



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOBOZUNUR POLİMER/POLİSAKKARİT KOMPOZİTLERİ İLE
SEFAKLOR SALIMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Buse SEMERCİ
(20169245003)

Biyokimya Ana Bilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Demet BAYBAŞ

SİVAS
TEMMUZ 2019

Buse SEMERCİ'in hazırladığı ve “**BİYOBOZUNUR POLİMER / POLİSAKKARİT KOMPOZİTLERİ İLE SEFAKLOR SALIMI**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı Doç. Dr. Demet BAYBAŞ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyesi Prof. Dr. H. Nursevin ÖZTOP

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Fatma GEDİKLİ

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. İsmail ÇELİK

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 19.12.2017 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu tarafından F-556 Nolu proje kapsamında desteklenmiştir.



Bütün hakları saklıdır. Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Buse SEMERCİ, 2019

ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- √ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- √ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- √ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- √ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- √ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

22.05.2019

Buse SEMERCİ

KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR

Yaptığım bu yüksek lisans tez çalışması sırasında, ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, araştırmalarımın her aşamasında beni çok kıymetli bilgi, fikirleri ve yapıcı eleştirileri ile yön verip motive eden tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Demet BAYBAŞ' a teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. H. Nursevin ÖZTOP ve Prof. Dr. Şenay ÇETİNUS başta olmak üzere tüm Biyokimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Güleryüzü ve yaşama sevinciyle her zaman desteğini hissettiğim ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Yasemin IŞIKVER'e teşekkür ederim.

Tez çalışması kapsamında kullandığım etken maddeyi temin etmemi sağlayan Centrient Pharmaceuticals (DSM Sinochem Pharmaceuticals, Rotherdam (Hollanda)) firmasına teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini hissettiğim, her koşulda bana sonsuz güvenerek yardımlarını esirgemeyen başta kıymetli ailem olmak üzere tüm dostlarıma ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

BİYOBOZUNUR POLİMER/POLİSAKKARİT KOMPOZİTLERİ İLE SEFAKLOR SALIMI

Buse SEMERCİ

Yüksek Lisans Tezi

Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Demet BAYBAŞ

2019, 127+xxi sayfa

Bu çalışmanın amacı; biyobozunur bir polimer olan poli(laktik-ko-glikolik asit) (P), yüksek mol kütleli polisakkaritlerden olan aljinat (A), karragenan (C) ve/veya jelatin (G) proteini ile oluşturulan ikili (A-C, A-G), üçlü (A-C-G, A-C-P, A-G-P) ve dörtlü (A-C-G-P) kompozit boncukların sentezlenmesi, bu kompozit boncukların yapısal karakterizasyonu ve bir antibiyotik etken maddesi olan Sefaklor'un salımında kullanılmasıdır.

Çalışma kapsamında yukarıda belirtilen kompozit mikroküreler, iyonik jelyasyon veya diğer bir ifadeyle süspansiyon çapraz bağlama yöntemi ile hazırlanmıştır. Yöntemde, PLGA'sız boncuklar, A, C, G bileşenlerinin suda çözünmesiyle oluşan jellerin, CaCl₂ ve KCl içeren çöktürücü çözeltiye, şırınga yardımıyla damlatılmasıyla elde edilmiştir. PLGA'lı jellerin sentezinde ise, A, C, G içeren jellere, PLGA'nın asetondaki çözeltisi eklenmiştir. Homojen hale gelene kadar karıştırılan ve asetonu buharlaştırılan jel yapılar, CaCl₂, KCl tuzları ve polivinil alkol (PVA) içeren çözeltiye şırınga ile damlatılmış ve küresel yapılar elde edilmiştir.

PLGA'sız (A-C, A-G ve A-C-G) ve PLGA'lı (A-C-P, A-G-P ve A-C-G-P) boncukların karakterizasyonu; FTIR ve ısıl analizlerle (TGA ve DTA), SEM fotoğraflarıyla, sıfır yük noktası (SYN), şişme ve kararlılık deneyleriyle yapılmıştır. FTIR, ısıl analizler ve SEM fotoğrafları, boncukların kompozit yapılar olduğunu göstermiştir. SYN analizlerinden, kompozitlerin yüzey yüklerinin sıfır olduğu pH değerlerinin 6.3-7.0 aralığında olduğu belirlenmiştir. Kompozit boncukların sudaki en yüksek şişme değerleri %157-641 aralığında değişmektedir. Bu yüksek şişme miktarına sahip kompozit boncuklar hidrojel olarak adlandırılabilir. Kompozitlerin mide (pH=1.2, HCl) ve bağırsak (pH=7.4, fosfat tamponu) pH'sındaki kararlılıkları incelenmiş, asidik pH'da 14. gün sonunda kütle kayıplarının % 9-76 aralığında

değiştii, tampon ortamında ise 3. günün sonunda yapıların tümüyle dağıldığı belirlenmiştir.

Salım çalışmaları için beta laktam antibakteriyeller sınıfına dahil, ikinci kuşak bir sefalosporin antibiyotik olan sefaklor tercih edilmiştir. Salım çalışmalarından önce etkenle ilgili kararlılık testleri yapılmıştır. Etkenin asitte kararlı, bağırsak pH'sında kararsız olduğu, saklama koşulları için en uygun sıcaklığın +4 °C olduğu bilgisi teyit edilmiştir. Sefaklorun UV bölgedeki (264 nm) belirgin, kararlı ve kompozit bileşenleri ile örtüşmeyen piki, UV-Vis spektrofotometrik derişim tayinlerinde kolaylık sağlamıştır.

Sefaklor içeren kompozitler, birlikte sentez veya doğrudan ilaç yükleme yöntemi ile sentezlenmiştir. Boncuklarda etkenin tutuklanma verimi %93'lere kadar ulaşmıştır. Tutunma yüzdesi bilinen kompozitler için farklı pH aralıklarına sahip çözeltilerde salım kinetiği çalışmaları uygulanmıştır. Etken maddenin asidik ortamda kararlı olması, düşük pH değerinin (mide pH'sı) uzun süreli salım için uygun olmasına neden olmuştur. Salım deneylerinde kompozitlerden etken maddenin salımı kompozit içeriğine göre farklılık göstermekle birlikte maksimum salım süresinin 4 saate kadar ulaştığı ve salım yüzdesinin %90'a ulaştığı belirlenmiştir. Salım kinetiği verilerinin, Birinci dereceden salım kinetiği, Korsmeyer Peppas ve Higuchi salım kinetiği modellerine uyduğu belirlenmiş ve bu modellere ait sabitler türetilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İlaç salımı, sefaklor, aljinat, karragenan, jelatin, PLGA, kompozit

ABSTRACT

CEFACLOR RELEASE of The BIODEGRADABLE POLYMER/POLYSACCHARIDES COMPOSITES

Buse SEMERCI

MSc Thesis

Cumhuriyet University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biochemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Demet BAYBAŞ

2019, 127+xxi pages

The objective of this study that to synthesize bio-degradable composite beads composing of a polymer ‘poly(lactic-co-glycolic) acid’ (PLGA), a polysaccharide with high molecular weight ‘alginate’ (A), ‘carregeenan’ (C) and/or ‘gelatin’ (G) in combinations of binary (A-C, A-G), triple (A-C-G, A-C-P and A-G-P) and quadruple (A-C-G-P) forms and its use in the release of cefaclor as an antibiotic co-factor.

Within the study context, above mentioned microsphere composites were prepared via ionic gelation, i.e., cross linking in suspension techniques. The beads not containing PLGA were prepared by dropwise addition of the gels formed in the dissolution of A, C and G in water in a syringe to the precipitant solution containing CaCl_2 and KCl. The gels with PLGA were synthesized by addition of PLGA in acetone over the formed gels in water. The gels obtained by stirring for homogeneity and evaporation off its acetone content were dropped with a syringe in a solution of CaCl_2 , KCl and polyvinyl alcohol (PVA) and the spherical formations were obtained.

The obtained beads with PLGA (A-C-P, A-G-P and A-C-G-P) and without PLGA (A-C, A-G and A-C-G) were characterized by FT-IR for chemical compositions, TGA and DTA for thermal features, SEM for the morphology, by determination of point of zero charge (PZC) for surface charge, and by swelling and stability tests. FTIR, thermal tests and SEM views proved the formation of composites. PZC values were in between 6.3-7.0. The ratio of swelling in water was in the range of 157-641%. The materials having such welling ratio could be considered as hydrogels.

The stability of hydrogels were inspected at stomach pH (1.2 in HCl) and gut pH (7.4 in phosphate buffer) by which it was found that the losses were 9-76% in acidic medium at the end of 14th day whereas the formations were completely disintegrated in the buffer solution at the end of third day.

Cefaclor as a second generation cephalosporins antibiotics classified under beta lactam antibacterials was preferred for the release investigations. Preliminary tests for the stability of Cefaclor showed that it was stable in acidic medium unlike its instability at the gut pH and that confirmed that the best storage condition was 4+ °C. Cefaclor was determined by its adsorption of UV lights at 264 nm, the clear peak without any interference with composite components was an advantage for its determination by Uv-Vis spectrophotometric technique.

The composite containing Cefaclor was prepared via co-synthesis or direct drug-loading method. The retention yield of factor on beads was reached about 93%. The release kinetics at different pHs were inspected for the composed containing known amounts of the factor. The stability of Cefaclor at acidic medium, the low pH (stomach pH) prolonged release. Although the releasing times showed variations amongst composites, the maximum time and ratio were reached up to 4 h and 90%. The results of the releasing kinetics obeyed first order kinetics, Korsmeyer Peppas and Higuchi models from which the relevant constants were calculated.

Key Words: Drug release, cefaclor, alginate, carageenan, gelatin, composite

İÇİNDEKİLER

KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
1.GİRİŞ	1
1.1. İlaç Salım-Taşıma Sistemleri	2
1.1.1.Uzatılmış Salım Sistemleri.....	3
1.1.1.1 Sürekli Salım Sistemleri	3
1.1.1.2. Kontrollü Salım Sistemleri	3
1.1.1.2.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler	4
1.1.1.2.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	6
1.1.1.2.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Kontrollü Sistemler ..	6
1.1.1.2.4. Ayarlanabilir Kontrollü Sistemler.....	7
1.1.2. Geciktirilmiş Salım Sistemleri	8
1.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemine Kullanılan Polimerler.....	8
1.2.1 Biyobozunur Polimerler	9
1.2.2. Biyobozunur Olmayan Polimerler	12
1.3 Kontrollü İlaç Salım Sisteminde Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküller Sistemler.....	12
1.3.1 Mikrokapsüller	13
1.3.2 Mikroküreler.....	14
1.3.3 Nanopartiküller.....	16
1.3.4 Katı Lipit Nanopartiküller	16
1.3.5 Mikrosüngerler	17
1.4 İlaç Salım Kinetiği Modelleri.....	17
1.4.1 Higuchi Modeli	18
1.4.2 Sıfırıncı Derece Salım Kinetiği	18
1.4.3 Birinci Derece Salım Kinetiği	18
1.4.4 Korsmeyer-Peppas ve Ritger-Peppas Modeli	19

1.5 İlaç Salım Yolları	19
1.5.1 Oral Yolla Salım.....	19
1.5.2 Transdermal Yolla Salım	20
1.5.3 Parenteral Yolla Salım	20
1.5.4 Diğer Yollardan Salım	20
1.6 Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi	20
1.7 Kontrollü İlaç Taşıma Sistemlerinin Avantajları	21
1.8 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları	22
1.9 Sefaklor	22
1.10 Sefaklor İçin Yapılan Literatür Çalışmaları	23
2. MATERYAL ve METOT.....	25
2.1 Deneilerin Yapıldığı Yer ve Tarih.....	25
2.2 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	25
2.3 Sefaklor Ölçüm Yöntemi ve Etken Kararlılığının İncelenmesi	26
2.4 Kompozit Kürelerin Sentezi	27
2.4.1 Ön Denemeler	29
2.4.1.1 Ticari İlaç İçerikli a-c-PLGA Kompozitlerinin Sentezi	29
2.4.1.1.1 a-c Toplam Kütlesinin Değiştirilmesi.....	29
2.4.1.1.2 Ticari İlaç Kütlesinin Değiştirilmesi.....	31
2.4.1.1.3 Çöktürücü Ortamına Eklenen Tuz Kütlesinin Değiştirilmesi	31
2.4.1.2 İlaçsız a-c-PLGA Kompozitlerinin Sentezinde PLGA Kütlesinin Değiştirilmesi	32
2.4.2 PLGA'sız Kompozit Kürelerin Sentezi.....	32
2.4.2.1 A-C Kompozit Kürelerinin Sentezi	32
2.4.2.1.1 Farklı Etken Derişimli A-C Küreleri	33
2.4.2.1.2 Farklı Tuz Kütleli A-C Küreleri.....	33
2.4.2.1.3 Farklı A ve C Kütleli Kompozitlerin Sentezi.....	34
2.4.2.2 A-G Kompozit Kürelerinin Sentezi	35
2.4.2.3 A-C-G Kompozit Kürelerinin Sentezi	35
2.4.3 PLGA'lı Kompozit Kürelerin Sentezi.....	36
2.4.3.1 A-C-P İçerikli Kompozitlerin Sentezi	36
2.4.3.1.1 Farklı PLGA Kütleli A-C-P Kompozitlerinin Sentezi.....	37

2.4.3.1.2 Farklı PVA Kütelli A-C-PLGA Kompozitlerinin Sentezi	37
2.4.3.1.3 Farklı A ve C Kütelli A-C-PLGA Kompozitlerinin Sentezi	38
2.4.3.2. A-G-PLGA İçerikli Kompozitlerin Sentezi	38
2.4.3.3. A-C-G-PLGA İçerikli Kompozitlerin Sentezi	38
2.5 Kompozit Kürelerin Karakterizasyonu	39
2.5.1 FTIR analizleri	39
2.5.2 Isıl Analizler (TGA/DTA).....	39
2.5.3 SEM Analizleri.....	39
2.5.4 Sıfır Yük Noktası (SYN) Analizleri.....	40
2.5.5 Şişme Deneyleri	40
2.5.6 Kompozitlerin Kararlılık Deneyleri	40
2.6 Etkenin Kararlılık Deneyleri	40
2.7 Salım Deneyleri	41
3. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	42
3.1 Küre Oluşum Verimi	42
3.2 Kompozit Kürelerin Yapısal Karakterizasyonu	42
3.2.1 FT-IR Analizleri	42
3.2.1.1 Kompozitler ve Bileşenlerinin FTIR Spektrumları	42
3.2.1.2 Sefaklor Yüklü Kompozitlerin FTIR Spektrumları	57
3.2.2 Isısal Analizler (TGA/DTA)	62
3.2.3 SEM Görüntüleri	73
3.2.4 Şişme Deneyleri	77
3.2.5 Sıfır Yük Noktası Tayini (SYN)	87
3.2.6 Kompozitlerin Kararlılığı	89
3.3 Sefaklor Derişiminin Belirlenmesi	90
3.4 Etken Kararlılığı	93
3.4.1 CEC' in pH Kararlılığı	93
3.4.2 Etkenin Sıcaklık Kararlılığı.....	93
3.5 Salım Kinetiği.....	95
3.5.1 Sefaklor'un Kompozitlere Tutunma Verimi	95
3.5.2 Mide pH'sında Salım Kinetiği	97
3.5.2.1 Farklı Etken Derişimli A-C Kürelerin Salım Kinetiği.....	98

3.5.2.2 Farklı Tuz Kütleli A-C Küreleri Salım Kinetiği.....	100
3.5.2.3 Farklı A ve C Kütleli Kompozitleri Salım Kinetiği.....	100
3.5.2.4 A-G Kompozit Kürelerinin Salım Kinetiği	103
3.5.2.5 A-C-G ve A-C-G-P Kompozit Kürelerinin Salım Kinetiği	104
3.5.2.6 Farklı PLGA Kütleli A-C-P Kompozitleri Salım Kinetiği	104
3.5.2.7 Farklı PVA Kütleli A-C-PLGA Kompozitlerin Salım Kinetiği	108
3.4.2.8 3 Farklı A ve C Kütleli A-C-PLGA Kompozitleri Salım Kinetiği	109
3.5.2.8 A-G-PLGA İçerikli Kompozitleri Salım Kinetiği	111
3.5.3 Salım Kinetiği Modellerine Uygulama	112
4. SONUÇLAR	115
5. KAYNAKLAR	120
ÖZ GEÇMİŞ.....	127

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 İlaç salım sistemlerinin sınıflandırılması.....	2
Şekil 1.2 Kontrollü ilaç salım sistemleri.....	4
Şekil 1.3 Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi.....	5
Şekil 1.4 Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi.....	5
Şekil 1.5 Ozmotik basınç ile aktive edilen salım sistemi cihazının görünümü	7
Şekil 1.6 PLGA'nın hidroliz tepkimesi	10
Şekil 1.7 Aljinat polimerinin yapısı	11
Şekil 1.8 Karragenanın yapısı	11
Şekil 1.9 Jelatinin yapısı	12
Şekil 1.10 İlaç taşıyıcı partiküller sistemlerin sınıflandırması.....	12
Şekil 1.11 Mikrokapsülleme için tek emülsiyon ve çift emülsiyon yöntemi.....	15
Şekil 1.12 Nanopartiküllerin a)nanokapsül ve b)nanoküre olarak sınıflandırılması .	17
Şekil 1.13 Sefaklor' un organik yapısı.....	23
Şekil 2.1 Sentezlenen kompozit boncukların sınıflandırılması.....	27
Şekil 2.2 Sentezlenen PLGA'sız ve PLGA'lı kompozit boncukların ıslak ve kuru fotoğrafları	29
Şekil 3.1 Aljinat (A) FTIR spektrumu	43
Şekil 3.2 Karragenan (C) FTIR spektrumu.....	44
Şekil 3.3 Jelatin (G) FTIR spektrumu.....	45
Şekil 3.4 PLGA (P) FTIR spektrumu	45
Şekil 3.5 PVA FTIR spektrumu.....	46
Şekil 3.6 Aljinat-Karragenan (AC1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları	50
Şekil 3.7 Aljinat-Jelatin (AG3) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları...	51
Şekil 3.8 Aljinat-Karragenan-Jelatin (ACG1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları	52
Şekil 3.9 Aljinat-Karragenan-PLGA (ACP1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları	53
Şekil 3.10 Aljinat-Jelatin-PLGA (AGP2) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları	55
Şekil 3.11 Aljinat-Jelatin-Karragenan-PLGA (ACGP1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları.....	56

Şekil 3.12 Etken (Sefaklor) ve CEC'e (Ticari ilaç) ait FTIR spektrumları	58
Şekil 3.13 Aljinat (A1) ve etken içeren aljinat (A1E) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 3.14 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan (AC1E2-AC1) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	59
Şekil 3.15 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-jelatin (AG3E-AG3) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	59
Şekil 3.16 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-jelatin (ACG1E-ACG1) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	59
Şekil 3.17 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-PLGA (ACP1E-ACP1) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	60
Şekil 3.18 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-jelatin-PLGA (AGP2E-AGP2) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	61
Şekil 3.19 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-jelatin-PLGA (ACGP1E-ACGP) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	61
Şekil 3.20 İlaç (ceclor) içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-PLGA (<i>acp4i-acp4</i>) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması.....	62
Şekil 3.21 Sodyum aljinatın (A) TGA/DTGA ve DTA termogramları	63
Şekil 3.22 Karragenanın (C) TGA, DTGA ve DTA termogramları	64
Şekil 3.23 Jelatinin (G) TGA, DTGA ve DTA termogramları	65
Şekil 3.24 PLGA'nın (P) TGA, DTGA ve DTA termogramları	66
Şekil 3.25. Aljinat-karragenan kompozitinin (A-C1) TGA, DTGA ve DTA termogramları.....	66
Şekil 3.26 Aljinat-Jelatin kompozitinin (A-G) TGA, DTGA ve DTA termogramları.....	67
Şekil 3.27 Aljinat-Karragenan-Jelatin kompozitinin (A-C-G) TGA, DTGA ve DTA termogramları	68
Şekil 3.28 Aljinat-Karragenan-PLGA kompozitinin (ACP1) TGA, DTGA ve DTA termogramları	69
Şekil 3.29 Aljinat-Jelatin-PLGA kompozitinin (AGP2) TGA, DTGA ve DTA termogramları.....	70
Şekil 3.30 Aljinat-Karragenan-Jelatin-PLGA kompozitinin (ACGP1) TGA, DTGA ve DTA termogramları.....	70

Şekil 3.31 Kompozit yapıları oluşturan, Aljinat, Karragenan, Jelatin ve PLGA bileşenlerinin SEM görüntüleri.....	74
Şekil 3.32 PLGA'sız kompozitlerin SEM görüntüleri.....	75
Şekil 3.33 PLGA'lı kompozitlerin SEM görüntüleri.....	76
Şekil 3.34 acp4 kodlu örneğin (a) farklı pH'lardaki şişme verileri ve (b) %S _m 'nin pH ile değişimi.....	78
Şekil 3.35 Farklı tuz ortamlarında sentezlenen boncuklarının (a) suda (b) mide pH'sında şişme kinetikleri, (c) %S _m 'nin %tuz miktarı ile değişiminin iki farklı pH ortamında incelenmesi.....	80
Şekil 3.36 Farklı tuz PLGA kütleli boncuklarının (a) suda (b) mide pH'sında şişme kinetikleri, (c) %S _m 'nin PLGA kütlesi ile değişiminin iki farklı pH ortamında incelenmesi	81
Şekil 3.37 (a) PLGA'sız ve (b) PLGA'lı kompozitlerin şişme kinetikleri	83
Şekil 3.38 A, A-G-P ve A-C-G-P kompozitlerin ikinci derece şişme kinetiği grafikleri.....	85
Şekil 3.39 A, A-G-P ve A-C-G-P kompozitlerin difüzyon grafikleri.....	86
Şekil 3.40 Kompozitlerin SYN değerleri.....	88
Şekil 3.41 36°C pH 7.4 fosfat tamponunda bekletilen kompozitlerin 3. gün sonunda çekilen fotoğrafları	89
Şekil.3.42 37°C, pH 1.2 HCl'de bekletilen kompozitlerin 14 gün sonunda elde edilen görüntüleri	90
Şekil 3.43 (a) CEC'in, (b) Sefaklorun farklı ortamlardaki örnek UV spektrumları ..	91
Şekil 3.44 (a) CEC'in, (b) Sefaklorun farklı ortamlardaki örnek kalibrasyon doğruları.....	92
Şekil 3.45 Farklı etken derişimli A-C küreleri toplam salım (a1- a2) ve % toplam salım (b) grafikleri	99
Şekil 3.46 Farklı Tuz kütleli A-C küreleri Toplam salım (a) ve % Salım (b) grafikleri.....	101
Şekil 3.47 Farklı A ve C kütleli kompozitlerin Toplam salım (a) ve %Salım (b) grafik.....	102
Şekil 3.48 Farklı A ve G kütleli kompozitlerin toplam salım (a) ve % toplam salım (b) grafikleri	103
Şekil 3.49 Farklı A, C ve G kütleli kompozitlerin toplam salım (a) ve % toplam salım (b) grafikleri	105

Şekil 3.50 A-C-G-PLGA kompozitlerinin Toplam Salım (a) ve % Salım (b) grafikleri.....	106
Şekil 3.51 Farklı PLGA kütleli A-C-P kompozitlerin Toplam salım (a) ve % Salım (b) grafikleri	107
Şekil 3.52 Farklı PVA kütleli A-C-PLGA kompozitlerinin Toplam Salım (a) ve % Salım (b) grafikleri.....	108
Şekil 3.53 Farklı A ve C kütleli, A-C-PLGA kompozitlerinin Toplam salım (a) ve % Salım (b) grafikleri	110
Şekil 3.54 Farklı A ve G kütleli, A-G-PLGA kompozitlerinin Toplam salım (a) ve % Salım grafikleri	111



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1	Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırması	8
Çizelge 1.2	Mikrokapsüllemede kullanılan polimerlere örnekler.....	13
Çizelge 1.3	Mikroküre sentezinde kullanılan yöntemler	14
Çizelge 1.4	Salım kinetiği modellerinin matematiksel denklemleri	18
Çizelge 1.5	Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin sahip olduğu ideal özellikler ...	21
Çizelge 2.1	Farklı polisakkarit kütleli <i>a-c</i> -PLGA kompozitlerin sentez parametreleri.....	30
Çizelge 2.2	Farklı çöktürücü ortamlarda hazırlanan <i>a-c</i> -PLGA kürelerin çöktürme ortamı	31
Çizelge 2.3	Farklı PLGA kütleli <i>a-c</i> -PLGA kompozitlerin sentez parametreleri	32
Çizelge 2.4	Farklı etken derişimli A-C kompozitlerinin sentez parametreleri	33
Çizelge 2.5	Farklı tuz kütleli A-C kompozitlerinin sentez parametreleri	34
Çizelge 2.6	Farklı A ve C kütleli kompozitlerin sentez parametreleri	34
Çizelge 2.7	Farklı A ve G kütleli kompozitlerin sentez parametreleri	35
Çizelge 2.8	Farklı A, C ve G kütleli kompozitlerin sentez parametreleri.....	36
Çizelge 2.9	Farklı PLGA kütleli A-C-PLGA kompozitlerin sentez parametreleri....	37
Çizelge 2.10	A-C-PLGA kompozitlerin sentezine PVA kütlelerinin etkisi	37
Çizelge 2.11	Farklı A ve C kütleli, A-C-PLGA kompozitlerinin sentez koşulları	38
Çizelge 2.12	Farklı A ve G kütleli, A-G-PLGA kompozitlerinin sentez koşulları....	38
Çizelge 2.13	A-C-G-PLGA kompozitlerinin sentez koşulları.....	39
Çizelge 3.1	Kompozitlerin oluşumunda kullanılan bileşenlerin saf hallerine ait FTIR bandları	47
Çizelge 3.2	Isıl analiz sonuçları	71
Çizelge 3.3	Kompozit yapıların parçacık boyutları (100 sayım).....	77
Çizelge 3.4	Şişme deneyi uygulanan örnekler ve hesaplanan maksimum % Şişme değerleri ile bu değere ulaştıkları süreler (t_m)	84
Çizelge 3.5	PLGA'sız ve PLGA'lı kompozit boncuklarının ikinci derece şişme kinetik eşitliğine uyumu	85
Çizelge 3.6	ΔpH ($pHe - pH_i$)- pH_i değerlerinin doğrusal denkleme uyumu ve uyumdan hesaplanan SYN değerleri	88
Çizelge 3.7	36°C pH 1.2 HC' de 14 gün bekletilen kompozitlerin % kütle kaybı	90

Çizelge 3.8 Farklı pH' larda hazırlanan CEC çözeltilerinin sıcaklık ve zamanla pH değişimi	93
Çizelge 3.9 Farklı pH' larda hazırlanan CEC çözeltilerinin sıcaklık ve zamanla pH değişiminin ortalama pH ve standart sapma değerleri.....	94
Çizelge 3.10 Aynı derişimde hazırlanan etken çözeltilerinin sıcaklığın etkisi ile derişim değişimi	94
Çizelge 3.11 Kompozitlerin hesaplanan % tutunma verileri	95
Çizelge 3.12 Farklı etken derişimli A-C kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	100
Çizelge 3.13 Farklı tuz kütleli A-C kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	100
Çizelge 3.14 Farklı A-C kütleli kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	102
Çizelge 3.15 A-G kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	104
Çizelge 3.16 A-C-G ve A-C-G-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	106
Çizelge 3.17 Farklı PLGA kütleli A-C-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	107
Çizelge 3.18 Farklı PVA kütleli A-C-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	109
Çizelge 3.19 Farklı A-C kütleli A-C-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	110
Çizelge 3.20 A-G-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri	111
Çizelge 3.21 Kodları verilen örneklerin çeşitli salım kinetiği modelleri için hesaplanan R^2 ve salım hızı sabitleri.....	113
Çizelge 3.22 Sefaklor salımında kullanılan literatürdeki bazı taşıyıcıların salım kinetik sonuçlarının, çalışmada kullanılan kompozitlerle karşılaştırılması	114

KISALTMALAR DİZİNİ

A	Aljinat
C	Karragenan
CaCl₂ 2H₂O	Kalsiyum klorür
CEC	Ticari ilaç (Ceclor)
E	Saf etken (Sefaklor)
ECH	Epiklorohidrin
G	Jelatin
KCl	Potasyum klorür
PLGA – P	Poli (laktik-ko-glikolik asit)
PVA	Poli(vinil alkol
SEM	Taramalı Elrktron Mikroskobu
SYN	Sıfır Yük Noktası (Point of Zero Charge)

1.GİRİŞ

İlaçlar, bir hastalığın tedavisinde kullanılan, doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal ürünlerdir. İlaçların vücuda alınımında tercih edilen geleneksel yöntemlerin başında ağız (oral) yoluyla vücuda alım gelmektedir. Bu şekilde tablet veya enjeksiyon yoluyla ilacın vücuda alınması ile ilacın kandaki seviyesi artar ve bir sonraki ilaç alım süresine kadar düşer. Bu şekilde ilaç alınımında sürekli ve tekrarlanan doz aralıkları gerekir.

İlaç alanındaki çalışmaların temel hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozaj aralığını uzatmak, hastanın yan etkilerden en az etkilenmesini sağlamak ve dolaylı olarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu durum biyokimya, kimya, polimer bilimi, mühendislik ve temel sağlık bilimleri arasında işbirliğinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (Kamaly vd., 2016). Bu beklentilere cevap olarak geliştirilen sistemlerin geneline ilaç salım sistemi denmektedir. Kısaca ilaç salımı; kimyasal uyarıcılara cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemler olarak tanımlanabilir. Çeşitli ilaç salım sistemleri olmasıyla birlikte kontrollü ilaç salım sistemleri son yıllarda gelişmekte olan ilaç salım sistemlerinin başında gelir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin amacı; organizma için gerekli olan etken maddenin, salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştırmak ve orada ki derişimini sabitlemektir. Bu amaç doğrultusunda taşıyıcı olarak çeşitli polimer malzemeler kullanılır. Seçilen polimer malzemelerin özellikleri salım sistemi için önemli bir etkidir. Biyobozunur ve biyoyumlu olması başlıca aranan özellikler arasındadır.

Bu çalışmada diğer literatür bilgilerinden farklı olarak doğal ve yapay biyobozunur polimer kombinasyonları kullanılmış ve bu şekilde sefaklor adlı etken maddenin salım profili araştırılmıştır. Kısaca; doğal ve yapay biyobozunur polimerlerden oluşacak kompozit malzemelerinin sefaklorun kontrollü salım çalışmalarında uygun olacağı ve vücut için toksik kalıntılar bırakmayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada; özellikle yüksek biyolojik bozunabilirlik ve biyolojik uyumluluğundan dolayı, doğal bir polisakkarit olan ve sulu ortamda kalsiyum iyonları gibi çok değerlikli katyonların varlığında eşsiz bir jel oluşum özelliğine sahip olan aljinat (Rasool ve Fahmy, 2013) ek olarak karragenan, jelatin ve PLGA kullanılmıştır.

Burada polisakkarit ve polimer, ilaç varlığında ve yokluğunda uygun çözücüde çözülmüş, homojen karıştırma sağlandıktan sonra çözücü uzaklaştırılmış, malzemeler yıkanmış ve kurutulmuştur. Ortamda seçilecek polisakkarite uygun çapraz bağlayıcı da bulundurulmuştur. Değişen polimer, polisakkarit ve çapraz bağlayıcı miktarları ile kompozit setleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kompozitlerden sefaklorun kontrollü salımı sağlanmaya çalışılmış ve salım profilleri Sigma Plot 11.0 programı yardımı ile grafiksel olarak sunulmuştur. Ek olarak bu tez kapsamında kompozit bileşenlerinin karakterizasyonu için, FT-IR, SEM, Sıfır Yük Noktası (SYN) analizlerinin yanında TG/DT ısı analizleri, bozunma deneyleri ve şişme deneyleri ile zenginleştirilmiştir. Etkin kararlılığına pH ve sıcaklık parametrelerinin etkileri incelenmiştir. Ayrıca salım deneylerinin ardından elde edilen sonuçların çeşitli salım kinetiği modellerine uyumu araştırılmıştır.

Bu tez kapsamında deneysel çalışmaların tümünün dayandığı bilimsel bilgiler ilerleyen bölümlerde özet halinde açıklanmıştır. Yapılan çalışmalar ile ilgili elde edilen veriler ve sonuçların tümü özgündür, bunların dışında kullanılan bilgi ve veriler kaynakçaları ile birlikte verilmiştir.

1.1. İlaç Salım-Taşıma Sistemleri

Birbirinden farklı ilaç salınımına ve etki süresine sahip bununla beraber farklı isimlendirilen ilaç salım sistemleri bulunmaktadır [Gürsoy-Zırh, 2014].



Şekil 1.1 İlaç salım sistemlerinin sınıflandırılması (Gürsoy-Zırh, 2014).

1.1.1.Uzatılmış Salım Sistemleri

Uzatılmış veya uzatımlı salım sistemleri iki alt sınıfa ayrılır.

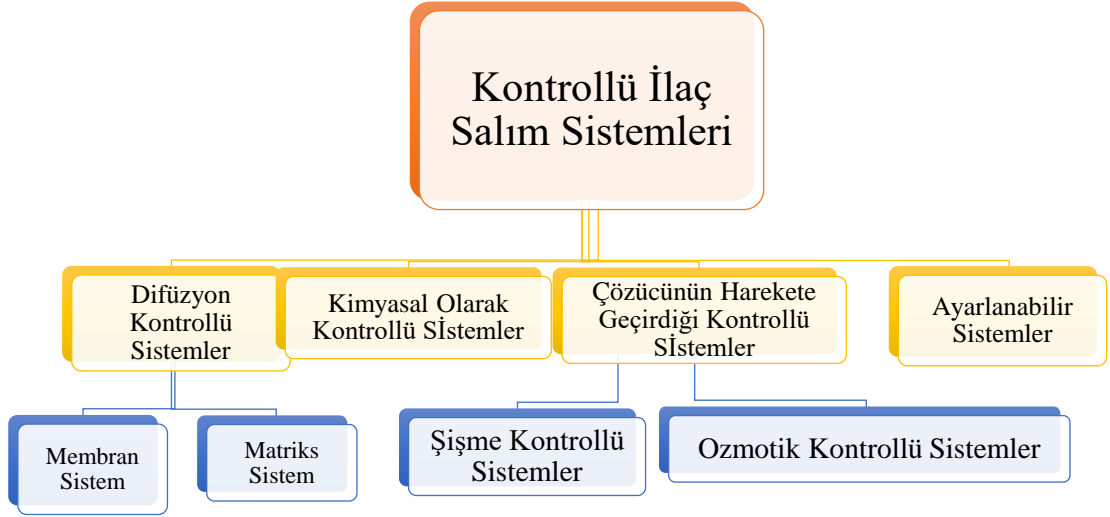
1.1.1.1 Sürekli Salım Sistemleri

Bu sistemde, salınacak olan etkin maddenin plazmadaki veya dokudaki düzeyi bilinenden daha uzun süre devam ettirilebilir. Fakat sistem mevcut bulunduğu ortamın durumundan etkilenir ve bu nedenle de salım düzeneğini önceden belirlemek zordur (Gürsoy-Zırh, 2014).

1.1.1.2. Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü salım sistemi, salınacak olan etkin maddenin belli bir sistem içerisinden istenen sürede, istenen miktarda, istenen hızla çıkmasını sağlayarak ilacın kan plazma düzeyini sabitlemeyi amaçlayan bir salım sistemidir. Bu tür sistemler genellikle tıbbi uygulama alanında kullanılmaktadır. Bu alanda kontrollü ilaç salım sistemleri adını almaktadır (Yetiz, 2009). Bilinen birçok tedavide ilaç, protein ya da hormonun kan plazmasında etkili dozda kalması için sürekli alınması gerekirken, bu sistemde ilacın belirlenen sürede kan plazmasında derişiminin sabit kalması sağlanabilmektedir. Bu şekilde ilaç, protein ya da hormonun sürekli alınma gereksinimi ortadan kaldırılmış olur. Salım sistemlerinde etken maddenin salınması için bir taşıyıcı maddeye ihtiyaç vardır. Taşıyıcı olarak; biyouyumlu ve biyobozunur özelliklere sahip polimerler ve polimerik nanoparçacıklar (Kamaly vd., 2016), hidrojeller (Gupta vd., 2002, Culver vd., 2017), kitosan parçacık ve kitosan temelli kompozitler (Elgadir vd. 2015), kemik hastalıklarında kalsiyum fosfat seramikleri (Parent vd., 2017), metal-organik kafes (MOF) yapıları (Beg vd., 2017; Wu ve Yang, 2017) ve nanofiber kompozitler (polimer-polimer, polimer-seramik/metal, polimer-karbon nanomateryal kompozit nanolifler) (Ramalingam ve Ramakrishna, 2017) gibi malzemeler kullanılabilir.

Kontrollü ilaç salım sistemleri için 4 temel mekanizma vardır. Bunlar:



Şekil 1.2 Kontrollü ilaç salım sistemleri (Ekmen, 2009)

1.1.1.2.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde ilacın salımı zardan difüzyon ile gerçekleşir. Burada zar suda çözünmeyen polimer yapısıdır. Salım hızı, etken maddenin suda çözünmeyen polimerden difüzyonu ile kontrol edilir. Yapısında etken madde içeren çekirdek suda çözünmeyen bir membran yapısı ile kaplıdır Eğer etken madde hareketsiz polimerik bir matriksten çözdürülmüş ya da dağıtılmış ise, bu sistemlerin salım hızı matriksten difüzyonla kontrol edilir. Sistemin iki türü bulunmaktadır. Bunlar; membran ve matriks sistemlerdir (Gürsoy-Zırh, 2014).

1. Membrandan Difüzyon İle Kontrollü Sistem

Bu taşıyıcı sistemlerde, sistemin etrafı suda çözünmeyen yapıya sahip polimer polimer bir membranla çevrilmiştir. Etken madde ise bu membran içinde dağılmıştır. Devamında membrandan sistemi çevrelemiş olan ortama difüze olur. Bu sistemlere rezervuar sistemler de denmektedir. Etken maddenin salınımı Fick' in birinci yasasına göre olur (Peppas vd., 2000; Gürsoy-Zırh, 2014). Bu da Şekil 1.3'de verilmiştir.

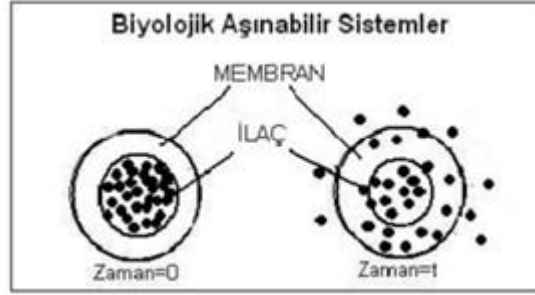
$$J = -D \frac{dC_m}{dx} \quad (1.1)$$

Verilen eşitlikte J, etken maddenin azalan derişim yönünde membrandan akımını $g \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ [miktar(yüzey.zaman)⁻¹]; D, membrandan etkin maddenin difüzyon katsayısını $\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$ (alan zaman⁻¹) ve dC_m/dx ise membran içindeki ilaç derişiminin x uzaklığındaki değişimini göstermektedir. Membranın her iki yanında etken maddenin

dengede olduğu varsayıldığında; dağılıma katsayısı, K) ile membranın iç yüzeyindeki ve x mesafesindeki etken madde derişimleri arasındaki ilişkiler su şekilde ifade edilir.

$$x=0 \text{ için } K = \frac{C_{m0}}{C_0} \quad (1.2)$$

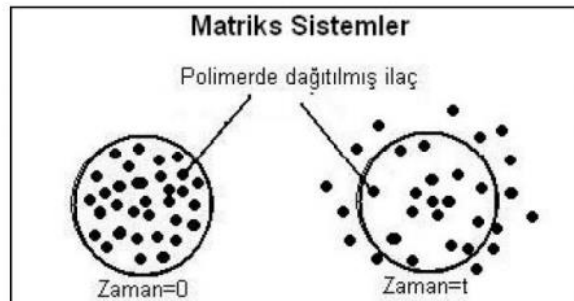
$$x=1 \text{ için } K = \frac{C_{m1}}{C_{01}} \quad (1.3)$$



Şekil 1.3 Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Ekmen 2009).

2. Matriksten Difüzyon İle Kontrollü Sistem

Bu sistemde ise matriks maddesi mumsu, hidrofilik veya inert yapıda olması gibi kimyasal özelliklere sahip olmalıdır. Bu sistemde etken madde kristal yüzeyden tekdüze matriksin içine geçer ve daha sonra buradan difüze edilir. Matriksi çevreleyen sıvı, porlardan ve granüller arası boşluklardan geçerek, matriksteki ilacı çözer. Çözünen ilaç difüzyonla dışarı çıkar. Şekil 1.4'de matriks sistemden ilaç salımı gösterilmektedir. Salım hızı, salımın %60'ı tamamlandıktan sonra azalmaya başlar. Nedeni ise matriks içindeki etkin madde derişimi doygunluk derişiminin altına düşmektedir (Çapan, 2002).



Şekil 1.4 Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Örüm, 2018)

1.1.1.2.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Biyobozunumlu ya da kimyasal kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler, kimyasallar (su) veya biyolojik maddeler (enzimler) ile karşı karşıya geldiklerinde yıpranır veya bozunur. Bu çeşit sistemlerde polimer bozundukça salım olur, ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan atılır. Bu sistemlerin en önemli avantajı ise uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahaleye gerek olmamasıdır. Fakat tedavide değişiklik uygulanmak istenirse, örneğin tedaviye ara verilmek istenirse vücuttaki polimerin uzaklaştırılması zordur. İlaç salım sistemi olarak kullanılan en önemli dört biyobozunumlu polimer ise; poli(laktik asit), poli(laktik glikolik asit), polianhidrit, poli(ortoester) ve poli(fosfoester)'dir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001). Kontrollü salım sisteminde kullanılan polimerler anlatılırken bu bölüme yenden değinilmiştir.

1.1.1.2.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Kontrollü Sistemler

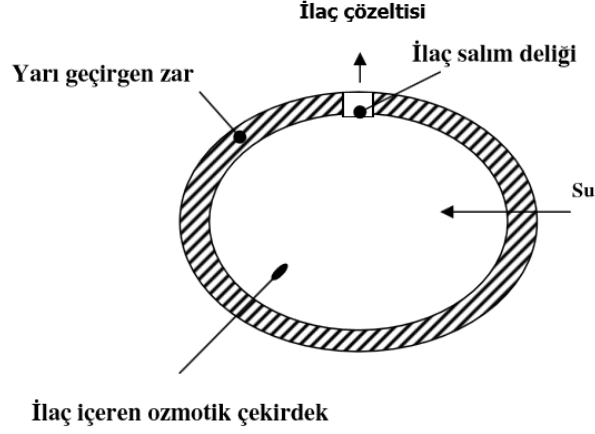
Çözücünün harekete geçirdiği sistemler şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki kısımda incelenir.

1. Şişme kontrollü sistemler

Bu sistemlerde, ilaç taşıyıcı sistemde şişerek etken maddenin ortama salınımını aktive eder. Şişebilen hidrofilik yapıda ki polimer matriks içinde, etken madde homojen olarak dağılmıştır. Polimer matriksin şişme hızı ile etken maddenin salımı kontrol edilir (Gürsoy-Zırh, 2014).

2. Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ise etken madde salımı ozmotik basıncın etkisi ile aktive edilir. Etken madde katı veya sıvı olabilir. Etken madde rezervuarı, suyun geçirgenliğini kontrol eden yarı-geçirgen yapıda ki bir membran ile çevrilmiştir. Etken madde salım için aktive edildikten sonra sabit hızla özel bir delikten dışarı çıkar. Salım hızı, ozmotik basınç farkı kontrol altında tutularak kontrol edilir. Etken madde çözeltisinin etrafına geçirilen yarı-geçirgen yapıda ki membran, yapının içi ve dışı arasındaki ozmotik basınç farkının elde edilmesini sağlar. Oluşan bu basınç farkı da etken madde çözeltisini dışarı pompalayarak kontrollü bir salım oluşmasını sağlar (Gürsoy-Zırh, 2014, Simoa vd., 2003).



Şekil 1.5 Osmotik basınç ile aktive edilen salım sistemi cihazının görünümü (Simoa vd., 2003)

1.1.1.2.4. Ayarlanabilir Kontrollü Sistemler

Ayarlanmış sistemler, dışarıdan ayarlanan (açık) ve kendi kendine ayarlanabilen (kapalı) sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Açık çevrim sistemlerinde sistem içinde bulunduğu çevresel faktörlerden bağımsızdır. Mekanik pompalar bu sistemlere örnektir. Bu mekanik pompalar rezervuar bir sistemden (depodan) bir sonda yardımıyla ilacın vücuda dağılmasını sağlar. Mekanik pompalar vücut dışında aktarılabilir veya vücudun uygun olan bölgesine yerleştirilebilir. Bu alanda ki en yaygın uygulama ise, şeker hastalarının kandaki glukoz seviyesine göre insülin salımının kontrol edilmesidir. Bunun yanında dışarıdan ayarlama ultrason veya manyetik alan ile yapılabilir. Etken maddeye ek olarak küçük manyetik kürelerde polimer matris içerisine yerleştirilir ve bu sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında, bu etki ile etken madde difüzyonla ortamdan salınabilir. Biyobozunabilir polimer sistemlere ultrason uygulandığında, ultrasonun etken madde salınımını ve bozunma hızını arttırdığı gözlenmiştir.

Kapalı ya da kendi kendine ayarlanabilir sistemler ise, ilk olarak işaretli bir moleküle karşı cevap olarak etken maddenin salımının başladığı yani substrat- duyarlı olabilir. İkinci olarak ise sıcaklık, pH gibi çevresel faktörlerin değişmesi ile etken maddenin salımının sağlandığı çevre- duyarlı sistem şeklinde olabilir (İmren ve Gümüşdereoğlu, 2001).

1.1.2. Geciktirilmiş Salım Sistemleri

Geciktirilmiş salım sisteminde, ortama salınacak olan etken maddenin salımı bir bölgede gerçekleşmektedir. Bu sistem genel olarak ilacın midede çözünmesini engelleyen (enterik) bir yapı ile kaplı olan tabletler için kullanılır.

1.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemine Kullanılan Polimerler

Polimer basit bir tanım ile, fazla sayıda aynı ya da farklı atomların kimyasal bağ oluşturarak, az ya da çok sayıda düzenli veya düzensiz bir şekilde bir araya gelerek oluşturdukları, uzun zincirli yani yüksek mol kütleli bileşiklerdir (Gürsoy-Zırh, 2014).

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılacak olan polimer bileşiklerin seçiminde, etken maddenin dozu, türü ve salım süresi önemli rol oynamaktadır. Genel olarak polimerler:

- 1) Biyobozunur (Biyoparçalanabilir) Polimerler
 - 2) Biyobozunur Olmayan (Biyoparçalanamayan) Polimer olarak iki sınıfa ayrılırlar.
- Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması Çizelge 1.1’de verilmiştir.

Çizelge 1.1 Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırması (Tülek, 2017)

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakaritler	Selüloz, dekstran, kitosan, alijnat nişasta, hiyaluronik asit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Poliamidler	Poliamino asit, polipeptit
	Polyesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit) Poli(kaprolakton) Poli(dioksanon)
	Polianhidrlar Poliortoesterler Polifosfoesterler	Polifosfat, polifosfonat, polifosfit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar	Slikon elastomerler Poli(etilen-ko-vinil-asetat) Poliakrilatlar	Poli(metil metakrilat)

Bu çalışmada biyobozunur polimer sınıfına dahil edilen, sentetik, PLGA polimeri ve doğal, aljinat, karragenan ve jelatin, kullanılmış olup, neden biyobozunur olarak adlandırıldıkları ve tercih edilme sebepleri aşağıda anlatılmıştır.

1.2.1 Biyobozunur Polimerler

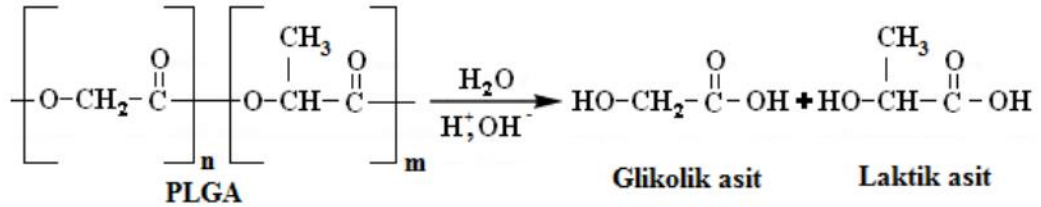
IUPAC tanımına göre “biyobozunurluk” doku ve organlarda bulunan hidrolizden kaynaklanan in vivo bozunma, hidroliz veya hidrolitik bozunmadır (Kamaly vd. 2016). Biyobozunur sistemler, ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olduğu, bozunma ürünlerinin sadece CO₂ ve H₂O olduğu sistemlerdir. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozularak vücuttan uzaklaşır. Polimerlerin bozunması, hidrolitik ya da enzimatik tepkimelerle veya iki tepkimenin de etkisi sonucu gerçekleşmektedir (Makadia ve Siegel, 2011). Polimerin kristal, amorf ya da yarı kristal yapıda olması, mol kütlesi, bozunma mekanizması, hangi koşullarda üretildiği, sertleştirme ve saklama şartları, sterilizasyon işlemi (gerektiğinde), taşıyıcı sistemin uygulama yolu ve etki bölgesi parçalanmayı etkileyen durumlardır (Pillai ve Panchagnula, 2001).

Biyobozunur polimerler doğal ve yapay olarak iki sınıfta incelenebilir. PLA, PGA ve bunların kopolimeri olan PLGA bu amaçla 1960’lı yıllarda sentezlenen polyesterlerdir. Doğada bulunan biyolojik olarak parçalanabilir polimerler kolajen, albümin, jelatin gibi protein bazlı polimerleri ve agaroz, aljinat, karragenan, hiyalüronik asit (HA), dekstran, kitosan ve siklodekstrinler gibi polisakkaritleri kapsar.

PLGA kopolimeri biyoyumluluk, biyobozunurluk ve uygun salınım kinetiği nedeniyle ilaç salım sistemlerinin “altın standardı” olarak adlandırılmıştır. Farklı polimerlerin faydalarını birleştirmek için başka polimerleri PLGA ile birleştirmenin çeşitli yöntemleri araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu, PLGA'yı başka polimer içine kapsüllemektir. PLGA polimerlerindeki yüksek glikolit konileri, polimerin hızlı bir şekilde bozulmasına neden olur ve bu da yüklü ilaçların daha hızlı salınmasına neden olur (Yeo vd., 2001). İlaç yüklü PLGA mikro-parçacıklarının hidrojel içine gömülmesi, popülerlik kazanmış yeni PLGA dağıtım sistemleri geliştirmeye yönelik bir yaklaşımdır. Hidrojeller vücut dokusu ile yumuşak, geçirgen ve hidrofilik bir arayüz oluşturabilme yetenekleri nedeniyle cazip biyomalzemelerdir. Bununla birlikte, hidrofobik özelliklerinin hidrofobik ilaçları bırakma yeteneği veya uzun

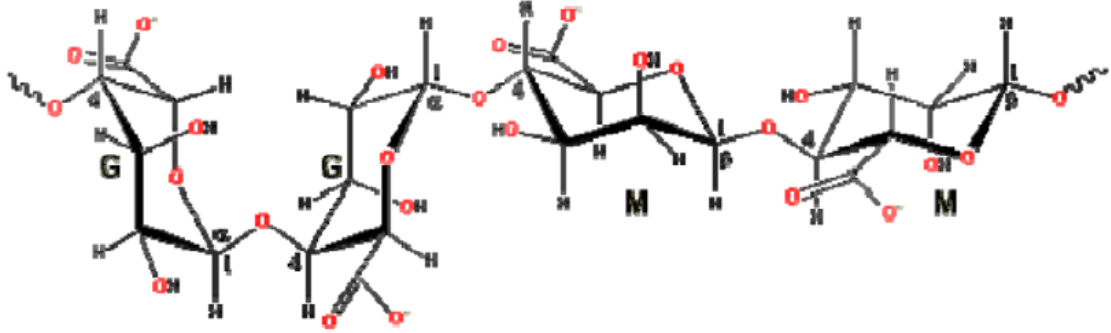
süreler boyunca sıfırinci derece salım yetenekleri kısıtlıdır. PLGA parçacıklarının hidrojel sistemlerine gömülmesiyle bu engellerin üstesinden gelinebilir, Bu amaçla literatürde kullanılan bazı hidrojeller polivinil alkol, aljinat, kitosan ve jelatindir. PLGA ayrıca diğer sentetik polimerlerle kopolimerleştirilmiştir. Bu duruma bir örnek geliştirilen termal duyarlı PEG-PLGA-PEG tri-blok kopolimeridir. PEG'lenmiş PLGA nanoparçacıklarının, yüklenen ilacın yarı ömrünü uzatma yetenekleri nedeniyle protein ve peptid ilaçları için daha etkili taşıyıcılar olduğu saptanmıştır (Hines ve Kaplan, 2013).

PLGA'nın 50:50, 25:75 şeklindeki, monomer oranları ile farklı türleri tanımlanmaktadır. PLGA 50:50, şeklimdeki türü % 50 oranında laktid % 50 oranında glikolid içeren kopolimerdir. Ek olarak, PLGA 25:75 (laktid:glikolid) amorf bir yapıda iken PLGA (80:20) (laktid:glikolid) ise yarı-kristalin şeklimdeki yapıdadır. PLGA su olduğunda ester bağları üzerinden hidroliz tepkimesini gerçekleştirir. Hidroliz ile monomerik asitlere parçalanır ve krebs döngüsü aracılığı ile CO₂ ve H₂O halinde idrarla atılırlar. PLGA'nın hidroliz tepkimesi Şekil 1.6'da verilmiştir (Makadia ve Siegel, 2011).



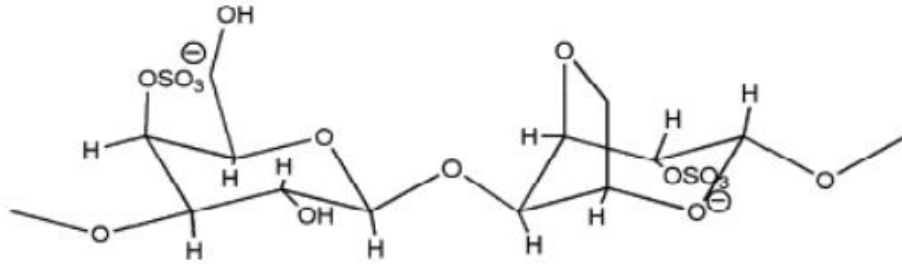
Şekil 1.6 PLGA'nın hidroliz tepkimesi (Makadia ve Siegel, 2011)

Sodyum aljinat, kahverengi deniz yosunundan elde edilen, temel anyonik yapıda doğal bir polisakarittir. Yapısı boyunca dağılmış olan, serbest hidroksil (OH) ve karboksilat (-COO) gruplarına sahiptir. 1-4 bağlantılı α-L-guluronik (G) ve β-D-mannuronik (M) asit kalıntılarından oluşur. Guluronik ve mannuronik asit birimlerinin pKa değerlerinin altında, sırasıyla 3.38 ve 3.65, karboksil grupları protonlanmış (-COOH) formdayken, pKa değerlerinin üstünde (-COO⁻) gruplar iyonize formdadır. Biyoyumluluğu yüksektir. Biyobozunur yapısındadır ve bu bozunma sonucunda toksik ürün oluşturmaz. Gözenekli ve şeffaf jeller oluşturur (Castro-Ceseña ve Sánchez-Saavedra, 2015; Krol vd., 2016).



Şekil 1.7 Aljinat polimerinin yapısı (Chrastil J., 1991)

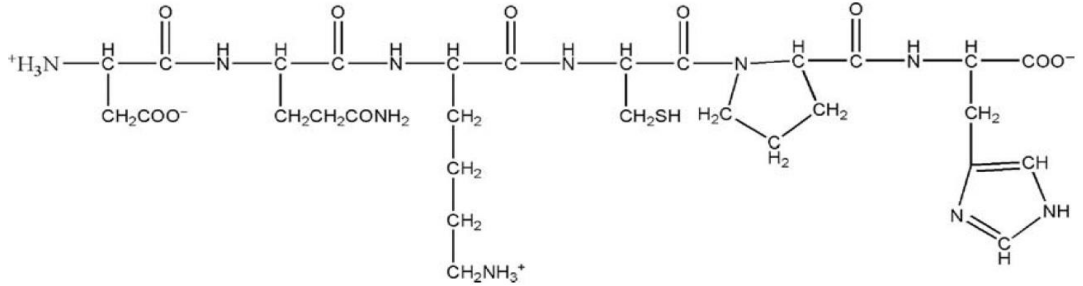
Karragenan, kırmızı deniz yosunundan elde edilen anyonik bir polisakkarittir. Kimyasal olarak sülfatlanmış galaktan, tekrarlayan disakkarit birimleri 3-bağlı β -D-galaktopiranoz (G birimleri) ve 4-bağlantılı α -D-galaktopiranoz (D birimleri) veya 4-bağlantılı 3,6 anhidro- α -D-galaktopiranoz (DA birimleri) birimlerinden oluşan doğrusal bir polimerdir. İçeriğine ve zincir boyunca yapıdaki mevcut sülfat gruplarının sayısına göre birbirinden farklı üç ana karragenan türü (κ , ι , λ -) vardır (Krol vd., 2016). pH duyarlıdır ve şişme yeteneği olan bir doğal polimerdir. Biyobozunur olma özelliği ile ilaç salımına izin verir (Castro-Ceseña ve Sánchez-Saavedra, 2015). κ Karragenan, güçlü kırılğan ısı duyarlı ve geri dönüşümlü jellerin oluşumuna olanak sağlar.



Şekil 1.8 Karragenanın yapısı (Sudha vd., 2014)

Jelatin, kollajenin kısmi denatürasyonu ile elde edilen bir fibröz proteindir. Jelatinin kimyasal bileşimi, üçlü sarmaldaki üç α zincirinden oluşan doğal kollajene benzer. Bu zincirler, zincirler arası hidrojen bağı için ideal bir geometri sağlar. Endüstriyel jelatinler α -zincirleri, β -zincirleri ve γ -zincirlerin farklı bileşimlerinin karışımıdır. Jelatin molekül yapısı temel olarak, X'in çoğunlukla prolin ve Y'nin çoğunlukla hidroksprolin olduğu GLY-X-Y üçüzlerinin tekrarlayan dizisinden oluşur. Bu polimer hidrojeller, elektrik akımı, pH, iyonik kuvvet, sıcaklık gibi dış koşullardaki

değişime cevaben faz geçişi sergileyebilir, bu nedenle "akıllı" jeller olarak adlandırılırlar. Yapısında hidrofobik ve hidrofilik gruplar bir arada bulunur. Bu benzersiz özellikleri ilaç salımının, hücre kapsüllemesinin ve doku mühendisliğinin geleceğini oluşturur (Krol vd., 2016).



Şekil 1.9 Jelatinin kimyasal yapısı (Devi vd., 2016)

1.2.2. Biyobozunur Olmayan Polimerler

Biyobozunur olmayan polimerler, biyobozunur polimerlerin aksine biyolojik ortamlarda parçalanmazlar. Hidrofob ya da hidrofil yapıdadırlar. Hidrofil polimerlere hidrojeller de denmektedir. Bunlar suda çözünmektense suda şişerler. Hidrofob yapıda olan polimerler ise suda şişmez ve çözünmezler (Gürsoy-Zırh, 2014).

1.3 Kontrollü İlaç Salım Sisteminde Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküller Sistemler

Kontrollü ilaç salımdaki ilaç taşıyıcı partiküller sistemler; bir kimyasalın beraberinde bir bileşenin, ilaç uygulama aygıtı veya ilaç uygulama süreci ile ilacın dokulara salımını, salım sürecini veya her ikisini kontrol eden sistemlere verilen addır. Bu taşıyıcı partiküllerin sınıflandırması Şekil 1.10'da verilmiştir.



Şekil 1.10 İlaç taşıyıcı partiküller sistemlerin sınıflandırması

Bu sistemler polimerik yapıdaki bir ipten oluşmuş yün yumağı şekline benzetilebilir. İlaç ya da etken madde polimerik olan küre içinde dağılmış olabilir. Ek olarak yüzeye adsorbe olabilmekte veya konjuge halde bulunabilmektedir (Örüm, 2018).

Burada en sık tercih edilenler mikrokapsüller, mikroküreler ve nanopartiküller olduğundan onların üzerinde durulmuştur.

1.3.1 Mikrokapsüller

Mikrokapsüller, çekirdek olarak adlandırılan bir yapının çeper ile kaplanması sonucu oluşan bir ilaç taşıyıcısıdır. Mikrokapsülleme işlemi ise, katı, sıvı ya da gazın inert polimerik yapıda ki bir madde ile film halinde kaplanmasıdır. Tanımda verilen ‘çekirdek’ etken maddeyi, ‘çeper’ ise kaplama maddesini anlatmaktadır. Amaç sıvı haldeki maddeyi katı formda daha kolay taşımak, gaz halindeki maddenin ise buharlaşma kaybını azaltmaktır (Gürsoy-Zırh, 2014).

Bu yapıda çekirdek maddeler, katı, sıvı, gaz, süspansiyon ve emülsiyon halinde olabilirler. Farklı formlarda olabildikleri gibi antibiyotiklerde bu şekilde çekirdek madde sınıfına dahil edilebilirler. Kullanılan çeper maddeler ise, sentetik, doğal, hidrofobik ve hidrofilik yapıda olan polimerler içerisinden tercih edilmektedir. Kullanılan çeper maddeleri Çizelge 1.2’de verilmiştir.

Çizelge 1.2 Mikrokapsüllemede kullanılan polimerlere örnekler

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Agar	Akrilik Polimerler
Albumin	Alifatik Poliesterler
Aljinat	CMC
Arap zamkı	PEG
Dekstran	Poliamidler
Jelatin	Poliortoesterler
Kazein	Polilizin
Kitosan	Polistiren
Kollojen	PVA
Nişasta	PVP
Mum	Seliloz ve türevler
Pektin	Silikonlar
Zein	
Şellak	

1.3.2 Mikroküreler

Mikroküreler, yapısında etken maddenin moleküler düzeyde veya makroskopik partiküller halinde dağıldığı, boyutları 1-1000 µm'ye kadar farklılık gösteren çap dağılımına sahip, katı, küresel, partiküller formdaki kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Değişik yapılarda mikroküreleri;

- Biyoadeziv mikroküreler
- Manyetik mikroküreler
- Yüzen mikroküreler
- Radyoaktif mikroküreler
- Biyolojik olarak parçalanabilen polimerik mikroküreler
- Sentetik polimerik mikroküreler

şeklinde sınıflandırmak mümkündür. Genel olarak bu çalışmada biyolojik olarak parçalanabilen polimerik mikroküreler sentezlenmeye çalışılmıştır.

Mikrokürelerin sahip olması gereken bazı nitelikler vardır. Bunlar:

- 1) Etken maddenin kontrollü bir şekilde hedeflenmiş olan bölgeye, etken maddenin yapısı ve aktivitesinde bir değişim olmadan salması,
- 2) İn-vitro ve in-vivo koşullarda dayanıklı olması,
- 3) Düşük dozda etken madde kullanımını sağlayabilmesi ve buna bağlı olarak toksisitenin azalması,
- 4) Biyoyumlu olması,
- 5) Biyolojik olarak parçalanabilmesi yani biyobozunur olması ve parçalanma ürünlerinin toksik olmamasıdır (Örüm, 2018).

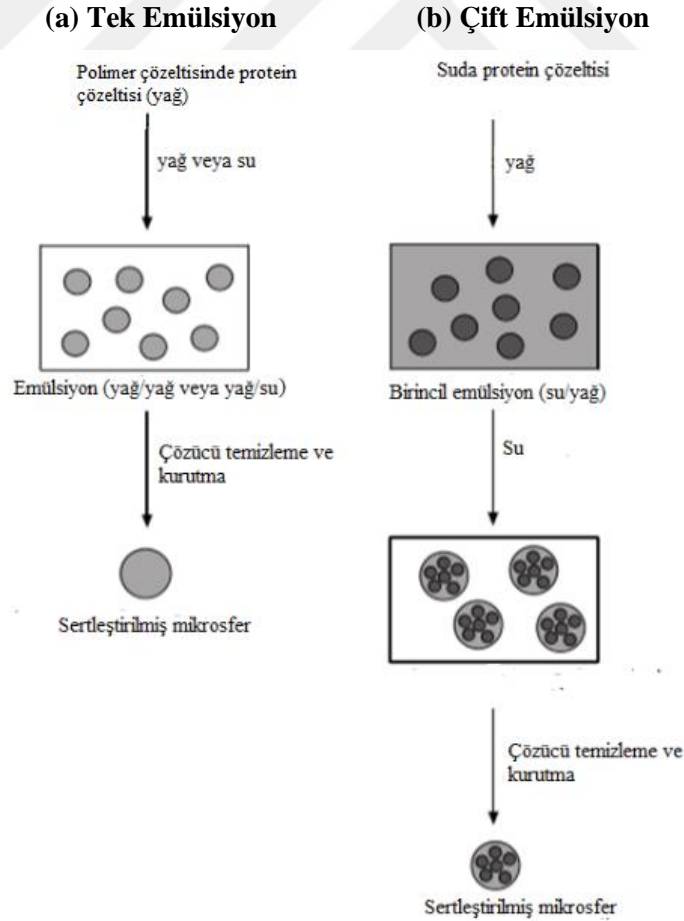
Mikrokapsül ve mikrokürelerin sentez yöntemleri benzerlik gösterdiğinden genel olarak literatürde bulunan mikroküreleme işlemlerinin örnekleri Çizelge 1.3'de verilmiştir.

Çizelge 1.3 Mikroküre sentezinde kullanılan yöntemler

1) Kimyasal Yöntemler	2) Mekanik Yöntemler
Çözücü buharlaştırma ve ekstraksiyon yöntemi	Püskürtmeyle Kurutma
Kriyojenik Çözücü Ekstraksiyonu	Püskürtmeyle Soğutma
Ekstraksiyon Faz Ayrımı	Püskürtmeyle Çözünme
Polielektrolit Kompleks	Süperkritik Sıvı Çökmesi
Arayüzey Polimerizasyonu	

İşlemler genellikle kimyasal veya mekanik olarak sınıflandırılmıştır. Kimyasal süreçler, çözücünün özelliklerindeki değişikliği, monomerler arasındaki kimyasal tepkimeyi veya polielektrolitlerin kompleksleştirilmesinde kullanan yöntemleri ifade eder. Mekanik işlemlerde, maddelerin küçük parçacıklara ayrılmasını sağlamak için bir aşamada bir gaz fazı kullanılır. Ancak, böyle bir ayırımın net olmadığı pek çok durum vardır. Bu yöntemlerin kendilerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. İlaç taşıma sistemleri için ideal bir yöntem ise tam anlamıyla bulunamamıştır (Yeo vd., 2001).

Bu yöntemler arasında çözücü buharlaştırma ve ekstraksiyon yöntemi özellikle sefaklor gibi hidrofobik ilaçlar ile yüklü mikroküreler hazırlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yapıda olan ilaçların kapsilasyonu için yağ/yağ, yağ/su, su/yağ şeklinde emülsifikasyonlar kullanılmıştır. Emülsifikasyonlar ise tek emülsiyon ve çift emülsiyon yöntemleri olmak üzere iki şekilde hazırlanmıştır. Bunlar Şekil 1.11’de verilmiştir.



Şekil 1.11 Mikrokapsülleme için tek emülsiyon (a) ve çift emülsiyon (b) yöntemi (Yeo vd., 2001)

1.3.3 Nanopartiküller

Nanopartiküller, etken maddenin polimerik matriks yapı içinde çözündüğü, büyüklükleri 10-1000 nm arasında farklılık gösteren, etken maddenin disperse olduğu ya da kısmen adsorbe edilmesi ile kontrollü salımın sağlandığı sistemlerdir. Nanopartiküller sistemlerde Şekil 1.12'de gösterildiği gibi etken madde hapsedilebilir, dispers edilebilir, içinde çözünebilir ya da nanopartiküllerin üzerine adsorplanabilme özelliğine sahiptirler. İlaç taşıma sistemi olarak nanopartiküllerin kullanımının aşağıda belirtildiği üzere pek çok avantajı bulunmaktadır.

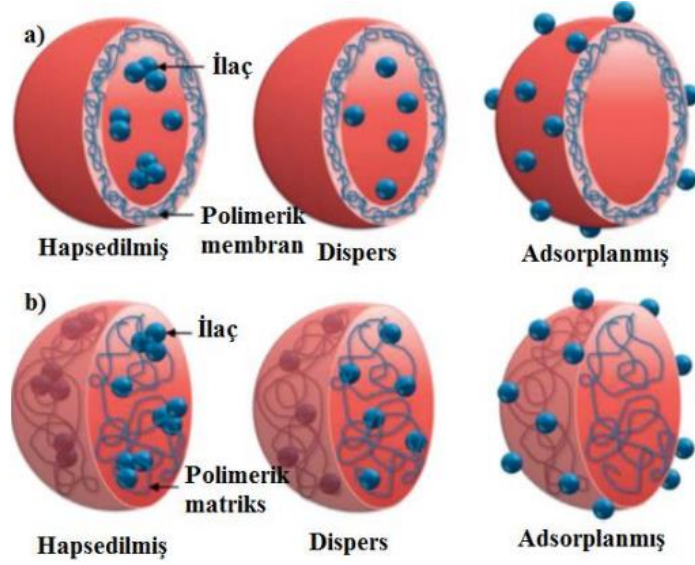
- Çok küçük hacimleri nedeniyle en küçük kapiler damarlardan bile kolaylıkla geçebilirler.
- Akciğer, karaciğer, omurilik, lenfler, dalak gibi hedef organlara ulaşmak için hücrelere ve doku boşluklarına kolaylıkla geçiş sağlayabilirler..
- Kontrollü salım gösterirler.
- Kürelerin yüzeyine ligandların bağlanması ile alana özgü hedefleme yapılabilir.
- Çeşitli ilaç alım yolları ile kolaylıkla yönetilebilirler.
- Ek olarak toksisitelerinin düşük olması nanopartiküllerin önemli bir avantajıdır (Örüm, 2018).

1.3.4 Katı Lipit Nanopartiküller

Katı lipit nanopartiküller, farklı ilaç alım yolları ile uygulanabilen, partikül boyutu 50-1000 nm arasında farklılık gösteren, otoklavda sterilize edilebilen, sürekli ve kontrollü ilaç salımda kullanılabilen ve fiziksel stabilitesi yüksek olan bir yapıya sahip ilaç taşıyıcı partiküllerdir. Bu ilaç taşıyıcılarının da belli avantajları bulunmaktadır. Bunlar:

- 1) Lipofilik ve hidrofilik yapıdaki ilaçların yüklenebilmesini sağlamaları
- 2) Kolloidal büyüklükte olmaları
- 3) Biyouyumlu olmaları
- 4) Basit aletlerle üretimlerinin sağlanabilmesi
- 5) Kolaylıkla sterilize edilebilirler ve dondurularak kurutulabilmeleri

bu taşıyıcıların önemli avantajları arasındadır [Gürsoy-Zırh, 2014].



Şekil 1.12 Nanopartiküllerin a) nanokapsül ve b) nanoküre olarak sınıflandırılması (Örüm, 2018).

1.3.5 Mikrosüngerler

Mikrosüngerler, büyüklükleri 5-300 μm arasında değişen, yağ absorplama kapasitesi yüksek, biyolojik olarak inert özellikte, toksisiteye neden olmayan, biyobozunur olmayan ilaç taşıyıcı sistemleridir. Gözenek çapları küçük olduğundan bakterilerin giremediği yapılardır. Geniş pH aralığında ve 130 $^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar sıcaklıklara dayanabilme özelliğine sahiptirler (Gürsoy-Zırh A., 2014). Biyobozunur olmamaları nedeni ile bu çalışmada tercih edilmemişlerdir.

1.4 İlaç Salım Kinetiği Modelleri

Kontrollü ilaç salım sistemleri için geliştirilmiş çeşitli salım kinetiği modelleri bulunmaktadır. İlaç salım dozaj sistemlerinden salınan ilaç etken madde miktarı zamanın bir fonksiyonu olarak kullanılarak ilaç salım profilleri oluşturulmuştur.

İlaç salım kinetiği için geliştirilmiş olan modeller:

- Sıfırıncı Dereceden Kinetik
- Birinci Dereceden Kinetik
- Higuchi modeli
- Hixson-Crowell modeli
- Korsmeyer-Peppas modeli
- Baker-Lonsdale Modeli
- Hopfenberg modeli şeklinde sınıflandırmak mümkündür.

Bu tez kapsamında salım kinetiği verileri, Sıfıncı Dereceden, Birinci Dereceden, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas adlı salım kinetiği modellerine uygulanmıştır. Salım kinetiği modelleri için geliştirilmiş olan matematiksel formüller ve bu formüllerde belirtilen bilinmeyenlerin neleri ifade ettiği Çizelge 1.4'de açıklanmıştır.

Çizelge 1.4 Salım kinetiği modellerinin matematiksel denklemleri (Dash vd., 2010)

Kinetik Modeli	Matematiksel Denklemi
Sıfıncı Derece	$M_t/M_\infty = k_0 t$
Birinci Derece	$\text{Log}(1 - M_t/M_\infty) = k_1 t$
Korsmeyer-Peppas	$M_t/M_\infty = k t^n$
Higuchi	$M_t/M_\infty = k_H \sqrt{t}$

Salım kinetiği modellerine ait matematiksel denklemlerde bulunan simgelerin neyi ifade ettiği şu şekilde açıklanabilir:

1.4.1 Higuchi Modeli

Denklem: $M_t/M_\infty = k_H(t)^{1/2}$ Burada M_t ile M_∞ sırasıyla t anında ve denge durumunda jelden salınan ilaç, k_H polimerin yapısına ait parametreleri içeren salım hızı sabiti, t salım süresidir. Bu yöntem salım kinetiği modelleri arasında en sık kullanılan yöntemdir. Yöntemde ilaç salımı, zamanın kara köküne karşı grafiğe geçirilerek belirlenir (Dash vd., 2010).

1.4.2 Sıfıncı Derece Salım Kinetiği

Denklem: $M_t/M_\infty = k_0 t$ Burada da M_t , t anında salınan ilaç miktarı, M_∞ başlangıçtaki ilaç miktarı, t salım süresi ve k_0 ise sıfıncı dereceden orantı sabitidir. Bu yöntem genelde düşük çözünürlüğe sahip olan ilaçlar için kullanılmaktadır. Salınan ilaç miktarının zamanın bir fonksiyonu olarak grafiğe geçirilmesi ile salım miktarı belirlenir (Dash vd., 2010).

1.4.3 Birinci Derece Salım Kinetiği

Denklem: $\text{Log}(1 - M_t/M_\infty) = k_1 t$ Burada $M_t/M_\infty = F$ denirse, F ilaç salım kesri olur. k_1 zaman⁻¹ cinsinden birinci derece hız sabitidir, t salım süresidir. Bu model ilaçların emilimini ve absorpsiyonunu tanımlamak için kullanılır. Dozaj formu içerisindeki çözünen (salınan) ilaç miktarı belirlenir. Genel olarak, suda çözünür ilaçların çözünen (salınan) miktarını belirlemek için kullanılır (Dash vd., 2010).

1.4.4 Korsmeyer-Peppas ve Ritger-Peppas Modeli

Denklem: $M_t/M_\infty = k t^n$ Burada M_t/M_∞ , t anında ve denge durumunda salınan ilaç miktarını belirtir, k ilaç için karakteristik bir sabit, n ise difüzyon üsteli ve t salım süresidir. Hesaplanan n değeri değişik salım mekanizmalarını açıklamak için kullanılmaktadır. N değerinin 0.5'e olan yakınlığı Fick yasasına uyan bir yapı olduğunun göstergesidir 0.5'den büyük olduğunda ilaç salımı Fick olmayan modele uyan bir yapıdadır. Salım formunun silindir olduğu zaman ise n değeri için 0.5 yerine 0.45 değeri referans alınır (Şimşek, 2016; Aydoğan, 2015; Dash vd., 2010).

1.5 İlaç Salım Yolları

İlacın salım yolu, tedavinin sonucu doğrudan etkilemektedir. Kontrollü salım sistemleri için en sık kullanılan ilaç verilmiş (salım) yolları paranteral ve oral yollar olmasının yanı sıra son zamanlarda transdermal yol da her geçen gün önem kazanan bir ilaç salım yolu olmuştur. Son zamanlarda biyoteknoloji ürünü pek çok terapötik peptit ve proteinin biyofiziksel ve biyokimyasal özellikleri verilmiş yolu ve ilaç oluşumu göz önünde tutulmaktadır (Başar, 2006).

1.5.1 Oral Yolla Salım

Oral yolla ilaç salımı farmokolojik uygulamalarda en sık kullanılan ilaç salım şeklidir. Oral yolla ilaç salımı, ağız boşluğunda veya mide bağırsak kanalında olur. Düşük mide pH'sında çözünmeyen, fakat ince bağırsağın daha yüksek pH'sında çözünen süspansiyonlar, emülsiyonlar veya kaplamalar gibi ilaç katkı kompleksleri getirilmiştir. Fakat, büyük moleküllü yapılar olan peptit ve protein ilaçların ağız yoluyla salımları henüz çözülememiş bir problemdir. Böyle ilaçlar genel olarak enjeksiyon şeklinde kullanılırlar.

Ağızdan kullanımın daha kolay ve uygun bir yol olsa da çeşitli güçlükler söz konusudur. Ağız yoluyla ilaç alımında, vücut ilacın etkilerinden tamamen yararlanamaz; nedeniye ilacın bir kısmı bağırsakta ya da karaciğerde parçalanır ve ilaç etki edeceği bölgeye gereken derişimde ulaşamaz. Bir başka dezavantaj ise, ilaç başka ilaçlarla beraber alındığında bazı ilaç-ilaç, besin-ilaç etkileşimleri meydana gelebilir ve bunun sonucunda beklenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir ve ilacın besinlerle alınması dahilinde aynı durumlar oluşabilir (Ekmen, 2009).

1.5.2 Transdermal Yolla Salım

Deri, birçok ilaç için geçirgen olmayan bir yapıya sahiptir. Fakat küçük lipofilik (yağ dostu) ilaçlar yavaş hızlarda deriden alt tabakalara geçebilirler. Bu salım, özellikle ağız yolu ile vücuda alındığında karaciğer tarafından ortadak kaldırılan ilaçların salımına izin verir. Transdermal ilaç taşıma sistemlerinin diğer yöntemlere göre bazı avantajları vardır. Bunlar; tedavi etkisinin fazla olması, güvenlik ve hastaların uyumu olmasıdır. Bu yüzden kontrollü ilaç salım sistemi kapsamındaki ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir (Başar, 2006).

1.5.3 Parenteral Yolla Salım

Parenteral yolla salımda ilaç direkt olarak damar ya da doku içine steril injektör ile yapılır. Bu şekilde uygulanan ilaçların biyoyararlanımları genellikle %100'e yakındır. Parenteral ilaçların steril, vücut pH'sına eşit (pH=7.4) ya da buna yakın ve izotonik olmaları gerekmektedir. Örnek olarak, kontrollü salım sistemlerinden mikro-partiküler sistemlerin parenteral uygulama için gelişmeler devam etmektedir (Ekmen, 2009).

1.5.4 Diğer Yollardan Salım

Oral, parenteral ve transdermal yolla salım dışında özellikle gebelik döneminde korumalar için vajinal yolla salım, göz için oküler salım ve ağızdan absorpsiyon yani bukal yolla salım şeklinde farklı ilaç salım yolları bulunmaktadır.

1.6 Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi

Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirmenin amacı;

- konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları ortadan kaldırmak ya da en az düzeye düşürmek,
- hücre sel deneylere taşınmayı arttırmak,
- ilaçların dolaşımında veya diğer biyolojik sıvılardaki derişimini ve salım kinetiklerini optimize etmek,
- ilaçların farmodinamik ve farmokinetik özelliklerini değiştirmek,
- düşük veya yüksek dozlarda güvenli ve etkili bir tedavi sağlamak,
- toksik etkileri gidermek ya da bu etkileri en aza indirmek,
- ilaçların stabilitesini arttırmak

- vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşime neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmektir (Gürsoy-Zırh, 2014).

Hedeflenen sistemlerin de sahip olduğu belli özellikler vardır. Bunlar Çizelge 1.5’de verilmiştir.

Çizelge 1.5 Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin sahip olduğu ideal özellikler (Gürsoy-Zırh, 2014).

Biyolojik Faktörler	İlaça İlişkin Faktörler	Taşıyıcıya İlişkin Faktörler
Hedefe vasküler taşıma	Kontrollü salım frekansı	Biyoyumlu olması
Hedefe yerleşme	Hedefe ulaşmadan salımın olmaması	Biyoparçalanır olması
Endotele geçiş	İlacın istenilen düzeyde olması	Dozaj şeklinde fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı olması
Hedefe ilaç dağılımı		
Salımın kontrolü		

1.7 Kontrollü İlaç Taşıma Sistemlerinin Avantajları

Kontrollü salım sistemleri ile ilacın dolaşımdaki kalma süresini uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, ilacın yan etkilerini azaltma, hastanın tedaviye uygunluğuna göre yöntemin iyileştirilebilirliğinin sağlanması ile birçok avantaj sunmaktadır (Wu vd., 2013). İlacın yan etkilerinin azalması şu şekilde gerçekleşir; fizyolojik ortamda özellikle proteinler gibi kolay parçalanabilen ilaçlar enzimlerin yıkıcı etkisinden korunur, belirli bir bölgede hedeflenebildikleri için, hastanın tüm vücudunun olumsuz etkilenmemesi sağlanır, bu şekilde verilen günlük doz sayısı azaldığı için hastanın uyumu artar ve bakımı kolaylaşır (Erdem, 2014). Bu şekilde belirlenen dozda etken madde alındıktan sonra, etken madde derişimi bir süre sabit kalır ve sürekli olarak ilaç alımının önüne geçilmiş olur. Etken madde derişimide sabit tutulabildiği için başarılı bir tedavi sağlanmış olur.

Kontrollü salım sistemiyle etken madde kapalı bir sistemden verilir (Wu vd., 2013). Bu sayede de madde bulunduğu ortam koşullarından etkilenmez. Bu şekilde hastalar arası tedavinin farklılıkları en aza indirilebilir. Oysa alışılmış dozaj şekilleri ortam şartlarından etkilenir (Yetiz, 2009).

Kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde hedefe taşıma sistemi tam olarak sağlanamamış olsa da bu durumun geliştiriliyor olması, sistemin daha fazla faydalı olacağı konusunda ümit vericidir.

1.8 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları

Kontrollü ilaç salınımının avantajları olduğu gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Sistem vücuda verildikten ya da yerleştirildikten sonra istenildiği zaman ilaç salımı durdurulamayabilir ve sentez sırasında ya da sonrasında oluşmuş çatlaklar ve bu sebeple sistemin güvenilirliğinin kesin olamaması en önemli sorunlardandır (Ekmen, 2009). Buradaki çatlaklar, genel olarak yapı taşları olan ve kullanım amacına göre değişiklik gösteren polimerlerden kaynaklanır.

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamaz ve her ilaca uygun tek bir hazırlama yönteminin de bulunması mümkün olmaz. Kullanılan etken maddenin yapısına ve niteliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenebilir. Örneğin, dozu fazla olan etken maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamamaktadır. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için bu yöntem uygun bir dozlama şekli olmamaktadır. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların ise kontrollü salım şeklinde hazırlamalarına gerek yoktur. Bu yöntemde en uygun olan ilaçlar yarılanma ömrü 4 saat civarında olanlardır (Yetiz, 2009).

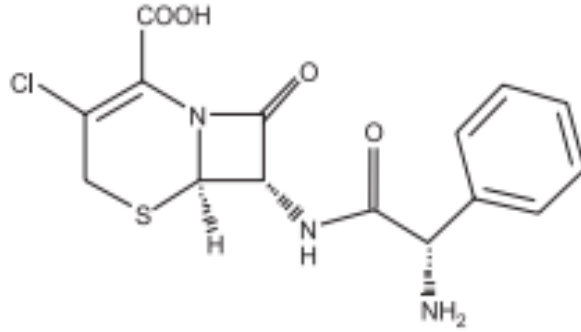
1.9 Sefaklor

Sefaklor (CEC), oral yoldan kullanılan ikinci kuşak bir sefalosporin olup, β -laktam sınıfına dahildir. Sefalosporinler, geniş yelpazeli antibiyotikler olup, farmakolojileri, penisilinlerinkine benzerdir ve esas olarak böbreklerden atılır. Sefaklor hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif organizmalara karşı etkilidir. Bakterisid etkisini, bakterilerin hücre duvarının sentezini bozarak gösterir. Birinci kuşak sefalosporinlere dirençli olan ve aralarında *Haemophilus influenzae*'nin bulunduğu birçok bakteriye karşı etkilidir. CEC bakteri gelişimini engelleyen diğer antibiyotiklerle (kloramfenikol, eritromisin, sülfonamid ya da tetrasiklin) kullanıldığında etkisi azalırken, aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında artar [prospektüs]. Sefaklor vücutta absorbe edilir, en yüksek serum derişimi 30-60 dakika içinde ortaya çıkar ve gıda varlığında önemli miktarda azalır, emilen toplam ilaç miktarında herhangi bir değişiklik olmaz. Sefaklor, bağırsakta iyice emilen suda çözünür antibiyotiktir (Bak

vd., 2002). Sefaklor idrarla hızla atılır ve yaklaşık yarı ömrü 2 saattir. Kısa yarı ömrü ve büyük dozundan dolayı, sefaklor, sürekli salımlı dozaj formları için iyi bir adaydır (Rasool ve Fahmy, 2013).

Sefaklor, asit kararlı olduğu bilinir ve bağırsağın alkali pH'sında bozunarak aktivitesini kaybeden bir antibiyotiktir. İlaç bağırsakta yoğun şekilde parçalandığı için, midede uzun süreli salınım sağlamak amaçlanır ve bu da şişme ya da yüzen sistemler, mukoza yapışkan sistemler ile sağlanabilir (Bak vd., 2002).

Sefaklorun karboksilik asit ve amino grupları sırasıyla pK_{a1} 1.5 ve pK_{a2} 7.14'de ayrışan, zwitter iyonik bir ilaçtır. Bu nedenle değişen pH koşulları ile, polimer ve sefaklor arasındaki iyonik etkileşim, ilaç salımını etkilediği düşünülmektedir (Bak vd., 2002). Sefaklorun organik yapısı Şekil 1.13' de verilmiştir.



Şekil 1.13 Sefaklor' un organik yapısı (Raza vd., 2009)

Sefaklorun spektrofotometrik yöntemlerle tayin edildiği birçok literatür çalışmasında geniş bir spektruma sahip olan bir antibiyotik olduğu görülmektedir. Genel olarak saf sefaklor için 260-280 nm aralığında tayinin uygun olmuştur (Bak vd., 2002, Rasool vd., 2013). Bu çalışmada ise sefaklor için UV spektrofotometrede analizin 264-268 nm aralığının, yapılan spektrum taramaları ile literatür bilgileri ile uygunluk gösterdiği sonucuna varılmıştır.

1.10 Sefaklor İçin Yapılan Literatür Çalışmaları

Literatürde sefaklor kontrollü salımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Bunlardan birinde, farklı iyonik olmayan yüzey aktif maddelerin varlığında Poly(ethylcyanoacrylate) (PECA) nanoparçacıkları hazırlanmıştır. Nanoparçacık hazırlama işlemi sırasında kullanılan yüzey aktif maddenin Sefaklor ve sefsulodin

ilaçların yüklemesi, boyutu ve depolama kararlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Cavallaro vd., 1994).

Ofokansi vd. (2009) tarafından çözünür mukus glikoprotein (S-müsin) ve tip B jelatinle emülsifikasyon-çapraz bağlama yöntemi ile sefaklor yüklü mikro küreler hazırlanmış, Mikroküre bileşimine S-müsin'in dahil edilmesinin, sefaklorun salınımı ve rektal biyo-yararlanımını arttırdığı gözlenmiştir. Salınan ilaç miktarı 290 nm'de UV-spektrofotometre ile saptanmıştır.

Balaure vd. (2013) tarafından aljinat-kitosan-silika biyokompozitleri sentezlenmiş, karakterize edilmiş, aralarında sefaklorun da bulunduğu antibiyotikler difüzyon yöntemiyle kompozitlere tutturulmuş ve in-vitro ortamda ökaryotik ve prokaryotik hücrelerle etkileştirilmiştir.

Bir başka çalışmada, Poli (γ -glutamik asit)in sodyum ve kalsiyum tuzları ile modifiye edildiği (NaPGA ve CaPGA) manyetit nanopartikülleri (MNP), birlikte çökme yöntemiyle sentezlenmiş ve bunların antibakteriyel ve sitotoksik etkileri benzer şekilde linezoid ve sefaklor antibiyotikleri ile değerlendirilmiştir (Inbaraj vd., 2011).

Rasool ve Fahmy'nin çalışmalarında (2013) sefaklor yüklü kitosan-aljinat boncuklar hazırlanmış, boncuklar etil selüloz (EC), selüloz asetat ftalat (CAP) ya da shellac ile kaplanmıştır. Salım çalışmaları ve sefaklor içeren boncukların antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde doğal ve yapay biyobozunur polimer kombinasyonları kullanılmamıştır.

Yukarıda bahsedilen doğal ve yapay biyobozunur polimerlerden oluşacak kompozit malzemelerinin sefaklorun kontrollü salım çalışmalarında uygun olacağı ve vücut için toksik kalıntılar bırakmayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada; özellikle yüksek biyolojik bozunabilirlik ve biyolojik uyumluluklarından dolayı, doğal polimerler (aljinat ve karragenan polisakkariti ile jelatin proteini) ve PLGA yapay polimeri kullanılmıştır. Literatürde bu dört yapıyı içeren kompozitlere rastlanamamıştır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1 DeneYlerin Yapıldığı Yer ve Tarih

Tez kapsamındaki deneysel alışmalar; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakóltesi Biyokimya Bólümü Araştırma Laboratuvarlarında Ocak-Aralık 2018 tarihleri arasında yapılmıştır.

DeneYlerde hazırlanan kompozit materyallerin ve bileşenlerinin karakterizasyonlarında kullanılan;

- FTIR ve SEM analizleri; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (CÜTAM) Laboratuvarlarında,
- TG/DTA analizleri Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Bilim Teknoloji ve Uygulama Merkezi'nde yaptırılmıştır.

2.2 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Bu çalışmada; kompozit bileşenleri olarak Sodyum Aljinat (A) (Carlo Erba, France), Karragenan (C) (Sigma-Aldrich, USA), Jelatin (G) (Merck, Germany) ve Poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA, Resomer[®] RG 503 H, Poly(D,L-lactide-co-glycolide) acid terminated, lactide:glycolide 50:50, MW 24,000-38,000) (Sigma-Aldrich, Germany) kullanılmıştır. Poli(vinil alkol) (PVA) (Sigma-Aldrich, USA), PLGA parçacıklarının oluşumunda emólgatör górevindedir. Aljinat ve karragenan boncukların oluşumunda topaklanmayı sağlamak için ise kalsiyum klorür (CaCl₂.2H₂O) (Carlo Erba, France) ve potasyum klorür (KCl) (Tekkim, Türkiye) tuzları tercih edilmiştir.

Model ilaç olarak sefalosporinler sınıfına dahil bir antibiyotik olan sefaklor (cefaklor) seçilmiştir. Saf etken madde, Centrient Pharmaceuticals (DSM Sinochem Pharmaceuticals, Rotherdam (Hollanda)) firması tarafından ücretsiz olarak temin edilmiştir. Etken madde sağlanana kadar ön denemeler Ceclor (oral süspansiyon için Granül sefaklor) ismiyle piyasada bulunan ticari ilaç ile yapılmıştır.

Yapısal analizlerde, FT-IR cihazı (Bruker Tensor II) kullanılmış, KBr (FTIR Grade, Merck, Germany) ile pelet hazırlanmıştır. SEM górintüleri Yüksek Taramalı Elektron Mikroskopu (TESCAN MIRA3, XMU) ile alınmıştır. TG ve DSC analizleri ilgili cihaz (SHIMADZU-50) kullanılarak yapılmıştır. Termal testlerde, hava

atmosferi ve 10 °C dk⁻¹ tarama hızı kullanılmıştır. Sıfır Yük Noktası (SYN veya PZC) tayininde KNO₃ (Merck, Germany) tuzu kullanılmıştır. pH ölçümleri, BANTE/901P marka pH metre ile yapılmıştır.

Tampon çözeltilerin hazırlanmasında; Mono sodyum fosfat (NaH₂PO₄) (Sigma-Aldrich, Germany), disodyum fosfat (Na₂HPO₄) (Sigma-Aldrich, Germany), trisodyum fosfat (Na₃PO₄) (Merck, Germany) ve mide pH ortamı sağlanmasında ise HCl ((Merck, Germany) kullanılmıştır.

Çalışma boyunca kullanılan tüm kimyasal maddelerin analitik saflıkta ve çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan suyun çift distile olmasına dikkat edilmiştir.

Örneklerin ortam koşullarında karıştırılması JEOTECH çoklu karıştırıcı ile, sabit sıcaklık ise NÜVE marka su banyosu ile sağlanmıştır. Tartımlar (SARTORIUS) ±0.01 mg duyarlıklı analitik terazi ile yapılmıştır.

Tutuklama (sefaklorlu sentez) ve salım çalışmalarında, ilaç (ceclor) ve saf etken maddenin derişimlerinin belirlenmesinde UV-Vis spektrofotometre (Shimadzu/UV-1800) kullanılmıştır

2.3 Sefaklor Ölçüm Yöntemi ve Etken Kararlılığının İncelenmesi

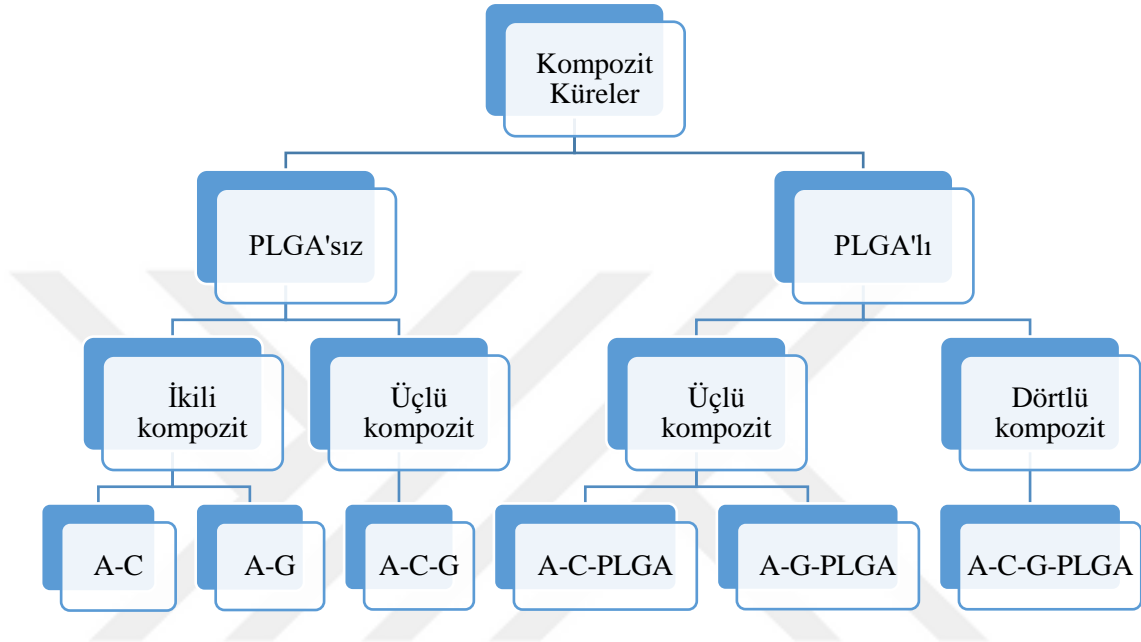
Ticari ilaç ve saf etkenin derişimleri Mor Ötesi-Görünür Bölge (UV-Vis) spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Etkenin UV bölgede görülen dalga boyu maksimumu kullanılmıştır (264 nm).

Etken ve ilacın derişimleri, su, mide ve bağırsak sıvısı pH'sında belirlenecektir. Farklı pH ve iyonik şiddete sahip bu farklı ortamlarda maksimum dalga boyunda kaymalar olabileceği için, dalga boyu taramaları ve kalibrasyon grafikleri her ortam için ayrı ayrı düzenlenmiştir. Her üç ortamda elde edilen pik maksimumları ve kalibrasyon grafikleri Bölüm 3.2'de görülmektedir.

Etken içeren boncukların sentezinde ve salım çalışmalarında, 264 nm'de, kompozitleri oluşturan bileşenlerin herhangi biriyle girişim olasıdır. Bu girişimin giderilmesi için, etken içeren ve içermeyen boncuklar aynı anda sentezlenmiş, etken içermeyen boncukların sentezi sırasındaki sıvılar kör (background, blank) olarak kullanılmıştır.

2.4 Kompozit Kürelerin Sentezi

Tez çalışması kapsamında hazırlanan tüm küreler Aljinat (A) içermektedir. Diğer malzemeler, karragenan (C) ve jelatin (G) polisakkaritleri ile poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) biyobozunur polimeridir. Bu dört malzemenin aşağıda görülen farklı kombinasyonları ile farklı kompozit küreler/boncuklar oluşturulmuştur.



Şekil 2.1 Sentezlenen kompozit boncukların sınıflandırılması

Kürelerin tümü, aynı koşullarda, ilaçlı (ticari ilaç veya etken madde) ve ilaçsız olarak sentezlenmiştir. Aljinat içerikli küreler çoklu karıştırıcıda ortam sıcaklığında aşağıda anlatılan genel basamaklarla sentezlenmiştir. Sentez işlemi iki temel basamaktan oluşmaktadır.

1. Jel oluşumu:

- Beherlere belirli hacimde (toplam katı kütesine göre, 10 veya 15 mL) su veya ilaç/etken çözeltileri konulmuş, üzerine Çizelgelerde belirtilen kütlelerde A katıları eklenmiş ve çözünene kadar karıştırılmıştır.
- Oluşan karışıma Çizelgelerde verilen kütlelerde tartılan C ve/veya G katıları eklenmiş ve homojen olana kadar ~800 rpm hızda karıştırılmıştır. Jölemsi karışımlar homojen olduktan sonra beherler tartılmış (m_{jel}) ve ağızları kapatılarak, ortam sıcaklığında, ertesi gün sabaha kadar karıştırılmıştır.
- PLGA'lı örnekler için yukarıda hazırlanan homojen jellere, asetonda çözülmüş PLGA eklenmiş, şeffaf jellerin renginin beyaz olduğu

gözenmiştir. Homojen dağılım oluştuktan sonra asetonun buharlaşması için beherlerin ağzı açık bırakılmıştır.

- Beherler ertesi gün tekrar tartılmış (m_{jet}), buharlaşan miktarlarda su eklenmiş ve jeller 10 mL'lik 21 G şırıngalara alınmıştır.

2. Boncuk oluşumu:

- Başka beherlerde 10 veya 15 mL damıtık su içinde $CaCl_2$ ve KCl tuzları çözünmüştür. PLGA'lı örnekler için tuzlar, damıtık suya değil bir kaç gün önceden hazırlanmış PVA sulu çözeltisine eklenmiştir.
- Bu tuz çözeltilerine şırıngadaki jeller yavaş yavaş damlatılmış ve kararlı küreler/boncuklar oluşturulmaya çalışılmıştır. Oluşan boncuklar en az 1 saat bu karışımda 200 rpm hızla karıştırılmış, bu süre sonunda süzülerek ayrılan boncuklar 10'ar mL damıtık suyla 5 kez yıkanmıştır. Yıkanan ve süzülen boncukların kütlesi " m_{boncuk} " olarak kaydedilmiştir.
- Şekil 2.2'de örnekleri görülen PLGA'sız ve PLGA'lı boncuklar, petri kaplarına alınmış, oda sıcaklığında toz almayacak şekilde kurumaya bırakılmıştır. Son olarak kuru boncuk kütleleri de saptanmış ve salım deneylerine geçilmiştir.



Şekil 2.2 Sentezlenen PLGA'sız ve PLGA'lı kompozit boncukların ıslak ve kuru fotoğrafları

2.4.1 Ön Denemeler

Saf Sefaklor temin edilene kadar ticari ilaç (Ceclor) kullanılarak bazı ön denemeler yapılmıştır. Bu bölüm kararlı boncukların oluşturulması için uygun sentez koşullarının belirlenmesi aşamasını içerdiği için tez kapsamında sunulmuştur.

2.4.1.1 Ticari İlaç İçerikli a-c-PLGA Kompozitlerinin Sentezi

Bu bölümde aljinat, karagenan ve PLGA kullanılarak, farklı toplam katı kütleli, ticari ilaç içeren kompozitler sentezlenmiştir. Ayrıca kompozit sentezine çöktürücü ortamdaki tuz miktarının etkisi de incelenmiştir.

2.4.1.1.1 a-c Toplam Kütesinin Değiştirilmesi

Kompozit sentezi için birinci basamak olan jel oluşumunda, alınan polisakkarit (Aljinat ve karragenan) kütleleri değiştirilmiş, PLGA kütlesi sabit tutulmuştur (5 mL asetonda çözülmüş, 50 mg PLGA). İlaçlı örneklerin sentezinde, 24 saat sonunda

asetonu uzaklaştırılmış homojen jele, toz haldeki 0.1 g ticari ilaç eklenip iyice karıştırılmış ve pembe renkli jeller elde edilmiştir (ilaç boyar madde içermektedir). Çöktürücü ortamdaki KCl ve CaCl₂ tuz miktarları literatüre uygun şekilde seçilmiştir /Popa vd., 2011; Kolesnyk vd., 2015; Lio ve Metters, 2006). Deney koşullarının tümü Çizelge 2.1’de görülmektedir. Çizelgede örnek kodlarındaki “a”, aljinatı; “c”, karragenanı; “p”, PLGA’yı; “i” ticari ilacı (CEC) ifade eder (Ön deneme amaçlı yapılan çalışmalarda, asıl deneylerle karışmaması için küçük ve italik simgeler kullanılmıştır.). Jel ortamı için; V, damıtık su hacmini; m_a, m_c ve m_p sırasıyla bunların mg olarak kütlelerini göstermektedir. Çöktürücü ya da boncuk oluşum ortamındaki koagulan ya da kararlılaştırıcı olarak kullanılan tuz ve PVA kütleleri, m_{KCl}, m_{CaCl₂} ve m_{PVA} ile, ortamındaki damıtık su hacmi ise V ile gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Farklı polisakkarit kütleli a-c-PLGA kompozitlerin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı			
	V/ mL	m _a / mg	m _c / mg	m _p / mg	m _i / mg	V/ mL	m _{KCl} / mg	m _{CaCl₂} / mg	m _{PVA} / mg
<i>acp1</i>	5	12.5	12.5	50	0	10	250	330	300
<i>acp1i</i>	5	12.5	12.5	50	100	10	250	330	300
<i>acp2</i>	5	25	25	50	0	10	250	330	300
<i>acp2i</i>	5	25	25	50	100	10	250	330	300
<i>acp3</i>	10	50	50	50	0	10	250	330	300
<i>acp3i</i>	10	50	50	50	100	10	250	330	300
<i>acp4</i>	15	100	100	50	0	10	250	330	300
<i>acp4i</i>	15	100	100	50	100	10	250	330	300
<i>acp5</i>	25	250	250	50	0	10	250	330	300
<i>acp5i</i>	25	250	250	50	100	10	250	330	300

Tüm bu sentez işlemleri sırasında bazı örneklerin homojen dağılmadığı ve bazılarında da faz ayrımı olduğu gözlemlendi. Bunun yanı sıra toplam kütlelerin 0.2 g olduğu ve aynı A-C kütlelerine sahip ilaçsız ve ilaçlı olan örneğin (*acp4* ve *acp4i*) en homojen görünümlü ve boncuk boyutunun birbirine en yakın olduğu gözlemlenmiştir. En uygun olduğu belirlenen bu kürelerle şişme ve salım çalışmaları yapılmıştır.

2.4.1.1.2 Ticari İlaç Kütlesinin Değiştirilmesi

Bir önceki bölümde seçilen *acp4i* küresi Çizelge 2.1'deki koşullarda, ilaç kütlesi 0.5 g olarak değiştirilerek yeniden sentezlenmiştir. Küreler yıkanıp kurutulmuş, şişme ve salım deneyleri ile FTIR analizleri yapılmıştır.

2.4.1.1.3 Çöktürücü Ortamına Eklenen Tuz Kütlesinin Değiştirilmesi

Bu bölümde, Çizelge 2.1'deki *acp4* örneklerinin sentez aşamasındaki diğer parametreler sabit tutulmuş (Jel ortamı: 15 mL damıtık su, 100'er mg Aljinat ve Karragenan, 50 mg PLGA, 100 mg ilaç), çöktürücü ya da boncuk oluşturu ortamındaki tuz (KCl ve CaCl₂) kütleleri değiştirilmiştir.

Çizelge 2.2 Farklı çöktürücü ortamlarda hazırlanan *a-c*-PLGA kürelerin çöktürme ortamı

Örnek Kodu	V/mL	Boncuk Ortamı			
		m _{ECH} /mg	m _{KCl} /mg	m _{CaCl₂} /mg	m _{PVA} /mg
<i>acp6</i>	10	300	-	-	300
<i>acp7</i>	10	300	300	300	300
<i>acp7i</i>	10	300	300	300	300
<i>acp8</i>	10	100	100	100	300
<i>acp8i</i>	10	100	100	100	300
<i>acp9</i>	10		50	50	300
<i>acp9i</i>	10		50	50	300
<i>acp10</i>	10		100	100	300
<i>acp10i</i>	10		100	100	300
<i>acp11</i>	10		200	200	300
<i>acp11i</i>	10		200	200	300
<i>acp12</i>	10		300	300	300
<i>acp12i</i>	10		300	300	300
<i>acp13</i>	10		500	500	300
<i>acp13i</i>	10		500	500	300

Bu aşamada çöktürücü ortama epiklorohidrin (ECH) da katılmıştır. ECH, eterleşme tepkimesine yol açan, hidroksille tepkimeye girebilen epoksi gurubu ve aktif kloru sahiptir ve bu özelliğiyle iyi bir çapraz bağlayıcıdır (Zhang vd., 2016).

Çöktürücü ortamına farklı tuz kütlelerinin eklenmesi ile yapılan bu sentez serisinde, yalnızca 0.3 g ECH olan örnekte (*acp6*) boncuk oluşmadığı, 50'şer g tuz içeren ortamda ise boncuk değil, sarmal yapıları şekiller oluştuğu gözlenmiştir.

2.4.1.2 İlaçsız a-c-PLGA Kompozitlerinin Sentezinde PLGA Kütlesinin Değiştirilmesi

Bu seride ilaçsız örnekler sentezlenmiş ve bu örnekler için seçilen değişken türü eklenen PLGA kütlesi olmuştur.

Çizelge 2.3 Farklı PLGA kütleli a-c-PLGA kompozitlerin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı			
	V/ mL	m _a / mg	m _c / mg	m _p / mg	m _i / mg	V/ mL	m _{KCl} / mg	m _{CaCl₂} / mg	m _{PVA} / mg
<i>acp14</i>	15	100	100	20	0	10	200	200	300
<i>acp15</i>	15	100	100	100	0	10	200	200	300
<i>acp16</i>	15	100	100	200	0	10	200	200	300
<i>acp17</i>	15	100	100	400	0	10	200	200	300
<i>acp18</i>	15	100	100	800	0	10	200	200	300

Çizelge 2.3'deki kütlelerde alınarak hazırlanan örnekler arasından, 800 mg PLGA eklenen örnekte (*acp18*), PLGA çözeltisinin eklenmesi anında yoğun bir faz ayırımı gözlenmiş (PLGA fazı opak haldedir ve jel içinde dağılmamıştır) ve sentez yapılmamıştır. Benzer durum 400 mg PLGA içeren *acp17* örneği için de söz konusudur.

2.4.2 PLGA'sız Kompozit Kürelerin Sentezi

Deneylelerin bu aşamasında, aljinat, karragenan ve jelatin ile ikili ve üçlü kompozit yapılar oluşturulmuştur.

2.4.2.1 A-C Kompozit Kürelerinin Sentezi

Bu bölümde sadece aljinat (A) ve karragenan (C) içeren kompozitlerin sentezi yer almaktadır. Sentezlerde bir önceki bölümde anlatılan genel sentez basamakları izlenmiştir. Sentez aşamasında, farklı etken derişimleri, farklı çöktürücü (CaCl₂ ve KCl) kütleleri, farklı A ve C kütleleri kullanılarak 3 set boncuk oluşturulmuş, salım deneylelerinde bu parametrelerin ilaç salımına etkisi incelenmiştir.

Bundan sonraki sentez aşamalarındaki deney koşulları çizelgelerle sunulacaktır. Çizelgelerde örnek kodlarındaki “A”, yukarıda da belirtildiği gibi aljinatı; “C”, karragenanı; “E” saf etkeni (sefaklor) ifade eder. Jel ortamı için; V, etkensiz küreler için damıtık su hacmini, etkenliler için ise sefaklor çözeltisi hacmini; m_A ve m_C A ve C'nin gram olarak kütlelerini, C_E $\mu\text{g mL}^{-1}$ (ppm) birimindeki sefaklor çözeltisi derişimini göstermektedir. Çöktürücü ya da boncuk oluşum ortamındaki koagulan ya da kararlılaştırıcı olarak kullanılan tuz ve PVA kütleleri, m_{KCl} , m_{CaCl_2} ve m_{PVA} ile, ortamındaki damıtık su hacmi ise V ile verilmiştir.

2.4.2.1.1 Farklı Etken Derişimli A-C Küreleri

Bu sette hazırlanan boncukların, jel oluşum aşamasında A ve C miktarları sabit tutulmuş, etken derişimi değiştirilmiştir. Deney koşulları Çizelge 2.4'de görülmektedir. Çizelgede, örnek kodlarındaki AC1 gösterimi 1. tür aljinat-karragenan kompozitini (100'er mg A ve C içeren örneklerin 250 mg KCl ve 330 mg CaCl_2 ortamında jelleşmesiyle oluşur), E 1-5 ise farklı derişimde etken içeriklerini ifade etmektedir.

Çizelge 2.4 Farklı etken derişimli A-C kompozitlerinin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı				Boncuk Ortamı		
	V/mL	m_A/g	m_C/g	$C_E/\mu\text{g mL}^{-1}$	V/mL	m_{KCl}/g	m_{CaCl_2}/g
AC1	10	0.10	0.10	0	10	0.25	0.33
AC1E1	10	0.10	0.10	50	10	0.25	0.33
AC1E2	10	0.10	0.10	250	10	0.25	0.33
AC1E3	10	0.10	0.10	500	10	0.25	0.33
AC1E4	10	0.10	0.10	1000	10	0.25	0.33
AC1E5	10	0.10	0.10	5000	10	0.25	0.33

2.4.2.1.2 Farklı Tuz Kütleli A-C Küreleri

Bu aşamada hazırlanan boncukların, jel oluşum aşamasında A ve C miktarları ve etken derişimleri sabit tutulmuş ($250 \mu\text{g mL}^{-1}$), çöktürücü ortamdaki KCl ve CaCl_2 tuz miktarları değiştirilmiştir. Çizelge 2.4'deki AC1E2 kodlu örnek, Çizelge 2.5'deki AC1E ile aynıdır.

Çizelge 2.5 Farklı tuz kütleli A-C kompozitlerinin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı				Boncuk Ortamı		
	V/mL	m _A /g	m _C /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g
AC1	10	0.10	0.10	0	10	0.25	0.33
AC1E	10	0.10	0.10	250	10	0.25	0.33
AC2	10	0.10	0.10	0	10	0.10	0.10
AC2E	10	0.10	0.10	250	10	0.10	0.10
AC3	10	0.10	0.10	0	10	0.20	0.20
AC3E	10	0.10	0.10	250	10	0.20	0.20
AC4	10	0.10	0.10	0	10	0.30	0.30
AC4E	10	0.10	0.10	250	10	0.30	0.30

2.4.2.1.3 Farklı A ve C Kütleli Kompozitlerin Sentezi

Çizelge 2.6’da 3 farklı aljinat karragenan kütesine sahip olan etkenli ve etkensiz, boncukların sentezi görülmektedir.

Bu sentez işleminde diğer sentez işlemlerinden farklı olarak aljinat ve karragenandan oluşan homojen jelin toplam kütesi 0.2 g değil 0.3 g alınmış ve toplam kütesi 0.3 g olan homojen jeldeki aljinat ile karragenanın kütle oranları değiştirilmiştir. Ek olarak tüm örneklerde aljinat ve karragenanın toplam kütesi artırıldığı için ve eklenen etken derişiminin de değişmesi istenmediği için 15’er mL damıtık su eklenmiştir. Çöktürücü ortam da paralel olarak 15 mL’ye çıkarılmış ve KCl ve CaCl₂ tuzlarının miktarları 0.15 g olarak seçilmiştir.

Çizelge 2.6 Farklı A ve C kütleli kompozitlerin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı				Boncuk Ortamı		
	V/mL	m _A /g	m _C /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g
A1	15	0.30	-	0	15	0.15	0.15
A1E	15	0.30	-	250	15	0.15	0.15
AC5	15	0.20	0.10	0	15	0.15	0.15
AC5E	15	0.20	0.10	250	15	0.15	0.15
AC6	15	0.15	0.15	0	15	0.15	0.15
AC6E	15	0.15	0.15	250	15	0.15	0.15

2.4.2.2 A-G Kompozit Kürelerinin Sentezi

Bu bölümde aljinat (A) ve jelatin (G) içeren kompozitlerin sentezi yer almaktadır. Sadece A ve G kütlelerindeki değişimin boncuk oluşumuna, şişme davranışlarına ve salım deneylerine etkisi incelenmiştir. Yukarıda anlatılan genel sentez basamakları bu aşamada da kullanılmış olup, deney koşulları Çizelge 2.7’de sunulmuştur. Çizelgeden de görüldüğü gibi 4 farklı A ve G kütlelerine sahip olan etkenli ve etkensiz boncuklar sentezlenmiş ve örnekler kodlanmıştır.

Çizelge 2.7 Farklı A ve G kütleli kompozitlerin sentez parametreleri

Örnek Kodu	V/mL	Jel Ortamı			Boncuk Ortamı		
		m _A /g	m _G /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g
A1	15	0.30	-	0	15	0.15	0.15
A1E	15	0.30	-	250	15	0.15	0.15
AG1	15	0.20	0.10	0	15	0.15	0.15
AG1E	15	0.20	0.10	250	15	0.15	0.15
AG2	15	0.15	0.15	0	15	0.15	0.15
AG2E	15	0.15	0.15	250	15	0.15	0.15
AG3	10	0.10	0.10	0	10	0.10	0.10
AG3E	10	0.10	0.10	250	10	0.10	0.10

2.4.2.3 A-C-G Kompozit Kürelerinin Sentezi

Bu bölüm aljinat (A), karragenan (C) ve jelatin (G) içeren üçlü kompozitlerin sentezini içermektedir. Toplam katı kütlesi 0.3 g’dır. Sentez aşamasında damıtık su ve etken çözeltilerine sırasıyla G, C ve A eklenmiş, her aşamada karışımın homojen hale gelmesi sağlanmış, oluşan jeller çöktürme ortamına şırınga yardımıyla damlatılarak, boncuklar oluşturulmuştur. Deney koşulları ve örnek kodları Çizelge 2.8’de görülmektedir.

Çizelge 2.8 Farklı A, C ve G kütleli kompozitlerin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı		
	V/mL	m _A /g	m _C /g	m _G /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g
ACG1	15	0.10	0.10	0.10	0	15	0.15	0.15
ACG1E	15	0.10	0.10	0.10	250	15	0.15	0.15
ACG2	15	0.20	0.05	0.05	0	15	0.15	0.15
ACG2E	15	0.20	0.05	0.05	250	15	0.15	0.15

2.4.3 PLGA'lı Kompozit Kürelerin Sentezi

Bu bölümde, aljinat, karragenan, jelatin ve PLGA ile üçlü ve dörtlü kompozit yapılar oluşturulmuştur.

2.4.3.1 A-C-P İçerikli Kompozitlerin Sentezi

Aljinat, karragenan ve PLGA polimerleri içeren, etkenli ve etkensiz yapılar sentezlenmiştir.

A, C ve G içeren örneklerin sentezinde olduğu gibi çizelgelerde (Çizelge 2.9-11) verilen miktarda damıtık su ya da etken çözültisi üzerine, C eklenip, homojen olduktan sonra karışıma A katılmış, jel yapısı elde edilene kadar ağzı kapalı olarak karıştırılmıştır. Önceki sentezlerden farklı olarak elde edilen homojen karışıma, asetonda çözülmüş PLGA eklenmiş ve bir gece ağzı açık olarak, ortam sıcaklığında karıştırılarak çözücü buharlaştırılmıştır. PLGA'sız jellerdeki şeffaf görünüm değişmiş, karışım homojen, opak beyaz hal almıştır. Daha sonra sentezlenecek örnekler yine ilgili çizelgedeki çöktürücü ortama (PVA, CaCl₂ ve KCl), şırınga yardımı ile damlatılarak boncuklar oluşturulmuştur. Boncuklar bu ortamda yaklaşık 1 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karışmaya bırakılmış, 1 saat sonunda ise 5 kez 10' ar mL su ile yıkanıp, petri kaplarına alınarak kurutulmuştur. Sentezin tüm aşamalarında mutlaka kütleler tartılmış, yıkama suları ve kalan çöktürücü ortamdaki ilaç derişimleri UV-spektroskopik olarak belirlenmiştir.

Aşağıdaki bölümlerde sentez aşamasındaki bazı değişkenlerin, boncuk oluşumu, şişme ve salım çalışmalarına etkileri incelenmiştir.

2.4.3.1.1 Farklı PLGA Kütleli A-C-P Kompozitlerinin Sentezi

Bu bölümde, A ve C kütlesi ile diğer parametreler sabit tutularak (Çizelge 2.9) PLGA kütlesinin öncelikle boncuk oluşumuna, daha sonra da şişme ve salım deneylerine etkileri incelenmiştir. Bundan sonraki çizelgelerde örnekler kodlanırken, PLGA polimeri “P” ile simgelenmiştir.

2.4.3.1.2 Farklı PVA Kütleli A-C-PLGA Kompozitlerinin Sentezi

Bir önceki bölümde yapılan sentezde, boncuk şekillerinin daha düzgün ve homojen olması nedeniyle ACP1 kodlu örnekler seçilmiştir. 100'er mg A ve C, 50 mg PLGA içeren bu örneklerin sentezi sırasında, çöktürücü/boncuk oluşturuca ortamdaki PVA miktarı değiştirilmiştir (Çizelge 2.10).

Çizelge 2.9 Farklı PLGA kütleli A-C-PLGA kompozitlerin sentez parametreleri

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı			
	V/mL	m _A /g	m _C /g	m _P /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl2} /g	m _{PVA} /g
AC1	10	0.10	0.10	-	0	10	0.25	0.33	-
AC1E	10	0.10	0.10	-	250	10	0.25	0.33	-
ACP1	10	0.10	0.10	0.05	0	10	0.25	0.33	0.10
ACP1E	10	0.10	0.10	0.05	250	10	0.25	0.33	0.10
ACP2	10	0.10	0.10	0.10	0	10	0.25	0.33	0.10
ACP2E	10	0.10	0.10	0.10	250	10	0.25	0.33	0.10
ACP3	10	0.10	0.10	0.20	0	10	0.25	0.33	0.10
ACP3E	10	0.10	0.10	0.20	250	10	0.25	0.33	0.10

Çizelge 2.10 A-C-PLGA kompozitlerin sentezine PVA kütlesinin etkisi

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı			
	V/mL	m _A /g	m _C /g	m _P /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl2} /g	m _{PVA} /g
ACP1	10	0.10	0.10	0.05	0	10	0.25	0.33	0.10
ACP1E	10	0.10	0.10	0.05	250	10	0.25	0.33	0.10
ACP4	10	0.10	0.10	0.05	0	10	0.25	0.33	0.30
ACP4E	10	0.10	0.10	0.05	250	10	0.25	0.33	0.30
ACP5	10	0.10	0.10	0.05	0	10	0.25	0.33	-
ACP5E	10	0.10	0.10	0.05	250	10	0.25	0.33	-

2.4.3.1.3 Farklı A ve C Kütleli A-C-PLGA Kompozitlerinin Sentezi

Bu sentez işleminde diğer sentez işlemlerinden farklı olarak PLGA eklenmeden önceki A+C kütlesi 0.3 g ve su/etken çözelti hacmi 15 mL'dir. Jel ve boncuk ortamı için deney koşulları Çizelge 2.11'de görülmektedir.

Çizelge 2.11 Farklı A ve C kütleli, A-C-PLGA kompozitlerinin sentez koşulları

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı			
	V/mL	m _A /g	m _C /g	m _P /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g	m _{PVA} /g
AP1	15	0.30	-	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15
AP1E	15	0.30	-	0.10	250	15	0.15	0.15	0.15
ACP6	15	0.20	0.10	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15
ACP6E	15	0.20	0.10	0.10	250	15	0.15	0.15	0.15

2.4.3.2. A-G-PLGA İçerikli Kompozitlerin Sentezi

Bu bölümde 4 farklı aljinat jelatin kütlesine sahip, etkenli ve etkensiz boncuklar sentezlenmiştir. Sentez koşulları Çizelge 2.12'de görülmektedir.

Çizelge 2.12 Farklı A ve G kütleli, A-G-PLGA kompozitlerinin sentez koşulları

Örnek Kodu	Jel Ortamı					Boncuk Ortamı			
	V/mL	m _A /g	m _G /g	m _P /g	C _E /µg mL ⁻¹	V/mL	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g	m _{PVA} /g
AP1	15	0.30	-	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15
AP1E	15	0.30	-	0.10	250	15	0.15	0.15	0.15
AGP1	15	0.20	0.10	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15
AGP1E	15	0.20	0.10	0.10	250	15	0.15	0.15	0.15
AGP2	15	0.10	0.10	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15
AGP2E	15	0.10	0.10	0.10	250	15	0.15	0.15	0.15

2.4.3.3. A-C-G-PLGA İçerikli Kompozitlerin Sentezi

4 bileşenli boncukların oluşumunda kullanılan deneysel koşullar Çizelge 2.13'de görülmektedir.

Çizelge 2.13 A-C-G-PLGA kompozitlerinin sentez koşulları

Örnek Kodu	Jel Ortamı						Boncuk Ortamı			
	V/m L	m _A /g	m _C /g	m _G /g	m _P /g	C _E /μg mL ⁻¹	V/m L	m _{KCl} /g	m _{CaCl2} /g	m _{PVA} /g
ACGP1	15	0.10	0.10	0.10	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15
ACGP1 E	15	0.10	0.10	0.10	0.10	250	15	0.15	0.15	0.15
ACGP3	15	0.10	0.10	0.10	0.10	0	15	0.15	0.15	0.15

2.5 Kompozit Kürelerin Karakterizasyonu

Bölüm 2.4’de sentezlenen sefaklorsuz/boş kompozit kürelerden sentez açısından en uygun olanlarının, FTIR, TG-DTA, SEM, SYN analizleri, şişme ve bozunma davranışları incelenerek yapısal karakterizasyonları yapılmıştır.

2.5.1 FTIR analizleri

Bölüm 2.2’de de belirtildiği gibi, FTIR analizlerinde KBr pelet tekniği kullanılmıştır. Önce kompozitleri oluşturan A, C, G ve P bileşenlerinin tozları ile pelet hazırlanıp, FTIR spektrumları alınmıştır. Daha sonra PLGA’sız (A-C, A-G ve A-C-G) ve PLGA’lı (A-C-P, A-G-P ve A-C-G-P) kompozit boncuklara da aynı teknik uygulanmaya çalışılmıştır. Ancak kuru haldeki küreler çok sert olduğu için toz hale getirilememiştir. Ancak suyla şişirilen boncuklar, yumuşadıktan sonra agat havanda ezilip, KBr ile karıştırılabilmektedir. Boş KBr peleti de benzer koşullarda hazırlanmış ve örnek hazırlamadan gelen hata minimize edilmeye çalışılmıştır.

2.5.2 Isıl Analizler (TGA/DTA)

PLGA’sız (A-C, A-G ve A-C-G) ve PLGA’lı (A-C-P, A-G-P ve A-C-G-P) kompozit boncukların küçük miktarları TGA ve DTA cihazıyla, hava atmosferinde ve 10 °C dk⁻¹ tarama hızı kullanılarak analiz edilmiştir.

2.5.3 SEM Analizleri

Yukarıda bahsedilen 6 kompozitin ve bileşenlerinin (A, C, G ve P) taramalı elektron mikroskopu fotoğrafları, farklı oranlarda büyütülerek şekillenmiştir. Fotoğraflarda gözlenen hücrelerin ya da tekrarlayan birimlerin boyutları, cihaza bağlı istatistik programı kullanılarak belirlenmiştir.

2.5.4 Sıfır Yük Noktası (SYN) Analizleri

Kompozit boncukların yüzey yüklerinin belirlenmesi amacıyla, belirli kütledeki kompozitlere pH'leri 1-12 arasında değişen 0.1 M KNO₃ çözeltilerinden 10'ar mL eklenmiş ve 24 saat karıştırıldıktan sonra denge pH değerleri ölçülmüştür [Baybaş ve Ulusoy, 2012]. İlgili grafikler ve SYN (Point of zero charge, PZC) değerleri bulgular ve tartışma bölümünde sunulmuştur.

2.5.5 Şişme Deneyleleri

Bölüm 2.4.1'de ön denemeler için sentezlenen kompozit kürelerden homojen olarak sentezlenebilenlerinin, farklı pH ortamlarında (mide pH'sı, Bağırsak pH'sı ve damıtık su) şişme kinetiği deneyleleri yapılmıştır. Kuru boncuklardan tartım duyarlılığındaki belirli kütleleri tartılıp, yukarıdaki ortamlara atılmış ve süre başlatılmıştır. Belirli sürelerde ortamdan çıkarılan küreler yüzey suyu alınacak şekilde kurulanmış ve tartılmıştır. En yüksek şişmenin suda olduğu görülmüş ve polimersiz, A, A-C, A-G, A-C-G kompozitleri ile A-P, A-C-P, A-G-P ve A-C-G-P polimerli boncuklarının suda şişme kinetikleri incelenmiştir.

2.5.6 Kompozitlerin Kararlılık Deneyleleri

Diğer karakterizasyon işlemlerinde seçilen kompozitlerin bozunma davranışlarını içermektedir. Kompozitlerin başlangıç kütleleri tartılmış ve 36°C' de 5 mL pH 7.4 fosfat tamponu ortamına atılmıştır. Daha sonra kompozitlerin 1, 7,14 ve 21. günlerde yani her 7 günde bir kütleleri tartılmış, kaybedilen yüzde kütle kaybı hesaplanmıştır.

2.6 Etkenin Kararlılık Deneyleleri

Kararlılık deneyleleri ticari ilaç (CEC) ve saf etken (sefaklor) için ayrı ve şu şekilde uygulanmıştır:

- 1) Farklı pH ortamlarında (suda, HCl'de ya da fosfat tamponunda) hazırlanan CEC çözeltileri, farklı sıcaklıklara (4-25-36°C) bekletilmiş, farklı zamanlarda pH değerleri okunmuştur. Böylece etkenin pH kararlılığına sıcaklığın etkisi incelenmiştir.
- 2) Saf etken içinde suda hazırlanan 50 ppm ($\mu\text{g mL}^{-1}$) stok çözeltiler farklı sıcaklıklarda saklanmış ve farklı zaman aralıklarında absorbans değerleri ölçülerek etkenin sıcaklık kararlılığı incelenmiştir. Çözeltilerin saklandığı

sıcaklıklar ise; buzdolabı (+4 °C), su banyosu (25 °C) ve vücut sıcaklığına (36 °C) ayarlı su banyosudur.

2.7 Salım Deneyleri

Sentezlenen tüm (etkenli ve etkensiz) örneklerin belirli kütleleri tartılmış, 5 mL damıtık suya atılmış ve belli süre, 36 °C'deki karıştırılmalı inkübatörde bekletilmiştir. Süre sonunda bu ortamdan çıkarılmış ve yeni 5 mL'lik suya atılmıştır. Deney sonunda tüm atıkların (salım yapılan çözelti) sefaklor derişimleri UV-spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve kümülatif salım sonuçları süreye karşı grafiğe geçirilmiştir. Aynı işlemler pH 1.2 ve 7.4 için de tekrarlanmıştır. Salım deneylerinin uygulama basamakları, salım kinetiği bölümünde daha detaylı olarak anlatılmıştır.

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

3.1 Küre Oluşum Verimi

Bölüm 2.4’de, genel sentez basamaklarına göre oluşturulan PLGA’lı ve PLGA’sız, etkenli ve etkensiz boncukların, jel ve boncuk kütleleri kullanılarak, küre oluşum (sentez) verimleri (1) eşitliği ile hesaplanmıştır.

$$\%Boncuk = \frac{m_{boncuk}}{m_{jel}} \times 100 \quad (1)$$

Materyal metod bölümünde kodları verilen örneklerde boncuk oluşum verimi % 60 ile 95 arasında değişmektedir.

3.2 Kompozit Kürelerin Yapısal Karakterizasyonu

3.2.1 FT-IR Analizleri

KBr pelet tekniği ile yapılan FTIR analizleri iki bölümden oluşmaktadır.

1. Bölümde kompozitlerin FTIR spektrumlarını yorumlayabilmek için önce kompozitleri oluşturan bileşenlerin, [aljinat (A), karragenan (C), jelatin (G) ve PLGA (P)] daha önceki çalışmalardan ve el kitaplarından alınan karakteristik bandlarının dalga sayıları ve açıklamaları sunulmuştur. Daha sonra sırasıyla PLGA içermeyen, Aljinat-Karragenan (A-C), Aljinat-Jelatin (A-G) ve Aljinat-Karragenan-Jelatin (A-C-G) kompozit boncukları ile PLGA içeren, Aljinat-Karragenan-PLGA (A-C-P), Aljinat-Jelatin-PLGA (A-G-P) ve Aljinat-Karragenan-Jelatin-PLGA (A-C-G-P) kompozit boncuklarının FTIR spektrumları sunulmuştur. Her spektrumun altına sentez kısmında verilen örnek kodları eklenmiştir. Bu kodlar o boncuğun hangi koşullarda sentezlendiğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 2.4).

2. bölümde ticari ilaç (CEC) ve etken (sefaklor) maddenin spektrumları ile, ilaç ve/veya etken yüklenmiş kompozitlerin FTIR spektrumları karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

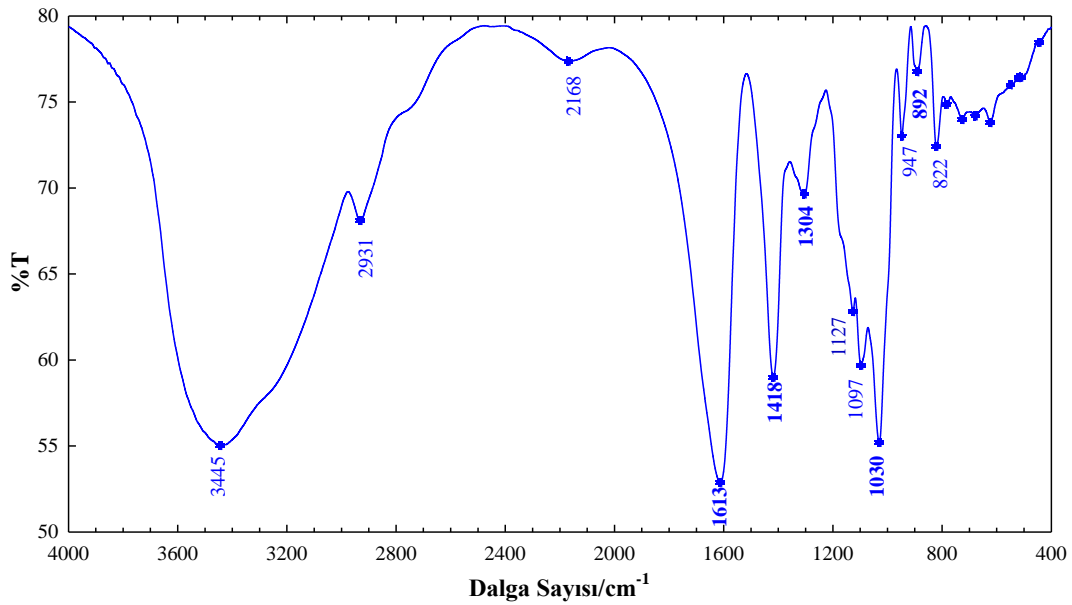
3.2.1.1 Kompozitler ve Bileşenlerinin FTIR Spektrumları

Şekil 3.1-4, çalışmada kullanılan kompozitlerin bileşenlerinin (sırasıyla A, C, G ve P) FTIR spektrumlarını içermektedir. Spektrumlarda gözlenen karakteristik bandların dalga sayıları ve açıklamaları ilgili şeklin altında ve Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelgede parantez içinde verilen dalga sayıları bu tez çalışmasının deneysel sonuçlarına aittir. Şekil 3.5’de PLGA’lı boncukların sentezi sırasında kullanılan polivinil alkol (PVA) polimerinin spektrumunu içermektedir.

Şekil 3.6-8’de PLGA’sız (AC1, AG3, ACG1 kodlu) kompozitlerin, Şekil 3.9-11’de ise PLGA’lı (ACP1, AGP2, ACGP1 kodlu) boncukların FTIR spektrumları, kendisini oluşturan bileşenlerin spektrumları ile karşılaştırılmıştır.

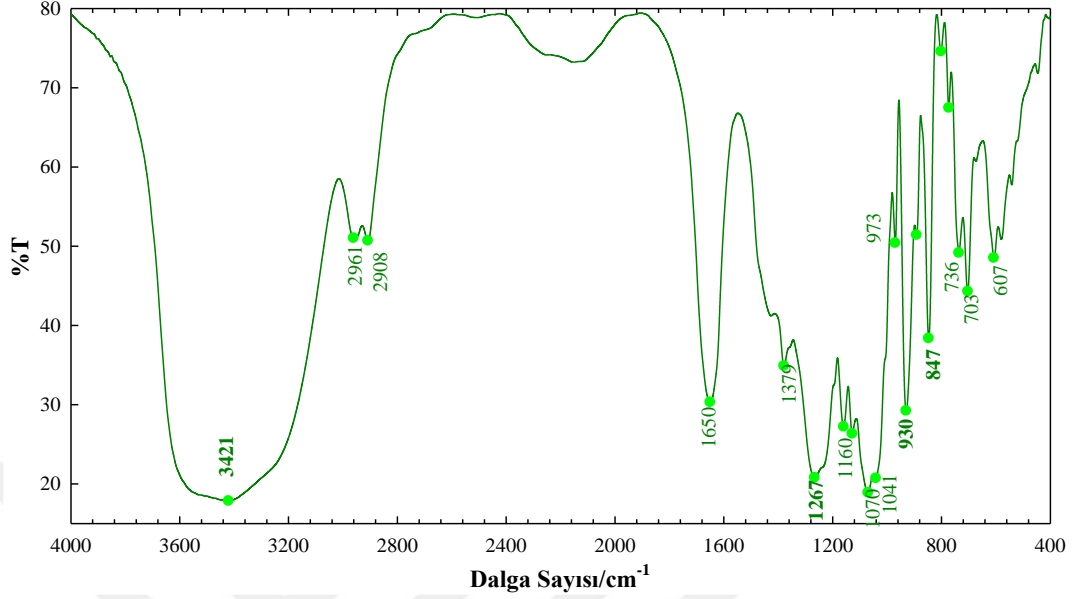
Sodyum aljiant spektrumundaki (Şekil 3.1) belirgin karakteristik bandlar; 1030 cm^{-1} ’de minimumu görülen üçlü band, 1613 ve 1418 cm^{-1} ’deki iki spesifik güçlü absorpsiyon bandı, 1304 ve 892 cm^{-1} ’deki zayıf bandlardır. 822 cm^{-1} ’deki band daha çok yapıdaki mannuronik asit kalıntılarını göstermektedir (Çizelge 3.1). Spektrumun parmak izi bölgesinde, genellikle 950-750 cm^{-1} aralığında görülen zayıf bandlar karbohidrat analizinde sık kullanılır (Krol vd., 2016).



Şekil 3.1 Aljinat (A) FTIR spektrumu

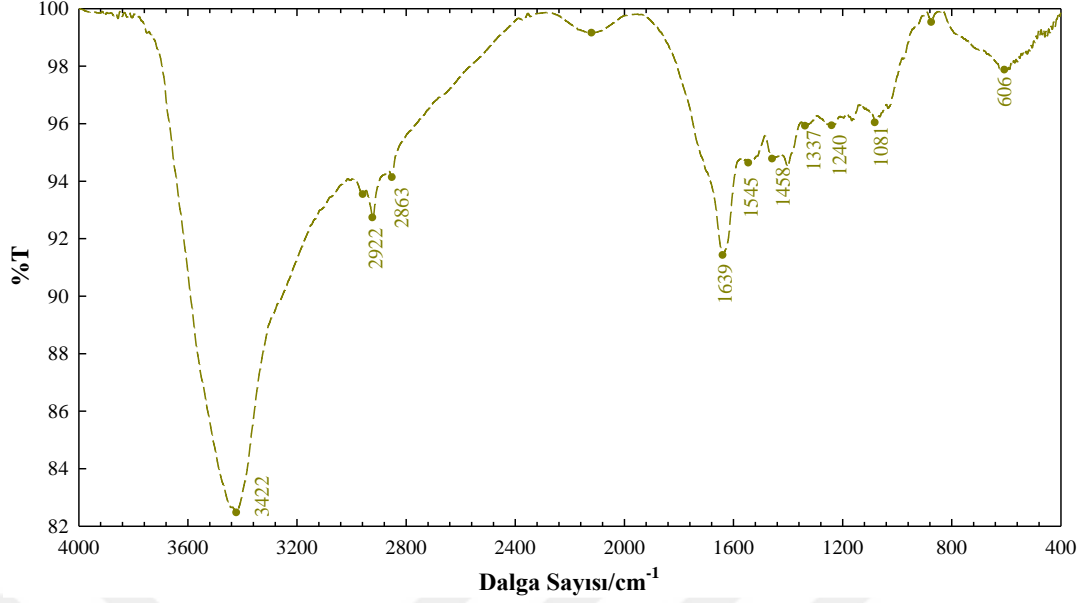
Karragenanın FTIR spektrumunda gözlenen bantların çoğu (Çizelge 3.1), polisakaritler için spesifikdir. Bunlara ek olarak sülfat grubu titreşimlerinden kaynaklanan bantlar gözlenmektedir. Örneğin, 1267 cm^{-1} ’de asimetric O=S=O titreşimiyle, 1070 cm^{-1} ’de C-O ve S=O modlarının birleşmesinden kaynaklanana absorpsiyon bantları gözlenir. 847 cm^{-1} ’deki absorpsiyon, C=O-S bağının titreşiminden kaynaklanır ve karragenan konformasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Yaklaşık 930 ve 700 cm^{-1} aralığında kalan, orta şiddetli iki bant

esas olarak polisakaritler için tipik olan C-O-C köprülerinin titreşimlerine atfedilir (Krol vd., 2016).



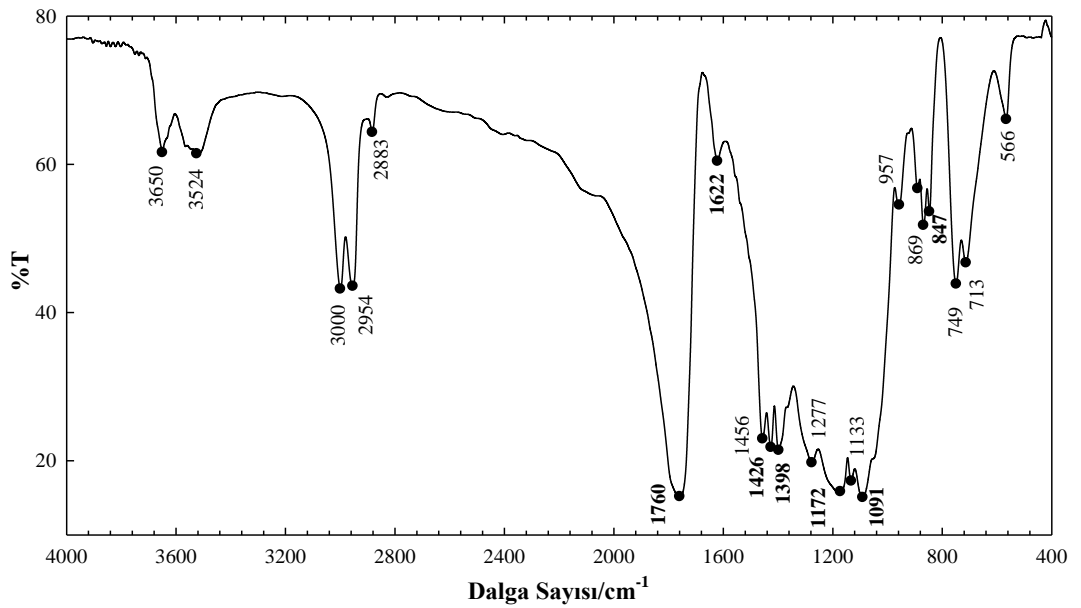
Şekil 3.2 Karragenan (C) FTIR spektrumu

Jelatinin FTIR spektrumu (Şekil 3.3) esas olarak, Amid A ve Amid I-III olarak adlandırılan peptit bandlarına odaklanır. Şekil 3’de N-H gerilme titreşimlerinin yoğun IR absorpsiyonundan kaynaklanan Amid A bandı, 3422 cm⁻¹’de pik veren geniş bir band olarak gözlemlenir. 1639 cm⁻¹’de görülen Amid I bandı temel olarak C=O grubu gerilme titreşimi ile ilişkilidir. Amide II bandı esas olarak N-H bükülme titreşiminden ve C-N gerilme titreşiminin küçük katkısından kaynaklanmakta ve 1545 cm⁻¹’de küçük bir pik olarak görülmektedir. Amid III titreşiminde, C-N gerilme modu ana bileşendir ve N-H bükülmesi ile omurga ve yan zincir titreşimlerinin katkılarını da içermektedir (Krol vd., 2016). Bu çalışmada, bu bant 1240 cm⁻¹ merkezli zayıf bir minimum vermiştir. Diğer belirgin piklerin açıklamaları Çizelge 3.1’de görülmektedir.



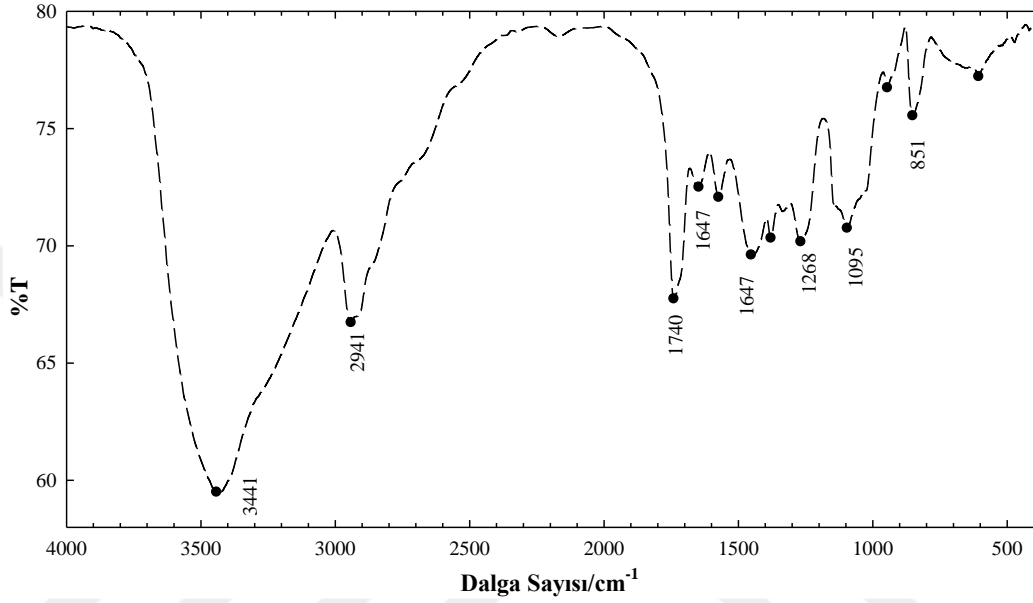
Şekil 3.3 Jelatin (G) FTIR spektrumu

PLGA'nın FTIR spektrumlarında tipik C=O ve C-O ester bağları gözlenmelidir. 1770 ve 1750 cm⁻¹ arasındaki bölgede gözlenen şiddetli bantlar, gerilme titreşimine bağlanır. İki monomerde (PLA, PGA) bulunan karbonil grupları 1300 ile 1150 cm⁻¹ arasındaki orta şiddetteki bantlar, sırasıyla asimetrik ve simetrik C-C(=O)-O gerilmelerine atfedilmiştir. Bu bölgelerdeki bantlar, esterlerin karakterizasyonunda kullanılmaktadır. Laktik ve glikolik asit için FTIR spektrumunda 3500 cm⁻¹ ve 3450 cm⁻¹'deki bantlar OH grubunun gerilme titreşimlerine bağlanır (Singh vd., 2014). Çizelge 3.1 tüm fonksiyonel grupların moleküler titreşimlerini içermektedir.



Şekil 3.4 PLGA (P) FTIR spektrumu

Daha önce de belirtildiği gibi, Polivinil alkol (PVA), PLGA polimerik nanopartiküllerinin formülasyonunda kullanılan en yaygın emülsiyonlaştırıcıdır. Suda çözünebilen bu polimer, tekrarlanan yıkamalara rağmen, ara yüzeyde ve ağ yapıların içinde kalabilir. PLGA içeren kompozit yapılarda PVA kalıntısı olma ihtimaline karşı, PVA polimerinin de FTIR spektrumu alınmış ve Şekil 3.5’de sunulmuştur.



Şekil 3.5 PVA FTIR spektrumu

PVA'nın FTIR spektrumu, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarından kaynaklanan O-H gerilmesinden dolayı 3550-3200 cm⁻¹ aralığında geniş bir band, alkil gruplarının C-H gerilmesinden dolayı ise 3000-2840 cm⁻¹ aralığında bir absorpsiyon bandı göstermiştir. 1730 ve 1680 cm⁻¹ arasındaki pikler, PVA'daki asetat gruplarının C-O ve C=O gerilme titreşimlerini içerir. Diğer belirgin piklerin hidroksil ve asetat gruplarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Pal vd., 2007; Alhosseini vd., 2012).

Çizelge 3.1 Kompozitlerin oluşumunda kullanılan bileşenlerin saf hallerine ait FTIR bandları ¹

Materyal	Dalga sayısı/cm⁻¹	Açıklama	Kaynakça
Aljinat (A)	4000-2700 (3421) 2920 (2931) 1601-1633 (1613) 1404-1422 (1418) 1305-1317 (1304) 1124 (1127) 1087 (1097) 1026-1029 (1030) 945 (947) 820 (822)	Serbest, iç ve molekül içi hidrojen bağı oluşturan hidroksil grupları ile bağlantılı kompleks titreşim gerilmesi (O-H ve C-H gerilme titreşimi) C-H gerilme bandı Polimerik omurgadaki COO ⁻ guruplarının asimetric gerilme titreşimi (C=O gerilme) Polimerik omurgadaki COO ⁻ guruplarının simetric gerilme titreşimi (C-OH deformasyon titreşimi için de olası) Zayıf band, C-C-H ve O-C-H eğilme titreşimi (C-O tekli bağ gerilme bandı) C-O tekli bağ bandı C-O-C siklik eter gerilme titreşimi Güçlü band, C-O gerilmesi, C-O-C siklik eter gerilme titreşimi, guluronik ve mannuronik asit belirteci C-O bandı gerilmesi (Uronik asit kalıntılarının C-O gerilme titreşimi) Sodyum aljinat için karakteristiktir ve mannuronik asit kalıntılarını gösterir	Xiao vd., 2007, Balaure vd., 2013, Mishra, 2015, Krol vd., 2016
Karragenan (C)	3200-3600 (3421) 2900 (2961, 2908) 1210-1260 (1267) 1153 (1160) 1063-1064 (1070) 1021 (1041) 965 (973) 925-935 (930) 840-850 (847)	Hidroksil grupları gerilme titreşim Heksatomik halkadaki karbon-hidrojen bandı, gerilme titreşimi Sülfat esterleri (S=O), (SO ₃ ⁻ grup gerilmesi), Asimetric O=S=O titreşimi Siklik eter C-O gerilmesi C-O-C siklik eter gerilme titreşimi, En şiddetli band C-O ve S=O modlarının kombinasyonu C-O-C (siklik eter) gerilme titreşimi Trans-disüstitüe alken 3,6-anhidro-D-galaktoz (C-O) gerilme titreşimi, karbona bağlı polihidroksil gruplarının C-O gerilmesi D-galaktoz-4-sülfat (C-O-SO ₃), (D-galaktoz-4-sülfat, 3,6-anhidro-D-galaktoz, glikozidik bağlanma), (C=O-S bağı titreşimi), (D-galaktoz-sülfat grubu, bükülme titreşimi)	Distantina vd., 2013, Mishra, 2015, Krol vd., 2016 Zhang vd., 2016

¹ Literatürlerdeki dalga sayısı değerleri aralık halinde, bu çalışmada alınan spektrumlardaki pik merkezlerine ait dalga sayıları parantez içinde sunulmuştur

Çizelge 3.1 Devamı

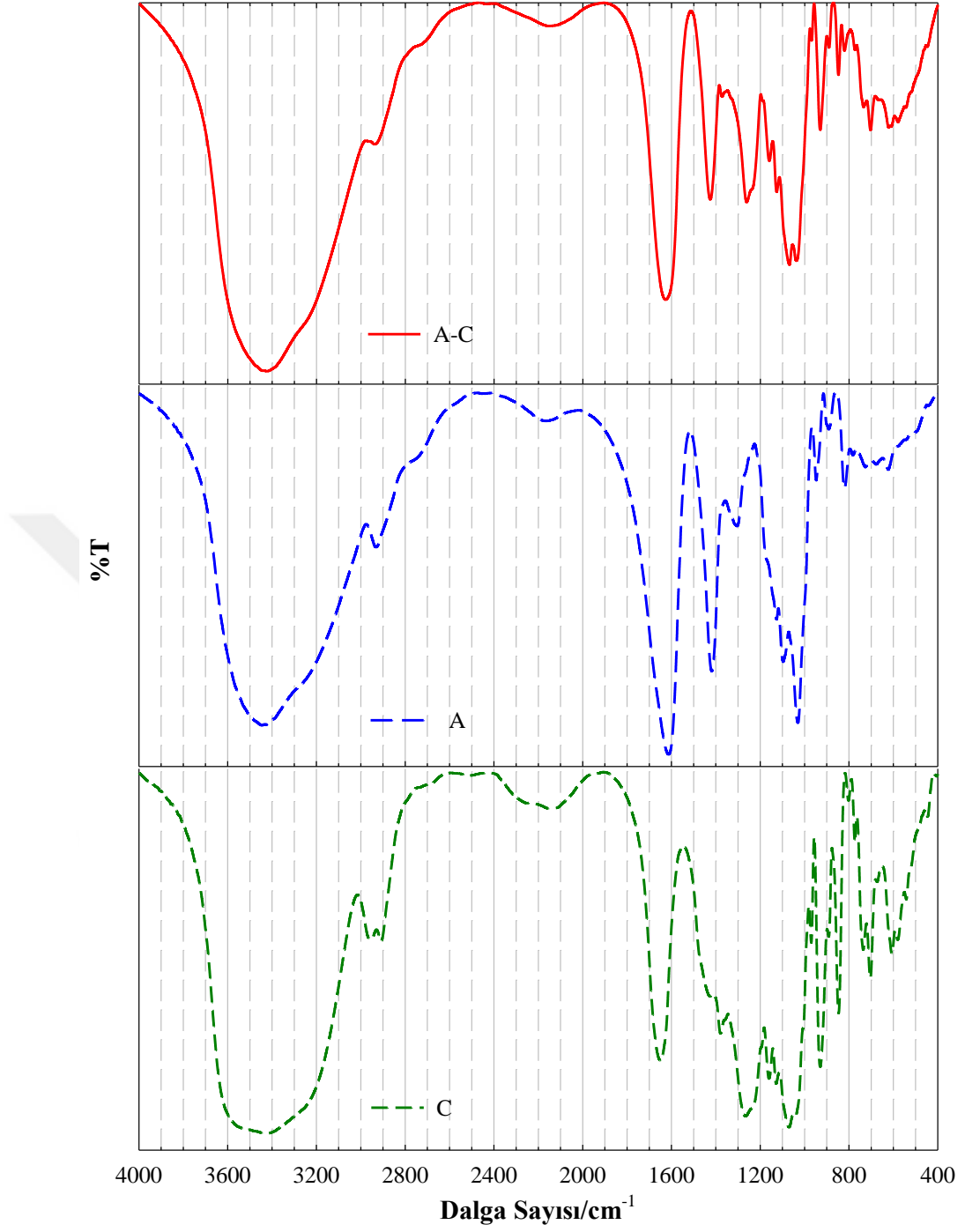
Jelatin (G)	3282-3450 (3422) 2922 (2922) ve 2850 (2851) 1635-1680 (1639) 1500-1558 (1545) 1456-1339 (1337) 1238-1264 (1240) 1079 (1081) 650 (606)	Amid A (N-H gerilmesi), ikincil amin NH gerilmesi Metil ya da metilen grubunun asimetric ve simetric C-H gerilme absorpsiyonu Amid I (CO ve CN gerilme), C=O gerilme, Amid II (N-H bükülme) Karboksil bandı Amid III (CN gerilme), (C-O gerilmesi) CH ₂ simetric deformasyonu Amid V (CN burulma ve NH bükülme)	Pal vd., 2007 Xiao vd., 2007 Mishra, 2015 Krol vd., 2016
PLGA (P)	3422-3500 (3524) 2980 (3000) ve 2850 (2954) 1760-1740 (1760) 1663 (1622) 1455 (1426) 1375 (1398) ve 1450 (1426) 1185 (1172) ve 1090 (1091) 1084 1049 (1091) 836 (847)	O-H uç grup gerilmesi CH ₂ ve CH ₃ gruplarının asimetric ve simetric gerilmelerinin karakteristick bandları Ester gruplarına ait karakteristick PLGA piki (C=O bağ gerilmesi) C=C bağlarının titreşimine bağlı düşük şiddetli band, NH-C=O varlığında C=O gerilme Metil gruplarının C-H gerilmesi CH ₃ ve CH ₂ asimetric deformasyon bandları Alifatik poliesterlerin C-O gerilmelerine bağlı bandlar C-O-C gerilme titreşimi C-CH ₃ gerilme titreşimi =C-H gerilmesi	Marques vd., 2013, Wu vd., 2013, Singh, vd., 2014 Sun vd., 2015

Şekil 3.6-8, PLGA'sız kompozitler (A-C, A-G ve A-C-G), Şekil 9-11'de ise PLGA'lı kompozitler (A-C-P, A-G-P, A-C-G-P) yer almaktadır.

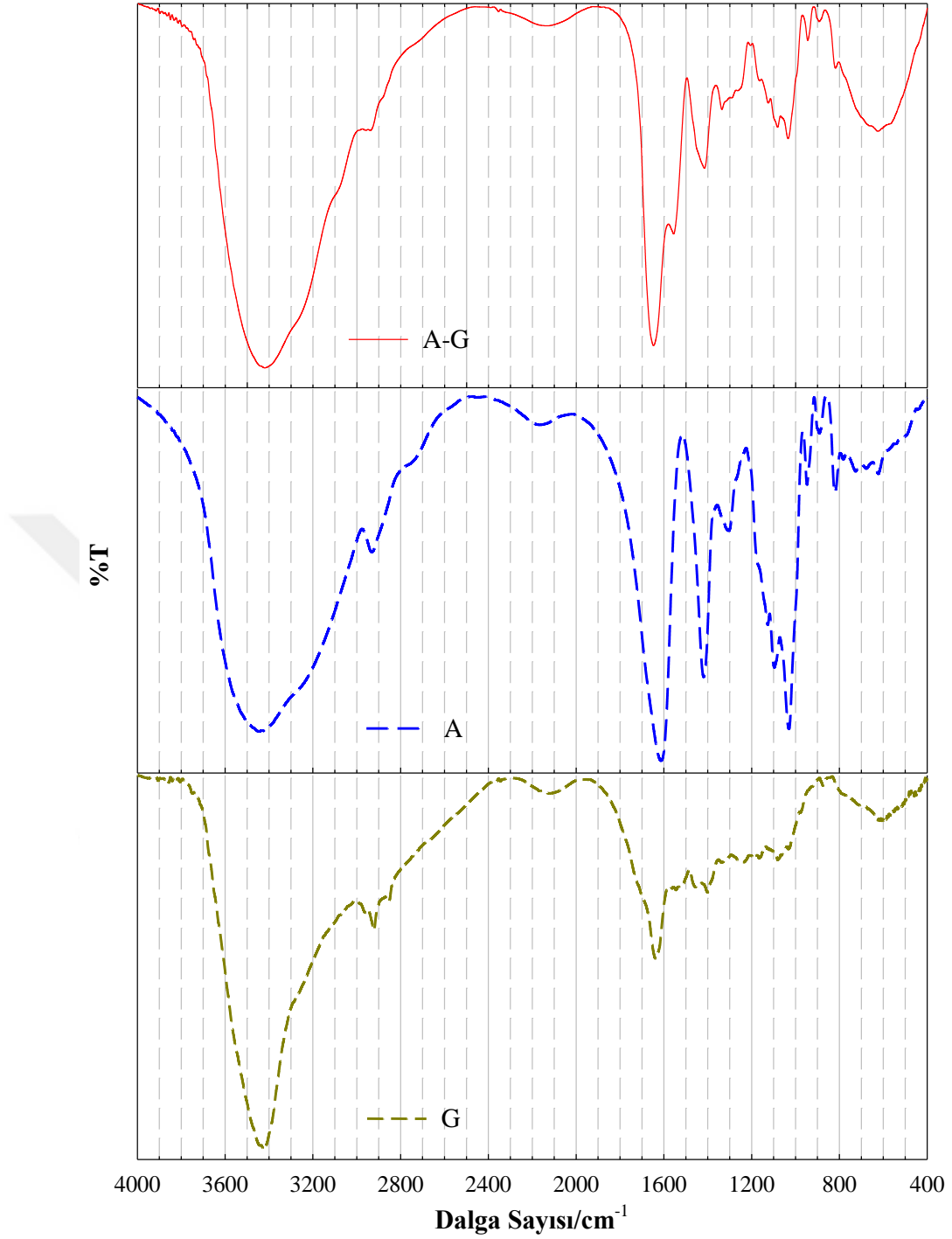
Şekil 3.6'dan da görülebileceği gibi, grup frekans bölgesinde, 3000-3700 cm^{-1} aralığındaki geniş O-H bandı ile 3000-2850 cm^{-1} aralığındaki alifatik ve aromatik C-H gerilme titreşimi bandları her üç spektrumda da ortaktır. "Handbook of Encapsulation and Controlled Release"de Mishra (2015), Aljinat için parmak izi bölgesinin 1700-900 cm^{-1} , Karragenan için ise 1350-800 cm^{-1} aralığında olduğunu söylemektedir (Mishra, 2015).

Bu bölgede A için karakterize olan 1613 ve 1418 cm^{-1} 'deki karboksil grubu asimetric ve simetric gerilmeler kompozitte de 1628 ve 1425 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Ayrıca 1127 cm^{-1} 'de aljinat spektrumunda görülen ve C-O bağına ait omuz, A-C spektrumunda 1127 cm^{-1} 'de görülmektedir. C'ye ait 1262 cm^{-1} SO_3^- grup gerilmesi kompozitte 1261'de; 1160'daki siklik C-O gerilmesi aynı dalga sayısında; 1070 ve 1041'deki C-O-C siklik eter absorpsiyon bandları, kompozitte 1068 ve 1041 cm^{-1} 'de yer almaktadır. Ayrıca C'de 973, 930 ve 847 cm^{-1} 'deki düşük şiddetli bantlar, A-C'de 969, 930 ve 847 cm^{-1} 'de mevcuttur.

Benzer şekilde, Şekil 3.7 için de grup frekans bölgesinde sadece O-H bandının genişliği karşılaştırılabilir. AG3 yapısına ait bu band, geniş A ve dar G bandlarının bileşimidir. Mishra (2015)'ya göre jelatin için parmak izi bölgesi 1650-800 cm^{-1} aralığındadır. Bu bölgede G için karakterize olan 1639, 1545 ve 1337 cm^{-1} amid bandları AG3 kompozitinde sırasıyla 1648, 1556 ve 1336 cm^{-1} 'de görülmektedir. Aljinatın 1613 ve 1418 cm^{-1} 'deki karakteristik karboksil grubu gerilmeleri kompozitte de 1648 (örtüşme var) ve 1416 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Ayrıca aljinat spektrumundaki 1230-960 cm^{-1} aralığındaki omuzlar içeren band, daha düşük şiddetle kompozitte de görülmektedir. Bu aralık G'nin 1336 cm^{-1} pikini de içermektedir. Yine A spektrumunda görülen 947, 892 ve 822 cm^{-1} bandları, AC1'de 944, 893 ve 818 cm^{-1} 'e kaymıştır. G içeren kompozitlerin tümünde ~1648 cm^{-1} 'de minimum, ~1556 cm^{-1} 'de de omuz veren band gözlenmiştir.

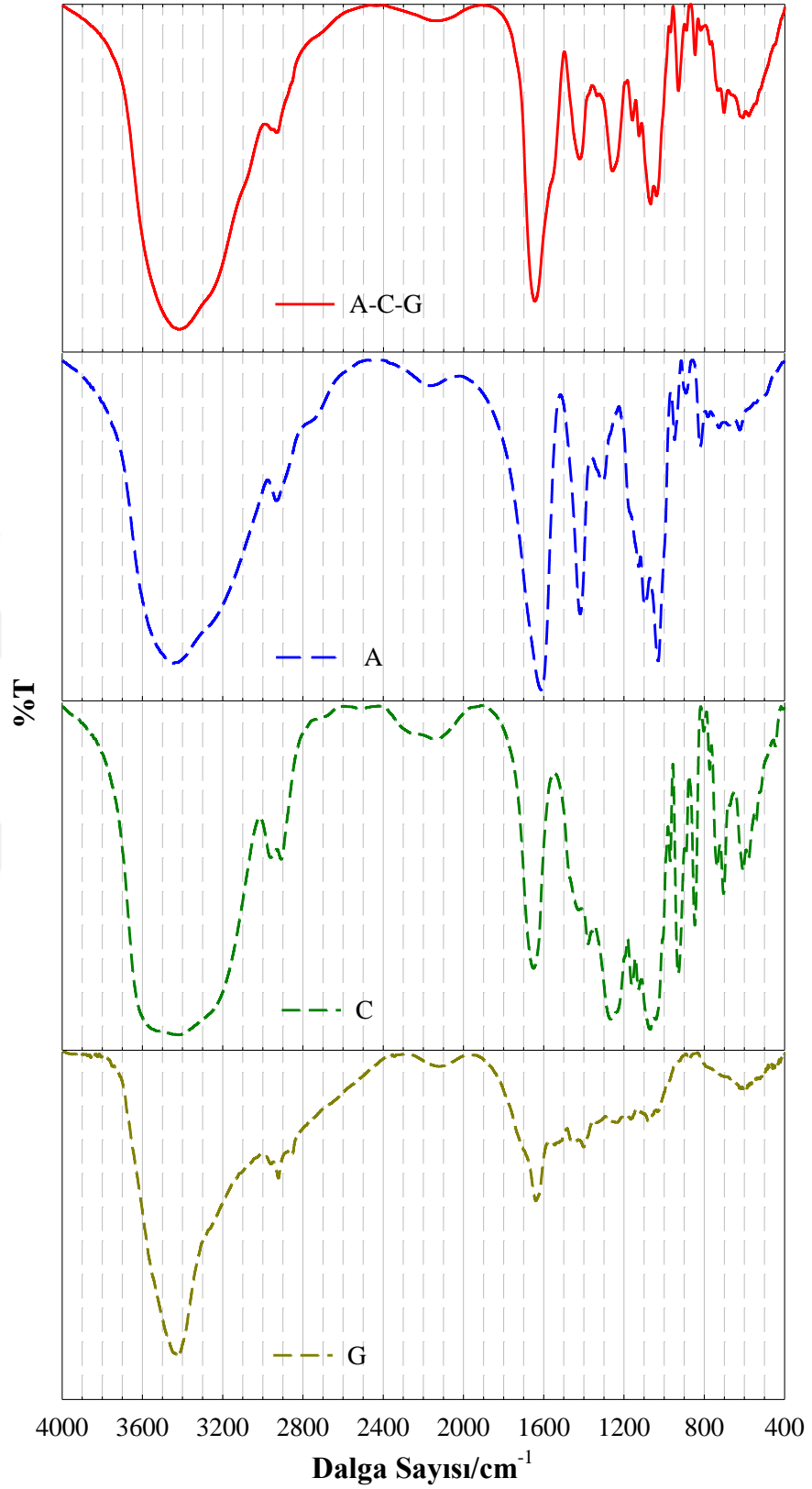


Şekil 3.6 Aljinat-Karragenan (AC1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları



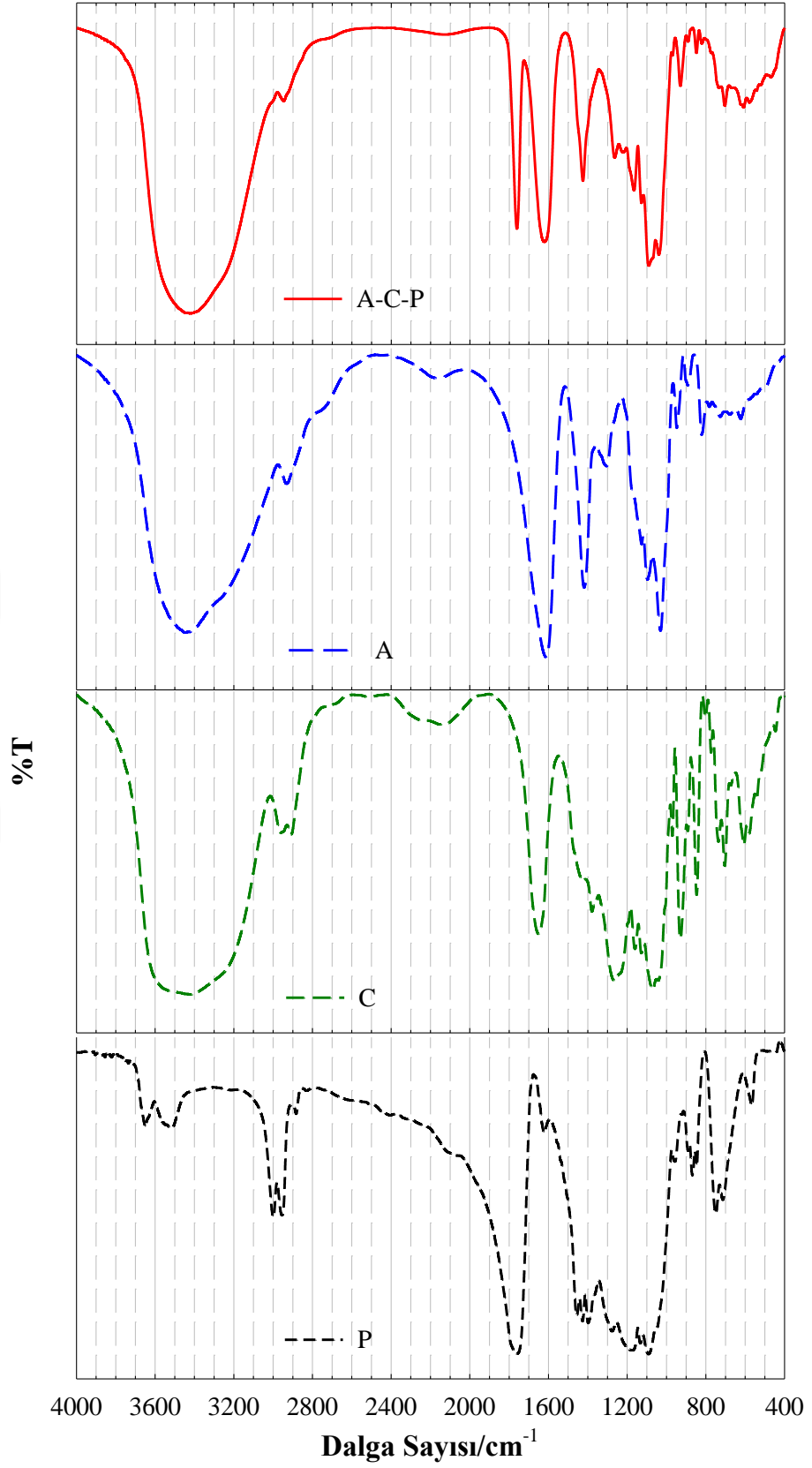
Şekil 3.7 Aljinat-Jelatin (AG3) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları

AC1 ve AG3 kompozitlerinin spektrumları için söylenen şeyler Şekil 3.8 için de söylenebilir. Üçlü ACG1 kompozitinde ağırlıklı katkının A'ya ait olduğu düşünülen 1646 ve 1422 cm^{-1} karboksil bandları ve C'ye ait 1260 cm^{-1} amid bandı görülmektedir. Diğer piklerde üç bileşene ait absorpsiyon bandlarının örtüştüğü ve jelatinin düşük şiddetli piklerinin bu bandlar tarafından kapatıldığı görülmektedir.



Şekil 3.8 Aljinat-Karragenan-Jelatin (ACG1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları

Bu noktadan sonraki spektrumlar PLGA'lı kompozitlere aittir.



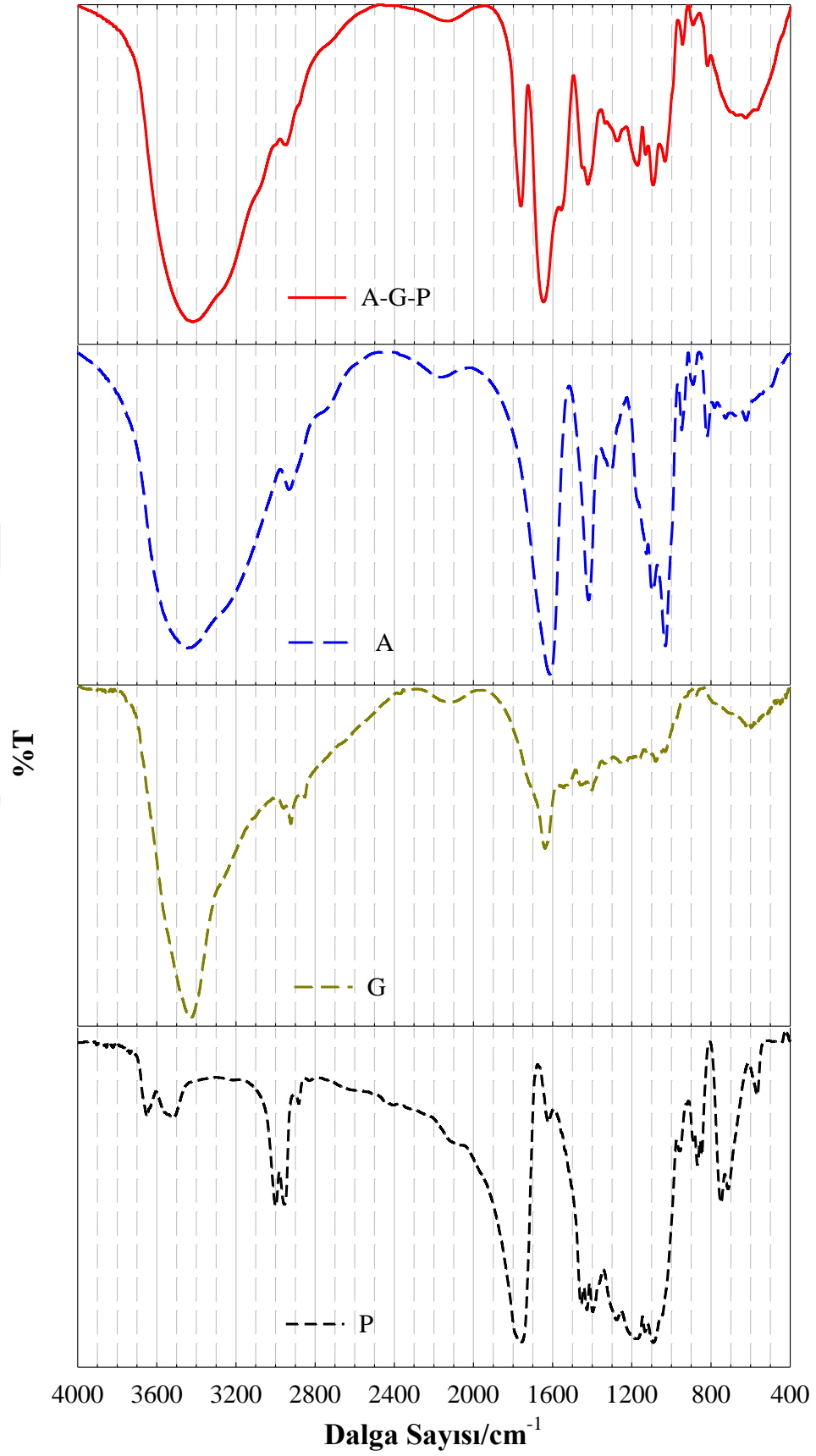
Şekil 3.9 Aljinat-Karragenan-PLGA (ACP1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları

Saf A, C, G ve PLGA' nın FT- IR spektrumunun görülen pikler A-C-G-PLGA içerikli kompozitin (ACP1) FT IR spektrumu ile karşılaştırıldığında, özellikle parmak izi bölgesinde, 1762 cm^{-1} 'de görülen pikin PLGA kaynaklı olduğu açıktır. Bunun dışında saf A'da 1418 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik, kompozitte diğer bileşenlerin katkısıyla şekil değiştirerek genişlemiştir. AC1 (Şekil 3.6) ve ACP1 kompozitleri arasında $1340-1140\text{ cm}^{-1}$ ve $1148-950\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede görülen farklılıklar da yapıya PLGA'nın katıldığını kanıtlamaktadır.

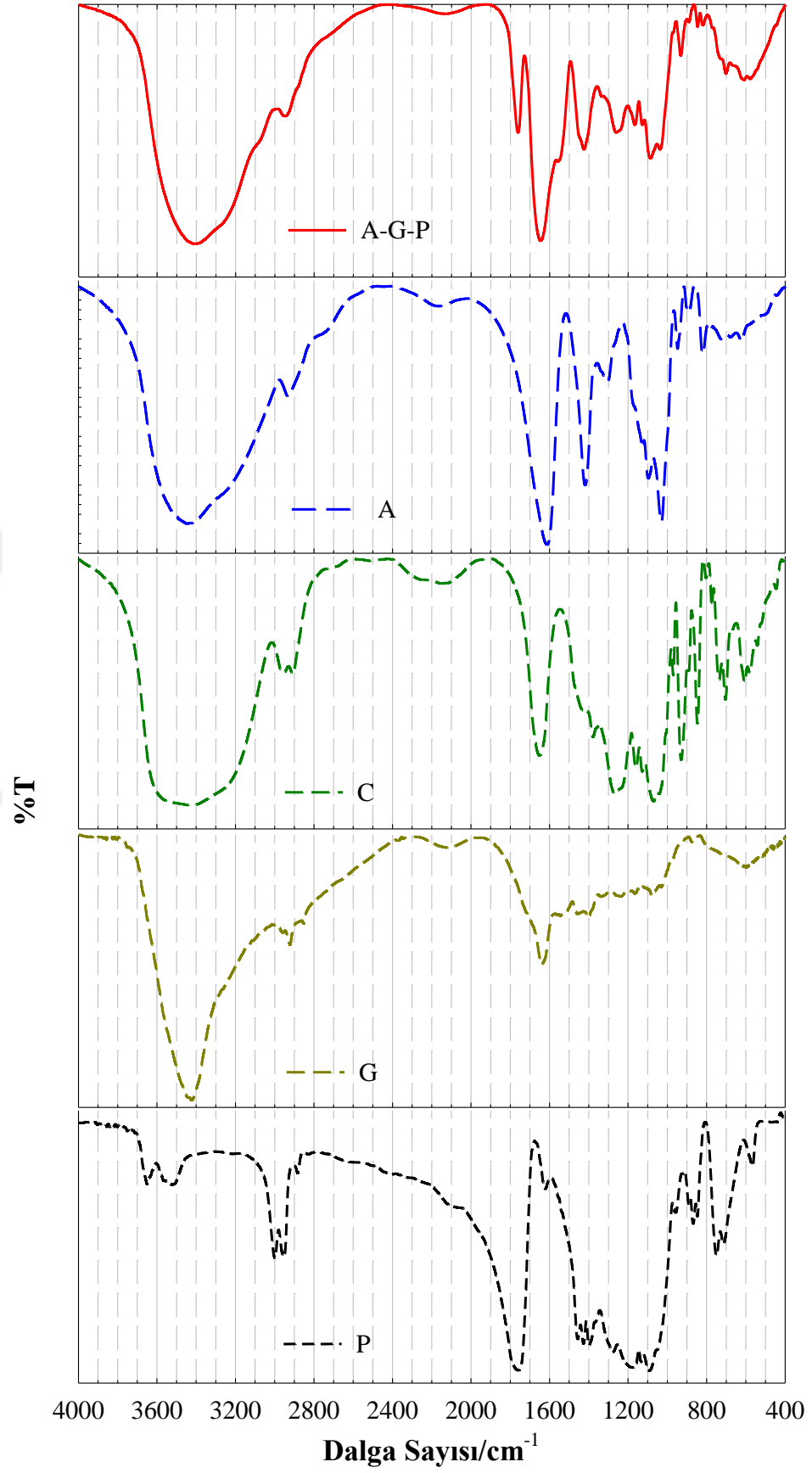
AGP2 kompozitinde 1764 cm^{-1} 'de görülen pik, Şekil 3.9'daki gibi, PLGA nedenlidir.

Bunun dışında 1275 ve 1172 cm^{-1} 'de görülen pikler de yapıda PLGA varlığını kanıtlar. Benzer şekilde AG3 (Şekil 3.7) ve AGP2 kompozitlerine ait FTIR spektrumlarının parmak izi bölgeleri karşılaştırıldığında, 1132 , 1094 ve 1034 cm^{-1} 'de minimum veren üçlü band gözlenmiştir. Bu band saf A ve A-G spektrumundakinden farklıdır.

ACGP1 dördü kompozitinde de diğer tüm PLGA'lı kompozitler gibi 1762 cm^{-1} 'de PLGA piki izlenmiştir. ACG1 (Şekil 3.8) ve ACGP1 kompozitlerine ait FTIR spektrumlarının parmak izi bölgeleri karşılaştırıldığında, her ikisinde de 1645 cm^{-1} 'de görülen bandın, 1550 cm^{-1} 'de görülen omuzu PLGA varlığında büyümüştür. $1880-1110\text{ cm}^{-1}$ aralığında ACGP1, $110-400\text{ cm}^{-1}$ aralığında ise ACG1'ye ait bandların daha şiddetli olduğu görülmektedir. Bu durum bağlanmanın bu alanlardaki ilgili bağlanma bölgeleri üzerinden olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 3.10 Aljinat-Jelatin-PLGA (AGP2) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları



Şekil 3.11 Aljinat-Jelatin-Karragenan-PLGA (ACGP1) kompoziti ve bileşenlerine ait FTIR spektrumları

3.2.1.2 Sefaklor Yüklü Kompozitlerin FTIR Spektrumları

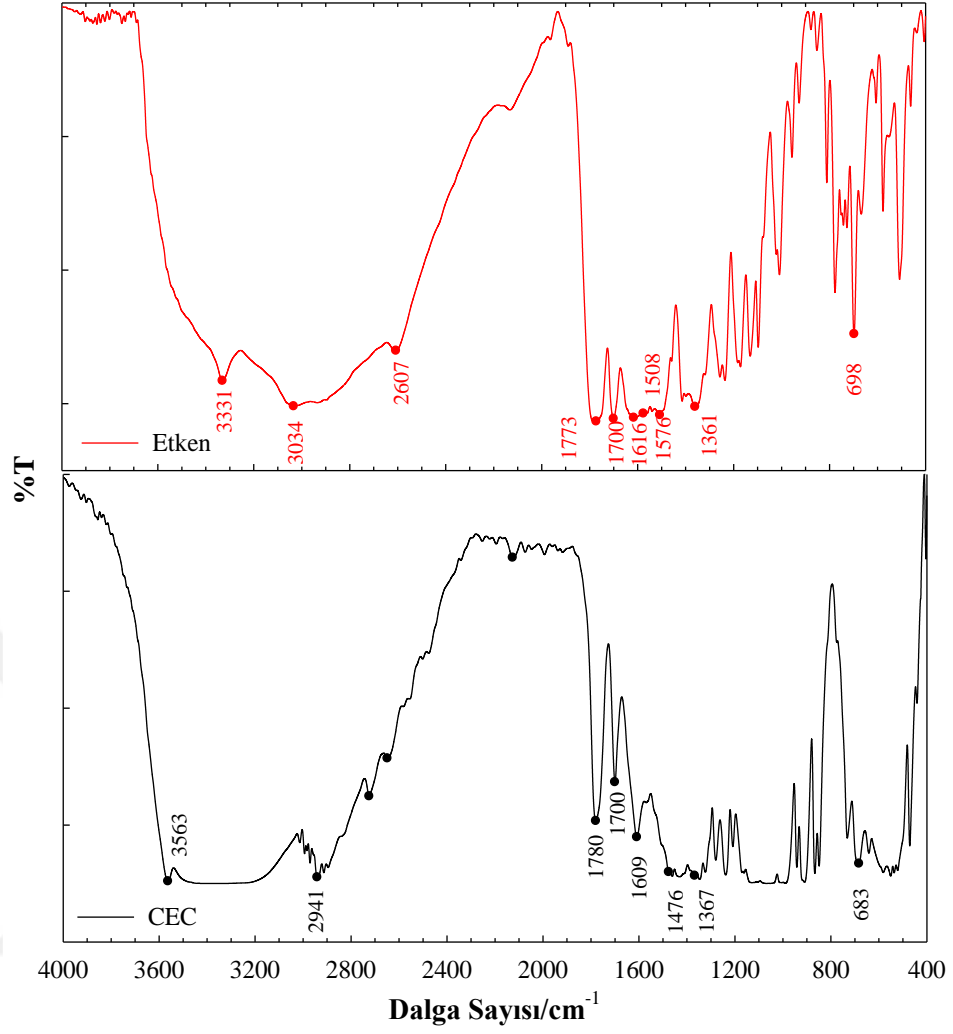
Bu bölümde öncelikle CEC ve saf sefaklorun FTIR spektrumları karşılaştırmalı olarak, Şekil 3.12’de sunulmuştur. CEC, sefaklor dışında tatlandırıcı olarak, sodyum siklamat ($C_6H_{11}NHSO_3Na$), sodyum sakkarin ($C_7H_4NNaO_3S \cdot xH_2O$) ve limon aroması içermektedir. Bu nedenle FTIR spektrumu saf sefaklardan farklıdır. Sefaklorun FTIR spektrumunda $3680-3000\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülen geniş band serisi H_2O ’dan gelen OH ve amid NH gerilmesi, 2580 cm^{-1} ’deki geniş band CO_2^- , 1775 cm^{-1} ’deki güçlü band β -laktam C=O gerilmesi, 1693 cm^{-1} ’deki şiddetli band amid C=O gerilmesi, 1600 cm^{-1} ’deki şiddetli band karboksilat gerilmesi, 1560 cm^{-1} ’deki zayıf ve 1500 cm^{-1} ’deki orta şiddetli bandlar aromatik C=C, 1365 cm^{-1} ’deki şiddetli band CO_2^- (simetrik), 697 cm^{-1} ’deki keskin pik C-Cl bağı tanımlamaktadır (Lorenz, 1980). Bu bandlar sefaklor ve CEC için Şekil 3.12’de verilen dalga sayılarında gözlenmiştir.

Şekil 3.13-19 etken yüklü ve yüksüz boncukların spektrum karşılaştırmalarını içermektedir.

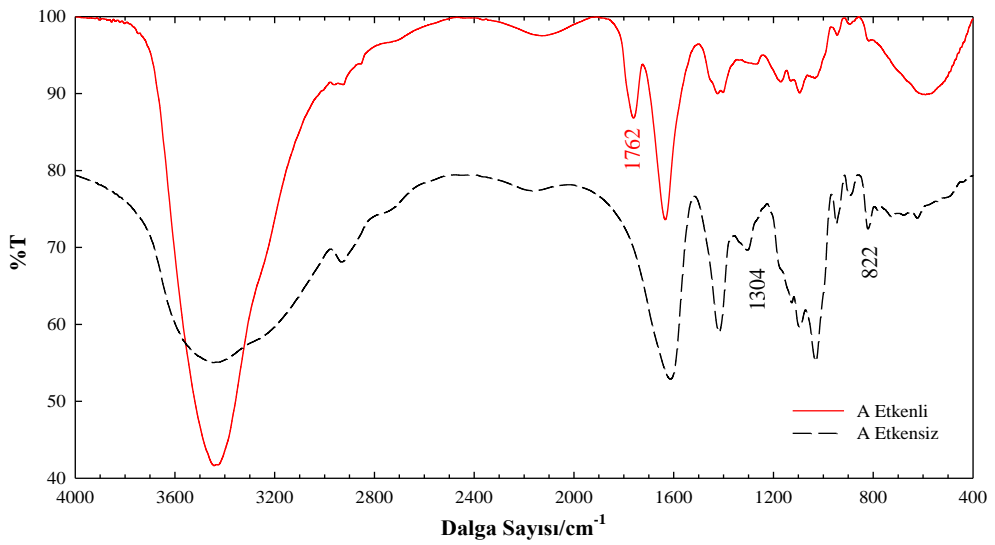
Şekil 3.13’de aljinatın (A) ve aljinat-etken (A1E) karışımının KCl ve $CaCl_2$ içeren çözeltiye damlatılması ile elde edilen çapraz bağlı boncukların FTIR spektrumları görülmektedir. Etken içeren boncukların spektrumunda 1762 cm^{-1} ’de sefaklor spektrumunda da görülen band oluşumu, boncukların içinde ilacın hapsediğini gösteren net bir kanıttır. Bunun dışında A1E spektrumundaki bandlarda, özellikle 1304 ve 822 cm^{-1} ’deki piklerde görülen küçülme aljinat sefaklor arasında fiziksel ve/veya kimyasal etkileşimler olduğunu gösterir.

Şekil 3.14 sefaklor içeren ve içermeyen A-C boncuklarının spektrumlarını içermektedir. Her iki spektrum incelendiğinde yeni pik oluşumu ya da tümüyle kaybolması söz konusu değildir. Bandlardaki geri çekilme sefaklor ve kompozit arasında etkileşim olduğunu gösterebilir.

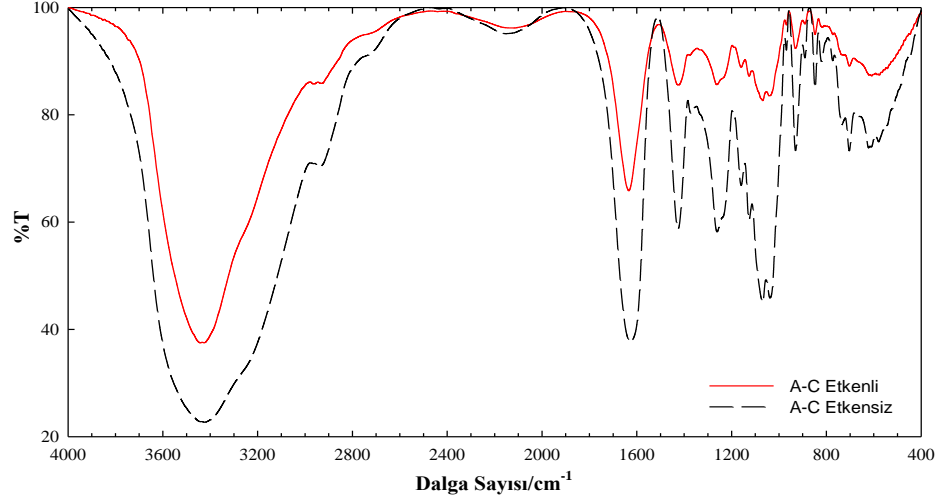
Şekil 3.15’de sefaklor içeren ve içermeyen AG3E-AG3 kodlu boncuklarının spektrumları görülmektedir. Bu iki spektrum incelendiğinde de yeni pik oluşumu ya da yok olması söz konusu değildir. Bir önceki şeklin aksine etkenli kompozitin bandlarında uzama söz konusudur.



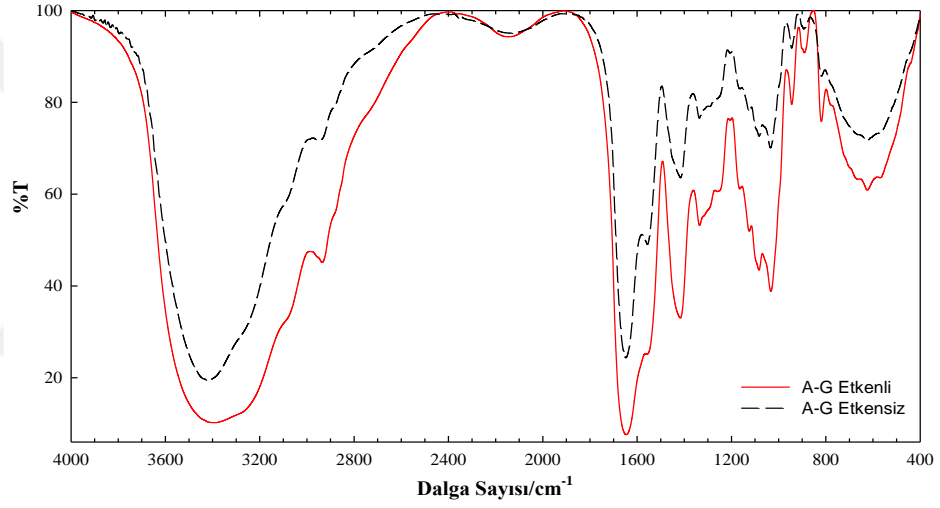
Şekil 3.12 Etken (Sefaklor) ve CEC'e (Ticari ilaç) ait FTIR spektrumları



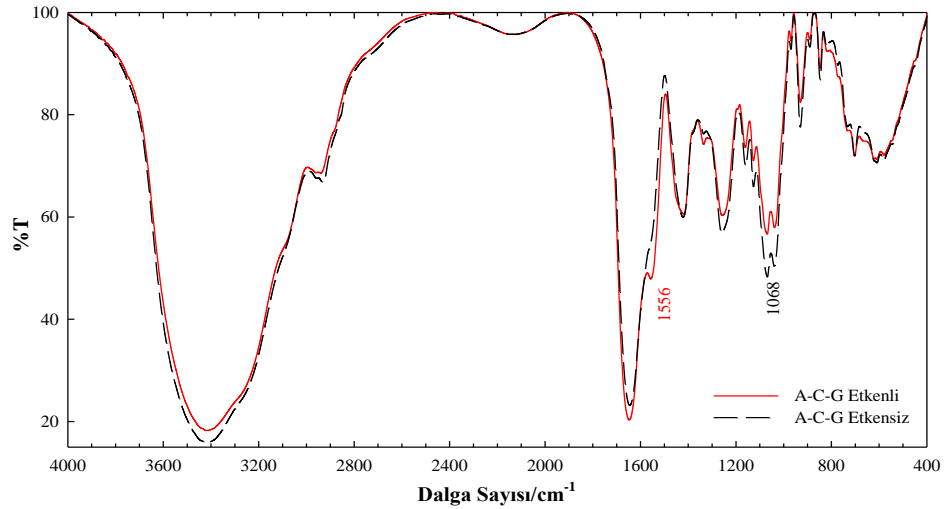
Şekil 3.13 Aljnat (A1) ve etken içeren aljnat (A1E) boncuklarının FTIR spektrumlarının karşılaştırılması



Şekil 3.14 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan (AC1E2-AC1) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması



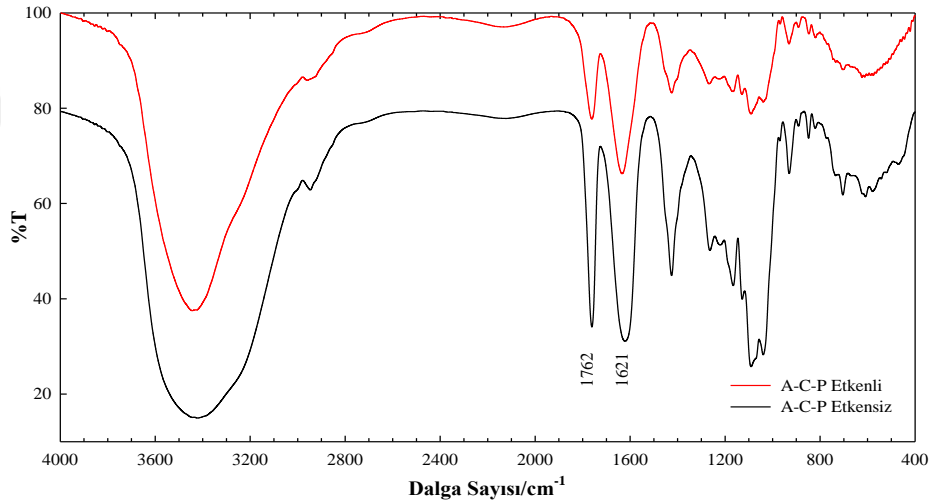
Şekil 3.15 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-jelatin (AG3E-AG3) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması



Şekil 3.16 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-jelatin (ACG1E-ACG1) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması

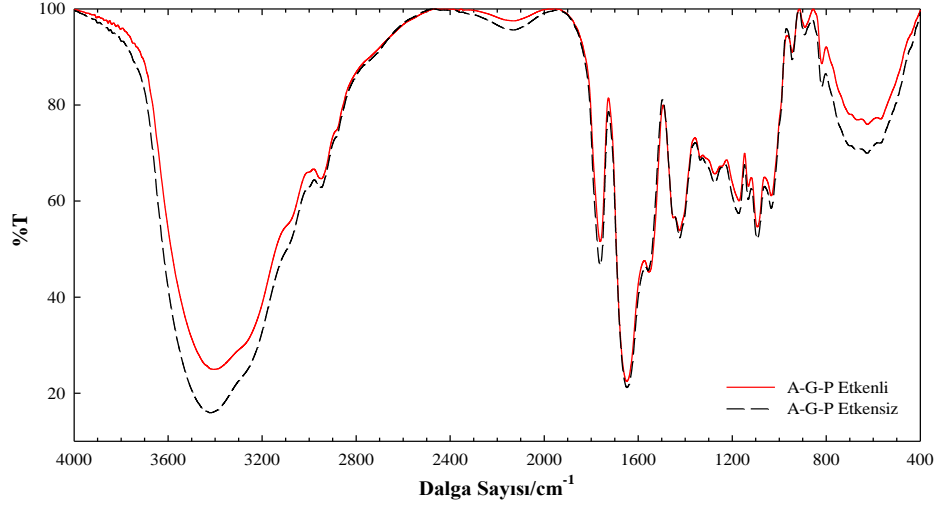
Sefaklor içeren ve içermeyen ACG1E-ACG1 kodlu boncuklarının spektrumları Şekil 3.16'da görülmektedir. Her iki spektrum incelendiğinde yeni pik oluşumu ya da yok olması söz konusu değildir. Özellikle spektrumda görülen iki dalga sayısındaki değişiklik dikkat çekicidir. 1556 cm^{-1} 'deki omuz etkensiz boncuklarda gelatin katkısı olarak tanımlanmıştır (Şekil 3.7 ve 3.8). Etkenli boncuklarda daha belirginleşen bu omuz, sefaklorlara ait 1576 cm^{-1} bandının katkısını düşündürmektedir. 1068 cm^{-1} 'de minimum veren bölünmüş band Şekil 3.8'de A, C ve G katkısını içeren band olarak tanımlanmıştır. Etkenli boncuklarda bu bandlardaki çekilme dikkat çekicidir.

Etken içeren ve içermeyen ACP1E-ACP1 boncuklarının spektrumları Şekil 3.17'de verilmiştir. Etkenli boncukların spektrumundaki piklerde yine geri çekilme izlenmiştir. Etkenli boncuklarda 1762 cm^{-1} ve 1621 cm^{-1} 'de görülen bandların birbirine olan bağıl büyüklüğü etkensiz boncukların spektrumuna göre artmıştır. Bu durumda ilaç etkileşiminin ağırlıklı olarak PLGA'ya ait olan 1762 cm^{-1} bandı üzerinden olduğu söylenebilir.



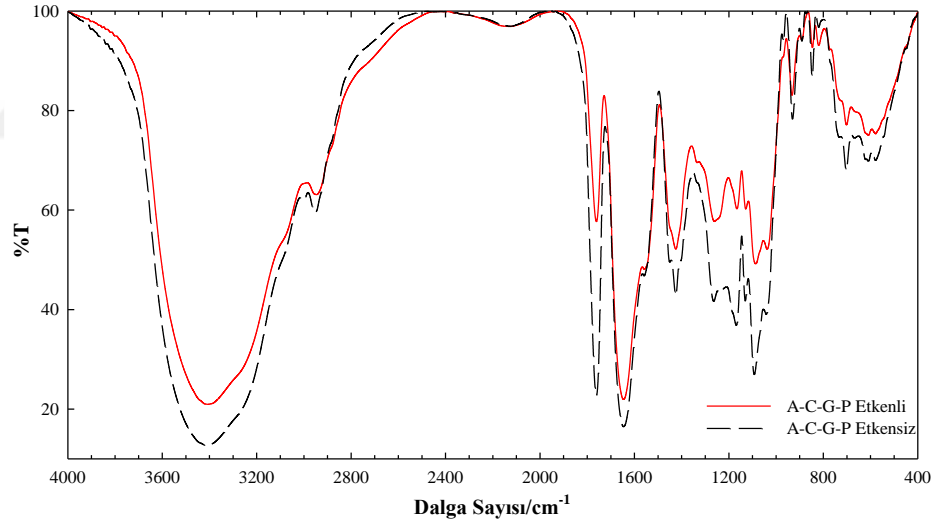
Şekil 3.17 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-PLGA (ACP1E-ACP1) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması

Şekil 3.18, etken içeren ve içermeyen AGP2E-AGP2 boncuklarının spektrumlarından oluşmaktadır. Etkenli boncukların spektrumundaki piklerde küçük geri çekilmeler görülmektedir. Şekil 3.17 kadar net olmasa da 1760 cm^{-1} bandındaki çekilme belirgindir.



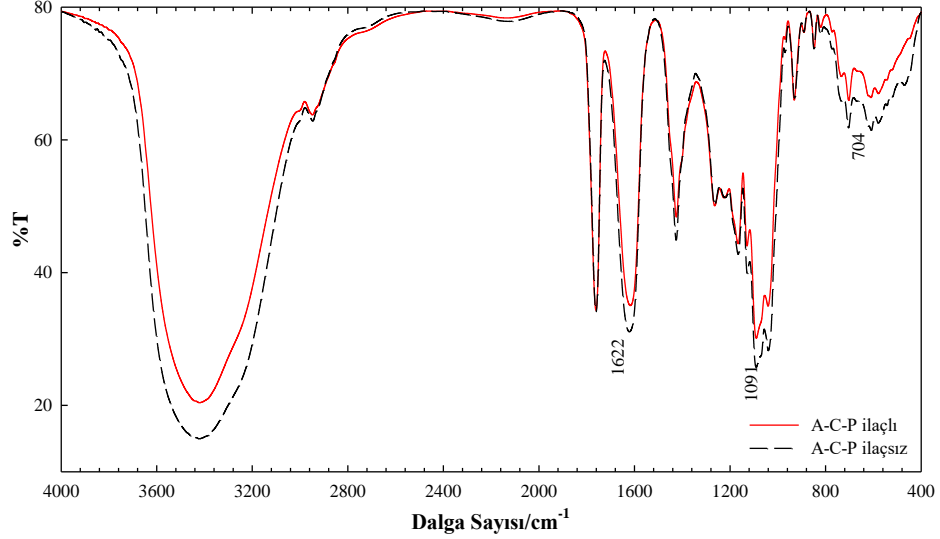
Şekil 3.18 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-jelatin-PLGA (AGP2E-AGP2) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması

Şekil 3.19, etken içeren ve içermeyen dörütlü kompozit boncukların (ACGP1E-ACGP) spektrumlarını içermektedir. Etkenli boncukların spektrumundaki piklerdeki çekilmeler 1646 cm^{-1} bandı dışındaki bandlarda oldukça belirgindir.



Şekil 3.19 Etken içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-jelatin-PLGA (ACGP1E-ACGP) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması

Son olarak Şekil 3.20’de ceclor yüklü A-C-P kompozitlerinin karşılaştırmalı spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda 1762 cm^{-1} ’de görülen PLGA bandında değil, Şekil 3.20’de verilen dalga sayılarındaki bandlarda çekilme gözlenmiştir.



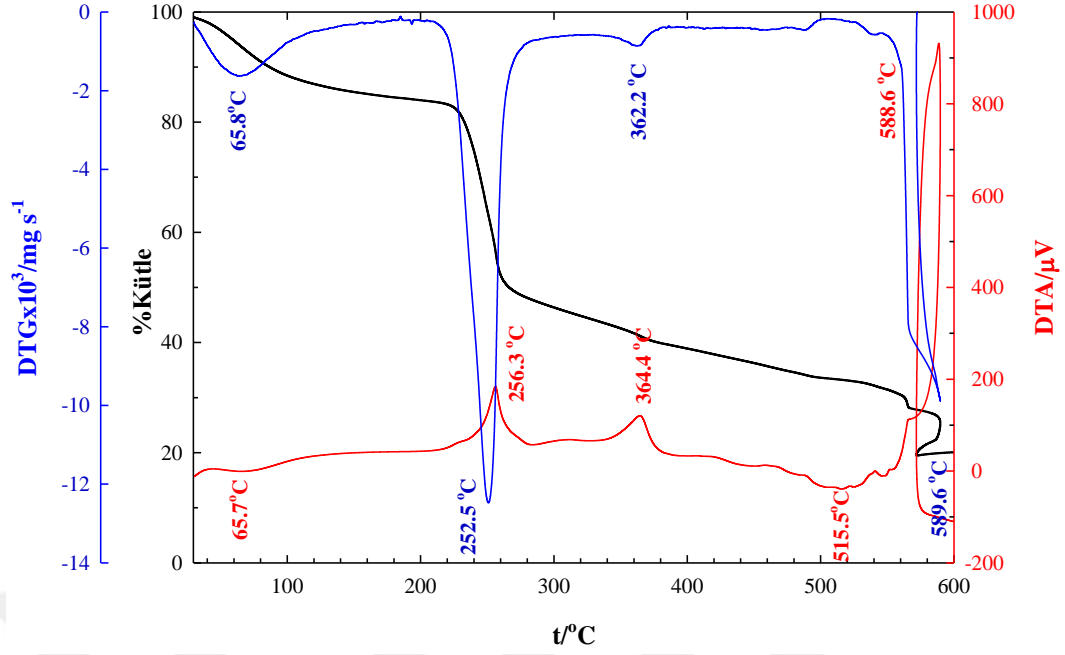
Şekil 3.20 İlaç (ceclor) içeren ve içermeyen Aljinat-karragenan-PLGA (*acp4i-acp4*) boncukların FTIR spektrumlarının karşılaştırılması

3.2.2 Isısal Analizler (TGA/DTA)

Hazırlanan kompozit boncukların ısı kararlılıklarının belirlenmesi amacıyla Termo Gravimetrik Analizler (TGA) ve ısı değişimlerin incelenmesi amacıyla Diferansiyel Termal Analizler (DTA) yapılmıştır. Her bir maddenin 4.5-5.5 mg'ı, 10 °C dk⁻¹ ısıtma hızında, 600 °C'ye kadar, hava atmosferinde ısıtılmış, TG ve DT eğrileri elde edilmiştir.

Önce kompozit bileşenleri (A, C, G, P) sonra da her bir kompozit için, termogramlar (TG eğrileri, siyah renkli eğriler), diferansiyel termogramlar (DTG eğrileri, Mavi renkli eğriler) ve DTA eğrileri (kırmızı renkli eğriler) sırasıyla sunulmuştur. Bu bölümde de FTIR analizinde kullanılan boncuklar, o bölümde olduğu gibi, PLGA'sız (AC1, AG3, ACG1) ve PLGA'lı (ACP1, AGP2, ACGP1) kompozitler olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

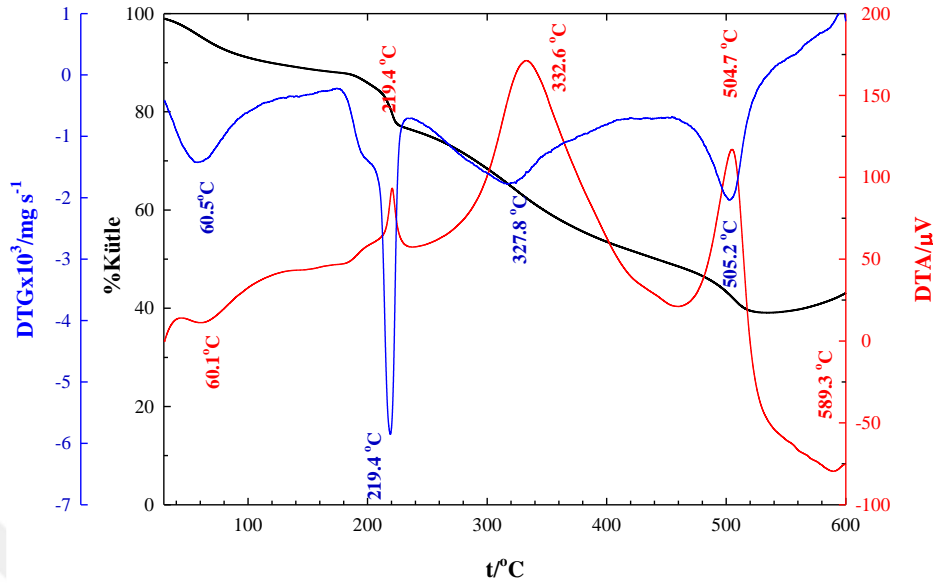
Çizelge 3.2'de her bir bileşen ve kompozitler için termal analiz sonuçları, toplu halde, görülmektedir. Çizelgede, TG eğrilerinden elde edilen; belirgin kütle kaybı ve sıcaklık değerleri, kütle kaybının %10, %50 ve %80 olduğu sıcaklık değerleri, 600 °C'ye kadarki kütle kayıpları; Diferansiyel TG eğrilerinde gözlenen pik sıcaklıkları ve DTA eğrilerindeki endotermik ve egzotermik pik sıcaklıkları yer almaktadır. Ayrıca bu kütle değişimi ve piklerin meydana gelme sebebi de çizelgede sunulmuştur.



Şekil 3.21 Sodyum aljinatın (A) TGA/DTGA ve DTA termogramları

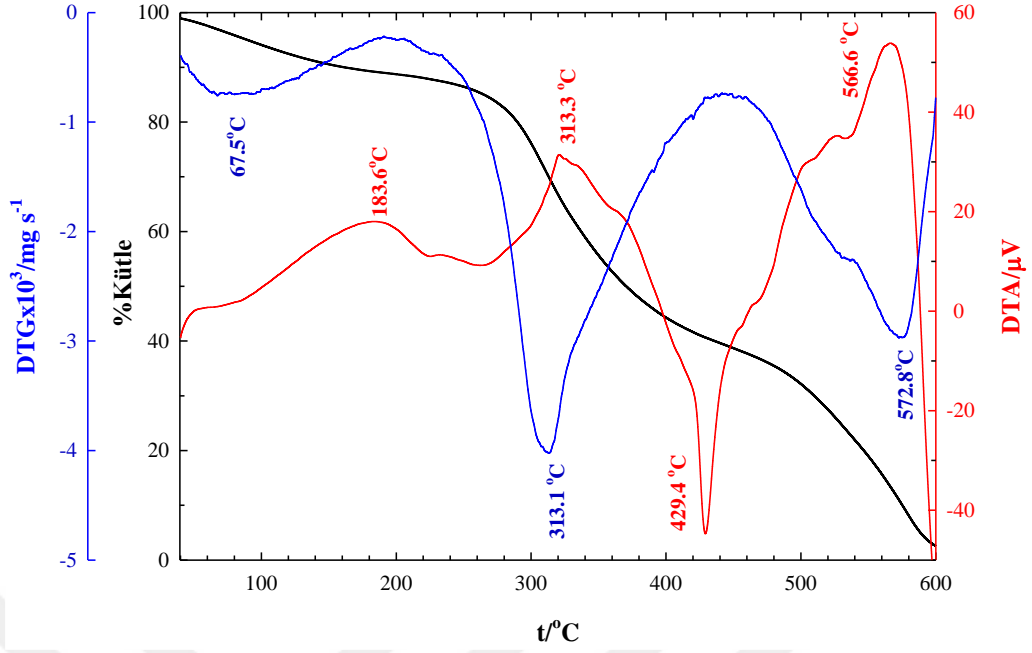
Sodyum aljinat, galaktoz ve mannoz şeker birimlerinden oluşan bir polisakkarittir. Şekil 3.21’de sodyum aljinatın hava atmosferinde alınan TG (siyah), DTG (mavi) ve DTA (kırmızı) eğrileri görülmektedir. Termal bozunma eğrileri üzerinde gözlenen DTG ve DTA piklerinin nedenleri ve TG eğrisinde belirli aralıklarda gözlenen kütle kayıpları Çizelge 3.2’de yer almaktadır. Veriler literatürle karşılaştırıldığında, Tripathi ve Mishra’nın (2012), azot atmosferinde aldığı TGA-DTA grafiğinde, sodyum aljinat (NaAlg), 241.98 °C, 351.99 °C, 512.83 °C ve 576.65 °C sıcaklıklarda keskin pikler göstermiştir. Termogramda, nem kaybı 100 °C’nin altında gözlenmiştir. Yazarlara göre, 241.98 °C’de (% 42.4 kütle kaybı) ve daha sonra 351.99 °C’de (% 18.75 kütle kaybı) oluşan DTG pikleri, NaAlg’ın ana bozunması, uçucu bileşenlerin kaybı, zincirin kırılması ve sodyum aljinatın parçalanmasından kaynaklanmaktadır. % 19.4’lük kütle kaybıyla 512.83 °C’de oluşan NaAlg’ın ayrışması, NaAlg’ın monomerlerin (şeker birimi) parçalanmasını, ardından bir yan ürün olarak karbonat oluşumunu gösterir. Ayrıca DTA eğrisinde 241.98, 351.99 ve 576.65 °C’de egzotermik (yukarı doğru) pikler gözlenmektedir (Tripathi ve Mishra, 2012). Başka bir çalışmada ise, Xiao vd. (2002) tarafından sodyum aljinat ve jelatin ile şeffaf ince filmler hazırlanmış ve filmlerin termal analizleri yapılmıştır. Buna göre azot atmosferi altında, DTA eğrilerinde, 220 °C’de sodyum aljinatın ısıl bozunmasına atfedilen egzotermik bir pik gözlenmiştir. Jelatinin DTA eğrisi ise, sırasıyla moleküller arası

yan zincirler ve ana zincirin parçalanmasına atfedilen 296 ve 413 °C'de egzotermik pikler gösterir (Şekil 3.23) (Xiao vd., 2002).



Şekil 3.22 Karragenanın (C) TGA, DTGA ve DTA termogramları

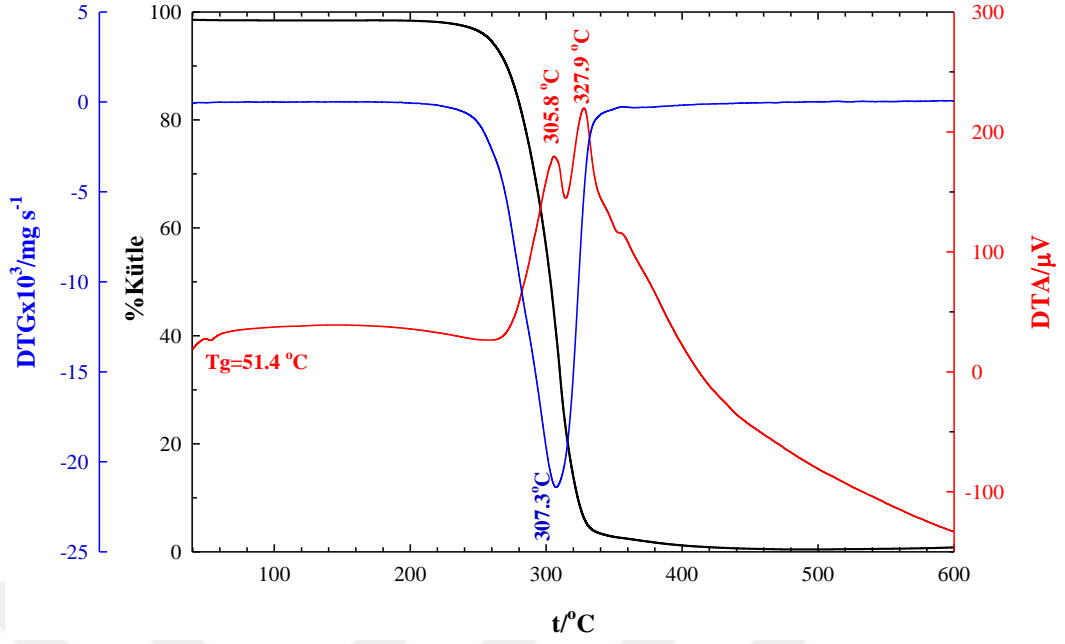
Şekil 3.22 karragenanın TG, DTG ve DTA eğrilerini göstermektedir. Literatüre göre karragenan azot atmosferinde, iki aşamalı bozunmaya maruz kalmıştır. 30 ve 100 °C arasındaki %10-18'lik kütle kaybı büyük olasılıkla, polisakkaritler genellikle suya karşı güçlü bir afiniteye sahip olduğundan ve kolayca hidratlandığından, polimerdeki nem kaybından kaynaklanmaktadır. İkincil olarak, polisakkarit 200-240 °C'de bozulmaya başlamıştır. Buradaki yaklaşık %17'lik kütle kaybı ise kükürt dioksitin polimerik omurgadan uzaklaşmasına bağlanabilir. Saf karragenanın DTA eğrisinde 25-125 °C arasında endotermik, 232 ve 374 °C'de ise iki tane egzotermik pik gözlenmiştir (Srivastava ve Kumar, 2013; Liew vd., 2017). Şekil 3.22'de bu ana bozunmanın 219 °C'de yaklaşık %11'lik kütle kaybıyla olduğu görülmektedir. 170-235 °C aralığı daha dikkatli incelendiğinde iki aşamalı bir bozunma olduğu görülebilir. 170-200 °C aralığında %2.2'lik, 200-235 °C'de ise %9.4'lük bir kütle kaybı izlenmiştir. TG ısıl bozunma eğrileri hava atmosferinde yapıldığı için 535 °C'den sonra jelatini oluşturan bazı amino asitlerde oksitlenme gözlenmiş ve 600 °C'ye kadar kütle %4 artmıştır. Örneğin metiyonin oksijenli ortamda kolayca yükseltgenip metiyonin sülfoksit oluşturur. Diğer amino asitler de oksijenle önce aldehitlere sonra diğer bileşiklere dönüşebilir. Bu durumun bir diğer kanıtı DTA eğrisinde 567 °C'de görülen egzotermik piktir.



Şekil 3.23 Jelatinin (G) TGA, DTGA ve DTA termogramları

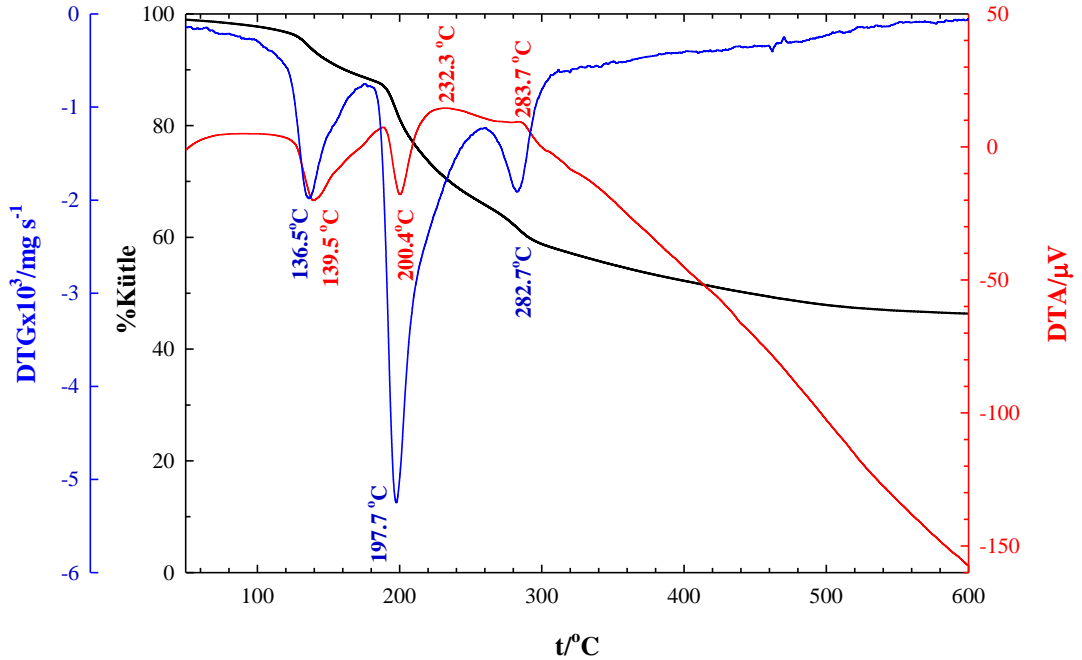
Qi vd. (2015), azot atmosferinde alınan TG eğrisinde saf jelatinin ayrışma sıcaklığını 275.8 °C’de belirlemiş ve ilk aşamadaki kütle kaybının nem kaybından, ikinci aşamadaki kaybın ise bozulma ve karbonizasyondan kaynaklandığını belirtmiştir [Qi vd., 2015]. Şekil 3.23 ve Çizelge 3.2’den görülebileceği gibi, hava atmosferinde DTG eğrisinde 63 °C’deki pik nem kaybına, 314 °C’deki büyük pik bozulma ve karbonlaşmaya bağlıdır. 576 °C’de ise proteinde ısıl ayrışma meydana gelmektedir.

Şekil 3.24’de PLGA biyobozunur polimerine ait TG/DTG eğrileri (a) ve DTA termal bozulma eğrisi (b) görülmektedir. Dubey ve arkadaşlarına göre (2016), PLGA’nın TG eğrisinde 250-325 °C sıcaklık aralığında belirgin bir kütle kaybı gözlenmiştir (Dubey vd., 2016). Literatürde PLGA 50:50 için orta nokta T_g 37.34 °C olarak belirlenmiş ve kopolimer bileşimine göre (Laktik ve glikolik asit oranı) değişiklik göstereceğini bildirilmiştir (Singh vd., 2014). Aldrich firması Resomer ® 503H PLGA (50:50) için T_g ’yi 44-48 °C olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmada camsı geçiş sıcaklığı, DTA eğrisinden, 50.43 °C (orta nokta, mid point) olarak ölçülmüştür (onset=51.41 ve endset=43.30 °C). Ancak diğer örneklerde olduğu gibi, PLGA’da da her hangi bir ön kurutma işlemi yapılmadığından 53.2 °C’de kaydedilen küçük endotermik pik nem kaybı gibi düşünülse de, TG ve DTG’de o sıcaklıkta kütle değişimi gözlenmediğinden DTA’daki bu düşüş, camsı geçiş sıcaklığı olarak değerlendirilebilir. 306 ve 328 °C’de kristallenme gözlenmiş, daha sonra da erime başlamıştır. Erime sıcaklığı 600 °C’nin üzerinde olduğu için gözlenememiştir.



Şekil 3.24 PLGA'nın (P) TGA, DTGA ve DTA termogramları

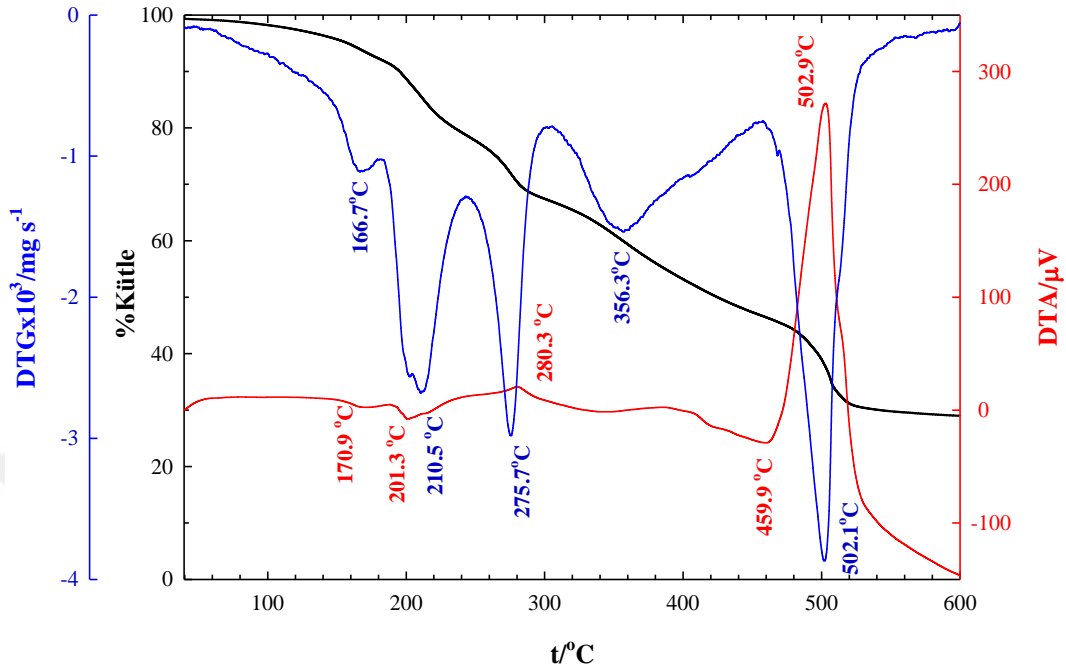
Kompozit yapıların TG, DTG ve DTA eğrileri, kendi bileşenleri ile karşılaştırmalı olarak Şekil 3.25-30'da sunulmuştur. Kompozitler yine PLGA'sız ve PLGA'lı olarak sıralanmıştır.



Şekil 3.25. Aljinat-karragenan kompozitinin (A-C1) TGA, DTGA ve DTA termogramları

Şekil 3.25'de Aljinat-karragenan (AC1) kompozitinin ısı eğrileri görülmektedir. TG ve DTG eğrilerinde 3 keskin kütle kaybı söz konusudur. Özellikle % 10 kütle kaybının gözlemlendiği sıcaklık ve toplam kütle kaybı (30-600 °C) değerlendirildiğinde

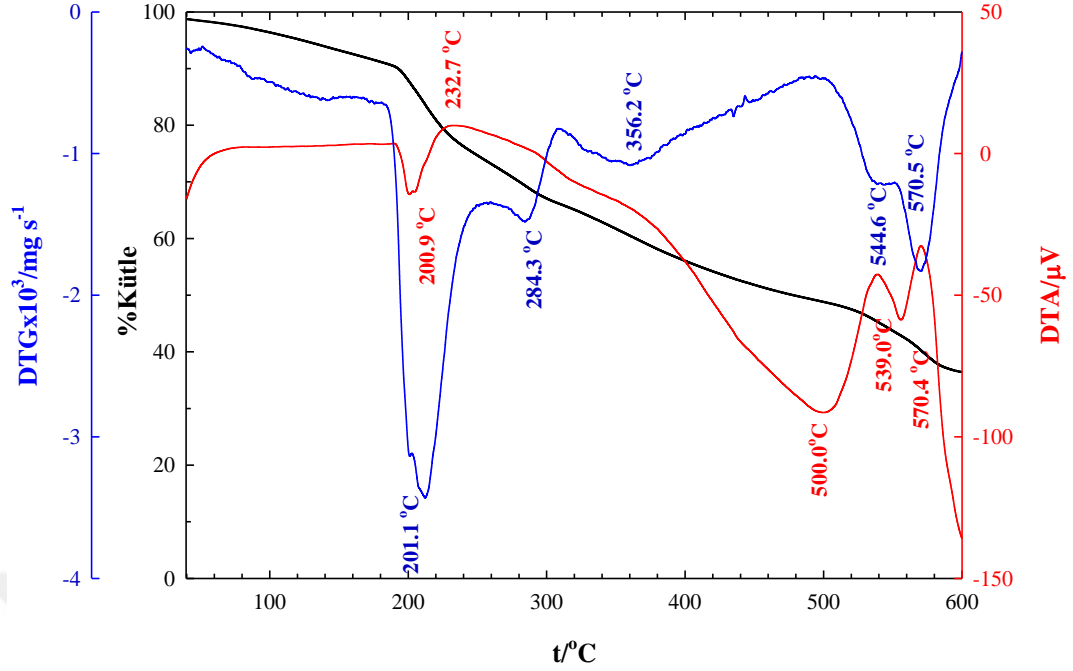
kompozitin kendisini oluşturan A ve C bileşenlerine göre ısıl olarak daha kararlı olduğu söylenebilir.



Şekil 3.26 Aljinat-Jelatin kompozitinin (A-G) TGA, DTGA ve DTA termogramları

Şekil 3.26, AG3 kompoziti için termal analiz eğrileri ve Çizelge 3.2'deki sonuçlar değerlendirildiğinde, 5 aşamalı bir kütle kaybı izlenmiştir. %10, %50 ve %80 kütle kaybı izlenen sıcaklıklar ve toplam % kütle kaybı verileri incelendiğinde, A-G kompozitinin kendisini oluşturan A ve G bileşenlerine göre oldukça kararlı olduğu söylenebilir. Hem AC1, hem de AG3 kompozitlerinde, ortama C ve G katmanının A'nın ısıl kararlılığını arttırdığı görülmektedir. Aljinatın kararlılığına C'nin katkısı daha fazladır.

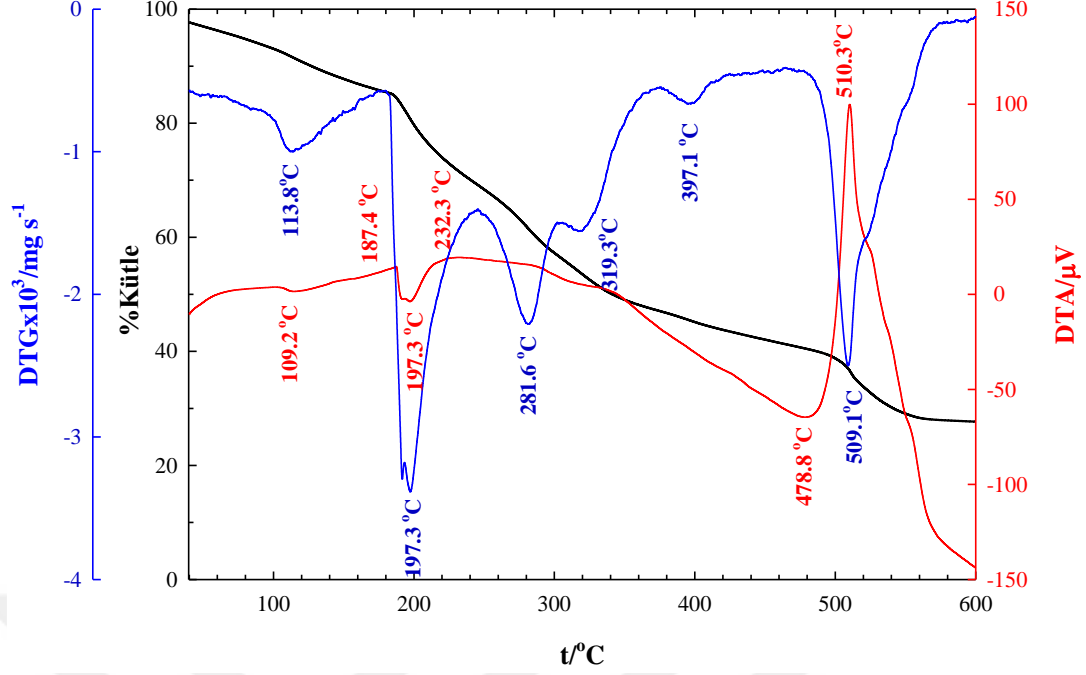
Şekil 3.27'de benzer grafikler ACG1 üçlü kompoziti için sunulmuştur. Karragenanın yapıya katılmasının kompozite ısıl kararlılık kattığı bu şekilden de açıkça görülmektedir.



Şekil 3.27 Aljinat-Karragenan-Jelatin kompozitinin (A-C-G) TGA, DTGA ve DTA termogramları

Şekil 3.28-29 ve 3.30 sırasıyla ACP1, AGP2 ve ACGP1 kompozitlerinin ısıl analiz eğrilerini içermektedir.

Toplam % kütle kaybı ve kütlelerin yarıya düşmesi için gerekli sıcaklıklar karşılaştırıldığında ACP1'in (% 69, 341 °C), A-C'ye (% 54, 446 °C) göre ısıl olarak daha kararsız olduğu düşünülebilir. Bu durum yapıya PLGA katılması nedeniyle. Bu durum A-G-P ve A-G karşılaştırmasında tam tersidir. Çizelge 3.2'den de görülebileceği gibi, t_{50} , A-G için 425 °C iken A-G-P için 419 °C, toplam % kütle kaybı A-G için %71 iken, AGP2 için %64'tür. 30-600 °C aralığında kütlelerinin %99'unu kaybeden PLGA'nın A-G kompozitine katılması, ona az da olsa ısıl kararlılık sağlamıştır.

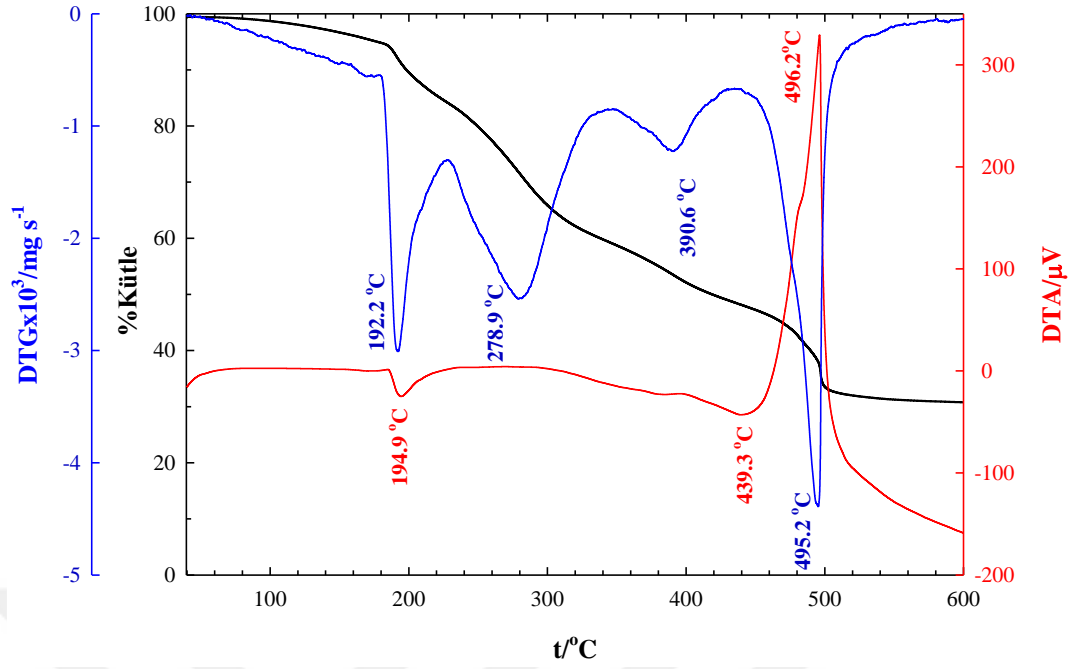


Şekil 3.28 Aljinat-Karragenan-PLGA kompozitinin (ACP1) TGA, DTGA ve DTA termogramları

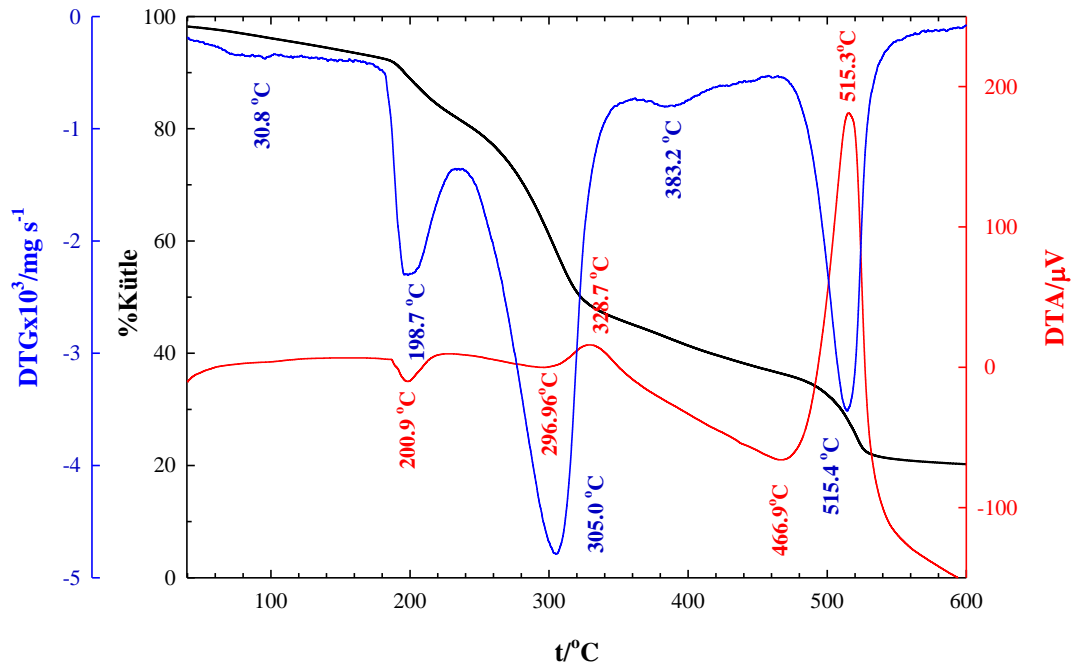
Şekil 3.28 ve 3.29 karşılaştırıldığında ise yapıda C'nin varlığının G'ye göre ısı olarak daha avantajlı olduğu söylenebilir.

Şekil 3.25-27 ve 3.28'in (AC1, ACG1 ve ACP1) DTA eğrilerinde yaklaşık 232 °C'de egzotermik bir pik görülmektedir. DTG eğrilerinde bu sıcaklıkta kütle kaybına yol açan büyük bir pik olmaması, yapılara hapsolan CaCl_2 ve KCl tuzlarının varlığını gösterebilir.

Dörtlü kompozit yapı olan ACGP1'nin ısı bozunma eğrileri incelendiğinde ise, İkili ve üçlü kompozitlere göre ısı olarak daha dayanıksız olduğu ve 600 °C'ye kadar kütle kaybının %80'e yakını kaybettiği söylenebilir. Yarılanma sıcaklığı da diğer kompozitlerden düşüktür.



Şekil 3.29 Aljinat-Jelatin-PLGA kompozitinin (AGP2) TGA, DTGA ve DTA termogramları



Şekil 3.30 Aljinat-Karragenan-Jelatin-PLGA kompozitinin (ACGP1) TGA, DTGA ve DTA termogramları

Kompozitlerin hiçbirinin DTA eğrilerinde camsı geçiş sıcaklığı izlenememiştir. Tüm kompozitlerde 190-200 $^{\circ}\text{C}$ aralığında görülen DTG pikleri ve endotermik DTA pikleri, çapraz bağların kopması olarak yorumlanabilir.

Çizelge 3.2 Isıl analiz sonuçları

Materyal	TGA/DTGA								DTA	
	$\Delta t/^{\circ}\text{C}$	% KK ²	Pik/ ^o C	Durum	t _{%10} / ^o C	t _{%50} / ^o C	t _{%80} / ^o C	Σ %KK ¹	Pik / ^o C	Durum
A	30-180	14.5	65.8	Nem kaybı (dehidratasyon)	86.6	266.4	572.4	79.9	65.7 endo	Dehidratasyon
	180-320	39.7	252.5	Zincir kopmaları					256.3 egzo	Kristallenme
	320-420	7.0	362.2						364.4 egzo	
	420-520	4.8	487.8						515.5 endo	
	520-600	13.0	589.6	Na ₂ CO ₃ oluşumu					588.6 egzo	Oksitlenme
C	30-170	10.8	60.5	Nem kaybı	118.8	441.6	> 600	56.9	60.1 endo	Dehidrasyon
	170-235	11.7	219.4	Polimer zincirindeki -OSO ₃ - gruplarının kopması					219.4 egzo	Dekompozisyon (Bozunma ve bağ kopmaları)
	235-435	25.9	327.8						332.6 egzo	
	435-535	11.5	505.2						504.7 egzo	
535-600	4.0 artış	-	Oksitlenme	589.3 endo	Bozunma					
G	30-200	10.6	67.5	Dehidratasyon	161.6	370.5	546.6	97.4	183.6 egzo	Kristallenme
	200-430	48.1	313.1	Bozunma ve karbonizasyon					313.3 egzo	Zincir kopmaları
	430-600	38.0	572.8	Isıl ayrışma					429.4 endo	Erime
P	220-355	95.6	307.3	Bozunma	270.9	303.2	316.0	99.2	305.8 egzo	Kristallenme
									327.9 egzo	Bozunma
A-C	30-170	10.1	136.5	Dehidratasyon	161.4	445.8	> 600	53.6	139.5 endo	Dehidratasyon
	170-250	21.8	197.7	Zincir kopmaları					200.4 endo	Bozunma
	250-320	10.2	282.7						232.3 egzo	Tuz varlığı ve bozunma
	320-600	10.8	-						283.7 egzo	

² KK: Kütle Kaybı (KK=(m₀-m_t)x100/m₀)

Çizelge 3.2 (Devamı)

A-G	30-180	7.1	166.7	Dehidratasyon	195.2	424.7	> 600	71.0	170.9 endo	Dehidratasyon
	180-250	14.6	210.5	Zincir kopmaları Bozunma					201.3 endo	Bozunma Kristallenme Erime Bozunma
	250-305	10.8	257.7						280.3 egzo	
	305-450	19.6	356.3						459,9 endo	
	450-535	17.3	502.1						502.9 egzo	
	535-600	1.3	-							
A-C-G	30-190	8.6	-	Dehidratasyon	192.7	478.0	> 600	72.3	-	-
	190-235	13.3	201.1	Zincir kopmaları Bozunma					200.9 endo	Bozunma Tuz varlığı Erime Bozunma Bozunma
	235-305	10.6	284.3						232.7 egzo	
	305-520	19.0	356.2						500.0 endo	
	520-560	5.3	544.6						539.0 endo	
	560-600	5.8	570.3						570.4 endo	
A-C-P	30-180	12.9	113.8	Dehidratasyon	127.1	341.2	> 600	69.2	109.2 endo	Dehidratasyon
	180-245	16.2	197.3	Zincir kopmaları Bozunma					187.2 egzo	Kristallenme Bozunma Tuz varlığı Erime Bozunma
	245-305	12.9	281.6						197.3 endo	
	305-375	9.3	319.3						232.3 egzo	
	375-480	6.7	397.1						478.8 endo	
	480-600	12.7	509.1						510.3 egzo	
A-G-P	30-180	4.6	-	Dehidratasyon	198.2	418.7	> 600	63.6	-	-
	180-230	11.0	192.2	Zincir kopmaları Bozunma					194.9 endo	Bozunma Erime Bozunma
	230-350	25.1	278.9						439.3 endo	
	350-440	10.6	390.6						496.2 egzo	
	440-530	16.4	495.2							
	530-600	0.9	-							
A-C-G-P	30-180	5.9	30.8	Dehidratasyon	196.0	322.9	> 600	79.8	-	-
	180-235	10.8	198.7	Zincir kopmaları Bozunma					200.9 endo	Bozunma Bozunma Kristallenme Erime Bozunma
	235-360	36.6	305.0						296.6 endo	
	360-470	9.0	383.2						328.7 egzo	
	470-560	15.3	515.4						466.9 endo	
	560-600	0.6	-						515.3 egzo	

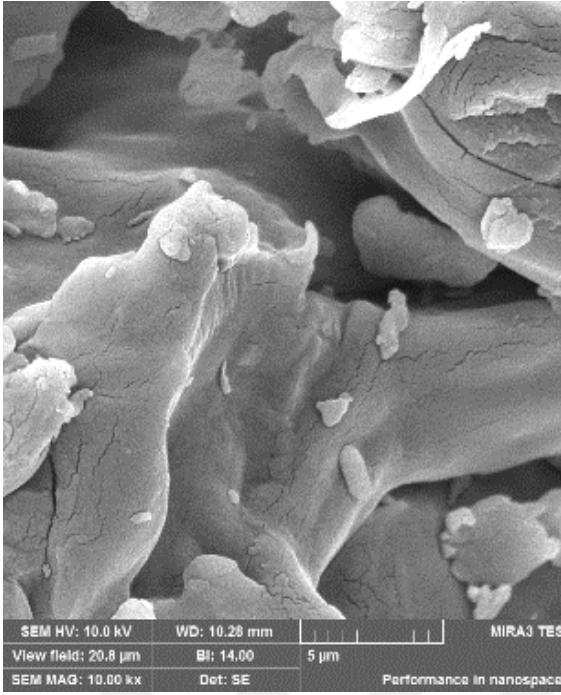
3.2.3 SEM Görüntüleri

Çalışmada hazırlanan kompozitlerin Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) görüntüleri Şekil 3.31-33'de görülmektedir. Şekil 3.31 kompoziti oluşturan bileşenlerin (A, C, G ve P), Şekil 3.32 PLGA'sız polimerlerin, Şekil 3.33 ise PLGA'lı kompozitlerin SEM fotoğraflarını içermektedir.

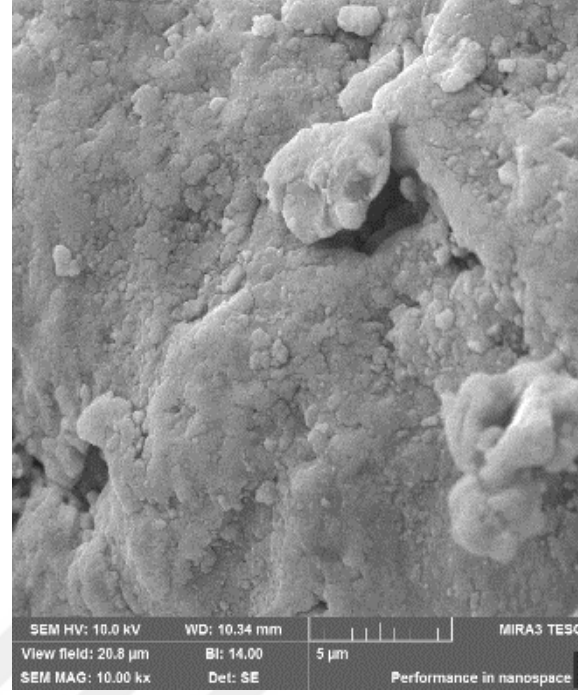
Şekil 3.31 a, b ve c incelendiğinde tanecikli yapılar, tekrarlayan hücreler görülmektedir. Bu fotoğraflarda görülen 100 tane parçacığın boyutu SEM cihazının bağlı olduğu bilgisayar programıyla ölçülmüş, en büyük, en küçük ve ortalama boyutlar hesaplanmıştır. Çizelge 3.3'de tanecik görüntüsündeki bu kompozitlerin parçacık boyutları yer almaktadır. Ayrıca 100 parçacığın toplam boyutu da mikro metre olarak çizelgede görülmektedir.

Şekil 3.33 a, b ve c'de PLGA'lı, ACP1 ve AGP2 üçlü, ACGP1 dörtlü kompozitine ait SEM görüntüleri yer almaktadır. Diğerlerinden farklı olarak Şekil 3.33b incelendiğinde, AGP2 kompozitinin SEM görüntüsünde tanecikli yapının çok belirgin olmadığı görülmektedir. Tanecikli yapı, daha çok jelatinin amorf yapısı ile örtülmüş ve yüzeyde çatlaklar oluşmuştur. Bu yapıda tanecik boyutu ölçülememiştir.

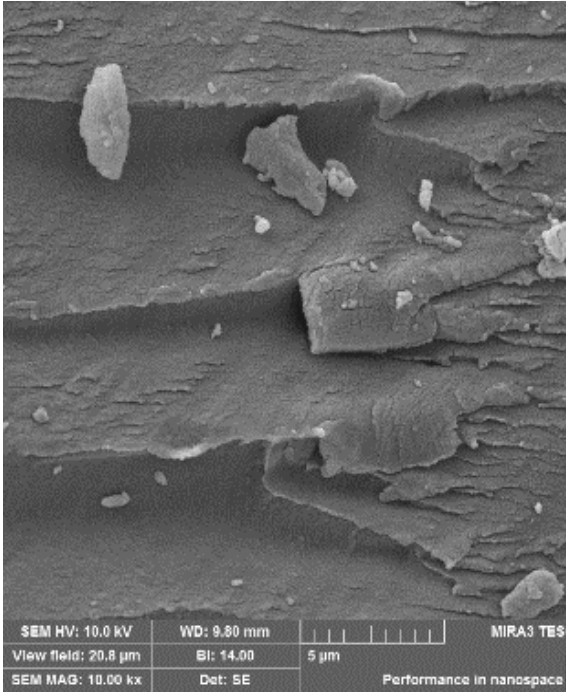
Şekil 3.32a'dan çapraz bağlı AC1 boncuklarının SEM görüntüsünün toz haldeki aljinat ve karragenandan (Şekil 3.31a ve b) çok farklı olduğu görülmektedir. Şekil 3.322b ve c'den de, Şekil 3.322a'ya benzer şekilde, çapraz bağlı AG3 ve ACG1 boncuklarının SEM görüntülerinin, aljinat, karagenan ve jelatin tozundan (Şekil 3.31a, b ve c'den) oldukça farklı olduğu söylenebilir. Kompozitlerde tanecikli görüntü hakimdir. Burada ayrıca tanecikler arasına hapsolmuş, CaCl_2 ve KCl kristalleri de net şekilde izlenmektedir.



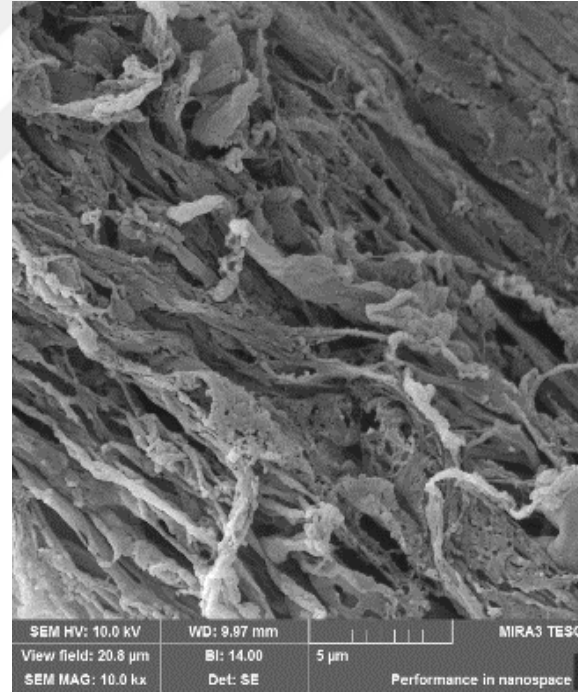
(a) A



(b) C

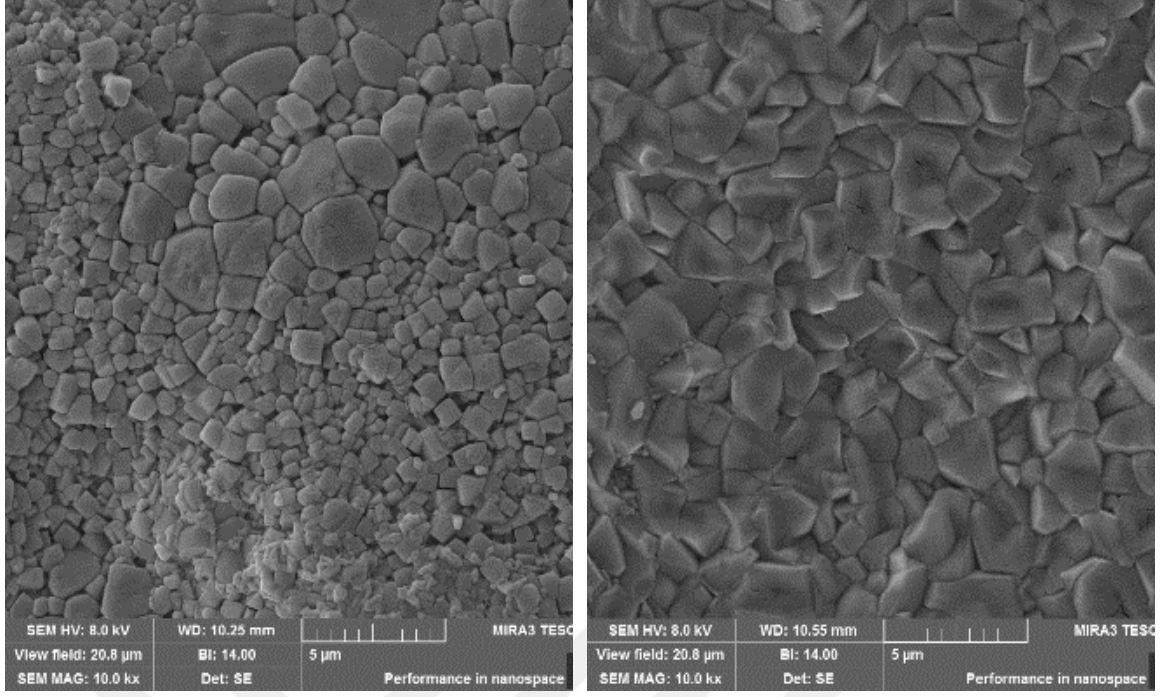


(c) G



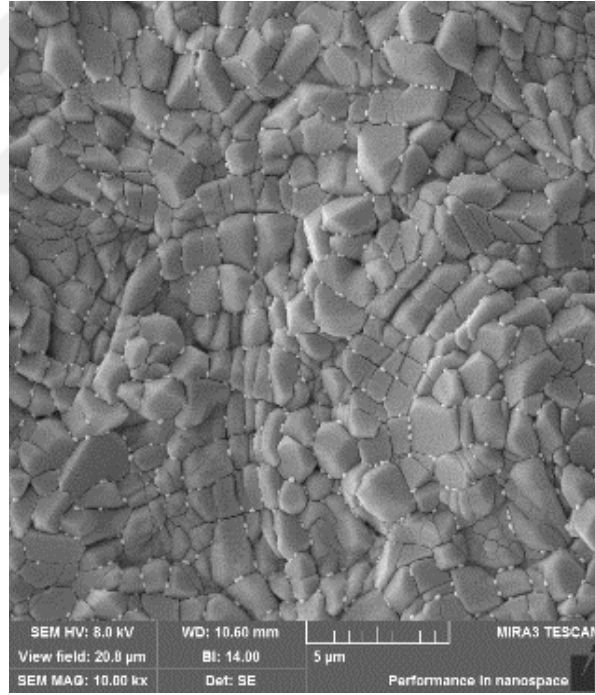
(d) P

Şekil 3.31: Kompozit yapıları oluşturan, a) Aljinat, b) Karragenan, c) Jelatin ve d) PLGA bileşenlerinin SEM görüntüleri



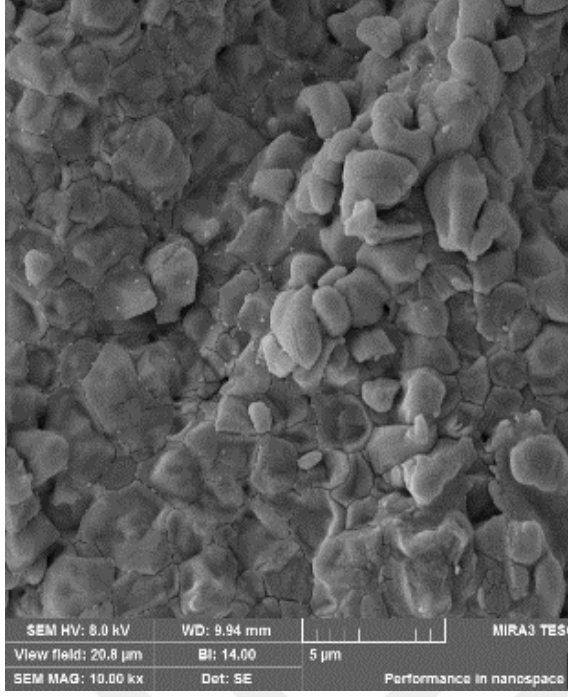
(a) AC1

(b) AG3

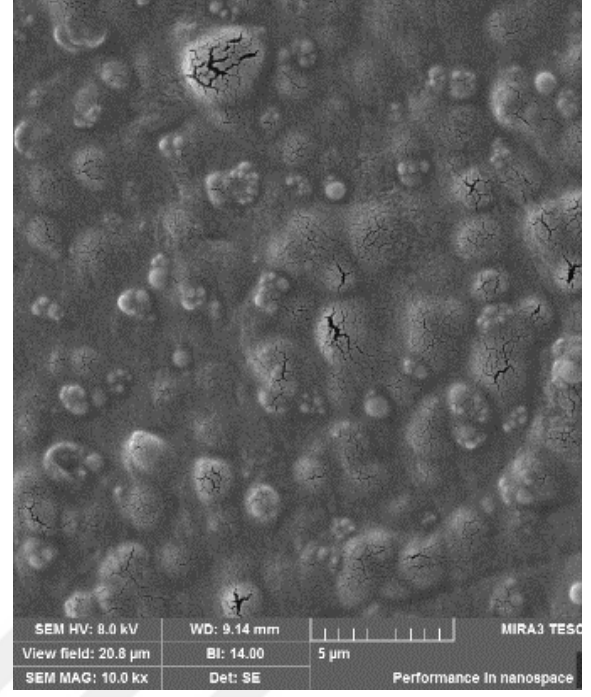


(c) ACG1

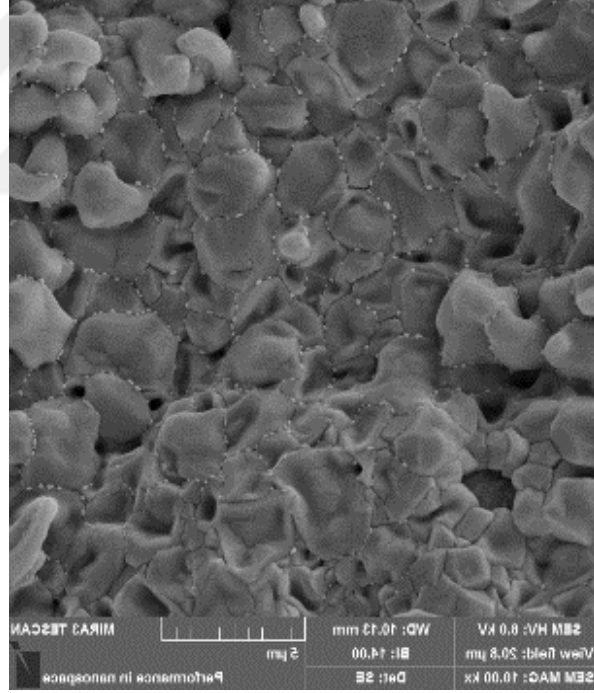
Şekil 3.32 PLGA'sız a) AC1, b)AG3, c) ACG1 kompozitlerin SEM görüntüleri



(a) ACP1



(b) AGP2



(c) ACGP1

Şekil 3.33 PLGA'lı a) ACP1, b) AGP2, c) ACGP1 kompozitlerin SEM görüntüleri

ACP1 kompozitinin görüntüsü (Şekil 3.33a), A ve C bileşenlerinden ve lifli yapıdaki PLGA bileşeninden farklı, tanecikli bir yapı şeklindedir. AC1 (Şekil 3.32a)'nin daha belirgin tanecikli yapısı ile karşılaştırıldığında ise ACP1 taneciklerin amorf polimer

yapısı içinde dağılmış olarak görüldüğü ve tanecik boyutunun arttığı söylenebilir. Çizelge 3.3'deki tanecik boyutları da bu durumu kanıtlar.

ACGP1 kompoziti de (Şekil 3.33c) AGP2 (Şekil 3.33b) dışındaki kompozitlere benzer görüntüler vermektedir. Ortalama parçacık boyutu en büyük olan da bu kompozittir.

Çizelge 3.3: Kompozit yapıların parçacık boyutları (100 sayım)

Kompozit	Toplam/ μm	Minimum/ μm	Maksimum/ μm	Ortalama \pm Standart Sapma
AC1	88.71	0.37	2.61	0.89 \pm 0.50
AG3	80.81	0.42	1.27	0.81 \pm 0.21
ACG1	145.44	0.85	2.79	1.45 \pm 0.41
ACP1	167.64	0.97	3.01	1.68 \pm 0.35
AGP2	-	-	-	-
ACGP1	185.69	0.63	3.69	1.86 \pm 0.64

Isıl analizler bölümünde bahsedilen, kompozit yapıların tanecikleri arasında kalan tuz kristalleri SEM fotoğraflarında açıkça görüntülenmiştir.

3.2.4 Şişme Deneyleri

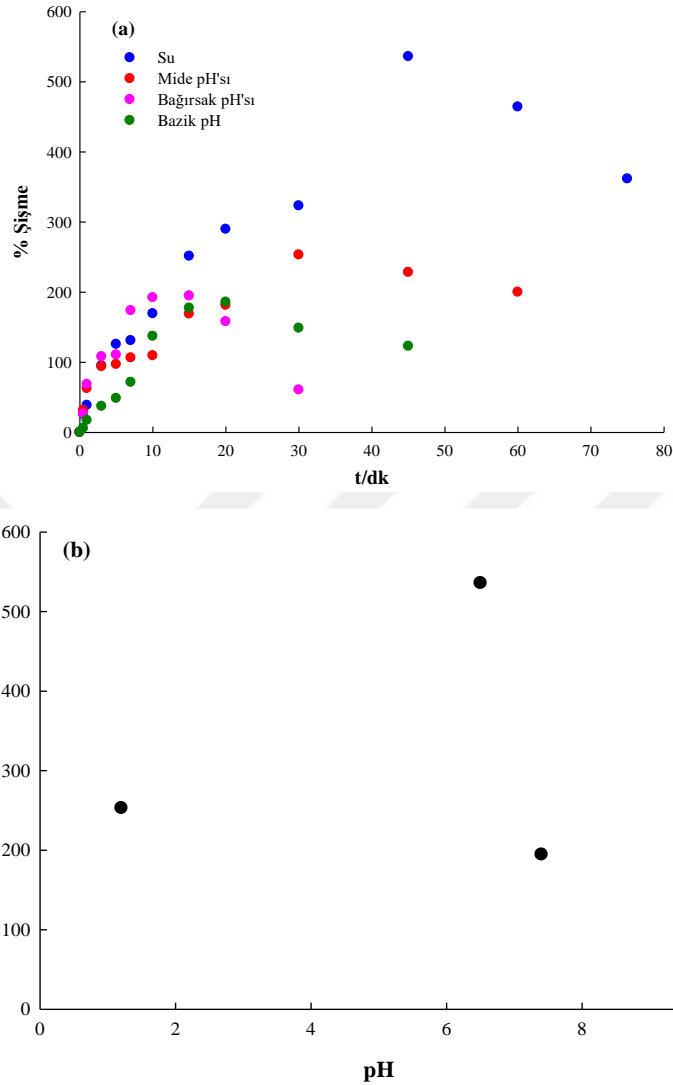
Polimerlerin ve özellikle hidrojellerin karakterizasyonunda en çok kullanılan analizlerden biri de şişme davranışlarının incelenmesidir. Her hangi bir zamandaki kompozit boncukların şişme derecesi aşağıdaki eşitlikle hesaplanır.

$$S = \frac{(m_t - m_0)}{m_0} \quad (2)$$

(2) numaralı denklemde; m_t herhangi bir t anında salım ortamından çıkarılıp tartılan boncuk kütlesi, m_0 kuru boncuk (başlangıç) kütlesidir. Bu denklem kullanılarak kompozit boncukların şişme dereceleri (S) bulunabileceği gibi, denklem 100'le çarpılarak %Şişme (veya %S) değerleri de hesaplanabilir. Bölüm boyunca %S'nin en büyük olduğu değer % S_m olarak gösterilmiş ve maksimum % şişme değeri olarak kabul edilmiştir.

Bu bölümde önce, ön denemelerde sentezlenen, ve Çizelge 1.1'de sentez koşulları verilen acp4 kodlu boncukların, laboratuvar sıcaklığında; damıtık suda, mide pH'sında (pH=1.2 HCl çözeltisi), bağırsak pH'sında (pH=7.4 fosfat tamponu) ve bazik pH'da (pH=10.0 NaOH) %Şişme-t grafikleri sunulmuştur (Şekil 3.34). Bu örneğin seçilme nedeni en iyi homojenliğe ve fiziksel görüntüye sahip boncuk olmasıdır. Tüm pH'larda bir süre sonra boncuktan kopmalar ve kütle kayıpları görülmeye başlanmış, denge şişme

değerleri ölçülemedi. 4 farklı pH ortamında da en yüksek şişme değeri ($\%S_m$)>100'dür ve en yüksek şişme suda gerçekleşmiştir (Şekil 3.34b).



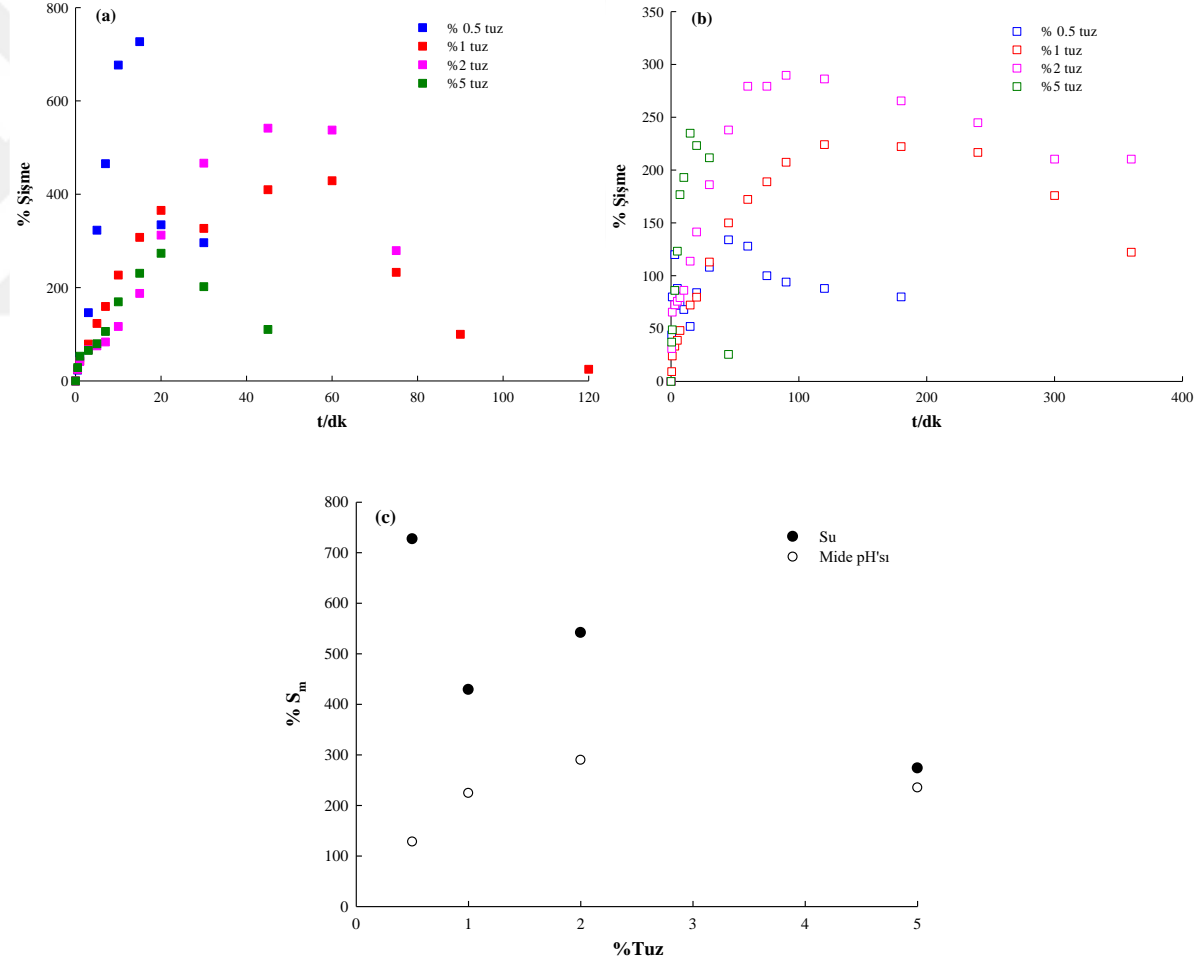
Şekil 3.34: acp4 kodlu örneğin (a) farklı pH'lardaki şişme verileri ve (b) $\%S_m$ 'nin pH ile değişimi

Aljinat içeren boncukların mide ve bağırsak pH'sında şişmelerinin karşılaştırıldığında mide pH'sında daha çok şiştiği ve daha kararlı olduğu sonucuna literatürde de rastlamak mümkündür. Ba^{2+} ve Ca^{2+} varlığında hazırlanan aljinat boncuklarının şişme değerlerine pH'nın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da asidik pH'lardaki kararlılığın nedeninin hidrojen bağları olduğu belirtilmiştir. Yazarlara göre, aljinatın mannuronik ve guluronik asit kalıntılarının pK_a değerleri sırasıyla 3.38 ve 3.65'tir. Üronik asidin pK_a 'sının altındaki bir pH değerinde aljinat jeller, moleküller arası hidrojen bağları ile stabilize edilirler. Bu nedenle aljinat partikülleri bağırsakta kolayca parçalanır, ancak mide de

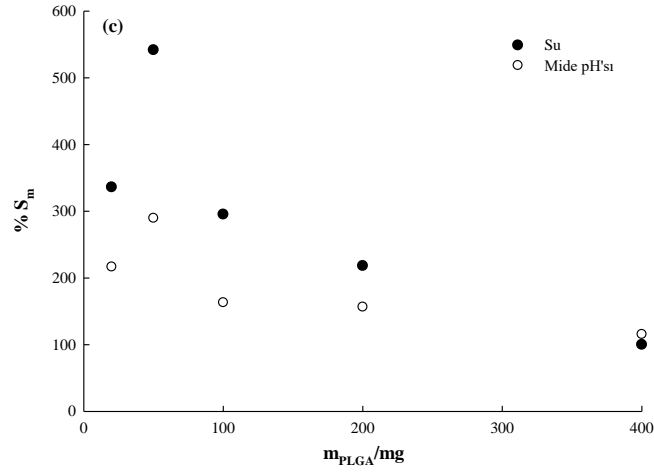
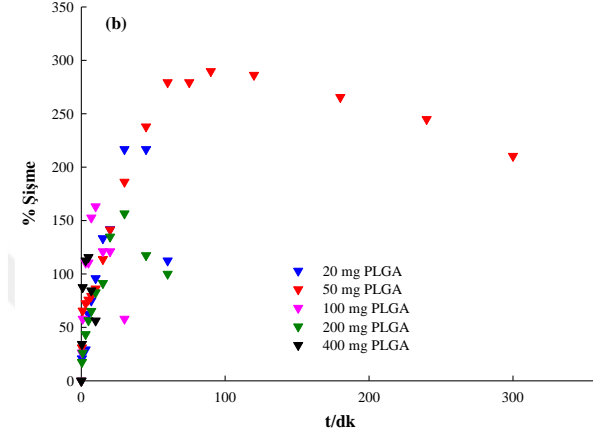
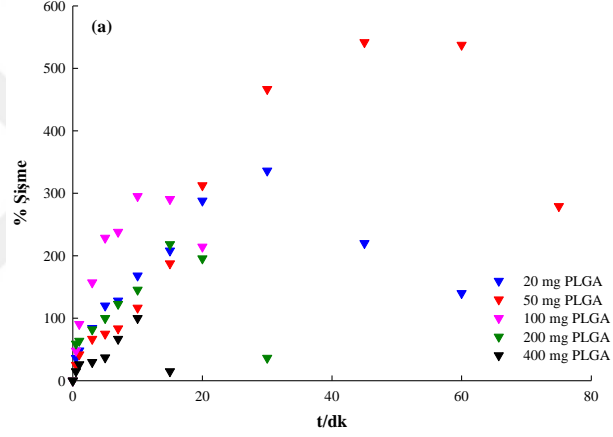
kararlıdır. Yüksek şişme oranı ise, aljinatın iyonik karboksilat gruplarından daha yüksek bir pH değerinde zincir genişlemesine bağlanabilir (Chuang vd., 2017).

Şekil 3.35'de yine ön denemelerde hazırlanan ve Çizelge 1.2'de sentez koşulları verilen acp9, 10, 11 ve 13 kodlu boncukların, ortam sıcaklığında, su ve HCl'deki %Şişme değerleri görülmektedir. Sentez koşulları incelendiğinde bu kompozitlerin eş küttele (100 mg) A ve C ile 50 mg PLGA içerdiği görülebilir. Boncuk oluşturulan ortamda ise tüm kompozitte de % 3 PVA ve değişen miktarlarda tuz (KCl ve CaCl₂) mevcuttur. Şekil 3.34(a)'da farklı tuz ortamında ortamlarında sentezlenen acp9 (%0.5), acp10 (%1), acp11(%2), acp13 (%5) boncuklarının suda, (b)'de ise mide pH'sında şişme kinetikleri incelenmiştir. Şekil 3.35(c)'de ise %S_m'nin %tuz miktarı ile değişiminin bu iki farklı pH ortamında değişimi incelenmiştir. Suda en yüksek şişme gösteren boncuk acp9 (%0.5 KCl ve CaCl₂)'dur. Tuzların çapraz bağlayıcı görevi olduğu düşünüldüğünde bu durum beklenir. Ancak aynı durum mide pH'sında geçerli değildir. acp9 boncuğu suda ve HCl'de uzun süre kararlı olmayıp, parçalanma eğilimindedir. Kompozitlerin suda şişmesi asidik ortama göre daha yüksek olsa da, boncukların parçalanmadan kararlı kalma süresi daha kısadır. Her iki pH'da da %1 (acp10) ve %2 (acp11) tuz ortamında sentezlenen boncukların kararlılıkları diğer tuz oranlarına göre daha iyi olduğu için bundan sonraki sentez işlemlerinde %0.5 ve %5'lik tuz ortamları kullanılmamıştır.

Boncuk oluşumuna aljinat-karragenan kütesinin ve tuz miktarının etkisi çalışmalarından sonra, PLGA kütesinin etkisi incelenmiştir. A ve C kütleleri 100 mg, çöktürme ortamındaki tuz içerikleri %2, PVA içeriği %3 olarak seçilmiş ve farklı kütlelerde PLGA içeren kompozit boncuklar oluşturulmuştur. Şekil 3.36 bu acp 11, 14-17 kodlu boncukların (Çizelge 1.3), ortam sıcaklığında, su (a) ve HCl'deki (b) %Şişme değerleri görülmektedir. Şekil 3.36(c)'de ise %S_m'nin m_{PLGA} ile değişiminin bu iki farklı pH ortamında değişimi incelenmiştir. 5er iki pH ortamındaki şişme ve kararlılık süreleri karşılaştırıldığında 50 mg PLGA içeren boncukların (acp11) en iyi olduğu Şekil 3.36'dan görülmektedir. Acp1 kodlu boncuklarda homojen ve opak görüntüsü de bu durumu teyit etmiştir. Hidrofobik karakterdeki PLGA polimerinin ortama eklenmesinin şişmeyi azaltması beklenen bir durumdur. Şekil 3.34 ve 3.35'de olduğu gibi Şekil 3.36'da da sudaki şişme değerleri, asittekinden daha yüksektir.



Şekil 3.35: Farklı tuz ortamlarında sentezlenen boncuklarının (a) suda (b) mide pH'sında şişme kinetikleri, (c) % S_m 'nin %tuz miktarı ile değişiminin iki farklı pH ortamında incelenmesi

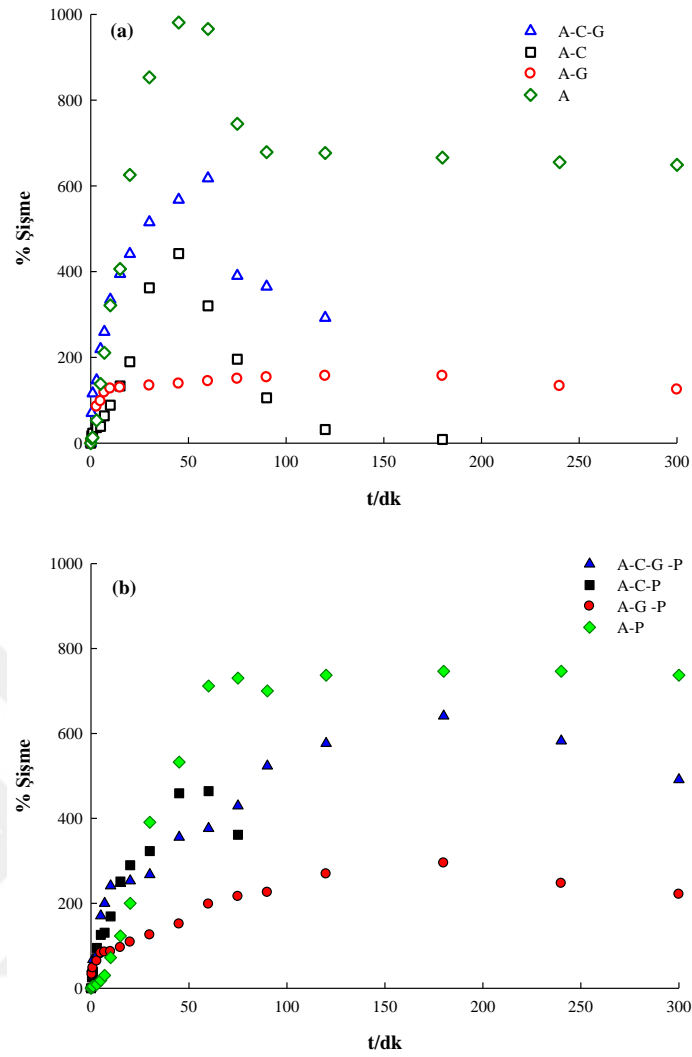


Şekil 3.36: Farklı doz PLGA kütleli boncuklarının (a) suda (b) mide pH'sında şişme kinetikleri, (c) % S_m 'nin PLGA kütlesi ile değişiminin iki farklı pH ortamında incelenmesi

Bölüm 2.4.2 ve 2.4.3’de sentez koşulları anlatılan boncukların tümünde şişme kinetiği incelenmemiştir. Sadece daha önceki karakterizasyon bölümlerinde seçilen kompozit boncuklara şişme kinetiği deneyleri uygulanmıştır. PLGA’sız ikili ve üçlü (A-C, A-G, A-C-G) ve PLGA’lı üçlü ve dördü (A-C-P, A-G-P ve A-C-G-P) kompozitlerin ortam sıcaklığında, sudaki şişme kinetikleri sırasıyla Şekil 3.37(a) ve (b)’de görülmektedir. Aljinat dışındaki malzemelerin boncuklara katkısının karşılaştırılması amacıyla daha önceki karakterizasyon bölümlerinde olmayan A ve A-P boncukları da benzer şekilde hazırlanmış ve şişme deneyleri yapılmıştır. Çizelge 3.4’de bu boncukların en yüksek şişme değerleri ve bu değerlerin gözleendiği süreler görülmektedir. Ön denemelerde en yüksek şişme verileri suda görüldüğü için bundan sonraki şişme deneyleri suda gerçekleştirilmiştir.

Tüm şişme kinetiği şekillerinde aljinat boncukların ve aljinat içeren tüm kompozit boncukların %100’den çok büyük şişme kapasitesine sahiptir. Dolayısıyla tüm kompozitlerin süperadsorban-hidrojel özelliğe sahip olduğu söylenebilir.

PLGA’sız boncuklarda (Şekil 3.37a), A-G hariç, 1 saat’lik süre dolmadan kütlelerde azalmalar (sinerez) gözlenmiştir. Karragenan, sadece 1 ve 2 değerlikli katyonlarla değil, sıcaklıkla da jel oluşturabilir ve bu süreç tersinirdir. Aljinat ise sadece 2 değerlikli katyonlarla jel oluşturabilir ve sıcaklık dönüşümlü (thermoreversible) değildir. A-C ve A-C-G boncukların şişme eğrilerinde, maksimum şişme değerinden sonra görülen azalmanın karragenandan kaynaklandığı düşünülebilir. Ancak sadece Aljinat (A) içeren boncukta da kütle azalması gözlenmektedir. Davidovich-Pinhas ve Bianco-Peled’in çalışmalarındaki kinetik eğrilerde de bu durumla karşılaşılmış, aljinat içerikli yapılarda, hem şişme hem de sinerez (de-swelling) gözlenmiştir. Yazarlar, özellikle düşük Ca^{2+} derişimleri kullanılarak hazırlanan aljinat tabletlerin şişme kinetiklerinde kısa süre sonra bir pik maksimumu gözleendiğini, parçacıktaki kimyasal bağlanma yoğunluğu arttıkça bu maksimumun daha kısa sürelere kaydığını rapor etmişlerdir (Davidovich-Pinhas ve Bianco-Peled, 2010). A-C jelinin şişme kapasitesinin 45. dakikada en yüksek değere ulaştıktan sonra, hızla düşmesi kompozit yapıdan öncelikle karragenanın uzaklaşması (erozyonu) daha sonra da tüm yapının bozunması (degradasyonu) olarak açıklanabilir. Ortama katılan jelatin, A ve C’nin bu özelliğini azaltmış, şişmeyi arttırmıştır.



Şekil 3.37: (a) PLGA'sız ve (b) PLGA'lı kompozitlerin şişme kinetikleri

Boncuklara katılan PLGA ise A-C hariç, bu bozunma özelliğini daha da azaltmıştır. PLGA'nın şişmeye katkısı incelendiğinde Aljinat'a katıldığında çapraz bağlanmayı artırıp A'nın çözünmesini önlediği ve şişmeyi düşürdüğü söylenebilir. A-C, A-G ve A-C-G'ye PLGA katılması ise tersi etki yapıp şişmeyi arttırmıştır. A-C'de bu etki daha az olup, PLGA katılması boncuğun bir süre sonra kütlesinde azalma olmasına engel olamamıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi, hidrofobik karakterdeki PLGA'nın şişmeyi azaltması beklenir. Ancak kompozitlerin tümü kovalent bağ içermeyen, tersinir yapıli hidrojeller olarak düşünülebilir. Yani fiziksel ağ yapılar, polimer zincirleri arasındaki iyonik etkileşimler, hidrojen bağları ve/veya van der Waals etkileşimleri ile bir arada kalırlar ve tersinir yapıya sahiptirler. Lin ve Metters'in derleme çalışmasında da, fiziksel çapraz bağlanmayla oluşturulan jellerin kararsız olması ve çok hızlı şekilde bozunabilirliğinin, bu jellere ait ortak dezavantaj olduğu açıklanmıştır (Lin ve Metters, 2006). Yapıya hidrofobik bir grubun katılması, bazen

kompozit içine su girişini önlerken, bazen gözenekliliği arttırarak su girişini kolaylaştırmaktadır.

Çizelge 3.4: Şişme deneyi uygulanan örnekler ve hesaplanan maksimum % Şişme değerleri ile bu değere ulaştıkları süreler

Kompozit	(% Şişme)_m	t_m/dk
<u>PLGA'sız</u>		
A	981	45
A-C	442	45
A-G	157	120
A-C-G	618	60
<u>PLGA'lı</u>		
A-P	747	180
A-C-P	464	60
A-G-P	295	180
A-C-G-P	641	180

Yüksek miktarda şişen polimerlere uygulanabilen, Schott'un ikinci derece şişme kinetiği eşitliği;

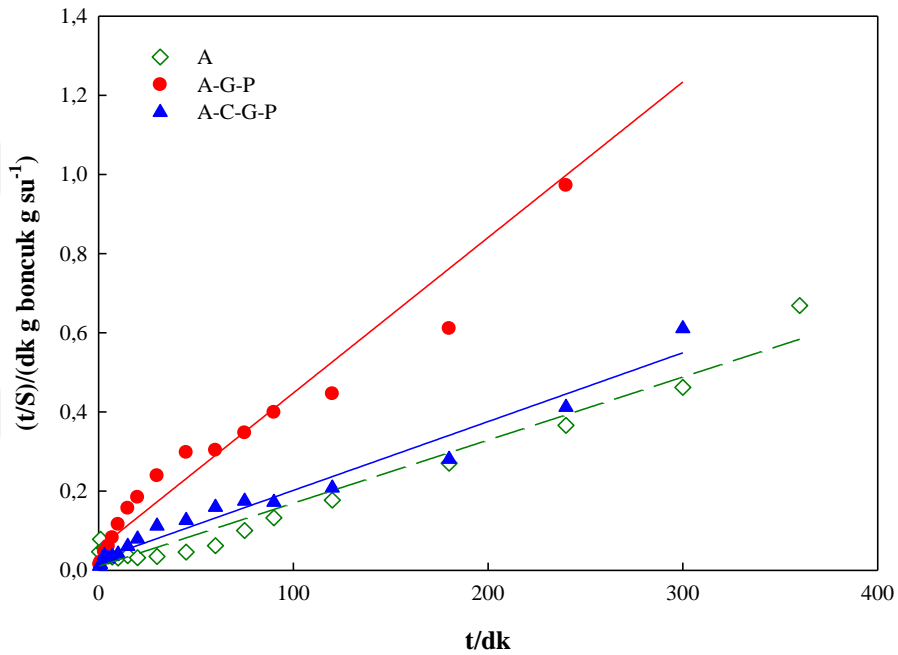
$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (3)$$

şeklinde verilmekte ve $A = \frac{1}{kS_d^2}$; ilk durumdaki şişme hızının tersi (dk g boncuk g⁻¹ su), $B = \frac{1}{S_d}$; maksimum veya denge şişme değerinin tersini (g boncuk g⁻¹ su) ifade etmektedir. Burada k, şişme hız sabitini (g su g⁻¹ boncuk dk⁻¹) göstermektedir (Siepmann vd., 2012). Boncukların bu modele uyumu ve eşitlikten elde edilen katsayılar Çizelge 3.5'de görülmektedir. Çizelgenin son sütununda Şekil 3.37'de görülen deneysel denge şişme verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri görülmektedir.

Çizelge incelendiğinde PLGA'sız kompozitlerden sadece Aljinat boncukların, PLGA'sız olanlardan ise, A-G-P ve A-C-G-P boncukların 2. derece kinetik modele uyduğu görülmektedir. Bu kompozitlerin R² değerleri 1'e oldukça yakındır. Hız sabitleri negatif çıkmamıştır. Ayrıca eşitlikten bulunan denge şişme değerleri, deneysel denge şişme değerlerine yakındır. Bu yapıların ikinci derece şişme kinetiği grafiği Şekil 3.38'de sunulmuştur.

Çizelge 3.5: PLGA'sız ve PLGA'lı kompozit boncukların ikinci derece şişme kinetik eşitliğine uyumu

Kompozit	R ²	A	B x10 ³	kx10 ⁴	S _d	(S _d) _{denel} ±SS
<u>PLGA'sız</u>						
A	0.960	0.02	1.4	1.06	712	665±13
A-C	0.638	-1.78	80.8	-	12	Yok
A-G	0.989	-0.05	7.9	-	126	141±13
A-C-G	0.921	-0.01	2.9	-	344	Yok
<u>PLGA'lı</u>						
A-P	0.270	0.149	0.6	0.02	1756	730±18
A-C-P	0.934	0.027	2.1	1.56	486	Yok
A-G-P	0.970	0.055	3.9	2.81	254	239±34
A-C-G-P	0.968	0.028	1.7	1.08	575	541±75



Şekil 3.38: A, A-G-P ve A-C-G-P kompozitlerin ikinci derece şişme kinetiği grafikleri

İkinci derece kinetiğe uyan bu üç kompozit boncuk (A, A-G-P ve A-C-G-P) için difüzyon mekanizması incelenmiştir. Kompozit yapıların içinde çözücünün dağılım mekanizması, daha çok hidrojellere uygulanan aşağıdaki eşitlikle belirlenir. Bu ampirik eşitlik Peppas ve arkadaşları (2000) tarafından geliştirilen zamana bağlı bir üs yasasıdır (time-dependent power law) (Lin ve Metters, 2006);

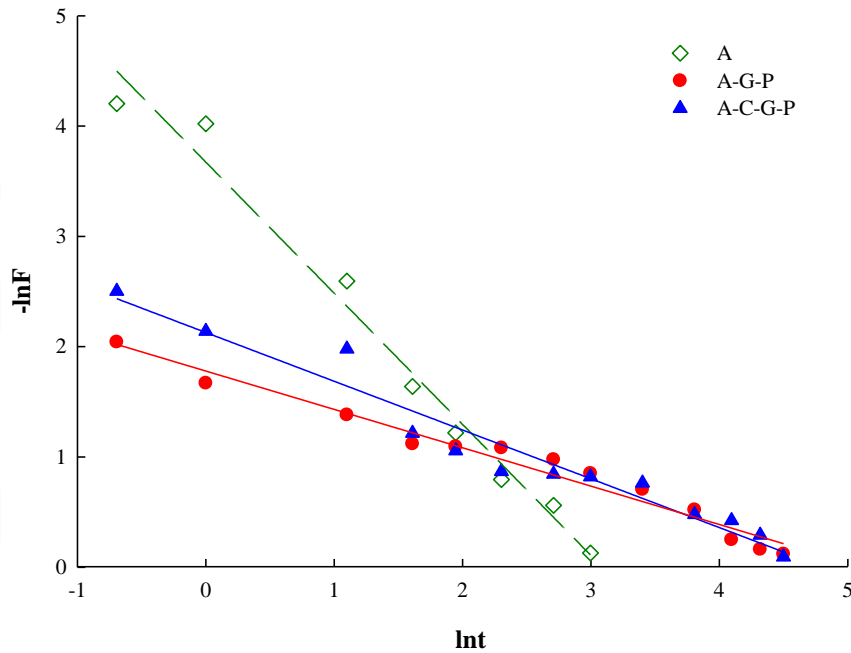
$$F = \frac{m_t}{m_d} = k \cdot t^n \quad (4)$$

Burada; m_t : t anında boncuğun içindeki su (çözücü) kütlesi, m_d : şişme dengesine ulaşmış boncuğun içerdiği su kütlesi (m_∞ olarak da verilebilir), F salım

çalışmalarında fraksiyonel salım olarak da adlandırılabilir, n: çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı, k: hidrojelin yapı ve geometri özelliklerine bağlı sabittir. Denklem doğrusallaştırılması sonucu;

$$\ln F = \ln k + n \ln t \quad (5)$$

eşitliği elde edilir (Lin ve Metters., 2006). Şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı noktalarla çizilen $-\ln F$ 'ye karşı $\ln t$ grafiği Şekil 3.39'da görülmektedir.



Şekil 3.39: A, A-G-P ve A-C-G-P kompozitlerin difüzyon grafikleri

Şekil 3.39'daki doğrusal grafiklerin eğiminden bulunan n değerleri A, A-G-P ve A-C-G-P boncukları için sırasıyla, 1.19, 0.35 ve 0.44; kesiminden bulunan k sabitleri ise sırasıyla 2.1×10^{-4} , 1.7×10^{-2} ve 7.4×10^{-3} 'tür. k sabitleri n'e bağlı ve her boncuk için n değeri farklı olduğu için, k değerlerinin büyüklükleri karşılaştırılabilir değildir. Literatüre göre n değeri malzemenin geometrisine göre değişir (Lin ve Metters, 2006). Küresel geometrideki kompozitlerden, A için $n > 0.85$ super case-II olarak adlandırılır, difüzyon mekanizması hidrojelın gevşemesine dayanır. A-C-G-P için $0.43 < n < 0.85$ olan anomalous durum söz konusudur ve su alımı hem difüzyon hem gevşeme mekanizmalarını içerir. A-G-P yapısı ise bu modellerden herhangi birine uymamıştır.

Difüzyon katsayısının bulunması için (5) eşitliğinden bulunan k ve n sabitleri de kullanılarak aşağıdaki eşitlikten difüzyon katsayısı hesaplanabilir.

$$D = \pi r^2 \left(\frac{k}{4}\right)^{\frac{1}{n}} \quad (6)$$

Burada D, difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), r (cm) şişmiş boncukların yarıçapıdır. A, A-G-P ve A-C-G-P boncukları için bulunan difüzyon katsayısı değerleri sırasıyla; 2.8×10^{-5} , 2.3×10^{-9} ve $7.5 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ 'dir. Şişmiş boncukların yarıçapları 0.46 (A-G-P)-2.36 (A-C) mm arasında değişmektedir. Bu durum, kuru boncukların mikroküre olarak adlandırılmasının doğru olduğunu kanıtlar.

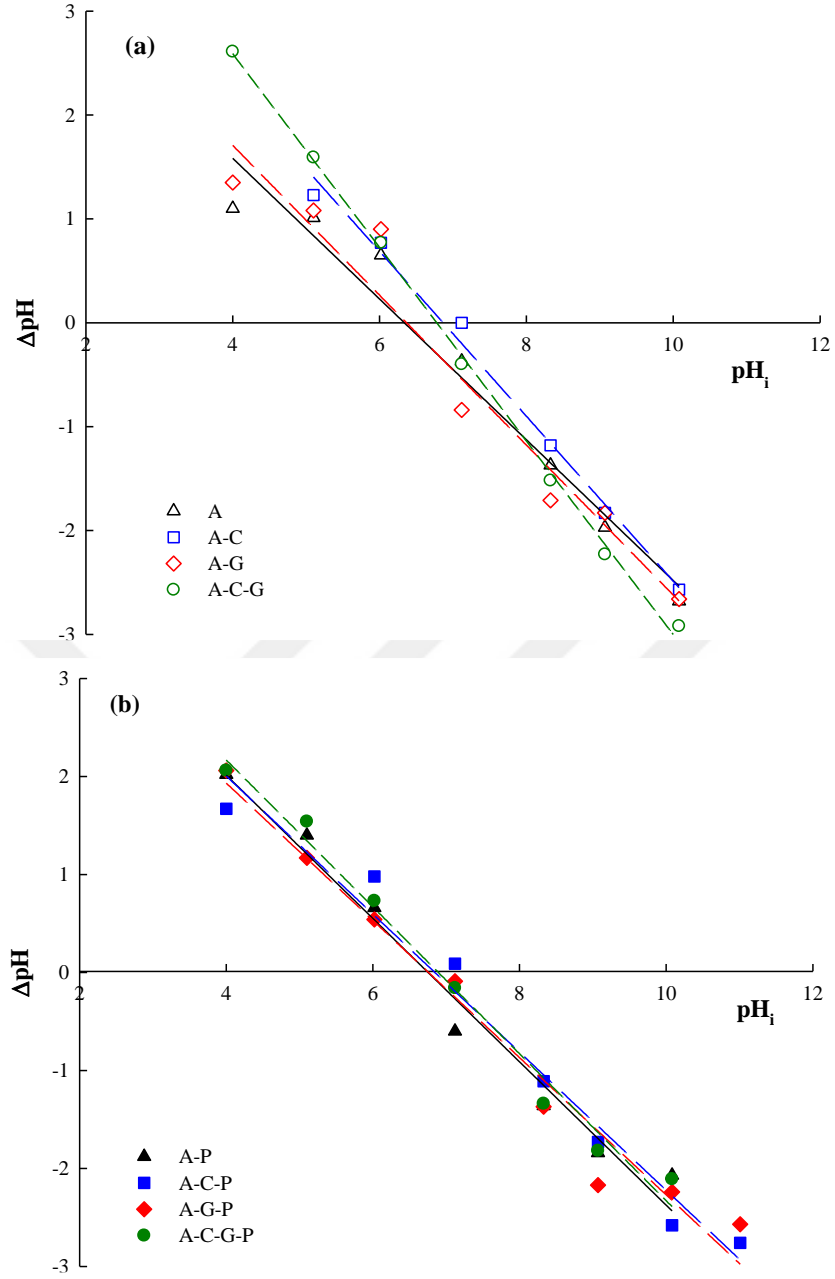
3.2.5 Sıfır Yük Noktası Tayini (SYN)

Sıfır yük noktası (Point of Zero Charge, PZC), adsorpsiyon, salım, şişme vs. çalışılacak olan taşıyıcı materyalin yüzey yük yoğunluğunun sıfır olduğu nokta (pH değeri) olarak tanımlanabilir. Bu pH'nın altında materyal pozitif, üzerindeki pH'larda ise negatif yük yoğunluğuna sahip olacaktır.

Şişme deneylerinde kullanılan, A1, ACP5, AC1, ACP1, AG3, AGP2, ACG1 ve ACGP1 kodlu boncukların SYN değerlerini belirlemek amacıyla; sabit kütleli boncuklar, farklı pH'lardaki (pH_i) sabit derişimli KNO_3 çözeltilerine atılıp 24 saat karıştırıldıktan sonra denge pH'ları ölçülmüştür (pH_d). PLGA'sız, A, A-C, A-G, A-C-G ve PLGA'lı A-P, A-C-P, A-G-P ve A-C-G-P boncuklarının ΔpH ($\text{pH}_d - \text{pH}_i$) – pH_i verilerinin ilişkisi, bunların doğrusal bir denkleme uyumu sırasıyla Şekil 3.40(a) ve (b)'de gösterilmiştir. Grafiği oluşturan noktaların doğrusal kısımlarının x eksenini kestiği nokta SYN değerlerine eşittir. Çizelge 3.6'da her bir mikrokürenin SYN değeri görülmektedir.

Şekiller ve çizelgeden de görüldüğü gibi kompozitlerin hesaplanan SYN değerleri birbirlerine oldukça yakın (6.3-7.0) ve nötr pH değerinde bulunmuştur.

Kuramsal olarak SYN' nin altındaki pH'larda yüzey pozitif ve negatif iyonları adsorplar. Daha büyük pH'larda ise yüzey negatiftir ve pozitif iyonları adsorplar. Ancak karboksil grubu içeren alginat ve PLGA için veya sülfonat grubu içeren karragenan için pozitif yükten söz edilemez. Bu bileşiklerin birbiriyle ve etken maddeyle etkileşimleri elektrostatikten çok diğer etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Hem negatif hem pozitif uç grupları içeren jelatinli boncuklarda ise elektrostatik etkileşimlerin daha baskın olduğu söylenebilir.



Şekil 3.40: Kompozitlerin SYN değerleri

Çizelge 3.6: ΔpH ($pH_e - pH_i$)- pH_i değerlerinin doğrusal denkleme uyumu ve uyumdan hesaplanan SYN değerleri

Kompozit	R^2	Doğrusal denklem	SYN
<u>PLGA'sız</u>			
A	0,963	$y=4.29-0.68x$	6.34
A-C	0,992	$y=5.45-0.79x$	6.87
A-G	0,952	$y=4.59-0.72x$	6.34
A-C-G	0,998	$y=6.32-0.93x$	6.78
<u>PLGA'lı</u>			
A-P	0,978	$y=4.94-0.73x$	6.75
A-C-P	0,972	$y=4.82-0.70x$	6.84
A-G-P	0,972	$y=4.73-0.70x$	6.76
A-C-G-P	0,986	$y=5.17-0.75x$	6.89

Sefaklor, karboksil ve α -amino gruplarının ayrışması için iki iyonlaşma sabitine sahiptir ($pK_{a1}= 1.5$ ve $pK_{a2}= 7.1$). Bazık ortamlarda β -laktam grubu üzerindeki primer aminin yan zincirden moleküller arası nükleofilik atak yoluyla piperazin-2,5-dion türevinin oluşur ve etken kimyasal olarak bozunur [Ivama vd., 1999]. Ön denemelerde boncuklara, sefaklorun adsorpsiyon yöntemiyle tutturulmasının zorluğu, etkenin fonksiyonel grupları ve boncukların aktif grupları arasındaki zayıf etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Birlikte sentez ile bu etki en aza indirilmiştir.

3.2.6 Kompozitlerin Kararlılığı

Bu bölüm, diğer karakterizasyon işlemleri göz önüne alınarak seçilen kompozitlerin bozunma davranışlarını içermektedir. Kütleleri belli (m_0), PLGA'sız ve PLGA'lı boncuklar mide (pH 1.2 HCl) ve bağırsak (pH 7.4 fosfat tamponu) sıvısı pH'sında 15 gün süreyle vücut sıcaklığındaki su banyosunda bekletilmiş, belirli sürelerde sıvıdan çıkarılıp, yüzey suyu alındıktan sonra tartılmış (m_s) ve kütle kayıpları belirlenmiştir. Her 7 günde bir kütle tartımı yapılarak, kaybedilen yüzde kütle kaybı aşağıdaki formül (7) kullanılarak hesaplanmıştır (Popa vd., 2011). Fakat pH 7.4 fosfat tamponu ortamına alınan kompozitlerin, bu ortamda 3. gün tamamen dağıldığı ve bu nedenle kütleleri tartılamadığı için deneysel çalışmaya devam edilmemiştir. 3. gün sonunda kompozitlerin pH 7.4 fosfat tamponu ortamında ki dağılmış hallerinin fotoğrafları Şekil 3.41' de görülmektedir.

$$\% \text{ Kütle kaybı} = \frac{m_0 - m_s}{m_0} \times 100 \quad (7)$$



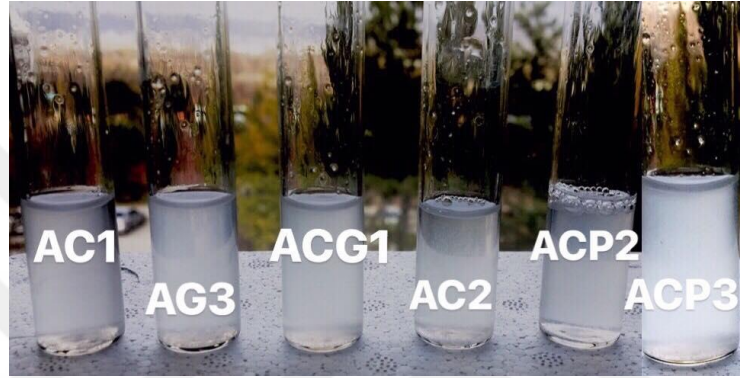
Şekil 3.41 36 °C pH 7.4 fosfat tamponunda bekletilen kompozitlerin 3. gün sonunda çekilen fotoğrafları

Fosfat tamponu ortamında dağıldığı gözlenen kompozitler için aynı deneysel uygulama pH 1.2 HCl ortamı hazırlanarak tekrar yapılmış, bu ortamda kompozitlerin 14. güne kadar olan kütle tartımları yapılabilmıştır. 14. gün için yüzde kütle kaybı

hesaplanmış, veriler Çizelge'3.7'de sunulmuştur. Ek olarak kompozitlerin asit ortamında dağılmış hallerinin fotoğrafı da Şekil.3.42'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7 36°C pH 1.2 HC' de 14 gün bekletilen kompozitlerin % kütle kaybı

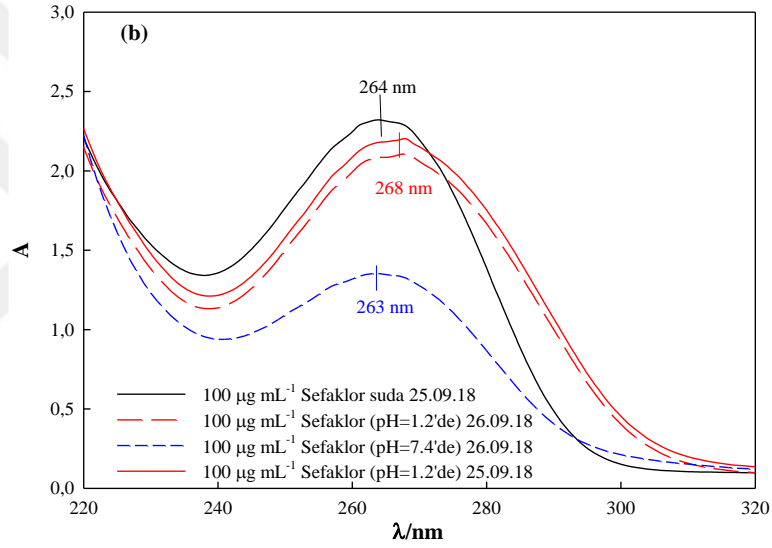
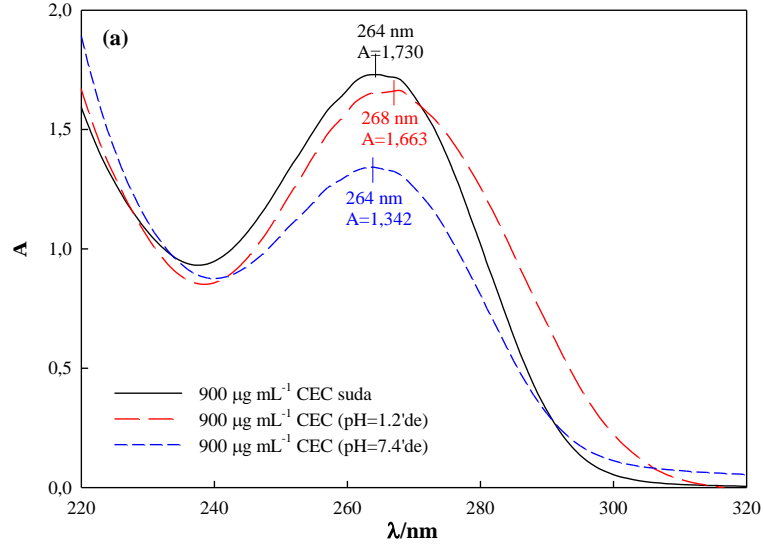
Örnek Kodu	% Kütle Kaybı
ACI	75.5
AC2	20.3
AG2	17.4
ACG1	8.9
ACP1	24.4
ACP2	13.8



Şekil.3.42 37°C, pH 1.2 HCl'de bekletilen kompozitlerin 14 gün sonunda elde edilen görüntüleri

3.3 Sefaklor Derişiminin Belirlenmesi

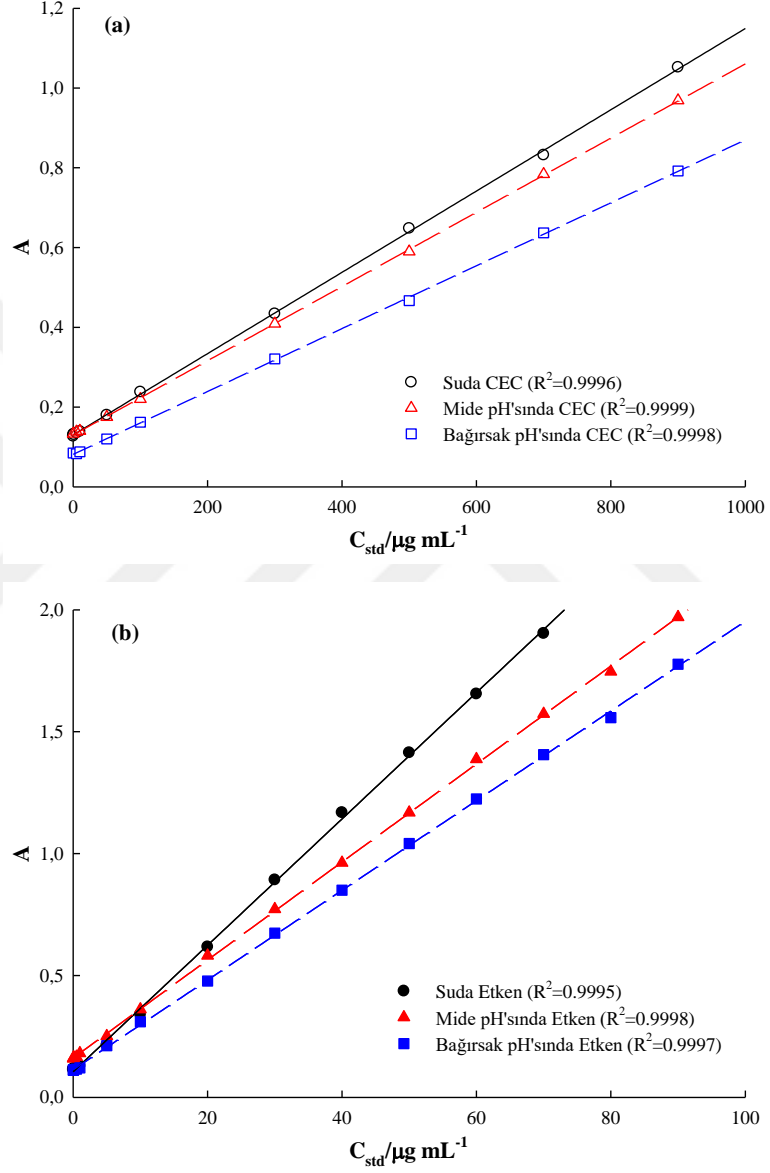
Ticari ilaç ve saf etken için suda, HCl'de (pH=1.2, yapay mide sıvısı) ya da fosfat tamponunda (pH=7.4, yapay bağırsak sıvısı) 2000 µg mL⁻¹ (ppm) derişimli stok çözeltiler hazırlanmıştır. Çözeltiler uygun aralıkta seyreltilerek UV-spektrumları alınmıştır (Şekil 3.43).



Şekil 3.43: (a) CEC'in, (b) Sefaktorun farklı ortamlardaki örnek UV spektrumları

İlaç (CEC) için su ve bağırsak pH'sında (pH=7.4 fosfat tamponu) 264 nm, mide pH'sında ise 268 nm'de pik maksimumları gözlenmiştir (Şekil 3.43a). Şekil 3.43b'de ise Saf sefaktörün spektrumları görülmektedir. Şekilde aynı gün (26.09.18) alınan asit ve tampon ortamındaki spektrumlarında λ_m değerleri sırasıyla 268 nm ve 263 nm'dir. Bir önceki gün (25.09.18) alınan asit ve sudaki spektrumlarında ise λ_m değerleri sırasıyla 268 nm ve 264 nm'dir. Görüldüğü gibi aynı ortamda hazırlanan çözeltilerin dalga boyları farklı gün taramalarında kaymamış ancak A değeri azalmıştır. Bu azalma etkenin kararlılık çalışmalarında ayrıntılı olarak incelenmiştir. İlaçsız kompozit küreler için de spektrum taramaları alınmış ve herhangi bir girişimci pik gözlenmemiştir.

0.1-900 $\mu\text{g mL}^{-1}$ derişim aralığında, üç farklı ortamda (su, mide ve bağırsak pH'sı) hazırlanan standart çözeltilerin absorbansları ölçülerek kalibrasyon doğruları oluşturulmuştur (Şekil 3.44a). Saf etken için 0.003- 90 ppm derişim aralığında üç farklı ortamda (su, mide ve bağırsak pH'sında) hazırlanan standart çözeltilerin absorbansları ölçülerek kalibrasyon doğruları oluşturulmuştur (Şekil 3.44b).



Şekil 3.44: (a) CEC'in, (b) Sefaclorun farklı ortamlardaki örnek kalibrasyon doğruları

Aynı koşullarda sentezlenen kompozit küreler, absorbans ölçümlerinde kör olarak kullanılmıştır.

3.4 Etken Kararlılığı

3.4.1 CEC' in pH Kararlılığı

Bu bölümde ticari ilaç olarak kullanılan CEC' in pH kararlılığı ve buna sıcaklığın etkisi incelenmiştir. Farklı günlerde, farklı sıcaklıklarda okunan pH değerleri ile ortalama pH ve bunların standart sapma değerleri Çizelge 3.9 ve 3.10'da verilmiştir. Bu çizelgelere göre; hazırlanan çözeltilerin pH değeri sıcaklığın etkisiyle önemli bir oranda değişmez. pH değerleri arasında ise nötral pH (7.0) ve asidik pH (1.2) değerlerinde CEC' in kararlı olduğu söylenebilir. Standart sapma değerlerinin küçüklüğü, verilerin güvenilirliğinin artırır.

3.4.2 Etkenin Sıcaklık Kararlılığı

Bu bölümde saf etkenin (sefaklor) 50 ppm ($\mu\text{g mL}^{-1}$) stok çözeltisi farklı sıcaklıklara konulmuş ve 1 hafta boyunca çözeltilerin absorbansları ölçülerek derişim hesapları ($C_s/\mu\text{g mL}^{-1}$) yapılmıştır. Daha sonra derişim farkları ($\Delta C/\mu\text{g mL}^{-1}$) hesaplanarak, sıcaklığın etken derişimi üzerindeki etkisi ve sıcaklık kararlılığı belirlenmiştir. Hesaplanan derişim ve derişim farkı değerlerinin ortalama ve standart sapmaları (S.S.) Çizelge 3.8'de sunulmuştur. Bu çizelgelere göre; etken madde yüksek sıcaklıklarda bozunur ve kararlılığını kaybeder. Saklama koşulları için en uygun sıcaklık 4°C ' dir. Etken bu sıcaklıkta kararlı halde uzun süre kalmaktadır.

Çizelge 3.8: Aynı derişimde hazırlanan etken çözeltilerinin sıcaklığın etkisi ile derişim değışimi

Süre/gün	Sıcaklık					
	4/°C		25/°C		36/°C	
	C ₁	ΔC	C ₁	ΔC	C ₁	ΔC
1	49.52	0.00	59.52	0.00	59.52	0.00
2	49.40	0.30	44.70	5.00	26.30	23.40
3	49.30	0.50	39.20	10.60	15.8	34.00
4	51.20	-1.66	34.10	15.44	11.72	37.82
5	59.59	0.04	28.15	21.38	8.98	40.55
Ortalama	51.80	-0.16	41.13	10.49	24.46	27.15
S.S.	±4.42	±0.86	±12.00	±8.41	±20.67	±16.52

Çizelge 3.9: Farklı pH' larda hazırlanan CEC çözeltilerinin sıcaklık ve zamanla pH değişimi

Süre/gün	Sıcaklık											
	4 °C				25 °C				36 °C			
	pH 1.2	pH 3.63	pH 7.0	pH 11.36	pH 1.2	pH 3.63	pH 7.0	pH 11.36	pH 1.2	pH 3.63	pH 7.0	pH 11.36
1	1.2	3.63	7.0	11.36	1.2	3.63	7.0	11.36	1.2	3.63	7.0	11.36
2	1.47	4.27	7.10	11.72	1.46	4.34	7.12	11.68	1.49	4.29	7.04	11.72
3	1.63	4.25	7.04	11.56	1.56	4.30	7.10	11.65	1.50	4.20	7.10	11.68
4	1.50	4.23	7.12	11.50	1.55	4.30	7.10	11.60	1.52	4.24	7.07	11.59
5	1.58	4.18	7.08	11.45	1.37	4.26	7.05	11.49	1.54	4.21	7.08	11.63
6	1.58	4.20	7.07	11.52	1.52	4.25	6.92	11.54	1.53	4.18	7.06	11.61
7	1.50	4.20	7.08	11.42	1.50	4.26	7.09	11.50	-	-	-	-
8	1.54	4.18	7.04	11.39	1.62	4.21	7.08	11.44	-	-	-	-

Çizelge 3.10: Farklı pH' larda hazırlanan CEC çözeltilerinin sıcaklık ve zamanla pH değişiminin ortalama pH ve standart sapma değerleri

	Sıcaklık											
	4 °C				25 °C				36 °C			
	pH 1.2	pH 3.63	pH 7.0	pH 11.36	pH 1.2	pH 3.63	pH 7.0	pH 11.36	pH 1.2	pH 3.63	pH 7.0	pH 11.36
Ortalama Ph	1.50	4.14	7.06	11.49	1.47	4.19	7.06	11.53	1.46	4.12	7.06	11.60
Standart Sapma	0.12	0.21	0.03	0.11	0.13	0.23	0.06	0.11	0.13	0.25	0.03	0.13

3.5 Salım Kinetiği

3.5.1 Sefaklor'un Kompozitlere Tutunma Verimi

Kompozitler için salım deneyleri yapılmadan önce, boncukların için hapsolan/tutunan % etken miktarı (Entrapment efficiency) hesaplanmış ve bu değerler Çizelge 3.11'de verilmiştir. % Tutunan etken hesabı aşağıdaki formül (8) ile hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Tutunan etken} = \frac{\left(C_0 x \frac{m_{\text{boncuk}}}{m_{\text{jel}}} \right) - C_y}{C_0 x \frac{m_{\text{boncuk}}}{m_{\text{jel}}}} \times 100 \quad (8)$$

Burada; C_0 başlangıçta eklenen etken derişimi ($\mu\text{g mL}^{-1}$), C_y yıkama sonucunda gelen yani tutunmayan etken derişimi ($\mu\text{g mL}^{-1}$), m_{boncuk} sentezlenen kürelerin toplam kütlesi, m_{jel} boncuk oluşturmada homojen haldeki jelin kütlesini belirtmektedir.

Çizelge 3.11: Kompozitlerin hesaplanan % tutunma verileri

PLGA'sız boncuklar	Örnek Kodları	%Tutunma	PLGA'lı	Örnek Kodları	%Tutunma
A-C	AC1E1	75.9	A-C-P	AC1E	61.5
	AC1E2	61.5		ACP1E	48.4
	AC1E3	56.4		ACP2E	45.5
	AC1E4	25.4		ACP3E	44.8
	AC1E5	40.5		ACP1E	35.4
	AC1E	61.5*		ACP4E	17.0
	AC2E	33.9		ACP5E	35.7
	AC3E	43.0		AP1E	65.5
	AC4E	45.7		ACP6E	93.1
	A1E	36.1		A-G-P	AP1E
	AC5E	38.4	AGP1E		45.8
	AC6E	29.5	AGP2E		36.1
	A-G	AG1E	40.1	A-C-G-P	ACGP1E
AG2E		39.6			
AG3E		43.7			
A-C-G	ACG1E	37.8			
	ACG2E	31.1			

Çizelgedeki veriler göz önüne alındığında:

- 1) Etken derişimi değiştirilerek yapılan AC1E1-5 kodlu örnekler içinde AC1E1 kodlu örneğin tutunması en yüksek olarak hesaplanırsa da, bu örnek etken derişiminin

* AC1E2 ve AC1E kodlu örnekler aynı örneklerdir.

en düşük olduğu örnektir ve salım çalışmalarında ölçüm limitiyle ilgili problemler yaşanmıştır. Bu nedenle de bu bölümde AC1E2 kodlu örnek tutunma yüzdesi olarak ikinci sırada olduğundan devamındaki sentez bölümlerinde bu örnek (250 ppm etken derişimi) tercih edilmiştir.

2) Farklı tuz kütleli A-C örnekler (AC2E-4E) arasında en iyi tutunma AC1E (0.25 g CaCl₂ ve 0.33 g KCl) kodlu, 2. Sırada ise tuzların 0.30 g olduğu AC4E'dir. Çöktürücü ortamında tuzun fazla olması, çapraz bağlanma ile birlikte tutunma oranını arttırmıştır.

3) Farklı A-C kütleli örneklerde (A1E, AC5E-6E) ise tutunma durumu A'nın C'ye göre 0.1g daha fazla olduğu AC5E kodlu örnektir. Ortama C'nin eklenmesi tutunma verimini arttırmıştır. Bu grupta toplam A-C kütlesi 0.3 g olarak belirlenmişti. Toplam kütlenin 0.2 g olarak alındığı örnekler ile karşılaştırıldığında, A-C'nin eşit kütlede alındığı kodu AC1E (veya AC1E2) olan örneğin tutunma yüzdesinin, toplam kütlenin 0.3 g olduğu ve o grubun en yüksek tutunma yüzdesine sahip olan AC5E kodlu örnekten daha iyi bir tutunma değeri gösterdiği belirtilmelidir. Yani A-C kütle oranının eşit (0.10'ar g) ve toplam kütlenin ise 0.2 g olması etken maddenin tutunma oranı için optimum değer olarak kabul edilebilir.

4) Farklı A-G kütleli olarak sentezlenen örnekler (A1E, AG1E-3E) içinde tutunma yüzdesi en yüksek olan AG3E kodlu olan örnektir. Bu durum aynı A-C kürelerinde olduğu gibi A-G kütle oranının eşit ve toplam kütlenin 0.2 g olması etkenin tutunma verimini arttırmıştır.

5) A-C örnek ortamına farklı kütlelerde P'nin eklenmesi ile sentezlenen örneklerde ise A-C'nin eşit kütlede alındığı ve P'nin olmadığı AC1E kodlu örnek ile kıyaslama yapıldığında, P'nin eklenmesinin (ACP1E, ACP2E, ACP3E) tutunmayı azalttığı görülmüştür. Toplam kompozit kütlesi 0.2 g'dan 0.25, 0.30 ve 0.40 g'a çıkmasına rağmen P'nin olduğu örnekler arasında en iyi tutunma en az PLGA içeren ACP1E kodlu örnektir. Bu durumda ACP kompozitlerinde, ilacın PLGA'ya ilgisinin olmadığı görülmektedir. Ancak A1E (toplam kütle 0.3 g) ve AP1E (toplam kütle 0.4 g) in tutunmaları sırasıyla %36 ve %66'dır.

6) Farklı A-C kütleli A-C-PLGA örneklerinde ise en iyi tutunma A'nın 0.2 g olduğu ACP6E kodlu örnekte tüm örnekler arasındaki en yüksek tutunma verimi

(%93) izlenmiştir. Tutunma verimi açısından optimum sentez koşullarının, “0.2 g A, 0.1 g C ve P jel ortamı; %1 tuz ve PVA çöktürücü ortamı” olduğu söylenebilir.

7) A-G'nin olduğu ortama P'nin eklenmesi ile oluşan örneklerde yalnız A-P'nin olduğu AP1E kodlu örneğin tutunma yüzdesi daha yüksektir. Burada A-C'ye P'nin eklenmesi ile A-G'ye P'nin eklenmesi ile oluşan örnekler arasında genel bir kıyaslama yapıldığında, aynı koşullarda sentezlenen ACP6E için %93 iken, AGP1E için %46 olduğu görülebilir. C'nin kompozite katkısının G'den yüksek olduğu açıktır ve karragenandaki $-SO_3^-$ fonksiyonel grupları ile klorür yapısındaki pozitif yüklü ilaç arasındaki iyonik etkileşimlere bağlıdır. Fakat A'ya C ve G eklenmesi ile oluşan örnekler arasında kıyaslama yapıldığında C'li örneğin tutunma yüzdesinin (AC2E, %34), G'li örneğe (AG3E %44) göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

8) A-C-G (ACG2E) ve A-C-G-P (ACGP1E) kompozitleri kıyaslandığında yine ortama P'nin eklenmesi ile tutunma yüzdesinin arttığı gözlenmiştir.

9) Farklı PVA kütleli örneklerin kıyaslaması yapıldığında ortamda PVA'nın olmaması tutunmayı %1'den daha az oranda arttırırken bu bölümde en az PVA oranına sahip olan ACP1E kodlu örnek için tutunma yüzdesi en yüksek olarak hesaplanmıştır.

3.5.2 Mide pH'sında Salım Kinetiği

Bu bölümde sentezlenen kompozitler için mide pH'sında (pH 1.2 olan HCl) salım kinetiği çalışmaları uygulanmış, etken yüklü kompozitlerden etkenin toplam ve yüzde salım oranının zamanla değişimi incelenmiştir. Salım deneylerinde yapılan tüm işlemler, etkensiz boncuklara da uygulanmış ve buradan elde edilen çözeltilerin absorbansları kör numune olarak ölçülmüştür. Materyal Metod'un ilgili bölümünde de belirtildiği gibi parçalı (fraksiyonlu) salım deneyleri (her süre için taze çözelti kullanılarak) yapılmış, grafikler çizilirken toplam (kümülatif) salım değerleri hesaplanmıştır.

Toplam ve yüzde salım hesaplamalarında (9) ve (10) numaralı eşitlikler kullanılmıştır.

$$TS = \frac{\Delta C.V}{m} \quad (9)$$

Bu denklemde; $\Delta C = C_e - C_0$ dir ve C_0 etkensiz örneğin (kör) salım süresi boyunca kalibrasyondan hesaplanan kör derişim değeri (genellikle sıfıra yakın), C_e etkenli örneğin salım süresi boyunca hesaplanan etken derişimi (ppm, $\mu\text{g mL}^{-1}$), V salım ortamına eklenen HCl'in hacmi (mL), m salım kinetiği çalışılan boncuğun tartılan başlangıç kütlesi (g) dir. Buna göre TS, toplam salım değeri (salınan μg etken/g kuru boncuk)

$$\%S = \frac{TS}{Tutunma} \times 100 \quad (10)$$

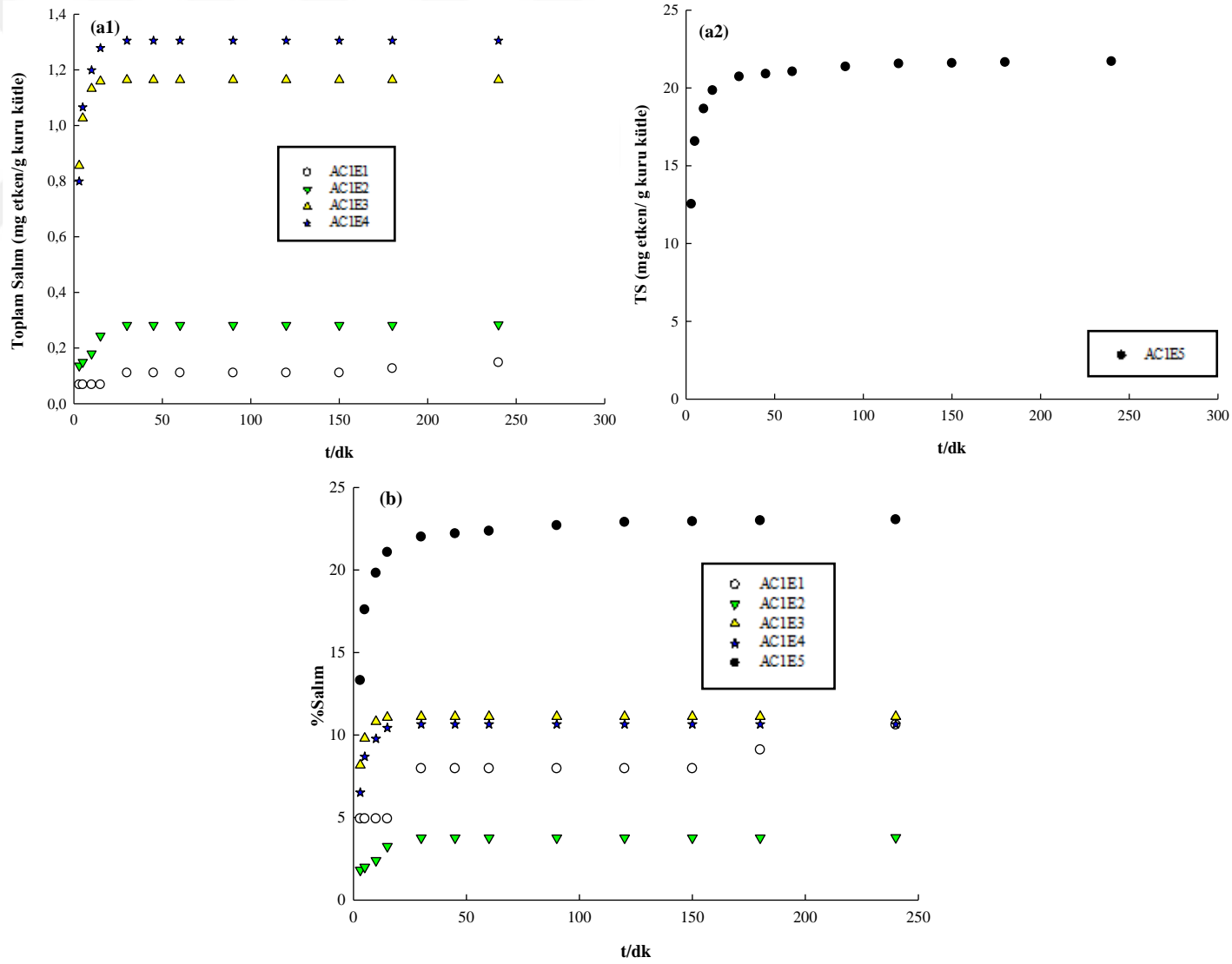
Bu denklemde ise; %S'de yüzde salım, (9) nolu eşitlikten bulunan TS, (salınan μg etken/g kuru boncuk) değeri, eşitlik (8) ile hesaplanan, başlangıçta kuru boncuğa yüklenen etken miktarına (başlangıçtaki μg etken/g kuru boncuk) oranı olarak hesaplanır ve birimi salınan μg etken/ başlangıçtaki μg etken'dir.

Aşağıdaki alt başlıklarda farklı sentez koşullarında hazırlanan boncukların mide pH'sındaki salım sonuçları yer almaktadır. Şekil 3.45-53 'de TS-t ve %S-t grafikleri yer almaktadır. Çizelge 3.12-20' de ise her bir boncuk için denge salım değeri, ulaşma süresi (t_d/dk), maksimum TS (TS_m) ve $(\%S)_m$ değeri görölmektedir. Grafik ve çizelgelerde bazı durumlarda 0'lardan kurtulmak için birimler mg g^{-1} olarak verilmiştir.

3.5.2.1 Farklı Etken Derişimli A-C Kürelerin Salım Kinetiği

Bu bölümde farklı derişimde etken içeren A-C küreleri için salım verileri yer almaktadır. AC1E5 kodlu örnek 5000 ppm ($\mu\text{g mL}^{-1}$) sefaklor içermektedir. Bu örneğin toplam salım değeri diğer örneklerden yüksek olduğu için aynı grafikte değil Şekil 3.45 (a2)'de gösterilmiştir.

Farklı etken derişimli örneklerde (AC1E1-5) ortama ne kadar fazla etken eklenirse salımın o oranda arttığı gözlenmiştir. AC1E5 kodlu olan etken derişiminin en yüksek olduğu örnek ve % Salımın da en yüksek olduğu örnektir. Bunun sonucunda % salım, tutunma yüzdesi ile kıyaslandığında tutunma yüzdesi ile toplam salım yüzdesinin ters orantılı olduğu sonucuna varılabilir.



Şekil 3.45: Farklı etken derişimli A-C küreleri toplam salım (a1- a2) ve % toplam salım (b) grafikleri

Çizelge 3.12: Farklı etken derişimli A-C kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	C/mg L ⁻¹	t _d /dk	(TS) _m /mg etken g ⁻¹ kuru boncuk	(%S) _m
AC1E1	50	240	0.15	10.62
AC1E2	250	30	0.28	3.80
AC1E3	500	30	1.16	11.12
AC1E4	1000	30	1.30	10.65
AC1E5	5000	300	21.70	23.05

3.5.2.2 Farklı Tuz Kütleli A-C Küreleri Salım Kinetiği

Bu bölümde farklı tuz kütleli olarak sentezlenen A-C küreleri için hesaplanan toplam salım ve % Salım değerlerini içeren grafikler Şekil 3.46'da ve maksimum salıma ulaşılan süreler Çizelge 3.13'de verilmiştir.

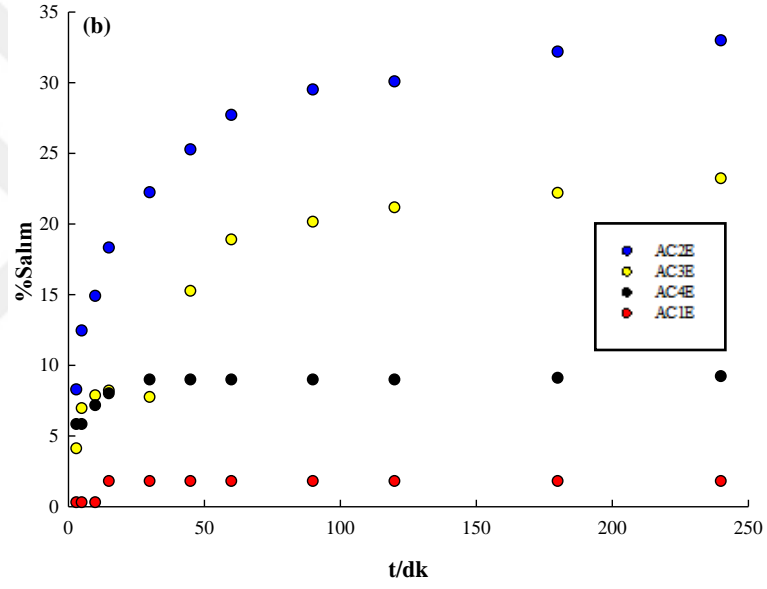
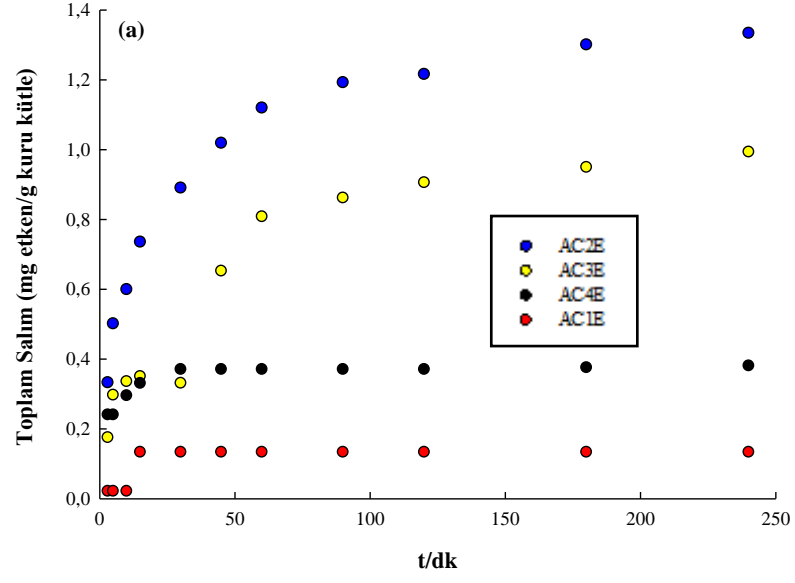
Çizelge 3.13: Farklı tuz kütleli A-C kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m _{KCl} /g	m _{CaCl₂} /g	t _d /dk	(TS) _m /mg etken g ⁻¹ kuru boncuk	(%S) _m
AC1E	0.25	0.33	30	0.28	3.80
AC2E	0.10	0.10	240	1.33	32.97
AC3E	0.20	0.20	240	0.99	23.20
AC4E	0.30	0.30	30	0.37	8.96

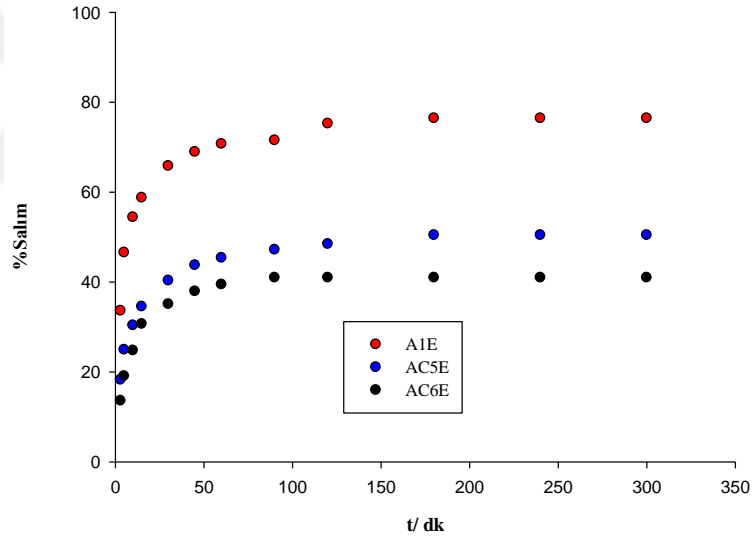
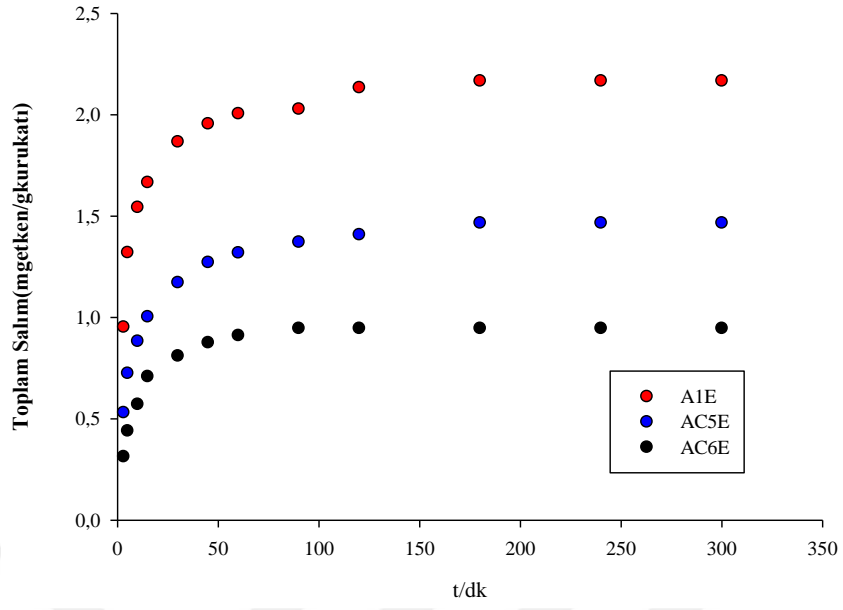
Farklı tuz kütleli örnekler için % salım ile tutunma yüzdesinin birbirine ters orantılı olma durumunun devam ettiğini gözlenir ve grupta olan AC2E kodlu örnek için % toplam salım en yüksektir. Bu örnek tuz kütlelerinin en az olduğu örnektir ve ortamda tuz kütlelerinin az olması ile çapraz bağlanma oranı azalır, bunun etkisiyle de etkenin salımı gerçekleşir.

3.5.2.3 Farklı A ve C Kütleli Kompozitleri Salım Kinetiği

Bu bölümde farklı A-C kütleli olarak sentezlenen küreler için hesaplanan toplam salım, % toplam salım ve maksimum salım değerine ulaşılan süreler Çizelge 3.14'de verilmiştir. Kompozitler için çizilen toplam salım ve % toplam salım grafikleri de Şekil 3.47'de verilmiştir.



Şekil 3.46: Farklı Tuz kütleli A-C küreleri Toplam salım (a) ve % Salım (b) grafikleri



Şekil 3.47: Farklı A ve C kütleli kompozitlerin Toplam salım (a) ve %Salım (b) grafik

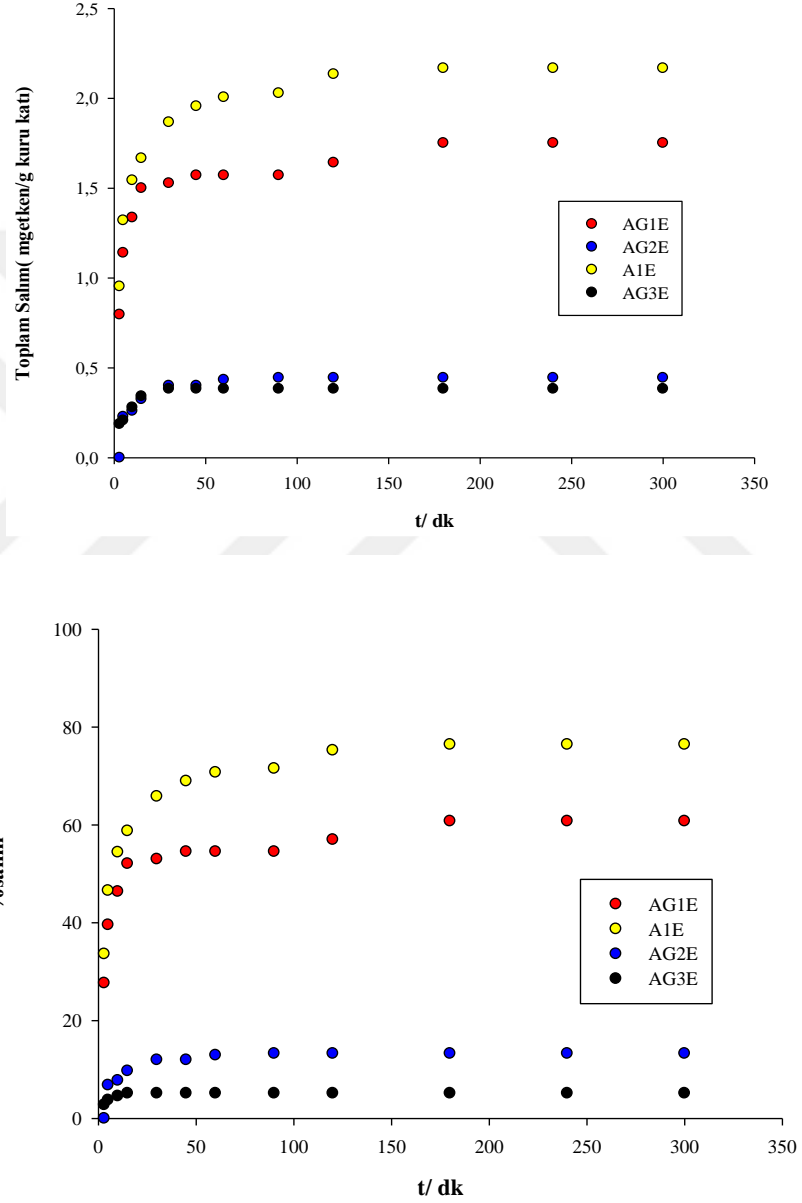
Çizelge 3.14: Farklı A-C kütleli kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m_A/g	m_C/g	t_d/dk	$(TS)_m/mg$ etken g^{-1} kuru boncuk	$(\%S)_m$
A1E	0.30	-	180	2.17	76.41
AC5E	0.20	0.10	180	1.47	50.43
AC6E	0.15	0.15	90	0.95	40.97

Farklı A-C kütleli örneklerde sadece A'nın olduğu A1E kodlu örneğin % toplam salımı en yüksek olup, C eklenmesi ile toplam salım yüzdesi düşse de, tutunma yüzdesi artmaktadır.

3.5.2.4 A-G Kompozit Kürelerinin Salım Kinetiği

Bu bölümde A-G olarak sentezlenen küreler için hesaplanan toplam salım, % toplam salım ve maksimum salım değerine ulaşılan süreler Çizelge 3.15’de verilmiştir. Kompozitler için çizilen toplam salım ve % toplam salım grafikleri de Şekil 3.48’de verilmiştir



Şekil 3.48: Farklı A ve G kütleli kompozitlerin toplam salım (a) ve % toplam salım (b) grafikleri

Farklı A-G kütleli örnekler için de durum C'nin olduğu örneklerde gözlemlendiği gibidir. Yani sadece A'nın olduğu A1E kodlu örneğin toplam salım yüzdesi en yüksektir. Fakat C ve G olan örnekler arasında bir kıyaslama yapıldığında, C olan

örneklerin % toplam salımının G olan örneklere göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmaktadır. C olan örneklerin G olan örneklerden tutunma yüzdesinde de aynı şekilde daha yüksek olduğu yukarıda belirtilmiştir.

Çizelge 3.15: A-G kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m_A/g	m_G/g	t_d/dk	$(TS)_m/mg$ etken g^{-1} kuru boncuk	$(\%S)_m$
A1E	0.30	-	180	2.17	76.41
AG1E	0.20	0.10	180	1.75	60.75
AG2E	0.15	0.15	90	0.44	12.24
AG3E	0.10	0.10	45	0.38	5.10

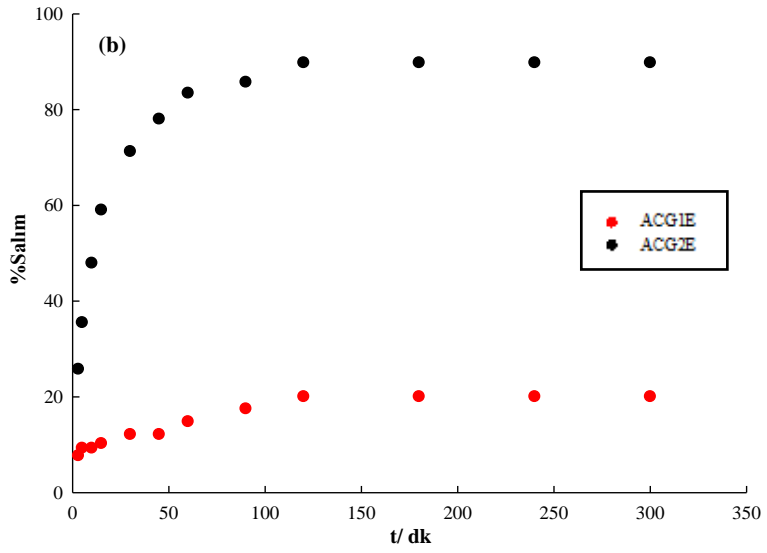
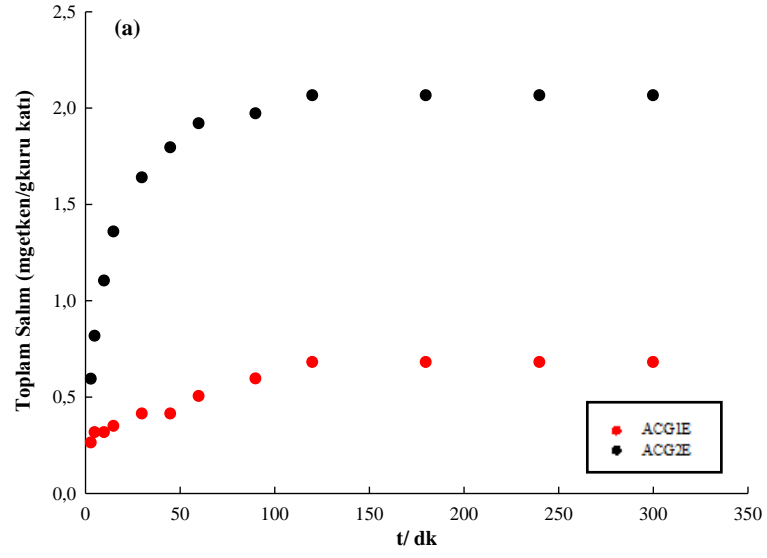
3.5.2.5 A-C-G ve A-C-G-P Kompozit Kürelerinin Salım Kinetiği

Bu bölümde A-C-G ve A-C-G-P olarak sentezlenen küreler için hesaplanan toplam salım, % toplam salım ve maksimum salım değerine ulaşılan süreler Çizelge 3.16'da verilmiştir. Kompozitler için çizilen toplam salım ve % toplam salım grafikleri de Şekil 3.49 ve 3.50'de verilmiştir

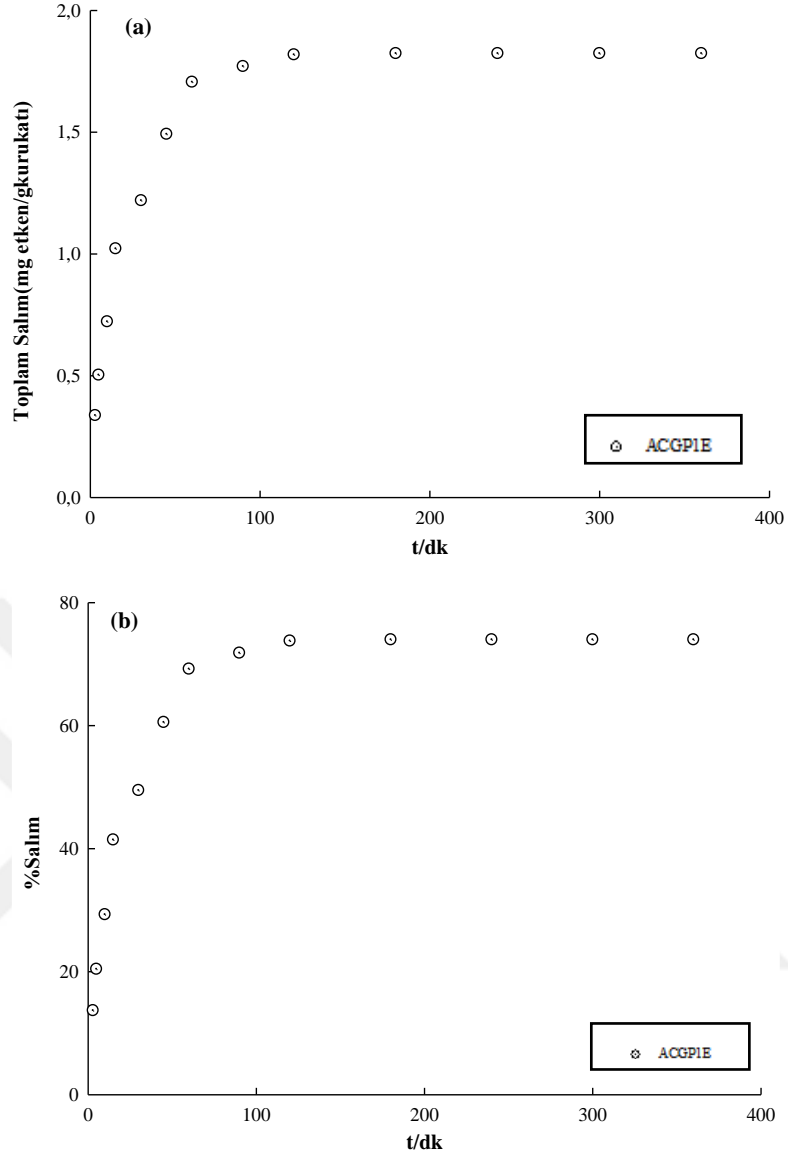
A-C-G ve A-C-G-P (ACG1E-2E, ACGP1E) kompozitleri kıyaslandığında ortama P eklenmesi ile % toplam salım oranı artmıştır. Fakat bu durum A-C-G-P'nin eşit kütlede alındığı ACGP1E kodlu örnek geçerlidir. Ortamda eklenen C ve G kütlesi A'ya oranla azaltılır ise % toplam salımın tercihi P' nin bulunmadığı ACG2E kodlu örnek olur.

3.5.2.6 Farklı PLGA Kütleli A-C-P Kompozitleri Salım Kinetiği

Bu bölümde farklı PLGA kütleli olarak sentezlenen A-C-P küreler için hesaplanan toplam salım, % Toplam salım ve maksimum salım değerine ulaşılan süreler Çizelge 3.17'de verilmiştir. Kompozitler için çizilen toplam salım ve % toplam salım grafikleri de Şekil 3.51'de verilmiştir



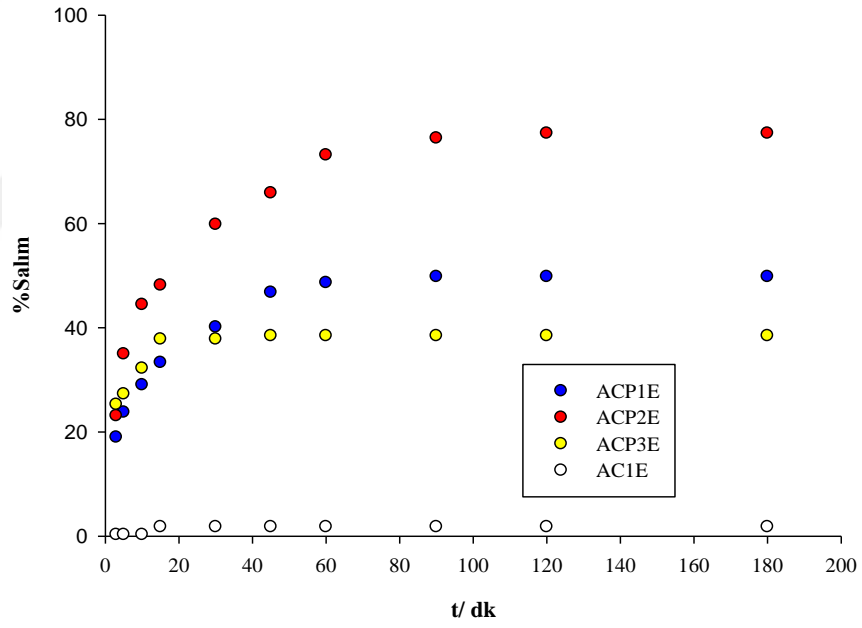
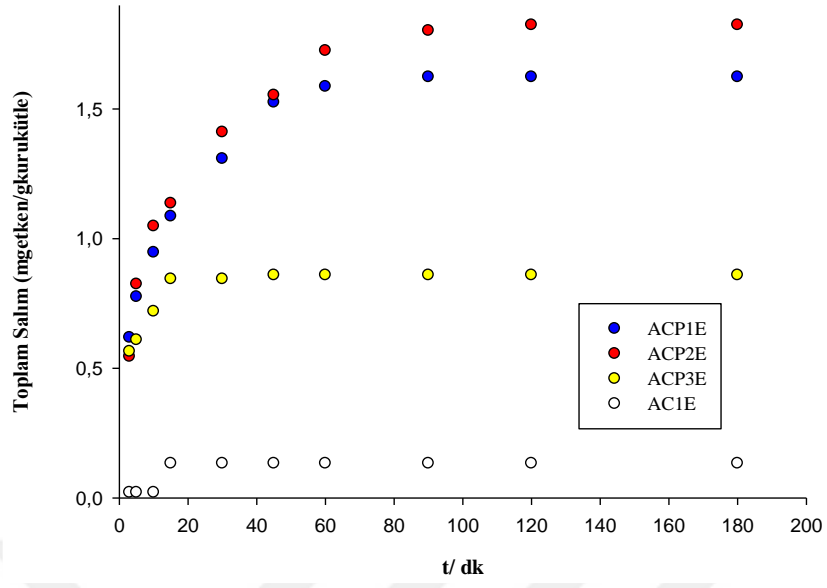
Şekil 3.49. Farklı A, C ve G kütleli kompozitlerin toplam salım (a) ve % toplam salım (b) grafikleri



Şekil 3.50: A-C-G-PLGA kompozitlerinin Toplam Salım (a) ve % Salım (b) grafikleri

Çizelge 3.16: A-C-G ve A-C-G-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m_A/g	m_C/g	m_G/g	m_P/g	t_d/dk	$(TS)_m/mg \text{ etken } g^{-1}$ kuru boncuk	$(\%S)_m$
ACG1E	0.10	0.10	0.10	-	120	0.68	20.04
ACG2E	0.20	0.05	0.05	-	120	2.06	89.75
ACGP1E	0.10	0.10	0.10	0.10	180	1.82	73.96



Şekil 3.51: Farklı PLGA kütleli A-C-P kompozitlerin Toplam salım (a) ve % Salım (b) grafikleri

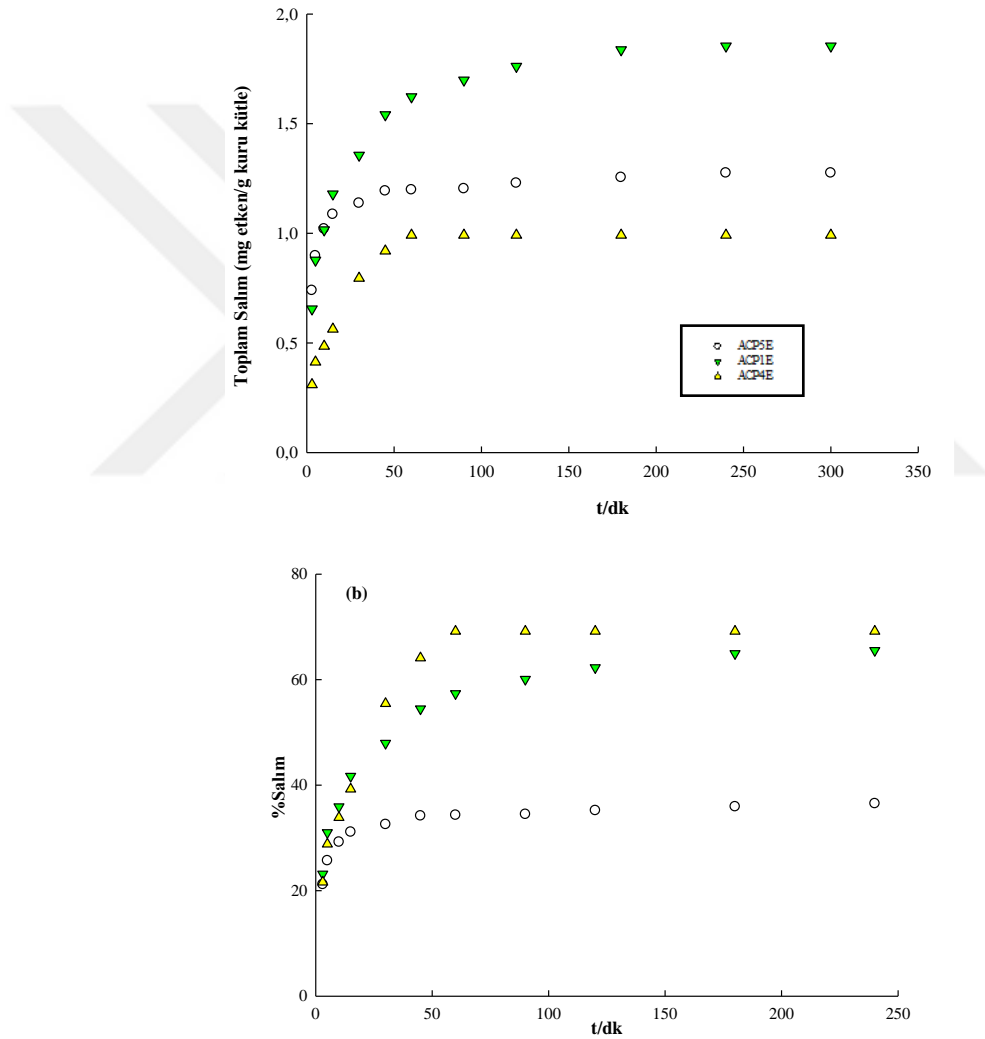
Çizelge 3.17: Farklı PLGA kütleli A-C-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m_p/g	t_d/dk	$(TS)_m/mg$ etken g^{-1} kuru boncuk	$(\%S)_m$
AC1E	-	30	0.28	3.80
ACP1E	0.05	90	1.62	49.75
ACP2E	0.10	90	1.82	77.33
ACP3E	0.20	45	0.90	38.46

Farklı PLGA kütleli kompozitlere bakıldığında ise A-C kütesine eşit kütlede PLGA'nın eklendiği ACPE3 kodlu örneğin en iyi % toplam salım gösterdiği görülmektedir. Bu durum yine tutunma yüzdesi ile ters orantı gösterir.

3.5.2.7 Farklı PVA Kütleli A-C-PLGA Kompozitlerin Salım Kinetiği

Bu bölümde farklı PVA kütleli olarak sentezlenen A-C-P küreler için çizilen salım kinetiği grafikleri Şekil 3.52'de, maksimum salım değerine ulaşılan süreler ve denge salım değerleri ise Çizelge 3.18'de sunulmuştur.



Şekil 3.52: Farklı PVA kütleli A-C-PLGA kompozitlerinin Toplam Salım (a) ve % Salım (b) grafikleri

Çizelge 3.18: Farklı PVA kütleli A-C-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

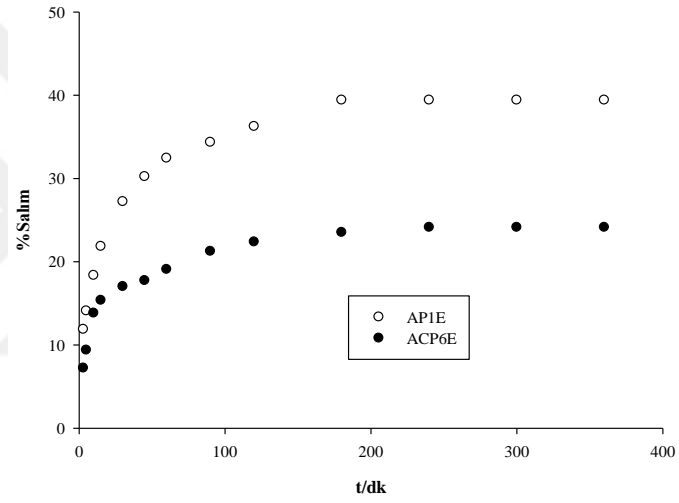
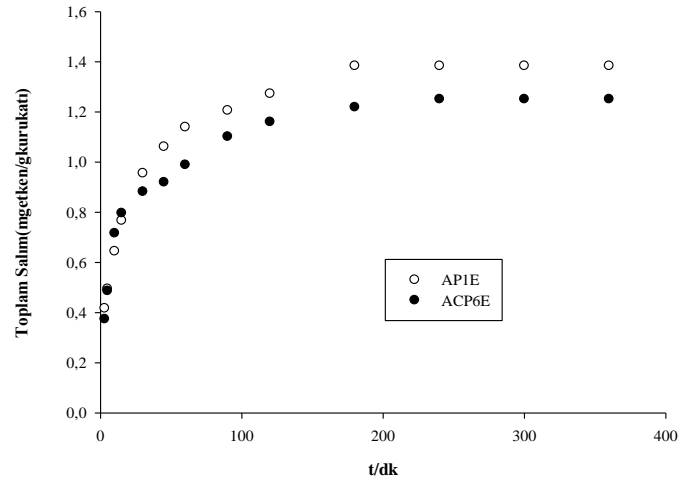
Örnek Kodu	m_{PVA}/g	t_a/dk	$(TS)_m/mg$ etken g^{-1} kuru boncuk	$(\%S)_m$
ACP1E	0.10	240	1.85	65.54
ACP4E	0.30	60	0.99	69.16
ACP5E	-	240	1.27	36.35

Farklı PVA kütleli örneklere bakıldığında PVA' nın fazla olması salımı arttırmış ve ACP2E kodlu örnek en iyi olarak belirlenmiştir. Salımın, PVA' nın fazla olduğu durumda artması etkenin bu ortamda bozunması nedeni olduğu söylenebilir.

Şekil 3.52' de toplam salım grafiğindeki simgelerin belirttiği kompozit kodları % toplam salım grafiği için de aynıdır.

3.4.2.8 3 Farklı A ve C Kütleli A-C-PLGA Kompozitleri Salım Kinetiği

Bu bölümde farklı A-C kütleli olarak sentezlenen A-C-P küreler için için çizilen salım kinetiği grafikleri Şekil 3.53'de, maksimum salım değerine ulaşılan süreler ve denge salım değerleri ise Çizelge 3.19'da sunulmuştur.



Şekil 3.53: Farklı A ve C kütleli, A-C-PLGA kompozitlerinin Toplam salım (a) ve % Salım (b) grafikleri

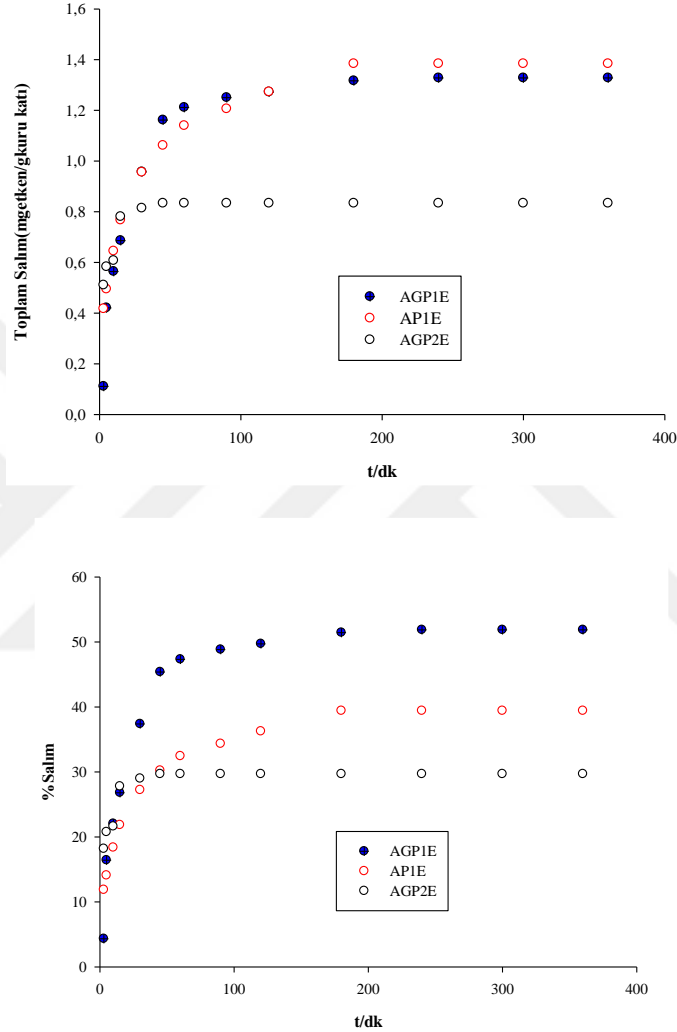
Farklı A-C kütleli olarak sentezlenen kompozitlere PLGA' nın eklenmesi ile % salım oranı azalmıştır. Aynı drurum tutunma yüzdesi için de geçerlidir.

Çizelge 3.19: Farklı A-C kütleli A-C-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m_A/g	m_C/g	t_d/dk	$(TS)_m/mg$ etken g^{-1} kuru boncuk	$(\%S)_m$
AP1E	0.30	-	180	1.38	39.40
ACP6E	0.20	0.10	240	1.25	24.13

3.5.2.8 A-G-PLGA İçerikli Kompozitleri Salım Kinetiği

Bu bölümde A-G-P içerikli olarak sentezlenen küreler için çizilen salım kinetiği grafikleri Şekil 3.54’de, maksimum salım değerine ulaşılan süreler ve denge salım değerleri ise Çizelge 3.20’de görülmektedir.



Şekil 3.54: Farklı A ve G kütleli, A-G-PLGA kompozitlerinin Toplam salım (a) ve % Salım grafikleri

Çizelge 3.20: A-G-P kompozitlerinin maksimum salım süresi, toplam salım ve % toplam salım değerleri

Örnek Kodu	m_A/g	m_G/g	t_d/dk	$(TS)_m/mg$ etken g^{-1} kuru boncuk	$(\%S)_m$
APIE	0.30	-	180	1.38	39.40
AGP1E	0.20	0.10	180	1.33	51.86
AGP2E	0.10	0.10	45	0.83	29.67

A-G olan ortama PLGA' nın eklenmesi ile %toplam salım değeri azalmıştır. Bu durum A-G' nin eşit kütlede alındığı AGP2E kodlu örnek için istisnadır ve burada %

toplam salım değeri artmıştır. % salım değeri ile %tutunma değeri bu kompozitler içinde ters orantılıdır.

3.5.3 Salım Kinetiği Modellerine Uygulama

Toplam salım ve yüzde toplam salım verileri göz önüne alınarak, en yüksek salım değeri gösteren örnekler seçilmiş ve bu örneklerin aşağıda verilen salım kinetiği modellerine uygunluğu incelenmiştir. Modeller uygulanırken kullanılan matematiksel denklemler izelge 1.4'de görülmektedir. Doğrusallaştırılmış olan grafiklerden elde edilen R^2 değerleri ve salım kinetiği sabitleri izelge 3.21'de verilmiştir. Çizelgelerdeki verilere bakıldığında örneklerin özellikle R^2 değerlerine göre sırası ile Korsmeyer-Peppas modeli, Birinci Dereceden salım kinetiği ve Higuchi salım kinetiği modellerine uygunluk gösterdiği sonucuna varılmıştır. Özellikle Korsmeyer-Peppas modeline göre hesaplanan n değelerine bakıldığında kompozit içeriğine göre değişse de n değerinin 0.5'e yakın ve altında olması Fick difüzyonuna uyan bir salım kinetiği olduğunu kanıtlar. 0.5'e yakın olanlar için, suyun nüfus etme hızı polimer zincirlerinin bozunma hızından düşüktür, n değeri 0.5'in altında olanlar için de, difüzyon hızı polimer zincirlerinin genişleme hızından çok küçüktür.

Bu çalışmada kullanılan kompozit boncukların yukarıdaki modellere uyumlarından elde edilen katsayılar ve salım kinetiği sonuçları izelge 3.22'de, sefaklorun literatürdeki salım çalışmalarında kullanılan diğer taşıyıcılarla karşılaştırılmıştır.

Çizelge 3.21: Kodları verilen örneklerin çeşitli salım kinetiği modelleri için hesaplanan R^2 ve salım hızı sabitleri

Örnek Kodu	Korsmeyer-Peppas			Sıfıncı Derece		Birinci Derece		Higuchi	
	R^2	N	k/ dk^{-1}	R^2	k_0/ dk^{-1}	R^2	k_1/ dk^{-1}	R	k_H/ dk^{-1}
AC1E5	0.907	0.271	0.327	0.832	0.786	0.971	0.052	0.882	0.151
AC2E	0.984	0.438	0.787	0.998	0.009	0.987	0.011	0.958	0.134
A1E	0.991	0.130	0.271	0.861	0.007	0.982	0.018	0.971	0.160
A1E	0.991	0.130	0.271	0.861	0.007	0.982	0.018	0.971	0.160
ACG2E	0.988	0.388	0.686	0.916	0.031	0.991	0.020	0.996	0.174
ACPE3	0.991	0.255	0.557	0.885	0.018	0.992	0.011	0.925	0.148
ACP2E	0.985	0.365	0.553	0.905	0.019	0.990	0.023	0.967	0.112
ACP5E	0.995	0.324	0.676	0.909	0.012	0.995	0.011	0.999	0.118
AP1E	0.991	0.427	0.779	0.942	0.014	0.991	0.017	0.889	0.183
ACGP1E	0.999	0.489	0.897	-	-	0.996	0.015	0.999	0.175

Çizelge 3.22: Sefaklor salımında kullanılan literatürdeki bazı taşıyıcıların salım kinetik sonuçlarının, çalışmada kullanılan kompozitlerle karşılaştırılması

Taşıyıcı	Yükleme Verimi	Salım Süresi	%Salım	pH	Sıcaklık/°C	Model	Kaynak
Hidroksil propil metil selüloz ve etil selüloz içerikli yüzen küreler	%78.8±2.5	12 saat	%93.6±1.25	1.2 HCl	37±0.5	-	Chilukala vd., 2016
Kitosan, aljinat içeren, etil selüloz, selüloz asetat ile kaplı mikroküreler	%15	≤ 12 saat	%60- %80	1.2 HCL, 4.6 aetat tamponu, 6.8 fosfat tamponu	37	Korsmeyer-Peppas (Fick yasasına uygun)	Rasool ve Fahmy 2013
Müsin ve jelatin içeren mikroküreler	%19.5- 53.5	İlk salım 10dk 4-6 saate kadar	%60- %100	7.4	37.5	-	Ofokansi vd., 2009
Aljinat içerikli ve aljinata kitosan, HMPC, laktozun eklenmesiyle oluşan mikroküreler	-	3 ile 10 saat arası (pH ve kompozit içeriğine göre)	%80- %100	1.2 tampon çözeltisi, 7.4 tampon çözeltisi	37	Sıfıncı salım kinetiği	Bak vd., 2002
Polivinil prolidon/etil selüloz içeren mikroküreler	%38-98	> 1 saat 14 saate kadar	%38-%100	Su	37	Higuchi (en iyi uyum, R ² =0.995, k=64.5)	Chow vd., 1998
Aljinat-Karragenan	%75.9	6 saat	%3- %77	1.2 HCl	36	Korsmeyer-Peppas Modeli, Birinci Dereceden Salım, Higuchi Modeli	Bu çalışma
Aljinat-Jelatin	%43.7	6 saat	%5- %60				
Aljinat-Karragenan-Jelatin	%37.8	7 saat	%20- %90				
Aljinat-Karragenan-PLGA	%93.15	6 saat	%25- %78				
Aljinat-Jelatin-PLGA	%45.8	6 saat	%30- %52				
Aljinat-Karragenan-Jelatin-PLGA içerikli mikroküreler	%39.15	6 saat	%74				

4. SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı; biyobozunur polimer olan poli(laktik-ko-glikolik asit) ve yüksek mol kütleli polisakkaritlerden aljinat, karragenan ve jelatin proteini kullanılarak farklı özelliklerde kompozitlerin sentezlenmesi, bu kompozitlerin yapısal karakterizasyonu, şişme davranışlarının incelenmesi, kompozitlere doğrudan etken maddenin (sefaklor) tutturulması ve ilaç salım özelliklerinin araştırılmasıdır.

Bu amaç doğrultusunda yapılan çalışma sonuçlarının yorumları, bulgular ve tartışma bölümü altında verilen her bir alt başlık kapsamında aşağıda sunulmuştur.

Karakterizasyon deneylerinden elde edilen sonuçlar:

- FT-IR analizlerinin sonuçları,

İlgilenilen kompozitlerin tümünün yapı bileşenleri olan A, C, G ve PLGA katkılarıyla oluştuğunu kanıtlar. Her kompozit kendini oluşturan yapı bileşenlerine ait olan karakteristik bantları içerir. Etken maddenin de bu kompozitlere başarılı bir şekilde hapsedildiği analiz sonuçları arasındadır.

- Termal analizlerin sonuçları,

A, C, G, PLGA bileşenleri ve bunlardan oluşan kompozitlerin kütle kaybı aşamaları birbirinden farklılık gösterir. Karregenana iki aşamalı iken PLGA tek aşamalı bir kütle kaybına sahiptir. Genel olarak ilk bölgede ki kütle kaybı, literatüre göre de molekül içi ve moleküller arası nemin uzaklaşması nedeniyledir. İkinci bölgedeki kütle kaybı, bileşenlerin yapılarında olan uç gruplarının sıcaklığın etkisiyle uzaklaşmaya başlaması ile bozunmanın olması nedeniyledir. Son termal ayrışma ise ana zincir kopmalarına atfedilmektedir.

Kompozitlerin ısı kararlılığı, bileşenlerinin ısı kararlılığından daha yüksektir. Bileşenlerin ısı kararlılığı $A < G < C$ şeklinde sıralanır ve A bileşenine C ve G'nin eklenmesi kompozitin ısı kararlılığını artırır. İkili A-C ve A-G kompozitlerine P'nin eklenmesi A-C'nin kararlılığını azaltırken, A-G'nin kararlılığını artırır. İkili, üçlü kompozitler dörtlü A-C-G-P kompoziti ile karşılaştırıldığında PLGA kompozitlerin kararlılığını düşürmüştür.

- SEM görüntüleri incelendiğinde kompozitlerin tümünde karşılaşılan genel görünüm, AGP2 hariç tümünün tanecikli bir yapı gösterir ve hepsinin tanecik boyutu ölçülebilirdir. AGP2 ise yapıda bulunan G'nin amorf özelliği tanecikli

yapının üzerini kaplamış ve çatlaklar oluşturmuştur. Kompozitler arasında ise en büyük tanecik boyutuna sahip olan ACGP1 kodlu kompozittir.

- SYN değerlerinin tümü yaklaşık nötr pH değerlerindedir. Kompozitlerin $pH_i \approx 4-10$ aralığında tampon özellik gösterdiği görülmektedir.
- Kompozitlerin bozunmasında ise pH 7.4 fosfat tamponunda bozunmanın yüksek olduğu yani dayanıklılığın olmadığı kesin bir sonuçtur. pH 1.2 HCl'de ise dayanıklılık fosfat tamponu ortamına göre çok daha yüksek ve uzun sürelidir.

Kararlılık deneylerinden elde edilen sonuçlar:

- CEC'in pH kararlılığında, pH 1.2 HCl ve nötral pH'da yüksek kararlıdır. pH kararlılığına sıcaklığın etkisi yok denecek kadar azdır. Bu durum pH'nın asidik veya bazik olma durumuna göre değişmiştir.
- Sefaklorun sıcaklık kararlılığında, etken madde yüksek sıcaklıklarda yani vücut sıcaklığında (36 °C) yapısal olarak bozunmaya başlar. Bu bozunma sayesinde etken madenin vücutta salımı gerçekleşir.

Şişme deneylerinden elde edilen sonuçlar:

- Tüm boncukların şişme kapasiteleri %100'den daha büyüktür. Bu özellikleriyle yapılar, hidrojel boncuklar olarak adlandırılabilir.
- Boncukların en fazla suda şişmektedir. HCl asitteki (mide pH'sı) şişme sudan az, fosfat tamponundan (bağırsak pH'sından) fazladır. Boncuklar bağırsak pH'sında bir süre sonra parçalanmaktadır.
- Boncuk sentezi sırasında, çapraz bağlayıcı ve kararlaştırıcı olarak kullanılan $CaCl_2$ ve KCl miktarı arttıkça sudaki şişme azalmaktadır. Suda %0.5 tuz oranında en yüksek şişme gözlenirse de bu örnekler asit ortamında uzun süreli kararlı kalamamıştır. Bu nedenle sentez sırasındaki tuz miktarlarının %1-2 olması gerektiği belirlenmiştir.
- Polimerli sentezlerde, hidrofobik özelliğe sahip PLGA polimerinin miktarının artışı şişmeyi azaltmıştır.
- PLGA'sız ve PLGA'lı kompozit boncukların, sudaki en yüksek şişme kapasitesi karşılaştırıldığında $A > ACG > AC > AG$ ve $A-P > ACGP > ACP > AGP$ sıralaması

izlenmiştir. Tüm malzemelerin şişme sıralaması ise $A > AP > ACP > ACG > AC > AGP > AG$ şeklindedir. Karşılaştırılan bu yapılarda PLGA miktarı 50 mg'dır ve $A > AP$ dışında polimerli olan kompozitler, PLGA içermeyenlere göre daha çok şişmektedir. Bu durum sentez sırasında PLGA'nın hidrofob gruplarının A, C ve G ile etkileşimde kullanıldığı, kompozit yapıya su girişini önlemediği şeklinde yorumlanabilir.

- Yukarıda bahsedilen 8 boncuktan sadece A, AGP ve ACP'nin şişme kinetiği grafiklerinin 2. Derece şişme kinetiği modeline uyduğu görülmüş ve bu kompozitlerin $\ln F - \ln t$ grafikleri çizilmiştir. Grafiklerden elde edilen n değerleri ve şişme mekanizmaları, A için $n > 0.85$ II. Süper durumdur (super case-II, difüzyon mekanizması hidrojel gel gevşemesine dayanır). A-C-G-P için $0.43 < n < 0.85$ anomalous durum (su alımı hem difüzyon hem gevşeme mekanizmalarını içerir) söz konusudur. A-G-P yapısı ise bu modellerden herhangi birine uymayan bir n değeri sunmuştur.

Salım deneylerinden elde edilen sonuçlar:

- Kompozitlere ilaç tutunma analizi sonuçlarına göre;
 - 1) Etkin madde derişimin artması tutunmayı azaltmıştır.
 - 2) Çöktürücü ortamına tuzun fazla eklenmesi çapraz bağlanmayı artırarak tutunmayı arttırmıştır. Bu ortama PVA eklenmemesi de tutunmayı arttırmaktadır.
 - 3) A-C ve A-G bileşenlerinin olduğu kompozitler arasında yüksek tutunmanın sağlanması için kütle dağılımı birbirine eşit ve toplam kütle 0.2 g tutulmalıdır.
 - 4) A-C bileşenlerinden oluşan kompozit ortamına biyobozunur yapıda olan PLGA polimerinin eklenmesi tutunmayı azaltmıştır. Bu durum A-G bileşenlerinden oluşan kompozitler için tam tersidir.
 - 5) A-C-P bileşenlerinden oluşan kompozitler için, PLGA'nın eklenmesi ile düşen tutunma oranı, ortama A'nın fazla eklenmesi ile oluşan dezavantajı avantaja çevirmiş ve tutunma oranını arttırmıştır.

6) Üçlü ve dördlü sentezlenen kompozitler için PLGA burada G ile etkileşim sağlayarak kompozite etken tutunmasını arttırmaktadır.

- Kompozitlerin pH 1.2 HCl' de salım kinetiği sonuçlarına göre:

- 1) Etkin madde derişiminin fazla olması salım oranını beklenildiği şekilde arttırmıştır.
- 2) Tuz kütesinin fazla olması salım oranını azaltmış, yüksek oranda tuttuğu etkenin salımı zorlaşmıştır. Çöktürücü ortamına PVA'nın fazla eklenmesi ise salım oranını arttırmıştır.
- 3) Aljinat ile etkin maddeyi birlikte sentezlemek her ne kadar tutunmayı azaltsa da salımı arttırmıştır. Ortama karragenan ve jelatinin eklenmesi salımı azaltmıştır. Karragenan ve jelatinli örnekler karşılaştırıldığında ise, jelatinin salımı karragenana oranla daha fazla azalttığı görülmüştür.
- 4) A-C-G şeklinde üçlü ve A-C-G-P şeklinde dördlü kompozitler için ortamda biyobozunur polimerin olması salım oranını arttırmaktadır.

Salım kinetiği verileri birçok salım kinetiği modeline uygulanmış ve bu çalışmada sentezlenen kompozitler birinci dereceden salım kinetiği modeli ile Korsmeyer-Peppas salım kinetiği modellerine yüksek uyumludur.

Sefaklor için yapılan literatür sonuçları ile karşılaştırma yapıldığında, öncelikle hiçbir çalışma kapsamında, doğal ve yapay biyobozunur polimerlerin birleşiminden oluşan mikrokürelerin sentezlenmediği, bu çalışmanın bu anlamda ilk olduğu görülmektedir. Aljinat, karragenan, jelatin ve PLGA polimerleri ile oluşturulan mikrokürelere sefaklorun yüklenmesi ile %95'e yakın oranda yükleme verimi sağlanmıştır. Bu durum tercih edilmiş olan polimerlerin yüksek biyoyumlu olması, yapılarında bulunan uç grupların sefaklor ile iyonik etkileşimleri ile açıklanabilir. Diğer çalışmalara göre sefaklorun yükleme veriminin bu şekilde yüksekliği çalışmanın üstünlüğünü kanıtlamaktadır.

Sefaklorun yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 2 saat olduğu bilinmektedir. Bu tez kapsamında ise asit kararlı olan sefaklor için vücuda alındığı andan itibaren gözlenen salım süresi 6-7 saate kadar devam etmiş, özellikle ilk patlama (burst, hızlı salım) anı uzatılmış olup midenin asidik pH'sında ilacın salımı gerçekleştirilmiştir. Burada ilacın

vücuttaki etkin dozu istenilen seviyeye geldikten sonra yaklaşık olarak 4-5 saat daha aynı seviyede kalması ile kontrollü salımı sağlanmıştır. Diğer literatür çalışmalarında etken maddenin salımının genel olarak mide pH' sında (pH 1.2) başlatılıp bir süre sonra bağırsağın alkali pH ortamına alınması ile % salım değeri %100'e ulaşmıştır. Çünkü sefaklorun bu çalışma da dahil olmak üzere yapılan tüm çalışmalar sonucunda yüksek pH değerlerinde bozunduğu bu nedenle yüksek salım gerçekleştirdiği bir kez daha kanıtlanmıştır.

Tüm çalışma boyunca bahsedilen, doğal ve yapay biyobozunur polimerlerden oluşturulmuş kompozit malzemelerinin, oral yolla vücuda alınan sefaklorun birlikte sentez ve çözücü buharlaştırma yöntemleri ile sentezlenmesinin ardından, etkenin kontrollü salıma uygun olacağı ve vücut için toksik kalıntılar bırakmayacağı düşüncesi bu çalışmanın sonuçlarına göre kanıtlanmıştır.

5. KAYNAKLAR

Alhosseini, S. N., Moztarzadeh, F., Mozafari, M., Asgari, S., Dodel, M., Samadikuchaksaraei, A., Kargozar, S., Jalal, N., (2012). Synthesis and characterization of electrospun polyvinyl alcohol nanofibrous scaffolds modified by blending with chitosan for neural tissue engineering. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 25-34.

Aydoğan S., (2015). Kontrollü ilaç salım sistemleri için polimer kompozit malzemelerin geliştirilmesi, karakterizasyonu ve uygulaması. *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 91s, İSTANBUL.

Bak, S., Lee, J., Song, H., Hwang, J., Lee, S., (2002). Controlled release and stabilization of cefaclor from alginate-based matrices for oral delivery design. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 327, 330

Balaure, P. C., Andronescu, E., Grumezescu, A. M., Ficaı, A., Huang, K. S., Yang, C. H., & Lin, Y. S. (2013). Fabrication, characterization and in vitro profile based interaction with eukaryotic and prokaryotic cells of alginate–chitosan–silica biocomposite. *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1-2), 555-561.

Başar M., (2006). Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı. *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 171s, İstanbul.

Baybaş, D., Ulusoy, U. (2012). Polyacrylamide–hydroxyapatite composite: preparation, characterization and adsorptive features for uranium and thorium. *Journal of Solid State Chemistry*, 194, 1-8.

Beg B., Rahman M., Jain A., Saini S., Midoux P., Pichon C., Ahmad F.J., Akhter S., (2017), Nanoporous metal organic frameworks as hybrid polymer–metal composites for drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today*, 22, 4, 626-637.

Castro-Ceseña Ana B. & Sánchez-Saavedra M. del Pilar, (2015). Evaluation of sodium tripolyphosphate-alginate coating and re-calcifying on the entrapment of microalgae in alginate beads. *Journal of Applied Phycology*, 27, 3, 1205-1212.

Cavallaro, G., Fresta, M., Giammona, G., Puglisi, G., Villar, A., (1994). Entrapment of β -lactams antibiotics in polyethylcyanoacrylate nanoparticles: studies

on the possible in vivo application of this colloidal delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 31-41.

Chilukala, S., Bontha, V. K., Pragada, R. P., (2016). In vitro and in vivo characterization of cefaclor loaded floating microspheres. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, :6(04), 5277-5281.

Chuang, J. J., Huang, Y. Y., Lo, S. H., Hsu, T. F., Huang, W. Y., Huang, S. L., & Lin, Y. S. (2017). Effects of pH on the shape of alginate particles and its release behavior. *International Journal of Polymer Science*.

Chow, A. H., Ho, S. S., Tong, H. H., & Ma, H. H. (1998). Parameters affecting in-liquid drying microencapsulation and release rate of cefaclor. *International Journal of Pharmaceutics*, 172(1-2), 113-125.

Chrastil, J., 1991. Gelation of Calcium Alginate Influence of rice starch or rice flour on the gelation kinetics and on the final gel structure. *Journal of Agric.Food Chem.*, 39, 874-876.

Culver H.R., Clegg J.R., Peppas N.A, (2017). Analyte-responsive hydrogels: intelligent materials for biosensing and drug delivery. *Accounts of Chemical Research*, 50, 170–178.

Çapan, Y., (2002), “Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları”, Kontrollü Salım Sistemleri, **Gürsoy, A.,** (Ed), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul.

Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217-23.

Davidovich-Pinhas, M., & Bianco-Peled, H. (2010). A quantitative analysis of alginate swelling. *Carbohydrate Polymers*, 79(4), 1020-1027.

Devi N., Deka C., Maji T.K, Kakati D.K. (2016). Gelatin and Gelatin–Polyelectrolyte Complexes: Drug Delivery, **Mishra M.** (Ed.), *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 3357-3369, CRC Press.

Distantina, S., Rochmadi Fahrurrozi, M., Wiratni. (2013). Preparation and characterization of glutaraldehydecrosslinked kappa carrageenan hydrogel. *Engineering Journal*, 3, 57-66.

Dubey, R. D., Saneja, A., Qayum, A., Singh, A., Mahajan, G., Chashoo, G., & Koul, S. (2016). PLGA nanoparticles augmented the anticancer potential of pentacyclic triterpenediol in vivo in mice. *RSC Advances*, 6(78), 74586-74597.

Ekmen M. (2009), Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı. *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, İstanbul.

Elgadir M.Abd, Uddin Md.S., Ferdosh S., Adam A., Chowdhury A.J.K., Sarker Md.Z.I., (2015), Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems. A review, *Journal of Food and Drug Analysis*, 23, 619-629.

Erdem P., (2014). Kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılacak biyouyumlu taşıyıcı implant materyallerinin karakterizasyon tayini. *Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 48s, Kırıkkale.

Gupta P., Vermani K., Garg S. (2002), Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7.

Gürsoy-Zırh, A. (2014). Kontrollü Salım Sistemleri, 3, 103, İstanbul.

Hines, D., Kaplan, D. L., (2013). Poly (lactic-co-glycolic acid) controlled release systems: experimental and modeling insights. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 30(3): 257–276

Inbaraj, B. S., Kao, T. H., Tsai, T. Y., Chiu, C. P., Kumar, R., & Chen, B. H. (2011). The synthesis and characterization of poly(γ -glutamic acid)-coated magnetite nanoparticles and their effects on antibacterial activity and cytotoxicity. *Nano Technology*, 22(7), 075101.

Ivama, V. M., Rodrigues, L. N., Guaratini, C. C., & Zanoni, M. V. B. (1999). Spectrophotometric determination of cefaclor in pharmaceutical preparations. *Quimica Nova*, 22(2), 201-204.

İmren D., Gümüşdereliolu M., (2001), Kontrollü İlaç Salımı. *Bilim Teknik Dergisi Tübitak Yayınları*, 403, Ankara.

Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J., Farokhzad, O.C., (2016), Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical Review*. 116, 2602–2663.

- Kolesnyk, I. Konovalova, V., BurbaN, A.,** (2015). Alginate/ κ -carrageenan microspheres and their application for protein drugs controlled release. *Chemistry & Chemical Technology*, 9-4, 485, 492.
- Krol, Ź., Malik, M., Marycz, K., & Jarmoluk, A.** (2016). Characteristic of gelatine, carrageenan and sodium alginate hydrosols treated by direct electric current. *Polymers*, 8(8), 275.
- Liew, J. W. Y., Loh, K. S., Ahmad, A., Lim, K. L., & Daud, W. R. W.** (2017). Synthesis and characterization of modified κ -carrageenan for enhanced proton conductivity as polymer electrolyte membrane. *PloS one*, 12(9), e0185313.
- Lin, C.C., Metters, A.T.** (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006) 1379–1408.
- Lio, D., Yeo, D., Xu, C.,** (2016). Control of alginate core size in alginatepoly (lactic-co-glycolic) acid microparticles. *Lio et al. Nanoscale Research Letters*, 9, 11
- Lorenz, L.J.,** 1980. Cefaclor. In: Florey, K. (Ed.), Analytical profiles of drug substances, *Academic Press, New York*, vol. 9 107–123.
- Makadia, H.K., Siegel, S. J.,** (2011). Polylactic-co-glycolic acid (plga) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Review*, 3, 1377-1397.
- Marques, D. R., Alberto, L.,** (2013). Analysis of poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(isoprene) polymeric blend for application as biomaterial. *Polimeros*, 579, 574.
- Mishra, M. (Ed.).** (2015). Handbook of encapsulation and controlled release. *CRC Press*, 1461s.
- Ofokansi, K. C., Okorie, O., Adikwu, M. U.** (2009). Biodegradable microspheres based on gelatin–porcine mucin admixtures: In vitro and in vivo delivery studies. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(10), 1754-1759.
- Örüm S.,** (2018). Çapraz bağlı polifosfazen nano/mikro kürelerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve ilaç taşıma sistemi olarak kullanımının araştırılması. *Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Doktora Tezi)*, 82s, Eskişehir.

Pal, K., Banthia, A. K., & Majumdar, D. K. (2007). Preparation and characterization of polyvinyl alcohol-gelatin hydrogel membranes for biomedical applications. *Aaps Pharmscitech*, 8(1), 142-146.

Parent M., Baradari H., Champion E., Damia C., Viana-Trecant M., (2017), Design of calcium phosphate ceramics for drug delivery applications in bone diseases: A review of the parameters affecting the loading and release of the therapeutic substance. *Journal of Controlled Release*, 252, 1–17.

Peppas, N. A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward, J. H., & Zhang, J. (2000). Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2(1), 9-29.

Pillai, O., & Panchagnula, R. (2001). Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(4), 447-451.

Popa, E. G., Gomes, M., Reis, R. L., (2011). Cell delivery systems using alginate–carrageenan hydrogel beads and fibers for regenerative medicine applications. *American Chemical Society*, 3952, 3961.

Qi, M. J., Qian, Y. F., Zhao, Y. P., & Wei, J. (2015). Thermal behavior of electrospun gelatin and chitosan complex. *Thermal Science*, 19(4), 1323-1326.

Ramalingam, M., & Ramakrishna, S. (2017). Nanofiber composites for biomedical applications. *Woodhead Publishing*, 564 s.

Rasool B.K.A., Fahmy S.A.,(2013). Development of coated beads for oral controlled delivery of cefaclor: in vitro evaluation, *Acta Pharm.*, 63, 31–44.

Raza A., Ijaz A.S., Ahmad S., (2009). Development and application of spectrophotometric method for the determination of cefaclor in pharmaceutical formulations. *Quím. Nova*, 32, 5, 1-8.

Rossi ve Kuwata, “Spectrophotometric Determination of Iron in Vitamin Tablets”, (Adapted from Daniel C. Harris’ Quantitative Chemical Analysis and R. C. Atkins, *Journal of Chemical Education* 1975, 52, 550.)

Siepmann, J., Siegel, A. R., Rathbone, M. J. (Eds.). (2012). Fundamentals and applications of release drug delivery.

- Simoa, C., Cifuentes, A., Gallardo, A.,** (2003). Drug delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods. *Journal of Chromatography B*, 797, 37–49.
- Singh, G., Kaur, T., Kaur, R., Kaur, A.,** (2014). Recent biomedical applications and patents on biodegradable polymer PLGA. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences*, 2, 30-42.
- Srivastava, A., Kumar, R.,** (2013). Synthesis and characterization of acrylic acid-g-(κ -carrageenan) copolymer and study of its application. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*, 243-253
- Sudha, P. N., Gomathi, T., Vinodhini, P. A., & Nasreen, K.** (2014). Marine carbohydrates of wastewater treatment. In. *Advances in Food and Nutrition Research*, 73, 103-143. Academic Press.
- Sun, S. B., Liu, P., Shao, F. M., & Miao, Q. L.** (2015). Formulation and evaluation of PLGA nanoparticles loaded capecitabine for prostate cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 19670.
- Şimşek C.,** (2016). İlaç içeren nıpaam hidrojellerinin salınım kinetiğinin incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 99s, İSTANBUL.
- Tripathi, R., & Mishra, B.** (2012). Development and evaluation of sodium alginate–polyacrylamide graft–co-polymer-based stomach targeted hydrogels of famotidine. *Aaps Pharmscitech*, 13(4), 1091-1102.
- Tüylek, Z.,** (2017). Drug delivery systems and nanotechnological interaction, *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- Wu, J., Kong, T., Yeung, K., Shum, H., Cheung, K., Wang, L., Tsun To, M.,** (2013). Fabrication and characterization of monodisperse PLGA–alginate core–shell microspheres with monodisperse size and homogeneous shells for controlled drug release. *Acta biomaterialia*, 9, 7410-7419.
- Wu, M. X., & Yang, Y. W.** (2017). Metal–organic framework (MOF)-based drug/cargo delivery and cancer therapy. *Advanced Materials*, 29(23), 1606134.
- Xiao, C., Liu, H., Lu, Y., Zhang, L.,** (2007). Blend films from sodium alginate and gelatin solutions, *J. Macromol. SCI.—Pure Appl. Chem*, A38(3), 317-328.

Xiao, C., Weng, L., & Zhang, L. (2002). Improvement of physical properties of crosslinked alginate and carboxymethyl konjac glucomannan blend films. *Journal of Applied Polymer Science*, 84(13), 2554-2560.

Yeo, Y., Baek, N., & Park, K. (2001). Microencapsulation methods for delivery of protein drugs. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 6(4), 213-230.

Yetiz E., (2009). Gözenekli hidroksiapatitten ilaç salımının incelenmesi. *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 120 s, İSTANBUL.

Zhang, W., Xue, Z., Yan, M., Liu, J., & Xia, Y. (2016). Effect of epichlorohydrin on the wet spinning of carrageenan fibers under optimal parameter conditions. *Carbohydrate Polymers*, 150, 232-240.

<http://www.ilacprospektusu.com/ilac/386/cec-1000-mg-10-efervesan-tablet>

ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı Buse SEMERCİ

Doğum Yeri ve Tarihi Sivas, 18.07.1994

Medeni Hali Bekar

Yabancı Dil İngilizce

E-posta Adresi: busesmerci@gmail.com



Eğitim ve Akademik Durumu

Lise: Yenişehir Anadolu Lisesi, 2012

Lisans: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2016

Yüksek Lisans: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2019

İş Tecrübesi

Anadolu Tıp Teknoloji Üretim Pazarlama İthalat İhracat San. ve Tic.A.Ş. Kimyager,
2019