu bir çevre içerirler, makromoleküllerin difüzyonuna izin veren yüksek jel geçirgenliği gösterirler ve normal koşullarda biyolojik olarak parçalanabilirler. Bu özelliklerinden dolayı proteinlerin, ilaçların, hücrelerin salımı, tutuklanması, doku ve organların onarımı için matriks olarak kullanılırlar⁽²⁹⁾. Aljinatlar, kendi başlarına birçok kimyasal kompozisyona ve molekül kütlesine sahiptir. Bunun sonucunda biyolojik sistemlerde farklı etkileri sulu fazda farklı

teknolojik özellikler vermektedir. Aljinatın molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki Çizelge 1.5’de verilmiştir.

Çizelge 1.5 Aljinatın viskozite, molekül kütlesi ve polimerleşme derecesi arasındaki ilişki

Aljinat Tipi	Molekül Kütlesi	Polimerleşme Derecesi
Düşük viskoziteli aljinat	12000-80000	60-400
Orta viskoziteli aljinat	80000-120000	400-600
Yüksek viskoziteli aljinat	120000-190000	600-1000

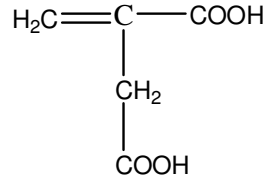
Aljinatlar tıp alanında, kalsiyum aljinatın cerrahi malzemelerde pıhtılaştırıcı (hemostatik) özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. Ayrıca antiasit özelliğe sahiptir. Diş hekimliğinde potasyum aljinat ve trietanolamin aljinattan yararlanılmaktadır.

Aljinik asit ve tuzları eczacılık alanında oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Yarı katı ve kozmetik preparatlarda (krem, pasta ve jel tipi) kalınlaştırıcı ve süspansiyon ajanı olarak, tabletlerde dağıtıcı ve bağlayıcı ajan olarak, çözünme hızını artırmak amacıyla kullanılmaktadır⁽⁵⁾.

Aljinik asit tuzları, besin endüstrisinde dondurma, şerbet, salça, marmelat, reçel, şekerleme, salata sosu, peynir, margarin, puding ve kremalarda kıvam verici, dispersiyon ajanı ve stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Tekstil ve kağıt sanayinde baskı ve boyamada boyaların akış özelliklerini kontrol etmek için kullanılır^(30,31,32).

1.9. İtakonik Asit

Beyaz, kokusuz, kristal bir madde olan itakonik asit (IA), 165-167°C'de erimekte olup su, alkol ve asetonda rahatlıkla çözünür. Küf ya da çeşitli karbonhidratların fermantasyonundan elde edilen IA'nın açık formülü Şekil 1.5'de verilmiştir⁽³³⁾.



Şekil 1.5 İtakonik Asitin Kimyasal Yapısı

İtakonik asit çeşitli kopolimerleşme tepkimelerinde reçine eldesinde kullanılır. Plastikleştirici ve yağ üretiminde katkı maddesi olarak da uygulama alanına sahiptir. Ayrıca ilaç salım sistemlerinde de denenmektedir⁽⁸⁾. İtakonik asit dolgu maddesi olarak da kullanılabilir. Plastiklerin ve paltoluk kumaşların üretiminde %1-5 arasında itakonik asit kullanıldığında ürüne kolay boyanabilme, izolasyon, su geçirmezlik ve korozyon önleyici özellikler katar. Kağıt yüzeylerinde, yüksek dayanıklılıkta plastik ve cam elyafın yapımında kullanılır. Akrilik elyafların üretiminde üçüncü monomer olarak kullanıldığında elyafa kolay boyanabilme özelliği katar.

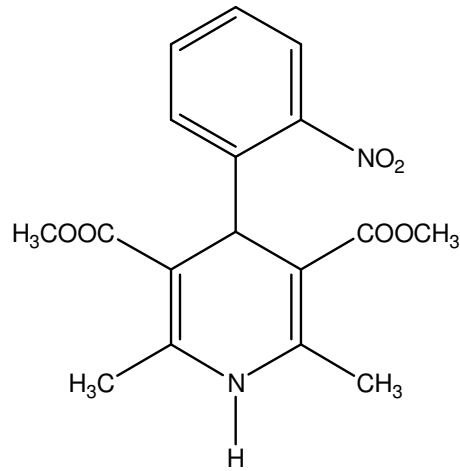
İtakonik asit tutkal materyali, dişçiliğe ait yapışkan üretimi, parlak ve saydam özellikteki özel lenslerin ve yapay kıymetli taşların yapımında, lekelerin çıkarılmasında ajan olarak, çeşitli kopolimerleşme tepkimelerinde, reçine eldesinde,

plastikleştirici ve yağ üretiminde katkı maddesi olarak uygulama alanlarına sahiptir^(34,35).

1.10. Nifedipin (C₁₇H₁₈N₂O₆)

Nifedipin 4-aril-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilik asit esterleri 1975 yılında Adalat® ticari ismiyle ilk olarak piyasaya çıkmıştır. Nifedipinin kimyasal formülü 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-piridin-3,5-dikarboksilik asit-dimetil ester ya da dimetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(o-nitro-fenil)-3,5-piridin-dikarboksilat şeklindedir.

Nifedipin, kalp hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kapalı formülü C₁₇H₁₈N₂O₆ ve molekül kütlesi 346,3 g/mol'dür. Sarı renkli, kokusuz, tatsız ve kristal yapılu bir toz olan nifedipin lipofilik özellikte bir maddedir. Nifedipinin erime derecesi 171-175°C aralığındadır. Yapısal formülü Şekil 1.6'da verilmiştir.



Şekil 1.6 Nifedipinin Kimyasal Yapısı

Nifedipin 20°C’de pratik olarak suda çözünmeyen, asetonunda (250 g/L), metilen klorürde (160 g/L) ve kloroformda (140 g/L) tamamen çözünür, etil asetatda (50 g/L), metanol (26 g/L) ve etanolde (17 g/L) ise az çözünür. Öte yandan, 37°C’de çeşitli pH’lardaki tampon çözeltilerde çözünür; pH=4’de 5,8 mg/L, pH=7’de 5,6 mg/L, pH=9’da 7,8 mg/L, pH=13’de 6 mg/L. Nifedipin 105°C’de kurutulduğunda ağırlığının en fazla %0,5’ini kaybeder.

Nifedipin midede mide öz suyu ve ağız mukozasında tükrük salgısıyla absorplanır. Absorpsiyon oranı bileşimin tipine bağlıdır. Nifedipin kapsüllerin uygulanmasında ilaç 15 dk sonra belirlenebilir bir kan plazmasına ulaşır. Oral uygulamalarda nifedipin 5-10 dk sonra uygun bir kan plazmasına ulaşır. 60-120 dk arasında ise maksimum kan plazmasına ulaştığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Nifedipinin sürekli salım bileşimlerinde 15-30 dk sonra kan plazmasında görünmeye başlar. 2-4 saat arasında da maksimum kan plazma seviyesine ulaşır. Nifedipinin terapötik aktif seviyesi 11 ng/mL civarındadır. Nifedipin insan organizmasında tamamen metabolize olabilmektedir. Aynı metabolik davranışlar köpek ve tavşanlar üzerinde de gözlemlenmiştir. Nifedipinin yarılanma ömrü 4-5 saattir. Bir günde %90’ı vücuttan atılmaktadır⁽¹⁷⁾.

Nifedipinin gözlenen yan etkileri; baş ağrısı, yüz ve bacakta yanma duygusu ve kızarıklık, ağız kuruluğu ve ayak bileklerinde ödemdir^(18,19).

1.11 İtakonik Asit ve Nifedipin İle İlgili Çalışmalar

Krivoguz ve arkadaşları⁽³⁶⁾ dikünil peroksit başlatıcısı kullanarak düşük yoğunluklu polietilen üzerine itakonik asit aşılamaşlar, aşı kopolimerin termal kararlılığını ve oksitlenmeye karşı direncini arttırmak için itakonik asitin karboksil gruplarını nötralize etmişlerdir. Naguib⁽⁹⁾ potasyum persülfat başlatıcısı kullanarak

sisal lifler üzerine itakonik asit aşılmasıdır. Bu amaçla Naguib, itakonik asiti 0,1 M NaOH ile nötralize ettikten sonra aşılama işlemini gerçekleştirmiştir. Aşı kopolimeri FTIR, X-ışını, SEM ve termogravimetrik analizlerle karakterize etmiş ve aşılama monomer ve başlatıcı derişimi ile tepkime sıcaklığının etkilerini araştırmıştır. Sabaa ve arkadaşları⁽¹¹⁾ selüloz lifler üzerine itakonik asit aşı kopolimerini sentezlemişlerdir. Aşı kopolimerin karakterizasyonunu FTIR, X-ışını ve SEM analizleri ile gerçekleştirmişler ve tepkime sıcaklığı ile monomer ve başlatıcı derişiminin etkilerini incelemişlerdir. Soppimath ve arkadaşları⁽³⁷⁾ poliakrilamid-guar gum çapraz bağı anyonik mikrojelleri hazırlamışlar ve salım sistemlerinde kullanmışlardır. Çalışmada aşılama ile mikrojellerin denge şişme derecelerinin, mikrojellerden nifedipinin salımının arttığını bildirmişlerdir. Tomić ve arkadaşları⁽³⁸⁾ poli(2-hidroksietil metakrilat/itakonik asit) kopolimerik hidrojellerin şişme eğilimlerini ve hidrojellerden theofilin ve fenethilin hidrokloridin ilaçlarının salım davranış değişimlerini çalışmışlar ve aşı kopolimerdeki itakonik asit derişiminin arttırılmasıyla hidrojellerin şişme derecelerinin ve çaplarının arttığını gözlemişlerdir. Ayrıca aşılama yüzdesinin arttırılmasıyla hidrojerden salınan ilaç yüzdesinin arttığını rapor etmişlerdir. Şen ve arkadaşı⁽³⁹⁾ poli(N-vinil 2-pirolidon/itakonik asit) hidrojellerini sentezlemişler ve hidrojellerden metilen mavisinin kontrollü salımını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarında kopolimerik hidrojellerdeki itakonik asit miktarının arttırılmasıyla hidrojellerin şişme derecelerinin ve hidrojellerden metilen mavisinin salımının arttığını açıklamışlardır. Taşdelen ve arkadaşları⁽⁴⁰⁾ poli(N-izopropilakrilamid/itakonik asit) kopolimerik hidrojellerinden anti kanser ilaçlarının salımını çalışmışlar ve aşılama yüzdesinin arttırılmasıyla hidrojellerden ilaç salımının arttığını bildirmişlerdir. Varshosaz ve arkadaşı⁽¹⁶⁾ nifedipin tabletlerinin

karakterizasyonunu ve gelişimini araştırmışlar, karbomer ve karboksimetil selüloz karışımından nifedipinin salımının arttığını gözlemişlerdir.

1.12. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, nifedipinin kontrollü salım bileşimlerinde kullanılmak üzere sodyum aljinata itakonik asit aşılama amaçlanmıştır. Bu amaçla ilk aşamada itakonik asitin azot atmosferi altında, sulu ortamda sodyum aljinat üzerine seryum amonyum nitrat başlatıcısı kullanılarak değişik süre, sıcaklık ve derişimlerde aşılama planlanmıştır. İkinci aşamada kontrollü salım çalışması için nifedipin içeren NaAlg-aşı-PIA mikrokürelerinin hidroklorik asit ortamında gluteraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlanması planlanmıştır. Hazırlanan mikrokürelerin tutuklama verimi, mikrokürelerin denge şişme dereceleri, çapları ve salım verilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasal Maddeler

Sodyum aljinat (Orta Viskozite) Sigma firmasından, seryum amonyum (IV) nitrat ($\text{CeH}_8\text{N}_8\text{O}_{18}$, saflık $\geq \%99$, $M_A=548,23$ g/mol) Fluka firmasından, itakonik asit ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$, $M_A=130,10$ g/mol, saflık $\geq \%99$) Fluka firmasından, metanol (CH_4O , $M_A=32,04$ g/mol, saflık $\geq \%99,7$, kaynama sıcaklık aralığı= $64-65^\circ\text{C}$) Riadel-de Haën firmasından, aseton ($M_A=58,08$ g/mol, saflık $\%98$) Merck firmasından, sodyum hidroksit (NaOH , $M_A=39,997$ g/mol, saflık $\%98$) Carlo Erba firmasından, sodyum klorür (NaCl , $M_K=58,44$ g/mol) Riadel-de Haën firmasından temin edilmiştir.

2.2. Cihazlar

FTIR spektrofotometresi: NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'in infrared spektrumları Jasco, FT/IR-480 Plus marka FTIR spektrometresi kullanılarak Kırıkkale Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır.

Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC): Termal analizler Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (Perkin-Elmer, Sapphire DSC) ile Kırıkkale Üniversitesi Fizik Bölümünde yaptırılmıştır. 3-9 mg aralıklarında örnekler tartılıp, örnekler $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ hız ile $30-300^\circ\text{C}$ aralığında ölçümler alınmıştır.

$^1\text{H-NMR}$ Spektroskopisi: NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'in $^1\text{H-NMR}$ 'ı D_2O 'da Bruker DPX FT-NMR (400 MHz) marka cihazla Ankara Tübitak Analiz Labratuarı (ATAL)'nda yaptırılmıştır.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM): SEM fotoğrafları, NaAlg, NaAlg-aşı-PIA, ilaç yüklü NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'in yüzey yapısı ve morfolojisini

incelemek için JSM 5600 taramalı mikroskobu ile altın kaplandıktan sonra 20 kV'da Kırıkkale Üniversitesi Fizik Bölümünde alınmıştır.

Termogravimetrik Analizler (TGA/DTA): Termogravimetrik analizler ODTÜ Merkez Labratuarında, SETSYS-1750 Simultaneous TGA/DTA marka cihazla ölçülmüştür. Termogravimetrik analizler 8-10 mg örneklerle azot atmosferinde platin aparatlara konularak gerçekleştirilmiştir. Deneyler 10°C/dk ısıtma hızında 900°C'ye kadar ısıtılarak gerçekleştirilmiştir.

Yukarıdaki temel cihazların yanı sıra şu cihazlarda kullanılmıştır;

- UV spektrofotometresi (Unicam UV2-100)
- Peristaltik pompa (Masterflex)
- Çalkalamalı su banyosu (Medline BS-21)
- Isıtmalı su banyosu (Nüve SI 402)
- Manyetik karıştırıcı (Corning PC-420)
- Dijital mikrometre (Mitutoyo IP.65)
- pH metre (Hanna instruments HI 221)
- Etüv (Ecocell)
- Analitik terazi (Shimadzu Libror AEG-120)

2.3. NaAlg-aşı-PIA Aşı Kopolimerinin Sentezi

NaAlg çözeltisi, belirli miktarda NaAlg'ın saf su içerisinde 24 saat karıştırılmasıyla elde edilmiş ve 250 mL'lik üç boyunlu balona aktarılmıştır. Aşılama çalışmaları geri soğutucu altında su banyosunda, azot gazı atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Aşılama için, NaAlg çözeltisine monomer olarak karboksilik asit grupları NaOH ile nötralize edilmiş olan itakonik asit, 10 mL distile suda çözülmüş

olan belirli miktardaki CAN başlatıcısı ilave edilerek toplam çözelti hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanmıştır. Tepkime süresince ortamdaki sürekli azot gazı geçirilmeye devam edilmiştir. Aşılama süresi sonunda elde edilen kopolimer soğuk asetonla çöktürülmüştür. Çöktürülen polimer metanol ile soksette 1 gün boyunca yıkanmış ve böylece homopolimer, kopolimerden uzaklaştırılarak ayrılmıştır. Homopolimer ve homopolimerinden ayrılan kopolimer ayrı ayrı pedri kablalarına konularak etüvde 40°C'de sabit tartıma gelinceye kadar kurutulmuştur. Aşı kopolimerizasyonun optimum koşulları; tepkime süresi 1-6 saat, tepkime sıcaklığı 20-60°C, CAN derişimi $4,56 \times 10^{-3}$ - $91,2 \times 10^{-2}$ M, IA derişimi 0,0575-1,38 M ve NaAlg yüzdesi %0,5-1,75 arasında değiştirilerek belirlenmiştir. % Aşılama yüzdesi ve % aşılama verimi eşitlik 2.1 ve 2.2 yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\% \text{Aşılama Yüzdesi} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100 \quad [2.1]$$

$$\% \text{Aşılama Verimi} = \frac{(W_2 - W_1)}{(W_2 - W_1) + W_3} \times 100 \quad [2.2]$$

W_1 = Başlangıçtaki NaAlg kütlesi (g)

W_2 = Aşılanmış NaAlg kütlesi (g)

W_3 = Homopolimer kütlesi (g)

2.4. Aktivasyon Enerjisinin Hesaplanması

Bu çalışmada, NaAlg üzerine IA aşısı kopolimerizasyonunun aktivasyon enerjisi hesaplanmıştır. Bu amaçlarla R_g değerleri ile Arrhenius eşitliği kullanılmıştır. Kullanılan eşitlikler aşağıda verilmiştir.

$$R_g = \frac{[(W_2 - W_1) \times 1000]}{M \times t \times V} \quad [2.3]$$

$$R_g \approx k = A \times e^{-E_a/RT} \quad [2.4]$$

R_g = Aşılama hızı

W_1 = Başlangıçtaki sodyum aljinat (g)

W_2 = Aşılanmış sodyum aljinat (g)

t = Tepkime süresi (saniye)

V = Tepkime ortamındaki çözelti hacmi (mL)

$[M]$ = Monomerin molekül kütlesi (g/mol)

2.5. Viskozite Ölçümleri

Aşısı kopolimer çözeltisinin viskozite ölçümleri 0,2 M NaCl çözeltisi içinde, Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak, 25°C'de gerçekleştirilmiştir. Polimer çözeltisinin limit viskozite değerleri $\ln(\eta_{rel}/c)$ değerlerinin derişime karşı çizilen grafiklerinin kesim noktasından hesaplanmıştır. Burada (c) derişim değerleri g/dL cinsindedir.

Limit viskozite değerlerinden yararlanılarak aşısı kopolimerin viskozite ortalama molekül kütlesi (M_v) Mark Houwink-Sakurada eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır;

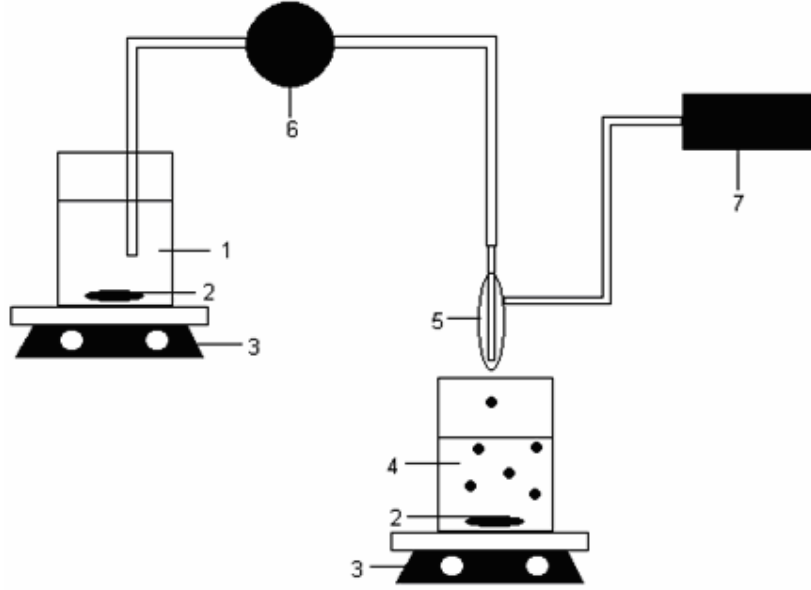
$$[\eta] = K \times (M_v)^\alpha \quad [2.5]$$

K ve α Mark Houwink-Sakurada sabitleridir ve değerleri polimer handbooktan sırasıyla $7,97 \times 10^{-5}$ dL/g ve 1,0 olarak alınmıştır⁽⁴¹⁾. Aşı kopolimerin viskozite ortalama molekül kütlesi hesaplanırken, aşılama ile K ve α sabitlerinin değişmeden kaldığı varsayılmıştır.

2.6. Nifedipin Yüklü Mikrokürelerin Hazırlanması

NaAlg ve aşılınmış NaAlg'nin ilaç yüklü ve boş mikroküreleri sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. Mikrokürelerin hazırlanma yöntemi şematik olarak Şekil 2.1'de verilmiştir.

Destek materyal olarak kullanılacak polimerler NaAlg (%2'lik (m/m)) ve NaAlg-aşı-PIA (%2,5'lik (m/m)) saf suda çözülerek hazırlanmıştır. Elde edilen aşı kopolimerlerden mikroküre oluşturmada viskozitesi NaAlg'a en yakın olan viskozitedeki aşı kopolimerler seçilmiştir. %10 (m/m) nifedipin içerecek şekilde sodyum aljinat ve sodyum aljinat-aşı-poli(itakonik asit) çözeltileri manyetik karıştırıcı ile 12 saat karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Elde edilen homojen karışım bir peristaltik pompa yardımıyla enjeksiyon iğnesinden 80 mL/saat akış hızında, 5 cm yükseklikten, %1,25 (v/v) gluteraldehit ve %2,5 (v/v) 10 M HCl içeren 50 mL çapraz bağlama çözeltisi (sıcaklığı $28 \pm 1^\circ\text{C}$) içerisine damlatılmıştır. Damlaların düzenli olarak çapraz bağlama çözeltisi içine akması için enjeksiyon iğnesinin (iç çap 0,57 mm) etrafından hava pompası ile hava çıkışı sağlanmıştır. Ayrıca oluşan mikrokürelerin çapraz bağlama çözeltisi ile sürekli temasını sağlamak için çözelti manyetik karıştırıcı ile 300 devir/dakika hızda karıştırılmıştır.



1) Polimer-ilaç çözeltisi, 2) Mağnet, 3) Manyetik karıştırıcı, 4) Çapraz bağlama çözeltisi, 5) Enjeksiyon iğnesi, 6) Peristaltik pompa, 7) Hava pompası

Şekil 2.1 Mikroküre hazırlama sisteminin şematik gösterimi

Karışımın son damlasının düşmesinden sonra mikroküreler çapraz bağlama çözeltisi içinde 15 dakika olgunlaştırılmıştır. Bu süre sonunda oluşan mikroküreler çapraz bağlama çözeltisinden süzülerek ayrılmış ve her seferinde 100 mL saf su kullanılarak 300 devir/dakika karıştırma hızında manyetik karıştırıcıda 4 kez yıkanmıştır. Elde edilen mikroküreler ilk olarak 24 saat oda sıcaklığında daha sonra sabit tartıma gelene kadar etüvde 40°C’de kurutulmuştur. Denge şişme derecelerini belirlemede kullanılacak boş mikroküreler benzer şekilde hazırlanmıştır. Mikroküre hazırlama koşulları Çizelge 2.1 ve 2.2’de verilmiştir. Her bir bileşime ait olan ilaç yüklü sabit tartıma gelmiş kuru mikrokürelerden 10’ar tane örnek alınarak dijital mikrometre ile mikrokürelerin ortalama çapları belirlenmiştir.

Çizelge 2.1 İlaç yüklü mikrokürelerin hazırlama koşulları

Polimer	Aşı Verimi (%)	% GA(v/v) + % HCl(v/v)	GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)	Mikroküredeki ilaç yüzdesi (m/m)
NaAlg	-	1,25+2,5	15	%10
NaAlg-aşı-PIA	47,07	1,25+2,5	15	%10
NaAlg-aşı-PIA	52,60	1,25+2,5	15	%10
NaAlg-aşı-PIA	59,73	1,25+2,5	15	%10
NaAlg-aşı-PIA	106,51	1,25+2,5	15	%10

T=28°C, [NaAlg]=2 g/dL, [NaAlg-aşı-PIA]=2,5 g/dL

Çizelge 2.2 Boş mikrokürelerin hazırlama koşulları

Polimer	Aşı Verimi (%)	% GA(v/v) + % HCl(v/v)	GA ile olgunlaştırma süresi (dakika)
NaAlg	-	1,25+2,5	15
NaAlg-aşı-PIA	47,07	1,25+2,5	15
NaAlg-aşı-PIA	52,60	1,25+2,5	15
NaAlg-aşı-PIA	59,73	1,25+2,5	15
NaAlg-aşı-PIA	106,51	1,25+2,5	15

T=28°C, [NaAlg]=2 g/dL, [NaAlg-aşı-PIA]=2,5 g/dL

Elde edilen ilaç yüklü mikrokürelerin % verimleri eşitlik 2.6'ya göre belirlenmiştir;

$$\% \text{Mikroküre Verimi} = \frac{\text{Elde edilen toplam mikroküre kütlesi}}{\text{Alınan polimerin kütlesi} + \text{Eklenen ilacın kütlesi}} \times 100 \quad [2.6]$$

2.7. Tutuklama Verimi (TV)

Tutuklama verimi ilacın mikrokürelere gerçekte ne kadar yüklendiğinin bir ölçüsüdür. Tutuklama verimini belirlemek amacıyla 40 mg nifedipin yüklü mikroküre havanda toz haline gelene kadar ezilmiş ve üzerine 25 mL %30 metanol-%70 su, %0,01 Tween-80 içeren pH=7,4 $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ fosfat tamponu ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında ekstre edilmiştir. Daha sonra çözelti gouch krozeden süzölmüş ve nifedipin içeriğı UV spektrofotometresi ile ilacın maksimum dalga boyu olan 238 nm'de belirlenmiştir. Tutuklama yüzdesi eşitlik 2.7'ye göre hesaplanmıştır;

$$\%TV = \frac{\text{Mikroküre içindeki deneysel nifedipin miktarı}}{\text{Mikroküre içindeki teorik nifedipin miktarı}} \times 100 \quad [2.7]$$

2.8. Mikrokürelere Nifedipin Salım Çalışması

Hücre dışı ilaç salım çalışmasında belirli miktarda mikroküre 250 mL 0,1 M HCl çözeltisi içeren cam şişelere konulmuş ve 37°C'de 100 devir/dakika çalkalama hızındaki su banyosuna yerleştirilmiştir. Mikrokürelere ilk önce 2 saat 0,1 M HCl çözeltisine, daha sonra mikrokürelere bu çözeltilerden alınarak 6 saat %0,01 (w/w) Tween-80 içeren pH=7,4 $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ fosfat tampon çözeltisine konularak nifedipinin salımı gerçekleştirilmiştir. Her 30 dakikada şişelerden örnekler alınarak 238 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde salınan nifedipin miktarı belirlenmiştir. Salım ortamına göre, çözeltilerden alınan örnek hacmi kadar yeni hazırlanmış HCl veya fosfat çözeltileri eklenmiştir.

2.9. Mikrokürelerin Denge Şişme Derecelerinin Tayini

Boş mikrokürelerin şişme kapasitelerini belirlemek amacıyla 25 mg'lık örnekler alınıp ve 25 mL 0,1 M HCl çözeltisi ve pH 7,4 $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ fosfat tamponu çözeltilerinin içinde, 37°C'de şişme dengesine gelene kadar bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda mikrokürelerin yüzeyindeki çözeltiler uzaklaştırılarak şişen mikroküreler tartılmış ve mikrokürelerin şişme derecesi eşitlik 2.8 ile belirlenmiştir;

$$\% \text{Denge Şişme Derecesi} = \frac{\text{Şişmiş mikroküre kütlesi} - \text{kuru mikroküre kütlesi}}{\text{kuru mikroküre kütlesi}} \times 100 \quad [2.8]$$

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmada itakonik asit sodyum aljinat üzerine seryum amonyum nitrat başlatıcısı kullanılarak aşılanmıştır. NaAlg-aşı-PIA aşısı kopolimerleri FTIR, TGA/DTA, DSC, SEM, ¹H-NMR, intrinsik viskozite değerleri ile karakterize edilmiştir. Aşılanma yüzdesi ve aşılanma verimine tepkime süresinin, tepkime sıcaklığının ve itakonik asit, başlatıcı ve sodyum aljinat derişimlerinin etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen kopolimerlerden kontrollü salım çalışması için nifedipin içeren NaAlg-aşı-PIA mikroküreleri hazırlanmıştır. Hazırlanan mikroküreler DSC ve SEM ile analiz edilmiştir. Ayrıca, NaAlg-aşı-PIA mikrokürelerin tutuklama verimleri, mikrokürelerin denge şişme dereceleri, çapları ve ilaç salımları incelenmiştir.

3.1. İtakonik Asitin Karboksilik Asit Gruplarının Nötralizasyonu

Aşılanma çalışmasında IA'nın karboksilik asit grupları nötralleştirilerek aşısı kopolimerizasyon gerçekleştirilmiştir. IA nötralleştirilmesindeki amaç, IA'nın -COOH grupları ile sodyum aljinat üzerindeki -OH grupları arasında oluşabilecek ester bağı tepkimesini engellemektir. IA yapısındaki -COOH grupları NaOH ile tepkime vererek sodyum tuzunu oluşturmuştur ve böylece ester bağı oluşumunu engelleyerek daha yüksek verimde aşısı kopolimerleşmesi sağlanmıştır. IA'nın nötralleştirilmesiyle ayrıca oluşabilecek çapraz bağlanmalar önlenmiştir.

Asit gruplarının nötralleştirilmesi ile yapılan aşısı çalışmaları literatürde de bulunmaktadır^(9,36,42). Naguib⁽⁹⁾, potasyum persülfat başlatıcısı kullanarak sisal lifler üzerine itakonik asit aşılanmıştır. Bu amaçla Naguib, itakonik asiti 0,1 M NaOH ile nötralleştirildikten sonra aşılanma işlemini gerçekleştirmiştir. Krivoguz ve arkadaşları⁽³⁶⁾ itakonik asitin karboksilik gruplarını nötralleştirildikten sonra dikünil

peroksit başlatıcısı kullanarak düşük yoğunluklu polietilen üzerine aşılamışlardır. Krušić ve arkadaşları⁽⁴²⁾ 0,1 M NaOH ile itakonik asitin karboksil gruplarını nötralize etmiş ve poliakrilamid ve poli(itakonik asit) kompleksleri oluşturmuşlardır.

3.2. Sentezlenen Aşı Kopolimerlerin Karakterizasyonu

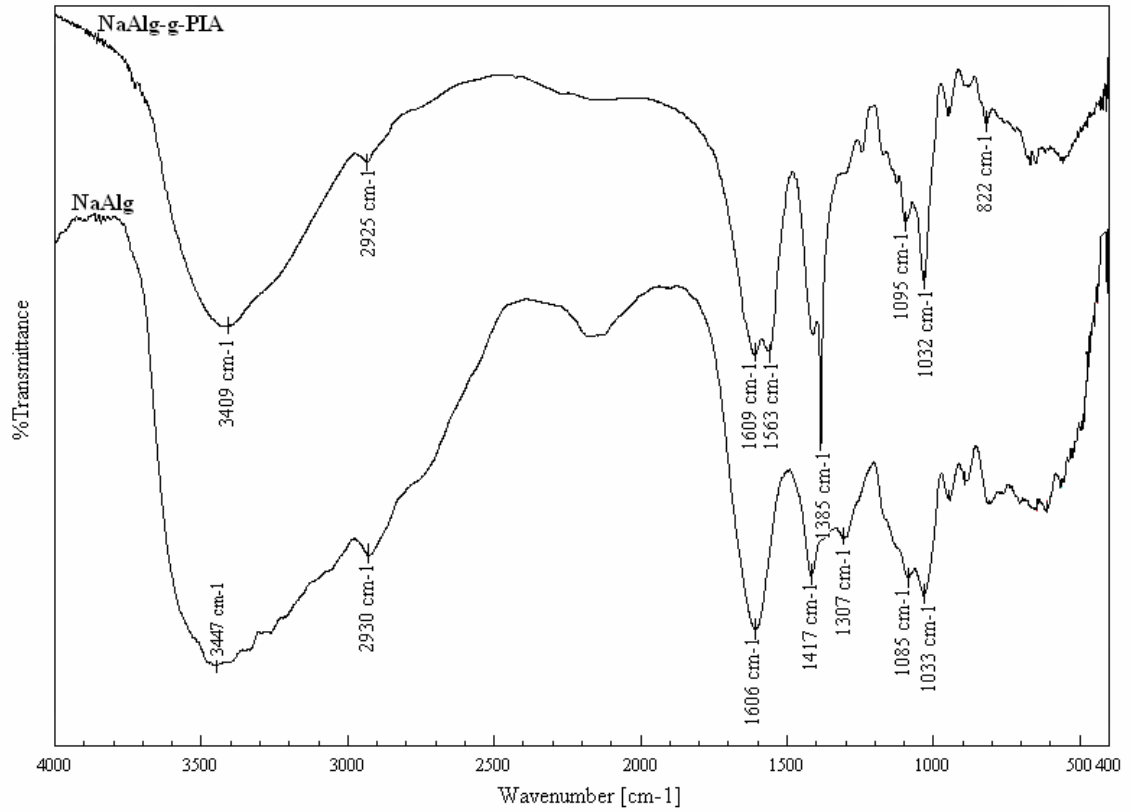
3.2.1. FTIR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Şekil 3.1’de NaAlg ve %85,6 aşı verimli NaAlg-aşı-PIA’in FTIR spektrumları sunulmuştur. 3000 ve 3500 cm^{-1} aralığındaki geniş pik, sodyum aljinat ve sodyum aljinat-aşı poli(itakonik asit)’in yapılarındaki O–H gerilme titreşimlerine atfedilebilir.

NaAlg’in spektrumunda 2930 cm^{-1} ’de görünen pikin alifatik C–H gerilmelerine, 1609 cm^{-1} ’de görünen pikin asimetric COO^- gerilmelerine, 1417 cm^{-1} ’de görünen pikin simetric COO^- gerilmelerine, 1033 cm^{-1} ’de görünen pikin C–O–C gerilmelerine ait olduğu düşünülmüştür. Leal ve arkadaşları⁽⁴³⁾ benzer şekilde aljinik asitin FTIR spektrumunu incelemişler ve 3927,5 cm^{-1} ’de O–H gerilme titreşimlerine, 2927 cm^{-1} ’de alifatik C–H gerilmelerine, 1615,6 cm^{-1} ’de asimetric COO^- gerilmelerine, 1415,3 cm^{-1} ’de simetric COO^- gerilmelerine 1035,6 cm^{-1} ’de C–O–C gerilmelerine ait pikleri gözlemişlerdir.

NaAlg-aşı-PIA’in spektrumunda 2942 cm^{-1} ’de gözlenen pik NaAlg’inkine benzer şekilde alifatik C–H gerilmelerine, 1609 cm^{-1} ’de görünen pik asimetric COO^- gerilmelerine, 1417 cm^{-1} ’de görünen pik simetric COO^- gerilmelerine, 1032 cm^{-1} ’de görünen pik C–O–C gerilmelerine aittir. 1385 ve 1562 cm^{-1} ’deki bantlar ise itakonik asitin sodyum aljinata aşılandığını doğrulayan itakonik asitin karboksilat iyonlarından kaynaklanmaktadır. Krivoguz ve arkadaşlarının⁽³⁶⁾ itakonik asitin

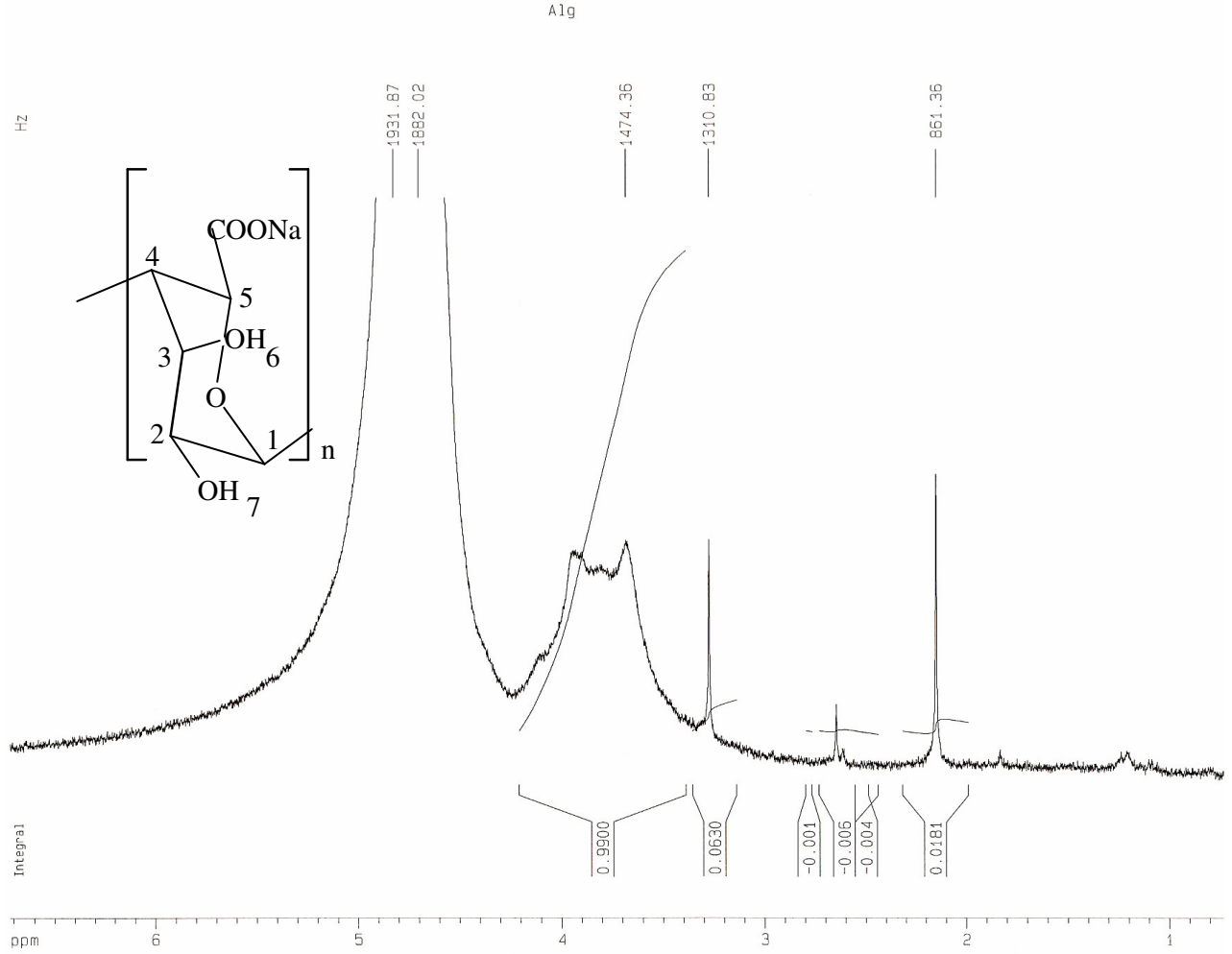
karboksilik asit gruplarını nötralize edildikten sonra düşük yoğunluklu polietilen (AYPE) üzerine itakonik asit aşılama çalışmasında, aşı kopolimerin FTIR spektrumunda 1550-1650 cm^{-1} 'de itakonik asitin AYPE'ye aşılandığını kanıtlayan karakteristik pikin varlığını rapor etmişlerdir. Mao ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ pamuk selülozlar üzerine, Mostafa ve arkadaşları⁽¹²⁾ kitin üzerine, Bruna ve arkadaşları⁽⁴⁴⁾ etilen-propilen kopolimeri üzerine itakonik asit aşılamışlar ve her üç çalışmada da NaAlg-aşı-PIA'in FTIR spektrumuna benzer spektrumlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Şekil 3.1 NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'ın FTIR spektrumu

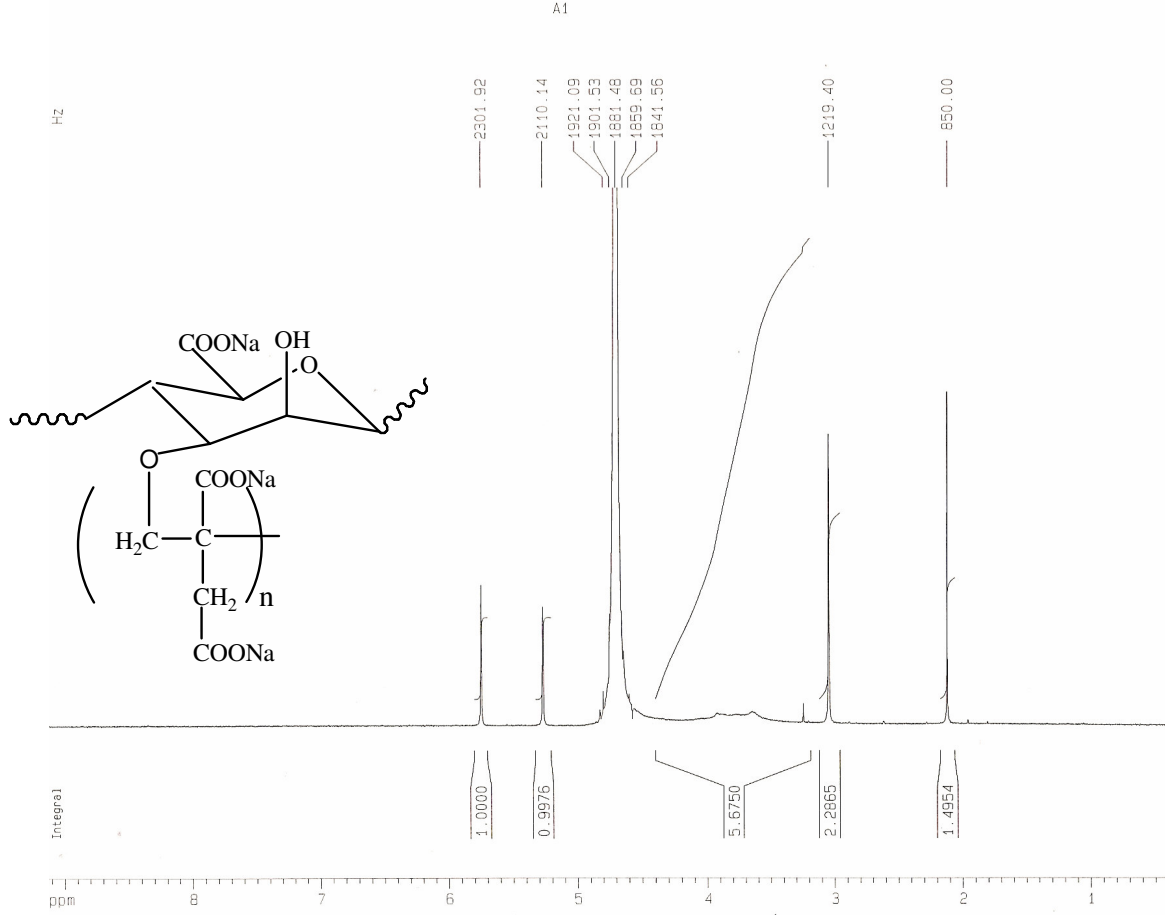
3.2.2. ¹H-NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sodyum aljinatın ¹H-NMR spektrumu, Şekil 3.2’de verilmiştir. Spektrumunda -CH ve -OH protonlarına ait piklerin tamamı 3,5 ppm ile 4,1 ppm arasında pik çokluğu şeklinde çıkmıştır. 2 ppm ile 3,5 ppm aralığında görülen pikin safsızlıklardan kaynaklandığı integral oranlarından görülmüştür. 5 ppm civarındaki pik D₂O’ya aittir. Çözeltinin çok seyreltik olmasından dolayı çözücünün pik şiddeti sodyum aljinata ait proton piklerinden daha fazla çıkmıştır. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır⁽⁶⁶⁾.



Şekil 3.2 NaAlg’ın ¹H-NMR spektrumu

NaAlg-aşı-PIA'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.3'de sunulmuştur. Aşı kopolimerlerin spektrumundaki $\delta=2,12$ ppm'deki sinyalin itakonik asitin vinil gruplarının açılması ile oluşan $-\text{CH}_2$ protonlarından kaynaklandığı düşünülmüştür. $\delta=3,05$ ppm'deki pik, itakonik asit monomer birimlerindeki $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. $\delta=3,2$ ppm ve $\delta=4,4$ ppm arasındaki çoklu pikin sodyum aljinatın $-\text{OH}$ ve $-\text{CH}$ protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. $\delta=4,7$ ppm'deki pik D_2O 'dan kaynaklanmaktadır. NaAlg-aşı-PIA'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=5,33$ ppm ve $\delta=5,80$ ppm civarında görünen iki düşük şiddetli pikin sodyum aljinat üzerine (itakonik asit)'in esterleşerek bağlanması sonucu tepkimeye girmemiş vinil gruplarındaki $(\text{CH}_2=\text{CH}-)$ CH_2 protonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kim ve arkadaşları⁽⁶⁶⁾ poli(N-izopropilakrilamid) içeren aljinat kürelerinin salım özelliklerini incelemişler ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=3,2-4,5$ ppm aralığındaki çoklu pikin sodyum aljinatın $-\text{OH}$ ve $-\text{CH}$ protonlarına ait olduğunu rapor etmişlerdir. Pizarro ve arkadaşları⁽⁴⁵⁾ 1-vinil-2-pirolidon ile itakonik asitin radikalik kopolimerizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=1,8-2,2$ ppm'deki sinyalin itakonik asitin vinil gruplarının açılması ile oluşan $-\text{CH}_2$ protonlarından kaynaklandığı şeklinde yorumlamışlardır. Mahdavian ve arkadaşları⁽³³⁾ stiren ve itakonik asitin kopolimerizasyonunu $^1\text{H-NMR}$ ile karakterize etmişlerdir ve spektrumda benzer sonuçları gözlemişlerdir.

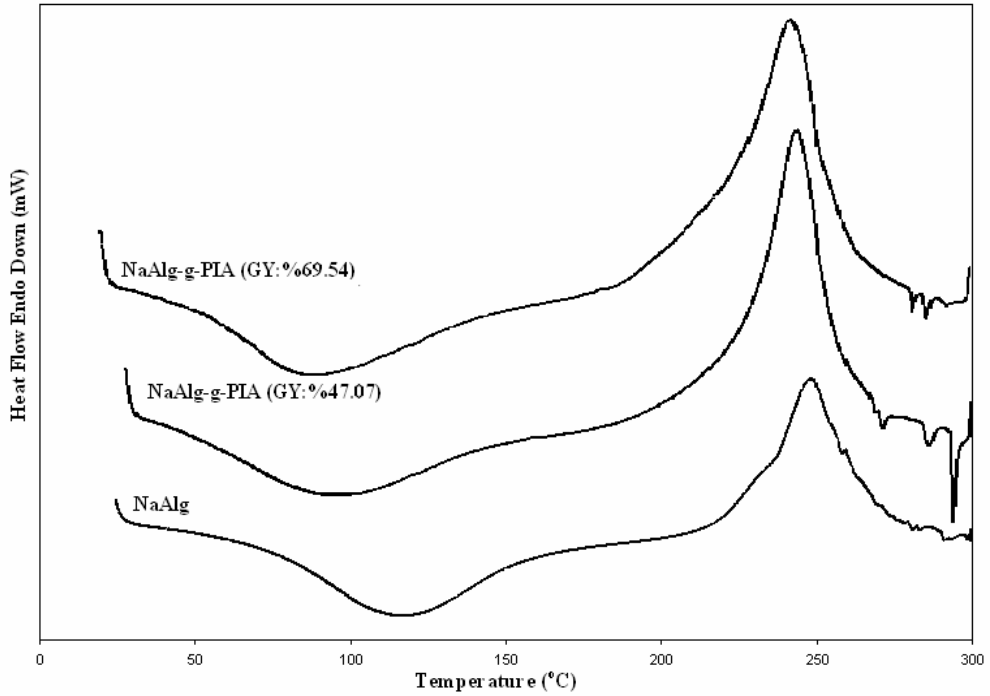


Şekil 3.3 NaAlg-aşı-PIA'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.3. DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi

DSC analizleri aşılı kopolimerin termal davranışını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. NaAlg ve iki farklı verimdeki NaAlg-aşılı-PIA'nın termogramları Şekil 3.4'de verilmiştir. NaAlg ve aşılı kopolimerlerin DSC termogramlarında 30-120°C aralığında bir endotermik pik ve yaklaşık 200-270°C aralığında bir ekzotermik pik gözlemlenmiştir. Termogramdan IA monomerinin aşılması ile endotermik pikin sonlanma sıcaklığının daha düşük sıcaklıklara kaydığı görülmüştür. Polimerlerin T_g değerleri gözlenen endotermik piklerden belirlenmiş ve Çizelge 3.1'de sunulmuştur. Çizelgeden, farklı aşılı verimli NaAlg-aşılı-PIA'nın T_g değerlerinin sodyum aljinatın T_g

değerinden daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca sodyum NaAlg-aşı-PIA'ın aşılama yüzdesinin artırılmasıyla T_g değerinin daha düşük sıcaklıklara kaydığı gözlenmiştir. Literatürde de, karboksilik asit grupları tamamen nötralize edilmiş poli(itakonik asit)'in (NaPIA) T_g 'si 205°C olarak bulunmuştur⁽⁴²⁾. Buradan hareketle aşırı kopolimerlerin aşılama yüzdesinin artırılmasıyla T_g değerlerindeki azalma, aşılama zincirlerin polimerik yapıda daha fazla serbest hacim oluşturmasına atfedilebilir. Yiğitoğlu ve arkadaşları⁽⁴⁶⁾, izobisizobütüronitril başlatıcısı kullanılarak sodyum karboksimetilselüloz üzerine N-vinil-2-pirolidon aşılama yapmışlardır. Aşılama yüzdesinin %61'den %113'e artırılmasıyla T_g değerlerinin $59,1^{\circ}\text{C}$ 'den 52°C 'ye düştüğünü gözlemişlerdir. Ayrıca selüloz bazlı aşırı kopolimerin T_g değerinin karboksimetil selülozun T_g değerinden daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir.



Şekil 3.4 NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'ın DSC spektrumları

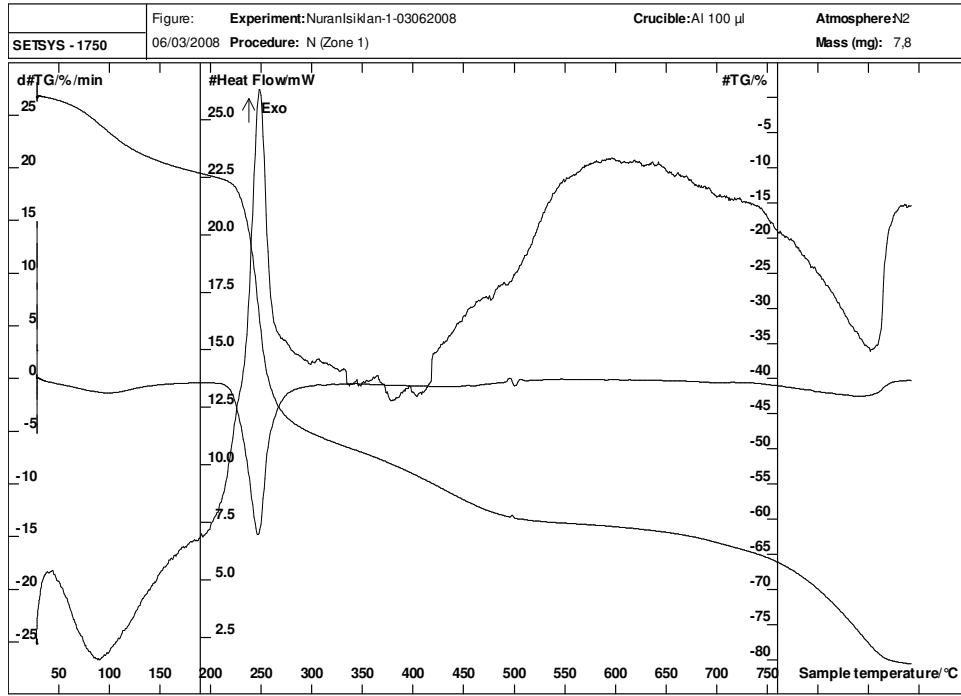
Çizelge 3.1 NaAlg ve aşı kopolimerlerin T_g değerleri

Polimer	Aşı Verimi (%)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)
NaAlg	-	93
NaAlg-aşı-PIA 1	47,07	78
NaAlg-aşı-PIA 2	69,54	71

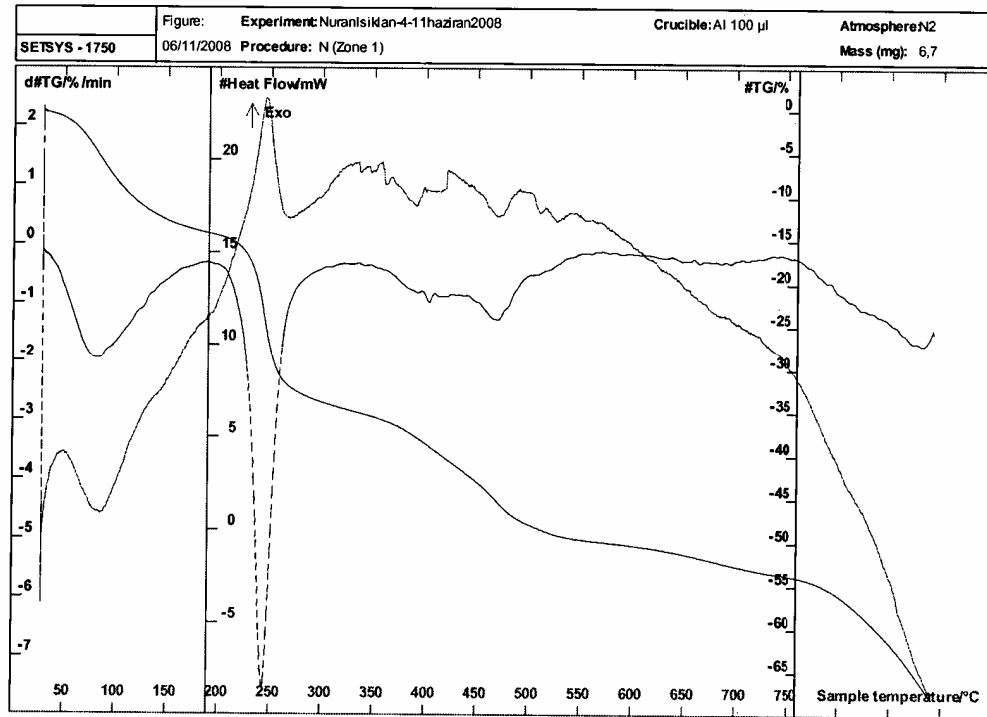
3.2.4. TGA/DTA Sonuçlarının Değerlendirilmesi

NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'in termogravimetrik analiz sonuçları Şekil 3.5 (a) ve (b)'de sunulmuştur. NaAlg'ın termogramı incelendiğinde 30-160 $^{\circ}\text{C}$ ve 210-310 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralıklarında iki temel bozunma gözlenmiştir. 30-160 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında ve 104 $^{\circ}\text{C}$ 'de maksimum bozunma hızlı pik, polimerin yapısındaki suyun uzaklaşmasını göstermektedir. 210-310 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında ve 248 $^{\circ}\text{C}$ 'de maksimum bozunma hızını gösteren pik, CH_4 , CO_2 ve suyun çıkışıyla NaAlg'nin depolimerizasyonuna atfedilmiştir. NaAlg'nin termogramından kütesinin %50'sini kaybettiği sıcaklık 340 $^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur. Literatürde de benzer sonuçlar bulunmaktadır. Patel ve arkadaşları⁽³⁾, kısmen karboksimetillenmiş sodyum aljinatın sodyum tuzları üzerine metil akrilatı seryum başlatıcısı kullanarak aşılamaşlardır. Termogram incelendiğinde 75-215 $^{\circ}\text{C}$ 'de yapıdaki suyun çıkışını gösteren, 250-630 $^{\circ}\text{C}$ 'de aljinatın depolimerizasyonu gösteren iki termal bozunma gözlenildiğini ve aljinatın kütesinin %50'sini kaybettiği sıcaklığın 340 $^{\circ}\text{C}$ olduğunu rapor etmişlerdir.

NaAlg-aşı-PIA'in termogravimetrik eğrisi ise temel olarak 30-190 $^{\circ}\text{C}$, 200-300 $^{\circ}\text{C}$, 395-505 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralıklarında gözlenen üç bozunma basamağından oluşmaktadır. 30-190 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında ve 86 $^{\circ}\text{C}$ 'de maksimum bozunma hızına



(a)



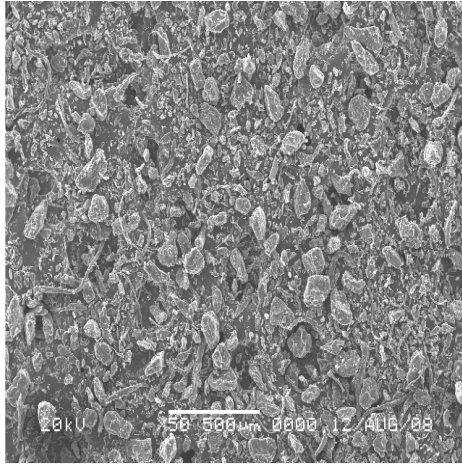
(b)

Şekil 3.5 TGA/DTA Termogramı (a) NaAlg, (b) %85,6 verimli NaAlg-aşı-PIA

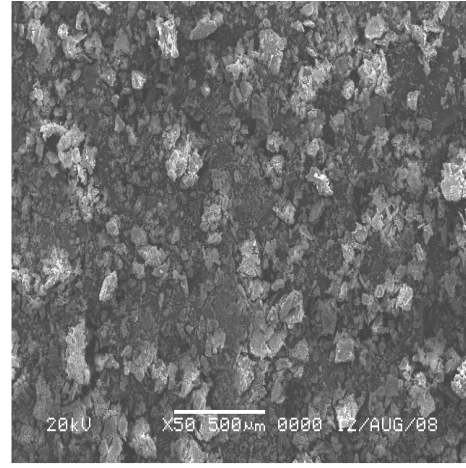
ulaştığı bölgede NaAlg-aşı-PIA'in yapısındaki absorplanan suyun ayrılması gerçekleşmiştir. 200-300°C sıcaklık aralığında ve 245°C'de maksimum bozunma hızını gösteren pik, CH₄, sodyum karbonat, CO₂ ve suyun oluşumları ile aşı kopolimerin depolimerizasyonunu göstermektedir. 395-505°C sıcaklık aralığında 471°C'deki maksimum bozunma hızlı pik sodyum tuzu şeklinde PIA'in bozunmasına atfedilebilir. Aşı kopolimerler için kütlelerinin %50'sini kaybettiği sıcaklık 581°C olarak bulunmuştur. Bu verilerden yapıya IA aşılması ile termal kararlılığın arttığı söylenebilir. TGA/DTA eğrisi ile DSC termogramının aynı sıcaklık aralıklarında endoterm ve egzoterm pikler verdiği için TGA/DTA verileri DSC termogramını destekler nitelikte bulunmuştur. Benzer sonuçlar literatürde de bildirilmiştir^(11,42). Sabaa ve arkadaşları⁽¹¹⁾ selüloz lifler üzerine itakonik asit aşılama ve %5,8 ve %24,46 aşı verimli kopolimerlerin termal analizlerini incelemişlerdir. %5,8 ve %24,46 aşı verimli kopolimerlerin bozunmaya başladıkları sıcaklıklar sırasıyla 320°C ve 333,3°C olarak rapor edilmiştir. Termogramdan aşı kopolimerlerin veriminin artırılmasıyla termal stabilitesinin arttığı ancak saf selüloz liflerin stabilitesinin aşı kopolimerlerin termal stabilitesinden daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Krušić ve arkadaşlarının⁽⁴²⁾ poliakrilamid ve poli(itakonik asit) komplekslerini sentezleme çalışmalarındaki 250°C ve 450°C'de benzer bozunma piklerini rapor etmişlerdir. Ayrıca saf PIA'in, PIA-PAAm kompleksinden daha yüksek termal stabiliteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

3.2.5. Aşı Kopolimerlerin SEM Analizleri

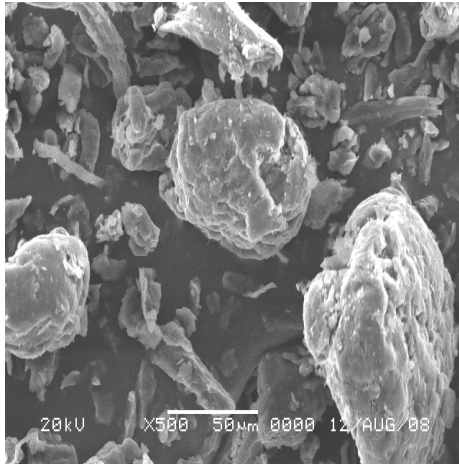
Şekil 3.6 (a), (c), (e)'de NaAlg ve (b), (d), (f)'de IA aşılama NaAlg'ın (aşı verimi %80,7) sırasıyla 50, 500 ve 2000 büyütme SEM fotoğrafları sunulmuştur.



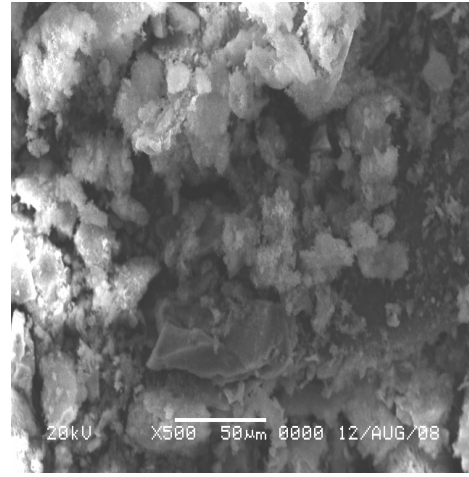
(a)



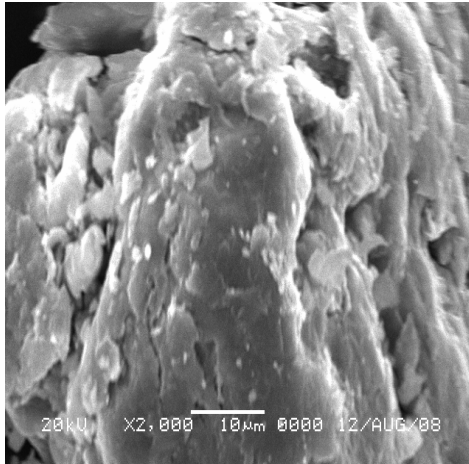
(b)



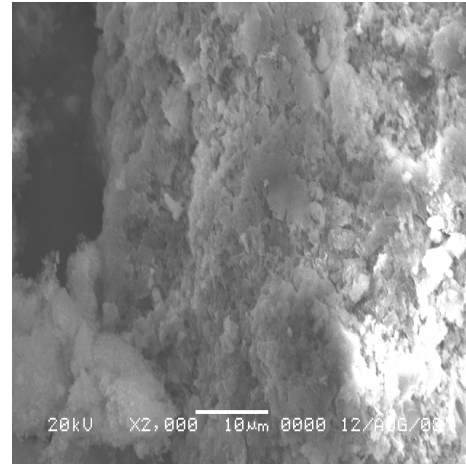
(c)



(d)



(e)



(f)

Şekil 3.6 NaAlg'ın (a) 50, (c) 500, (e) 2000 büyütme ve NaAlg-aşı-PIA'nın (b) 50 (d) 500 (f) 2000 büyütme SEM fotoğrafı

NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'in SEM sonuçları karşılaştırıldığında NaAlg'ın küresel yapısının aşılama ile bozulduğu görülmektedir. NaAlg üzerine itakonik asit aşılandığında, yüzey daha süngerimsi ve daha pürüzlü hale gelmiştir. Yüzey morfolojilerindeki bu değişim itakonik asitin sodyum aljinat üzerine aşılmasına atfedilebilir. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır^(8,11,47,48).

3.2.6. Viskozite Ölçüm Sonuçları

Aşı kopolimerlerin viskoziteleri, 0,2 M NaCl içinde %0,5'lik (m/V) çözeltileri hazırlanarak, 25°C'de sabit su banyosunda Ubbelohde viskozimetresi ile ölçülmüş ve sonuçlar Çizelge 3.2'de sunulmuştur. Yapılan ölçümler sonucunda, aşı veriminin %47,07'den %314,58'e artırılmasıyla ortalama molekül kütesinin 90179'den 15087'e ve intrinsik viskozitenin 7,1873 g/dL'den 1,2025 g/dL'ye azaldığı gözlenmiştir.

İntrinsik viskozite, çözeltideki polimerin hidrodinamik hacminin ölçülmesidir. Çözeltideki polimerin yapısına, molekül kütesine, ortamın sıcaklığına, çözücünün saflığına bağlıdır. Aşılansız zincirlerin uzaması hidrodinamik hacmi ve dolayısıyla intrinsik viskoziteyi arttıracaktır. Aynı şekilde aşılansız zincirlerin kısalması intrinsik viskoziteyi azaltacaktır. Dolayısı ile aşılama veriminin artırılması ile NaAlg üzerinde daha fazla aktif merkezin oluştuğu ancak aşılansız PIA'in daha kısa zincirli olduğu düşünülebilir. Literatürde, sodyum aljinat ve xantan gum'da monomer aşılansız ile viskozitenin azaldığı bildirilmiştir⁽³⁵⁾.

Aşılama ile elde edilen viskozite değişimine benzer sonuçlara literatürde de rastlanılmıştır^(6,49). Tripathy ve arkadaşları⁽⁶⁾ sodyum aljinatı poliakrilamidle aşılansızlar ve aşı veriminin %83,76'dan %92,35'e artırılmasıyla intrinsik viskozitenin 6,75 dL/g'dan 5,15 dL/g'a azaldığını rapor etmişlerdir. Devasia ve

arkadaşları⁽⁴⁹⁾ poli(akrilonitril-aşı-(itakonik asit)-aşı-(metil metakrilat)) terpolimerinin sentezini ve özelliklerini incelemiştir. Terpolimerdeki itakonik asit derişiminin %1,6'dan %2,55'e arttırılmasıyla Mv değerlerinin $1,42 \times 10^6$ 'dan $1,02 \times 10^6$ 'ya düştüğünü bildirmişlerdir.

Çizelge 3.2. Aşı verimi ile intrinsik viskozite ve Mv değişimi çizelgesi

Aşı Verimi (%)	İntrinsik Viskozite, $[\eta]$, dL/g	Mv
-	8,1096	101751
47,07	7,1873	90179
56,10	6,0343	75712
57,22	5,8690	73639
59,73	5,4090	67867
69,54	4,6338	58141
106,51	4,0013	50204
125,99	3,2682	41006
164,42	2,4377	30585
314,58	1,2025	15087

T=28°C, $[\text{NaAlg}] = 2 \text{ g/dL}$, $[\text{NaAlg-aşı-PIA}] = 2,5 \text{ g/dL}$, $K = 7,97 \times 10^{-5} \text{ dL/g}$, $\alpha = 1$

3.3. Aşı Kopolimerizasyonunda Optimum Koşulların Belirlenmesi

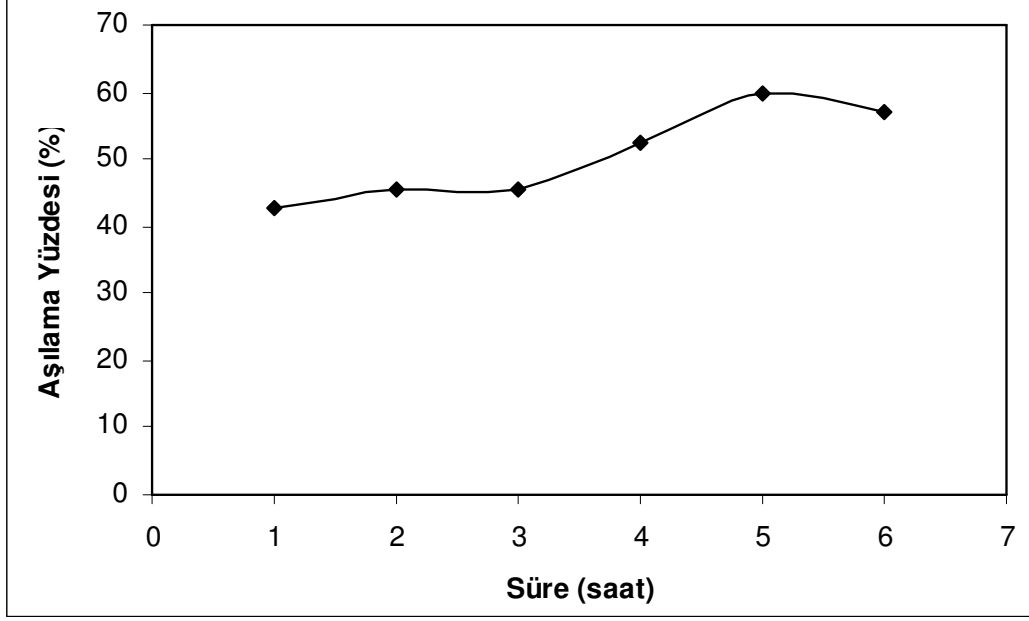
Aşı kopolimerlerin sentezinde aşılama yüzdesi ve aşılama verimini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; tepkime süresi ve sıcaklığı, başlatıcı, monomer ve sodyum aljinat derişimi şeklinde sıralanabilir. Bu amaçla optimum koşulların belirlenmesinde aşılama yüzdesi ve aşılama verimini etkileyen faktörlerin etkileri incelenmiştir.

3.3.1. Aşılama Üzerine Süre Etkisi

Tepkime süresinin aşılama yüzdesi ve aşılama verimi üzerine etkisi Şekil 3.7 ve 3.8'de sunulmuştur. Süre etkisi incelenirken diğer parametreler ($T=30^{\circ}\text{C}$, $[\text{IA}]=0,46\text{ M}$, $[\text{CAN}]=9,12 \times 10^{-3}\text{ M}$, $[\text{NaAlg}]=1\text{ g/dL}$) sabit tutularak, tepkime süresi 1-6 saat aralığında değiştirilmiştir. Şekiller incelendiğinde maksimum aşılama yüzdesi (%59,73) ve aşılama verimine (%8,28) 5 saat sonunda ulaşıldığı bulunmuştur.

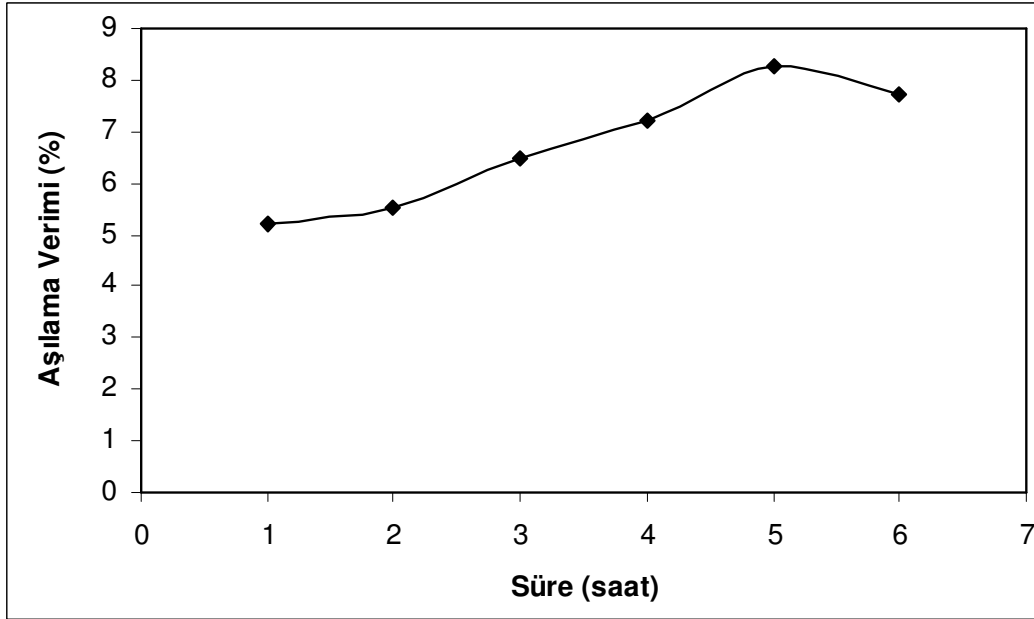
% Aşılama yüzdesi ve % aşılama verimi tepkime süresiyle önce artmış daha sonra hemen hemen sabitlenmiştir. Bu artış, sodyum aljinat üzerinde süre ile birlikte daha fazla aktif merkez oluşmasına ve bu merkezlere eklenen monomer sayısının arttırılmasına atfedilebilir. Aşılama yüzdesi ve aşılama veriminin ilerleyen süreyle sabitlenmesi ortamda monomer, başlatıcı miktarının azalmasından dolayı, NaAlg zincirlerinin yüzeyindeki aktif merkezlerin belli bir süre sonunda doygunluğa erişmesi ile açıklanabilir. Ayrıca polimerleşme ile ortam viskozitesinin arttırılması NaAlg zinciri üzerindeki aktif merkezlere monomer difüzyonunu yavaşlatacak ve aşılama veriminin sabitlenmesine sebep olacaktır.

Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır^(4,48,50-52). Kumbar ve arkadaşları⁽⁵⁰⁾, seryum (IV) başlatıcısı kullanarak guar gum üzerine akrilamid aşılama ve 60°C 'de, $5,47 \times 10^{-4}\text{ mol CAN}$ ve $0,105\text{ mol akrilamid}$ derişimindeki optimum koşullarda %94 aşılama yüzdesi ile 5 saat aşılama süresinde ulaşmışlardır. Joshi ve arkadaşları⁽⁴⁸⁾, CAN başlatıcısı kullanarak karboksimetil kitosan üzerine 2-hidroksimetilmetakrilat aşılama sırasında %200 maksimum aşılama yüzdesine 2 g karboksimetil kitosan, 0,2 M seryum amonyum nitrat, 0,384 mol/L 2-hidroksietilmetakrilat kullanarak 40°C 'de 4,5 saatte ulaştıklarını bildirmişlerdir. Her



Şekil 3.7 Aşılama yüzdesi üzerine sürenin etkisi

Aşılama koşulları; T=30°C, [IA]=0,46 M, [CAN]=9,12x10⁻³ M, [NaAlg]=1 g/dL



Şekil 3.8 Aşılama verimi üzerine sürenin etkisi

Aşılama koşulları; T=30°C, [IA]=0,46 M, [CAN]=9,12x10⁻³ M, [NaAlg]=1 g/dL

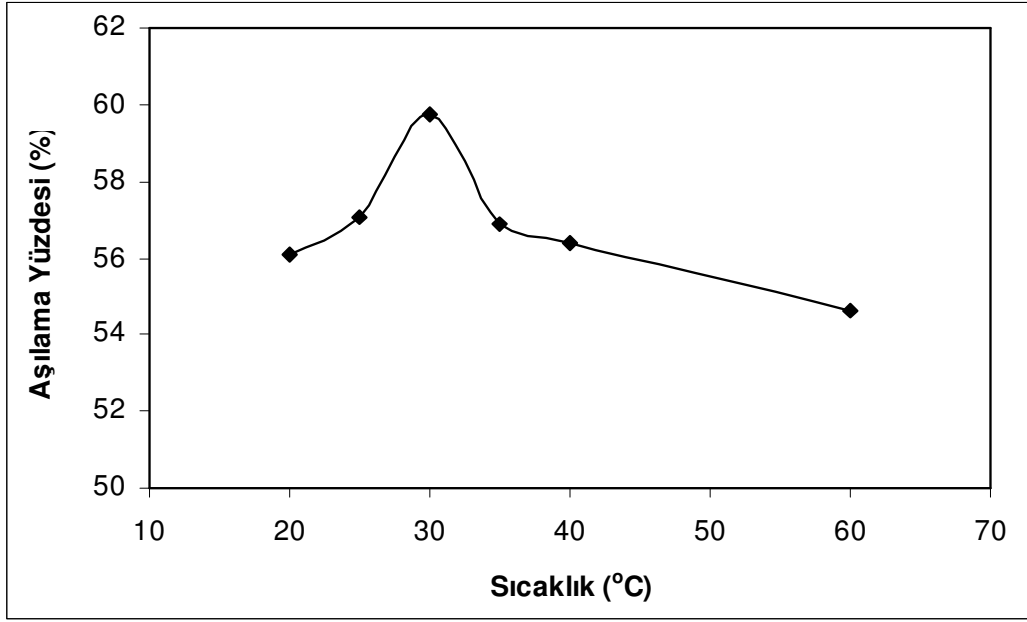
iki çalışmada da sürenin maksimuma ulaşana kadar aşılama yüzdesinin arttığı ve maksimum değerden sonra sabitlendiği bildirilmiştir.

3.3.2. Aşılama Üzerine Sıcaklık Etkisi

Aşılama üzerine sıcaklığın etkisi 20-60°C sıcaklık aralığında diğer parametreler ($t=5$ saat, $[IA]=0,46$ M, $[CAN]=9,12 \times 10^{-3}$ M, $[NaAlg]=1$ g/dL) sabit tutularak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.9 ve 3.10'da verilmiştir.

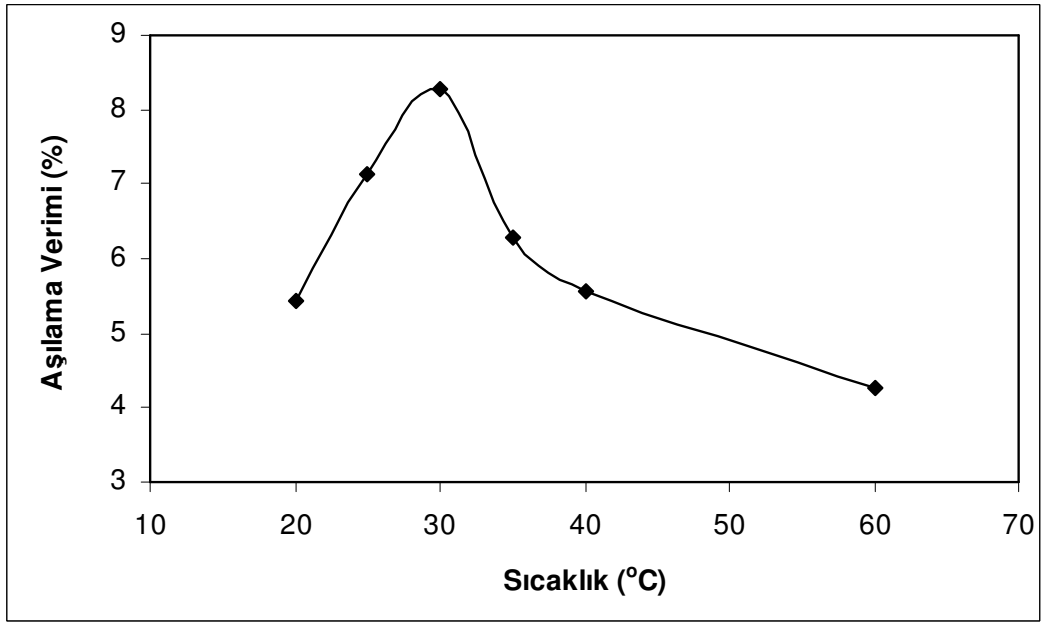
Maksimum aşılama yüzdesi %59,73 ve aşılama verimi %8,28 olarak 30°C'de bulunmuştur. Aşılama yüzdesi ve aşılama verimi tepkime sıcaklığı ile 30°C'ye kadar artmış daha sonra ise azalmıştır. Sıcaklık artışı ortamdaki monomer ve başlatıcı moleküllerinin hareketliliğini artırır. Bu da NaAlg makroradikallerinin sayısını arttırarak daha hızlı monomer difüzyonunu sağlayacağı için aşılama yüzdesi ve aşılama veriminde artma gözlenmiştir. Şekil 3.7 ve 3.8'de görüldüğü üzere aşılama tepkimesinde 30°C'den daha yüksek sıcaklıklarda homopolimer oluşumu daha da artmış ve bu da aşılama yüzdesini azaltmıştır. Ayrıca 30°C'den sonraki sıcaklıklarda sonlanma tepkimeleri ve zincir transfer tepkimelerinin hızlanmasının % aşılama yüzdesi ve % aşılama verimini azalttığı düşünülmüştür.

Benzer sonuçlar literatürlerde de gözlenmiştir^(4,6,53,54). Okieimen⁽⁵³⁾, selüloz-poliakrilamid aşı kopolimerlerinin sentezinde 40 mmol/L akrilamid ve 17,25 mmol/L seryum amonyum nitrat derişiminde, 2 saatte %450 maksimum verime 29°C tepkime sıcaklığında ulaşmışlardır. Tripathy ve arkadaşları⁽⁶⁾, seryum başlatıcısı kullanarak poliakrilamid ile sodyum aljinatın aşı kopolimerizasyonunda 2,5 g sodyum aljinat, 0,3 mol akrilamid, $2,006 \times 10^{-4}$ mol seryum amonyum nitrat derişiminde 24 saatte tepkime sıcaklığını 27°C olarak gözlemişlerdir.



Şekil 3.9 Aşılama yüzdesi üzerine sıcaklığın etkisi

Aşılama koşulları; t=5 saat, [IA]=0,46 M, [CAN]= $9,12 \times 10^{-3}$ M, [NaAlg]=1 g/dL



Şekil 3.10 Aşılama verimi üzerine sıcaklığın etkisi

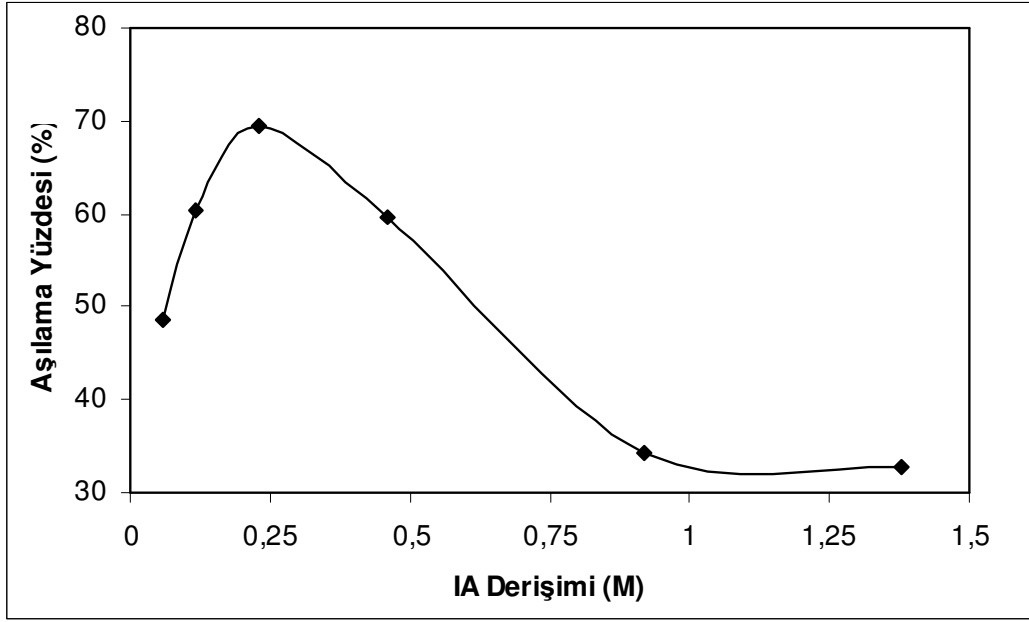
Aşılama koşulları; t=5 saat, [IA]=0,46 M, [CAN]= $9,12 \times 10^{-3}$ M, [NaAlg]=1 g/dL

3.3.3. Aşılama Üzerine IA Derişimi Etkisi

Aşılama üzerine itakonik asit derişiminin etkisi 0,0575-1,38 M aralığında diğer parametreler (t:5 saat, T=30°C, [CAN]=9,12x10⁻³ M, [NaAlg]=1 g/dL) sabit tutularak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.11 ve 3.12’de verilmiştir. Maksimum aşılama yüzdesi (%69,54) ve aşılama verimine (%14,45) 0,23 M itakonik asit derişiminde ulaşılmıştır. Aşılama yüzdesi ve aşılama verimi monomer derişimi ile önce artmış, bir maksimumdan geçtikten sonra IA derişiminin arttırılmasıyla azalmıştır.

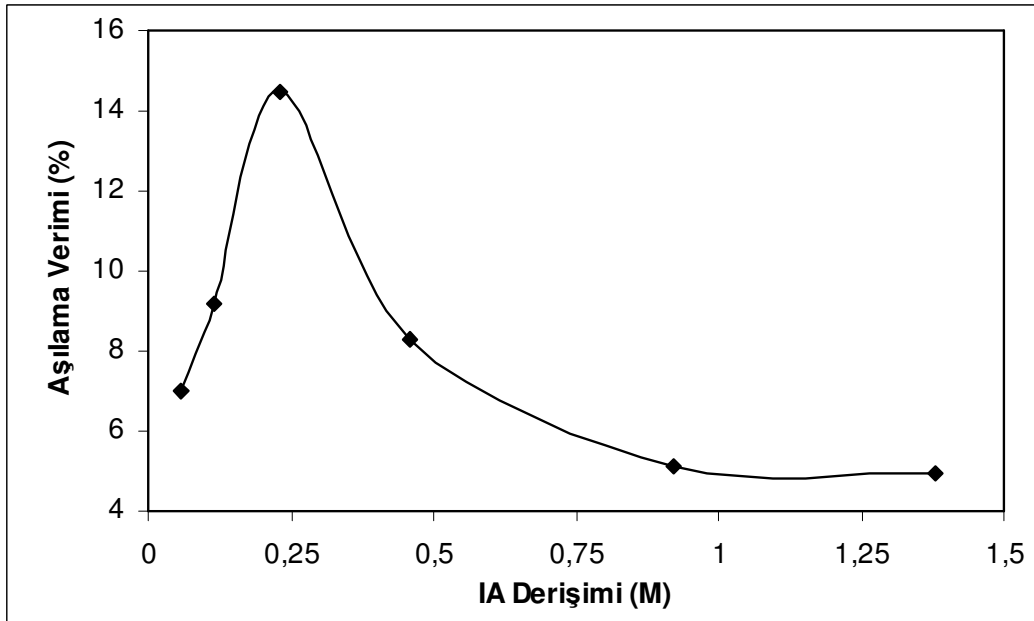
Düşük monomer derişiminde NaAlg içerisine difüzlenen monomer miktarı az olacağından % aşılama yüzdesi ve % aşılama verimi düşük çıkmıştır. 0,23 M IA derişiminden sonra aşılama yüzdesi ve aşılama verimindeki azalma, homopolimerizasyon hızının ortamdaki IA derişimi ile arttırılmasına atfedilebilir. Şekil 3.12’de 0,23 M IA derişiminden sonraki azalma (eşitlik 2.2’ye göre) ortamdaki homopolimer oluşumunun hızlandığını göstermektedir. Yüksek monomer derişiminde PIA makroradikalleri derişimi artacak ve bunların kendi aralarında birleşme hızları NaAlg’a bağlanma hızlarından daha yüksek olacaktır. Bunun sonucu olarak da 0,23 M IA derişimden sonra aşılama yüzdesi azalacaktır. Ayrıca, homopolimer miktarının arttırılması ortam viskozitesini arttıracak ve monomerin NaAlg molekülü üzerine difüzlenmesini düşürerek aşılama yüzdesinin azalmasına neden olacaktır.

Literatürde de benzer sonuçlara rastlanmıştır^(3,8,12,55). Pulat ve arkadaşları⁽⁸⁾ poliüretan membranlar üzerine itakonik asit ve akrilamid aşılama ve 80°C, 1 saat, 4,0x10⁻² M benzoil peroksit optimizasyon koşullarında itakonik asit derişiminin etkisini incelemişlerdir. İtakonik asit derişiminin 1,5 M’a arttırılmasıyla aşılama



Şekil 3.11 Aşılama yüzdesi üzerine itakonik asit derişiminin etkisi

Aşılama koşulları; T=30°C, t=5 saat, [CAN]=9,12x10⁻³ M, [NaAlg]=1 g/dL



Şekil 3.12 Aşılama verimi üzerine itakonik asit derişiminin etkisi

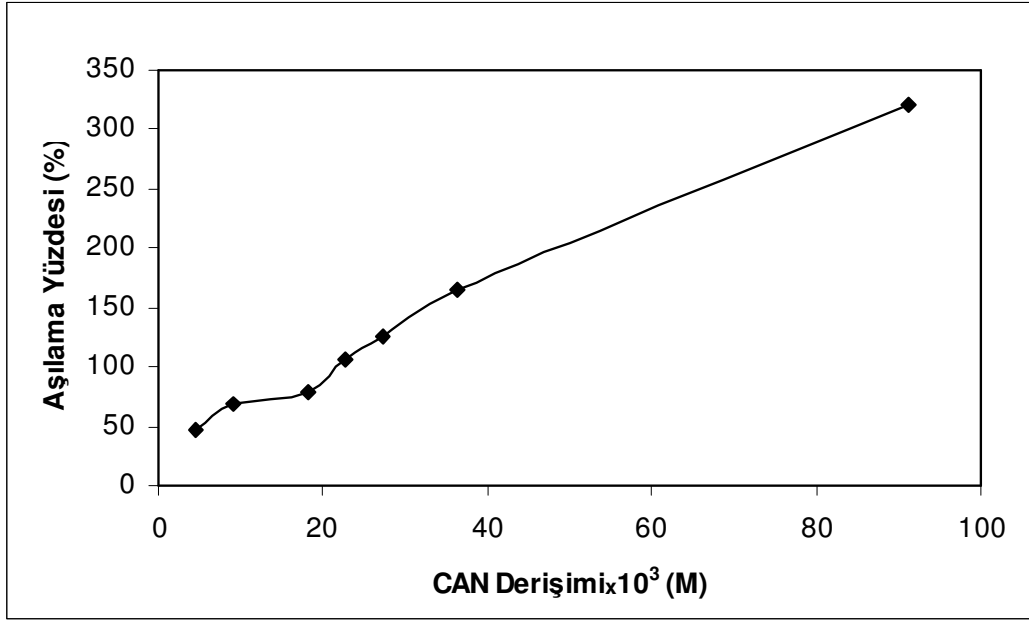
Aşılama koşulları; T=30°C, t=5 saat, [CAN]=9,12x10⁻³ M, [NaAlg]=1 g/dL

yüzdesinin sürekli olarak arttığını (%23 maksimum aşılama yüzdesi ile) ve 1,5 M'dan sonra aşılama yüzdesinin düşüşe geçtiğini gözlemişlerdir. Mostafa ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ kitin üzerine itakonik asit aşılama çalışmasında %137 maksimum verimde, 50°C'de, 2 g kitin, 2×10^{-2} M potasyum persülfat derişiminde itakonik asit derişiminin 0,1 M'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin arttığını ve bu derişimden sonra aşılama yüzdesinin düşüşe geçtiğini bildirmişlerdir.

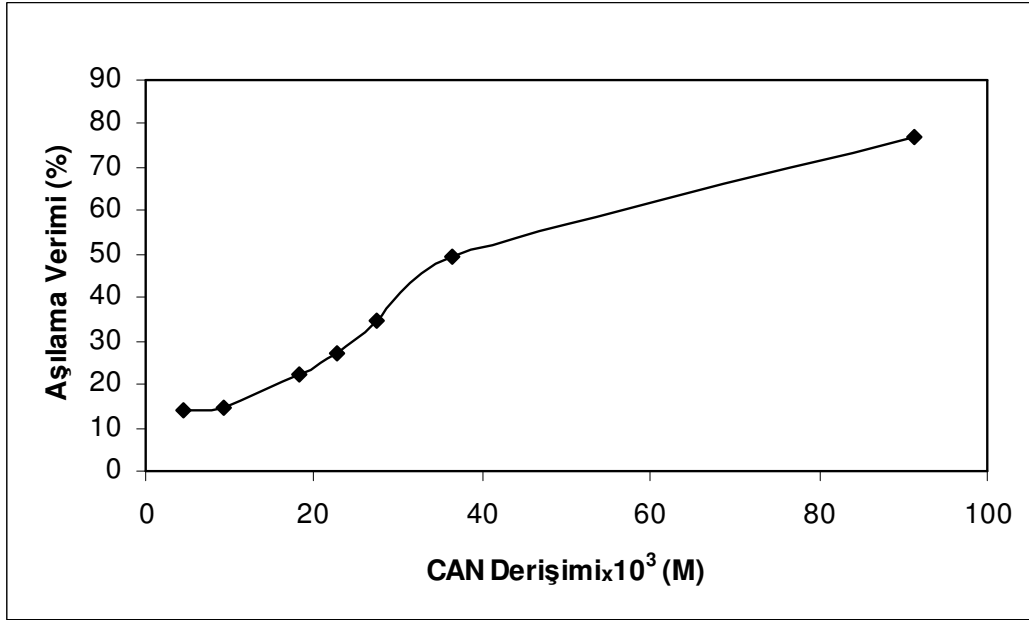
3.4.4. Aşılama Üzerine CAN Derişimi Etkisi

Aşılama üzerine CAN derişiminin etkisi $4,56 \times 10^{-3}$ - $9,12 \times 10^{-2}$ M aralığında diğer parametreler (t=5 saat, T=30°C, [IA]=0,23 M, [NaAlg]=1 g/dL) sabit tutularak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.13 ve 3.14'de verilmiştir. CAN derişiminin $4,56 \times 10^{-3}$ M'dan $9,12 \times 10^{-2}$ M'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesi ve aşılama verimi artmıştır. Maksimum % aşılama yüzdesi ve % aşılama verimi $9,12 \times 10^{-2}$ M seryum amonyum nitrat derişiminde sırasıyla %320,56 ve %77,2 olarak bulunmuştur. Ortamdaki başlatıcı derişiminin arttırılması NaAlg üzerindeki aktif merkez sayısını arttıracığından kopolimerleşmeyi de olumlu yönde etkilemiştir. Tepkime ortamındaki CAN derişimindeki artış ile ortamda daha fazla yükseltgenme indirgenme tepkimesi gerçekleşecektir. Böylelikle NaAlg üzerinde daha fazla aktif merkez oluşacağı ve daha fazla itakonik asit bağlanacağı için aşılama yüzdesinin başlatıcı derişimi ile arttığı düşünülmüştür.

Benzer sonuçlar literatürde de gözlenmiştir^(6,56-60). Maharana ve arkadaşları⁽⁵⁶⁾, gulukoz-seryum-(IV) redoks sistemi kullanarak nişasta üzerine polietilenin aş kopolimerizasyonunda başlatıcı derişiminin 0,025 M'dan 0,05 M'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin %24,42'den %61,50'ye sürekli olarak arttığını bildirmişlerdir. Sangramsingh ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾, gulukoz-seryum-(IV) başlatıcı sistemini kullanarak



Şekil 3.13 Aşılama yüzdesi üzerine seryum amonyum nitrat derişiminin etkisi
Aşılama koşulları; T=30°C, t=5 saat, [IA]=0,23 M, [NaAlg]=1 g/dL



Şekil 3.14 Aşılama verimi üzerine seryum amonyum nitrat derişiminin etkisi
Aşılama koşulları; T=30°C, t=5 saat, [IA]=0,23 M, [NaAlg]=1 g/dL

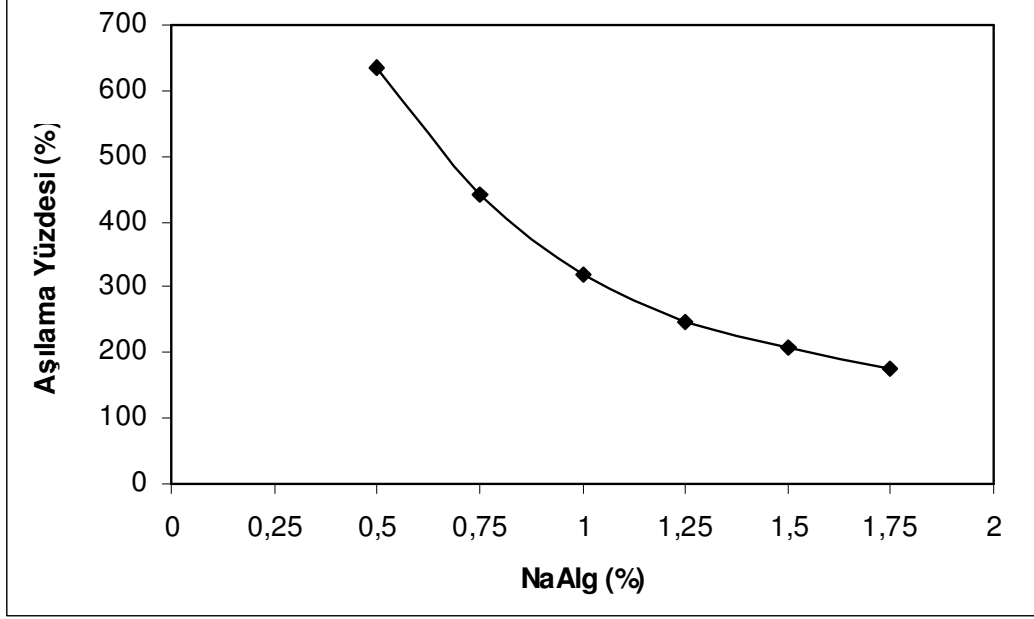
nişasta üzerine metil metakrilatın aşılmasında başlatıcı derişiminin 0,005 M'dan 0,045 M'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin %36,1'den %75,4'e sürekli olarak arttığını gözlemişlerdir. Tripathy ve arkadaşları⁽⁵⁸⁾, seryum başlatıcısı kullanarak poliakrilamid ile sodyum aljinatın aşı kopolimerizasyonunda başlatıcı derişiminin 1,003 M'dan 5,015 M'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin %83,76'dan %92,35'e sürekli olarak arttığını rapor etmişlerdir.

3.3.5. Aşılama Üzerine NaAlg Derişimi Etkisi

Aşılama üzerine NaAlg derişiminin etkisi 0,5-1,75 g/dL aralığında diğer parametreler (T=30°C, t=5 saat, [IA]=0,23 M, [CAN]=9,12x10⁻² M) sabit tutularak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.15 ve 3.16'de verilmiştir. Sodyum aljinat derişiminin 0,5 g/dL'den 1,75 g/dL'e arttırılmasıyla aşılama yüzdesi ve aşılama verimi sürekli olarak azalmıştır. Çalışma aralığında en yüksek % aşılama yüzdesi ve % aşılama verimi sırasıyla %635,28 ve %87,87 olarak bulunmuştur.

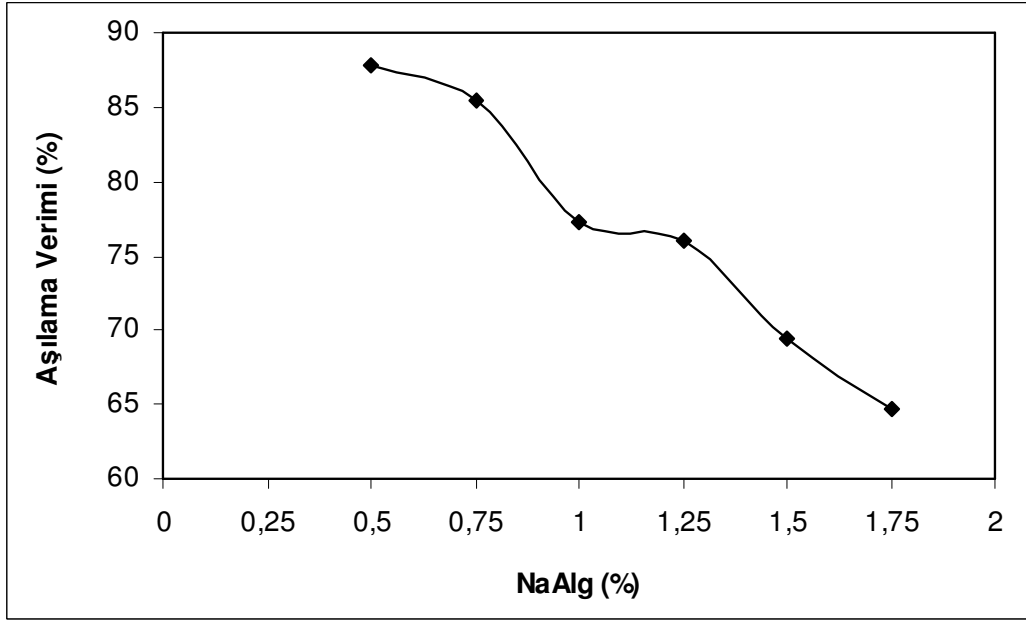
NaAlg derişiminin arttırılmasıyla birlikte ortamdaki IA miktarının sabit olmasından dolayı NaAlg derişimindeki artışla aşılama veriminin azaldığı düşünülmüştür.

Literatürde benzer sonuçlar gözlenmiştir^(3,46,51). Patel ve arkadaşları⁽³⁾, seryum başlatıcısı kullanarak kısmi karboksimetillenmiş sodyum aljinatın sodyum tuzları üzerine metil akrilatın aşı kopolimerizasyonunda Na-PCMSA derişiminin %0,5'den %4'e arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin yaklaşık %180'den %100'e kadar sürekli olarak azaldığını rapor etmişlerdir. Yiğitoğlu ve arkadaşlarının⁽⁴⁶⁾ sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) üzerine N-vinil-2-pirolidon aşılama çalışmasında NaCMC derişiminin 0,5 g/dL'den 1,5 g/dL'ye arttırılması ile aşılama yüzdesinin %376'dan %100'e kadar azaldığını gözlemişlerdir. Shah ve arkadaşları⁽⁵¹⁾, seryum



Şekil 3.15 Aşılama yüzdesi üzerine sodyum aljinat derişiminin etkisi

Aşılama koşulları; T=30°C, t=5 saat, [IA]=0,23 M, [CAN]=9,12x10⁻² M



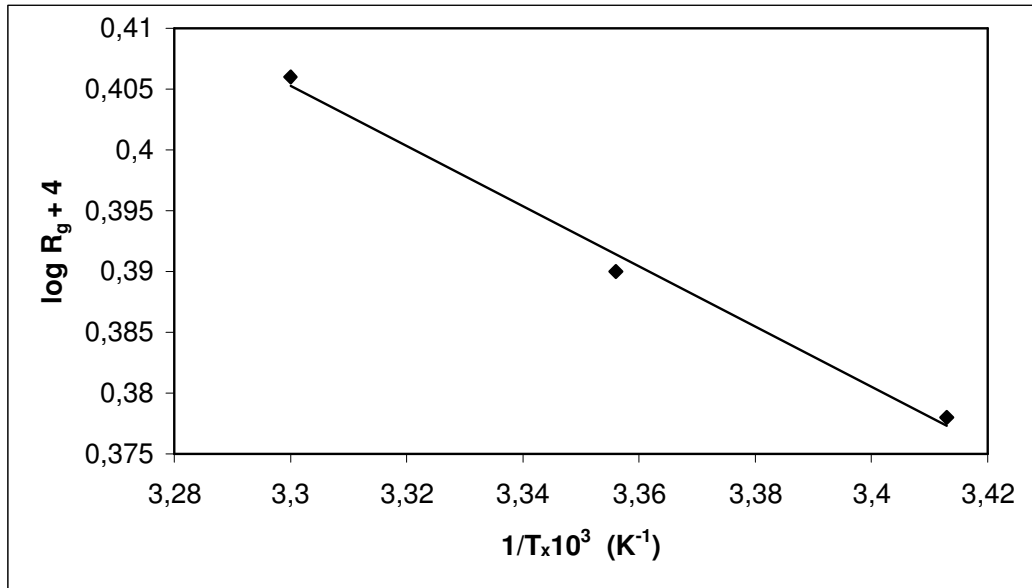
Şekil 3.16 Aşılama verimi üzerine sodyum aljinat derişiminin etkisi

Aşılama koşulları; T=30°C, t=5 saat, [IA]=0,23 M, [CAN]=9,12x10⁻² M

başlatıcısı kullanarak sodyum aljinat üzerine etil-akrilat aşılama sodyum aljinat derişiminin 0,5 g'dan 3 g'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin yaklaşık %350'den %80'e sürekli olarak azaldığını bildirmişlerdir.

3.3.6. Aktivasyon Enerjisinin Hesaplanması

Aşılama çalışmasında sıcaklığın aşılama etkisi incelenerek (Şekil 3.9) sodyum aljinat üzerine itakonik asit aşı kopolimerizasyonunun aktivasyon enerjisi hesaplanmıştır. Bu amaçla eşitlik 2.3 yardımıyla R_g 'ler hesaplanmıştır. Eşitlik 2.4'e göre $\log R_g$ 'ye karşı $1/T$ grafiği çizilmiş ve Şekil 3.17'de sunulmuştur. Eğimden aşı kopolimerizasyonunun aktivasyon enerjisi 2059,2 joule/mol olarak hesaplanmıştır. Benzer hesaplamalar literatürde de yapılmıştır^(4,11,46,51). Yiğitoğlu ve arkadaşları⁽⁴⁶⁾, sodyum karboksimetilselüloz üzerine N-vinil-2-pirolidon aşılama sodyum aljinat üzerine etil-akrilat aşılama sodyum aljinat derişiminin 0,5 g'dan 3 g'a arttırılmasıyla aşılama yüzdesinin yaklaşık %350'den %80'e sürekli olarak azaldığını bildirmişlerdir.



Şekil 3.17 $\log R_g + 4 - 1/T \times 10^3$ değişimi

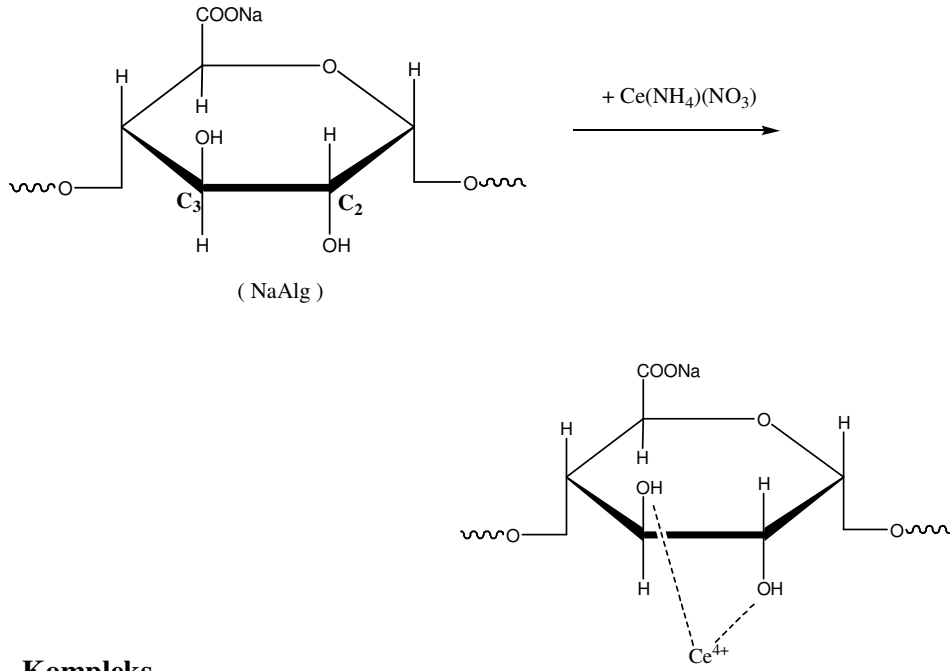
Shah ve arkadaşları⁽⁵¹⁾ sodyum aljinat üzerine seryum amonyum nitrat başlatıcısı kullanarak etil-akrilatın aşılı kopolimerizasyonunda aktivasyon enerjisini 14,36 kJ/mol olarak rapor etmişlerdir. Buradan monomer olarak itakonik asit yerine N-vinil-2-pirolidon kullanıldığında aşılama için daha yüksek enerjiye ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Sabaa ve arkadaşları⁽¹¹⁾ selüloz lifler üzerine itakonik asit aşılı kopolimerizasyonun aktivasyon enerjisini 32,25 kJ/mol olarak bildirmişlerdir. İtakonik asitin kopolimerizasyonunda sodyum aljinat yerine selüloz lifler kullanıldığında daha yüksek aktivasyon enerjisine ihtiyaç olduğu söylenebilir.

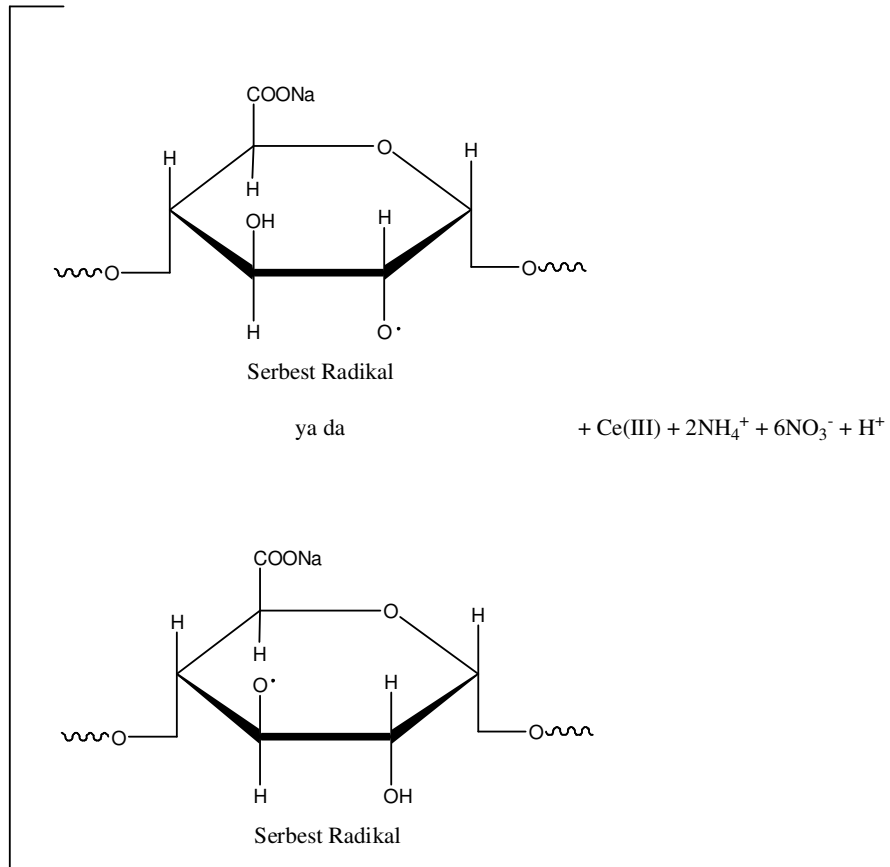
3.3.7. Kopolimerizasyon Mekanizması

Aşılama mekanizması tam olarak bilinmemesiyle birlikte Şekil 3.18'deki gibi önerilebilir. Seryum amonyum nitratın yükseltgeyici NaAlg'ın indirgeyici olduğu bir redoks sistemi düşünülebilir. Ce (IV) iyonları NaAlg'ın mannuronik ya da gulunorik asit birimlerinin 2 ve 3 numaralı karbonlarındaki -OH grupları ile şelat yapısı oluşturabilir. NaAlg yapısından Ce (IV) iyonuna bir elektron transferi ile Ce (III) oluşur ve şelat yapısından ayrılır. Bu arada C-2 ya da C-3 karbonları üzerindeki -OH grubunun birinden H ayrılması olur ve bir radikal oluşur. IA'in π elektronları ile bu radikalın etkileşmesiyle de ilk monomerin aşılması başlamış olur⁽⁶⁸⁾.

Başlama



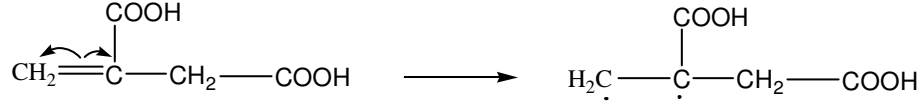
Kompleks



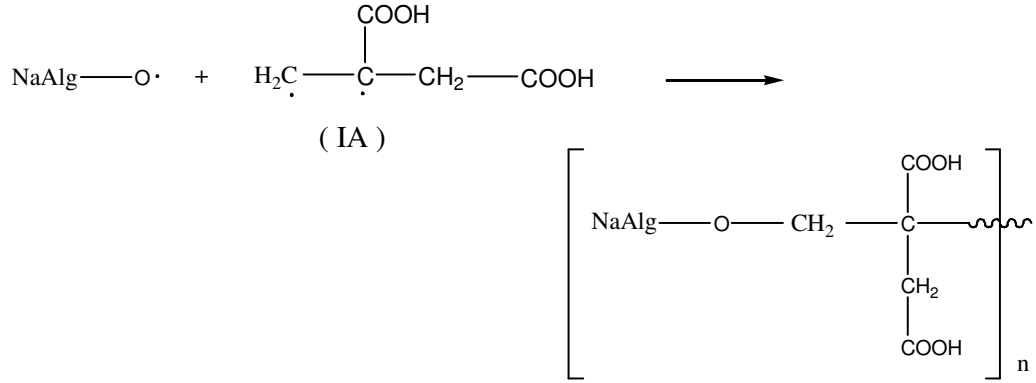
Şekil 3.18 Önerilen aşılama mekanizması
(NaAlg'ın guluronik asit birimleri temel alınmıştır)

Büyüme

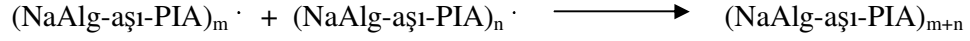
(a)



(b)



Sonlanma



Şekil 3.18 (Devam) Önerilen aşılama mekanizması
(NaAlg'ın guluronik asit birimleri temel alınmıştır)

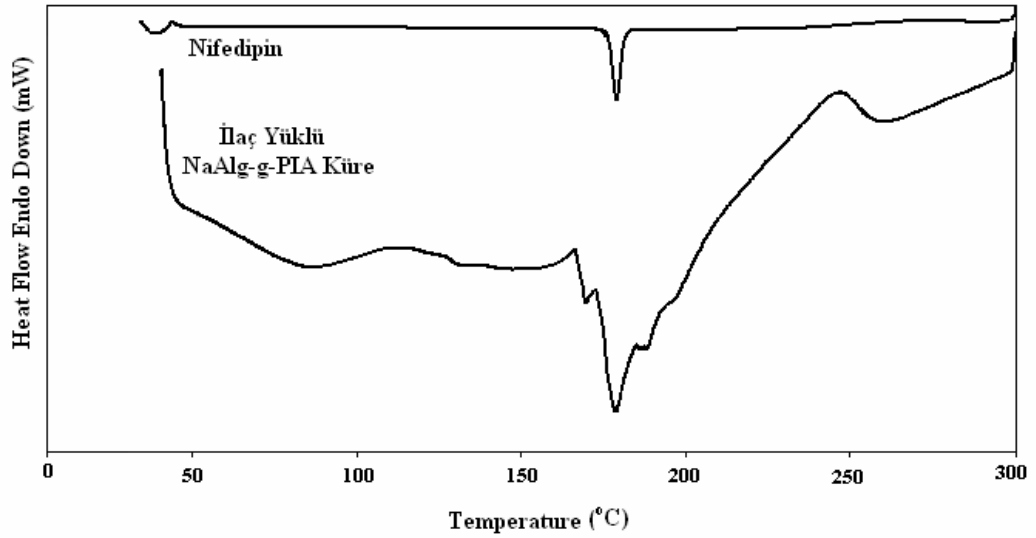
3.4. Aşı Kopolimerlerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması

3.4.1. Polimerik Mikrokürelerin Karakterizasyonu

Sentezlenen aşı kopolimerlerinden nifedipin yüklü mikroküreler oluşturularak yapıları DSC ve SEM ile karakterize edilmiştir. Şekil 3.19'da nifedipin ve nifedipin yüklü mikrokürenin DSC termogramı sunulmuştur. Nifedipinin DSC termogramından erime noktası literatürle uyumlu olarak⁽⁶¹⁾ 175°C olarak

bulunmuştur. İlaç yüklü mikrokürelerde de aynı sıcaklıkta erime pikinin gözlenmesi mikroküre yapısında nifedipinin kristal yapısını koruduğunu göstermiştir. Mikrokürenin DSC termogramı kopolimerinkine benzemektedir. 30-100°C aralığında endoterm pik ve 245°C de polimerin kısmen bozunduğunu gösteren ekzoterm bir pik bulunmaktadır.

DSC sonuçları literatürle uyumludur^(61,62,63). Babu ve arkadaşları⁽⁶¹⁾, sodyum aljinat-metil selüloz mikrokürelerinden nifedipinin kontrollü salımını çalışmışlar ve nifedipinin termogramındaki 177°C'deki erime noktasının, nifedipin yüklü mikrokürelerin termogramında nifedipinin mikroküre içinde tamamen dağıldığı için keskin pik olarak görülmediğini rapor etmişlerdir.

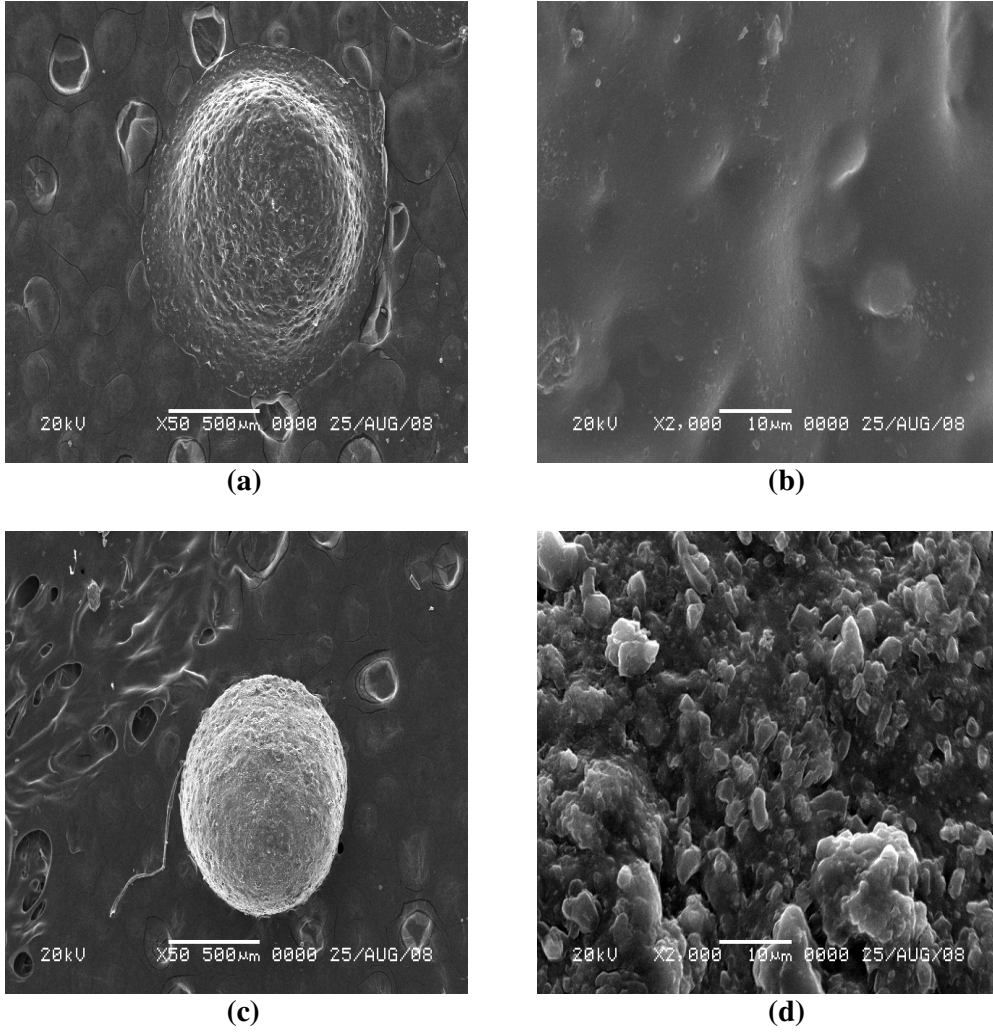


Şekil 3.19 Nifedipinin ve Nifedipin yüklü mikrokürenin DSC termogramı

3.4.2. Nifedipin Yüklü NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerinin SEM

Analizleri

Şekil 3.20 (a) ve (b)'de İlaç yüklü NaAlg'ın, Şekil 3.20 (c) ve (d)'de %106,51 aşılama yüzdesindeki nifedipin yüklü NaAlg-aşı-PIA'in sırasıyla 50 ve 2000 büyütme SEM fotoğrafları sunulmuştur. Nifedipin yüklü NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA'in SEM fotoğrafları karşılaştırıldığında nifedipinin aşı kopolimerlere hapsedilmesiyle yüzeyin daha pürüzlü hale geldiği ve mikrokürelerin daha da küreselleştikleri gözlenmiştir.



Şekil 3.20 Nifedipin yüklü NaAlg'ın (a)50 (b)2000 büyütme Nifedipin yüklü NaAlg-aşı-PIA'ın (c)50 (d)2000 büyütme SEM fotoğrafı

3.4.3. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerinin % Tutuklama Verimleri ve

Çaplarının Değişimi

Farklı bileşimlerde hazırlanan NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA mikrokürelerinin % mikroküre verimi, % tutuklama verimi ve çapları Çizelge 3.3'de verilmiştir. Çizelgeden aşılama yüzdesi arttıkça mikroküre verimi sabitlenirken, tutuklama veriminde ise artma gözlenmiştir. Kopolimer çözeltilerinin viskozitelerinin azalmasından dolayı mikroküre çapında artma gözlenmiştir. NaAlg mikrokürelere göre aşılı kopolimerlerin tutuklama veriminin genelde artırılması etkin maddenin verimli kullanımı açısından aşılama ile geliştirilen bir özelliktir. Soppirath ve arkadaşları⁽⁶⁴⁾ çapraz bağlı poli(akrilamid) guar gum hidrojel mikrokürelerinde nifedipin salımını incelemişler, mikrokürelere nifedipin yüklenmesiyle mikroküre çaplarının ve tutuklama verimlerinin arttığını rapor etmişlerdir.

Çizelge 3.3 Farklı bileşimlerde hazırlanmış NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA mikrokürelerinin % mikroküre verimi, % tutuklama verimi ve çapları

Polimer	Aşılama Yüzdesi (%)	% Mikroküre Verimi	% Tutuklama Verimi	Mikroküre Çapları (mm)
NaAlg	-	81,05	70,10±6,98	1,68±0,07
NaAlg-aşı-PIA	47,07	69,95	68,10±3,19	0,77±0,03
NaAlg-aşı-PIA	52,60	73,35	81,37±4,46	0,82±0,02
NaAlg-aşı-PIA	59,73	70,50	72,85±6,39	0,84±0,02
NaAlg-aşı-PIA	106,51	73,50	87,59±4,77	1,27±0,04

T=28°C, [NaAlg]=2 g/dL, [NaAlg-aşı-PIA]=2,5 g/dL

3.4.4. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerin Denge Şişme Dereceleri

Çizelge 3.4'de hazırlanan boş mikrokürelerin denge şişme dereceleri iki ortam için sunulmuştur. Çizelgeden yapıya itakonik asit girmesi ile beklenildiği üzere hidrofilik karakterin arttığı ve buna bağlı olarak aşılama yüzdesinin arttırılması ile denge şişme derecelerinin arttığı tespit edilmiştir. Çizelgeden ayrıca asit ortamında mikrokürelerin pH=7,4 ortamına göre daha az şişme derecesine sahip olduğu görülmüştür. Bu da sodyum aljinat bazlı destek materyalinin asidik ortamda aljinik asit formuna dönüşmesinden kaynaklanmıştır. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır^(39,64,65). Soppirnath ve arkadaşları⁽⁶⁴⁾ poliakrilamid-guar gum çapraz bağlı hidrojellerini hazırlamışlar ve hidrojellerin denge şişme derecelerini incelemişlerdir. Çalışmada aşılama ile şişme derecesinin azaldığını ve pH=7,4 fosfat tamponundaki şişmenin 0,1 M HCl'deki şişmesinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Şen ve arkadaşı⁽³⁹⁾ poli(N-vinil 2-pirolidon/itakonik asit) hidrojellerinin denge şişme derecelerini çalışmış ve yaptığımız çalışmaya uyumlu olarak itakonik asit yüzdesinin arttırılmasıyla şişme derecesinin arttığını rapor etmişlerdir.

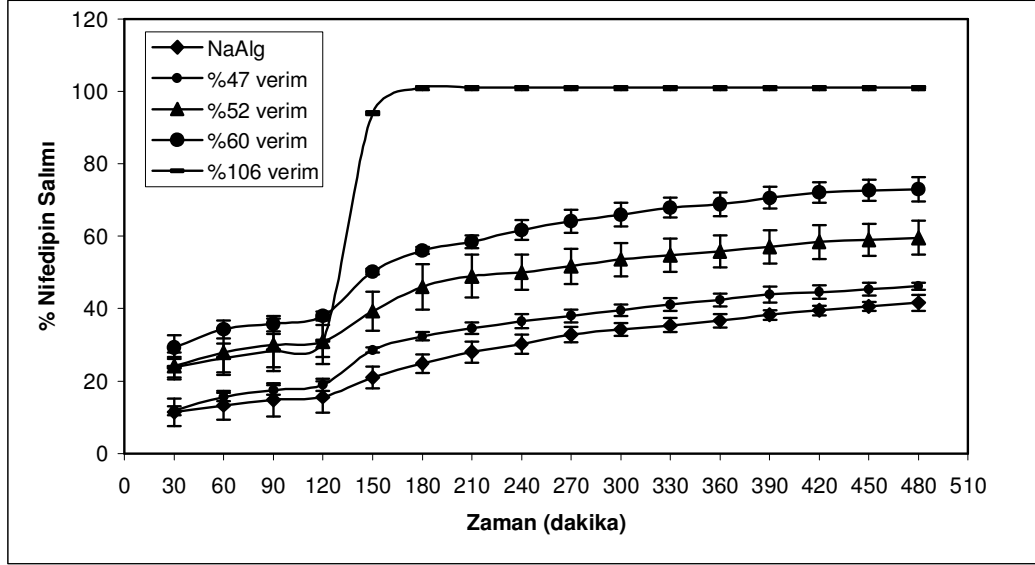
Çizelge 3.4 Farklı bileşimlerde hazırlanmış NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA mikrokürelerin denge şişme dereceleri

Aşılama Yüzdesi	T (°C)	Denge şişme derecesi (%)	
		pH 1,2 HCl çözeltisi	pH 7,4 fosfat tamponu
0	37	144,22	952,76
47,07		154,03	1011,44
52,60		163,00	1320,09
59,73		211,11	1738,65
106,51		249,12	3083,04 kısmen parçalandı

T=28°C, [NaAlg]=2 g/dL, [NaAlg-aşı-PIA]=2,5 g/dL

3.4.5. NaAlg ve NaAlg-aşı-PIA Mikrokürelerinden Nifedipinin Kontrollü Salımı

Hazırlanan farklı aşırı verimli mikrokürelerden nifedipin salımı Şekil 3.21’de sunulmuştur. Şekilden nifedipin salımının aşılama yüzdesinin ile arttığı görülmektedir. 8 saat sonunda NaAlg’dan %41,57, A₁’den %46,22, A₂’den %59,61, A₃’den %73,03, ve A₄’den %100 nifedipin salınmıştır. Yüksek aşılama yüzdeli A₄ bileşimi 3. saatte %100 salıma ulaşmıştır. NaAlg yapısına sodyum tuzu şekline PIA birimlerinin girmesi ve yüzdesinin artırılması ile polimerin hidrofilik karakterinin arttığı ve böylelikle nifedipin salımının arttığı düşünülmüştür. Büyük molekül yapısına sahip nifedipinin NaAlg mikrokürelerden difüzyonunun IA aşılması ile arttığı deney sonuçlarından gözlenmiştir. Çalışmada yüksek aşılama yüzdeli kopolimerlerin kontrollü salım sistemleri için hızlı salım profili nedeni ile uygun olmadığı görüşüne varılmıştır. Ayrıca nifedipin salımı pH=1,2’de yavaşken pH=7,4’de daha hızlı olduğu görülmektedir. Bundan dolayı özellikle bağırsakta salım yapması istenen mideye yan etkisi olan ilaçların etkin şekilde kullanımı için sentezlenen aşırı kopolimerlerin uygun olacağı düşünülmüştür. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır^(38,40,64,67). Işıklan ve arkadaşları⁽⁶⁷⁾ poli(N-vinil-2-pirolidon) aşılansız sodyum aljinat hidrojel kürelerinden indometesinin kontrollü salımının sentez ve karakterizasyonunu çalışmışlardır. NaAlg üzerine N-vinilpirolidon aşılansız salımının kontrollü salım üzerine etkisini incelemişlerdir. 5 dk çapraz bağlanma süresinde, %2 HCl derişiminde, %0,5 gluteraldehit derişiminde 6 saat sonunda NaAlg küresinden indometasin salımını %43, NaAlg-aşı-PVP küresinden indometasin salımını %57 olarak gözlemişlerdir.



Şekil 3.21 Nifedipin salımına aşı veriminin etkisi

Taşdelen ve arkadaşları⁽⁴⁰⁾ poli(N-izopropilakrilamid/itakonik asit) kopolimerik hidrojellerinden anti kanser ilaçlarının salımını çalışmışlar ve aşılama yüzdesinin artırılmasıyla ilacın salımının arttığını, 4 saatte maksimum %11 salıma ulaştığını gözlemişlerdir. Soppirath ve arkadaşları⁽⁶⁴⁾ poliakrilamid-guar gum çapraz bağlı hidrojellerini hazırlamışlar nifedipinin pH=1,2'de, pH=7,4'den daha yavaş salındığını rapor etmişlerdir.

4. SONUÇ

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Aşılama yüzdesi ve aşılama verimi üzerine sürenin, sıcaklığın, monomer, başlatıcı ve NaAlg derişimlerinin etkileri incelenmiş ve optimum aşılama koşulları $t=5$ saat, $T=30^{\circ}\text{C}$, $[\text{IA}]=0,23$ M, $[\text{CAN}]=9,12 \times 10^{-2}$ M, $[\text{NaAlg}]=\%0,5$ (w/w) olarak belirlenmiştir.
2. Optimum koşullardaki aşı verimi $\%635,28$, aşılama verimliliği $\%87,87$ olarak bulunmuştur.
3. Sıcaklığın ve monomer derişiminin aşılama yüzdesi ve aşılama verimi üzerine etkisinde, önce artma sonra azalma gözlenmiştir.
4. Başlatıcı derişimi ile aşılama yüzdesi ve aşılama verimi sürekli artarken, NaAlg derişimi ile sürekli azalma eğilimi göstermiştir.
5. TGA/DTA analizleri sonucu IA aşılama ile NaAlg'ın termal kararlılığının arttığı belirlenmiştir.
6. Hazırlanan mikrokürelerin küresellikleri SEM ile doğrulanmıştır.
7. IA aşılama ile NaAlg'ın hidrofilik karakterinin arttığı ve bundan dolayı nifedipinin mikrokürelere salımının arttığı belirlenmiştir.
8. Özellikle düşük aşı verimli mikrokürelerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde daha etkin şekilde kullanılabilmesi belirlenmiştir.
9. Ayrıca çalışmada sentezlenen kopolimerik mikrokürelerin mideye yan etkisi olan ve kısa yarılanma ömürlü ilaçların kontrollü salım çalışmalarında kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. M. Saçak, Polimer Kimyası, Gazi Kitapevi, Ankara, 2004.
2. L. Chen, Z. Xie, X. Zhuang, X. Chen, X. Jing, Carbohydrate polym., **72**, 342(2008).
3. G. M. Patel, C. P. Patel, H. C. Trivedi, Eur. Polym. J., **35**, 201(1999).
4. A. L. Ching, C. V. Liew, P. W. S. Heng, L. W. Chan, Intern. J. Pharm., **335**, 259(2008).
5. Y. Liu, L. Yang, J. Li, J. Appl. Polym. Sci., **97**, 1688(2005).
6. T. Tripathy, S. R. Pandey, N. C. Karmakar, R. P. Bhagat, R. P. Singh, European Polym. J., **35**, 2057(1999).
7. Y. C. Nho, J. Chen, J. H. Jin, Radiation Physics and Chem., **54**, 317(1999).
8. M. Pulat, D. Babayiğit, Polym. Testing, **20**, 209(2001).
9. H. F. Naguib, J. Polym. Research, **9**, 207(2002).
10. Z. Mao, C. Q. Yang, J. Appl. Polym. Sci., **79**, 319(2001).
11. M. W. Sabaa, S. M. Mokhtar, Polym. Testing, **21**, 337(2002).
12. T. B. Mostafa, H. F. Nuguib, M. W. Sabaa, S. M. Mokhtar, Polym. Int., **54**, 221(2005).
13. C. C. Kao, S. C. Chen, S. T. Sheu, J. of Controlled Release, **44**, 263(1997).
14. K. Tateshita, S. Sugawara, T. İmai, M. Otagiri, Biological&Pharm. Bulletin, **16**, 420(1993).

15. A. Z. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri, İstanbul, 2002.
16. J. Varshosaz, Z. Dehghan, Europ. J. Pharm. Biopharm., **54**, 135(2002).
17. S. L. Ali, Analitical Profiles Of drug Substances, Volume 18, Academic Press, 1989.
18. O. S. Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, I. Cilt, Konu:38, Ankara, 2000.
19. C. Şafak, Antianginal İlaçlar, Bölüm 37, Farmasötik Kimya Cilt 2, 804(2000).
20. J. R. Fried, Prentice Hall Professional Technical Reference, Upper Saddle River, 2003.
21. Prof. Dr. G. Gökovalı, Temel ve Uygulamalı Polimer, Ankara, 1984.
22. Doç. Dr. E. Pişkin, Polimer Teknolojisine Giriş, İstanbul, 1987.
23. A. Robinson, Proton alginates, Technical Information Alginate, Proton Biopolymers, Norway, 1998.
24. I. Rousseau, D. Le Cerf, L. Picton, Europ. Polym. J., **40**, 2709(2004).
25. B. Beşergil, Polimer Kimyası, Gazi Kitapevi, Ocak, 2003.
26. W. A. Rıstchel, Drug. Dev. Ind. Pharm., **15**, 1073(1989).
27. N. V. Read, K. Sugden, Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Systems., **4**, 221(1987).
28. H. Ertesvag, S. Valla, Polymer Degredation and Stability, **59**, 85(1998).
29. E. Fragonas, M. Valente, M. P.-Mucelli, R. Toffanin, R. Rizzo, F. Silvestri, F. Vitur, Biomaterials, **21**, 795(2000).

30. D. R. Biswal, R. P. Singh, *J. Appl. Polym. Sci.*, **94**, 1480(2004).
31. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, *Pharm. Acta Helvetiae*, **74**, 29(1999).
32. A. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, *J. of Cont. Rel.*, **63**, 97(2000).
33. A. R. Mahdavian, M. Abdollahi, L. Mokhtabad, H. R. Bijanzadeh, F. Ziaee, *J. Appl. Polym. Sci.*, **101**, 2062(2006).
34. E. Karadağ, D. Saraydın, O. Güven, *J. Appl. Polym. Sci.*, **66**, 733(1997).
35. M. D. Blanco, O. Garcia, R. M. Trigo, R. M. Teijon, I. Katime, *Biomaterials*, **17**, 683(1996).
36. Y. M. Krivoguz, S. S. Petseskii, B. Jurkowski, *J. Appl. Polym. Sci.*, **89**, 828(2003).
37. K. S. Soppimath, A. R. Kulkarni, T. M. Aminabhavi, *J. Controlled Release*, **75**, 331(2001).
38. S. L. Tomić, M. M. Mičić, J. M. Filipović, E. H. Suljovrujić, *Radiation Physics and Chem.*, **76**, 801(2007)
39. M. Şen, O. Güven, *Radition Physics and Chem.*, **55**, 113(1999).
40. B. Taşdelen, N. K.-Apohan, O. Güven, B. M. Baysal, *Radition Physics and Chem.*, **73**, 340(2005).
41. J. Brandrup, E. H. Immergut, E. A. Grulke, *Polymer Handbook*, Volume 2.
42. M. K. Krušić, E. Džunuzović, S. Trifunović, J. Filipović, *Europ. Polym. J.*, **40**, 793(2004).

43. D. Leal, B. Matsuhira, M. Rossi, F. Caruso, *Carbohydrate Research*, **343**, 308(2008).
44. J. Bruna, M. Y.-Pedram, R. Quijada, J. L. Valenín, M. A. L.-Manchado, *Reac.&Function. Polym.*, **64**, 169(2005).
45. G. C. Pizzaro, O. G. Marambio, M. Jeria-Orell, M. R. Huerta, B. L. Rivas, Wolf D. Habicher, *J. Appl. Polym. Sci.*, **108**, 3982(2008).
46. M. Yiğitoğlu, N. Işıklan, R. Özmen, *J. Appl. Polym. Sci.*, **104**, 936(2007).
47. R. Coşkun, M. Saçak, M. Karakışla, *J. Appl. Polym. Sci.*, **97**, 1795(2005).
48. J. M. Joshi, V. K. Sinha, *Polym.*, **47**, 2198(2006).
49. R. Devasia, C. P. R. Nair, P. Sivasadan, K. N. Ninan, *Polym. Int.*, **54**, 1110(2005).
50. S. G. Kumbar, A. M. Dave, T. M. Aminabhavi, *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 451 (2003).
51. S. B. Shah, C. P. Patel, H. C. Trivedi, *Die Angewandte Makrom. Chemie*, **214**, 75(1994).
52. C. Erbil, N. Uyanık, *Polym. Int.*, **50**, 792(2001).
53. F. E. Okieimen, *J. Appl. Polym. Sci.*, **89**, 913(2003).
54. S.-Y. Zheng, Z.-C. Chen, D.-S. Lu, Q. Wu, X.-F. Lin, *J. Appl. Polym. Sci.*, **97**, 2186(2005).
55. K. Behari, P. K. Pandey, R. Kumar, K. Taunk, *Carbohydrate Polym.*, **46**, 185(2001).

56. T. Maharana, B. C. Singh, *J. Appl. Polym. Sci.*, **100**, 3229(2006).
57. N. M. Sangramsingh, B. N. Patra, B. C. Singh, C. M. Patra, *J. Appl. Polym. Sci.*, **91**, 981(2004).
58. T. Tripathy, N. C. Karmakar, R. P. Singh, *J. Appl. Polym. Sci.*, **82**, 375(2001).
59. S. S. Pesetskii, B. Jurkowski, Y. M. Krivoguz, R. Urbanowicz, *J. Appl. Polym. Sci.*, **65**,1493(1997).
60. S. S. Pesetskii, B. Jurkowski, Y. M. Krivoguz, K. Kelar, *Polym.*, **42**, 469(2001).
61. V. R. Babu, M. Sairam, K. M. Hosamani, T. M. Aminabhavi, *Carbohydrate Polym.*, **69**, 241(2007).
62. J. Huang, R. J. Wigent, K. B. Schwartz, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 251(2008).
63. A. R. Kulkarni, K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, W. E. Rudzinski, *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, **51**, 127(2001).
64. K. S. Soppirnath, T. M. Aminabhavi, *Europ. J. Pharma. Biopharm.*, **53**, 87(2002).
65. K. Zhao, G. Cheng, J. Huang, X. Ying, *Reactive&Functional Polym.*, **68**, 732(2008).
66. M. H. Kim, J.-C. Kim, H. Y. Lee, J. D. Kim, J. H. Yang, *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, **46**, 57(2005).
67. N. Işıklan, M. İnal, M. Yiğitoğlu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **110**, 481(2008).
68. O. H. Lin, R. N. Kumar, H. D. Rozman, M. A. M. Noor, *Carbohydrate Polym.*, **59**, 57(2005).