

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
2017-YL-044**

**TAMOKSİFEN YÜKLÜ ALJİNAT/NİŞASTA KÜRELERİN
ÜRETİMİ VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Onur KORKMAZ

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. A. Alev KARAGÖZLER**

AYDIN

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Onur KORKMAZ tarafından hazırlanan “Tamoksifen Yüklü Aljinat/Nişasta Kürelerin Üretimi ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı tez, 24.11.2017 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı Soyadı	Kurumu	İmzası
Başkan :	Prof. Dr. A. Alev KARAGÖZLER	ADÜ	
Üye :	Prof. Dr. Tülin AYDEMİR	CBÜ	
Üye :	Doç. Dr. Murat UYGUN	ADÜ	

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim KurulununSayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Aydın ÜNAY
Enstitü Müdürü

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu tezde sunulan tüm bilgi ve sonuçların, bilimsel yöntemlerle yürütülen gerçek deney ve gözlemler çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kuralların gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

.../.../2017

Onur KORKMAZ

ÖZET

TAMOKSİFEN YÜKLÜ ALJİNAT/NİŞASTA KÜRELERİN ÜRETİMİ VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Onur KORKMAZ

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Alev KARAGÖZLER

2017, 118 sayfa

Bu çalışmada bir kanser ilacı olan Tamoksifen'in aljinat-niştasta mikrokürelere tutuklanması ve kontrollü ilaç salım materyalinin üretilmesi araştırılmıştır. Tamoksifen'in kontrollü olarak salımını sağlamak üzere doğal polimerler olan aljinat ve niştasta ile mikrokürelere oluşturulmuştur. Aljinat-niştasta mikrokürelere üretim koşulları optimize edilerek %1.5 aljinat ve 100 mg niştasta karışımı en iyi Tamoksifen taşıyıcı polimer bileşimi olarak tespit edilmiştir. Üretilen mikrokürelere FTIR, DSC, SEM ile fiziksel özellikleri incelenmiş ve ortalama 2mm çapında oldukları ve Tamoksifen'in mikrokürelere fiziksel olarak tutunduğu sonucuna varılmıştır. Mikrokürelere tutuklama etkinliği en yüksek %99.4; yükleme kapasitesi ise %0.92 olarak ölçülmüştür. Tutuklama etkinliğine sıcaklığın etkisi incelenmiş ve 25 C°nin tutuklama için en uygun sıcaklık olduğu sonucuna varılmıştır. Mikrokürelere şişme analizleri sonucu su ve *in vitro* mide ortamlarında şişme yüzdesi düşük (yaklaşık %70), ince bağırsak ortamında ise yaklaşık % 2802 olarak bulunmuştur. Mikrokürelere Tamoksifen'in salım çalışmaları *in vitro* mide ve ince bağırsak ortamlarında ayrı ayrı ve ardışık olarak incelenmiştir. Yirmi dört saat sonunda mide ortamında yaklaşık %12.01, ince bağırsak ortamında %39.11, ardışık ortamda ise % 44.34 salım elde edilmiştir. Salım kinetiği de incelenmiş ve Korsmeyer-Peppas kinetiğine uygun bulunmuştur. Sonuçların kontrollü Tamoksifen salım materyali üretimi çalışmalarına ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, Aljinat, Niştasta, Küre, Kontrollü İlaç Salımı.

ABSTRACT

PRODUCTION OF TAMOXIFEN LOADED ALGINATE/STARCH BEADS AND EXAMINATION OF DRUG RELEASE PROPERTIES

Onur KORKMAZ

M. Sc. Thesis, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. A. Alev KARAGÖZLER

2017, 118 pages

In this work, entrapment of Tamoxifen onto alginate-starch microbeads and production of controlled release material were investigated. For this, microbeads were produced using alginate and starch natural polymers. Production of alginate-starch microbeads was optimized and combination of 1.5% alginate and 100 mg of starch was found to be optimum mixture for the production of carrier matrix. Microbeads produced were examined physically using FTIR, DSC, and SEM and it was found that the beads had 2mm diameter approximately and Tamoxifen was physically entrapped to microbeads. The highest entrapment efficiency was calculated to be 99.4% whereas loading capacity was calculated to be 0.92%. The effect of temperature on entrapment efficiency was investigated and it was determined that 25 °C was the most suitable temperature. Swelling tests in distilled water and *in vitro* stomach medium showed approximately 70% swelling whereas swelling in gastrointestinal fluid was 2802%. Tamoxifen release from microbeads was tested for *in vitro* stomach and small intestine media either separately or successively. It was found that 12.01%, 39.11% and 44.34% release was achieved for stomach, small intestine and both, respectively. Release kinetics of Tamoxifen was found to fit to Korsmeyer-Peppas kinetics. It is concluded that the results of this work will shed light on production of controlled release matrix for Tamoxifen.

Key Words: Tamoxifen, Alginate, Starch, Bead, Controlled Drug Release.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Tezim sırasında bilgi birikimi ve deneyimi ile beni yönlendirerek karşılaştığım sorunların üstesinden gelmeme yardımcı olan ve yapıcı tavrıyla çalışmalarımı kolaylaştıran değerli hocam sayın Prof. Dr. A. Alev KARAGÖZLER'e ilgi, destek ve hoşgörüsünden dolayı teşekkür ederim. DSC analizi için yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Turgay SEÇKİN'e (İnönü Üniversitesi); laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Deniz AKTAŞ UYGUN ve Doç. Dr. Murat UGUN'a teşekkürü borç bilirim.

Tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesinde büyük emeği geçen, birlikte deney yapmaktan, sohbet etmekten ve sosyal paylaşımlarda bulunmaktan keyif aldığım sevgili hocam Çağdaş SUNNA'ya; yüksek lisans tezimin başından sonuna kadar yanımda olup yardımlarını esirgemeyen, disiplinli çalışmaları ve iyi niyeti ile her zaman örnek aldığım sevgili hocam Arş. Gör. Rukiye YAVAŞER TOMAY'a; laboratuvar ortamını daha keyifli hale getiren çalışma arkadaşlarım Hande ORHAN, Aylin YURDAGÜL, Sinem EVLİ ve Melis BAYRAKTAROĞLU'na; bu çalışmaya FEF-16006 No'lu Bilimsel Araştırma Projesi olarak maddi destek sağlayan Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, umutsuzluğa kapıldığım her an desteğini esirgemeyen, yaşam enerjisine hayranlık duyduğum, özverili ve şefkatli arkadaşım Bernis GİRGİN'e gösterdiği özen, sabır ve ilgi için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca hep arkamda olup bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, beni her zaman iyi, doğru ve güzele yönlendiren, en iyiye ulaşmam için bana yol gösteren, beni ben yapan annem Ayşe KORKMAZ ve babam Hasan KORKMAZ'a; her koşulda yanımda olup desteğini benden esirgemeyen çok sevgili ablalarım Filiz AKIN ve Gönül YARICI'ya, sahip olduğum ve olacağım her şey için minnet ve şükranlarımı sunarım.

Onur KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ÖNSÖZ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ	1
1.1. İlaç Nedir?	1
1.2. İlaç Salımı	1
1.3. İlaç İletim Sistemleri	4
1.3.1. Oral İletim Sistemleri	5
1.3.2. Transdermal İletim Sistemleri	6
1.3.3. Parenteral İletim Sistemleri	8
1.3.3.1. İntravenöz (İ.V.)	8
1.3.3.2. İntramüsküler Veya Subkütan (İ.M. Veya S.C.)	8
1.3.3.3. İntraperitoneal (IP)	9
1.3.3.4. İntratekal (IT)	9
1.3.3.5. İntraventriküler	9
1.3.4. Oküler İletim Sistemleri	10
1.3.5. Nazal İletim Sistemleri	11
1.3.6. Pulmoner İletim Sistemleri	12
1.3.7. Bukkal ve Sublingual İletim Sistemleri	13
1.3.8. Vajinal İletim Sistemleri	13

1.3.9. Rektal İletim Sistemleri	14
1.4. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	15
1.4.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	16
1.4.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler	16
1.4.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	17
1.4.4. Mekanik Sistemler	18
1.5. Kontrollü İlaç Salımında Kullanılabilecek Taşıyıcı Sistemler	19
1.5.1. Mikrokapsüller	19
1.5.2. Mikrobaloncuklar	19
1.5.3. Mikrosüngerler	20
1.5.4. Nanoküreler	20
1.5.5. Lipozomlar	20
1.5.6. Miseller	20
1.5.7. Niozomlar	21
1.5.8. Dendrimerler	21
1.6. Tamoksifen Hakkında Genel Bilgiler	21
1.7. Hidrojeller	23
1.7.1. Aljinat	24
1.7.2. Nişasta	28
1.8. Bu Çalışmanın Amacı	30
2. KAYNAK ÖZETLERİ	31
2.1. Aljinatın İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı	31
2.2. Nişastanın İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı	36
2.3. Aljinat ve Nişastanın İlaç Salım Sistemlerinde Birlikte Kullanımı	40
2.4. Tamoksifen Salım Sistemlerine Örnekler	44
2.5 Aljinatın Tamoksifen Salım Sistemlerinde Kullanımı	48

2.6. Aljinat ve Nişastanın Tamoksifen Salım Sistemlerinde Kullanımı.....	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	50
3.1. Kimyasal ve Cihazlar	50
3.2. Yöntem.....	50
3.2.1. Tamoksifen Çalışma Grafiğinin Hazırlanması.....	50
3.2.2. Boş Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Hazırlanması.....	51
3.2.3. Boş Mikrokürelerin Aljinat/Nişasta Oranının Optimizasyonu.....	52
3.2.4. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Hazırlanması	53
3.2.5. Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Karakterizasyonu	54
3.2.5.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FTIR) Ölçümleri.....	54
3.2.5.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Ölçümleri	54
3.2.5.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Ölçümleri	55
3.2.6. Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliği ve Yükleme Kapasitesi	55
3.2.7. Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliğine Sıcaklığın Etkisi.....	55
3.2.8. Boş ve Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Şişme Analizi.....	56
3.2.9. Aljinat/Nişasta Mikrokürelerdeki Nişastanın Şişme Derecesine Etkisi	56
3.2.10. Tamoksifen Sitrat Salımına pH'ın Etkisinin İncelenmesi	56
3.2.10.1. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin <i>in vitro</i> Mide Ortamında Salımının İncelenmesi	56
3.2.10.2. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin <i>in vitro</i> İnce Bağırsak Ortamında Salımının İncelenmesi	57
3.2.10.3. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerinden <i>in vitro</i> Mide ve İnce Bağırsak Ortamlarına Ardışık İlaç Salımının İncelenmesi	59
3.2.10.4. Tamoksifen Sitrat Yüklü Kurutulmuş Aljinat/Nişasta Mikrokürelerden <i>in vitro</i> Ortamlarda İlaç Salımının İncelenmesi.....	61
3.2.11. Tamoksifen Salımının Kinetiğinin İncelenmesi.....	61

4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	62
4.1. Tamoksifen Sitrat İçin Çalışma Grafiği.....	62
4.2. Mikroküre Oluşturma ve Geliştirme Çalışmaları	63
4.3. Mikrokürelerin Karakterizasyonu.....	67
4.3.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FTIR) Ölçüm Sonuçları	67
4.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Ölçüm Sonuçları.....	69
4.3.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Ölçüm Sonuçları.....	70
4.4. Mikrokürelerde Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliği ve Yükleme Kapasitesinin İncelenmesi	73
4.5. Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliğine Sıcaklığın Etkisi.....	75
4.6. Boş Ve Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Şişme Özellikleri	77
4.7. Aljinat/Nişasta Mikrokürelerdeki Nişastanın Şişme Derecesine Etkisi	80
4.8. Tamoksifen Sitrat Salımına pH'ın Etkisi.....	83
4.8.1. Tamoksifen Sitrat'ın <i>In Vitro</i> Mide Ortamında Salımı.....	84
4.8.2. Tamoksifen Sitrat'ın <i>In Vitro</i> İnce Bağırsak Ortamında Salımı	85
4.8.3. Tamoksifen Sitrat İçeren Aljinat/Nişasta Mikrokürelerinde Ardışık İlaç Salımı	87
4.8.4. Tamoksifen Sitrat Yüklü Kurutulmuş Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin <i>In Vitro</i> Ortamlarda İlaç Salımı	89
4.9. Tamoksifen Salımının Kinetiğinin İncelenmesi	92
5. SONUÇLAR.....	97
6. KAYNAKLAR.....	101
ÖZGEÇMİŞ.....	117

KISALTMALAR DİZİNİ

AFM	:Atomik Kuvvet Mikroskobu
AO/Et-Br	:Acridine Orange/Ethidium Bromide
BSA	:Sığır Serum Albümini
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DS	:Diklofenak Sodyum
DSC	:Diferansiyel Tarama Kalorimetresi
DLS	:Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi
ER	:Östrojen Reseptör
EDXR	:Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi
FTIR	:Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
F-SubMg	:Folat-Konjugat Poli[(<i>p</i> -nitrofenil akrilat)- <i>co</i> -(<i>N</i> -izopropilakrilamid)] Sub-Mikrojel
G	:L-Glukronik Asit
HeLa	:İnsan Rahim Ağzı Kanser Hücreleri
IP	:İntraperitoneal
IT	:İntratekal
INH	:İsoniazid
IM	:İntramüsküler
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
M	:D-Mannuronik Asit
MCF7	:İnsan Meme Kanseri Hücreleri
MTT	:Hücre Canlılık Testi
NLC	:Nanolipid Taşıyıcılar
PGPR	:Bitki Gelişimini Hızlandıran Bakteri
Ph Eur	:Avrupa Farmakopesi

PVA	:Polivinilalkol
PLGA	:Poli-laktid-ko-glikolid
PBS	:Potasyum Fosfat Tampon Tuzu
Rdna	:Ribozomal Deoksiribonükleik Asit
ROX	:Rofecoxib
SA	:Sodyum Aljinat
SERMs	:Seçimli Östrojen Modülatörleri
SGF	:Yapay Gastrik Sıvı
SIF	:Yapay İntestinal Sıvı
SCF	:Yapay Kolon Sıvısı
SEM	:Taramalı Elektron Mikroskobu
SEVA-C	:Mısır Nişastası/Etilen-ko-vinil-alkol Kopolimeri
SHMP	:Sodyum Hekzametafosfat
SNC	:Nişasta Nanokristalleri
SNEDDS	:Kendiliğinden Nanoemülsifiye Edici İlaç İletim Sistemleri
TAPP-Br	:1,3-di-(<i>p</i> -amidinofenoksi) Bis-2,2(<i>p</i> -amidinofenoksimetil) Propan'ın 2'-Bromo Türevi
TEM	:Geçirimli Elektron Mikroskobu
TGA	:Termogravimetrik Analiz
T _g	:Camsı Geçiş Sıcaklığı
USP	:Amerikan Farmakopesi
VSM	:Titreşimli Numune Manyetik Ölçer
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
XPRD	:X-ışın Toz Difraktometresi
XRD	:X-ışın Difraktometresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Taşıyıcıya yüklenmiş bir ilacın salımı	2
Şekil 1.2. Kanda ilaç düzeyinin zamanla değişimi.....	3
Şekil 1.3. Tekrar eden dozlarla alınan ilaçların kan düzeyinde zamanla değişimi. 3	
Şekil 1.4. Kontrollü salım yapan sistemlerle alınan ilaçların kandaki düzeylerinin zamanla değişimi	4
Şekil 1.5. Tamoksifen molekülünün yapısı.....	22
Şekil 1.6. Tamoksifen ve metabolitlerinin molekül yapısı.....	22
Şekil 1.7. Aljinatın, glukronik asit (G) ve mannuronik asit (M) içeren kimyasal yapısı.....	24
Şekil 1.8. Sr^{2+} , Ca^{2+} ve Ba^{2+} 'nin aljinata bağlanması.....	25
Şekil 1.9. Aljinatın jelleşme süreci.....	26
Şekil 1.10. Amiloz ve amilopektin'in molekül yapısı.....	29
Şekil 3.1. Boş aljinat/nişasta mikroküre oluşturma işlemi	52
Şekil 3.2. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre oluşturma işlemi ...	54
Şekil 3.3. Aljinat/nişasta mikrokürelerden <i>in vitro</i> mide ortamında Tamoksifen sitrat salımı analizinin işlem şeması	57
Şekil 3.4. Aljinat/nişasta mikrokürelerden <i>in vitro</i> ince bağırsak ortamında Tamoksifen sitrat salımı analizinin işlem şeması	58
Şekil 3.5. Aljinat/nişasta mikrokürelerden <i>in vitro</i> mide ve ince bağırsak ortamında ardışık Tamoksifen sitrat salımı analizinin işlem şeması	60
Şekil 4.1. Tamoksifen sitrat çözeltisinin (0.01 mg/mL) UV-Vis bölgedeki absorpsiyon spektrumu	62
Şekil 4.2. Tamoksifen sitrat ile hazırlanan çalışma grafiği	63
Şekil 4.3. Farklı kombinasyonlarda üretilip kurutulmuş boş aljinat/nişasta mikroküreleri	64
Şekil 4.4. Aljinat çözeltisine eklenen nişasta miktarının ilaç tutuklamaya etkisi 66	
Şekil 4.5. Farklı oranlarda nişasta ilave edilmiş mikrokürelerden, ardışık ilaç salımı	66

- Şekil 4.6. Tamoksifen sitrat içermeyen (boş) örneklerin FTIR spektrumu (Mavi: Aljinat/nişasta mikroküre; Siyah: Aljinat; Kırmızı: Nişasta) 67
- Şekil 4.7. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin FTIR spektrumu (Mavi: Tamoksifen sitrat; Kırmızı: Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre; Siyah: Aljinat/nişasta mikroküre) 68
- Şekil 4.8. Aljinat, nişasta, Tamoksifen sitrat, boş aljinat/nişasta mikroküreler ve Tamoksifen sitrat tutuklanmış aljinat/nişasta mikrokürelerin DSC profili..... 70
- Şekil 4.9. Tamoksifen sitrat içermeyen (boş) aljinat/nişasta mikroküre..... 71
- Şekil 4.10. Tamoksifen sitrat içermeyen (boş) aljinat/nişasta mikroküre yüzeyinin yakından görünümü 72
- Şekil 4.11. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre 72
- Şekil 4.12. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre yüzeyinin yakından görünümü..... 73
- Şekil 4.13. Aljinat/nişasta mikrokürelere Tamoksifen sitrat tutuklama etkinliğinin ilaç derişimi ile değişimi..... 74
- Şekil 4.14. Aljinat/nişasta mikrokürelerin Tamoksifen sitrat tutuklama etkinliğinin sıcaklıkla değişimi 76
- Şekil 4.15. Şişme analizi yapılan mikrokürelerin 3 saat sonunda görüntüleri (1: Kuru mikroküre; 2: Saf su ortamında şişen mikroküre; 3: Mide ortamında şişen mikroküre; 4: İnce bağırsak ortamında şişen mikroküre)..... 78
- Şekil 4.16. Boş Aljinat/nişasta mikrokürelerin saf su, mide ve ince bağırsak ortamlarında şişme dereceleri 79
- Şekil 4.17. Tamoksifen Sitrat yüklü mikrokürelerin saf su, mide ve ince bağırsak ortamlarında şişme dereceleri 79
- Şekil 4.18. Aljinat/nişasta mikrokürelerdeki nişasta oranları değiştirilerek *in vitro* mide ortamında şişme derecelerinin incelenmesi 80
- Şekil 4.19. Aljinat/nişasta mikrokürelerin nişasta oranları değiştirilerek *in vitro* ince bağırsak ortamında şişme derecelerinin incelenmesi 81

- Şekil 4.20. Farklı oranlarda nişasta eklenen aljinat/nişasta mikrokürelerin *in vitro* ince bağırsak ortamında 3 saat bekletildikten sonraki görüntüleri (1: 50 mg nişasta içeren mikroküre; 2: 100 mg nişasta içeren mikroküre; 3: 150 mg nişasta içeren mikroküre; 4: 200 mg nişasta içeren mikroküre)..... 81
- Şekil 4.21. İnsan gastrointestinal yolundaki sıvıların pH değerleri 83
- Şekil 4.22. Farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 1.5) ... 84
- Şekil 4.23. Mide ortamında (pH 1.5) mikrokürelerden 24 saat boyunca salınan toplam Tamoksifen sitrat yüzdeleri 85
- Şekil 4.24. Farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin ince bağırsak ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 7.4)..... 86
- Şekil 4.25. İnce Bağırsak ortamında (pH 7.4) mikrokürelerden 24 saat boyunca salınan toplam Tamoksifen sitrat yüzdeleri 86
- Şekil 4.26. Farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ve ince bağırsak ortamlarında ardışık ilaç salımı 87
- Şekil 4.27. Ardışık salım ortamında mikrokürelerden 24 saat boyunca salınan toplam Tamoksifen sitrat yüzdeleri 88
- Şekil 4.28. Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 1.5) 89
- Şekil 4.29. Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş aljinat/nişasta mikrokürelerin ince bağırsak ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 7.4) 90
- Şekil 4.30. Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ve ince bağırsak ortamlarında ardışık ilaç salımı..... 90
- Şekil 4.31. Yapay mide (pH 1.5) ve yapay ince bağırsak (pH 7.4) ortamlarında salım kinetiği modelleri; A) Sıfırıncı dereceden, B) Birinci dereceden, C) Higuchi, D) Korsmeyer-Peppas..... 95

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Aljinat/nişasta oranı optimizasyonu.....	52
Çizelge 4.1. Farklı aljinat derişimleri ile üretilen ıslak ve kuru mikroküreler	65
Çizelge 4.2. Tamoksifen sitrat içeren aljinat/nişasta mikrokürelerden Tamoksifen sitrat salımının salım ortamına göre değişimi.....	88
Çizelge 4.3. İncelenen kinetik modeller ve eşitlikleri	94
Çizelge 4.4. <i>In vitro</i> mide ortamında gerçekleşen ilaç salımına uygulanan farklı ilaç salım kinetiği modellerinin R^2 değerleri	95
Çizelge 4.5. <i>In vitro</i> ince bağırsak ortamında gerçekleşen ilaç salımına uygulanan farklı ilaç salım kinetiği modellerinin R^2 değerleri	96

1. GİRİŞ

1.1. İlaç Nedir?

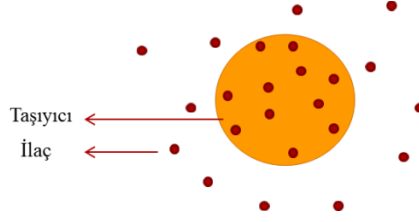
İlaç, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği etki ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan; canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır (Sunna, 2012). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise ilacı: “Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları canlının yararına olmak üzere değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılabilen bir madde” olarak tanımlamaktadır (Quick, vd., 2002). Farmakolojinin konusu içinde geçen “drog” kelimesi tedavi amacıyla kullanılan her türlü maddeyi ifade eder. İlaç ise bir veya birkaç drogu içeren ve hastaya uygulanabilecek hale getirilmiş tedavi edici maddedir (Oktay, vd., 2009).

İnsanların ilaçla ilk tanışmasına ilişkin kayıtlar, çok eski çağlara kadar gitmektedir. Buna karşın, bugün tanıdığımız modern, “bilimsel araştırma temelli” ilaç endüstrisinin doğuşu çok yakın zamanlara rastlar (Şahin, 2011). İlaçlar çeşitli kimyasal maddelerdir. Bu maddeler yeryüzünde saf olarak bulunmazlar. Genellikle bitkilerden, kimyasal tekniklerle (ekstraksiyon), organik ve anorganik hammaddelerden, sentez yoluyla veya biyoteknolojik yöntemlerle (fermantasyon, rDNA teknolojisi) elde edilirler (Qingguo, vd., 2013).

İlaçlar hastalara birçok farklı yoldan ve farklı dozlarda verilmektedir. Günümüzde ilaç olarak sunulan sentetik ve doğal kaynaklı kimyasal bileşiklerin vücuda alımı genel olarak ağızdan (oral) katı veya sıvı formlarda, damar ve kas içerisine sıvı enjeksiyonuyla, burun yolu aracılığıyla sprey veya toz formunda inhalatör yardımıyla, deriden lokal uygulamalarla gerçekleşmektedir (Gürsoy, 2014).

1.2. İlaç Salımı

İlaç salımı, bir taşıyıcıya yüklenmiş ilacın (tercihen) istenilen bölgede taşıyıcıyı terk etmesidir. İlaç, taşıyıcı ile birlikte istenilen bölgeye geldikten sonra değişen ortam şartları ve zamana bağlı olarak taşıyıcıyı terk etmeye (salınmaya) başlar.



Şekil 1.1. Taşıyıcıya yüklenmiş bir ilacın salımı.

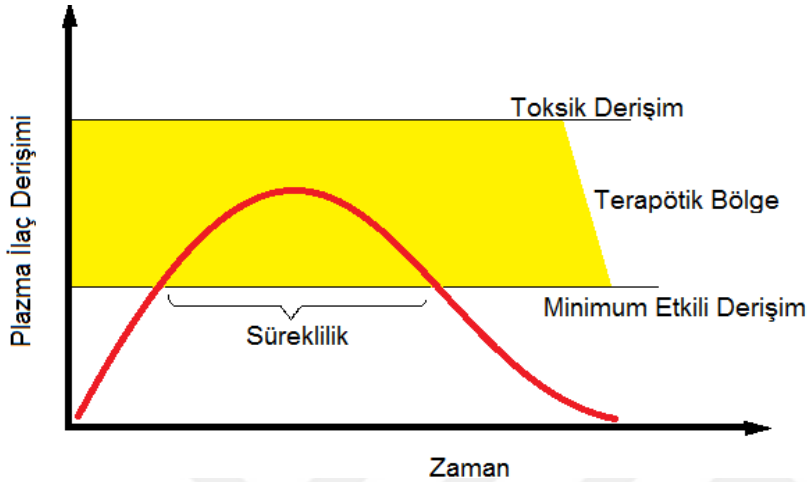
Uzun zamandır, vücudun belirlenmiş bölgelerine ilacı bırakabilen ya da ilaç salım hızını uzun süre kontrol edebilen sistemlerin tasarım denemeleri yapılmasına karşın, bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi ancak son yıllarda mümkün olmuştur (Sunna, 2012).

Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salım sistemleri başta:

- Kardiyoloji (kalp hastalıkları)
- Oftalmoloji (göz hastalıkları)
- Endokrinoloji (iç salgı bezleri hastalıkları)
- Onkoloji (kanser hastalıkları)
- İmmünoloji (bağışıklık sistemi hastalıkları)

olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmuştur.

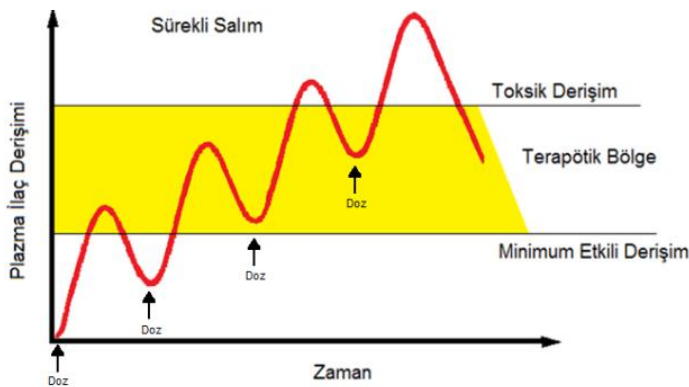
Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren grafik incelendiğinde (Şekil 1.2) ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı dikkati çeker. Derişimin düşme süresi ilacın metabolize edilme, parçalanma, etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır (Karahasanoğlu, 2005).



Şekil 1.2. Kanda ilaç düzeyinin zamanla değişimi.

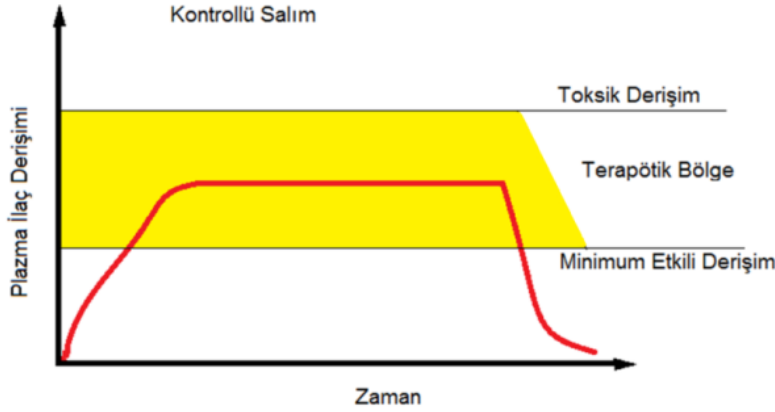
Kontrollü salım sistemlerinin temel hedefi, etkin maddenin kan plazmasındaki derişimini sabitlemektir. Kontrollü ilaç salım sistemleri pH, iyonik kuvvetler, motilite hızı ve enzim düzeyleri gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenirler.

İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilir (Karahasanoğlu, 2005) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Tekrar eden dozlarla alınan ilaçların kan düzeyinde zamanla değişimi.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ilaç iletim sistemi kontrollü salım tabletleridir. Bu uygulamaya en basit örnek olarak enterik kaplı tabletler ve kapsüller verilebilir. Bu tabletler gecikmeli salım tableti olup asidik mide ortamında ilacı salmazken nötral bağırsak ortamında ilacı salarlar; böylece ilacın mide asidinden korunmasını sağlarlar ve ilacın emilimini artırmak amacıyla kullanılırlar (Gümüşderelioğlu, vd., 2001). Kontrollü salım sistemlerinde ilacın derişiminin daha uzun süre terapötik derişimde kalması nedeniyle klasik salım ve sürekli salım sistemlerine göre daha fazla yararlanım söz konusudur (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Kontrollü salım yapan sistemlerle alınan ilaçların kandaki düzeylerinin zamanla değişimi.

1.3. İlaç İletim Sistemleri

İlaç iletim sistemleri ilacın hastaya veriliş şeklini ifade eder ve ilacın etkinliğini öncelikli olarak hedeflenen dokularda göstermesini sağlamak amacıyla tasarlanırlar.

İlaç iletim sistemlerinin birincil görevleri ilaç güvenliğini artırmak ve ilacın etki süresini uzatmaktır. Bunun yanında bölgesel (lokal) tedaviyi mümkün kılar ve sağlıklı dokuların ilacın etkilerinden zarar görmesini engeller. Günümüzde, güvenliği sağlamak, biyoyararlanımı ve ilaç iletim etkinliğini artırmak amacıyla üretilmiş ve kullanılan birçok ilaç iletim sistemi vardır (Ranade ve Hollinger, 2004). Uygulama alanına göre başlıca: oral, transdermal, parenteral, oküler, nazal, pulmoner, bukkal, sublingual, vajinal ve rektal iletim sistemleri olarak sıralanabilir.

1.3.1. Oral İletim Sistemleri

Tarih boyunca, en uygun ve yaygın olarak kullanılan ilaç salım yöntemi oral yoldan ilaç alımı olmuştur. Kaplama teknolojisi 1800'lerin ortalarında jelatin ve şeker kaplamaların keşfiyle gelişmiştir. İlaç içeren boncukların mumlar ve yağlar ile kaplanması ile bu teknoloji büyük bir ilerleme göstermiştir (Wen ve Park, 2010).

Oral kontrollü salım sistemlerinde etkin maddenin salımı, farklı amaçlar için değişen şekillerde tasarlanabilir. Bu sistemler genellikle hemen salım yapan ve kandaki ilaç düzeyini kısa sürede istenen terapötik düzeye getirecek olan bir başlangıç dozuna sahiptir. "Südüürme dozu" adı verilen ve kontrollü olarak salınan etkin madde ise bu düzeyi korur (Gürsoy, 2014).

Oral sistemlerin bazılarında hız kontrolü amaçlanmaz, içerdiği ilacın tamamını istenilen bölgede veya istenilen sürede salması istenir; geciktirilmiş etkili veya zaman kontrollü sistemler diyebileceğimiz bu tasarımlar enterik tabletlerde olduğu gibi ilacı belli koşullarda verecek şekilde hazırlanmıştır.

Modern kontrollü salım sistemleri sadece sürekli salım değil kontrollü salım kapasitesine sahiptir. Oral kontrollü sistemler çoğunlukla polimerlerden yapılırlar ve salım mekanizması genellikle difüzyon, biyoerozyon ya da degradasyon, şişme ya da ozmotik basınç ile düzenlenir. Difüzyon, ilaç-polimer karışımı gastrointestinal sıvı ile karşılaştığında gerçekleşir ve ilacın tablet ya da kapsülden salımı ile sonuçlanır. Biyoerozyon veya degradasyon, bazı ilaç-polimer kompleksleri gastrointestinal sistemden geçerken oluşur. Bu tip ilaç-polimer formülasyonları sıvı ile karşılaştıklarında şişme ya da ozmotik basınç oluşur ve ilaç salımı ile sonuçlanır (Mathiowitz, 1999).

Oral kontrollü salım sistemlerinin geleneksel oral preparatlara göre çeşitli üstünlükleri vardır:

- Geleneksel preparatlarda tek doz alındığında kan düzeyi kısa sürede yükselir, fakat absorpsiyon sona erdikten sonra belli hızla düşer. Bu durum özellikle yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda sık sık almayı gerektirir ve kan düzeyinin inişli çıkışlı olmasına neden olur. Kontrollü salım sistemlerinin başlıca amacı bu değişimlerin önüne geçmek, dolayısıyla toksik yan etkiyi azaltmak ve ilacın etkisinin azalması olasılığını ortadan kaldırmaktır (Gürsoy, 2014).

- Kontrollü salım sistemlerinde belli süre aynı kan düzeyini sürdürmek için verilen toplam ilaç miktarı daha azdır, bu durum hem organizmaya yüklenmemek açısından hem de ekonomik açıdan önem taşır (Şahin, 2011).
- Kontrollü salım sistemlerinde tedavinin etkinliği hastaya daha az bağlıdır, sık sık ilaç alma gereği ortadan kalkacağı için ilaç almayı unutma veya gece uyanamama gibi nedenlerle kandaki ilaç düzeyinin bozulması söz konusu olamaz. Bu durum hastanın ilaç kullanımını kolaylaştırır.
- Kronoterapötik uygulama yapılabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ilacı sabit hızla salın sistemlerin her tedavi için uygun olmayabileceğini gösterdiğinden zaman kontrollü sistemler geliştirilmiştir.

Öte yandan kontrollü salım sistemleri bazen sakıncalı olabilir, çünkü sistem hastaya verildikten sonra etki süresi boyunca tedavi durdurulamaz. Özellikle toksik ilaçların bu tip preparatları beklenmedik durumlarda tehlikeli sonuçlar yaratabilir. Ayrıca her etkin maddenin, örneğin bir uyku ilacının sürekli etkili preparat şekline ihtiyaç yoktur. Aşağıda sayılan özellikteki etkin maddeler için de bu tip sistemler hazırlanamaz:

- Yüksek dozda etkili olan ve yarılanma ömrü kısa maddelerin bu şekilde hazırlanması güçtür çünkü yutulamayacak boyutlarda preparatlar ortaya çıkar.
- Özellikle difüzyonla kontrol edilen sistemlerde etkin madde suda yeterli ölçüde çözünmelidir. Molekül ağırlığı 700-1000'den fazla olan etkin maddelerin difüzyon hızı hazırlamaya uymayacak derecede düşüktür.
- Sindirim sisteminin belli bölgesinde absorbe olan etkin maddelerin sürekli salımını kontrol etmek zordur (Şahin, 2011).

1.3.2. Transdermal İletim Sistemleri

İlaçlarda kullanılan etkin maddelerin sistemik etki amacıyla deri yoluyla uygulaması oldukça eskidir. Yüzyıllar boyu, genellikle bitkisel kaynaklı droglar, bir beze veya kağıda sürülerek vücuda yapıştırılıp yakı şeklinde kullanılmıştır. Doğal olarak bu uygulama lokal etki amaçlıdır (Hollinger ve Ranade, 2004). Transdermal nüfuz işlemi ya da deriden emilim, ilaç moleküllerinin deri dışından nüfuz ederek derinin tabakalarını geçip kan dolaşımına ulaşması olarak tanımlanabilir.

Transdermal iletimin avantajları:

- Oral yolla emilimi az olan etkin maddeler bu yoldan verilebilirlerse, bu bir avantaj olacaktır.
- İlk geçiş etkisi olan etkin maddelerin transdermal yoldan verilebilmesi, bu sorunu ortadan kaldıracaktır.
- Mide-bağırsak kanalında iritan davranış gösteren etkin maddeler bu yolla verilebilir.
- Etkin maddelerin kan düzeyleri toksik seviyelere çıkmadığı için yan etkiler azalacaktır.
- Biyolojik yarı ömrü kısa olan etkin maddeler bu yolla başarıyla verilebilir.
- Vücuda ilacın verilmesi uzun süreye yayılarak gerçekleştirilebilir ve/veya istendiği anda da durdurulabilir.
- Etkin maddeler hedeflendirilebilir.
- Uygulanması ve çıkarılması çok kolay olduğu için psikolojik olarak diğer yollara göre hastanın tedaviye uyma isteği artabilir.
- Oral yola karşı, beraber başka ilaçlar kullanıldığında, ilaç etkileşimleri ortadan kalkabilir.

Transdermal iletimin dezavantajları:

- Yüksek dozlu etkin maddelerin iletimi zordur.
- Yüksek kan düzeyi oluşturmak zordur.
- Birçok etkin madde için deri geçirgen değildir; özellikle yüksek molekül ağırlıklı peptitler için.
- Deride iritasyon ve kızarıklık yapan bazı etkin maddeler bu yolla verilemez.
- Yaşa ve fiziksel koşullara bağlı olarak derinin geçirgenliği değişebilir.
- Etkin madde, bandın altında bakteriyel ve enzimatik parçalanmaya uğrayabilir.
- İleri teknoloji ve maliyet gerektirir.

1.3.3. Parenteral İletim Sistemleri

Parenteral yolla kullanılan kontrollü iletim sistemleri, intravenöz, subkütan, intramüsküler, intraperitoneal, intratekal ve intraventriküler gibi çeşitli şekillerde kullanılmaktadır.

1.3.3.1. İntravenöz (i.v.):

İlacın doğrudan damara verildiği yöntemdir. Bu yolun üstünlüğü, ilaç doğrudan kan dolaşımına verildiği için biyolojik cevabın çok kısa zamanda başlamasıdır. İntravenöz yol ile ilaç, nanopartikül, mikropartikül, lipozom, mikroemülsiyon ve alyuvar gibi taşıyıcı sistemler içinde damara verilir. İntravenöz ilaç iletim sistemlerinin avantajları:

- Gastrointestinal tehlike yoktur,
- Yüksek kan konsantrasyonuna ihtiyaç duyan ilaçlar için uygundur,
- İstenilen plazma seviyesine çabuk ulaşılır,
- Acil müdahale gereken durumlarda hayat kurtaran bir uygulamadır.

İntravenöz ilaç iletim sistemlerinin dezavantajları:

- Mikrobiyal kontaminasyon tehlikesi,
- İlaç uyumluluk problemleri,
- Doz ayarlamasında yaşanan problemler,
- Yüksek dozlarda toksik etki oluşabilmesi,
- Herkes tarafından uygulanamıyor olması.

1.3.3.2. İntramüsküler veya subkütan (i.m. veya s.c.):

İntramüsküler veya subkütan (kas içi veya deri altı) yol, oral yoldan sonra en fazla kullanılan yoldur. Genelde bu yol ile verilen ilaçlar, aynı hızda absorbe olurlar ve biyoeşdeğerdirler.

Parenteral yol ile ilaç uygulama metotlarından biri olan subkütan ilaç iletimi, dermis tabakası altındaki gevşek bağ doku içerisine ilaç verme yöntemidir. Subkütan doku, dermis ve kas tabakası arasında yer almaktadır. Deri altı dokusu kan damarları açısından zengin olmadığından ilaç emilimi intramüsküler iletime

göre daha yavaş, intradermal ve oral yoldan daha hızlıdır. İlaç emilimi kapiller yol ile gerçekleşir. Yavaş ve düzenli emilimi istenen birçok ilaç bu yolla uygulanır (Gürsoy, 2014).

1.3.3.3. İntraperitoneal (IP):

İntraperitoneal veya IP enjeksiyon, bir maddenin peritona (vücut boşluğu) enjekte edilmesidir. İnsanlara göre hayvanlara daha çok uygulanan bir iletim yoludur. Genel olarak, büyük miktarda kan plazma sıvısı gerektiğinde veya damarlardaki kan basıncının düşük olduğu durumlarda tercih edilir.

İnsanlarda bu yöntem, bazı kanserlerin, özellikle de yumurtalık kanseri tedavisinde kemoterapi ilaçlarını uygulamak için yaygın olarak kullanılır. Hayvanlarda, diğer parenteral yöntemlere kıyasla idame kolaylığı nedeniyle, ağırlıklı olarak veterinerlikte ve hayvan testlerinde sistemik ilaçların ve sıvıların uygulanmasında kullanılır.

1.3.3.4. İntratekal (IT):

İntratekal uygulama, ilaçların genellikle 3-4. bel omurları arasındaki aralıktan subaraknoid aralığa uygulama yoludur. Kısaltmalarda "IT" olarak kullanılır. Bu yolla iletilen ilaç beyin omurilik sıvısına ulaşır ve spinal anestezi, kemoterapi ya da ağrı tedavilerinde yararlıdır. Bu rota, aynı zamanda belirli enfeksiyonlarla mücadele eden, nörocerrahi ilaçları tanıtmak için de kullanılır.

İntratekal yolla verilen ilaçlar, genellikle enjekte edilebilir ilaç preparatları halinde bulunur, herhangi bir koruyucu veya potansiyel olarak zararlı diğer inaktif maddeler içerebildikleri için çoğu zaman bir eczacı veya teknisyen tarafından hazırlanmalıdır.

1.3.3.5. İntraventriküler:

Kan-beyin bariyerini geçebilmek amacıyla bazı ilaçların doğrudan merkezi sinir sistemine verilmesi gerekir. Bu gibi durumlarda oral iletim tercih edilmez. Bunun yerine intraventriküler iletim tercih edilerek ilacın kan-beyin bariyerini atlaması sağlanır (Cook, vd., 2009).

Bu ilaç iletim metodunda, ilaç sisterna magnanın beyin-omurilik sıvısına salınır. Kateter, ya birinci ve ikinci servikal vertebra (C1-C2 aralığı) ya da intrakranyal ventriküler arasına sokulabilir. Her iki yol da, kateter yoluyla verilen ilacın sisterna magnaya akışına izin verir. Bu bölgeye ulaşan ilaç, kan damarlarına ve sinirlere ulaşarak etkisini hızla gösterir (Lee, vd., 2014).

1.3.4. Oküler İletim Sistemleri

Göz preparatları, çözelti, süspansiyon ve merhemler göze uygulandığında, göz, kırpma ve gözyaşı gibi savunma mekanizmalarını harekete geçirerek kendisini korumaya çalışır. İnsan gözü normal koşullarda 10 µL sıvı tutabilir. Genel olarak göz damlalarında kullanılan damlalık ile ortama 50 ile 70 µL sıvı damlatır. Oysa gözün, gözyaşı hacminden fazla sıvıyı tutma yeteneği sınırlıdır. Böylece gözyaşındaki etkin madde konsantrasyonu göze damlatılan damladaki miktarın ortalama dörtte birine hızla düşer ve etkin maddenin önemli bir kısmı gözden atılmış olur. Ayrıca uygulanan preparat merhem olduğu durumda hastanın görmesinde bulanıklık olur. Sonuç olarak göze topikal uygulanan etkin maddelerden %1-10 civarında biyoyararlanım sağlanır ki bu çok düşük bir değerdir ve göz doku ve sıvılarında istenilen etkin madde seviyesini sağlayabilmek için sık sık ilaç uygulanmasını gerektirir. Bu durum hasta açısından zor olduğu kadar, etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin de ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle etkin maddelerin göze kontrollü verilebilmesi için alternatif şekiller araştırılmış ve oküler kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir.

Kontrollü salım sistemlerinin oküler iletiminden sağlanan başlıca yararları şunlardır:

- Etkin maddenin gözde kalış süresini uzatarak etkisini artırmak ve istenilen biyoyararlanımı sağlamak,
- Oküler doku ve sıvılardaki etkin madde dengesini sağlamak,
- Yan etkileri engellemek,
- Uygulama sayısını azaltmak,
- Hastaya kolaylık sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

1.3.5. Nazal İletim Sistemleri

Burun boşluğu, giriş bölgesinden başlayıp, arkada nazofarinkse (genize) kadar uzanan 12-14 cm uzunluğunda ve yaklaşık 160 cm² yüzey alanına sahip farklı epitelli bölgelerden oluşur. Epitelin altında bulunan vasküler bölge yüksek geçirgenlik göstermektedir. Burun mukozası ince mukus tabakası ile kaplıdır. Mukus tabakası her 10 dakikada bir yenilenir.

Uzun yıllardan beri nazal yol, ilaçların ve diğer ajanların uygulanması için kullanılmıştır. Örneğin psikotropik ilaçlar, halüsinojenler ve tütün (enfıye) nazal yolla verilmiştir. Antibiyotikler, konjestiyonu (kan birikmesini) önleyici olarak vazokonstrüktörler, antihistaminikler ve lokal anestetikler gibi ilaçlar da yerel etki sağlamak amacıyla nazal yoldan uygulanmıştır.

Nazal yolla ilaç iletiminin çeşitli üstünlükleri bulunmaktadır:

- Karaciğerden ilk geçiş etkisinin olmaması ve bağırsak duvarındaki metabolik etkiden ve mide bağırsak kanalındaki enzimatik yıkımdan korunması,
- Nazal mukozanın epitel tabakasının çok sayıda mikrovillus içermesi nedeniyle geniş bir yüzey alanına sahip olması,
- Nazal mukozanın damarlarca zengin ve yüksek geçirgenliğe sahip bir yapısının olması,
- Emilme hızı ve plazma derişiminin intravenöz uygulama ile karşılaştırılabilir düzeyde olması,
- Kolay uygulanabilir olması.

Bu üstünlüklerinden dolayı nazal yolun sistemik etki sağlamak için ideal bir yol olduğu düşünülmektedir. Ancak, ilaçların nazal yoldan emilmesinde, uygulama teknikleri, nazal boşluktaki silia hareketleri (bronşların duvarında bulunan titrektüylü epitel hücrelerin hareketleri), mukosilyer klerens (arınma) hızı ve patolojik faktörlerin de etkisi bulunmaktadır (Gürsoy, 2014).

Mukosilyer arınma, ilaçların emilimini etkileyen en önemli fizyolojik faktördür. Nazal amaçla hazırlanan formülasyonlarda aranan özellik mukosilyer bütünlüğü bozmadan ve bariyer etkisini azaltmadan ilaç emilimini artırmaktır.

1.3.6. Pulmoner İletim Sistemleri

Akciğerlere ilaç verilmesi ve teknolojisi bu yüzyılın son 25 yılında önemli bir şekilde ilerleme göstermiştir. Bugün pulmoner hastalıkların tedavisi daha hızlı ve daha etkili olmaktadır. Astım, alerji, yetişkinlerde solunum sıkıntısı ve kronik obstrüktif (KOAH) pulmoner hastalıklar inhalasyon (solunum) yolu ile tedavi edilebilmektedir. Pulmoner yolla lokal etki sağlanabildiği gibi, akciğerin büyük yüzey alanı, ince alveoler epiteli ve düşük enzimatik aktivite göstermesi nedeniyle, sistemik etki de sağlanabilmektedir. Aynı zamanda, solunum bölgesinin anatomik yapısı immün cevabın oluşması için uygun bir yoldur. Son yıllarda özellikle peptit ve proteinler pulmoner yoldan uygulamaları önem kazanmış olup bu konu ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

İlaçların pulmoner yoldan verilmesinde biyoyararlanım sorunu çıkabilir. Aerosollerin akciğerde tutulmasını etkileyen faktörlerin başında, inhale olan (solunan) ilaç partiküllerinin partikül büyüklükleri, şekilleri, yoğunlukları ve yükleri gelmektedir. Ayrıca etkin maddenin çözünürlük, dağılım katsayısı, permeabilitesi, molekül ağırlığı, enzimatik stabilitesi gibi fizikokimyasal özellikleri ve formülasyon şekli, biyofiziksel parametreler ve kullanılan aletler solunan ilacın biyoyararlılığını etkilemektedir (Gürsoy, 2014).

Akciğere ilaç uygulamasında çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. En çok bilinen iki önemli yöntem, aerosol inhalasyon ve intratrakeal (i.t.) uygulamadır. Aerosol inhalasyon genellikle akciğerin alveoler ve perifer bölgelerinin içine, ilacın fazla miktarda penetre olması ile üniform şeklindeki dağılımının sonucunda oluşur. Ancak teknik olarak pahalı ve komplikedir. İntratrakeal uygulama ise, küçük miktardaki çözeltinin akciğerin içine bir şırınga ile verilmesidir. İlacın akciğerde tutulması ile lokal etki sağlanır. Ancak dozlamının tekrarlanabilirliği düşüktür, çünkü şırınga ile uygulamadan üniform olmayan dağılım elde edilir.

Bir inhalasyon taşıyıcı sisteminin klinikte kullanılabilmesi için kabul edilen kriterler:

- Dozlama tekrarlanabilir olmalı,
- Etkin maddenin fiziksel ve kimyasal stabilitesini korumalı,
- İnhale edilen fraksiyon kontrol edilebilmeli,
- Hedefleme ve ilaç dağılımını kontrol edebilmeli,
- Taşınabilir olmalı,
- Kullanım kolaylığı olmalı,
- 10 µm'den daha küçük partikülleri taşıyabilmelidir.

1.3.7. Bukkal ve Sublingual İletim Sistemleri

İlaçlar bukkal (ağız içinde yanağa verilen isimdir aynı zamanda ön ve arka dişlerin yanağa bakan yüzeylerini tarif etmek amacıyla kullanılır) veya sublingual (dilaltı) yolla, oral mukozadan absorbe edilir. Genel olarak bu yollarla hızlı bir absorpsiyon sağlanır. İleri derecede hidrofilik özellikteki maddeler ($\log P < 2$), aynı zamanda önemli ilk geçiş etkisine uğrarlar. Bu özellikteki hidrofilik etkin maddeler için bukkal veya sublingual yol ile iletim önemli üstünlükler sağlar. İlaçlar lipoidal membran içine, oral mukozadan pasif difüzyonla absorbe olur. Bukkal veya sublingual yolla verilen ilaçlar arasında steroidler, barbitüratlar, papain, tripsin sayılabilir (Gürsoy, 2014).

Çiğneme ve ezme gibi ağız fonksiyonları ile birlikte tükürük salgılanmasından dolayı bazı bölgelerde ilaç emilimi engellenmektedir. İkinci olarak ağız içi hücre farklılaşmaları geçirgenliği etkilemektedir, bu yüzden ilaç salım sistemi ağız içinde ilaç emiliminin yüksek olacağı yere yerleştirilmelidir (Hollinger ve Ranade, 2004).

1.3.8. Vajinal İletim Sistemleri

Vajina, eski Mısırlılardan beri özellikle kontraseptif ilaçlar için uygun bir iletim yoludur. Vajinal ilaç iletim sistemleri, lokal ve sistemik etki elde etmek amacıyla uygulanmaktadırlar. İnvajinal ilaç uygulamalarının üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

- Vajinanın yüzey alanı oldukça geniştir.
- Hepatik ilk geçiş etkisi aşılmıştır.
- Fizikokimyasal özellikleri uygun olan maddeler için, yüksek geçirgenliğe sahiptir.
- Çeşitli ilaçların parenteral uygulamalarına karşı uygun bir alternatiftir.
- Damarlanma fazla olduğu için emilim yüksektir.
- Bazı ilaçlar için hepatik ve gastrointestinal yan etkiler azalır.
- Dozaj şeklini kişi kendisi uygular ve uzaklaştırabilir.

Bu avantajlara rağmen, cinsiyete özgü olması, kültürel etkenler ve vajinal permeabilitenin menstrüel sıklusa bağlı olarak değişmesi nedeniyle, vajinal yoldan uygulanan ilaç çeşitlerinin sayısı oldukça sınırlıdır.

Vajinal membrandan ilaçlar hücre içi, hücreler arası yollarla veya reseptör aracılığı ile taşınmaktadır. Fizyolojik faktörler, ilaca ait fizikokimyasal faktörler vajinal emilimi etkiler. Vajinaya uygulanan klasik ilaç şekilleri krem, jel, supozitivar, pesari, köpük ve tablettir. Bu dozaj şekillerinin vajinada kalış süresi, vajinanın kendi kendini temizleme aktivitesine bağlı olarak oldukça sınırlıdır. Yeni ilaç şekillerinin geliştirilmesindeki amaç herhangi bir yan etki yaratmadan dozaj şeklinin mukoza ile temas süresini uzatmak, dağılım ve salım özelliklerini kontrol altına almaktır.

1.3.9. Rektal İletim Sistemleri

Kalın bağırsağın son 15 cm'lik kısmı rektum olarak adlandırılır. Rektumda bulunan sıvı miktarı oldukça azdır (1-3 mL). Bu viskoz sıvı rektal mukozayı kaplar ve pH değeri 7.2-7.4 arasındadır, enzimatik özelliği ve tamponlama kapasitesi yoktur. Rektum, üç rektal ven ile çevrilidir. Üst rektal ven karaciğere uğrar, orta ve alt venler ise karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma ulaşır. Rektumdan ilaç iletiminin üstünlükleri şöyledir:

- Diğer yollarla ilaç kullanamayan bebekler, küçük çocuklar ve yaşlılar için uygun bir iletim yoludur.

- Ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde irritasyon yapan, bulantı/kusma yaratan veya bozulan ilaçlar için uygundur.
- Alt ve orta rektal venlerin karaciğere uğramaması nedeniyle ilk geçiş etkisi kısmen aşılmış olur.

Ancak rektumun yüzey alanının küçük olması, içerdiği sıvı miktarının az olması ve defakasyona bağlı olarak ilaç uygulamalarında problemler ortaya çıkabilir. Rektal ilaç iletim sistemleri hem lokal hem de sistemik etki elde etmek amacıyla kullanılırlar. Rektumdan emilim hem hücre içi hem hücreler arası yollarla gerçekleşir. Rektal emilimi etkileyen faktörler; rektuma, etkin maddeye ve ilaç taşıyıcıya ait faktörlerdir. Rektuma uygulanan ilaç şekilleri supozituarlar, jeller ve enemalardır.

1.4. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

İlacın belirlenen süre içerisinde kontrollü oranda salınmasını sağlamak amacıyla tasarlanmış sistemlerdir. Kontrollü salımın sağlanması için hazırlanan sistemler şu başlıklar altında incelenebilir (Sözmen, 2008):

Difüzyon Kontrollü Sistemler

- Membran Kontrollü Sistemler
- Matriks Kontrollü Sistemler

Kimyasal Kontrollü Sistemler

- Vücutta Aşınan Sistemler
- Zincire Takılı Sistemler

Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

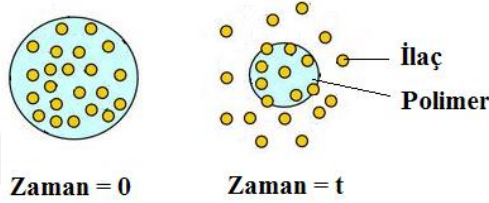
- Şişme Kontrollü Sistemler
- Ozmotik Kontrollü Sistemler

Mekanik Sistemler

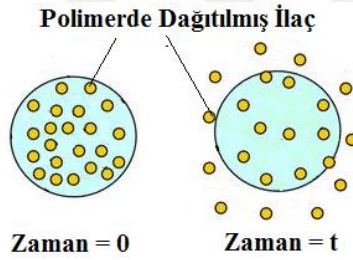
- Manyetik Kontrollü Sistemler
- Ultrasonik Kontrollü Sistemler

1.4.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Membran kontrollü sistemler: Bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimerik tabaka ile çevrili bir depoya konur. Membran sistemler tabaka, film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir.

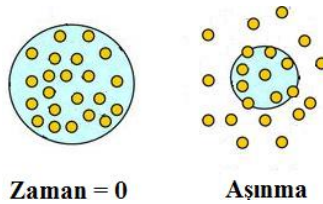


Matriks kontrollü sistemler: Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır. Membran sistemlere göre matriks sistemlerin üretimi daha kolay ve ucuzdur.



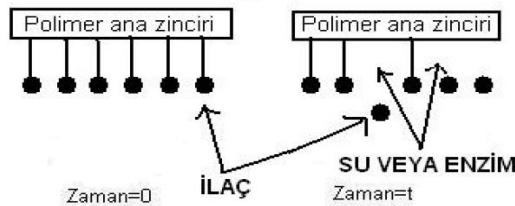
1.4.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Vücutta aşınan sistemler: Biyolojik aşınabilir sistemlerde matrikslerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemlerden farklı olarak bu sistemlerde ilaç salınımla birlikte aşınmaya başlayan polimer faz zamanla azalıp yok olur.



Bu özelliği sayesinde bu tür sistemlerin kullanımında cerrahi işlem gerekmez. Polimer matriksin aşınma hızı ilacın difüzyon hızına göre yavaş ise, salım, “difüzyon kontrollü” dür. Eğer ilacın difüzyon hızı, matriksin aşınma hızına göre daha yavaş ise, ilaç salım hızı, “aşınma kontrollü” dür.

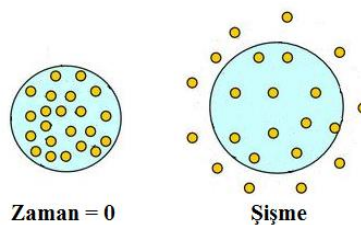
Zincire takılı sistemler: Bu sistemlerde ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç salınır.



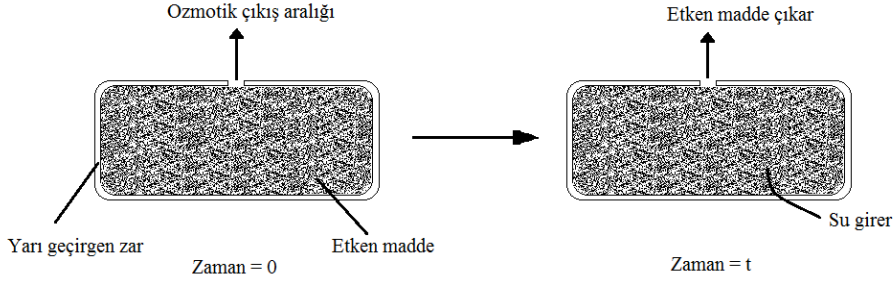
Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü salım sistemlerine göre üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80'inin ilaç olmasıdır. Geleneksel pek çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70-90'ının polimer faz olduğu düşünülürse, bu durum, ekonomik açıdan avantaj kabul edilebilir (Sözmen, 2008).

1.4.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Şişme kontrollü sistemler: Salımın gerçekleştiği ortam sıvısının (su veya biyolojik sıvı) polimerin içine difüzyonu sırasında ilacın polimerden dışarı doğru difüzyonu esasına dayanır.

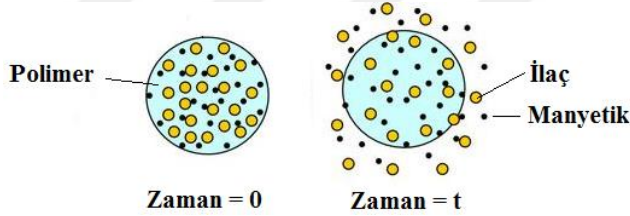


Ozmotik kontrollü sistemler: Bu sistemlerde ilaç yarı geçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doyumluk sınırının üstündedir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olarak, sistemin uygun bir yerine lazer ile açılmış olan delikten salınır. Bu sistemlerde salımı ozmos olayı kontrol eder.

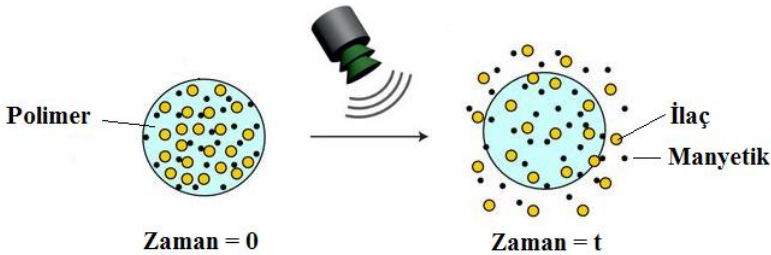


1.4.4. Mekanik Sistemler

Manyetik kontrollü sistemler: Bu sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer matrisi içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollü matris sistemlere benzer biçimde salınır. Ancak, manyetik alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı salınır. Yani ilaç salınımı dışarıdan kontrollü olarak istenilen hızda ayarlanarak yapılabilir.



Ultrasonik kontrollü sistemler: Bu sistemlerde de manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır. Ancak salım işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile sağlanır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır.

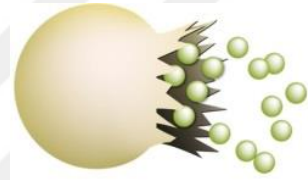


1.5. Kontrollü İlaç Salımında Kullanılabilecek Taşıyıcı Sistemler

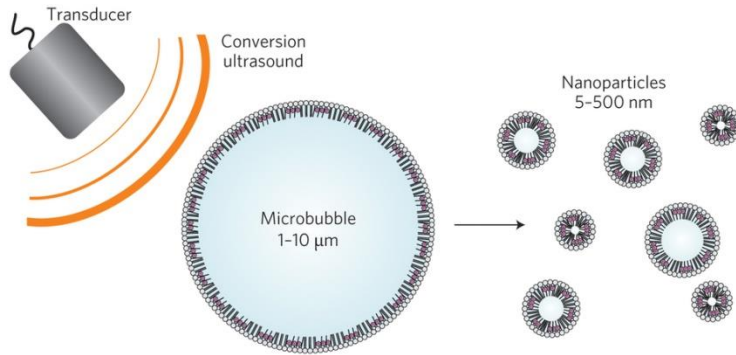
İlaç taşıyıcı sistemler “ilacın uygulanmasından hedeflenen dokuya ulaşıncaya dek, ilacın salım hızını ve dokulara salımını kontrol eden sistemler” olarak tanımlanırlar. Bu taşıyıcı sistemlerden bazıları mikrokapsüller, mikrobaloncuklar, mikrosüngerler, nanoküreler, lipozomlar, miseller, dendrimerler, niozomlardır.

1.5.1. Mikrokapsüller

Boyutları birkaç mikrometre ile milimetre arasında doğal ya da sentetik küçük küresel yapılardır. Kapsül duvarı, ilaç serbestleşme hızını kontrol eder ve yüksek miktarlarda ilaç hapsedmek mümkündür. İlaçların kontrollü ve geciktirilmiş salımında kullanılırlar (Zhao, vd., 2007).



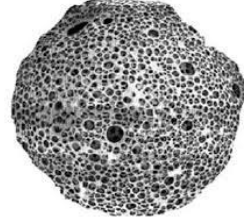
1.5.2. Mikrobaloncuklar



Mikrobaloncuklar lipit bazlı kontrast ajanlardır. Ortası gaz dolu olduğundan, kandan yansıyan akustik sinyalin artışına neden olurlar (Tinkov, vd., 2009). Mikrobaloncukların akustik, floresan ve fotoakustiksel özellikleri vardır. Düşük frekanslı ultrasona maruz bırakıldığında, mikrobaloncuklar patlar ve çapları 5 nm ile 500 nm arasında değişen nanopartiküller oluşturur. Elde edilen nanoparçacıklar floresan ve fotoakustiksel özelliklerini korurken akustik yansıtma özelliklerini kaybederler. Boyutlarından dolayı, nanoparçacıkların dokulara daha kolay nüfuz etmesi beklenir (Lanza, 2015).

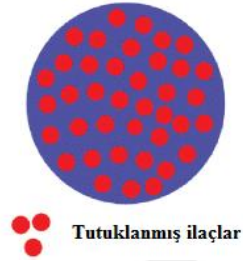
1.5.3. Mikrosüngerler

Gözenekli polimerik sistemlerdir. Boyutları 5-300 μm arasında değişir. Yağ absorblama kapasiteleri yüksektir. Toksikite, irritasyon ve alerjik reaksiyonlara yol açmazlar. Oral, transdermal ve ağız içi salım sistemlerinde kullanıma uygun bir yapıya sahiptirler (Pradhan, 2011).



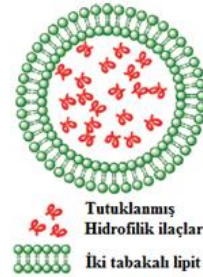
1.5.4. Nanoküreler

Boyutları 1-100 nm arasında değişir. Doğal ya da sentetik yapıdaki polimerler ile hazırlanan, etkin maddenin partikül içinde çözündüğü, hapsedildiği ve/veya yüzeye adsorbe edildiği ya da bağlandığı matriks sistemlerdir (Qingguo, vd., 2013).



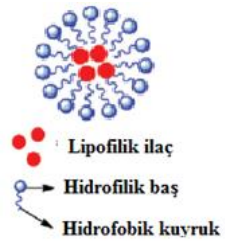
1.5.5. Lipozomlar

Temel olarak fosfolipit yapıda, hücre membranına benzer, polar ve apolar başlı, bükülebilir vezikül oluşturan, çift lipit tabaka yapısında ve toksik olmayan materyallerdir. Farklı taşıyıcı sistemler içinde, hem tanısal görüntüleme, hem de tedavi için en dikkat çeken ve en uygun özelliklere sahip olanlar, lipozomlardır (Qingguo, vd., 2013).



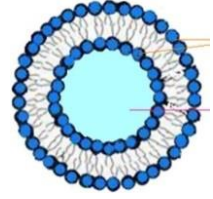
1.5.6. Miseller

Lipozomlara benzemekle birlikte, misellerin lipit çift tabakası yoktur. En önemli özellikleri, taşıdıkları hidrofilik ve hidrofobik gruplar nedeniyle, çözünürlüğü az olan vitaminler, enzimler, steroidler gibi etkin maddeleri çözünür hale getirmeleridir ve bu sayede organizmada emilimlerini de artırırlar (Qingguo, vd., 2013).



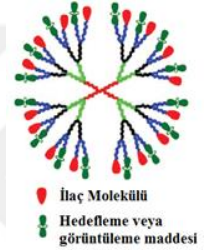
1.5.7. Niozomlar

Non-iyonik yüzey aktif madde ve yağ asitleri ile oluşturulan bu veziküller lipozomlara bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Daha ucuz ve ekonomik ürünlerdir (Kumar, 2011).



1.5.8. Dendrimerler

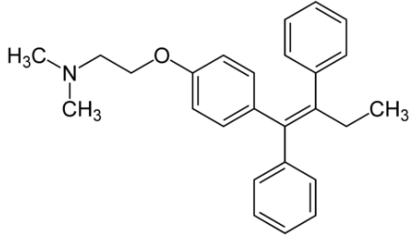
Bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve fonksiyonel grup olarak da adlandırılan yüzey gruplarından oluşan polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Çok dallanmış yapı, etkin maddelerin ve çeşitli moleküllerin aynı anda konjugasyon ile dendrimere eklenmesini sağlar (Qingguo, vd., 2013).



1.6. Tamoksifen Hakkında Genel Bilgiler

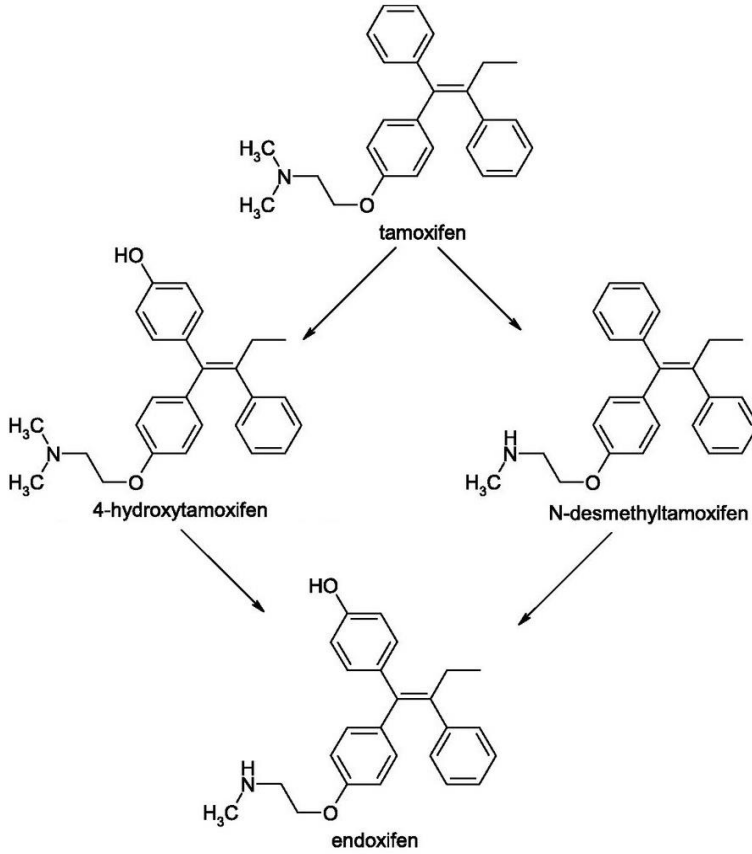
Kanser bütün dünyada ölüm sebepleri arasında başta gelen nedenlerden bir tanesidir. En yaygın kanser tedavi şekli kemoterapötiklerin ve radyoterapötiklerin sistematik olarak uygulanmasıdır. Ancak bu yöntemler tümörün direnci ve ilacın tümör hücrelerine karşı seçiciliğinin olmaması nedeniyle istenmeyen yan etkilerin görülmesi sonucu başarısız olabilir. Östrojen bağımlı ileri veya metastatik meme kanserinde Tamoksifen, “seçimli östrojen modülatörleri” (SERMs) olarak bilinen ilaç ailesinde ilk seçilen tedavi şeklidir (Martinez, vd., 2012a). Ayrıca Tamoksifen sağlıklı kadınlarda meme kanserinden korunmak için kullanımı kabul edilmiş tek ilaçtır.

Tamoksifen (2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethylethanamine), aşağıda açık formülü görülen bir bileşik olup son 30 yıldır östrojen reseptör (ER)-pozitif meme kanserinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Tamoksifen tedavisinin meme kanserinden ölümleri üçte bir oranında azaltacağı iddia edilmektedir (Kouchakzadeh, vd., 2014). Tamoksifenin sudaki çözünürlüğünün az olması ve seçiciliğinin de düşük olması uzun süreli kullanımlarda hastaların rahim kanserine yakalanma (How, vd., 2013; Lazzeroni, vd., 2012), karaciğer kanseri trombo embolik bozukluklar ve ilaca karşı direnç risklerini artırmaktadır. Bu yan etkilerin hepsinin doza bağlı olduğu deneysel sonuçlarla iddia edilmektedir (Hashem, vd., 2014).



Şekil 1.5. Tamoksifen molekülünün yapısı.

Tamoksifen etkisini anti östrojenik davranışı ile gerçekleştirir. Tamoksifenin başlıca metabolitleri 4-hidroksitamoksifen ve Endoksifen olup ilaç etkisinden bu metabolitler sorumludur. Öte yandan Tamoksifen ve metabolitleri DNA'ya bağlanabilirler ve hayvan modellerinde hepatit toksisite gösterdikleri tespit edilmiştir (Lazzeroni, vd., 2012).



Şekil 1.6. Tamoksifen ve metabolitlerinin molekül yapısı (Obach, 2013).

Ticari olarak Tamoksifen, Tamoksifen sitrat tabletleri olarak üretilir ve günlük 10-20 mg olacak şekilde ağızdan alınır. Ancak Tamoksifen sitratın biyoyararlanımının midenin asidik ortamı ve hepatit ve intestinal ilk geçiş metabolizması nedeniyle %30'dan düşük olduğu gösterilmiştir (Shin ve Choi, 2009). Bütün bu nedenlerle Tamoksifeni bir taşıyıcı üzerine bağlayarak kullanmak ilacın çözünürlüğünü artırabilir, doku spesifik uygulamayı kolaylaştırabilir ve ilacın kontrollü salımını sağlayacak bir araç oluşturabilir (Sanyakamdhorn, vd., 2016).

Tamoksifen zayıf bir baz olup (pKa 8.8) erime noktası 100 °C ve sudaki çözünürlüğü düşüktür. Ticari olarak Tamoksifen bazı sudaki çözünürlüğünü ve dolayısıyla ilaç olarak etkinliğini artırmak için sitrat tuzuna dönüştürülür. Ancak, tuz oluşumu ile Tamoksifenin çözünürlüğündeki artış, Tamoksifen sitratın 146 °C olan yüksek erime noktası nedeniyle çözünme hızının yavaşlaması sonucu, sınırlıdır (Torne, vd., 2013).

Bütün bu nedenlerle Tamoksifen için uzun süreli salım formülasyonları geliştirme çalışmaları gereklidir. Daha spesifik ve daha kontrol edilebilir salım formülasyonlarına bu önemli ilaç için ihtiyaç duyulmaktadır (Torne, vd., 2013).

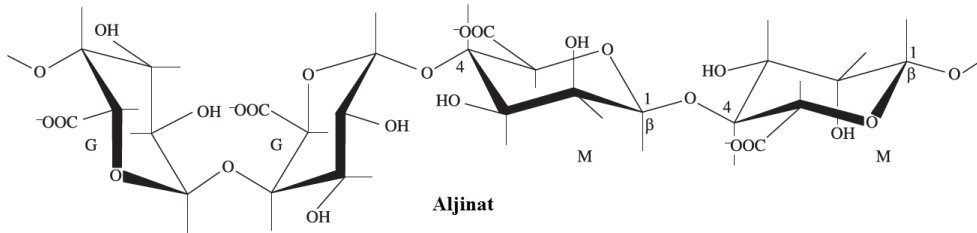
1.7. Hidrojeller

Bir veya daha fazla monomerin basit bir reaksiyonu sonucu üretilen çapraz bağlı polimerik ağ yapıya sahip, suda şişebilen materyallere hidrojel denir. Bir başka deyişle yapısında önemli miktarda su tutma ve şişme özelliğine sahip fakat suda çözünmeyen polimerik materyallere hidrojel denir. Hidrojellerin su tutma özellikleri polimerik omurgaya bağlı hidrofilik fonksiyonel gruplara sahip olmalarından kaynaklanır. Öte yandan suda çözünmeye karşı dirençleri ise zincirler arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır. Bu tanımlara uyan doğal veya sentetik hidrojel materyaller vardır. Hidrojeller kaynaklarına göre (doğal veya sentetik), polimerik bileşimlerine göre (homopolimerik, kopolimerik, multipolimerik), konfigürasyonlarına göre (amorf, yarı kristal, kristal), çapraz bağlanma tipine göre (kimyasal veya fiziksel), fiziksel görünüşlerine göre (matriks, film, mikroküre), ağ elektrik yüküne göre (noniyonik, iyonik, amfolitik, zwitter iyonik) sınıflandırılabilirler (Ahmed, 2015).

Hidrojel oluşturabilen doğal polimerler arasında jelatin ve kollajen gibi proteinler, nişasta, aljinat ve agaroz gibi polisakkaritler sayılabilir. Hidrojel oluşturan sentetik polimerler ise kimyasal polimerizasyon yöntemleri kullanılarak üretilirler.

1.7.1. Aljinat

Aljinat ya da aljinik asit, azotobakteri türleri (*Pseudomonadales*) ve kahverengi deniz algleri (*Phaeophyceae*) tarafından üretilen lineer bir polisakkarittir (Kalia ve Averous, 2011). Dallonmuş β -(1,4) bağı D-mannuronik asitten (M) ve değişken miktarlarda C5-epimer, L-glukronik asitten (G) oluşur.



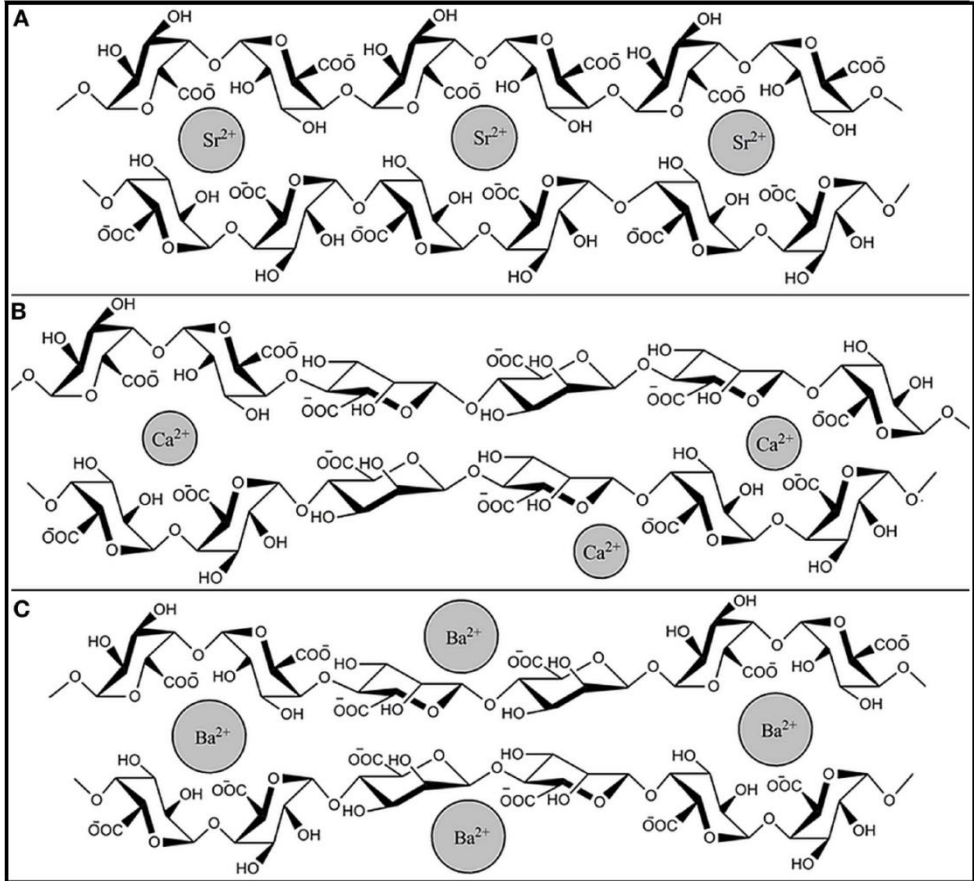
Şekil 1.7. Aljinatın, glukronik asit (G) ve mannuronik asit (M) içeren kimyasal yapısı (Coma, 2013).

Aljinatın moleküler değişkenliği izole edildikleri organizmaya ve dokuya bağlıdır. Aljinat içeren alg, biyolojik materyalden seyreltik bir alkali çözeltiyle ekstrakte edilir ve böylece kullanılan en önemli form olan sodyum aljinat tuzuna dönüştürülebilir. Yaygın olarak sodyum tuzu halinde bulunan aljinatlar biyolojik olarak yüksek güvenilirliğe sahiptirler (Sriamornsak, 2007). Aljinik asidin sodyum ve kalsiyum tuzları insan için biyoyumlu olarak kabul edilmektedir. Aljinik asit için bir monografi Avrupa Farmakopesi’de (Ph.Eur.) yer almaktadır ve Ph. Eur tarafından onaylanmıştır (Imai, vd., 2000).

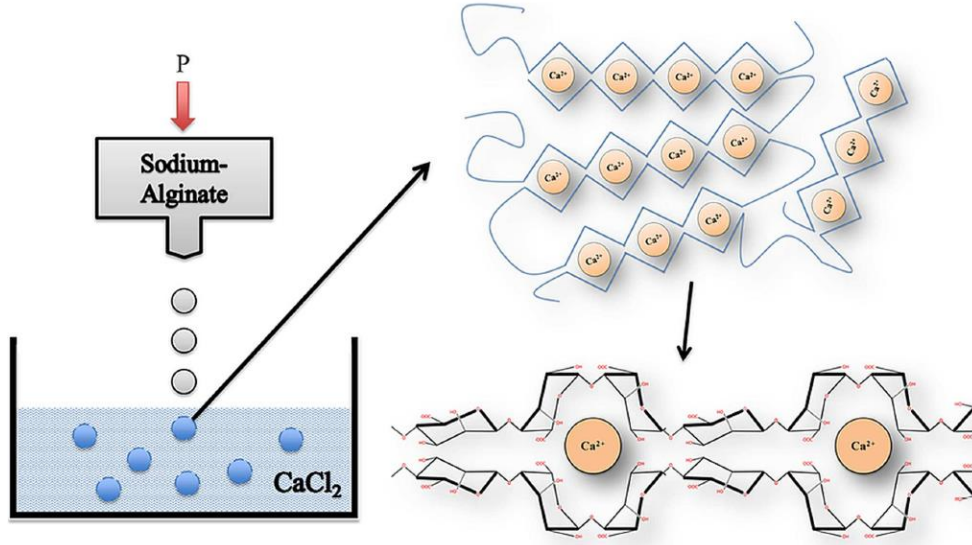
Aljinatın pH’ya bağlı olarak iki tip jel (asit jel ve iyonotropik jel) oluşturması, polimere nötr makromoleküllere kıyasla, benzersiz özellikler katmaktadır. Aljinat molekülü bazı uygulamalar için özel olarak üretilebilir. Bugüne kadar 200’den fazla farklı aljinat sınıfı ve bir dizi aljinat tuzu üretilmiştir (Tonnesen ve Karlsen, 2002).

Aljinat hidrojel oluşturmak için Mg^{2+} haricinde Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} ve benzeri birçok divalent katyon kullanır (Şekil 1.8). Hidrojel oluşturabilme özelliği sayesinde, ilaç

içeren biyolojik bir kapsül oluşturmak için ideal bir matris yapısına sahip olur (Şekil 1.9). Ayrıca aljinatın oral yol ile alınımının toksik olmadığı ve biyolojik olarak parçalanabileceği bildirilmiştir (Kalia ve Averous, 2011).



Şekil 1.8: Sr^{2+} , Ca^{2+} ve Ba^{2+} 'nin aljinata bağlanması. Aljinatın iyonları ile G-G ve M-M veya G-M blokları arasında çapraz bağlanma oluşur. (A) Sr^{2+} sadece G-G bloklarına bağlanır, (B) Ca^{2+} G-G ve M-G bloklarına bağlanır, (C) Ba^{2+} G-G ve M-M bloklarına bağlanır (Paredes Juares, 2014).



Şekil 1.9. Aljinatın jelleşme süreci. Aljinat, “yumurta kutusu” modeli biçiminde homojen olmayan bir mikroküre oluşturmak üzere, bir damlalıktan CaCl_2 çözeltisine damlatılır. Aljinat polimerlerin, G-G ve M-G blokları arasında kalsiyum iyonlarıyla çapraz bağlanmasıyla jeller oluşturulur (Paredes Juares, 2014).

Doğal olarak oluşan aljinat polimer, gıda endüstrisinde uzun zamandan beri jel oluşturucu, kıvam arttırıcı ve koloidal dengeleyici olarak kullanılmaktadır. Jel oluşturma özelliği nedeniyle içeceklerde, dondurmalarda, çorbalarda ve kozmetikte kıvam arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca su tutucu özelliğinden dolayı kağıt ve tekstil sanayinde de sıkça kullanılmaktadır. Başka bir örnek olarak aljinatın, tabletlerde, suda karışabilir jellerde, losyonlarda ve kremlerde bir süspansiyon ve koyulaştırma ajanı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. İlâveten, aljinat, kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır (Liew, 2006).

Aljinat, DNA, proteinler gibi biyomoleküller ve hücrelerin tutuklanması ve taşınması için matriks olarak kullanılmasını sağlayan eşsiz özelliklere sahiptir. Organik çözügen içermeyen nispeten ılımlı jelleşme süreci biyomoleküllerin ve hücrelerin üç boyutlu yapısı korunarak matrikse inkorpore olmasını sağlar (Tonnesen ve Karlsen, 2002). Aljinatın kalsiyum ile çapraz bağlandığı enkapsülasyon uygulamalarında ilacın biyolojik aktivitesinin korunduğu bildirilmiştir (Kalia ve Averous, 2011). Bununla birlikte aljinatların partikül büyüklüğü, viskoziteleri ve kimyasal kompozisyonlarının aljinat matriks

tabletlerden ilaç salımı üzerine etkisi iyi anlaşılammıştır. Bunun için farklı kombinasyon ve çeşitli konsantrasyonlarda matriks tabletler hazırlanarak farmasötik etkileri incelenmeye devam edilmektedir (Liew, 2006).

İlaç uygulamalarının kontrollü salıma ihtiyaç duymasıyla birlikte doğal polimerlere olan talep artmıştır. İlaç iletim sistemlerinde kontrollü salım, ilaç maddesinin tekrarlanabilir ve kinetik olarak öngörülebilir bir salımını gerçekleştirmek üzere tasarlanır. Aljinat gibi hidrokolloidler, kontrollü salım yapan bir ürünün tasarımında önemli bir rol oynayabilir. Bir aljinat matriksinin hidrasyonu, ilaç difüzyon bariyeri olarak işlev gören jelatinimsi bir tabakanın oluşumuna yol açar. Aljinatın çapraz bağlanması sonucu anyonik polimer ile çözünmeyen bir aljinat oluşturabilir (Liew, 2006). Aljinatlar, her iki ilaç salımı için tasarlanmış dozaj formlarında kullanılabilir.

Aljinatın kullanıldığı matriks sistemlerde, ilaç homojen olarak polimer matriksin içine dağılmıştır. Oluşan ürün, şişebilen mikroküreler veya geleneksel tablet formunda olabilir. Bu tür sistemler, çözünme ortamına maruz kaldığında, taşıyıcı olarak kullanılan matriks, şişme ve çözünme/erozyon sonucunda ilaç salımını difüzyonla gerçekleştirebilir. “Şişme-çözünme-erozyon” süreci oldukça karmaşıktır. Kalsiyum klorür ile çapraz bağlanmış sodyum aljinata dayanan sistemlerde, aljinat jel ile ortam arasında var olan ozmotik basınç gradienti, şişme sürecinde önemli bir faktördür. Asidik koşullar altında (örneğin mide) kalsiyum aljinat boncukların şişmesi neredeyse görülmez. Nötr koşullar altında (örneğin bağırsak) boncuk şişer ve ilaç salımı şişme ve erozyon sürecine bağlı olarak gerçekleşir (Tonnesen ve Karlsen, 2002).

Glukronik asit konformasyonu, kalsiyumun koordinasyonunu sağlar ve böylece şişme ve erozyona daha az eğilimli daha katı jel oluşturur. Aljinatın mannuronik asit içeriğini artırılırsa, jeller daha yumuşak, daha elastik, daha az gözenekli ve kolay çözünür hale gelirler (Imai, vd., 2000). Bu durum, aljinat ile salımı gerçekleştirilecek etkin madde için ayarlanarak salımın kontrollü hale gelmesine yardımcı olabilir.

Nötral pH’da en yavaş *in vitro* pindolol salımı, düşük molekül ağırlıklı aljinat ile hazırlanan boncuklarda gözlenmesine rağmen bu boncuklar en hızlı *in vivo* absorpsiyon hızı göstermişlerdir. Aljinat oranı ve kalsiyum klorür konsantrasyonu ilaç salımını etkilemektedir. 1:1 oranında hazırlanan aljinat partiküllerden

nicardipine salımı 1:2 oranı ile hazırlanan partiküllere göre daha yavaş olmuştur (Tonnesen ve Karlsen, 2002).

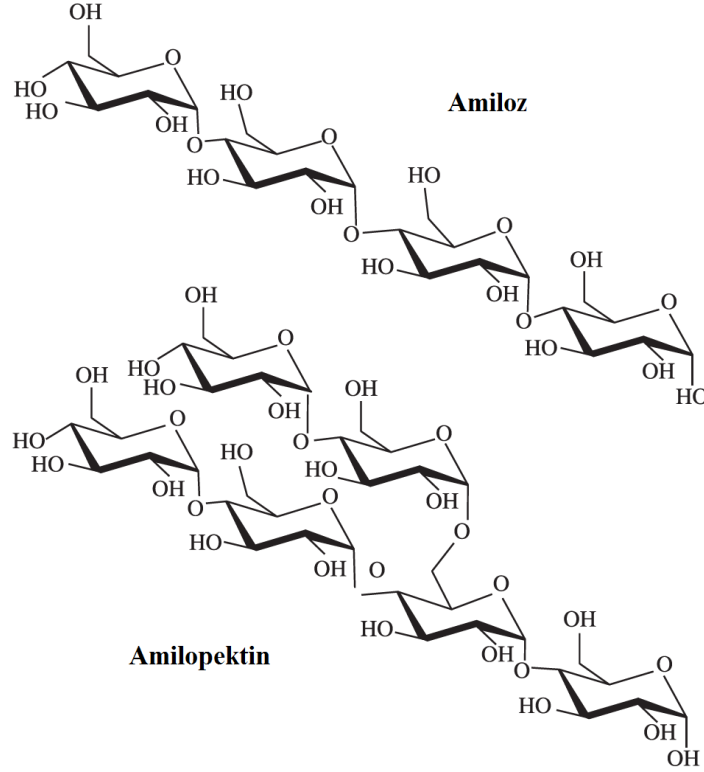
Ayrıca literatürdeki çalışmalarda aljinatin iyi bir biyoyapışkan (bioadhesive) özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Gaserod, vd., 1998; Miyazaki, vd., 1995). Bu özellik oluşturulan boncuklardaki homojenlik ile birlikte optimum seviyeye ulaşmaktadır. Yine bu özelliği sayesinde gastrointestinal kalış süresini uzatmak ve biyoyapışkan bir ilaç salım sistemi hazırlamak önemli bir yaklaşımdır.

1.7.2. Nişasta

Nişastaya patates gibi yumrulu bitkilerde ve mısır, fasulye, buğday, arpa, pirinç gibi tahıllarda daha çok rastlanmakla beraber (Gözükara, 2011), bütün bitki hücreleri nişasta sentezleme kabiliyetine sahiptir (Kalia ve Averous, 2011). Nişasta bitkilerin yapılarında enerji rezervi olarak depolanır.

Doğal haliyle kısmen kristalin bölgelerden oluşan, soğuk su veya alkolde çözünmeyen, beyaz, tatsız, kokusuz ve granüler bir yapıya sahiptir. Granüller tohumlardan, köklerden, yumrulardan, yapraklardan ve meyvelerden izole edilebilir. Bu granüller küre, çokgen ve levha şeklinde, 0,5-175 µm boyutlarındadır ve boyutları ekstrakte edildikleri türe göre değişirler (Kalia ve Averous, 2011).

Kimyasal olarak nişasta, amiloz ve amilopektin isimli iki polimerik polisakkaritin birleşimidir. Amiloz, glukoz monomer birimlerinin α -(1,4) bağlarıyla uç uca eklenmesinden oluşur. Amilozdan farklı olarak amilopektinde α -(1,6) bağları ile dallanmalar vardır ve her 24-30 glukoz monomerinden birinde yan zincir başlar (Smith, 2001).



Şekil 1.10: Amiloz ve amilopektin'in molekül yapısı (Coma, 2013).

Nişasta işleme aşırı zor olan bir biyopolimerdir, özellikle yumuşatıcı bir ajan kullanılmadığı durumlarda aşırı kırılabilirlik gösterir. Birçok uygulamada yarı kristal nişasta yapısı bozulmakta veya yok olmaktadır. Su, nişasta için iyi bir yumuşatıcıdır ve nişastanın fiziksel özellikleri kullanılan su miktarıyla değişmektedir.

Uzun yıllar boyunca nişasta, uygulanabilirliğinin artırılabilmesi için polietilen, polietilen-co-vinil alkol, poli(hidroksibütirat-co-valerat), polisakkaritler ve proteinler ile beraber kullanılmıştır. Nişasta kapsamlı olarak kanser tedavisinde, insülinin nazal yoldan uygulanmasında, kemik dokusu mühendisliği uygulamalarında ve birçok ilaç iletim sisteminde kullanılmıştır (Kalia ve Averous, 2011).

Yağ türevi olmayan malzemeler için artan ihtiyaç, nişastayı stratejik bir malzeme haline getirir. Doğadaki karbon fiksasyonu ve enerji dönüştürücülerinden biri olan nişasta, en verimli ürünlerden biridir. Doğal bir polimer olmakla beraber, granüler

yapısından dolayı kolayca saf halde ayrılma avantajına sahiptir. Endüstride saf olarak elde edilen nişastanın % 20'sinden fazlası (Avrupa'da yaklaşık % 50) gıda dışı uygulamalarda kullanılmakta ve bu oran giderek artmaya devam ettiğinden, nişasta üretimi büyük önem taşımaktadır. Nişasta gıda endüstrisi dışında tutkal, kağıt ve tekstil endüstrilerinde de geniş bir kullanım alanına sahiptir.

1.8. Bu Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada bir kanser ilacı olan Tamoksifen'in aljinat/nişasta kürelere tutuklanması ve kontrollü ilaç salım malzemesi olarak üretilmesi amaçlanmıştır. Bu ilacın kontrollü olarak salımını sağlayacak bir polimerik sistemin doğal polimerler olan aljinat ve nişasta ile oluşturulması planlanmıştır. Çalışmanın ilk aşaması aljinat-nişasta kürelerinin üretim koşullarının optimizasyonunu; daha sonra ilaç yükleme deneylerini içermektedir. Üretilen kürelerden Tamoksifen moleküllerinin salımının *in vitro* olarak oluşturulmuş mide ve bağırsak ortamlarında incelenmesi amaçlanmıştır. Bu denemeler son yıllarda oldukça önemli bir araştırma alanı olan kontrollü ilaç salım sistemi üretimine katkı yapması beklentisi ile ele alınarak planlanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Aljınatın İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı

Sirkadiyen ritmi ayarlayan hormon olan Melatonin yüklü çok değerli katyonik aljinat boncukların üretilmesi ve *in vitro* salım davranışları incelenmiştir. Jelleşme ve salım karakteristikleri Al^{3+} , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , ve Zn^{2+} katyonları varlığında incelenmiş ve Mg^{2+} hariç diğer katyonların sodyum aljınatın jelleşmesini indüklediği (en fazla Al^{3+} en az Ba^{2+} ve Ca^{2+} olmak üzere) gözlemlenmiştir. Boncukların dayanıklılığı ve yüzey morfolojisi katyonlara bağlı olarak farklılık göstermiştir. Kalsiyum-aljinat boncuklarda melatonin tutuklama etkinliği yaklaşık %60 bulunmuştur (Lee, vd., 1996).

Yeni bir emülsifikasyon yöntemi ile Ca-aljinat mikroküreler elde edilmiştir. Aljinik asit önce aşırı NaOH ile muamele edilip sonra çok konsantre $CaCl_2$ çözeltisi ile jelleştirilmiştir. Çapı 350 μm olan küreler elde edilmiş ve karakterize edilmiştir. Mikrokürelerin kararlılığı yüksek, şişme derecesi düşük, çözgen gerikazanımı iyi ve katyonik ilaçları iyonik bağlama kapasitesi mükemmel olarak tanımlanmıştır. Kürelere antitümör aromatik tetramidin (TAPP-Br) iyonik kompleksleşme ile yüklenmesi ve *in vitro* salımı incelenmiştir. pH 1.2'de 30 dakika sonunda yaklaşık %90 salım gözlenirken; pH 4.8'de 500 dakika sonunda salım yaklaşık %10 civarında kalmıştır (Fundueanu, vd., 1998).

Diklofenak sodyumun model ilaç olarak kullanıldığı bir çalışmada sodyum aljinat ve pektin kalsiyum iyonları ile iyonotropik jelleşme ile jelleştirilerek şişebilen kalsiyum-aljinat ve kalsiyum-pektin matrisler oluşturulmuştur. Ayrıca her iki matris 1:1 oranda karıştırılarak kalsiyum-aljinat-pektin matrisi oluşturulmuştur. Kalsiyum-aljinat pelletlerde iki farklı pH'da (6.2 ve 1.6) çalışılan ilaç yükleme kapasitesi sırasıyla %49.94 ve %87.74 bulunurken; kalsiyum-pektinatta bu değerler %98.8 ve %102.56; kalsiyum-aljinat-pektinat ortamında %84.94 ve %97.56 olarak ölçülmüştür. Kalsiyum-aljinat ve kalsiyum-aljinat-pektinat pelletlerde 12 saat sonunda salım oranı %100'e yakın bulunmuştur. Pektinden yapılan pelletlerde salım kinetiği Hopfenberg denkleminde uygun bulunurken kalsiyum-aljinat ve kalsiyum-aljinat-pektinat pelletlerinde ekponensiyel (üssel) model salım kinetiğine daha uygun bulunmuştur (Pillay ve Fassihi, 1999).

Aljinatlar kullanım alanlarının çeşitliliği nedeniyle eşsiz biyopolimerler olarak anılırlar. Hastalara ilacın verilmesi için uzatılmış ve daha iyi kontrol edilebilen sistemlerin üretimi için “ısmarlama” polimerlerin oluşturulmasına ihtiyaç artmaktadır. Bu amaçla aljinat gibi hidrokolloidler kontrollü-salım ürünlerinin tasarımında önemli rol oynayabilirler. Aljinat, hem hızlı salım hem de kontrollü salım yapan tablet üretimlerinde kullanılabilir. Protein gibi biyomoleküllerin taşıma sistemlerinde, yara bantları gibi lokal uygulamalarda, amiprilos hidroklorür gibi tadı kötü olan ilaçların kaplanarak kullanımlarında, aljinat kullanılması örnek olarak verilebilir (Tønnesen ve Karlsen, 2002).

Emülsifikasyon yöntemi ile hazırlanan kalsiyum aljinat mikrokürelerin özelliklerine aldehitlerin ve çapraz bağlama metotlarının etkisi incelenmiştir. Çapraz bağlama için methanal, pentanedial, oktanal ve oktadekanal aldehitleri denenmiş, ilk iki aldehit düşük agregasyona son iki aldehit ise yüksek agregasyona neden olmuşlardır. İlaç olarak sulfaguanidin kullanılmış ve ilaç salım deneyleri de gerçekleştirilmiştir. Çalışma çapraz bağlayıcı aldehit türünün mikrokürelerden ilaç salımını etkilediğini ortaya koymuştur (Chan ve Heng, 2002).

Doku mühendisliğinde kullanılmak üzere gözenekli aljinat iskele yapılar oluşturulması denenmiştir. Hidrofilik bir polimer olan aljinattan oluşturulacak süngerimsi yapının ıslatılabilir olması hücrelerin matrikse daha etkili penetrasyonunu sağlayacağından, tercih edilmiştir. Ayrıca aljinat, bozduğunda tümüyle absorbe edilirlerken glukoz tipi kalıntılar bırakır. Aljinat biyoyumlu, hidrofilik, ve ucuz olma özellikleri nedeniyle yara bandı, dental malzeme, hücre enkapsülasyonu gibi uygulamalarda tercih edilir. Çalışmada oldukça yüksek oranda gözenekli 3D yapılar başarıyla oluşturulmuştur (Mohan ve Nair, 2005).

Bacillus subtilis α -amilazı aljinat kapsüllere tutuklanarak nişasta hidrolizi gerçekleştirilmiştir. Kapsül karakteristikleri değiştirilerek nişasta bozunmasının derecesi ve immobilize sistemin işlem kararlılığı ayarlanabilmiştir. Kapsüllerin 20 kez kullanıma başlangıç etkinliklerinin sadece %30'unu kaybederek ulaşabildiği bulunmuştur (Konsoula ve Liakopoulou-Kyriakides, 2006).

Çift çapraz bağlı aljinat-kitosan karışımı jel boncuklar hazırlanmış ve oral bölge-spesifik ilaç iletim sisteminin kontrollü salımı için denenmiştir. Model protein ilaç olarak BSA kullanılmış ve yapay gastrik (SGF), yapay ince bağırsak (SIF) ve yapay kolon (SCF) sıvılarında salım denemeleri yapılmıştır. Denenen

formülasyonlarda kümülatif ilaç salımı SGF içinde 4 saat sonunda %1.76-2.35 arası; SIF içinde 3 saat sonunda %52.91-82.86 arası; SCF içinde 3 saat sonunda %87.26-97.84 arası ölçülmüştür. Sonuçlar çift çapraz bağlı kürelerin ince bağırsak ve kolon için bölge-spesifik ilaç iletimi için kullanılabileceğini göstermektedir (Xu, vd., 2007).

Oral, sürekli ilaç salımı yapan, aljinat mikroküreler sentezlenmiştir. İlaç olarak çok kullanılan bir antimikrobakteriyel ajan olan İsoniazid (INH) denenmiştir. Bu ilaç metabolizmaya bağlı olarak 1-4 saat olan kısa ömrü nedeniyle seçilmiştir. Bu ilacın bir diğer özelliği de ince bağırsakların üç bölgesinin hepsinden ve IM (intramüsküler) enjeksiyon bölgesinden oldukça fazla absorbe olmasıdır. Boş ve ilaç yüklü partiküller SEM ve optik mikroskop ile incelenmiş, DSC ile de fiziksel durumu tespit edilmiştir. Partikül bileşimleri optimize edildikten sonra salım grafikleri incelenmiş ve INH'in yaklaşık %26'sı SGF pH 1.2'de 6 saatte, %71.25'i ise SIF'de pH 7.4'de 30 saatte salınmıştır. FTIR çalışmalarında anlamlı bir ilaç-polimer ilişkisi tespit edilmiştir (Rastogi, vd., 2007).

Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaç olan diklofenak sodyumun ilaç-reçine kompleksi yüklenmiş kalsiyum aljinat boncuklardan kontrollü salımı incelenmiştir. 37 °C'de yapay gastrik ve intestinal sıvılarda 37 °C'de aljinata yerleştirilmiş reçinelerden 6 saat sonunda %68±2.6 ilaç salınırken, aljinatsız ilaç-reçine kompleks partiküllerden %87±3.2 ilaç salınmıştır. Boncuk kompozisyonu, çapraz bağlama oranı ve çapraz bağlayıcı iyonların büyüklüğünün ilaç salımını etkilediği bildirilmiştir. Salım eksponenti; aljinat boncuklardan ilaç salımının difüzyon kontrollü mekanizma olduğunu gösterecek şekilde 0.56 olarak tespit edilmiştir (Saxena ve Bajpai, 2009).

Model ilaç olarak göğüs ağrısı ve yüksek tansiyon için kullanılan ilaç olan atenololün mukoadhesiv bir sistem oluşturması için iyonik jelleşme tekniği ile geliştirilen formülasyonda aljinat, hidroksipropil metil selüloz ve carbopel kullanılmıştır. Denemelerde %74 tutuklama etkinliğine kadar ulaşılabilmiştir. SEM analizleri partiküllerin boyutunu 561-831 µm aralığında göstermiş, oldukça iyi şişme endeksi ölçülmüştür. Sistemden atenolol salımı 12 saate kadar uzatılabilmiştir. Kümülatif salım 12 saatte yaklaşık %90 olarak ölçülmüştür (Belgamwar ve Surana, 2010).

Hipoglisemik bir ajan olan gliclazid iki farklı doğal polimer (aljinat ve ispaghula) kullanılarak oluşturulan mukoadhesiv boncuklara yüklenmiş ve salımı incelenmiştir. Oluşturulan mukoadhesiv boncuklar tutuklama etkinliği, partikül büyüklüğü, yüzey morfolojisi ve şişme endeksi açısından; ayrıca ilaç salımının kinetiği ve mukoadhesiv özelliği açısından incelenmiştir. Çeşitli oranların denenmesiyle oluşturulan boncukların mukoadhezyon ve partikül büyüklüğü açısından en iyi formülasyon ile %70'den fazla ilaç tutuklaması tespit edilmiş; ilaç salımı ise fosfat tamponunda %73.35-92.66; HCl çözeltisinde %9.0-15.0 aralığında ölçülmüştür. Denenen kompozisyonlardan aljinat-ispaghula (2:3) mukoadhesiv boncukların optimum formülasyon olduğuna karar verilmiştir (Nayak, vd., 2010).

Çift çapraz bağlı aljinat/N- α -glutarik asit kitosan hidrojel üretilerek protein iletiminde kullanımı araştırılmıştır. Model protein olarak sığır serum albümini (BSA) kullanılmıştır. Şişme özellikleri incelenmiş, %92'den fazla yükleme etkinliği tespit edilmiş, ardışık yapay gastrik sıvı ve yapay kolon sıvısında ilaç salımları sırasıyla %14-18 (ilk 75 dakikada) ve %100 (ilk 3 saat sonunda) bulunmuştur (Gong, vd., 2011).

Gliclazid yüklü aljinat-metilselüloz mukoadhesiv mikrokapsüller üretilmiş ve antidiyabetik aktivitesi test edilmiştir. Optimizasyon yapılmış ve en uygun formülasyonun enkapsülasyon etkinliği yaklaşık %83-85; T_{50} (%50 ilaç salımı için geçen süre) yaklaşık %5.68-5.83 bulunmuştur. İlaç salımı kontrollü salım desenine (sıfıncı dereceden) uygun bulunmuştur. Partikül büyüklüğü 0.767-0.937 mm arasında ölçülmüştür. Mikrokapsüllerin iyi mukoadhesiv özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Alloxan-indüklenmiş diyabetik ratlarda (sıçanlarda) *in vivo* testler yapıldığında ağızdan verildikten 12 saat sonra anlamlı hipoglisemik etki tespit edilmiştir. Üretilen ve optimize edilen aljinat-metil selüloz mikrokapsüllerin gliclazidin, kan şekeri düzeyini ayarlamak üzere, uzun süreli sistematik adsorbsiyonu için kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (Pal ve Nayak, 2011).

Diklofenak sodyumun kontrollü salımı için polimetilakrilat kaplanmış aljinat temelli mikrokapsüller üzerinde çalışılmıştır. Diklofenak sodyum (DS) biyolojik yarı ömrü 1-2 saat olan ve günde 2-3 kez alınan bir ilaçtır. Hızlı salınan formülasyonların gastrik irritasyon, kanama, ülser oluşturma gibi yan etkileri olduğundan bu etkileri azaltmak amacıyla DS'un mikrokapsüllere yüklenerek buradan salınması amaçlanmıştır. Polimere en fazla %72 oranında ilaç

yüklenebilmiştir. İlacın salımı önce pH 1.2 yapay mide ortamında ölçülmüş, daha sonra buradan alınıp pH 6.8 yapay bağırsak ortamına konularak devam eden salım ölçülmüştür. DS mide ortamında ilk 2 saatte ancak %25 oranında salınırken, pH 6.8 ortamına alındığında 12 saatte ilacın %100'ü salınmıştır (Pal, vd., 2011).

Çapraz bağlama hızını kimyasal olarak kontrol ederek doku mühendisliği için tabaka şeklinde aljinat hidrojellerin üretilmesi çalışılmıştır. Çalışmanın amacı fizyolojik sıcaklıkta (37 °C) yaklaşık 3 saatlik bir jelleşme sürecinde, tabakalı birbirine bağlı 3D gözenekli, elastik özelliğe ve adipoz dokuya uygun dizayn edilmiş gözenek büyüklüğüne sahip yapıların iki yüklü kationların geçişini kimyasal kontrol metodu ile yöneterek sodyum aljinate çapraz bağlamaktadır. Hidrojeller oluşturulmuş, FTIR, EDXR karakterizasyonu yapılmıştır. Fizyolojik koşullarda zamana bağlı kararlılık, depolama sırasındaki sertlik değişimi, termal kararlılık, gözeneklilik, homojenlik, şişme özellikleri, hidrojellerin mikroyapıları incelenmiştir. Jellere gömülen fibroblast hücrelere jelin sitotoksitesi incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları hücrelerin doğrudan 3D jel içinde hazırlanabileceği izlenimini vermiştir (Dimonie, vd., 2013).

Suda az çözünen bir ilaç olan aceclofenac sodyumun taşınması için kalsiyum aljinate-neusilin US2 nanokompozit mikroküreler üretilmiştir. Üretilen materyalin iyi termodinamik kararlılığı, 32.4 nm küresel boyuta, 0.219 polidispersite indeksine ve -6.32 mV zeta potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir. FTIR, DSC ve XPRD ile ilacın uygulama sırasında bozunmadığı belirlenmiştir. Denenen formülasyonlarda 29.6-49.75 mg/50 mg aralığında ilaç tutuklaması ölçülmüştür. pH 1.2'de 2 saat sonunda 32.54-26.55 w/w aralığında salım; pH 6.8'de 6 saat sonunda 52.33-37.65 w/w aralığında salım ölçülmüştür. Birinci dereceden kinetik ilaç salımına daha uygun bulunmuştur (Mallappa, 2015).

Dalaty vd. (2016)'nin çalışmasında ibuprofen yüklü kalsiyum-aljinate küreler sentezlenmiştir. Kürelere en fazla %98 oranında ibuprofen yüklenmiştir. İki farklı formülasyon ile sentezlenen kürelerden ilaç salımının yaklaşık %65 ve %100 oranında gerçekleştiği görülmüştür.

Kumar vd. (2017)'nin çalışmasında bir antidiyabetik ilaç olan metformin aljinate nanopartiküllere yüklenmiştir. Boyutları 60-150 nm arasında olan nanopartiküllerin ilaç yükleme kapasiteleri 3.12 mg/100mg nanopartikül ve tutuklama etkinlikleri %78 olarak hesaplanmıştır. *In vitro* ilaç salım çalışmaları,

metformin yüklü nanopartiküllerden gerçekleşen salımın saf metformine göre daha kontrollü bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. Saf metforminin %100'ü 1 saat içinde salınırken ilaç yüklü nanopartiküller 30 saatte kontrollü metformin salımı sağlamıştır.

2.2. Nişastanın İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı

Nişasta temelli biyobozunur hidrojellerin ilaç iletim sistemi olarak potansiyel biyomedikal uygulamaları araştırılmıştır. Akrlamid ve akrilik asidin serbest radikal polimerizasyonu ile oluşturulan biyobozunur hidrojeller ve mısır nişastası/etilen-ko-vinil alkol kopolimer (SEVA-C) karışımı bis-akrlamid ile oluşturulan bazı fomülasyonlar çalışılmıştır. Şişme özellikleri pH'nın fonksiyonu olarak incelenmiş, yapay fizyolojik çözeltilerdeki bozunma özellikleri 90 güne kadar araştırılmıştır. Oluşturulan nişasta temelli biyobozunur hidrojellerin çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılabilceği, bazı sistemlerin kontrollü salım taşıyıcıları olarak kullanılmaya en uygun kinetik davranışı gösterdiği ifade edilmiştir (Elvira, vd., 2002).

Diklofenak ilacının kontrollü salımı için yeni bir nişasta temelli polimer geliştirilmiştir. Bunun için aljinatta olduğu gibi kalsiyum nişasta polimeri sentezlenmiştir. Sentez için sodyum hidroksit varlığında nişasta jelleştirilmiş ve kalsiyum klorür ile çapraz bağlanmıştır. Her biri 100 mg diklofenak sodyum içeren tabletlerin üretimi gerçekleştirilmiştir. İlacın salımı 24 saatlik bir sürece yayılmış ve tabletteki polimer yüzdesine bağlı olarak oran değişmiştir. Salımın difüzyon kontrollü ve sıfırıncı dereceden kinetiğe sahip olduğu saptanmıştır. Üretilen formülasyonlardan %15 kalsiyum nişasta içeren F3 tabletlerinden diklofenak salımı ticari Reactin SR tabletlerinden salıma benzer bulunmuştur. Kalsiyum nişasta polimerinin oral kontrollü diklofenak salım tabletlerinin üretimi için uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Chowdary ve Tripura Sundari, 2008).

Nişasta/polivinil alkol kaplanmış sistemlerden kontrollü gübre salımı çalışılmıştır. Gübre kaybının önlenmesi ve çevre kirliliğinin önlenmesi için biyobozunur nişasta/polivinil alkol (PVA) karışımı film ile çözücü gübre granülleri kaplanmış ve karışımın nişasta/PVA oranı ve formaldehit içeriğinin filmin özelliklerine etkisi araştırılmıştır. Yapı, X-ışını difraksiyonu (XRD), FTIR, AFM ile aydınlatılmıştır. Çapraz bağlı yapının serbest yapıya göre biyobozunur özelliği artırdığı ve kaplama filminin toprak ortamında biyobozunabileceği ifade edilmiştir (Han, vd., 2009).

Pek çok besinin makrobileşeni olan nişastanın besinlerin su ve lipit bileşenleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Botanik türler içinde, nişasta, form ve işlevi açısından büyük farklılıklar gösterir. Bu durum farklı özellikte nişastaların sayısını artırırken, yapılacak işe uygun nişasta hammaddesinin bulunması konusunda zorluk da yaratmaktadır. Amiloz amilopektinin kristal yapılara toplanmasını etkiler ve granüller içinde kristalleşmiş lamellerin organizasyonuna neden olur. Bu özellik su emme için önemlidir. Termal özellikler ve jel oluşumu hem amiloz içeriği hem de amilopektin mimarisine bağlıdır. Belli bir yiyeceğin işlenmesi sürecinde nişastanın granül yapısının işe uygunluğu veya besin kalitesi sadece genetik faktörlerle değil, granül morfolojisi ve materyalin nasıl işlendiği ile de denetlenir (Copeland, vd., 2009).

Sıkça kullanılan bir antienflamatuar, analjezik, antipiretik ilaç olan Rofecoxib (ROX)'in patates nişastası jel sisteminde taşınması araştırılmıştır. Sodyum salisilat ve sodyum benzoat gibi hidrotropik tuzlar kullanılarak hidrotrop-jelleşmiş nişasta hazırlanmış ve optimizasyon için farklı formülasyonlar denenmiştir. Formülasyonlar fiziksel görünümü ve homojenlik, pH, ilaç içeriği düzenliliği açısından araştırılmış; yayılabilirlik ve vizkozite özellikleri belirlenmiştir. Bir difüzyon hücresi (Keshary-Chein tip) kullanılarak 37 °C'de ilaç salım çalışmaları yapılmış ve 6 saat sonunda en iyi ortalama salım yaklaşık %17 civarında ölçülmüştür (Nazim, vd., 2011).

Son zamanlarda, kimyasal modifikasyon reaksiyonları ile yeni biyopolimer materyal ve fonksiyonel polimer geliştirme çalışmaları için kullanımı açısından doğal nişasta giderek önem kazanmaktadır. Nişastanın karboksimetilasyonu, değerli özellikleri olan biyomateryallerin sentezine imkan verdiği için, çok amaçlı uygulamalardan birisidir. Bu işlem nişasta molekülündeki hidroksi (-OH) gruplarının karboksimetil (-CH₂COOH) ile yer değiştirmesi ile oluşur. Jelatinleşmeyi önlemek ve granül yapının bozulmadan kalmasını sağlamak için reaksiyon genellikle organik çözeltide gerçekleştirilir. Sago nişastasının karboksimetilasyonu ve oluşan ürünün özellikleri ayrıntılı bir çalışma ile incelenmiş ve endüstriyel üretimde kullanılabileceği ifade edilmiştir (Yaacob, vd., 2011).

Vakslı mısır nişastasının asit hidrolizi ile elde edilen nişasta nanokristallerin çapraz bağlayıcı sodyum heksametafosfat (SHMP) ile sulu ortamda, jelatinleşme sıcaklığının altındaki sıcaklıkta çapraz bağlanması ile modifikasyonu başarılmıştır.

Çapraz bağlama işlemi SNC'nin sudaki dispersiyonunu iyileştirmiş ve kararlı ve üniform SNC sulu süspansiyonu oluşturulmuştur (Ren, vd., 2012).

Yağda-su emülsiyonu metodu ile nişasta/jelatin karışımı mikropartiküller üretilmiş, karakterize edilmiş ve suda-çözünmüş ilaç modeli olarak metilen mavisi kullanılarak kontrollü ilaç salım sistemi olarak kullanımı araştırılmıştır. Nişastanın jelatin ile karıştırılması, küresel mikropartiküllerin oluşmasına neden olmuş ve suda çözünen ilaç için taşıyıcı olarak kullanılabilir olması ümidini artırmıştır. Farklı kompozisyondaki nişasta/jelatin karışımı ilaç taşıyıcı sistemler 1 saatte ilacın yaklaşık %60-80'ini salmış ve 25. saatte %70-100'e kadar ilaç bırakmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan glutaraldehit oranı arttıkça ilaç salım yüzdesi azalmış; nişasta yüzdesinin azalması ile de ilaç salım yüzdesi yine azalmıştır. Bu sonuçlar ile nişasta/jelatin karışımı mikropartiküllerin suda çözünen ilaçlar için kontrollü salım yapan taşıyıcıların oluşturulmasında potansiyeli olduğu sonucuna varılmıştır (Phromsopha ve Baimark, 2014).

Kurkuminin kontrollü salımı için nişasta nanopartiküller sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Ortalama 87 nm büyüklüğündeki nanopartiküller elde edilmiş ve maksimum kurkumin yükleme kapasitesi %78 olarak belirlenmiştir. Salım çalışmalarında kurkuminin ilk 24 saatte yaklaşık %14 salındığı görülmüştür. Kurkuminin nişasta partiküllere yüklenmesi ile fizyolojik pH 7.4'de 10 günde %93 salındığı sonucu elde edilen nişasta nanopartiküllerin kurkumin için kontrollü nanotaşıyıcı olma potansiyeli olduğu ifade edilmiştir (Chin, vd., 2014).

Çapraz bağlı tiyol grubu takılmış nişasta ile kaplanmış Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllerin ilaç iletim özelliklerine montmorillonit ve çapraz bağlama yoğunluğunun etkisi incelenmiştir. İlaç olarak anti-tüberküloz ilacı olan izoniazidin adı geçen nanopartiküllere inkorpore edildiği çalışmada, kaplanan manyetik nanopartiküller FTIR, XRD ve VSM ile karakterize edilmiş, yüzey morfolojisi ve boyut karakteristikleri SEM, TEM ve DLS (dinamik ışık saçılması) metotları ile analizlenmiştir. İlaç salım mekanizmaları pH 1.2 ve pH 7.4 için incelenmiş, sitotoksikite özellikleri de araştırılmıştır. Denenen formülasyonlarda pH 1.2'de 8 saat sonunda yaklaşık %75 salıma, pH 7.4'de ise 8 saat sonunda yaklaşık %95 salıma ulaşılabiliştir (Saikia, vd., 2014).

Çapraz bağlı pektin/yüksek amilozlu nişasta karışımlarının tablet formülasyonlarında kullanımı araştırılmıştır. Mikrometrik özellikleri boyut ve

şekil, yoğunluk, yeniden şekillenme açısı, akış hızı ve sıvı tutma yetenekleri ile çapraz bağlı örnekler karakterize edilmişlerdir. Üretilen matriks tabletlerin fiziksel özellikleri incelenmiştir. Nimesulid kullanılarak ilaç taşıyıcı sistemin salımı pH 2.0'de (SHM) ve 7.4'te (SSIF) araştırılmıştır. Denenen kombinasyonlarda 4 saat sonunda nimesulid salımı yaklaşık %52-100 arasında gözlenmiştir. Sonuçta yüksek amilozlu nişasta ile sodyum trimetafosfat ile çapraz bağlı pektin karışımlarından şişebilen matriks tableti üretiminde yararlanabileceği ve kontrollü ilaç iletim sistemi tasarlanabileceği ifade edilmiştir (Carbinatto, vd, 2014).

Dialdehit nişasta ile çapraz bağlı keratin/polivinil alkol karışımı filmlerin üretimi ve ilaç salımında kullanım potansiyelleri araştırılmıştır. Tüylere ekstre edilene keratinin biyobozunur ve biyoyumlu bir polimer olarak kullanımının sağlanması ve ilaç salımında kullanımı incelenmiştir. Dialdehit nişasta keratin/PVA ile çapraz bağlandığında suda dayanıklı bir film elde edilmiştir. Model ilaç olarak Rhodamin B boyası kullanılmış ve salım özellikleri incelenmiştir. Üretilen film optimize edildikten sonra SEM, X-ışını difraksiyonu (XRD), DSC, total çözünür kütle ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Rhodamin B boyası yüklenmiş filmlerden salım çalışması yapılmıştır. İlk 6 saat içinde saf su içindeki boya salımı izlenmiş ve en fazla yaklaşık %60'a ulaşmıştır. Ucuz bir kaynak olarak, üretilen filmlerin uygulama alanının geniş olabileceği sonucuna varılmıştır (Duo, vd., 2015).

Antikanser ilaç taşıyıcısı olarak N-izopropilakrilamid/itakonic asit magnetik nanohidrojelere çapraz bağlayıcı olarak modifiye nişasta kullanılarak hazırlanmıştır. Amacı sıcaklık ve pH'a duyar magnetik hidrojelere üretmek olan çalışmada üretilen nanohidrojelere TEM, dinamik ışık saçılması, FTIR, X-ışını difraksiyonu, DSC, TGA ve titreşimli örnek magnetometre ile karakterize edilmiştir. Sitotoksitesite çalışmaları da yapılarak sentezlenen pH'a, sıcaklığa ve manyetik alana duyarlı nanohidrojellerin biyomateryal ve hedeflenmiş ilaç iletimi alanında kullanılmasının önemli olabileceği tartışılmıştır (Fathi, vd., 2015).

Farklı çapraz bağlama yoğunluğundaki karboksimetil nişasta mikrojelere hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Üretilen ve karakterize edilen mikrojellerin partikül büyüklüğü 25-45 µm arasında bulunmuştur. Mikrojellerin protein ile kompleksleşmesi lizozim proteini kullanılarak denenmiştir. Protein yüklemesi pH düştükçe azalmış, iyonik şiddet arttıkça azalmış, 0.5 M tuz derişiminde çok daha az bağlanmıştır. Lizozim-yüklü mikrojellerin ilaç iletiminde daha iyi bir potansiyeli olduğu sonucuna varılmıştır (Zhang, vd., 2015).

Kitosan mikrokapsüller ve nişasta filminden oluşan bir polimere antofloxacin adlı ilacın yüklendiği çalışmada, polimere %7 oranında ilaç yüklenmiştir. İlaç salım çalışmaları, asidik ortamda (pH 3.5 ve 5.5) polimerin bozunmasından dolayı hızlı bir salım gerçekleştiğini; nötral ortamda (pH 7.4) daha yavaş ve kontrollü olarak salındığını; alkali ortamda (pH 8.5 ve 10.5) ise hızlı bir salım gerçekleştiğini göstermiştir. Sonuç olarak bu polimerden antofloxacin salımının pH'a duyarlı olduğu belirlenmiştir (Huo vd. 2016).

Dang vd. (2016) jelatin/okside mısır nişastasını mikrokapsülleri sentezlemişler ve bu mikrokapsüllerden askorbik asidin kontrollü salımını incelemişlerdir. Farklı koşullarda sentezlenen mikrokapsüllere %20 - %60 oranında ilaç yüklenebilmiş ve ilaç salımı 50 saatin sonunda ancak %90'a ulaşabilmiştir.

Li vd. (2016)'nin nişasta mikrokapsüller sentezlendiği ve bu mikrokapsülleri pestisit olan avermektinin kontrollü salımı için kullandığı çalışmasında, boyutları 0.7-4.8 µm arasında değişen mikrokürelere %16-%47 oranında avermektin yüklenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, küçük mikrokapsül boyutu ve yüksek avermektin derişiminde salımın hızlandığı görülmüştür. Mikrokapsüllerden avermektin salımının 2 hafta sürdüğü belirlenmiştir.

Loghini vd. (2017) okside nişasta/poli (N,N-dimetilaminoetil metakrilat) kriyojellere, antiinflamatuvar bir ilaç olan indometacin'i tutuklamışlar ve ilacın kontrollü salımını incelemişlerdir. Kriyojellere ilaç yükleme kapasitesi yaklaşık %70 olarak hesaplanmıştır. Kriyojellerden, pH 1.3'de 2 saat boyunca ilacın ancak %10'u salınmış; pH 7.4'de ise önce %60-67 oranında hızlı bir salım, daha sonra 8 saat sonunda %97'ye ulaşan bir salım gözlenmiştir.

2.3. Aljinat ve Nişastanın İlaç Salım Sistemlerinde Birlikte Kullanımı

Merkezde sıvı nişasta, çevresinde Ca²⁺ aljinat membran olarak üretilen aljinat/nişasta kapsüllerine laktik asit bakterilerinin enkapsülasyonu test edilmiştir. Formülasyonlar oluşturularak membran dayanıklılığı ve difüzyon özelliklerine göre en uygun olan formülasyon denenmiştir. Enkapsüle edilen *Lactobacillus acidophilus* hücrelerinin asidifikasyon aktivitesi serbest hücre fermantasyonuna benzer bulunmuş ve tekrar kullanımda arttığı tespit edilmiştir. Serbest ve enkapsüle hücreler ile süt asidifikasyonu denemelerinde enkapsüle hücreler 1. ve

2. kez kullanımda iki katı süre dayanıklı bulunmuş, 3. ve 4. kez uygulamalarda ise serbest hücrelere çok yakın gözlenmiştir (Jankowski, vd., 1997).

Nişasta-aljinat boncuklar kullanılarak kontrollü salım için çok fonksiyonlu ilaç iletim sistemlerinin oluşturulması araştırılmıştır. Aljinat ve nişastalı aljinat boncuklara model ilaç olarak L-Fenilalanin yüklenmiş ve salım deneyleri yapılmıştır. Nişastasız aljinat boncukların hacimce yaklaşık 18 kat daha küçük boyutlarda olduğu gözlenmiştir. Nişasta içeren boncuklar daha sonra tekrar 1, 2, 4 kez aljinat ile kaplanarak yavaş salım sistemleri elde edilmiştir. Nişasta ilaveli aljinat yapıların daha yüksek şişme derecesi gösterdiği de tespit edilmiştir. Üretilen boncukların yeni ilaç iletim sistemlerinin geliştirilmesine katkısı olacağı sonucuna varılmıştır (Kim, vd., 2005).

Sodyum aljinatın (SA) nişasta ile harmanlanmasının termal ve morfolojik özelliklere etkisi çalışılmıştır. DSC analizleri, ağırlıkça %30 nişasta eklenmesine kadar tek camsı geçiş sıcaklığı (T_g) gösteren sodyum aljinat+nişasta karışımı yapıların, uyumluluk ve etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. TGA analizleri nişasta derişimi arttıkça SA/Nişasta karışımının termal kararlılığının azaldığını göstermiştir. FTIR analizleri SA'nın karbonil grupları ile nişastanın hidroksi grupları arasında spesifik moleküller arası ilişki göstermiştir. SEM ile yapılan morfolojik analiz nişastanın SA matriksi içinde homojen bir şekilde dağıldığını göstermiştir (Swamy, vd., 2008).

Farklı derişimlerde sodyum aljinat, nişasta ve $CaCl_2$ kullanarak çeşitli bileşimlerde mikroküreler sentezlenmiş ve bu kürelerin bir insektisit olan klorpirifosun kontrollü salımı için kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bileşimdeki aljinat miktarı artırılıp, nişasta miktarı azaltıldığında kürelerin şişme derecelerinin arttığı, ayrıca çapraz bağlayıcı oranı artırıldığında şişme derecelerinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca pH 5.8-10.0 aralığında şişme derecesinin arttığı belirtilmiştir. Mikrokürelerin pH 10.0 ve 30 °C'de optimum erozyona uğradıkları görülmüştür. Klorpirifos salımının şişme ve erozyon kontrollü olarak salındığı rapor edilmiştir (Roy, vd., 2009).

Kontrollü ilaç iletimi için jelatin yapıdaki pirinç nişastası temelli hidrojel boncukların modellenmesi ve karakterizasyonu çalışılmıştır. Mukoadhesiv iskelet olarak sodyum aljinat ile önjelatinleştirilmiş Bora pirinci nişastası kullanılarak boncuklar elde edilmiştir. Hemen hemen küresel mikroboncuklar elde edilmiş,

boyutları 0.726'ya 1.16 mm olacak şekilde dağılmıştır. Farklı formülasyonlar farklı kinetik modellerle farklı salım ortamlarında değişken korelasyonlar göstermişlerdir. Sonuçta, doğal bir madde olan Assam Bora nişastasının mukoadhesiv kontrollü ilaç iletim sistemlerinin üretilmesinde umut verici bir opsiyon olduğu kanaatine varılmıştır (Sachan ve Bhattacharya, 2009).

Bir ditiyokarbamat fungusit olan Thiram içeren nişasta-aljinat boncuklardan çevre ve sağlık tehlikelerini ortadan kaldırmak üzere yararlanmak için salım dinamikleri araştırılmıştır. Bunun için nişasta-aljinat-Ca²⁺ boncuklar, farklı başlangıç maddesi derişimleri kullanılarak sentezlenmiş ve boncuk formülasyonu optimize edilmiştir. En uygun formülasyon tespit edildikten sonra boncuklar FTIR, şişme testi ile karakterize edilmiş ve salım dinamikleri ve kinetikleri çalışılmıştır. Bu polimerik boncukların pestisit güvenli kullanımı, toksik etkisinin azaltımı ve daha düzenli iletimi için kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (Singh, vd., 2009).

Diklofenak potasyumun geciktirilmiş salımı için nişasta kaplı aljinat mikroküreler sentezlenmiştir. Aljinat, nişasta ve diklofenak potasyumun karıştırılması ve CaCl₂ çözeltisine damlatılması sonucu iyonotropik jelleşme ile oluşan mikrokürelerin ilaç tutuklama etkinliklerinin yaklaşık %90 civarında olduğu belirlenmiştir. Diklofenak salımının ise pH 7.4 fosfat tamponunda ve 37 °C'de 10 saat sonunda %60-90 arasında değiştiği görülmüştür. Polimer ve çapraz bağlayıcı derişimlerinin artırılmasıyla ilaç salımının azaldığı rapor edilmiştir. Sentezlenen mikrokürelerin diklofenak potasyumun kontrollü salımı için uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Maiti, vd., 2012).

Bitki gelişimini hızlandıran bakteri (PGPR) *Raoultella planticola* Rs-2 çeşitli aljinat, nişasta ve bentonit karışımlarına enkapsüle edilerek kontrollü salım formülasyonu üretilmiştir. Nişasta içeriği arttıkça boncuk verimi düşerken, aljinat içeriği arttıkça boncuk verimi yükselmiştir. Bentonit derişimi şişmeyi, salımı ve biyobozunurluğu ters oranda etkilemiştir. Oluşturulan bakteri yüklü boncukların gerçek zirai uygulamaları da bakterilerin kontrollü salımında kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (Wu, vd., 2012).

Patates nişastası ve aljinat kullanılarak sentezlenen kürelere hipoglisemi tedavisinde kullanılan bir ilaç olan tolbutamid tutuklanmıştır. Optimize edilen kürelerin ilaç enkapsülasyon etkinliği %85.57±3.24 olarak hesaplanmıştır. Sekiz saat sonunda kürelerden %50.42±2.18 oranında tolbutamid salınmıştır. Kürelerin

şişme ve degradasyonlarının ortam pH'ından etkilendiği belirlenmiştir. Nişasta-aljinat kürelerin tolbutamidin kontrollü ve geciktirilmiş salımı için uygun oldukları sonucuna varılmıştır (Malakar, vd., 2013).

Geleneksel Mate çayı yapımı için kullanılan Yerba Mate antioksidanları yüklenmiş kalsiyum-aljinat hidrojellere nişasta dolgu maddesinin etkisi incelenmiştir. Kolay ve hızlı olması nedeniyle sadece aljinat kullanılarak kıyaslanan tutuklama ortamlarının boncuk oluşturma sırasında kayıplara neden olduğu saptandığından beri aljinat nişasta, kitosan, selüloz, pektin gibi polimerlerle karıştırılarak mekanik ve fiziksel özellikleri daha iyi de olabilen boncuklar üretilmektedir. Bu çalışmada nişasta aynı amaçla aljinat boncuk hazırlama işlemlerine katılmıştır. Nişasta dolgu maddesinin Yerba Mate ekstraktı enkapsülasyon etkinliğini artırmada anlamlı düzeyde katkısı olduğu görülmüştür. Nişasta ilave edildiğinde, morfolojik analizle belirlendiğine göre, boncukların iç ve dış yapıları değişmiş ve dolgu maddesi içindeki boşlukları doldurmuştur. Bu durum yaklaşık 4 mm çapındaki boncukların küreselliğine katkı yapmıştır. DSC ve FTIR ile karakterizasyonu yapılan boncukların kinetiği ve salım mekanizması incelenmiş ve yapay mide ortamında polifenol salımının, boncuk yapılarına nişasta eklendiğinde, daha yavaş olduğu bildirilmiştir (Córdoba, vd., 2013).

Sodyum aljinat ve mısır nişastası ile Etodolac yüklü mikroküreler oluşturmuşlardır. Etodolac non-steroidal analjezik ve eklem iltihabını önleyici bir ilaçtır. Yarı ömrü 6.4 saat ve 6-8 saatte 200-400 mg'lık dozlarda uygulanması gereken bir ilaçtır. Etodolac'ın aljinat-nişasta mikrokürelerde tutuklanmasının uzatılmış klinik etki, uygulama sıklığının azaltılması, yan etkilerinin azaltılması açısından avantajlı olabileceği düşünülmüştür. Aljinat-nişasta kürelere %28.75±0,291 oranında ilaç tutuklanmış ve 5 saat sonunda %35 oranında salım gerçekleşmiştir (Aswathy, vd., 2014).

İyonotropik jelleşme tekniği ile tatlı patates nişastası ve sodyum aljinnattan oluşan mikroküreler sentezlenmiş ve bu mikrokürelere ibuprofen tutuklanmıştır. Boyutları 0.82-1.08 mm arasında değişen mikrokürelere ilaç tutuklama etkinliklerinin %71.85-94.53 arasında değiştiği belirlenmiştir. İbuprofen salım çalışmaları pH 7.4 fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. İlk 30 dakikada ibuprofenin %25'inin salındığı, daha sonra 10 saatlik bir süre içerisinde de tamamının salındığı belirlenmiştir. 28 gün boyunca oda sıcaklığında ve 40 °C'de

saklanan ilaç yüklü mikrokürelere ilaç miktarının değişmediği görülmüştür (Jha ve Bhattacharya, 2014).

Metoprolol tartarat (hipertansiyon tedavisi için kullanılan bir ilaç) iletimi için, topioca nişastası ve aljinat kullanılarak sentezlenen kürelerin ilaç salım davranışlarının incelendiği bir çalışma Biswas ve Sahoo (2016) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sadece aljinat içeren kürelere %51-58 oranında metoprolol tartarat tutuklanmış, gastrik ortamda (pH 1.2) 45 dakika içerisinde %30 oranında salım gerçekleştiği görülmüştür. Aljinata tapioca nişastasının eklenmesi tutuklama etkinliğini %88'e çıkarmış ve 3-4 saatte ilacın kontrollü şekilde salınmasını sağlamıştır (Biswas ve Sahoo, 2016).

2.4. Tamoksifen Salım Sistemlerine Örnekler

Tamoksifen sitrat, yağ/su emülsifikasyon çözücü evaporasyonu yöntemi ile sentezlenen biyobozunur poli-laktid-ko-glikolid (PLGA) mikrokürelere enkapsüle edilmiştir. İlaç, polimer, polivinil alkol (stabilizatör) ve çözücü derişimlerinin mikroküre boyut dağılımı, enkapsülasyon etkinliği ve *in vitro* ilaç salım davranışı üzerine etkileri incelenmiştir. PLGA derişimi %2'den %6'ya doğru artırıldığında mikroküre boyutu 215.25 µm'den 283.50 µm'ye çıkmıştır. Tamoksifen sitrat derişimi %0.5'den 2'ye doğru artırıldığında ise mikroküre boyutu 189.75 µm'den 288.75 µm'ye çıkmıştır. PVA derişimi arttıkça daha stabil ve küçük mikrokürelerin oluştuğu görülmüştür. Enkapsülasyon etkinliği ilaç derişimi yükseldikçe artmıştır. Tamoksifen sitrat PLGA mikrokürelere 12 saat boyunca kontrollü olarak %97 oranında salınmıştır (Sehra ve Dhake, 2005).

Tamoksifen sitrat iletimi için kendiliğinden nanoemülsifiye edici ilaç iletim sistemleri (SNEDDS) oluşturulmuştur. Optimum sistemi dizayn etmek için Tamoksifen sitrat (%1.6), Maisine 35-1 (%16.4), Caproyl 90 (%32.8), Cremophor RH40 (%32.8) ve propilen glikol (%16.5) kullanılmıştır. SNEDDS'lerden Tamoksifen sitrat salımı pH 2 ve pH 7.4 ortamlarında incelenmiştir. pH 2 ortamında 24 saat boyunca ilacın ancak %40'ı salınırken, pH 7.4 ortamında 4 saat sonunda ilacın %100'ü salınmıştır. Hazırlanan bu formülasyonun Tamoksifenin oral yolla iletimi konusundaki problemlere çözüm olabileceği sonucuna varılmıştır (Elnaggar, vd., 2009).

Antitümör ilaç iletim sistemi olarak tasarlanan folat-konjugat poli[(*p*-nitrofenil akrilat)-*co*-(*N*-izopropilakrilamid)] sub-mikrojellere (F-SubMG) Tamoksifen yüklenmiştir. Mikrojelere yüklenebilecek ilaç miktarı 1.0 mg/mL Tamoksifen ile çalışıldığında 9.0 ± 0.4 µg TMX/mg F-SubMG olarak hesaplanmıştır. Bu formülasyonun salım davranışı incelendiğinde ilk 5 dakikada ilacın %28'i hızlı bir şekilde salınmıştır. Salınan maksimum Tamoksifen miktarı 6.9 ± 0.5 µg TMX/mg F-SubMG olarak hesaplanmış ve bu salım değerine 47 saat sonunda ulaşılmıştır. 10 mg/mL Tamoksifen ile çalışıldığında ise mikrojelere 112.0 ± 15.0 µg TMX/mg F-SubMG yüklenmiş, salım çalışmaları yapıldığında yüklenen ilacın %25.6'sı ilk 5 dakika içerisinde hızlı bir şekilde salınmıştır; daha sonra ise yavaş bir salım profili gerçekleşmiştir. Maksimum TMX salım değerine (101 ± 11 µg TMX/mg F-SubMG) 168. saatte ulaşılmıştır. F-SubMG partiküllerinin MCF7 ve HeLa hücreleri için toksik olmadıkları *in vitro* çalışmalarla belirlenmiş, ilaç yüklü partiküllerin ise kanserli hücreler üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Blanco, vd., 2010).

Tamoksifen yüklü poli(ε-kaprolakton) temelli enjekte edilebilir mikrokürelerin meme kanseri tedavisi için üretilmesi çalışılmıştır. Çözgen evaporasyon yöntemi ile tamoksifen yüklü mikroküreler üretilmiş, karakterizasyonu yapılmış ve *in vitro* salım çalışmaları fosfat tamponunda (pH 7.4 ve 37 °C) gerçekleştirilmiştir. Partikül büyüklüğü 27-47 µm, şekli küresel ve düzgün yüzeyli mikroküreler elde edilmiştir. DSC, tamoksifenin mikrokürelerde tutulmasının amorf yapıda olduğunu göstermiştir. Enkapsülasyon etkinliği %61-67 ölçülmüş, salımın önce hızlı takiben yavaş ve geciktirilmiş olarak devam ettiği saptanmıştır. FTIR ve DSC sonuçları polimerin kararlılığını ve termal özelliklerinin sıcaklıkla değişmediğini ilacın da kimyasal degradasyona uğramadığını göstermiştir (Jagadeesh ve Devi, 2010).

Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış guar gum kullanılarak, suda-yağ emülsiyon polimer çapraz bağlama yöntemi ile Tamoksifen yüklü sürekli salım yapabilen biyobozunur nanopartiküller üretilmiştir. Karakterize edilen nanopartiküllerden ilaç salımı pH 7.4'de USP dissolution (tip II) hız test eden aygıt ile denenmiş ve kinetikleri incelenmiştir. Sistem guar gum ile üretilmiş yeni bir nanoölçekli ilaç iletim sistemi olarak sunulmuştur (Sarmah, vd., 2011).

Meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere poli (sebacic asid-co-ricinoleic acid) temelli Tamoksifen sitrat yüklü mikropartiküllerin hazırlanması ve *in vitro* karakterizasyonu araştırılmıştır. Enjekte edilebilir, biyobozunur mikropartiküller

mikroenkapsülasyon yöntemi ile elde edilmiş ve SEM, FTIR, DSC, XRD ve *in vitro* salım çalışmaları ile karakterize edilmiştir. *In vitro* ilaç salım çalışmaları Tamoksifenin sıfıncı dereceden bir kinetik ile salındığını göstermiştir. Tamoksifen salımının uzatılması mikropartiküle yüklenen Tamoksifen miktarı ile artmıştır(Hiremath, vd., 2012).

Poli (D,L-Lactid-co-glycolid) ve poli (D,L-lactid) karışımı temelli Tamoksifen taşıyan mikrokürelerin polimerik kompozisyonunun ilaç salımına ve *in vitro* antitümoral aktiviteye etkisi araştırılmış ve Tamoksifenin polimer kompozisyonuna bağlı olarak 11 ile 58 günlük salım periyoduna sahip olabileceği tartışılmıştır (Fenández, vd., 2012).

Tamoksifen taşıyıcısı olabilecek pH-duyarlı kitosan nanopartiküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tamoksifen yüklü nanopartiküllerin 150.6 nm boyutunda ve küresel yapıda oldukları belirlenmiştir. Nanopartiküllerin ilaç enkapsülasyon etkinlikleri %28 olarak hesaplanmıştır. Tamoksifen salımı pH 4.0, pH 6.0 ve pH 7.4 ortamlarında 6 saat boyunca takip edilmiş ve sırasıyla %68, %43, %22 oranında kümülatif salım gerçekleştiği bildirilmiştir. Düşük pH'da ilacın protonlanması ile kimyasal olarak tutuklanan ilacın salındığı ve kitosan nanopartiküllerin bu ortamda pozitif yüklenmesi sonucu ilaç ile kitosan arasındaki elektrostatik etkileşimlerin azalmasından dolayı salımın arttığı sonucuna varılmıştır. Tamoksifen yüklü kitosan nanopartiküllerin antikanser aktiviteye sahip oldukları MTT-analizi, AO/EtBr ve Hoechst nükleer boyama ile gösterilmiştir (Vivek, vd., 2013).

Tamoksifen yüklü nanolipid taşıyıcılar (NLC) sentezlenmiştir. Küresel NLC partiküllerin 46.6 nm boyutunda oldukları ve bu taşıyıcılara 200 mg Tamoksifen yüklenebildiği rapor edilmiştir. *In vitro* salım çalışmaları Franz difüzyon hücre sistemi kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisine (%2'lik, w/v sodyum lauril sülfat içeren) ve 37 °C'de gerçekleştirilmiştir. Salım davranışı 24 saat boyunca takip edilmiş ve kümülatif salım oranı %96.5 olarak hesaplanmıştır. Tamoksifen yüklü nanolipid taşıyıcıların insan (MCF-7) ve fare (4TI) meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdikleri ve stabilitelelerinin de yüksek olduğu saptanmıştır (How, vd., 2013).

Poli (D,L-Laktid-co-glikolid) ve poli (D,L-laktid) polimer karışımı temelli Tamoksifen yüklü mikrokürelerin *in vivo* değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Polimer çözeltisi ile tamoksifen karıştırılarak bir sprey kurutucudan püskürtülerek hazırlanan mikrokürelerin *in vivo* deneyleri dışı Wistar ratlara uygulanmış ve plazma Tamoksifen değerleri ölçülerek ilaç salımı, histolojik çalışma, farmakokinetik parametreler, biyokimyasal parametreler çalışılmıştır. Her iki tip mikrokürenin iyi biyoyumluluk ve biyokoruma gösterdiği ve tamoksifen taşınımı için iyi araçlar olabileceği sonucuna varılmış; hem tamoksifenin kontrollü salımı, hem de hedef olmayan organlarda birikiminin azaltılması açısından yararlı olacağı ileri sürülmüştür (Fernández-Olleros, vd., 2014).

Tamoksifen ve kuersetin poliester nanosünger partiküllere yüklenmiş ve bu ikili ilaç formülasyonunun ilaç salım ve *in vitro* metabolizması incelenmiştir. Farklı oranlarda çapraz bağlayıcı (%4 ve %8) kullanılarak sentezlenen nanopartiküllere yüklenen Tamoksifen yüzdesi sırasıyla %69.1 ve %72.7 iken, kuersetin yüzdesi %77.2 ve %78.0 olarak hesaplanmıştır. İlaç salım davranışları incelendiğinde %4 oranında çapraz bağlayıcı kullanılarak sentezlenen nanopartiküllerden 21 gün sonunda %97 oranında kuersetin, %89 oranında se Tamoksifen salınmıştır. Kuersetin ve Tamoksifenin benzer kontrollü salım davranışı gösterdiği belirtilmekle birlikte kuersetinin daha yüksek oranda salınması Tamoksifene göre sudaki çözünürlüğünün daha fazla olması ile açıklanmıştır. Ayrıca çapraz bağlanma oranı artırıldığında ilaçların daha yavaş metabolize oldukları ve biyoyararlanımlarının arttığı rapor edilmiştir (Lockhart, vd., 2015).

Meme kanserinin Tamoksifen ile tedavisinde etkinliğin uzatılmış melatonin salımı ile artırılması çalışılmıştır. Melatonin yüklü nano yapıli lipid taşıyıcılar (NLCs) partikül büyüklüğü ve zeta potansiyeli açısından incelenmiş, FTIR, DSC, hücresel emilim ve SEM ile karakterize edilmiştir. Anti-proliferatif ve apoptotic etkiler değerlendirilmiştir. Partikül büyüklüğü 71 ± 5 nm olarak ölçülmüştür. Formülasyon 4 ay boyunca stabil olarak saklanabilmiştir. Melatonin yüklü NLC'ler hücre proliferasyonunu anlamlı bir yüzde ile düşürmüştür. Melatonin yüklü NLC ve tamoksifen birlikte kullanıldığında apoptosis 2 katı artmıştır. Üretilen NLC teknolojisinin ümit verici bir iletim sistemi olduğu sonucuna varılmıştır (Sabzichi, vd., 2016).

Dehghani vd. (2017)'nin çalışmasında, tamoksifen sitratın oral iletimi için mikroemülsiyon sistemleri oluşturulmuştur. Çözücü olarak susam yağı, yüzey aktif madde olarak Tween 80'in kullanıldığı çalışmada ortama yenilebilir gliserin ve Span 80 de eklenmiştir. Boyutları 16.64-64.62 nm arasında değişen bu

taşıyıcılara yaklaşık %98 oranında tamoksifen sitrat yüklenmiş, pH 7.4'de ve 5.5'de sırasıyla %85 ve %100 oranında salım gerçekleşmiştir (Dehghani, vd., 2017).

2.5. Aljinatın Tamoksifen Salım Sistemlerinde Kullanımı

Lenfatik sisteme Tamoksifen taşınımı için aljinat/kitosan mikropartiküllerinin üretilmesi ve karakterizasyonu çalışılmıştır. Mikropartiküllerin boyutu 3 µm'den küçük ölçülmüştür. Tamoksifen yüklemesi ve *in vitro* salımının polimer ağının aljinatın mannuronik/guluronik asit oranına bağlı olarak değiştiği ifade edilmiştir. Tamoksifen *in vitro* salımı pH 3.0 ortamında 60 dakika sonunda yaklaşık %35 civarında; pH 7.4 ortamında 120 dakika sonunda yaklaşık %95 civarında ölçülmüştür (Coppi ve Iannuccelli, 2009).

Tamoksifen yüklü tiyol grubu takılmış aljinat-albümin nanopartiküllerinin antitümoral ilaç iletim sistemi olarak kullanımı araştırılmıştır. Tamoksifen yüklemesi optimize edildikten sonra salım çalışmaları yapılmış ve 2-25 saat uzatılmış salım sonuçlarına ulaşılmıştır. Tamoksifen yüklü nanopartiküller MCF-7 ve HeLa hücrelerinde etkili bulunmuştur (Martinez, vd., 2012a).

Tamoksifen taşınımı için aljinat-sistein/disülfit bağı indirgenmiş albumin nanopartikülleri oluşturulmuş ve tamoksifenin prelinik etkinliğinin artırılması araştırılmıştır. Tamoksifenin plazmadaki derişimi ölçülebilir düzeyin altına çekilirken tümör bölgesine tamoksifenin birikmesi sağlanmış ve meme kanseri tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür (Martinez, vd., 2012b).

Tamoksifenin kontrollü taşınımı için aljinat/kitosan nanopartiküllerin sentezi ve karakterizasyonu çalışılmıştır. Aljinat ve kitosanın değişen oranları kullanılarak üretilen nanopartiküllere tamoksifen yüklenmiş ve kontrol ile karşılaştırılmıştır. Nanopartiküller 19-28 nm boyutunda bulunmuştur. Amid bağlarının varlığı FTIR ve TGA ile kanıtlanmış ve tamoksifenin başarılı bir şekilde nanopartiküller içinde tutunduğu gösterilmiştir. Maksimum tamoksifen salımı 8 ve 24 saat arasında gerçekleşmiştir. En iyi salım kontrolünün aljinat oranı yüksek olan yapılarda gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Martinez, vd., 2013).

2.6. Aljinat ve Nişastanın Tamoksifen Salım Sistemlerinde Kullanımı

Literatürde bugüne kadar böyle bir çalışma yapıldığına dair bir bilgiye ulaşlamamıştır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal ve Cihazlar

Etanol (absolute %99), sodyum aljinat (A2033) , nişasta (S9765), kalsiyum klorür (CaCl_2), hidroklorik asit (HCl, %37) ve Tamoksifen sitrat Sigma-Aldrich (Steinheim, Almanya)'dan; Tween 80 Merck (Darmstadt, Almanya)'dan; sodyum hidroksit (NaOH) Riedel-de Haen (Seelze, Almanya)'dan; potasyum klorür (KCl) Carlo Erba (Ronado, İtalya)'dan; potasyum fosfat tampon tuzu (PBS) Oxoid (Hampshire, İngiltere)'den temin edildi.

Deneyleerde Ohaus-Pioneer (PA214C) 0.0001 duyarlılıkta analitik terazi, GFL (2001/4) saf su cihazı, Hanna (pH 211) pH metre, Sigma (3-30KS) santrifüj cihazı, Shimadzu (UV-1601) spektrofotometre, Velp (Multistirrer 15) manyetik karıştırıcı, Daihan Scientific (MSH-20D) ısıtıcılı karıştırıcı, İndesit (TN 5 FNF) buzdolabı, Memmert (UNB-400) etüv kullanıldı.

Sentezlenen mikrokürelerin karakterizasyonu için İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü-Malzeme Araştırma Merkezi'nde bulunan taramalı elektron mikroskobu (SEM, Philips XL-30S FEG) hizmet alımı ile; Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nde bulunan FTIR spektrofotometresi (BX Perkin Elmer) Kimya Bölümü'nün yardımı ile, İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Diferansiyel Termal Analiz cihazı, Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (Shimadzu DSC-60) kullanıldı.

3.2. Yöntem

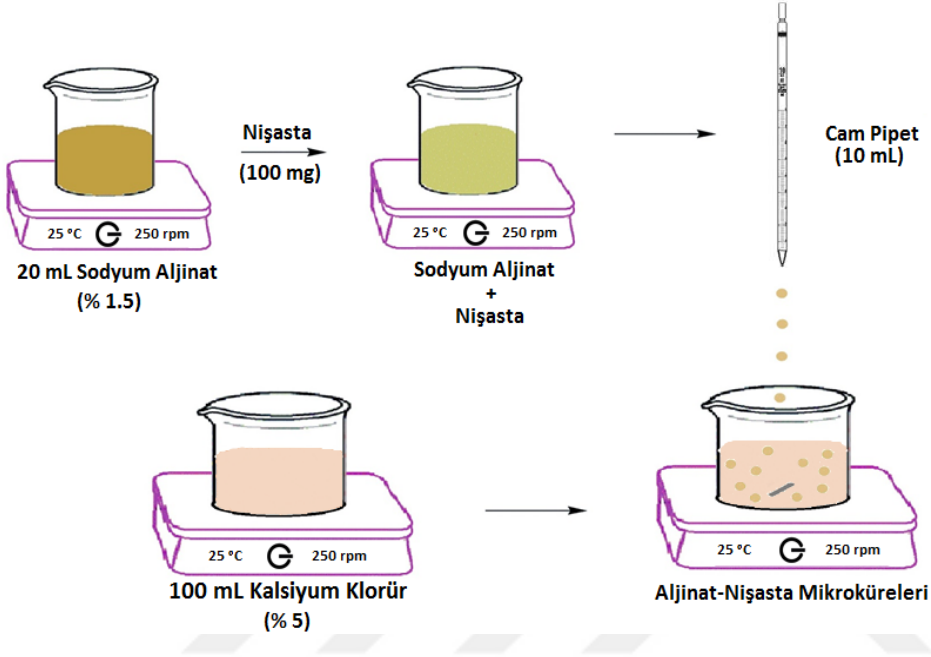
3.2.1. Tamoksifen Çalışma Grafiğinin Hazırlanması

Bu çalışma için gerçekleştirilecek olan tüm deneylerden önce Tamoksifen sitrat etanol ile çözülerek 1.0 mg/mL derişimde stok çözelti hazırlandı, 100 kat seyreltildi ve bu çözeltinin UV-Vis spektrofotometrede 800-200 nm aralığında spektrumu alındı. Spektrumda 276, 238, 204 nm dalga boylarında 3 absorpsiyon piki görüldü. Bundan sonraki deneylerde, düşük dalga boylarında girişim olasılığı daha yüksek olduğundan ve literatür ile de uyumlu olmak üzere (Ma vd., 2009; Upadhyay Shivam vd., 2012; Sunna, 2012) 276 nm dalga boyunun kullanılmasına karar verildi.

Çalışılacak derişim aralığını kapsayan standart çalışma grafiğinin hazırlanması için 10.0 mg saf Tamoksifen sitrat manyetik karıştııcı ve ultrasonik banyo yardımıyla 100 mL etanolde çözülererek 0.1 mg/mL'lik stok çözeltili hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltiliden son derişimleri 1.0-20.0 µg/mL aralığında olacak şekilde birer µg aralıklı çözeltiler hazırlandı. Bu çözeltilerin 276 nm'de absorbansları ölçüldü ve Tamoksifen sitrat derişimine karşı okunan absorbans değerleri kullanılarak çalışma grafiği oluşturuldu. Bu çalışmanın tüm denemeleri 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

3.2.2. Boş Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Hazırlanması

Yirmi mL sodyum aljinatın sudaki çözeltilisi (15 mg/mL) hazırlandı ve manyetik karıştııcı yardımıyla çözeltili homojen hale gelinceye dek, yaklaşık 1 saat, 250 rpm hızla oda sıcaklığında karıştııldı. Karışır durumda olan 20 mL sodyum aljinat çözeltilisine 100 mg katı nişasta yavaşça eklenerek karıştırmaya 30 dakika daha devam edildi. Bu sırada 100 mL %5'lik kalsiyum klorür çözeltilisi hazırlanarak ayrı bir yerde karışmaya bırakıldı. Bekleme süresi sonunda hazırlanan aljinat/nişasta çözeltilisi ultrasonik banyoda 5 dakika bekletildi ve ardından cam pipet yardımıyla 250 mL'lik cam beherde bulunan %5'lik kalsiyum klorür çözeltilisine damla damla yavaşça eklenerek boş kalsiyum aljinat/nişasta küreler oluşturuldu. Mikrokürelerin hazırlanma süreci Şekil 3.1 de şematize edilmiştir:



Şekil 3.1: Boş aljinat/nişasta mikroküre oluşturma işlemi.

3.2.3. Boş Mikrokürelere Aljinat/Nişasta Oranının Optimizasyonu

Dayanıklı mikrokürelere elde edilebilmesi için Çizelge 3.1’de listelenen kombinasyonlar denenerek optimizasyon çalışması yapıldı. Bunun için Çizelge 3.1’de belirtilen oranlarda aljinat ve nişasta kullanılarak Bölüm 3.2.2’de anlatıldığı gibi mikrokürelere oluşturuldu.

Çizelge 3.1. Aljinat/nişasta oranı optimizasyonu

Aljinat (%)	Nişasta (mg)					
	0	50	100	150	200	
0.5	0	50	100	150	200	
1.0	0	50	100	150	200	
1.5	0	50	100	150	200	
2.0	0	50	100	150	200	
2.5	0	50	100	150	200	
3.0	0	50	100	150	200	

Mikroküre hazırlanmasında denenen yukarıdaki kombinasyonlarda :

- a) Mikroküre şekli
- b) Mikroküre dayanıklılığı
- c) Mikroküre üretim kolaylığı

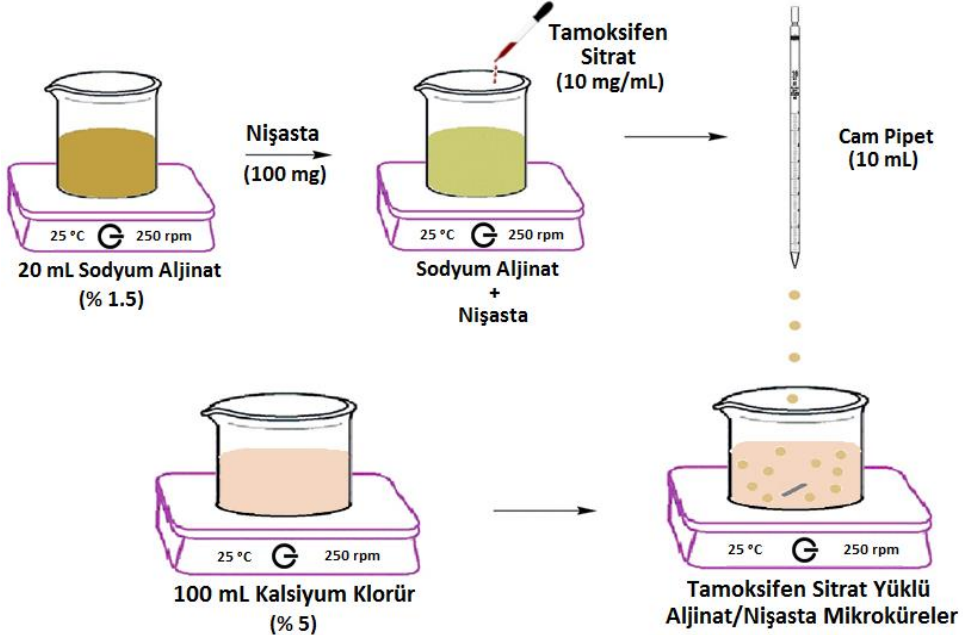
dikkate alındığında (Jadupati vd., 2013) en uygun derişimin % 1.5 aljinat olduğuna karar verildi. Nişasta oranını belirleyebilmek için tutuklama ve salım çalışmaları yapıldı ve bunların sonucunda 100 mg nişasta miktarının en uygun olduğu görüldü. Böylece deneylerin devamında, en uygun kombinasyon olan 20 mL %1.5 aljinat/100 mg nişasta kullanılmaya karar verildi.

3.2.4. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Hazırlanması

Tamoksifen sitratın etanoldeki çözeltisi (10 mg/mL) hazırlandı. Daha sonra Bölüm 3.2.2'deki işlemler tekrarlanırken ortama nişasta eklenmesinin ardından Tamoksifen sitrat çözeltisinin 1 mL'si yavaşça ilave edildi ve oda sıcaklığında çözelti karışır durumda 30 dakika bekletildi. Bu sırada 100 mL %5'lik kalsiyum klorür çözeltisi hazırlanarak (250 rpm) karışmaya bırakıldı. Bekleme süresi sonunda hazırlanan aljinat/nişasta/Tamoksifen sitrat çözeltisi ultrasonik banyoya alınarak oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve ardından pipet yardımıyla 250 mL'lik beherde karışmakta olan kalsiyum klorür çözeltisine damla damla eklenerek Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküreler oluşturuldu. Beş dakika kadar mikrokürelerin olgunlaşmaları beklendikten sonra ortam sıvısından 2.0 mL örnek alınarak 18000 g'de 20 dakika santrifüjlenip, UV-Vis spektrofotometre ile 276 nm'de absorbans okundu ve tutuklanmayan Tamoksifen sitrat derişimi hazırlanan çalışma grafiğinden (Şekil 4.1) hesaplandı. Mikrokürelerde tutuklanmış Tamoksifen sitrat kütlesi aşağıdaki eşitlikten hesaplandı.

Tutuklanmış Tamoksifen Sitrat Kütlesi (mg) = Toplam Tamoksifen Sitrat Kütlesi (mg) – Ortam Sıvısında Tutuklanmadan Kalan Tamoksifen Sitrat Kütlesi (mg)

Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin hazırlanma süreci Şekil 3.2'de şematize edilmiştir:



Şekil 3.2: Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre oluşturma işlemi.

3.2.5. Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Karakterizasyonu

3.2.5.1. Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ölçümleri

Boş ve Tamoksifen sitrat yüklü mikroküreler sırasıyla Bölüm 3.2.2 ve Bölüm 3.2.4’de anlatıldığı şekilde hazırlandı ve etüvde 24 saat boyunca 50 °C’de kurumaya bırakıldı. Kurutulan mikroküreler agat havan kullanılarak toz haline getirildi. Aljinat, nişasta, Tamoksifen sitrat, boş aljinat/nişasta mikroküreler ve Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin kuru ve toz halde FTIR spektrumları alındı.

3.2.5.2. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) ölçümleri

Boş aljinat/nişasta mikroküreler ve Tamoksifen sitrat tutuklanmış aljinat/nişasta mikroküreler Bölümler 3.2.2 ve 3.2.4’de anlatıldığı şekillerde hazırlandı ve 2 gün 40 °C’ye ayarlı etüvde kurulduktan sonra agat havan yardımıyla öğütülerek toz hale getirildi. Ardından aljinat, nişasta, Tamoksifen sitrat ve toz hale getirilen boş ve Tamoksifen sitrat yüklü mikrokürelerin nemleri uzaklaştırılmak üzere etüve konuldu. Nemleri uzaklaştırılan örneklerin DSC ölçümleri alındı.

3.2.5.3. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ölçümleri

Boş ve Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküreler sırasıyla Bölüm 3.2.2 ve Bölüm 3.2.4’de anlatıldığı şekilde hazırlandı. Etüvde 24 saat boyunca 50 °C’de kurumaya bırakıldı. Kurutulmuş mikroküreler altın kaplandı ve farklı büyütmelerde SEM görüntüleri alınarak morfolojik analizi yapıldı.

3.2.6. Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliği ve Yükleme Kapasitesi

Aljinat/nişasta oranı optimize edilmiş olan mikrokürelere 1.0; 2.0; 3.0; 4.0; 5.0; 6.0; 7.0; 8.0; 9.0; 10.0 mg/mL derişimlerinde Tamoksifen sitrat yüklemesi yapılarak tutuklama etkinliği incelendi. Kullanılan Tamoksifen sitrat derişimine karşı mikrokürelere yüzde (%) tutuklanan Tamoksifen sitrat miktarı aşağıdaki eşitlikten (1) hesaplandı ve grafik çizildi.

$$Tutuklama\ Etkinliği = \frac{Tutuklanan\ Tamoksifen\ Sitrat\ (mg)}{Toplam\ Tamoksifen\ Sitrat\ (mg)} \times 100 \quad (1)$$

Ayrıca Tamoksifen sitrat yükleme kapasitesi de incelenerek 1.0 gram polimer başına ne kadar ne kadar ilaç yüklendiği aşağıdaki eşitlikten (2) hesaplandı.

$$Yükleme\ Kapasitesi = \frac{Tutuklanan\ Tamoksifen\ Sitrat\ (mg)}{Tamoksifen\ Sitrat\ Yüklü\ Polimer\ (mg)} \times 100 \quad (2)$$

3.2.7. Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliğine Sıcaklığın Etkisi

İlaç yükleme denemelerinde en uygun Tamoksifen sitrat derişimi 10.0 mg/mL olarak belirlendi. Belirlenen Tamoksifen sitrat oranı için tutuklama etkinliğine sıcaklığın etkisi incelendi. Çalışılacak sıcaklık aralığı 5, 15, 25, 35, 45, 55 °C olarak belirlendi. İlaç yükleme denemesinde kullanılan tüm çözeltiler çalışılacak sıcaklığa getirilerek Tamoksifen sitrat yüklü mikroküreler oluşturuldu. Olgunlaşmalarının ardından ortam sıvısından 2.0 mL örnek alınarak Tamoksifen sitrat analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda farklı sıcaklıklarda tutuklanan Tamoksifen sitrat yüzdeleri belirlendi.

3.2.8. Boş ve Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Şişme Analizi

Şişme derecesinin tayini için üretilen boş ve 10 mg Tamoksifen sitrat yüklenerek hazırlanan aljinat/nişasta mikroküreler 24 saat boyunca 50 °C’de etüvde kurutuldu ve tartıldı. Kurumuş mikroküreler saf su, *in vitro* mide salım ve *in vitro* ince bağırsak salım ortamları (25 °C’de) içerisinde bekletildi. Belirli zaman aralıklarında mikroküreler ortamdan kurutma kağıdı üzerine alındı ve tartılarak absorblanan su miktarları belirlendi. Mikrokürelerin şişme derecesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Şişme Derecesi} = \left[\frac{(m_{\text{şişmiş mikroküre}} - m_{\text{kuru mikroküre}})}{m_{\text{kuru mikroküre}}} \right] \times 100$$

3.2.9. Aljinat/Nişasta Mikrokürelerdeki Nişastanın Şişme Derecesine Etkisi

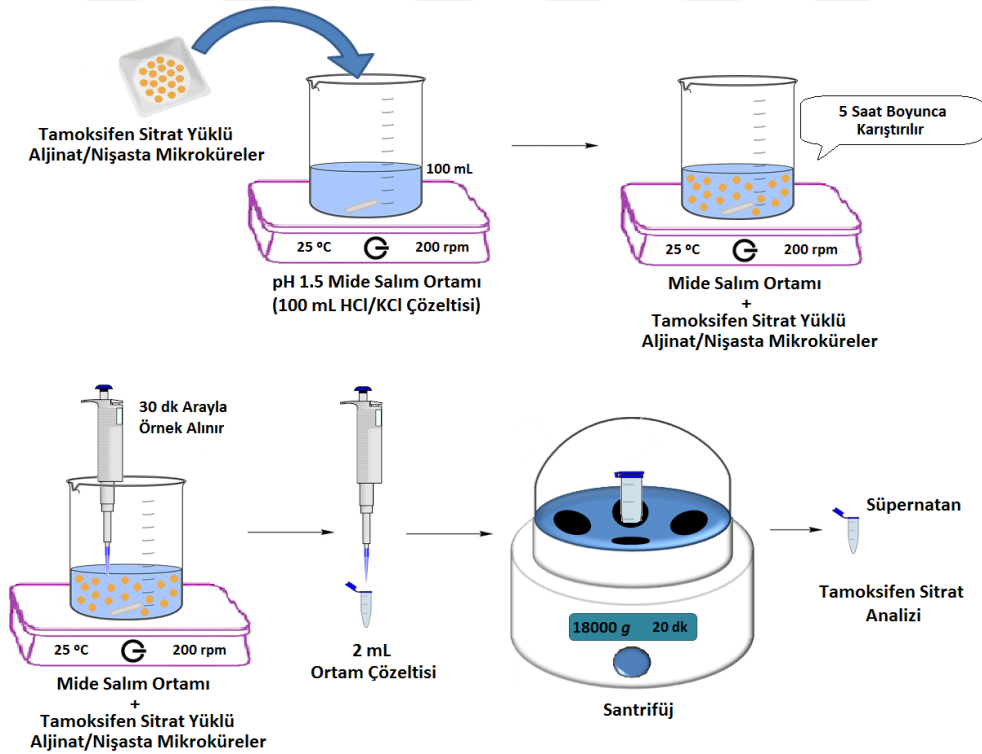
Aljinat oranı (%1.5) sabit tutulup, nişasta miktarları 0, 50, 100, 150, 200 mg şeklinde değiştirilmek üzere farklı kombinasyonlarda aljinat/nişasta mikroküreleri oluşturuldu. Mikroküreler 24 saat boyunca 50 °C’de etüvde bekletilerek kurutuldu ve tartıldı. Kurutulan aljinat/nişasta mikroküreler *in vitro* mide ve *in vitro* ince bağırsak ortamları (25 °C’de) içine eklendi. Belirli zaman aralıkları ile mikroküreler ortam içerisinden kurutma kağıdı üzerine alındı ve tartılarak absorplanan su miktarları belirlendi. Bölüm 3.2.8’de verilen eşitlik kullanılarak mikrokürelerin şişme dereceleri hesaplandı.

3.2.10. Tamoksifen Sitrat Salımına pH’ın Etkisinin İncelenmesi

3.2.10.1. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin *in vitro* Mide Ortamında Salımının İncelenmesi

Yapay mide ortamı için çözeltiler aşağıdaki gibi hazırlandı: Ortamın hazırlanmasında hidroklorik asit (HCl) ve potasyum klorür (KCl) çözeltileri kullanıldı. İki çözelti de ayrı beherlerde 82.8 mL HCl (0.2 M) ve 100 mL KCl (0.2 M) (Sarmiento vd., 2007) olmak üzere hazırlandı. Hazırlanan hidroklorik asit ve potasyum klorür çözeltileri tek bir beherde birleştirilerek karıştırıldı. Homojen bir karışım elde edilmesinin ardından çözeltiden 100 mL farklı bir behere ayrıldı. Ayrılan bu HCl/KCl çözeltisinin pH’ı, seyreltilmiş HCl ya da NaOH kullanılarak 1.5’e ayarlanarak salım ortamı hazırlanmış oldu.

Mikroküreler üretildikleri çözelti ortamından süzülerek ayrıldıktan sonra *in vivo* koşullar taklit edilmek üzere hazırlanan yapay mide ortamına (pH 1.5) eklendi ve bu ortamda 24 saat boyunca 200 rpm hızla karıştırıldı. Salım ortamından 5 saat boyunca 30'ar dakika arayla 2'şer mL örnek alınarak 18000 g'de 20 dakika santrifüje tabi tutulduktan sonra süpernatandaki Tamoksifen sitrat miktarının salım takibi UV-Vis spektrofotometre ile yapıldı. Absorbans sonuçlarından, geçen süre içerisinde mikrokürelerden ortama salınan toplam Tamoksifen sitrat miktarı hesaplandı (Şekil 3.3).

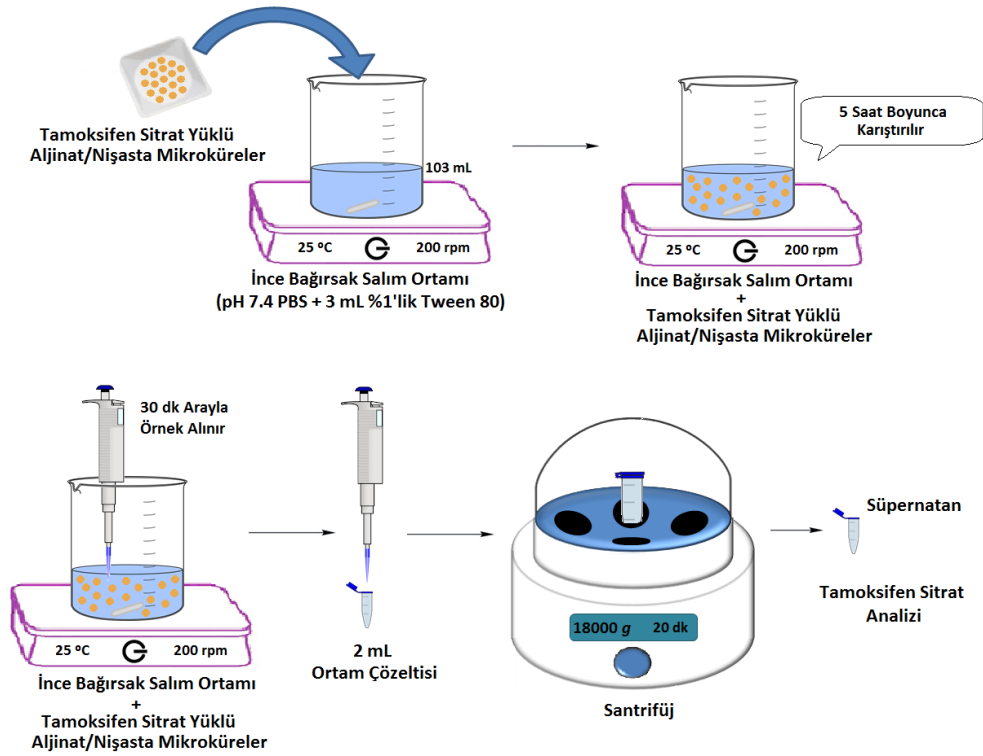


Şekil 3.3. Aljinat/nişasta mikrokürelerden *in vitro* mide ortamında Tamoksifen sitrat salımı analizinin işlem şeması.

3.2.10.2. Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin *in vitro* İnce Bağırsak Ortamında Salımının İncelenmesi

İnce bağırsak ortamını *in vitro* olarak taklit etmek için kullanılacak olan pH 7.4 ortamı potasyum fosfat tabletlerinin (PBS) saf suda çözülmesi ile hazırlandı. Boş bir behere yaklaşık 90 mL saf su konduktan sonra içine 1 adet pH 7.4 potasyum fosfat tableti eklenerek karıştırıldı, eğer gerekiyorsa son pH değeri seyreltilmiş HCl

veya NaOH kullanılarak 7.4'e ayarlanarak hacim 100 mL'ye tamamlandı. Daha sonra 3.0 mL % 1'lik Tween 80 çözeltisi eklenerek bir süre daha karıştırıldı. Hazırlanan bu 103 mL yapay ince bağırsak salım ortamına Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküreler eklendi ve 5 saat boyunca 30 dakika aralıklarla ortamdan 2.0 mL çözelti alındı. Alınan çözelti santrifüjlendikten sonra UV-Vis spektrofotometre ile 276 nm dalga boyunda absorbansı okunarak Tamoksifen sitrat analizi yapıldı. Absorbans sonuçlarından, geçen süre içerisinde kürelerden ortama ne kadar Tamoksifen sitrat salındığı belirlendi (Şekil 3.4).

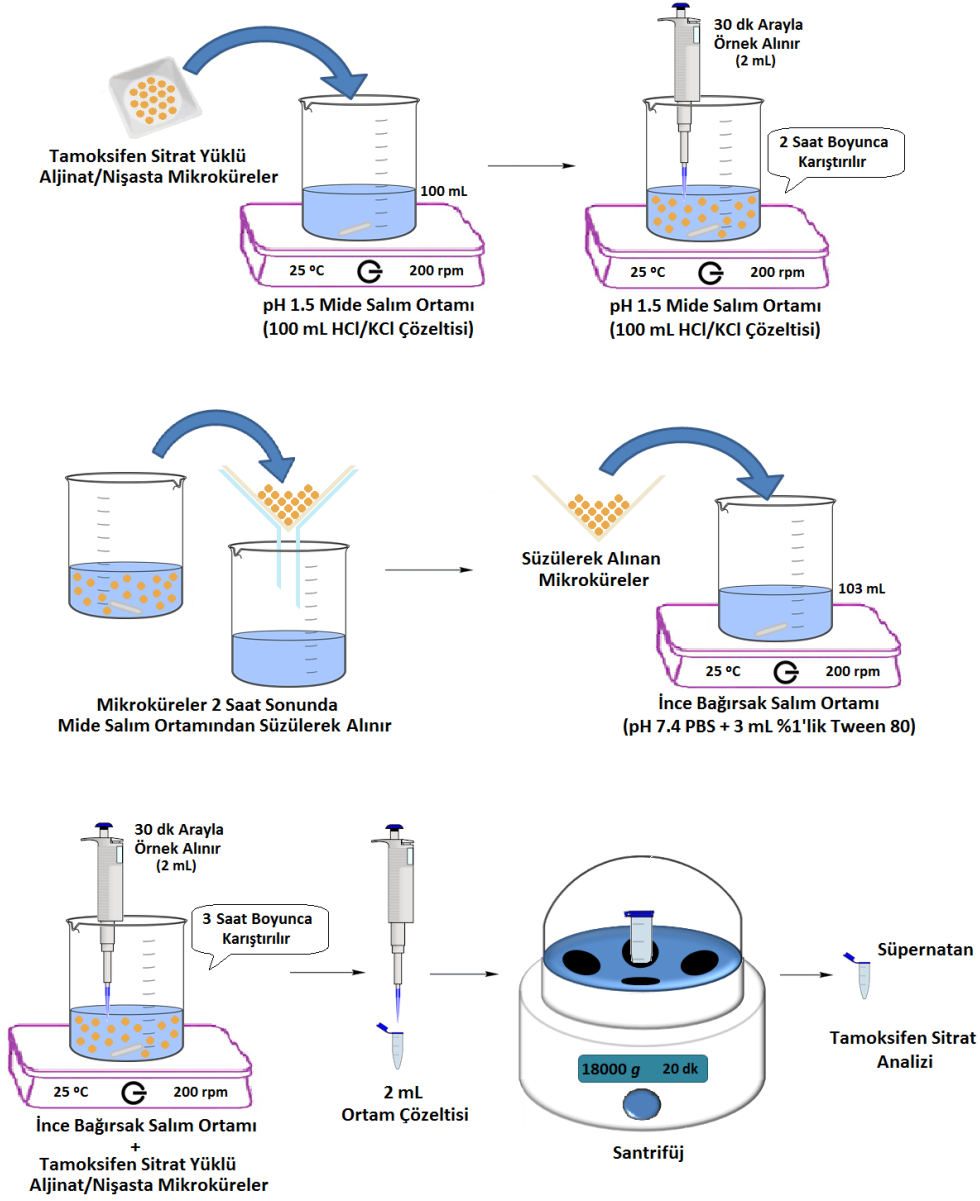


Şekil 3.4. Aljinat/nişasta mikrokürelerden *in vitro* ince bağırsak ortamında Tamoksifen sitrat salımı analizinin işlem şeması.

3.2.10.3. Tamoksifen Sitrata Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerinden *in vitro* Mide ve İnce Bağırsak Ortamlarına Ardışık İlaç Salımının İncelenmesi

Mikroküreler üretildikleri çözelti ortamından süzülerek ayrıldıktan sonra gastrointestinal yolu taklit etmek amacıyla *in vitro* olarak hazırlanan iki farklı ortamda (mide ortamı pH 1.5 ve ince bağırsak ortamı pH 7.4) ardışık ilaç salımı takibi yapıldı. Bu işlem aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

Tamoksifen sitrat tutuklanmış aljinat/nişasta mikroküreler çözelti ortamından süzöldükten sonra önce pH 1.5 (mide ortamı)'de ilaç salımını takip edebilmek için 2 saat boyunca 30 dakikada bir 2.0 mL örnek alındı ve salınan ilaç miktarları hesaplandı. Daha sonra mikroküreler tekrar süzölerek pH 7.4 (ince bağırsak) ortamına aktarıldı ve bu ortamda da 3 saat boyunca 30 dakikada bir 2.0 mL örnek alınarak ilaç salımı takip edildi. Mikrokürelerin iki farklı ortama art arda eklenmesi sonucu toplamda 5 saat boyunca salınan ilaç miktarları belirlendi (şekil 3.5).



şekil 3.5. Aljinat/nişasta mikrokürelerden *in vitro* mide ve ince bağırsak ortamında ardışık Tamoksifen sitrata salımı analizinin işlem şeması.

3.2.10.4. Tamoksifen Sitrat Yüklü Kurutulmuş Aljinat/Nişasta Mikrokürelerden *in vitro* Ortamlarda İlaç Salımının İncelenmesi

Tamoksifen sitrat yüklü (10 mg) aljinat/nişasta mikroküreler üretildikleri çözelti ortamından ayrıldıktan sonra, 24 saat boyunca 50 °C’de etüvde kurutuldu. Mikrokürelerin kurumasının ardından, yapay mide (pH 1.5) ve ince bağırsak (pH 7.4) *in vitro* salım ortamları hazırlandı. Kurutulan mikrokürelerin, hazırlanan mide, ince bağırsak ve ardışık *in vitro* ortamlara eklenerek ilaç salımları incelendi.

Salım ortamlarında 24 saat boyunca bekletilen mikrokürelerden ilk 5 saat içinde 30’ar dakika arayla ve 24 saatin sonunda 2’şer mL örnek alınarak 18000 g’de santrifüje tabi tutuldu. Ardından süpernatant alınarak UV-Vis spektrofotometre ile Tamoksifen sitrat miktarının salım takibi yapıldı. Absorbans sonuçlarından hesaplama yapılarak, geçen 5 saatlik süre boyunca mikrokürelerden ortama salınan Tamoksifen sitrat miktarı belirlenerek salım grafikleri çizildi.

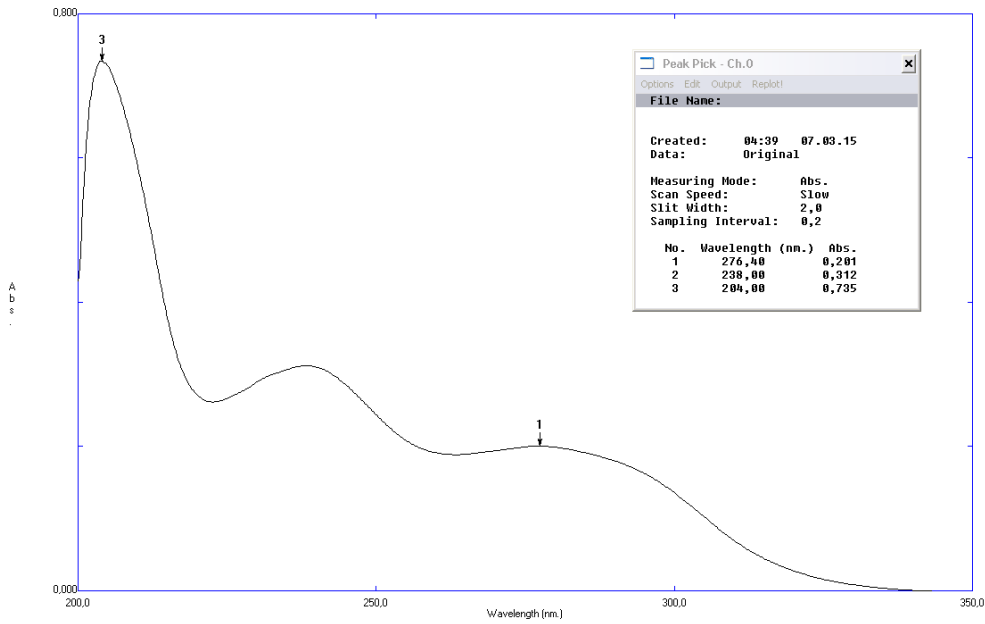
3.2.11. Tamoksifen Salımının Kinetiğinin İncelenmesi

Tamoksifen sitrat salımında kullanılan aljinat/nişasta mikrokürelerin salım verileri Sıfırncı dereceden, Birinci dereceden, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uygulandı ve grafikleri çizildi. Hangi salım kinetiğı modeline uygun olduğı belirlendi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Tamoksifen Sitrat İçin Çalışma Grafiği

Çalışmanın ilk aşamasında, UV-Vis bölgede Tamoksifen sitrat derişiminin absorpsiyon yaptığı dalga boyları tespit edildi. Bunun için etanol ile çözülerek hazırlanan 1.0 mg/mL Tamoksifen sitrat çözeltisi ultrasonik su banyosunda bir süre bekletildikten sonra 100 kat seyreltildi ve UV-Vis spektrofotometre ile 800-200 nm aralığında 0.01 mg/mL derişimindeki Tamoksifen sitratın spektrumu alındı (Şekil 4.1).

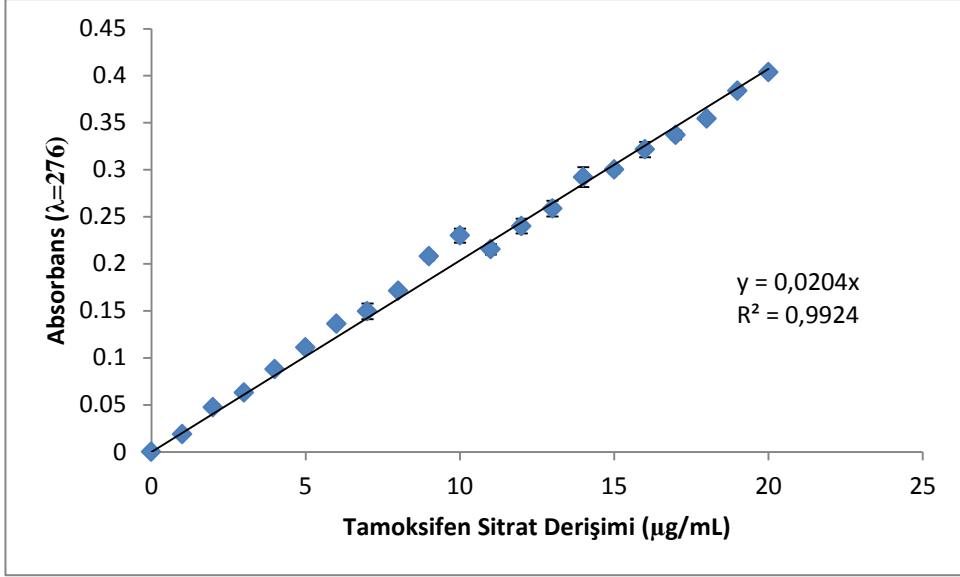


Şekil 4.1. Tamoksifen sitrat çözeltisinin (0.01 mg/mL) UV-Vis bölgedeki absorpsiyon spektrumu.

Spektrumda 276, 238 ve 204 nm dalga boylarında 3 pik görüldü. Düşük dalga boylarında girişim olasılığı daha yüksek olduğundan ve literatüre de uyumlu olmak üzere (Ma vd., 2009; Upadhyay Shivam vd., 2012; Sunna., 2012) Tamoksifen sitrat derişiminin belirlenmesinde 276 nm dalga boyunun kullanılmasına karar verildi.

Kullanılacak dalga boyunun belirlenmesinin ardından Tamoksifen sitrat ile çalışırken çözeltideki derişiminin belirlenmesinde kolaylık sağlaması amacıyla

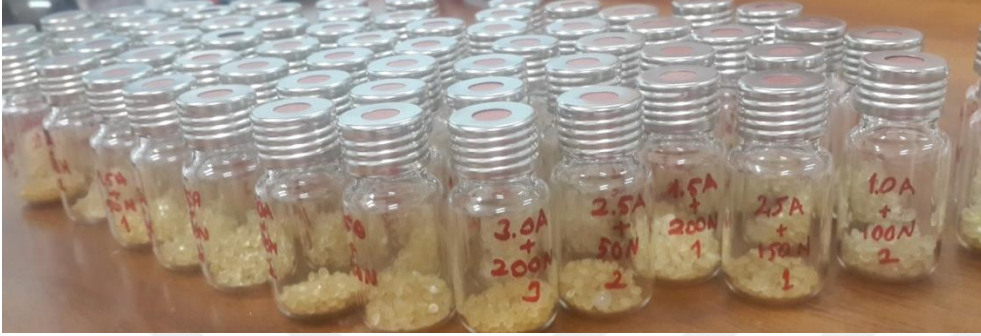
standart grafiği hazırlandı. Bunun için derişim aralığı 1-20 µg/mL olarak seçildi ve ölçümler 276 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. Hazırlanan çalışma grafiği, yapılan tüm tutuklama ve salım çalışmalarıda kullanıldı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tamoksifen sitrat ile hazırlanan çalışma grafiği.

4.2. Mikroküre Oluşturma ve Geliştirme Çalışmaları





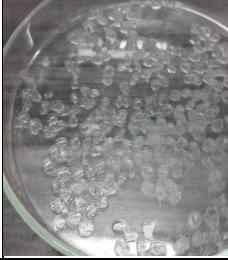
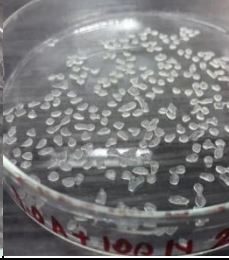
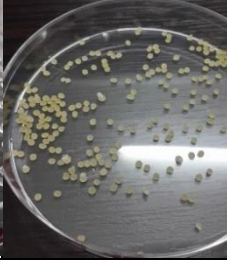
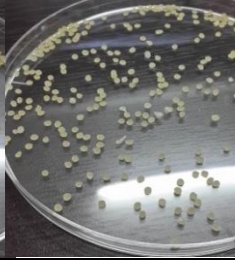
En uygun mikrokürelerin üretimi için öncelikle aljinat/nişasta kütle oranının optimizasyonu yapıldı. Bu çalışmada %0.5, %1.0, %1.5, %2.0, %2.5 ve %3.0'lık derişimlere sahip aljinat çözeltilerinin her birine ayrı ayrı 0, 50, 100, 150 ve 200 mg nişasta eklendi. Elde edilen aljinat/nişasta çözeltileri %5'lik CaCl_2 çözeltilerine damlatılarak mikroküreler üretildi. Sadece aljinat ve nişasta parametreleri değiştirilerek Çizelge 3.1'de gösterilen 30 farklı kombinasyonda mikroküre üretimi yapıldı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Farklı kombinasyonlarda üretilip kurutulmuş boş aljinat/nişasta mikroküreleri.

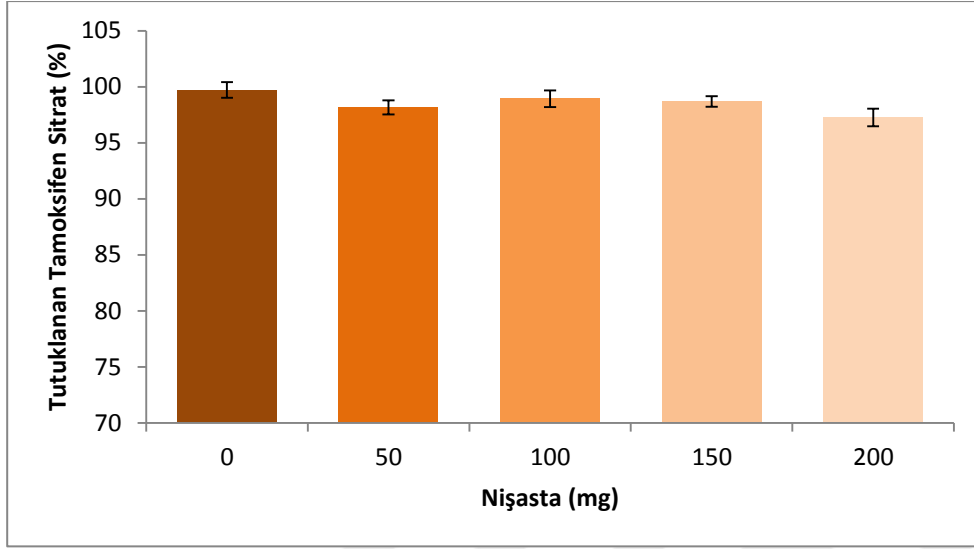
Üretilen tüm mikrokürelerin arasından %1.5 aljinat kombinasyonu, mikrokürelerin şekilleri, dayanıklılığı ve üretim kolaylığı göz önünde bulundurularak deneylerin devamında kullanılmaya uygun görüldü. Mikrokürelerin hem ıslak hem de kuru haldeki görüntüleri değerlendirilip küreye en yakın olanlar seçilerek şekillerine, yapışmadan tane tane oluşabilmelerine ve süreç içinde dağılmalarına göre değerlendirilip dayanıklılıklarına karar verildi. Aljinat/nişasta çözeltisinin yüksek viskoziteye sahip olması cam pipet kullanımında damlatma zorluğu oluştururken, düşük viskoziteye sahip olması durumunda mikroküre oluşumu gerçekleşmedi. Bu durum göz önünde bulundurularak üretim kolaylığı olan mikrokürelerin üretimine karar verildi. Farklı aljinat derişimleri kullanılarak üretilen mikroküreler Çizelge 4.1’de görülmektedir.

Çizelge 4.1. Farklı aljinat derişimleri ile üretilen ıslak ve kuru mikroküreler.

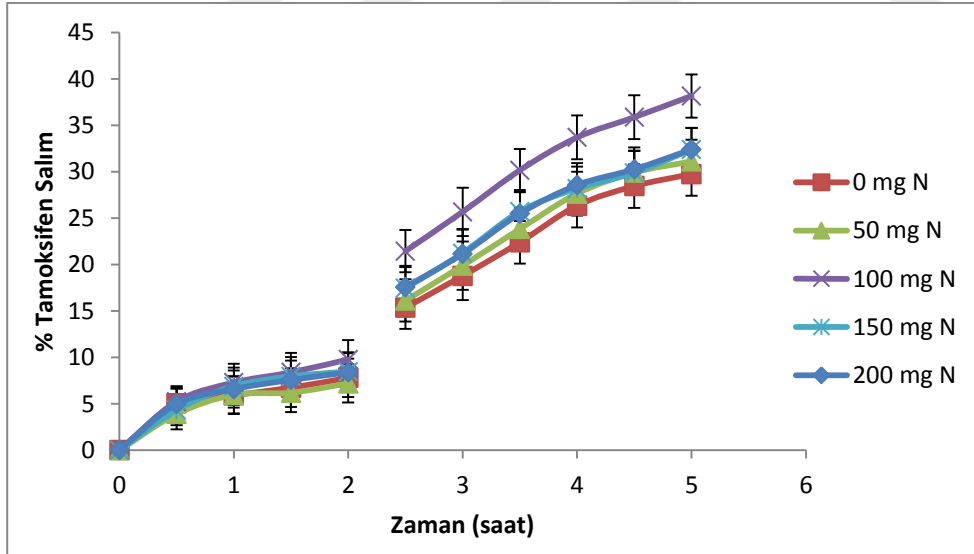
	%0.5 Aljinat + 100 mg Nişasta	%1.0 Aljinat + 100 mg Nişasta	%1.5 Aljinat + 100 mg Nişasta	%2.0 Aljinat + 100 mg Nişasta
Islak Mikroküreler				
Kuru Mikroküreler				

Aljinat çözeltilerinden %0.5 ve %1.0'lık derişime sahip kombinasyonlarda mikrokürelerin mekanik dayanıklılıklarının zayıf olduğu gözlemlendi. Yine bu sebeple üretimleri sırasında ve kurutulmalarının ardından şekil bozuklukları meydana geldi. Derişimi %1.5 ve %2.0 olan aljinat çözeltileri arasındaki görsel farklılıkların az olması sebebiyle aljinat miktarının daha az kullanıldığı %1.5'lik çözelti, deneylerin devamında kullanılmak için uygun bulundu. Aljinat çözeltilerinden %2.5 ve %3.0'lık derişime sahip olan kombinasyonlarda ise, mikroküre oluşumu sırasında aljinatın yoğunluğu sebebiyle çözeltinin cam pipete alımı sağlanamadı ve dolayısıyla damlatma işlemi gerçekleştirilemediğinden, bu derişimlere sahip aljinat çözeltilerinden mikroküreler üretilmedi.

Aljinat çözeltilisine eklenen nişasta oranına karar verebilmek için çözeltiliye eklenen nişastanın ilaç tutuklama ve salım sonuçlarını nasıl etkilediğini görmek gerekirdi. Bunun için ön denemeler yapıldı; mikroküreler, ilaç (10.0 mg Tamoksifen sitrat) ve aljinat miktarı (belirlenen %1.5, 20 mL) sabit tutulup nişasta oranı 0-50-100-150-200 mg şeklinde artırılarak üretildi. Oluşan mikrokürelerin ilaç tutuklama etkinliği (Şekil 4.4) ve mide-ince bağırsak ortamında ardışık salımı (Şekil 4.5) incelendi.



Şekil 4.4. Aljinat çözeltisine eklenen nişasta miktarının ilaç tutuklamaya etkisi.



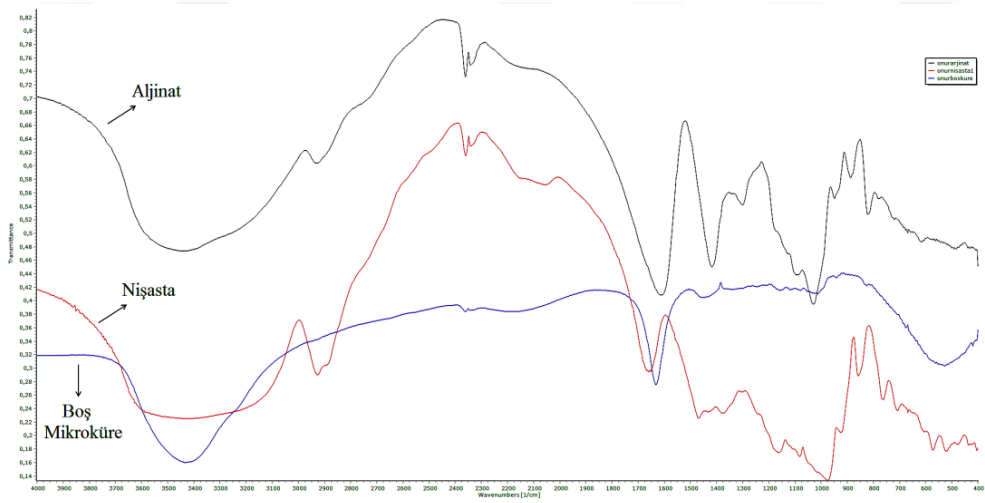
Şekil 4.5. Farklı oranlarda nişasta ilave edilmiş mikrokürelerden, ardışık ilaç salımı.

Şekil 4.4'de aljinat çözeltisine eklenen nişasta miktarının artmasıyla tutuklamamanın, %1'lik bir oranla azalma gösterdiği görüldü. Aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ve ince bağırsak ortamlarında ardışık olarak ilaç salımı incelendiğinde 100 mg nişasta eklenmiş mikrokürelerin nişastasız mikrokürelere göre 5 saat sonunda %9; 24 saat sonunda ise %15 daha fazla ilaç salımına etkisi olduğu görüldü (Şekil 4.5).

Aljinat polimeri kendi başına ilaç taşıma ortamı olarak kullanılabilirken nişastanın da polimere katılmış olması ilaç tutuklama açısından değil, salım açısından avantajlı görüldü.

4.3. Mikrokürelerin Karakterizasyonu

4.3.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FTIR) Ölçüm Sonuçları



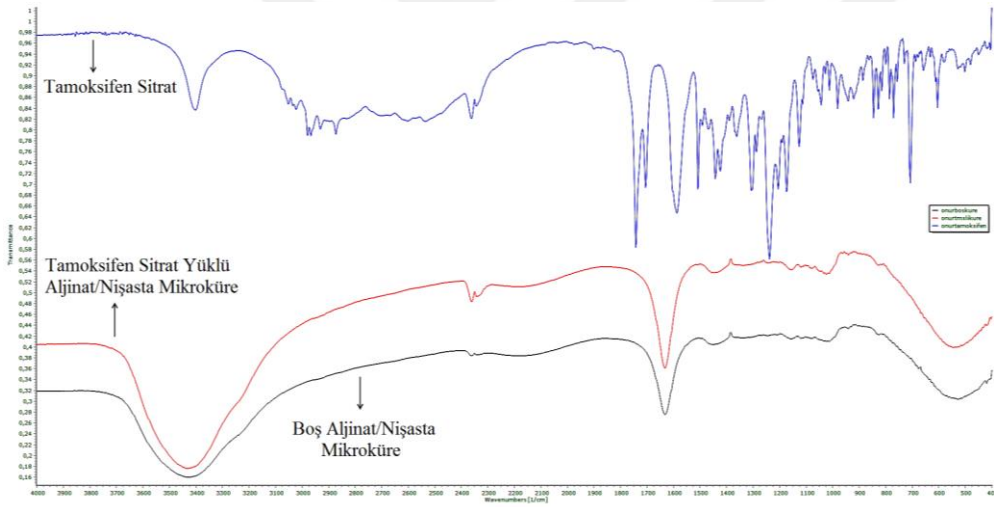
Şekil 4.6. Tamoksifen sitrat içermeyen (boş) örneklerin FTIR spektrumu (Mavi: Aljinat/nişasta mikroküre; Siyah: Aljinat; Kırmızı: Nişasta).

Şekil 4.6'da görüldüğü üzere aljinat yalnız başına infrared spektrumu alındığında 3000-3600 cm^{-1} arasında O-H bağlarından kaynaklanan gerilme titreşim bantları; alifatik C-H bağlarının gerilme titreşim 2920-2850 cm^{-1} bantları görülmektedir. 1650-1400 cm^{-1} 'lerde gözlenen bantlar karboksilat tuzu iyonunun asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. 1107 cm^{-1} ve 935 cm^{-1} 'de görülen pikler piranozil halkasının C-O gerilme titreşimlerine ve C-C-H ve C-O-H deformasyonlarının katkısıyla C-O gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir.

Nişastanın infrared spektrumunda 991, 858, 765 ve 574 cm^{-1} 'de anhidroglukoz halkalarından kaynaklanan gerilme titreşimlerinin bantları gözlenmiştir. 1159, 1082 ve 1014 cm^{-1} 'deki bantlar nişasta ana omurgasının C-O bağlarının gerilmesinden kaynaklanmıştır. Son derece geniş olan 3400-3500 cm^{-1} arasındaki bant hidroksil gruplarının varlığını göstermektedir.

Aljinat ve nişasta birlikte kullanılarak oluşturulan mikrokürelerin infrared spektrumuna bakıldığında $3000-3600\text{ cm}^{-1}$ arasındaki pike neden olan hidroksil gruplarının varlığının devam ettiği ancak 2900 cm^{-1} arasındaki pikin görülmediği 1500 cm^{-1} 'den daha gerideki piklerin ise keskinliklerini kaybettiği görülmüştür. Bu spektrum aljinat ve nişastanın kimyasal olarak etkileştiğini göstermektedir.

Onyido vd. (2012) aljinat ve nişastayı kullanarak trifluralin yüklemek üzere ürettikleri aljinat/nişasta boncukların infrared spektrumlarındaki değişikliğin nişasta ile aljinat arasındaki çapraz bağlanma nedeniyle ortaya çıkabileceğini ifade etmişlerdir.



Şekil 4.7. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin FTIR spektrumu (Mavi: Tamoksifen sitrat; Kırmızı: Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre; Siyah: Aljinat/nişasta boş mikroküre).

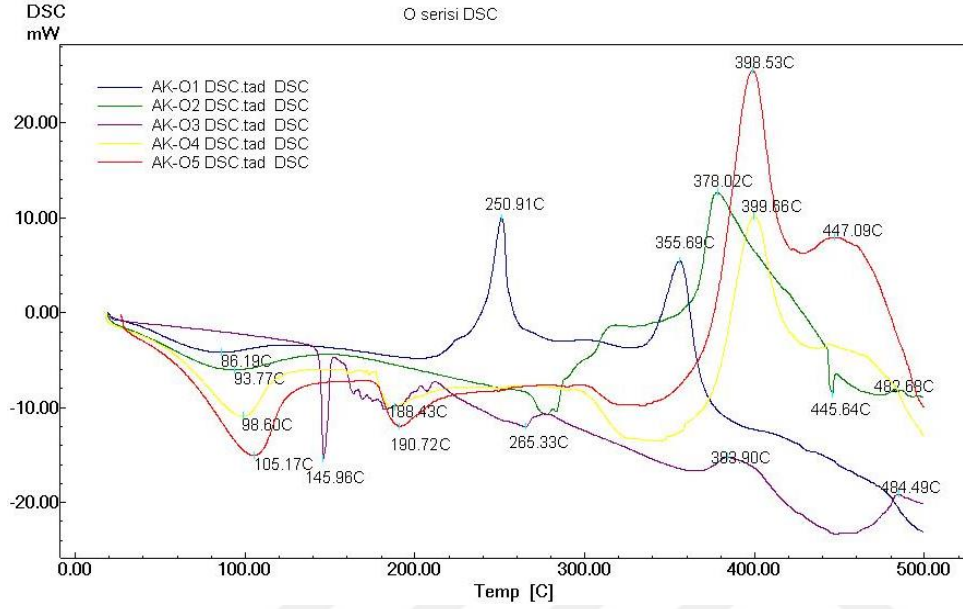
Şekil 4.7 incelendiğinde boş ve Tamoksifen sitrat yüklü mikrokürelerin infrared spektrumları arasında kayda değer bir fark görülmemektedir. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin üretimi sırasında arzu edilen, Tamoksifen'in kimyasal yapısı bozulmadan mikroküre içinde kalması ve uygun ortamda mikroküreyi terk ederek ilaç işlevini göstermek üzere biyolojik ortama salınmasıdır. FTIR sonuçları Tamoksifen'in üretilen mikrokürelere kimyasal olarak bağlanmadığını gösterdiğinden, bir ilaç salım sisteminden beklenen özelliğe sahip olduğu düşünülmüştür.

4.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Ölçüm Sonuçları

Kalorimetri sıcaklık ile maddelerin fiziksel özellikleri arasında bir bağlantı kurabilmek için materyalin termal özelliklerinin ölçüldüğü primer bir tekniktir. Kimya, biyokimya, hücre biyolojisi, biyoteknoloji, farmakoloji ve son zamanlarda nanobilim biyomoleküllerin ve nano boyutlu materyallerin termodinamik özelliklerini ölçmek için kalorimetrelerden yararlanılmaktadır.

Çeşitli tipteki kalorimetreler arasında diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) çok kullanılan bir tiptir. DSC zamana bağlı olarak sıcaklığın değişimi ile bir örnekteki fiziksel özelliklerin nasıl değiştiğini gösteren bir termal analiz yöntemidir. Sıcaklık değiştikçe DSC örnek tarafından yayılan veya absorplanan ısı miktarını ölçer ve bir referans materyale göre farkını gösterir. DSC uygulamaları; yapısal faz geçişlerini, erime noktalarını, füzyon ısısını, kristallik yüzdesini, kristallenme kinetiğini ve faz geçişlerini, oksidatif kararlılığı, biyomoleküllerin termodinamik analizi ve biyolojik olmayan materyalin kinetiği için kullanılabilir (Gill, vd., 2010).

Bu çalışmada da oluşturulan mikrokürelerin polimorfik durumunu ve yapısını anlayabilmek için DSC ile analizi yapılmıştır.



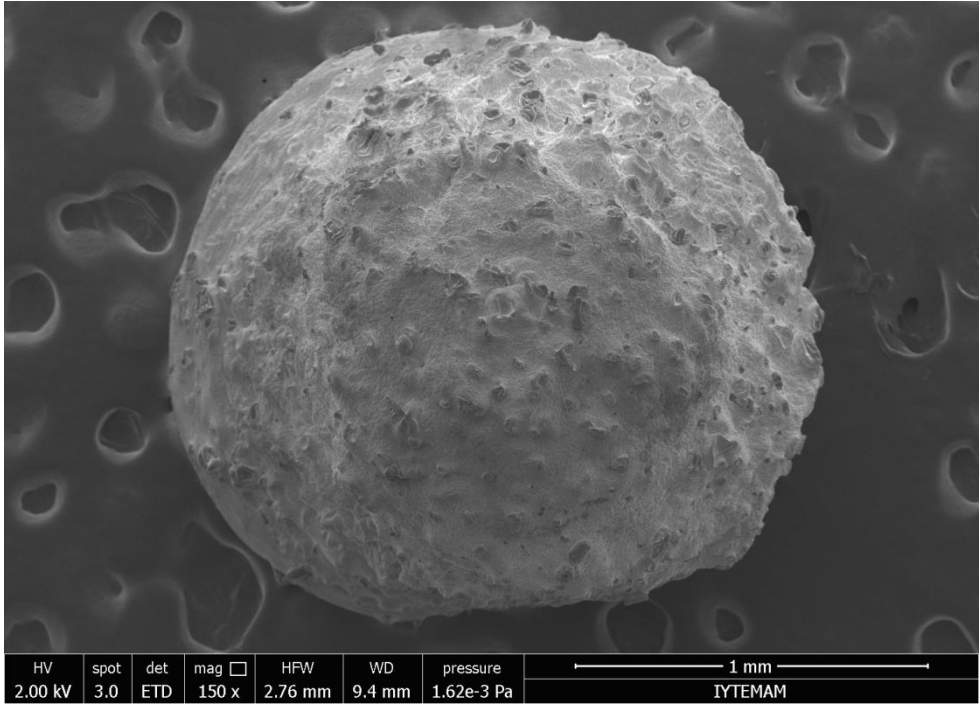
Şekil 4.8. Aljinat, nişasta, Tamoksifen sitrat, boş aljinat/nişasta mikroküreler ve Tamoksifen sitrat tutuklanmış aljinat/nişasta mikrokürelerin DSC profili (Lacivert: Aljinat; Yeşil: Nişasta; Mor: Tamoksifen sitrat; Sarı: Boş aljinat/nişasta mikroküreler; Kırmızı: Tamoksifen sitrat tutuklanmış aljinat/nişasta mikroküreler).

Şekil 4.8’de görüldüğü üzere Tamoksifen sitrat kendi başına DSC analizine tabi tutulduğunda Tamoksifen sitratın literatürde bildirilen erime noktasına (146 °C) çok yakın sıcaklıktaki (145.96 °C) erime piki görülmektedir. İlaç taşıyıcı mikroküre oluşturma sürecinde aljinat ve nişasta ile karıştırılan Tamoksifen sitrat sulu ortamda anyonundan kurtulduğu için Tamoksifen yüklü aljinat/nişasta kürelerin erime noktası 105,17 °C’ye gerilemiştir. Bu sonuç aynı zamanda Tamoksifen’in aljinat/nişasta kürelerin içine inkorpore olduğunu gösteriyor olabilir.

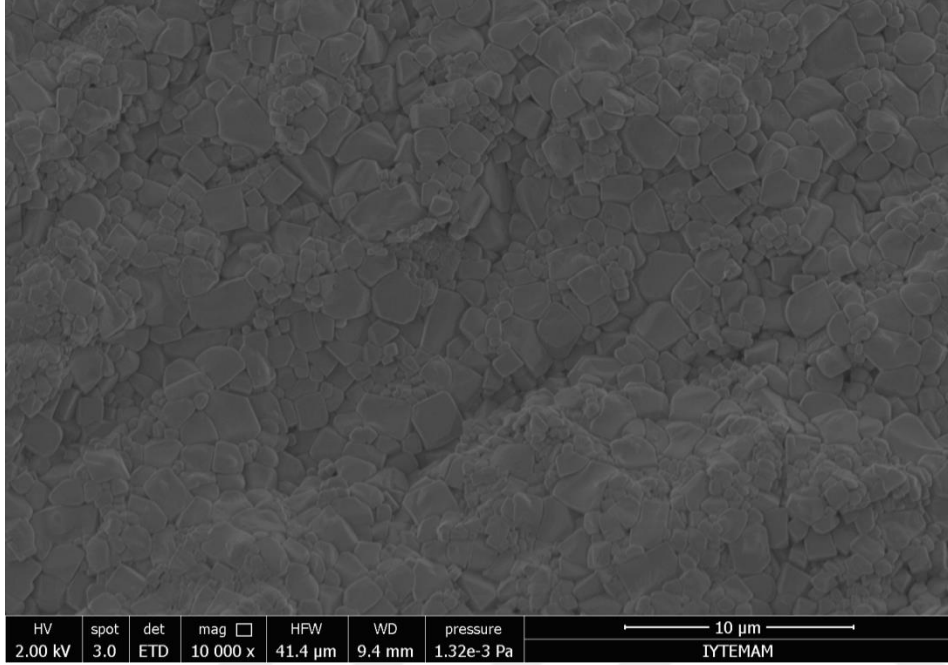
4.3.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Ölçüm Sonuçları

Mikrokürelerin karakterizasyonu için SEM tekniği ile elde edilen fotoğraflar Şekil 4.9, 4.10, 4.11 ve 4.12’de görülmektedir. Hem mikrokürelerin yüzey morfolojilerini görebilmek hem de karşılaştırma yapabilmek için boş ve Tamoksifen sitrat yüklü mikrokürelerin, kurutulmuş halde altın kaplanarak SEM görüntüleri alındı. Mikroküre boyutlarının ortalama 2 µm olduğu ve küresel bir

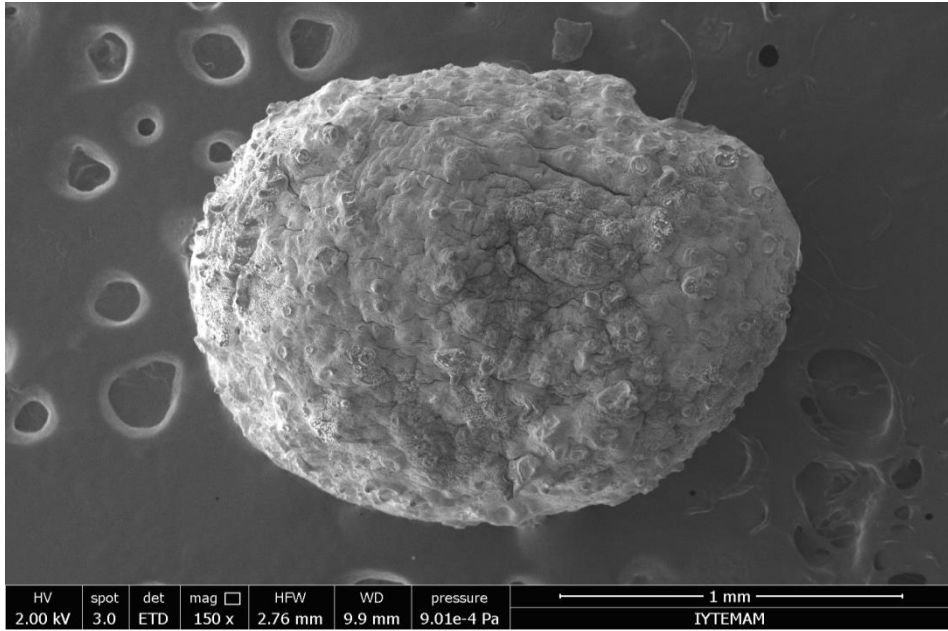
şekle sahip oldukları gözlemlendi. Mikrokürelerin morfolojileri incelendiğinde, boş mikroküre yüzeyinde nişastanın pürüzlü bir yüzey oluşmasına neden olduğu görülürken, Tamoksifen sitrat yüklü mikroküre yüzeyinde çatlaklar ve kırışıklıklar görüldü.



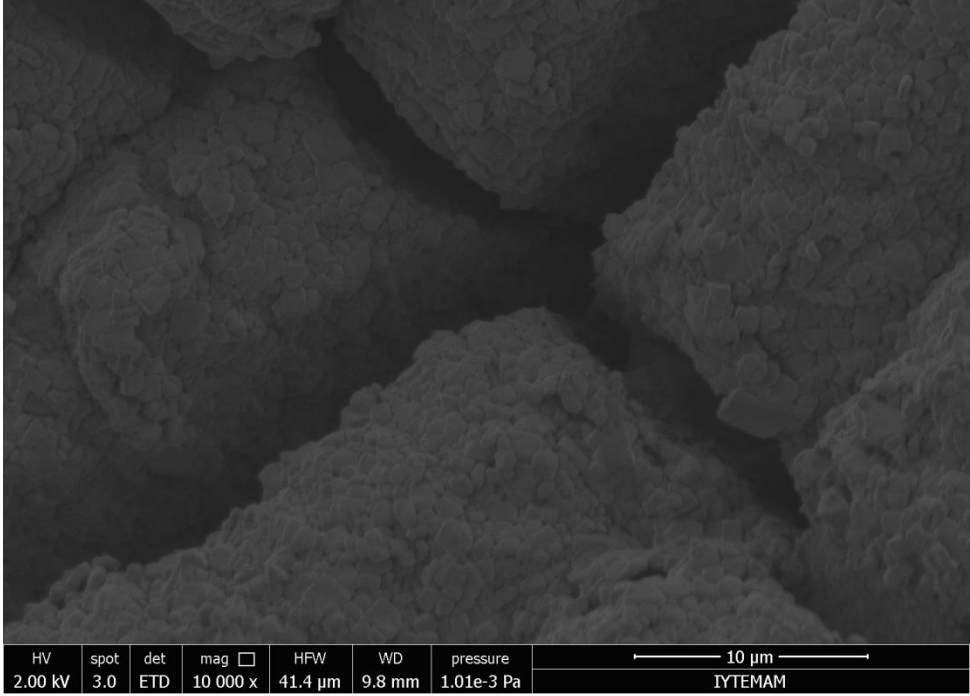
Şekil 4.9. Tamoksifen sitrat içermeyen (boş) aljinat/nişasta mikroküre.



Şekil 4.10. Tamoksifen sitrat içermeyen (boş) aljinat/nişasta mikroküre yüzeyinin yakından görünümü.



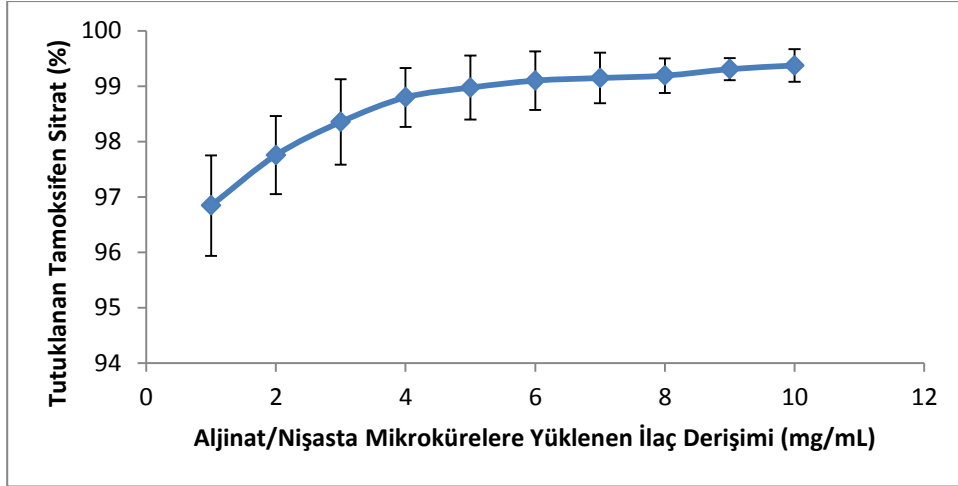
Şekil 4.11. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre.



Şekil 4.12. Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikroküre yüzeyinin yakından görünümü.

4.4. Mikrokürelerde Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliği ve Yükleme Kapasitesinin İncelenmesi

Deneylerin devamında kullanılmasına karar verilen aljinat/nişasta kombinasyonuna (% 1.5 aljinat/100 mg nişasta) farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat tutuklaması yapıldı. Tamoksifen sitrat tutuklaması 1.0-10.0 mg/mL derişim aralğında yapılarak farklı derişimlerde ilaç tutuklanmış mikroküreler üretildi. Her örnek için, mikroküre üretiminin gerçekleştiği ortam sıvısından 2.0 mL alınarak UV-Vis spektrofotometre ile 276 nm'de absorbans okundu ve tutuklanan Tamoksifen sitrat miktarları hesaplanarak grafik oluşturuldu.



şekil 4.13. Aljinat/nişasta mikrokürelere Tamoksifen sitrat tutuklama etkinliğinin ilaç derişimi ile değişimi.

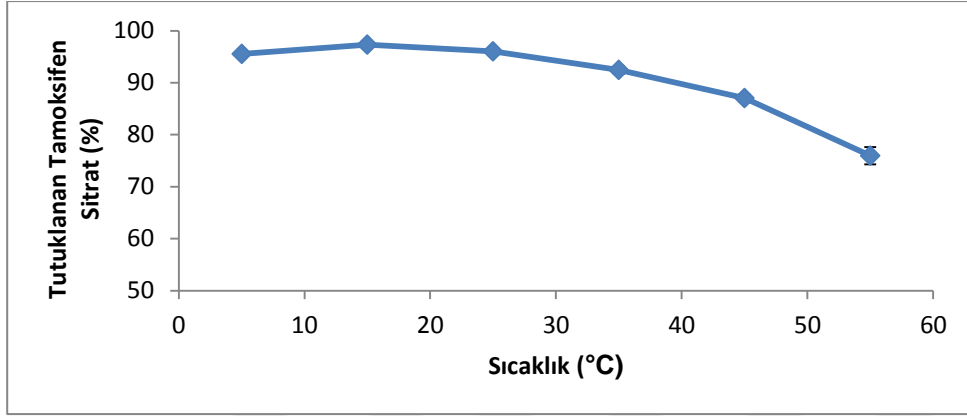
şekil 4.13’de görüldüğü gibi tutuklama ortamındaki Tamoksifen sitrat derişimi arttıka mikrokürelere tutuklanan ilaç miktarı da artmaktadır. En yüksek tutuklama, 10 mg/mL Tamoksifen sitrat ile yapılan tutuklama sonucunda %99.4 olarak belirlendi. Ayrıca Tamoksifen sitrat yükleme kapasitesi de hesaplanarak %0.92 olarak bulundu. Buradan yola çıkarak 10.0 miligram Tamoksifen sitrat tutuklanmak istenen aljinat/nişasta polimerlerin 1.0 gramına 9.26 mg ilaç tutuklanabildiği belirlendi.

Üretilen mikrokürelere Tamoksifen sitrat tutuklama grafiği (şekil 4.13) incelendiğinde Tamoksifen derişimi 1.0 mg/mL’den 10.0 mg/mL’ye kadar artırıldığında tutuklanan Tamoksifen sitrat yüzdesi yaklaşık %97’den %99’a çıkmaktadır. Bu sonuca göre, bu derişim aralığında Tamoksifen sitrat tutuklama yüzdesi %95’in üzerinde olup literatürde benzer Tamoksifen yüklü polimer üretimi sonuçları ile kıyaslandığında karşılaştırılabilir düzeyde ya da pek çoğundan daha iyidir. Örneğin poli(sebasik asit-co-risinoleik asit) temelli Tamoksifen sitrat yüklü mikropartiküllerin üretilmesi için iki farklı formülasyonun Tamoksifen sitrat tutuklama etkinliği yaklaşık %18 ve %27 olarak ölçülmüştür (Hiremath, vd., 2012). Poli (D,L-Laktid-co-glikolid) ve poli (D,L-laktid) polimer karışımı temelli Tamoksifen yüklü mikrokürelere tutuklama etkinliği sırasıyla yaklaşık %97 ve %96 olarak rapor edilmiştir (Fernández-Olleros, vd., 2014). Poli-laktid-ko-glikolid (PLGA) kullanılarak Tamoksifen sitrat taşıyan mikrokürelere

tutuklama etkinliği yaklaşık %91 olarak ölçülmüştür (Sehra ve Dhake, 2005). Poli(ϵ -kaprolakton) kullanılarak farklı kombinasyonlarda üretilen mikrokürelerde tutuklama etkinliği %60 - %80 arasında ölçülmüştür (Jagadeesh ve Devi, 2010). Poli (D,L-Lactid-co-glycolid) ve poli (D,L-lactid) kullanılarak değişik formülasyonlarda oluşturulan mikrokürelerin tutuklama etkinliği %70 - %98 arasında ölçülmüştür (Fenández, vd., 2012). Susam yağı ve Tween 80 kullanılarak hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonları ile yapılan Tamoksifen tutuklama çalışmalarında denenen tüm formülasyonlara %99'un üzerinde Tamoksifen tutuklanabildiği görülmüştür (Dehghani, vd., 2017). Gam arabik ve aljinat kullanılarak yapılan Tamoksifen sitrat çalışmasında yaklaşık %90 tutuklama etkinliği rapor edilmiştir (Korkmaz, vd., 2016). Bu örnekler dikkate alındığında çalışmamızda ulaşılan tutuklama etkinliği literatürdeki örneklerin pek çoğundan daha yüksektir. Tüm sonuçlar, üretilen formülasyonun endüstriyel üretime geçirilmesi halinde ortama konan hesaplı Tamoksifen sitrat'ın hemen hemen tümünün ilaç üretimine katılacağı ve üretim sırasında çok az ilaç kaybının gerçekleşeceği sonucunu göstermektedir.

4.5. Tamoksifen Sitrat Tutuklama Etkinliğine Sıcaklığın Etkisi

Belirlenen %1.5 aljinat - 100 mg nişasta kombinasyonu ve 10.0 mg/mL Tamoksifen sitrat derişimi kullanılarak tutuklama etkinliğine sıcaklığın etkisi incelendi. Her bir sıcaklık değeri için ilaç yüklü 3'er örnek hazırlandı. Hazırlanan tüm çözeltilerin çalışılacak sıcaklığa gelmesinin ardından Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta çözeltisi %5'lik $CaCl_2$ ortamına damla damla ilave edilerek tutuklama işlemleri yapıldı. Her bir örnek için, mikrokürelerin oluşumunun gerçekleştiği ortamdan 2 mL örnek alınıp UV-Vis spektrofotometre ile 276 nm'de absorbans okunarak tutuklanan Tamoksifen sitrat miktarı belirlendi.



Şekil 4.14. Aljinat/nişasta mikrokürelerin Tamoksifen sitrat tutuklama etkinliğinin sıcaklıkla değişimi.

Şekil 4.14’de sıcaklığın tutuklama etkinliğine etkisi görülmektedir. Buna göre sıcaklığın 15 °C’nin üzerine çıkması durumunda tutuklanma etkinliği hafifçe azalmaktadır. Sıcaklığın etkisi 5-25 °C aralığında çok değişkenlik göstermezken 25 °C’nin üzerine çıkması ile tutuklama yüzdesi sürekli ve anlamlı bir azalma göstermektedir.

Çeşitli doğal veya yapay polimer matrislere kontrollü salım ve iletim için kullanılmak üzere ilaç tutuklama çalışmalarında tutuklama etkinliğine üretim ortamının sıcaklığının etkisi çok incelenen bir parametre değildir. Literatürde bu konuyla ilgili bilginiz dahilinde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna göre Levosetirizin hidroklorür içeren ağızda çözünen tabletlerin üretiminde tutuklama ortamının sıcaklığının tutuklama etkinliğine etkisi araştırılmış ve 25-80 °C arasında çalışılan deneylerde sıcaklığın tutuklamaya etkisinin negatif yönde olduğu ve 25 °C sıcaklıkta üretimin en yüksek tutuklamada gerçekleştiği ifade edilmiştir (Sharma ve Chopra, 2011). Metilen blue taşıyan çapraz bağlı nişasta mikroküreleri oluşturma çalışmasında sıcaklığın metilen blue tutuklanma etkinliğine etkisi araştırılmış ve 6-50 °C arasında yapılan üretimlerde 25 °C’de en yüksek tutuklama etkinliği ölçülmüştür (Fang, vd., 2008). Benzer şekilde, yaptığımız sıcaklık çalışmasının sonucuna göre 5-25 °C arasında tutuklanan Tamoksifen sitrat miktarlarında önemli bir fark olmaması sebebiyle sonraki deneylerin 25 °C’de yapılmasına karar verildi. Aynı zamanda endüstriyel üretimlerde, sürekli sıcaklık kontrolünün olması ekstra zaman ve maliyete sebep olabileceğinden, alınan kararın isabetli olduğu sonucuna varıldı.

4.6. Boş ve Tamoksifen Sitrat Yüklü Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin Şişme Özellikleri

Polimerik bir sistemin şişme davranışı özellikle polimer biyomedikal alanda kullanılacaksa çok önemlidir. Çünkü polimerin hidrasyon derecesi onun yüzey özellikleri ve hareketlerine, mekanik özelliklerine ve hidrojellerin içinden çözünmüş madde transportu mekanizmasının tipine etki eder (Elvira, vd., 2002).

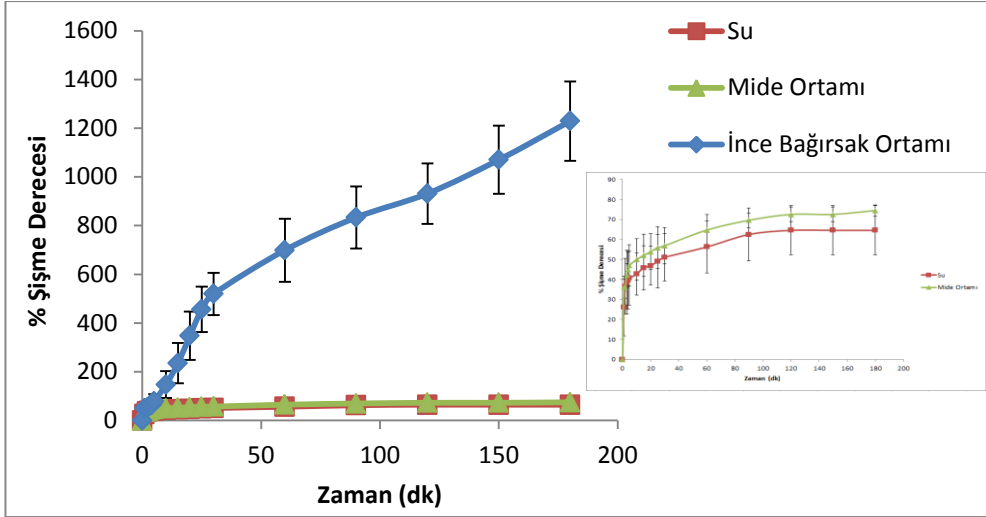
Çapraz bağlı polimerler uygun çözücülerde belli oranda şişebilirler. Şişme oranı, çapraz bağ yoğunluğuyla yakından ilişkilidir. Çapraz bağ yoğunluğu arttıkça polimerin çözücüdeki şişme derecesi azalır ve yoğun çapraz bağlanmada polimer çözücülerden etkilenmez. Çapraz bağlı polimerler sulu ortamda şişerse bunlara jel veya hidrojel denir. Hidrojeller çok miktarda su emen fakat polimer zincirleri arasındaki fiziksel veya kimyasal çapraz bağlardan dolayı çözünmeden kalan üç boyutlu polimer ağ yapılar olarak tanımlanabilir (Akar, 2012). Şişme kapasitelerinden dolayı hidrojeller, ilaç salım sistemlerinde geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Şişme analizi için kurutulan boş ve Tamoksifen sitrat yüklü (10.0 mg/mL) aljinat/nişasta mikroküreler saf su, *in vitro* mide ve *in vitro* ince bağırsak ortamı olmak üzere 3 farklı çözeltiliye eklendi. Üç saat boyunca belirli aralıklarla mikroküreler tartıldı ve şişme dereceleri hesaplandı. Yapılan hesaplamalar, su ve mide ortamlarına konulan boş ve Tamoksifen sitrat yüklü mikrokürelerin 3 saat sonunda şişme derecelerinin dengeye ulaştığını, ince bağırsak ortamına konulan mikrokürelerin ise şişme derecelerinin sürekli arttığını gösterdi.

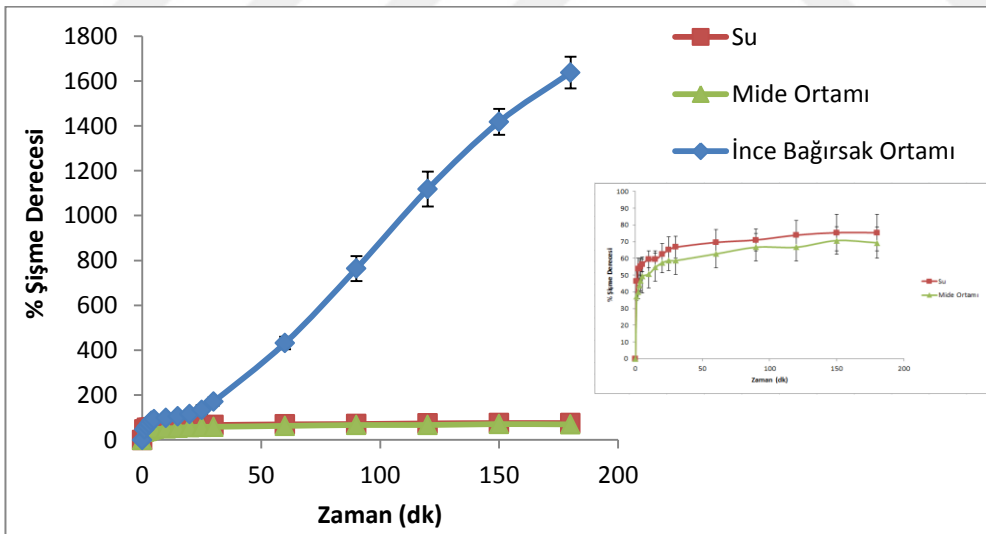


Şekil 4.15. Şişme analizi yapılan mikrokürelerin 3 saat sonunda görüntüleri (1: Kuru mikroküre; 2: Saf su ortamında şişen mikroküre; 3: Mide ortamında şişen mikroküre; 4: İnce bağırsak ortamında şişen mikroküre).

İnce bağırsak ortamında boş aljinat/nişasta mikrokürelerin 24'üncü saatteki şişme derecesi yaklaşık %2190 olarak (Şekil 4.16), Tamoksifen sitrat yüklü mikrokürelerin 24'üncü saatteki şişme derecesi yaklaşık %2802 olarak (Şekil 4.17) belirlendi. İnce bağırsak ortamında şişme analizi yapılan mikrokürelerin 24 saat sonrasında parçalandığı gözlemlendi. Şişme özellikleri incelenen mikrokürelerin sonuçları karşılaştırıldığında; Tamoksifen sitrat yüklemenin, mikrokürelerin sahip olduğu şişme özelliklerini negatif yönde etkilemediği görüldü.



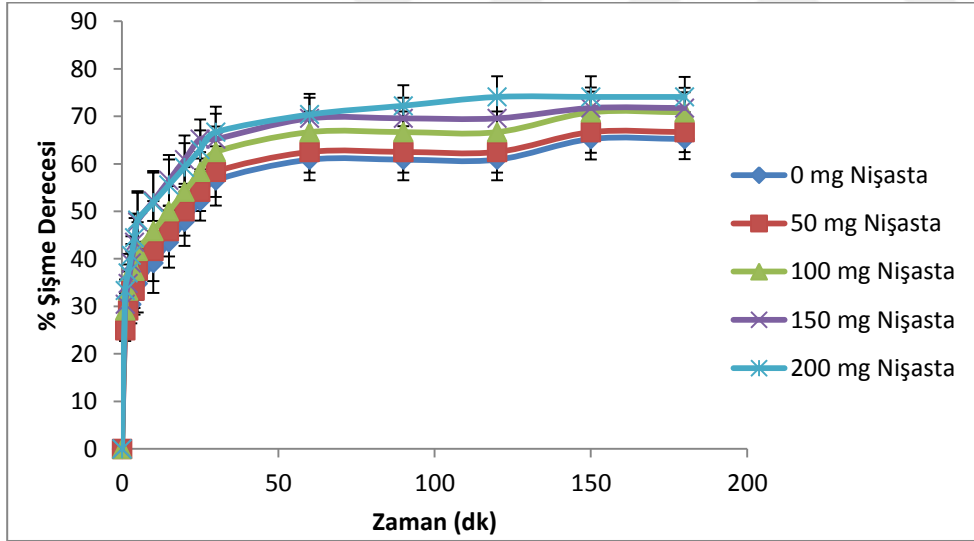
Şekil 4.16. Boş aljinat/nişasta mikrokürelerin saf su, mide ve ince bağırsak ortamlarında şişme dereceleri.



Şekil 4.17. Tamoksifen Sitrata yüklü mikrokürelerin saf su, mide ve ince bağırsak ortamlarında şişme dereceleri.

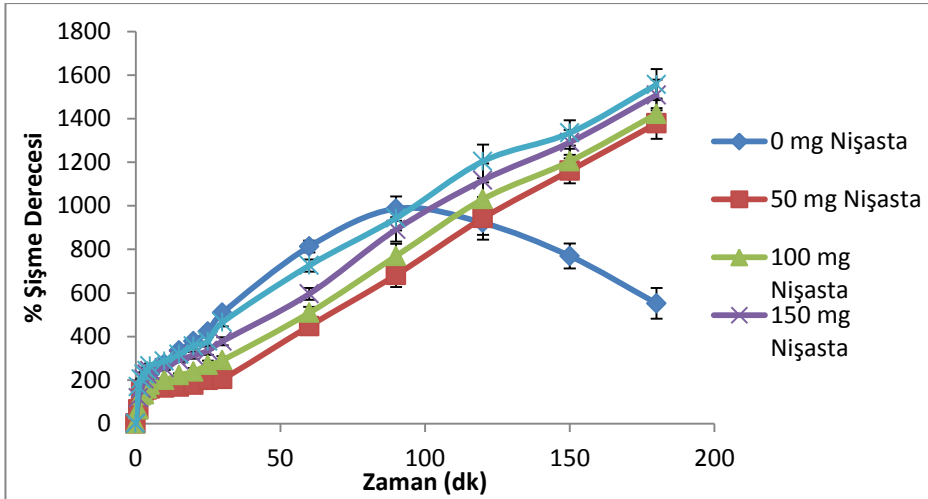
4.7. Aljinat/Nişasta Mikrokürelerdeki Nişastanın şişme Derecesine Etkisi

Bölüm 4.6'da boş ve Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta kürelerin şişme dereceleri hesaplanmış ve ince bağırsak ortamında diğer ortamlara göre şişme derecesinin daha fazla olduğu gözlemlenmişti. Bu aşamada ise aljinat/nişasta mikrokürelerde bulunan nişasta miktarının, mikrokürelerin şişme derecelerini hangi derecede değiştireceği gözlemlendi. Aljinat/nişasta mikrokürelerde aljinat oranı sabit tutularak, nişasta miktarı 0, 50, 100, 150, 200 mg olmak üzere değiştirilerek farklı kombinasyonlarda aljinat/nişasta mikroküreler oluşturuldu. Bu mikrokürelerin *in vitro* mide (Şekil 4.18) ve *in vitro* ince bağırsak (Şekil 4.19) ortamlarda şişme dereceleri incelendi.



Şekil 4.18. Aljinat/nişasta mikrokürelerdeki nişasta oranları değiştirilerek *in vitro* mide ortamında şişme derecelerinin incelenmesi.

Aljinat/nişasta mikrokürelerde farklı oranlarda nişasta kullanıldığında, *in vitro* mide ortamında 3 saat sonunda ortalama şişme dereceleri, 0 mg nişasta (nişastasız mikroküreler) ile %65; 50 mg nişasta ile %67; 100 mg nişasta ile %71; 150 mg nişasta ile %72; 200 mg nişasta ile %74'e ulaştığı görüldü. Sonuçlar 24 saat sonunda da değişiklik göstermedi.



Şekil 4.19. Aljinat/nişasta mikrokürelerin nişasta oranları değiştirilerek *in vitro* ince bağırsak ortamında şişme derecelerinin incelenmesi.

In vitro ince bağırsak ortamında şişme dereceleri incelenen, farklı oranlarda nişasta miktarına sahip mikrokürelerde ise Şekil 4.19’de görüldüğü gibi 3 saat sonunda, 50-100-150-200 mg nişasta miktarına sahip mikrokürelerin şişme dereceleri yakınlık gösterirken 0 mg (nişastasız mikroküreler) 1 buçuk saatin ardından yavaşça aşınmaya/çözünmeye başladığı gözlemlendi.

Nişastasız mikrokürelerde görülen bu durumun kontrollü ilaç salımı açısından bir dezavantaj olacağı düşünüldü. Nişasta miktarı artırıldıkça mikrokürelerin şekilsel ve yapısal açıdan dayanıklı oldukları görüldü (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Farklı oranlarda nişasta eklenen aljinat/nişasta mikrokürelerin *in vitro* ince bağırsak ortamında 3 saat bekletildikten sonraki görüntüleri (1: 50 mg nişasta içeren mikroküre; 2: 100 mg nişasta içeren mikroküre; 3: 150 mg nişasta içeren mikroküre; 4: 200 mg nişasta içeren mikroküre).

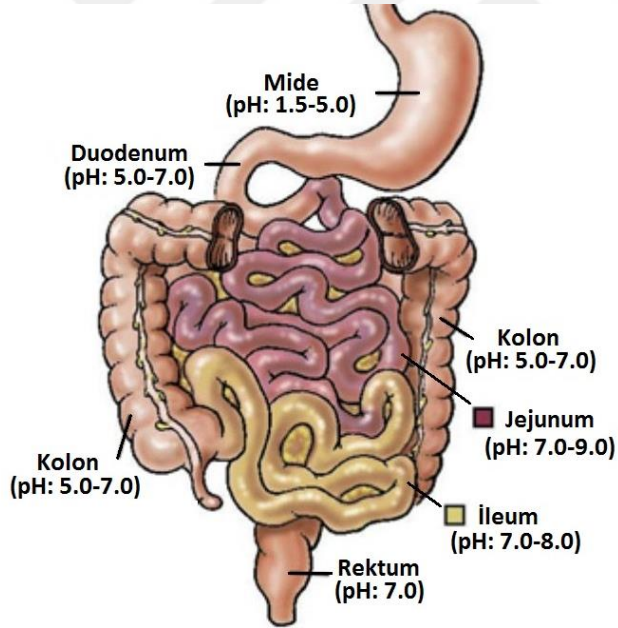
Spesifik terapötik ihtiyaçlara göre kontrollü ilaç salımına izin veren ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi için yeni materyallerin hazırlanması, farmasötik bilimler alanındaki araştırmaların önemli bir parçasını teşkil eder. Bilinen polimerlerin karışımlarının kullanılması spesifik ihtiyaçlara cevap verecek şekilde değiştirilebilecek özelliklere sahip yeni materyallere ulaşmak için farmakolojide kullanılacak rasyonel bir stratejidir. Bilinen polimerlerin karışımlarının optimize edilerek kullanılması tamamen yeni materyallerin sentezi ve karakterizasyonu için gereken maliyetleri azaltabilir. Bu nedenle bilinen polimerlerin oranlarında basit değişiklikler yapılarak farklı ilaç iletim desenleri ve sistemleri oluşturulabilir. Hidrojeller yüksek miktarda su absorblayan hidrofilik polimerlerdir ve ilaç iletim sistemlerinin formülasyonlarında hidrojellerin kullanılmaları şişmiş halde ilacı tutuklayacak bir jel ağ oluşturma kabiliyetlerine dayanır. Bu ağ aynı zamanda ilacın salınmasında bir bariyer olarak da görev yapar. Bu nedenle hidrojellerin şişme kabiliyetleri ilaç salım hızlarını etkileyecek temel özelliğidir. Şişebilen polimer matrikslerden ilaç salımı son derece kompleks olabilir ve süreç sırasında oluşan farklı mekanizmaların anlaşılması farklı tedavi ihtiyaçları için uygun sistemlerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir (Carbinatto, vd., 2014).

Çalışmamızda aljinat doğal polimeri yanına nişasta doğal polimerini koymak suretiyle her iki doğal polimerin özelliklerinden yararlanılmıştır. Yukarıdaki sonuçlardan görüldüğü üzere nişasta içermeyen mikrokürelerin *in vitro* ortamında şişme dereceleri incelendiğinde mide ortamında değişiklik gözlenmezken *in vitro* ince bağırsak ortamında nişasta içermeyen aljinat mikroküreler nişastalı mikrokürelere göre farklı davranış sergileyerek 180 dakika sonunda şişme dereceleri azalmaktadır. Bu açıdan bakıldığında aljinatın nişasta ile birlikte kullanılarak mikroküre üretimi özellikle *in vitro* bağırsak ortamındaki şişme davranışına (Şekil 4.20) çok önemli katkılarda bulunmuştur.

Literatürde ilaç iletim sistemlerinin üretimi çalışmalarında şişme davranışları benzer şekilde, kalsiyum aljinat boncukların ibuprofen salım sistemi olarak kullanılmak üzere üretimi sırasında yapılan şişme derecesi analizinde %3800 civarında şişme tespit edilmiştir (Al Dalaty, vd., 2016). Çapraz bağlı aljinat/N- α -glutarik asit kitosan kullanılarak proteini iletimi için hazırlanan hidrojellerin 180 dakika içindeki şişme dereceleri en yüksek %1600 civarında bulunmuştur (Gong, vd., 2011).

4.8. Tamoksifen Sitrata Salımına pH'ın Etkisi

İnsan gastrointestinal sistemindeki sıvıların pH değerleri Şekil 4.21'de verilmiştir. Sindirim sistemine giren ilaç bu yolu takip ederek ilerlerken farklı pH ortamlarına maruz kalır. Özellikle mide ve/veya ince bağırsakta absorblanacak olan ilaçlar birbirinden çok farklı iki pH ortamında farklı davranış gösterebilirler. Bu nedenle, literatürle de uyumlu olarak, Tamoksifen sitrat salımına pH'ın etkisi iki farklı ortamı taklit etmek amacıyla iki farklı pH değerinde gerçekleştirildi. Mikrokürelerden Tamoksifen sitratın salınacağı ortamlar göz önünde bulundurularak, *in vitro* olarak mide ortamını taklit etmek için, pH 1.5 çözeltisi; ince bağırsak ortamını taklit etmek için ise % 1.0'luk Tween 80 çözeltisi içeren pH 7.4 potasyum fosfat tamponu kullanıldı.



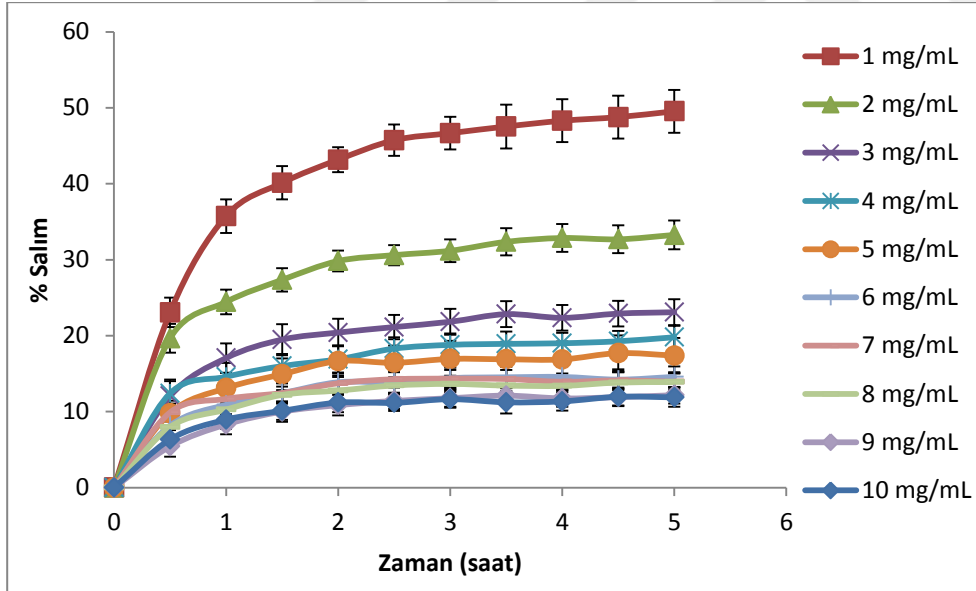
Şekil 4.21. İnsan gastrointestinal yolundaki sıvıların pH değerleri (Grassi vd., 2007)

(Belzer vd., 2012)

(Resim:<http://www.yoursurgery.com/procedures/smbowel/images/SmBowelAnat.jpg>).

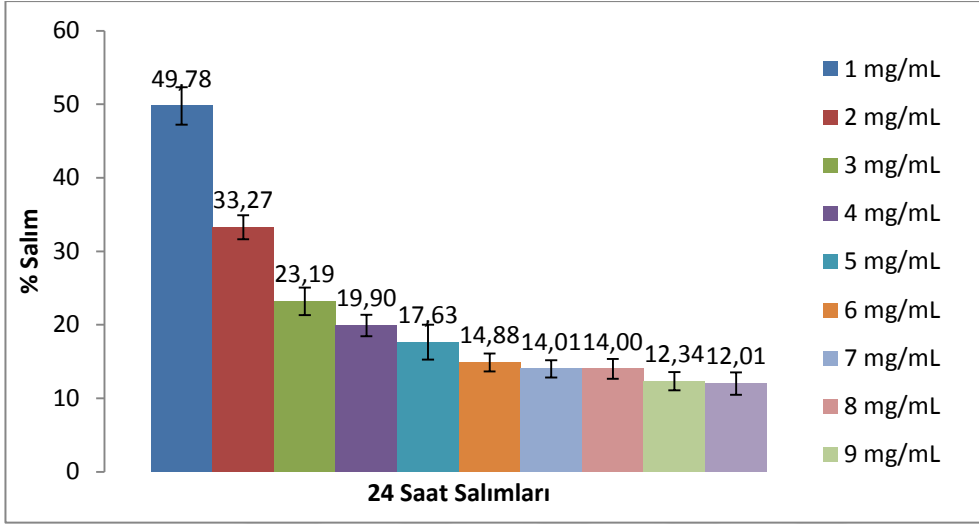
4.8.1. Tamoksifen Sitrat'ın *in vitro* Mide Ortamında Salımı

Literatürdeki salım çalışmalarına bakıldığında, mide salım ortamının pH değerleri 1.0-3.0 aralığında değişmektedir (Sarmento vd., 2007; Coppi ve Lannuccelli, 2009; Elnaggar vd., 2009; Ahmad vd., 2011; Memnini vd., 2012). Buna dayanarak salım çalışmaları pH 1.5 ortamında gerçekleştirildi. Salım çalışmasında aljinat/nişasta mikrokürelere 1.0-10.0 mg/mL aralığında olmak üzere farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklemesi Bölüm 3.2.4'de anlatıldığı gibi yapıldı. Hazırlanan mikrokürelere Bölüm 3.2.10.1'de anlatıldığı gibi her bir Tamoksifen sitrat derişimi için ayrı olmak üzere mide salım ortamlarına eklendi ve salımları incelendi. Bu sayede geçen süre içerisinde mikrokürelere salınan ilaç miktarı belirlendi. Aljinat/nişasta mikrokürelere pH 1.5 ortamında zamana karşı salınan yüzde Tamoksifen sitrat miktarını gösteren grafik Şekil 4.22'de görülmektedir.



Şekil 4.22. Farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelere mide ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 1.5).

Aljinat/nişasta mikrokürelere artan derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklendiğinde tutuklama yüzdesinin de (Bölüm 4.4'de incelendiği gibi) arttığı görülürken, mikrokürelere zamana karşı ilaç salımı incelendiğinde Tamoksifen sitrat derişiminin artmasıyla salım yüzdesinin azaldığı belirlendi.

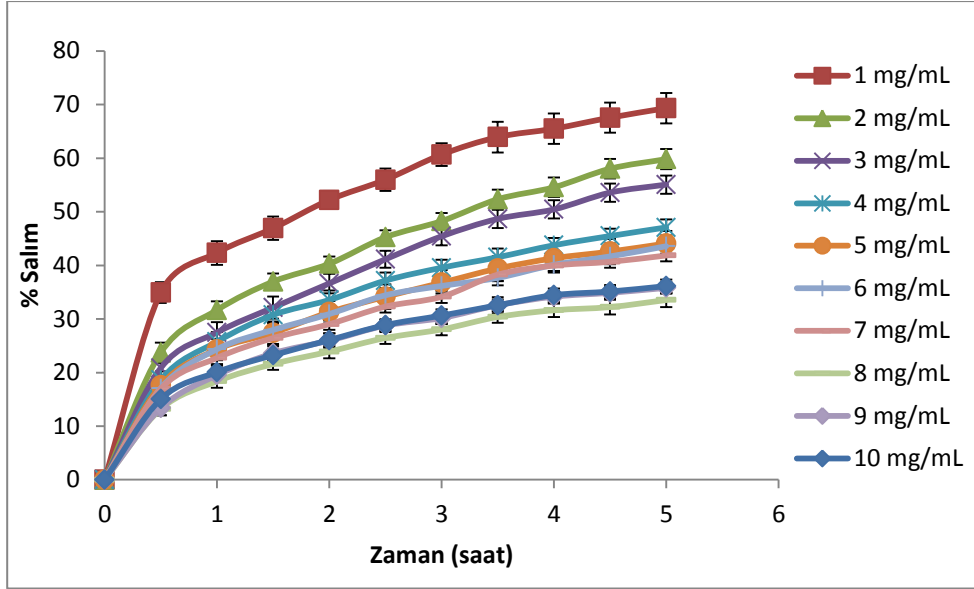


Şekil 4.23. Mide ortamında (pH 1.5) mikrokürelerden 24 saat boyunca salınan toplam Tamoksifen sitrat yüzdeleri.

4.8.2. Tamoksifen Sitrat'ın *in vitro* İnce Bağırsak Ortamında Salımı

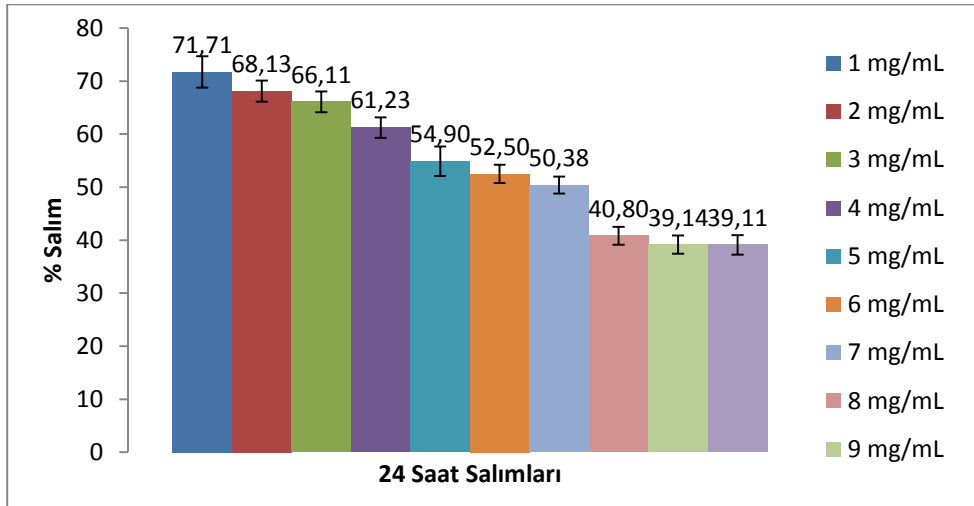
İnce bağırsak ortamı literatürde pH 7.4 fosfat tamponları kullanılarak taklit edilmektedir (Sarmiento vd., 2007; Elnaggar vd., 2009; Ahmad vd., 2011; Memnini vd., 2012). Buna dayanarak salım çalışmaları pH 7.4 ortamında yapıldı. İnce bağırsak ortamının yoğun olan mukoza yapısını taklit etmek için çoğunlukla sürfaktanlar kullanılmaktadır. Tamoksifen sitrat denemelerinde özellikle toksik etki göstermemesi ve Tamoksifen sitrat'ın çözünürlüğünü artırması sebebiyle çoğunlukla sürfaktan olarak Tween 80 kullanılır (Bilensoy vd., 2005; Coppi ve Lannuccelli, 2009; Jain vd., 2011; Liang vd., 2011).

Bu bilgilere dayanarak *in vitro* ince bağırsak ortamını sağlamak için 100 mL potasyum fosfat tamponuna (PBS) 3 mL % 1'lik Tween 80 çözeltisi eklendi ve Tamoksifen sitrat salım denemeleri 103 mL pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisinde gerçekleştirildi. Salım çalışmasında aljinat/nişasta mikrokürelere 1.0-10.0 mg/mL aralığında olmak üzere artan derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklemesi (Bölüm 3.2.4'de anlatıldığı gibi) yapıldı. Hazırlanan mikrokürelere Bölüm 3.2.10.2'de anlatıldığı gibi, her bir Tamoksifen sitrat derişimi için ayrı olmak üzere, ince bağırsak salım ortamlarına eklendi ve salımları incelendi. Böylece zamanla mikrokürelerden salınan yüzde Tamoksifen sitrat miktarı belirlendi (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelere ince bağırsak ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 7.4).

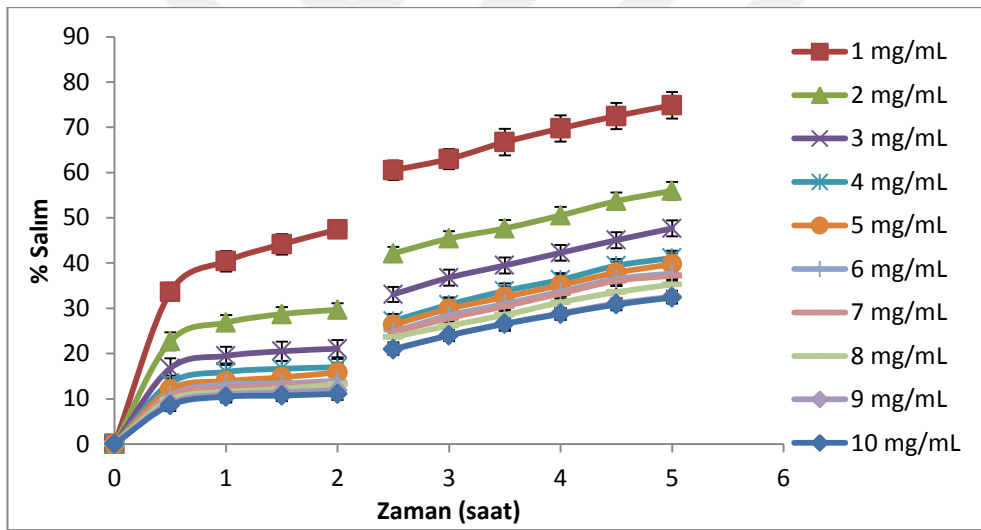
Hazırlanan aljinat/nişasta mikrokürelere, artan derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklendiğinde yüzde tutuklamanın arttığı görülürken (Bölüm 4.4), mikrokürelere yüklenen Tamoksifen sitrat derişiminin artmasıyla ince bağırsak ortamında salınan ilaç miktarının azaldığı görüldü (Şekil 4.24).



Şekil 4.25. İnce Bağırsak ortamında (pH 7.4) mikrokürelere 24 saat boyunca salınan toplam Tamoksifen sitrat yüzdeleri.

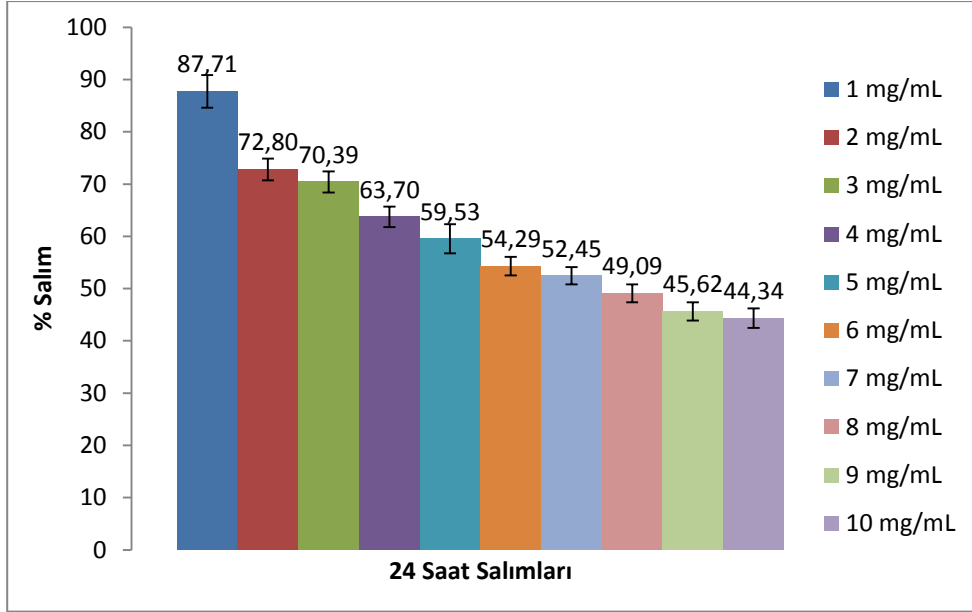
4.8.3. Tamoksifen Sitrat İçeren Aljinat/Nişasta Mikrokürelerinde Ardışık İlaç Salımı

Aljinat/nişasta mikrokürelere, Tamoksifen sitrat 1.0-10.0 mg/mL aralığında olmak üzere artan derişimlerde yüklendi ve gastrointestinal yolu taklit etmek amacıyla *in vitro* olarak hazırlanan mide ve ince bağırsak ortamlarında ardışık ilaç salımı takibi yapıldı. Bunun için hazırlanan mikroküreler Bölüm 3.2.10.3’de anlatıldığı gibi ilk 2 saat boyunca mide salım ortamına, ardından 3 saat boyunca ince bağırsak ortamına koyularak toplamda 5 saat boyunca Tamoksifen sitrat salım takibi yapıldı.



Şekil 4.26. Farklı derişimlerde Tamoksifen sitrat yüklü aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ve ince bağırsak ortamlarında ardışık ilaç salımı.

Mide ve ince bağırsak ortamlarında ayrı ayrı salımı incelendiğinde, aljinat/nişasta mikrokürelere yüklenen Tamoksifen sitrat derişimi arttıkça, ardışık salım yüzdelерinin azaldığı görülmektedir.



Şekil 4.27. Ardışık salım ortamında mikrokürelerden 24 saat boyunca salınan toplam Tamoksifen sitrat yüzdeleri.

Çizelge 4.2. Tamoksifen sitrat içeren aljinat/nişasta mikrokürelerden Tamoksifen sitrat salımının salım ortamına göre değişimi.

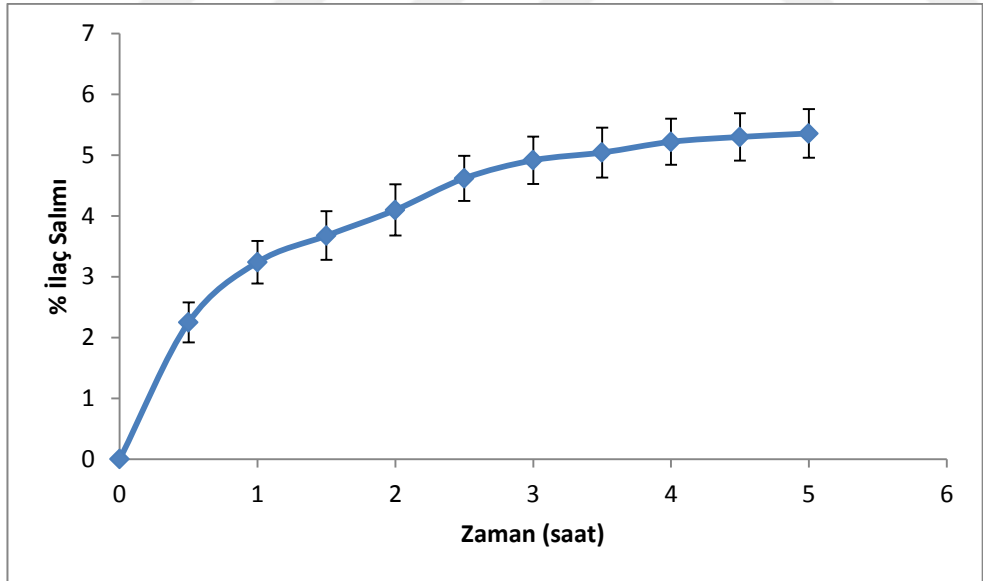
Tamoksifen Sitrat Derişimi (mg/mL)	Mide Ort. Salımları (%)		İnce B. Ort. Salımları (%)		Ardışık Ort. Salımları (%)	
	5 Saat	24 Saat	5 Saat	24 Saat	5 Saat	24 Saat
1	49.5±2.83	49.8±2.55	69.3±2.83	71.7±2.96	74.9±2.92	87.7±3.13
2	33.3±1.89	33.3±1.64	59.8±1.89	68.1±1.99	56.0±1.96	72.8±2.07
3	23.1±1.69	23.2±1.86	55.1±1.69	66.1±1.96	47.7±1.77	70.4±2.05
4	19.8±1.52	19.9±1.45	47.1±1.52	61.2±1.91	41.1±1.61	63.7±1.96
5	17.4±2.33	17.6±2.37	44.1±2.33	55.0±2.77	39.7±2.43	59.5±2.81
6	14.6±1.37	14.9±1.22	43.6±1.37	52.5±1.71	37.7±1.45	54.3±1.79
7	13.9±1.08	14.0±1.18	41.9±1.08	50.4±1.59	37.2±1.16	52.5±1.66
8	13.9±1.32	14.0±1.35	33.5±1.32	40.8±1.69	35.3±1.41	49.1±1.73
9	12.2±1.09	12.3±1.23	35.8±1.09	39.1±1.71	32.6±1.17	45.6±1.76
10	11.9±1.23	12.0±1.52	36.1±1.23	39.1±1.85	32.3±1.82	44.3±1.86

Aljinat/nişasta mikrokürelerden ilaç salımı mide ortamında az, ince bağırsak ortamında ise daha fazladır. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi, mikrokürelerin ortam pH'sına göre gösterdikleri şişme özellikleridir. Mide (pH 1.5) ortamında mikroküreler sertleşerek düşük şişme özelliği gösterirken, ince bağırsak (pH 7.4)

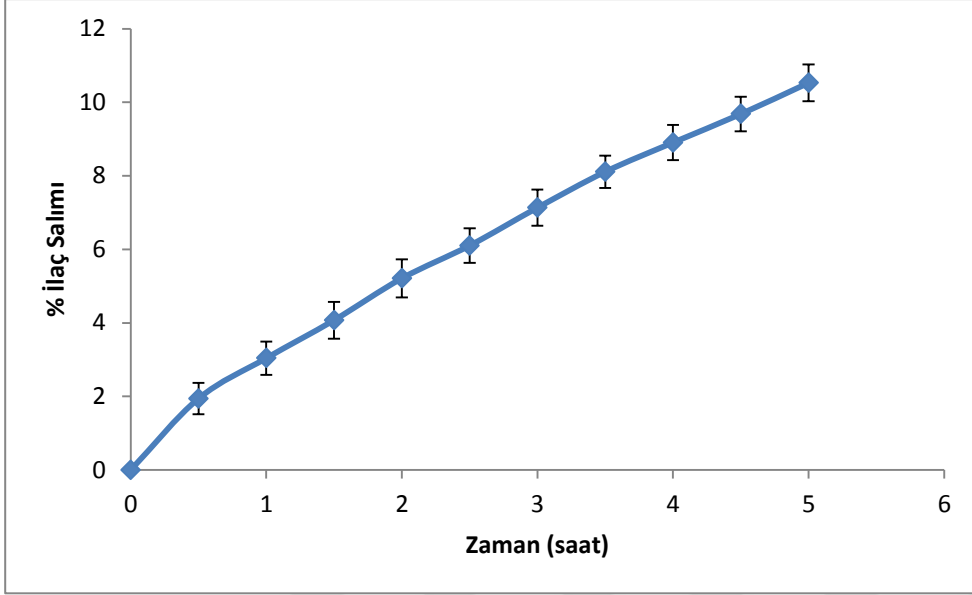
ortamında yüksek şişme özelliği göstermişlerdir. Bu durum ilaç salımına da etki etmektedir. İkincisi ise, mikrokürelerin yapısında bulunan kalsiyumun salım ortamında bulunan fosfat iyonlarıyla olan etkileşimidir. Çünkü aljinat/nişasta mikrokürelerinde bulunan kalsiyum, fosfatlı ortamda kalsiyum fosfat oluşumu eğiliminde bulunup yapının parçalanmasına sebep olarak ilacın salımına yardımcı olur (Lee vd., 1996).

4.8.4. Tamoksifen Sitrat Yüklü Kurutulmuş Aljinat/Nişasta Mikrokürelerin *in vitro* Ortamlarda İlaç Salımı

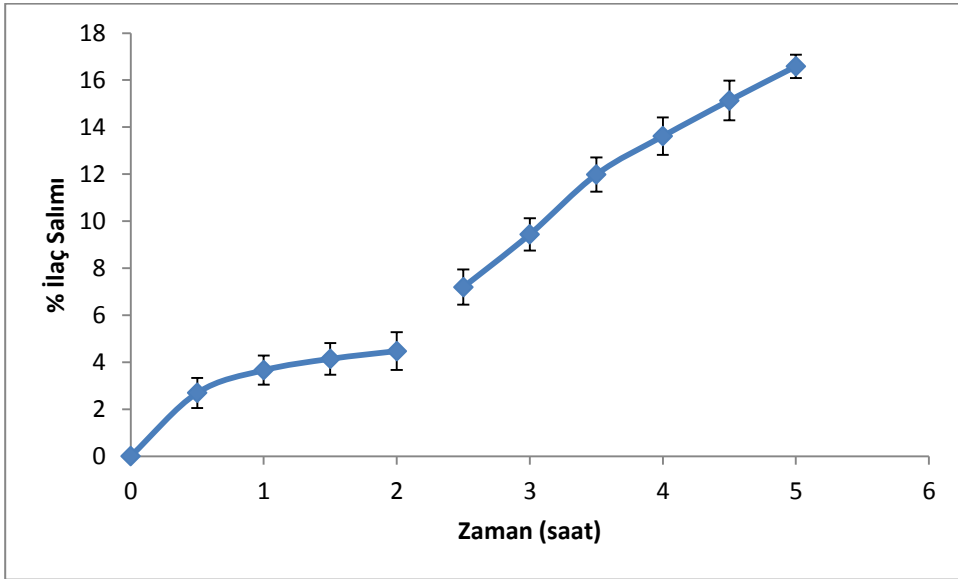
Aljinat/nişasta mikrokürelerden ıslak halde iken Tamoksifen sitrat salımı yapılmış ve sonuçları yukarıda verilmiştir. Bu bölümde ise, Tamoksifen sitrat yüklenmiş olan aljinat/nişasta mikroküreleri kurutulmuş ve ardından kuru mikrokürelerin mide (Şekil 4.28), ince bağırsak (Şekil 4.29) ve ardışık salım (Şekil 4.30) ortamlarında zamanla yüzde ilaç salımı incelenmiştir.



Şekil 4.28. Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 1.5).



Şekil 4.29. Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş aljinat/nişasta mikrokürelerin ince bağırsak ortamında zamanla yüzde ilaç salımı (pH 7.4).



Şekil 4.30. Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş aljinat/nişasta mikrokürelerin mide ve ince bağırsak ortamlarında ardışık ilaç salımı.

Sonuç olarak, Tamoksifen sitrat yüklü kurutulmuş mikroküreler yapay mide ortamında, 5 saatlik salım takibi sonunda %5.4 ilaç salımı gözlenirken, 24 sonunda %6 oranında ilaç salımı gözlemlendi. Yapay ince bağırsak ortamında yapılan 5 saatlik ilaç salım takibi sonunda ise %10 oranında ilaç salınırken 24 saatin sonunda bu oranın %18'e ulaştığı görüldü. Aljinat/nişasta mikrokürelerden ardışık ilaç salımı yapıldığında ise ilk 5 saat sonunda %16.6 ve 24 saat sonunda %24 oranında ilaç salımı gözlemlendi.

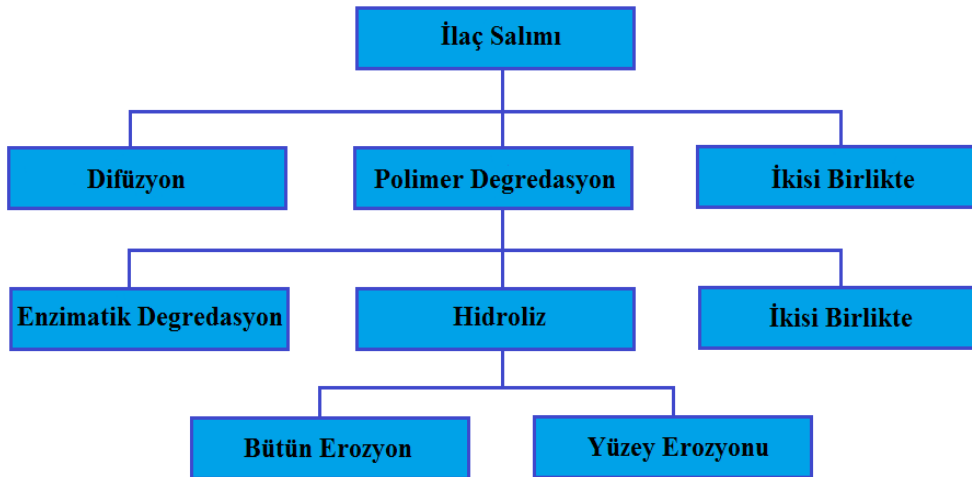
Çalışmamızın sonuçlarını literatürdeki Tamoksifen taşıyan ilaç salım sistemleri ile karşılaştırdığımızda: Martinez (2012a) vd. tarafından yapılan bir çalışmada aljinat albümin nanopartiküllere Tamoksifen yüklenmiş ve nanopartiküllerin miligramı başına 4-6 µg Tamoksifen tutuklanırken maksimum Tamoksifen salımı 2 ile 25 saat arasında %45 - %52 olarak saptanmıştır. Vivek (2013) vd. tarafından yapılan bir çalışmada Tamoksifen taşıyıcısı olarak pH'a duyarlı kitosan nanopartiküller geliştirilmiştir. İlacın tutuklama etkinliği %28 olarak bildirilmiştir. pH 4.0, 6.0 ve 7.4 ortamlarında 6 saat boyunca takip edilen nanopartiküllerden %68, %43 ve %22 oranında kümülatif salım gerçekleştiği bildirilmiştir. How (2013) vd. tarafından yapılan çalışmada Tamoksifen tutuklama etkinliği %99.7 olarak hesaplanmış ve salım davranışı 24 saat boyunca takip edilerek pH 7.4'de ilaç salım yüzdesi kümülatif olarak %96.5 olarak bildirilmiştir. Jagadeesh ve Devi (2010) tarafından yapılan çalışmada, poli(ε-kaprolakton) temelli mikrokürelerin Tamoksifen tutuklama etkinliği yaklaşık %61 olarak ölçülmüştür. *In vitro* ilaç salım çalışmalarında pH 7.4'de 30 gün sonunda yaklaşık %24, %46 ve %58 salım tespit edilmiştir. Coppi ve Iannuccelli (2009) tarafından yapılan çalışmada, aljinat/kitosan mikropartiküllere, kullanılan aljinat cinsine göre %92 - %73 oranında tutuklama etkinliği ile Tamoksifen tutuklanmıştır. Tamoksifen'in *in vitro* salımı pH 3.0 ortamında 60 dakika sonunda %35 civarında, pH 7.4 ortamında 120 dakika sonunda %95 civarında ölçülmüştür. Sehra ve Dhake (2005) tarafından yapılan çalışmada, polivinil alkolün kullanıldığı yağ/su emülsifikasyonu poli-laktid-ko-glikolid (PLGA) mikrokürelere Tamoksifen tutuklama etkinliği farklı bileşimlerdeki ortamlarda %75 ve %83 arasında saptanmıştır. İlacın salımı, 0.02 N HCl içeren ortamlarda incelendiğinde, hazırlanan ortamın bileşimine bağlı olarak 4 saat sonunda %52-58 civarında salım, 12 saat sonunda ise %82-96 arasında bir salım tespit edilmiştir. Hiremath vd. (2012), tarafından sentetik polimer mikropartiküllere Tamoksifen sitrat yüklenmiş iki farklı formülasyon denenmiş ve tutuklama etkinliği yaklaşık %87 - %91 olarak bulunmuştur. Salım çalışmalarında

ise 84 saat sonunda pH 7.4 ortamında kümülatif ilaç salımı iki formülasyonda yaklaşık %75 ile %63 olarak tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarla karşılaştırıldığında, bu çalışmada üretilen aljinat/nişasta mikrokürelere Tamoksifen tutuklama etkinliği son derece yüksek bir değerdir. Farmasötik ilaç üretimi sürecinde kullanılan aktif maddenin ne kadarının ürüne dönüştüğü ve ne kadarının atığa karıştığı hem maliyet hem de çevre hassasiyetleri açısından önemlidir. Bu pilot çalışmada ortama konan aktif ilacın (Tamoksifen) %99.4'ü kullanılabilir ilaç haline gelecektir. Salım özelliklerine baktığımızda Tamoksifen ince bağırsaklardan emilen bir ilaçtır. Üretilmeye çalışılan kontrollü salım mikrokürelere ilk yarım saat boyunca görülen hızlı salımın ardından 24 saat boyunca yavaş salım gerçekleşmiş ve ardışık olarak izlenen salımın, 10.0 mg Tamoksifen için yaklaşık %44 ve 1.0 mg Tamoksifen için yaklaşık %88 olduğu görülmüştür.

4.9. Tamoksifen Salımının Kinetiğinin İncelenmesi

İlaç iletim sistemleri geliştirme çalışmalarında önemli parametrelerden biri de ilaç salım mekanizmasının matematik bir modele uygunluğunu araştırmaktır. Bir ilaç iletim sisteminden ilaç salım modları aşağıdaki gibi özetlenebilir (Gavasane ve Pawar, 2014).



İlaç iletim sistemlerinin pek çoğunda materyalin dissolüsyon, erozyon, difüzyon veya diğer mekanizmalarla salımı için farklı matematik modeller geliştirilmiştir ve

bu modeller farklı ilaç salım sistemlerinden ilacın salımının anlaşılması ve açıklanması için yararlı olabilir.

Çeşitli ilaç iletim sistemlerinden ilaç salım hızını tanımlamak üzere çok sayıda matematik model geliştirilmiştir. Bunlar:

- 1) Difüzyon modeli
- 2) Sıfırncı dereceden kinetik modeli
- 3) Birinci dereceden kinetik modeli
- 4) Higuchi modeli
- 5) Korsmeyer-Peppas modeli
- 6) Hixson-Crowell modeli
- 7) Weibull modeli
- 8) Baker-Lonsdale modeli
- 9) Hopfenberk modeli
- 10) Gompertz modeli
- 11) Sequential tabaka modeli

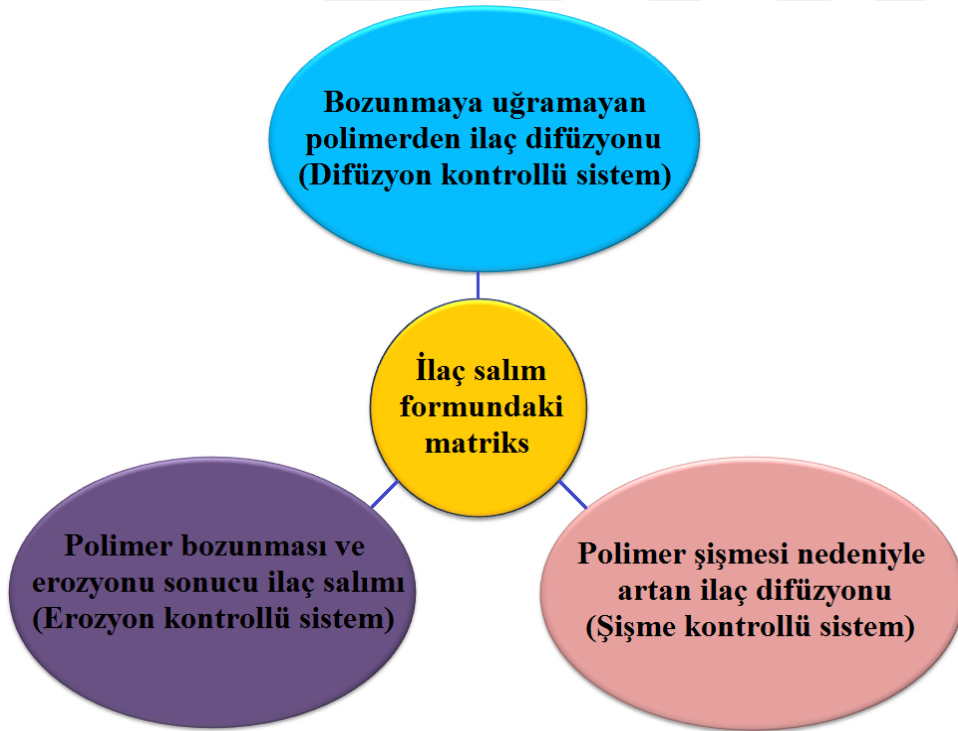
Difüzyon modeli katı haldeki bir serbest ilacın canlı sıvılardaki difüzyonu için incelemekte daha çok kullanılır ve Fick'in 1. ve 2. difüzyon yasalarına uyumu araştırılır (Shaikh, vd., 2015).

Bir matrikste tutuklanmış ilaç salımının incelenmesi için daha ziyade Sıfırncı ve Birinci dereceden veya yukarıda adı sayılan diğer modellerin incelenmesi uygundur. Bu çalışmada doğal polimer bir matriksten (aljinat/nişasta) kimyasal olarak tutunmadığını düşündüğümüz bir ilacın (Tamoksifen sitrat) salımının en fazla uyacağını düşündüğümüz 4 model araştırılmıştır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. İncelenen kinetik modeller ve eşitlikleri (Q: t zamanında salınan ilaç miktarı; Q₀: başlangıç ilaç miktarı; k: hız sabiti; n: salım eksponenti (ilaç salım mekanizmasının belirteci)).

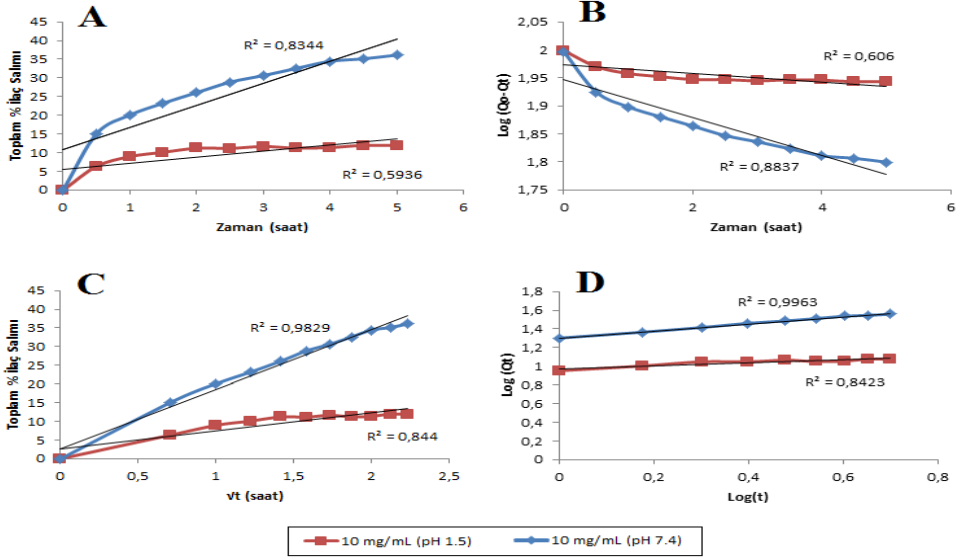
Kinetik Model	Eşitlik
Sıfırıncı Dereceden	$Q = kt + Q_0$
Birinci Dereceden	$Q = Q_0 \cdot e^{-kt}$
Higuchi	$Q = kt^{0.5}$
Korsmeyer-Peppas	$Q = kt^n$

Bir matrikse yerleştirilen ilaçtan salım profilleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (<https://www.slideshare.net/sagarsavale1/drug-release-kinetics>):



İlaç salımı yukarıdaki profillerin birine veya birden fazlasına uyabilir. Genellikle biyobozunur olmayan polimer matrisinden konsantrasyon gradienti nedeniyle difüzyon veya matris şişmesi sonucu; biyobozunur bir polimer matrisinden ise polimer zincirlerin hidrolitik kopması nedeniyle matris erozyonuna veya difüzyona dayanan bir salım profili izlenir.

Aljinat/nişasta mikrokürelerin salım verileri Sıfıncı dereceden, Birinci dereceden, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uygulandığında sonuçlar Korsmeyer-Peppas kinetik modele uygun bulundu. Bu durum, ilacın polimer matriksten hem erozyon kontrollü hem de difüzyon kontrollü olarak salındığını göstermektedir.



Şekil 4.31. Yapay mide (pH 1.5) ve yapay ince bağırsak (pH 7.4) ortamlarında salım kinetiği modelleri; A) Sıfıncı Dereceden, B) Birinci Dereceden, C) Higuchi, D) Korsmeyer-Peppas

Çizelge 4.4. *In vitro* mide ortamında gerçekleşen ilaç salımına uygulanan farklı ilaç salım kinetiği modellerinin R^2 değerleri.

İlaç Derişimi (mg/mL)	Korelasyon Katsayısı (R^2)			
	Sıfıncı Derece	Birinci Derece	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
1	0.6607	0.7376	0.8909	0.9591
2	0.6148	0.6647	0.8615	0.9484
3	0.6331	0.6622	0.873	0.9186
4	0.604	0.6316	0.8514	0.9582
5	0.5877	0.6072	0.8409	0.8404
6	0.5863	0.6016	0.8408	0.822
7	0.4821	0.495	0.7567	0.7035
8	0.5792	0.5941	0.8352	0.8177
9	0.6603	0.6727	0.8885	0.8686
10	0.5936	0.606	0.844	0.8423

Çizelge 4.5. *In vitro* ince bağırsak ortamında gerçekleşen ilaç salımına uygulanan farklı ilaç salım kinetiği modellerinin R^2 değerleri.

İlaç Derişimi (mg/mL)	Korelasyon Katsayısı (R^2)			
	Sıfıncı Derece	Birinci Derece	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
1	0.7778	0.9199	0.9571	0.9944
2	0.8641	0.9497	0.991	0.9969
3	0.8841	0.9526	0.9954	0.9965
4	0.837	0.9048	0.9841	0.9978
5	0.8476	0.9086	0.9871	0.9966
6	0.8346	0.8962	0.9827	0.9979
7	0.8532	0.9088	0.9872	0.9918
8	0.8403	0.8843	0.9849	0.9963
9	0.8389	0.8852	0.9838	0.9933
10	0.8344	0.8837	0.9829	0.9963

5. SONUÇLAR

Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar Tamoksifen'in tutuklama, şişme ve salımı açısından değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlar sıralanabilir. İlaç tutuklamaya etki eden faktörler, yapılan tüm mikroküre oluşturma ve geliştirme denemeleri sonucunda şu şekilde belirlendi:

- 1- Aljinat çözeltisinin derişimi: Mikrokürelerin üretim kolaylığını etkilediği gibi damlatma ortamında bulunan kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları ile birlikte oluşan çapraz bağlanma oranını da etkiledi.
- 2- Aljinat çözeltisine eklenen nişasta miktarı: Artan nişasta miktarları ile yapılan tutuklama sonuçlarında azalma (%1 gibi) görüldü.
- 3- Kalsiyum klorür çözeltisinin derişimi: Tutuklama sırasında oluşan çapraz bağlanma oranını etkiledi. Çapraz bağ sayısının fazlalığı, tutuklama için bir avantaj gibi görünse de ilaç salımı için bir dezavantaj olarak görüldü.
- 4- Damlatma hızı: aljinat/nişasta çözeltisi, cam pipet ucundan damlacıklar halinde çıkar ve bu damlacıklar tutuklama ortamına dalmasının ardından mikroküre şekline sahip olurlar. Hızlı damlatma (>90 damla/dakika) sonucu oluşan mikrokürelerin şekillerinde bozukluklar görüldü.
- 5- Tutuklama ortamının karışma hızı (rpm): Kalsiyum klorür çözeltisinin hızlı karıştırılması (>350 rpm) durumunda oluşan mikrokürelerin şekillerinde bozukluklar görüldü.
- 6- Mikrokürelerin partikül büyüklüğü: Damlatmada kullanılan malzemenin (cam pipet, enjektör vs.) damlacığı oluşturan uç kısmının dar veya geniş olması durumunda küçük veya iri taneli mikroküreler oluştuğu görüldü.
- 7- Tutuklama ortamının ($CaCl_2$ çözeltisinin) sıcaklığı: Yapılan deneylerde tutuklamanın sıcaklığa bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.14).

Mikrokürelerin şişmesine etki eden faktörler, yapılan tüm deneyler sonucunda şu şekilde belirlendi:

- 1- Kullanılan polimerlerin hidrofilik özelliğe sahip olması: Mikrokürelerin yapısında bulunan aljinat ve nişasta polimerleri hidrofilik özellikleri sayesinde su emerek şişme özelliği gösterdi.
- 2- Kullanılan polimerlerin birbirleri arasındaki etkileşim: Farklı kombinasyonlarda üretilen aljinat/nişasta mikrokürelerin şişme derecelerinde farklılıklar görüldü.
- 3- Mikrokürelerin üretiminde kullanılan çapraz bağlayıcı (CaCl_2) derişimi: Tutuklama ortamında bulunan CaCl_2 derişiminin artmasıyla oluşan çapraz bağ yoğunluğu da artmaktadır. Çapraz bağlanmanın fazla olduğu mikroküreler ise daha az şişme özelliği göstermektedir.
- 4- Ortamın sıcaklığı: Sıcaklığın artmasıyla, hem su moleküllerinin difüzyonunda hem de çapraz bağ zincirlerinin gevşemesinde artış olduğundan, mikrokürelerin şişmesinde etkili olduğu görüldü (Roy vd., 2009).
- 5- Ortamın pH değeri: Yapılan deneyler değerlendirildiğinde pH değerinin artmasıyla mikrokürelerin daha fazla şişme özelliği gösterdiği gözlemlendi. Bu durum ortamın pH değerinin artması sonucu, aljinat karboksil gruplarının iyonizasyon derecesinin artmasıyla açıklanabilir. Aljinat molekülleri arasında karboksilat iyonlarının artması durumunda, anyonik yüklü merkezler birbirini iter ve çapraz bağ zincirlerinde hızlı bir gevşemeye sebep olarak su moleküllerinin mikroküre ağ yapısından içeri girmesini kolaylaştırır. Bu da mikrokürelerin şişmesine yardımcı olur (Roy vd., 2009).
- 6- Mikrokürelerin partikül büyüklüğü: Üretilen mikrokürelerde tanecik büyüklüğünün artmasıyla, mikroküre yapısına katılan polimer miktarı da arttığından mikrokürelerde daha fazla şişme gözlemlendi.

İlaç salımına etki eden faktörler, yapılan tüm salım deneyleri sonucunda şu şekilde belirlendi:

- 1- Aljinat çözeltisinin derişimi: Aljinat derişiminin artmasıyla, aljinat ile kalsiyum iyonları arasında oluşan çapraz bağ yoğunluğu artarak, oluşan mikrokürelerin daha sıkı bir yapıya sahip olduğu görüldü. Bu durumun, mikrokürelerin şişmesini engelleyerek ilaç salımını azaltabileceği düşünüldü.

- 2- Mikrokürenin içerdiği nişasta miktarı: Yapılan ilaç salım deneylerinde nişastanın salıma etkisi olduğu görülmektedir. Bu sonucun elde edilmesinde nişastanın hidrofilik özelliğinin etkili olduğu düşünüldü.
- 3- Kalsiyum klorür (CaCl₂) çözeltisinin derişimi: Bu derişimin artması, aljinat ile kalsiyum iyonları arasında daha fazla çapraz bağ oluşmasını sağlar ve böylece mikrokürelerin şişmeleri zorlaşır. Bu sebeple, su moleküllerinin mikroküre ağı içine difüzyonu ve mikrokürelerden ortama ilaç salımı engellenir.
- 4- Salım ortamının karışma hızı: Tüm deneylerde, salım ortamında bulunan manyetik balığın dönme hızı sabit tutulmalıdır. Karışma hızının artmasıyla birlikte, mikroküreler üzerinde ortamın aşındırıcı etkisi de artar ve mikrokürelerin daha hızlı aşınmasıyla salım hızı da artar.
- 5- Salım ortamının sıcaklığı: Ortam sıcaklığının artması, mikrokürelerin çapraz bağlarının gevşemesine yardımcı olarak ortam sıvısının mikrokürelerin içine nüfuz etmesini sağlar ve ilacın ortama salınma hızını artırır. Ayrıca sıcaklığın artması mikroküreler üzerinde daha büyük bir aşındırıcı etki yaratır ve bu durum salımın artmasına yardımcı olur.
- 6- Salım ortamının pH değeri: Farklı pH değerlerinde yapılan denemeler ilaç salımının pH'a bağlı olarak arttığını gösterdi. Benzer şekilde Roy vd. (2009) yaptıkları ilaç salım deneylerinde, pH'ın etkisini artan pH değerlerinde incelemiş ve ilaç salımının pH 10'a kadar arttığı daha sonra ise azaldığı sonucuna varmışlardır.

Kinetik model tespit deneylerinde, hem mide hem de ince bağırsak ortamları için salım kinetiğinin Korsmeyer-Peppas modeline uygun olduğu görüldü. Bu durum, ilacın polimer matriksten hem erozyon kontrollü hem de difüzyon kontrolü olarak salındığını göstermektedir.

Üretilen doğal polimerle yapılmış boncukların formülasyonu üzerinde yeniden çalışmalar yapılabilir. Mikroküre boyutları ile ilgili iyileştirmeler yapılabilir. Üretilen mikrokürelerle *in vivo* çalışmalar da yapılabilir. Yine çalışmanın devamında çapraz bağlayıcı olarak kullanılan kalsiyum klorür miktarı optimize edilebilir ve yeni oluşturulan tüm kombinasyonlar için ilaç tutuklama, şişme ve salım çalışmaları yapılabilir. Böylece mikrokürelerdeki çapraz bağ oranı azaltılarak salım yüzdesi de artırılabilir.

KAYNAKLAR

- Ahmad, J., Kohli, K., Mir, R.S., Amin, S. 2011. Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan with improved dissolution and oral bioavailability. **Journal of Dispersion Science and Technology**, 32 (7): 958-968.
- Ahmed, E. M. 2015. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. **Journal of Advanced Research**, 6 (2): 105-121.
- Akar, E. 2012. Aktif Polimerlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu. Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İzmir.
- Al Dalaty, A., Karam, A., Najlah, M., Alany, R. G., Khoder, M. 2016. Effect of non-cross-linked calcium on characteristics, swelling behaviour, drug release and mucoadhesiveness of calcium alginate beads. **Carbohydrate Polymers**, 140: 163-170.
- Aswathy, K. S., Abraham, A. M., Jomy, L., Mehaladevi, R., John, R. K. 2014. Formulation and evaluation of Etodolac alginate beads prepared by ionotropic gelation for sustained release. **Journal of Scientific and Innovative Research**, 3 (5): 527-531.
- Belgamwar, V. S., Surana, S. J. 2010. Design and development of oral mucoadhesive multiparticulate system containing atenolol: *in vitro*–*in vivo* characterization. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, 58 (9): 1168-1175.
- Belzer, C., de Vos, W. M. 2012. Microbes inside—from diversity to function: the case of Akkermansia. **The ISME Journal**, 6 (8): 1449-1458.
- Bilensoy, E., Vural, I., Bochot, A., Renoir, J.M., Duchene, D., Hincal, A.A.. 2005. Tamoxifen citrate loaded amphiphilic β -cyclodextrin nanoparticles: *In vitro* characterization and cytotoxicity. **Journal of Controlled Release**, 104: 489-496.

- Biswas, N., Sahoo, R. K. 2016. Tapioca starch blended alginate mucoadhesive-floating beads for intragastric delivery of Metoprolol Tartrate. **International Journal of Biological Macromolecules**, 83: 61-70.
- Blanco, M. D., Guerrero, S., Benito, M., Teijon, C., Olmo, R., Muniz, E., Teijón, J. M. 2010. Tamoxifen-loaded folate-conjugate poly [(p-nitrophenyl acrylate)-co-(N-isopropylacrylamide)] sub-microgel as antitumoral drug delivery system. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, 95 (4): 1028-1040.
- Carbinatto, F. M., de Castro, A. D., Evangelista, R. C., & Cury, B. S. 2014. Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 9 (1): 27-34.
- Chan, L. W., Heng, P. W. 2002. Effects of aldehydes and methods of cross-linking on properties of calcium alginate microspheres prepared by emulsification. **Biomaterials**, 23 (5): 1319-1326.
- Chin, S. F., Mohd Yazid, S. N. A., Pang, S. C. 2014. Preparation and characterization of starch nanoparticles for controlled release of curcumin. **International Journal of Polymer Science**, 2014: 1-8.
- Chowdary, K. P. R., Sundari, P. T. 2008. Evaluation of calcium starch: A new starch based polymer for controlled release of diclofenac. **International Journal of Chemical Sciences**, 6 (3).
- Coma, V. 2013. Polysaccharide-based biomaterials with antimicrobial and antioxidant properties. **Polímeros**, 23 (3): 287-297.
- Cook, A. M., Mieux, K. D., Owen, R. D., Pesaturo, A. B., Hatton, J. 2009. Intracerebroventricular administration of drugs. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, 29 (7): 832-845.
- Copeland, L., Blazek, J., Salman, H., Tang, M. C. 2009. Form and functionality of starch. **Food Hydrocolloids**, 23 (6): 1527-1534.

- Coppi, G., Lannuccelli, V. 2009. Alginate/chitosan microparticles for tamoxifen delivery to the lymphatic system. **International Journal of Pharmaceutics**, 367: 127-132.
- Córdoba, A. L., Deladino, L., Martino, M. 2013. Effect of starch filler on calcium-alginate hydrogels loaded with yerba mate antioxidants. **Carbohydrate Polymers**, 95 (1): 315-323.
- Dalaty, A., Karam, A., Najlah, M., Alany, R. G., & Khoder, M. 2016. Effect of non-cross-linked calcium on characteristics, swelling behaviour, drug release and mucoadhesiveness of calcium alginate beads. **Carbohydrate polymers**, 140: 163-170.
- Dang, X., Yang, M., Shan, Z., Mansouri, S., May, B. K., Chen, X., Woo, M. W. 2016. On spray drying of oxidized corn starch cross-linked gelatin microcapsules for drug release. **Materials Science and Engineering: C**, 74: 493-500.
- Dehghani, F., Farhadian, N., Golmohammadzadeh, S., Biriace, A., Ebrahimi, M., Karimi, M. 2017. Preparation, characterization and *in-vivo* evaluation of microemulsions containing tamoxifen citrate anti-cancer drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 96: 479-489.
- Dimonie, D., Gabor, R., Mitran, V., Vasile, E., Trusca, R., Petrache, M., Nicolae, C. 2013. Layered shaped alginate hydrogels for soft tissue engineering based on chemical control of the crosslinking rate. **Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)**, 8 (1).
- Dou, Y., Zhang, B., He, M., Yin, G., Cui, Y., Savina, I. N. 2015. Keratin/polyvinyl alcohol blend films cross-linked by dialdehyde starch and their potential application for drug release. **Polymers**, 7 (3): 580-591.
- Elnaggar, Y.S.R., El-Massik, M.A., Abdallah, O.Y. 2009. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: Design and optimization. **International Journal of Pharmaceutics**, 380: 133-141.

- Elvira, C., Mano, J. F., San Roman, J., Reis, R. L. 2002. Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems. **Biomaterials**, 23 (9): 1955-1966.
- Fang, Y. Y., Wang, L. J., Li, D., Li, B. Z., Bhandari, B., Chen, X. D., Mao, Z. H. 2008. Preparation of crosslinked starch microspheres and their drug loading and releasing properties. **Carbohydrate Polymers**, 74 (3): 379-384.
- Fathi, M., Entezami, A. A., Arami, S., Rashidi, M. R. 2015. Preparation of N-isopropylacrylamide/itaconic acid magnetic nanohydrogels by modified starch as a crosslinker for anticancer drug carriers. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, 64 (10): 541-549.
- Fenández, A., Teijón, C., Benito, M., Iglesias, I., Lozano, R., Teijón, J. M., Blanco, M. D. 2012. Tamoxifen-loaded microspheres based on mixtures of poly (D, L-lactide-co-glycolide) and poly (D, L-lactide) polymers: Effect of polymeric composition on drug release and *in vitro* antitumoral activity. **Journal of Applied Polymer Science**, 124 (4): 2987-2998.
- Fernández-Olleros, A. M., Olmo, R., Muñiz, E., Lozano, R., Teijón, J. M., Blanco, M. D. 2014. *In-vivo* evaluation of tamoxifen-loaded microspheres based on mixtures of poly (D, L-lactide-co-glycolide) and poly (D, L-lactide) polymers. **Anti-Cancer Drugs**, 25 (6): 641-651.
- Fundueanu, G., Esposito, E., Mihai, D., Carpov, A., Desbrieres, J., Rinaudo, M., Nastruzzi, C. 1998. Preparation and characterization of Ca-alginate microspheres by a new emulsification method. **International Journal of Pharmaceutics**, 170 (1): 11-21.
- Gåserød, O., Jolliffe, I. G., Hampson, F. C., Dettmar, P. W., Skjåk-Bræk, G. 1998. The enhancement of the bioadhesive properties of calcium alginate gel beads by coating with chitosan. **International Journal of Pharmaceutics**, 175 (2): 237-246.
- Gavasane, A. J., Pawar, H. A. 2014. Synthetic biodegradable polymers used in controlled drug delivery system: an overview. **Clin Pharmacol Biopharm**, 3 (121): 2.

- Gill, P., Moghadam, T. T., Ranjbar, B. 2010. Differential scanning calorimetry techniques: applications in biology and nanoscience. **Journal of biomolecular techniques: JBT**, 21 (4): 167.
- Gong, R., Li, C., Zhu, S., Zhang, Y., Du, Y., Jiang, J. 2011. A novel pH-sensitive hydrogel based on dual crosslinked alginate/N- α -glutaric acid chitosan for oral delivery of protein. **Carbohydrate Polymers**, 85 (4): 869-874.
- Gözükara, E. 2011. Karbohidratların kimyası. Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevi, 141-142, İstanbul.
- Grassi, M., Grassi, G., Lapasin, R., Colombo, I. 2007. Understanding Drug Release and Adsorption Mechanisms: A Physical and Mathematical Approach. CRC Press. 46p., New York.
- Gümüşderelioglu, M., İmren D. 2001. Kontrollü İlaç Salımı. Bilim ve Teknik Dergisi, 403: 50.
- Gürsoy, A. (2014). Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayın No:1
- Han, X., Chen, S., Hu, X. 2009. Controlled-release fertilizer encapsulated by starch/polyvinyl alcohol coating. **Desalination**, 240 (1-3): 21-26.
- Hashem, F. M., Nasr, M., Khairy, A. 2014. *In vitro* cytotoxicity and bioavailability of solid lipid nanoparticles containing tamoxifen citrate. **Pharmaceutical development and technology**, 19(7): 824-832.
- Hiremath, J. G., Rudani, C. G., Domb, A. J., Suthar, R. V., Khamar, N. S. 2012. Preparation and *in vitro* characterization of poly (sebacic acid-co-ricinoleic acid)-based tamoxifen citrate-loaded microparticles for breast cancer. **Journal of Applied Polymer Science**, 124(6): 4747-4754.
- How, C. W., Rasedee, A., Manickam, S., Rosli, R. 2013. Tamoxifen-loaded nanostructured lipid carrier as a drug delivery system: characterization, stability assessment and cytotoxicity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 112: 393-399.

<https://www.slideshare.net/sagarsavale1/drug-release-kinetics> Erişim Tarihi: 01.03.2017

- Huo, W., Xie, G., Zhang, W., Wang, W., Shan, J., Liu, H., Zhou, X. 2016. Preparation of a novel chitosan-microcapsules/starch blend film and the study of its drug-release mechanism. **International Journal of Biological Macromolecules**, 87: 114-122.
- Imai, T., Kawasaki, C., Nishiyama, T., Otagiri, M. 2000. Comparison of the pharmaceutical properties of sustained-release gel beads prepared by alginate having different molecular size with commercial sustained-release tablet. **Die Pharmazie**, 55(3): 218-222.
- Jadupati, M., Amit, K.N, Dilipkumar, P., Paramita, J. 2013. Asian Journal of Pharmaceutics, 7, 1, pp 43-51.
- Jagadeesh, H. G., Devi, V. K. 2010. Tamoxifen loaded poly (ϵ -caprolactone) based injectable microspheres for breast cancer. **Int J Pharm Pharmaceut Sci**, 2(4): 189-95.
- Jain, A.K., Swarnakar, N.K., Godugu, C., Singh R.P., Jain, S. 2011. The effect of the oral administration of polymeric nanoparticles on the efficacy and toxicity of tamoxifen. **Biomaterials**, 32: 503-515.
- Jankowski, T., Zielinska, M., Wysakowska, A. 1997. Encapsulation of lactic acid bacteria with alginate/starch capsules. **Biotechnology Techniques**, 11(1): 31-34.
- Jha, A. K., Bhattacharya, A. 2014. Preparation and evaluation of sweet potato starch-blended sodium alginate microbeads. **Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm**, 3(4).
- Kalia, S., Averous, L. 2011. Biopolymers: Biomedical and Environmental Applications. Scrivener Publishing LLC., pp. 559-573.
- Karahasanoğlu, M., 2005. Modifiye vinil prolidon kopolimerinin kontrollü salınımda kullanımı. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksel Lisans Tezi, İstanbul.

- Kim, Y. J., Park, H. G., Yang, Y. L., Yoon, Y., Kim, S., Oh, E. 2005. Multifunctional drug delivery system using starch-alginate beads for controlled release. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 28 (2): 394-397.
- Konsoula, Z., Liakopoulou-Kyriakides, M. 2006. Starch hydrolysis by the action of an entrapped in alginate capsules α -amylase from *Bacillus subtilis*. **Process Biochemistry**, 41(2): 343-349.
- Korkmaz, O., Girgin, B., Sunna, Ç., Yavaşer, R., Karagözler, A. A. 2016. Production and Investigation of Controlled Drug Release Properties of Tamoxifen Loaded Alginate-Gum Arabic Microbeads. **Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry**, 3(3): 47-58.
- Kouchakzadeh, H., Shojaosadati, S. A., Shokri, F. 2014. Efficient loading and entrapment of tamoxifen in human serum albumin based nanoparticulate delivery system by a modified desolvation technique. **Chemical Engineering Research and Design**, 92(9): 1681-1692.
- Kumar, G. P., Rajeshwarrao, P. 2011. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery—an overview. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 1(4): 208-219.
- Kumar, S., Bhanjana, G., Verma, R. K., Dhingra, D., Dilbaghi, N., Kim, K. H. 2017. Metformin-loaded alginate nanoparticles as an effective antidiabetic agent for controlled drug release. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**.
- Lanza, G. M. 2015. Theranostic agents: From micro to nano in seconds. **Nature nanotechnology**.
- Lazzeroni, M., Serrano, D., Dunn, B. K., Heckman-Stoddard, B. M., Lee, O., Khan, S., Decensi, A. 2012. Oral low dose and topical tamoxifen for breast cancer prevention: modern approaches for an old drug. **Breast Cancer Research**, 14(5): 214.

- Lee, B.J., Min, G.H., Kim, T.W., 1996. Preparation and *in vitro* release of melatonin-loaded multivalent cationic alginate beads. **Archives of Pharmacal Research**, 19 (4): 280-285.
- Lee, D.J., Gurkoff, G. G., Goodarzi, A., Muizelaar, J. P., Boggan, J. E., Shahlaie, K. 2014. Intracerebroventricular opiate infusion for refractory head and facial pain. **World Journal of Clinical Cases: WJCC**, 2(8): 351.
- Li, D., Liu, B., Yang, F., Wang, X., Shen, H., Wu, D. 2016. Preparation of uniform starch microcapsules by premix membrane emulsion for controlled release of avermectin. **Carbohydrate Polymers**, 136: 341-349.
- Liang, H., Yang, Q., Deng, L., Lu, J., Chen, J., 2011. Phospholipid-Tween 80 mixed micelles as an intravenous delivery carrier for paclitaxel. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 37 (5): 597-605.
- Liew, C. V., Chan, L. W., Ching, A. L., Heng, P. W. S. 2006. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, 309(1): 25-37.
- Lockhart, J. N., Stevens, D. M., Beezer, D. B., Kravitz, A., Harth, E. 2015. Dual drug delivery of tamoxifen and quercetin: Regulated metabolism for anticancer treatment with nanosponges. **Journal of Controlled Release**, 220: 751-757.
- Loghini, D. F. A., Biliuta, G., Coseri, S., Dragan, E. S. 2017. Preparation and characterization of oxidized starch/poly (N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) semi-IPN cryogels and *in vitro* controlled release evaluation of indomethacin. **International Journal of Biological Macromolecules**, 96: 589-599.
- Ma, Z. H., Yu, D. G., Branford-White, C. J., Nie, H. L., Fan, Z. X., Zhu, L. M. 2009. Microencapsulation of tamoxifen: Application to cotton fabric. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 69(1), 85-90.
- Maiti, A. K., Dhara, A. K., Nanda, A. 2012. Preparation and evaluation of starch coated alginate microsphere of Diclofenac potassium. **Int. J. PharmTech. Res**, 4(2): 630-636.

- Malakar, J., Nayak, A., Pal, D., Jana, P. 2013. Potato starch-blended alginate beads for prolonged release of tolbutamide: Development by statistical optimization and *in vitro* characterization. **Asian Journal of Pharmaceutics**, 7(1): 43-43.
- Mallappa, M. K., Kesarla, R., Banakar, S. 2015. Calcium alginate-neusilin US2 nanocomposite microbeads for oral sustained drug delivery of poor water soluble drug aceclofenac sodium. **Journal of Drug Delivery**.
- Martinez, A., Arana, P., Fernandez, A., Olmo, R., Teijón, C., Blanco, M. D. 2013. Synthesis and characterisation of alginate/chitosan nanoparticles as tamoxifen controlled delivery systems. **Journal of Microencapsulation**, 30(4), 398-408.
- Martinez, A., Benito-Miguel, M., Iglesias, I., Teijón, J. M., Blanco, M. D. 2012a. Tamoxifen-loaded thiolated alginate-albumin nanoparticles as antitumoral drug delivery systems. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, 100(6): 1467-1476.
- Martinez, A., Muniz, E., Iglesias, I., Teijon, J. M., Blanco, M. D. 2012b. Enhanced preclinical efficacy of tamoxifen developed as alginate–cysteine/disulfide bond reduced albumin nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, 436(1): 574-581.
- Mathiowitz, E. 1999. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery: Volumes 1&2. John Wiley&Sons, Inc., pp. 546-740, New York.
- Mennini, N., Furlanetto, S., Cirri, M., Mura, P. 2012. Quality by design approach for developing chitosan-Ca-alginate microspheres for colon delivery of celecoxib-hydroxypropyl- β -cyclodextrin-PVP complex. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 80: 67-75.
- Miyazaki, S., Nakayama, A., Oda, M., Takada, M., Attwood, D. 1995. Drug release from oral mucosal adhesive tablets of chitosan and sodium alginate. **International Journal of Pharmaceutics**, 118(2): 257-263.

- Mohan, N., Nair, P. D. 2005. Novel porous, polysaccharide scaffolds for tissue engineering applications. **Trends Biomater Artif Organs**, 18(2): 219-224.
- Nayak, A. K., Hasnain, M. S., Beg, S., Alam, M. I. 2010. Mucoadhesive beads of gliclazide: Design, development, and evaluation. **Sci Asia**, 36(1): 319-25.
- Nazim, S., Dehghan, M. H. G., Shaikh, S., Shaikh, A. 2011. Studies on hydrotrope potato starch gel as topical carrier for rofecoxib. **Der Pharmacia Sinica**, 2: 227-35.
- Obach, R. S. 2013. Pharmacologically active drug metabolites: impact on drug discovery and pharmacotherapy. **Pharmacological Reviews**, 65(2): 578-640.
- Oktay Ş, Kayaalp SO. Reçete yazma kuralları ve rasyonel ilaç kullanımı. İçinde: Kayaalp SO, editör. Farmakolojiye girişi. On ikinci baskı. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd.Şti; 3-10, 2009.
- Onyido, I., Sha'Ato, R., Nnamonu, L. A. 2012. Environmentally friendly formulations of trifluralin based on alginate modified starch. **Journal of Environmental Protection**, 3(9): 1085.
- Pal, D., Nayak, A. K. 2011. Development, optimization, and anti-diabetic activity of gliclazide-loaded alginate-methyl cellulose mucoadhesive microcapsules. **AAPS PharmSciTech**, 12(4): 1431-1441.
- Pal, T., Paul, S., Sa, B. 2011. Polymethylmethacrylate coated alginate matrix microcapsules for controlled release of diclofenac sodium. **Pharmacology & Pharmacy**, 2(02): 56.
- Paredes Juárez, G. A., Spasojevic, M., Faas, M. M., de Vos, P. 2014. Immunological and technical considerations in application of alginate-based microencapsulation systems. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, 2: 26.
- Patil, R. T., Speaker, T. J. 1997. Retention of trypsin activity in spermine alginate microcapsules. **Journal of Microencapsulation**, 14(4): 469-474.

- Phromsopha, T., Baimark, Y. 2014. Preparation of starch/gelatin blend microparticles by a water-in-oil emulsion method for controlled release drug delivery. **International Journal of Biomaterials**, 2014.
- Pillay, V., Fassihi, R. 1999. *In vitro* release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract: I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. **Journal of Controlled Release**, 59(2): 229-242.
- Pradhan, S. K. 2011. Microsponges as the versatile tool for drug delivery system. **Int J Res Pharm Chem**, 1(2): 243-58.
- Qingguo, X., Siva, PK., Rangaramanujam, MK. 2013. Nanotechnology Approaches for Ocular Drug Delivery. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, Volume 20, Number 1, January – March.
- Quick, J.D, Hogerzeil, H.V, Velasquez G, Rago L. 2002. Twenty-five Years of Essential Medicines. **Bulletin of the World Health Organization**, 80(11): 913-914.
- Ranade, V. V., Hollinger, M. A. 2004. Drug delivery systems. Boca Raton, FL, USA: CRC press.
- Rastogi, R., Sultana, Y., Aqil, M., Ali, A., Kumar, S., Chuttani, K., Mishra, A. K. 2007. Alginate microspheres of isoniazid for oral sustained drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, 334(1): 71-77.
- Ren, L., Jiang, M., Wang, L., Zhou, J., Tong, J. 2012. A method for improving dispersion of starch nanocrystals in water through crosslinking modification with sodium hexametaphosphate. **Carbohydrate Polymers**, 87(2): 1874-1876.
- Roy, A., Bajpai, J., Bajpai, A. K. 2009. Dynamics of controlled release of chlorpyrifos from swelling and eroding biopolymeric microspheres of calcium alginate and starch. **Carbohydrate Polymers**, 76(2): 222-231

- Sabzichi, M., Samadi, N., Mohammadian, J., Hamishehkar, H., Akbarzadeh, M., Molavi, O. 2016. Sustained release of melatonin: A novel approach in elevating efficacy of tamoxifen in breast cancer treatment. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 145: 64-71.
- Sachan, N., Bhattacharya, A. 2009. Modeling and characterization of drug release from glutinous rice starch based hydrogel beads for controlled drug delivery. **International Journal of Health Research**, 2(1).
- Saikia, C., Hussain, A., Ramteke, A., Sharma, H. K., Maji, T. K. 2014. Crosslinked thiolated starch coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles: Effect of montmorillonite and crosslinking density on drug delivery properties. **Starch-Stärke**, 66(7-8): 760-771.
- Sanyakamdhorn, S., Agudelo, D., Tajmir-Riahi, H. A. 2016. Review on the targeted conjugation of anticancer drugs doxorubicin and tamoxifen with synthetic polymers for drug delivery. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 1-12.
- Sarmah, J. K., Mahanta, R., Bhattacharjee, S. K., Mahanta, R., Biswas, A. 2011. Controlled release of tamoxifen citrate encapsulated in cross-linked guar gum nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, 49(3): 390-396.
- Sarmiento, B., Ferreira, D.C., Jorgensen, L., Weert, M., 2007. Probing insulin's secondary structure after entrapment into alginate/chitosan nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 65: 10-17.
- Saxena, S., Bajpai, S. K. 2009. Controlled delivery of diclofenac sodium from calcium alginate beads loaded with a drug-resin complex. **Journal of Applied Polymer Science**, 112(1): 416-424.
- Sehra, S., Dhake, A. S. 2005. Formulation and evaluation of sustained release microspheres of poly-lactide-co-glycolide containing tamoxifen citrate. **Journal of Microencapsulation**, 22 (5): 521-528.
- Shaikh, H. K., Kshirsagar, R. V., Patil, S. G. 2015. Mathematical models for drug release characterization: a review. **Wjpps**, 4: 324-338.

- Sharma, V., Chopra, H. 2011. Formulation and evaluation of taste masked mouth dissolving tablets of levocetirizine hydrochloride. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, 11 (2): 457-463.
- Shin, S. C., Choi, J. S. 2009. Effects of epigallocatechin gallate on the oral bioavailability and pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats. **Anti-Cancer Drugs**, 20 (7): 584-588.
- Singh, B., Sharma, D. K., Gupta, A. 2009. A study towards release dynamics of thiram fungicide from starch–alginate beads to control environmental and health hazards. **Journal of Hazardous materials**, 161 (1): 208-216.
- Smith, A. M. 2001. The biosynthesis of starch granules. **Biomacromolecules**, 2 (2): 335-341.
- Sözmen, N. N. 2008. Biyomedikal uygulamalarında akıllı polimer kullanılması ve karakterizasyon yönteminin Kuartz kristal mikro dengeleyici sistemler ile geliştirilmesi (Doctoral dissertation).
- Sriamornsak, P., Thirawong, N., Korkerd, K. 2007. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 66 (3): 435-450.
- Sunna, Ç. 2012. Aljinat-Kitosan nanopartiküllerin Tamoksifen salımında kullanılmasının araştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Aydın.
- Swamy, T. M., Ramaraj, B., Lee, J. H. 2008. Sodium alginate and its blends with starch: thermal and morphological properties. **Journal of Applied Polymer Science**, 109 (6): 4075-4081.
- Şahin, A., 2011. Oral kontrollü salım sistemlerinin Türk sağlık sistemindeki yeri. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yüksek Lisans Tezi, Kayseri.
- Tinkov, S., Bekeredjian, R., Winter, G., Coester, C. 2009. Microbubbles as ultrasound triggered drug carriers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 98 (6): 1935-1961.

- Tønnesen, H. H., Karlsen, J. 2002. Alginate in drug delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 28(6): 621-630.
- Torne, S., Darandale, S., Vavia, P., Trotta, F., Cavalli, R. 2013. Cyclodextrin-based nanosponges: effective nanocarrier for Tamoxifen delivery. **Pharmaceutical Development and Technology**, 18 (3): 619-625.
- Upadhyay Shivam, U., Patel Vishnu, A., Patel Jayvadan, K., Upadhyay Umesh, M., Saluja Ajay, K. 2012. Fabrication of solid lipid nanoparticles containing Tamoxifen citrate and impact of process parameters on formulation. **International Journal of Biological & Pharmaceutical Research**, 3 (3): 422-430.
- Vivek, R., Babu, V. N., Thangam, R., Subramanian, K. S., Kannan, S. 2013. pH-responsive drug delivery of chitosan nanoparticles as Tamoxifen carriers for effective anti-tumor activity in breast cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 111: 117-123.
- Wen, H., Park, K. 2010. Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery. John Wiley&Sons, Inc., pp. 1-29, New Jersey.
- Wu, Z., Guo, L., Qin, S., Li, C. 2012. Encapsulation of *R. planticola* Rs-2 from alginate-starch-bentonite and its controlled release and swelling behavior under simulated soil conditions. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, 39 (2): 317-327.
- Xu, Y., Zhan, C., Fan, L., Wang, L., Zheng, H. 2007. Preparation of dual crosslinked alginate-chitosan blend gel beads and *in vitro* controlled release in oral site-specific drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, 336 (2): 329-337.
- Yaacob, B., Amin, M. C. I. M., Hashim, K., Bakar, B. A. 2011. Optimization of reaction conditions for carboxymethylated sago starch. **Iranian Polymer Journal**, 20 (3): 195-204.

- Zhang, B., Wei, B., Hu, X., Jin, Z., Xu, X., Tian, Y. 2015. Preparation and characterization of carboxymethyl starch microgel with different crosslinking densities. **Carbohydrate Polymers**, 124: 245-253.
- Zhao, Q., Han, B., Wang, Z., Gao, C., Peng, C., Shen, J. 2007. Hollow Chitosan-Alginate Multilayer Microcapsules As Drug Delivery Vehicle: Doxorubicin Loading And *In Vitro* And *In Vivo* Studies. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology And Medicine*, 3 (1):

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Onur KORKMAZ
Doğum Yeri Ve Tarihi : Çorlu/TEKİRDAĞ, 1991

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Öğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi,
Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

A)Bildiriler

1. Korkmaz, O., Yavaşer, R., Karagözler, A.A. Kuru Üzüm Meyvesinin Bazı Antioksidan Parametrelerinin İncelenmesi. 3. İlaç Kimyası Kongresi, Antalya, 20-22 Mart 2015 (Poster).
2. Korkmaz, O., Girgin, B., Sunna, Ç., Karagözler, A.A. Kontrollü Tamoksifen Salımı İçin Aljinat/Nişasta Mikrokürelerinin Üretilmesi. 27. Ulusal Kimya Kongresi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale, 23-28 Ağustos 2015 (Poster).
3. Korkmaz, O., Girgin, B., Sunna, Ç., Yavaşer, R., Karagözler, A.A. Production and Investigation of Controlled Drug Release Properties of Tamoxifen Loaded Alginate-Gum Arabic Microbeads. 28th National Chemistry Congress, Mersin University, Mersin, August 15-21, 2016 (Poster).

4. Girgin, B., Korkmaz, O., Yavaşer, R., Karagözler, A. A. Production and Drug Release Assesment of Melatonin-Loaded Alginate/Gum Arabic Beads. 28th National Chemistry Congress, Mersin University, Mersin, August 15-21, 2016 (Poster).
5. Sunna, Ç., Korkmaz, O., Karagözler, A.A. Comparison of Tamoxifen Entrapment Capacities and Release Profiles of Alginate, Alginate/Chitosan, Magnetic Alginate and Magnetic Alginate/Chitosan Beads. 28th National Chemistry Congress, Mersin University, Mersin, August 15-21, 2016 (Poster).

B) Yayınlar

1. Korkmaz, O., Girgin, B., Sunna, Ç., Yavaşer, R., & Karagözler, A. A. (2016). Production and Investigation of Controlled Drug Release Properties of Tamoxifen Loaded Alginate-Gum Arabic Microbeads. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 3(3), 47-58.
2. Girgin, B., Korkmaz, O., Yavaşer, R., & Karagözler, A. A. (2016). Production and Drug Release Assesment of Melatonin-Loaded Alginate/Gum Arabic Beads. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 3(3), 205-216.

C) Projeler

1. Tamoksifen Yüklü Aljinat/Nişasta Kürelerin Üretimi ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi (ADU FEF-16006 No'lu Bilimsel Araştırma Projesi).

İLETİŞİM

E-Posta Adresi : korkmazonur59@gmail.com

Tarih :.././....