

**HİDROKSİPROPİL SELÜLOZ-AŞI-
POLİAKRİLAMİD/KİTOSAN
MİKROKÜRELERDEN AMOKSİSİLİNİN
KONTROLLÜ SALIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yakup TURHAN

Danışman

Doç. Dr. Emine BULUT

KİMYA ANABİLİM DALI

Temmuz 2021

Bu tez çalışması 19.FEN.BİL.31 numaralı proje ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİDROKSİPROPİL SELÜLOZ-AŞI-POLİAKRİLAMİD/KİTOSAN
MİKROKÜRELERDEN AMOKSİSİLİNİN KONTROLLÜ SALIMI

Yakup TURHAN

Danışman

Doç. Dr. Emine BULUT

KİMYA ANABİLİM DALI

Temmuz 2021

TEZ ONAY SAYFASI

Yakup TURHAN tarafından hazırlanan “Hidroksipropil Selüloz-Aşı-Poliakrilamid/Kitosan Mikrokürelerden Amoksisilinin Kontrollü Salımı” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 27 / 07 / 2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç.Dr. Emine BULUT

Başkan : Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN
Kırıkkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi

N. Işıkkan

Üye : Prof. Dr. Aysel BÜYÜKSAĞIŞ
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi

A. Büyüksağış

Üye : Emine BULUT
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Bolvadin Meslek Yüksek Okulu

E. Bulut

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
...../...../..... tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim EROL
Enstitü Müdürü


BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

27/07/2021


Yakup TURHAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HİDROKSİPROPİL SELÜLOZ-AŞI-POLİAKRİLAMİD/KİTOSAN MİKROKÜRELERDEN AMOKSİSİLİNİN KONTROLLÜ SALIMI

YAKUP TURHAN

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Emine BULUT

Tez çalışmasında, kontrollü bir ilaç salım sistemi olarak antibiyotik ilaç olan amoksisilin trihidratın kontrollü salımını sağlamak için sıcaklığa duyarlı kitosan/hidroksipropil selüloz-aşı-poliakrilamid (CS/HPC-aşı-PAAm) blend mikroküreler çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit (GA) kullanılarak hidroklorik asit katalizöründe (HCl) emülsiyon çapraz bağlama yöntemiyle hazırlandı. İlk aşamada, hidroksipropil selülozun (HPC) akrilamid (AAm) ile olan aşı kopolimerleri başlatıcı olarak seryum (IV) amonyum nitrat kullanılarak sentezlendi. Sentezlenen aşı kopolimerler (HPC-aşı-PAAm), Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), elementel analiz ve diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen kopolimerlerin alt kritik çözünme sıcaklıkları (LCST) belirlendi. Hazırlanan mikroküreler, DSC, X-ışını kırınımı (XRD) ve FTIR spektroskopisi ile karakterize edildi. Ayrıca boş ve ilaç yüklü mikrokürelerin yüzeyleri taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile incelendi. CS/HPC-aşı-PAAm oranı, ilaç/polimer oranı, çapraz bağlayıcı miktarı ve aşılama reaksiyon süresi gibi değişkenlerin AMX salımı üzerine etkileri, 25 °C, 37 °C ve 50 °C olarak üç farklı sıcaklık ve üç farklı pH ortamında (1,2, 6,8 ve 7,4) araştırıldı. Salım sonuçları, mikrokürelerin sıcaklığa duyarlı olduğunu ve yüksek aşılama süresine dolayısıyla daha yüksek AAm aşı verimine sahip mikrokürelerin AMX salımının daha kontrollü olduğunu gösterdi. Elde edilen tüm mikrokürelerin ilaç salım davranışları, farklı salım mekanizmaları açısından kinetik

olarak incelendi ve sonuçta, salım sisteminin Korsmeyer-Peppas denklemini diğer denklemlerden daha fazla takip ettiği görüldü.

2021, xii + 68 sayfa

Anahtar Kelimeler: Amoksisilin trihidrat, Hidroksipropil selüloz, Kitosan, Aşı kopolimer, İlaç salımı, Mikroküre.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

CONTROLLED RELEASE OF AMOXICILLIN FROM HYDROXYPROPYL CELLULOSE-GRAFT-POLYACRYLAMIDE/CHITOSAN MICROSPHERES

YAKUP TURHAN

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Emine BULUT

In the thesis study, temperature sensitive chitosan/hydroxypropyl cellulose-graft-polyacrylamide (CS/HPC-g-PAAm) blend microspheres in hydrochloric acid (HCl) catalyst using glutaraldehyde (GA) as crosslinker to provide controlled release of the antibiotic drug amoxicillin trihydrate as a controlled drug release system was prepared by emulsion cross-linking method. In the first step, graft copolymers of hydroxypropyl cellulose (HPC) with acrylamide (AAm) were synthesized using cerium (IV) ammonium nitrate as initiator. Synthesized graft copolymers (HPC-g-PAAm) were characterized using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), elemental analysis, and differential scanning calorimetry (DSC). The lower critical solution temperatures (LCST) of the synthesized copolymers were determined. Prepared microspheres were characterized by DSC, X-ray diffraction (XRD), and FTIR spectroscopy. In addition, the surfaces of the empty and drug-loaded microspheres were examined by scanning electron microscopy (SEM). The effects of variables such as CS/HPC-g-PAAm ratio, drug/polymer ratio, amount of cross-linker and grafting reaction time on AMX release, in three different temperatures as 25 °C, 37 °C and 50 °C and three different pH environments (1.2, 6.8, and 7.4) were investigated. The release results showed that the microspheres were temperature sensitive and that the microspheres with higher grafting time and hence higher AAm graft yield had more controlled AMX release. The drug release behavior of all microspheres obtained was kinetically investigated in terms of

different release mechanisms, and it was seen that the release system followed the Korsmeyer-Peppas equation more than the other equations.

2021, xii + 68 pages

Keywords: Amoxicillin trihydrate, Hydroxypropyl cellulose, Chitosan, Graft copolymer, Drug release, Microsphere.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca her aşamada, her türlü sorunun çözümünde bilgi birikimi ve anlayışıyla desteğini, ilgisini esirgemeyen, bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Emine BULUT hocama teşekkür ederim.

Tez çalışması esnasında her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığımız Kırıkkale Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN hocamıza çok teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmamızı ve çalışmadaki birçok analizi Kimya bölüm laboratuvarlarında yapmamıza olanak sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kimya Bölüm Başkanı Sayın hocamız Prof. Dr. İbrahim EROL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını 19.FEN.BİL.31 numaralı proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca, çalıştığım Avşar Emaye Kurumu'ndaki Sayın müdürüm Özgür DOĞAN ve Kimya Mühendisi Sayın Gül Sevcan DOĞAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

YAKUP TURHAN
Afyonkarahisar 2021

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	4
2.1 Oral Sürekli veya Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	6
2.1.1 Difüzyon Kontrollü Salım Sistemleri	6
2.1.2 Membran Sistemler.....	6
2.1.3 Matriks Sistemler.....	7
2.1.4 Vücutta Aşınan Sistemler	8
2.1.5 Zincire Takılı Sistemler	8
2.1.6 Çözücünün Aktive Ettiği Sistemler	9
2.1.7 Ayarlanabilen Salım Sistemleri	10
2.2 Mikroküreler	10
2.2.1 Mikrokürelerin Özellikleri.....	11
2.3 Polimer.....	11
2.3.1 Uyarıya Duyarlı Polimerler	12
2.3.2 Sıcaklığa Duyarlı Polimerler	12
2.3.3 pH Duyarlı Polimerler	14
2.4 İlaç Salım Kinetiği	14
2.5 Kullanılan Etken Madde ve Destek Materyalleri	16
2.5.1 Kitosan.....	16
2.5.2 Hidroksipropil Selüloz.....	18
2.5.3 Amoksisilin.....	18
3. MATERYAL ve YÖNTEM	20
3.1 Materyal	20

3.1.1 Kimyasal Maddeler.....	20
3.1.2 Kullanılan Cihazlar.....	20
3.2 Yöntemler	23
3.2.1 HPC'un AAm ile Aşı Kopolimerizasyonu.....	23
3.2.2 HPC ve HPC-aşı-PAAm Kopolimerlerin Viskozite Ölçümleri.....	24
3.2.3 AMX-yüklü Mikrokürelerin Hazırlanması.....	25
3.2.4 Tutuklama Verimi.....	27
3.2.5 Mikrokürelerden AMX Salım Çalışması.....	28
3.2.6 Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) Değerlerinin Belirlenmesi.....	29
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	30
4.1 HPC Üzerine Akrilamid Aşılama ve Sentezlenen HPC-aşı-PAAm'in Karakterizasyonu.....	30
4.2 HPC-aşı-PAAm Kopolimerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması	35
4.2.1 CS, HPC-aşı-PAAm, CS/HPC-aşı-PAAm Boş ve AMX-yüklü Mikrokürelerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	35
4.2.2 Boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin SEM Görüntüleri.....	38
4.2.3 AMX, Boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin DSC Çalışması	41
4.2.4 AMX, Boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin XRD Analizi.....	42
4.2.5 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm Blend Mikrokürelerin Mikroküre Çaplarının Değişimi	43
4.2.6 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm Blend Mikrokürelerin % Tutuklama Verimleri ve % Mikroküre Verimlerinin Değerlendirilmesi.....	45
4.3 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerden AMX'nin Kontrollü Salımı.....	46
4.3.1 CS/HPC-aşı-PAAm Oranının AMX Salımına Etkisi	47
4.3.2 AMX/Polimer Oranının AMX Salımına Etkisi	48
4.3.3 Çapraz Bağlayıcı Miktarının AMX Salımına Etkisi.....	49
4.3.4 HPC üzerine AAm Aşılama Süresinin AMX Salımına Etkisi	50
4.3.5 CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin Sıcaklığa Duyarlılık Özelliği.....	51
4.4 İlaç Salım Kinetikleri.....	53

5. SONUÇLAR.....	57
6. KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

C	Derişim
g	Gram
θ	Kırınım açısı
μm	Mikrometre
mL	Mililitre
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad derece
%	Yüzde
t	Zaman

Kısaltmalar

AAm	Akrilamid
AMX	Amoksisilin trihidrat
CeAN	Seryum amonyum nitrat
CS	Kitosan
DCS	Diferansiyel taramalı kalorimetre
FTIR	Fourier transform infrared spektroskopisi
GA	Glutaraldehit
HPC	Hidroksipropil selüloz
LCST	Alt kritik çözelti sıcaklığı
pH	Hidrojen gücü
PAAm	Poliakrilamid
rpm	Dakikada devir sayısı
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
T_g	Camsı geçiş sıcaklığı
TGA	Termogravimetrik analiz
T.V.	Tutuklama verimi
UCST	Üst kritik çözelti sıcaklığı
UV	Ultra viole
XRD	X ışını kırınımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Kan plazma–ilaç konsantrasyonu zamanla değişimi ve klasik şekil dozaj şeklinin karşılaştırılması.....	5
Şekil 2.2 Difüzyon kontrollü sistemlerden membran sistemin şematik gösterimi.....	7
Şekil 2.3 Difüzyon kontrollü sistemlerden matris sistemin şematik gösterimi.....	7
Şekil 2.4 Kimyasal kontrollü sistemlerden vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi	8
Şekil 2.5 Kimyasal kontrollü sistemlerden zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi.	9
Şekil 2.6 Şişme kontrollü salım sistemlerinden etken maddenin salım mekanizması.....	9
Şekil 2.7 Monomer moleküllerinden polimerizasyon reaksiyonu ile polimer oluşumu.....	12
Şekil 2.8 Sıcaklığa bağlı polimerlerin hacim oranının şematik gösterimi	14
Şekil 2.9 Kitosanın kimyasal yapısı.	17
Şekil 2.10 Hidroksipropil selülozun kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.11 Amoksisilinin kimyasal yapısı.	19
Şekil 3.1 AMX kalibrasyon eğrisi.....	21
Şekil 3.2 Mikrokürelerin elde edilmesi şematik gösterimi.....	26
Şekil 3.3 CS'nın GA ile çapraz bağlanma şekli.	26
Şekil 4.1 HPC üzerine AAm monomerinin aşılama tepkimesi.....	31
Şekil 4.2 HPC ve HPC-aşı-PAAm'in FTIR spektrumu.	32
Şekil 4.3 HPC ve HPC-aşı-PAAm'in (aşılama süresi: 5 saat) DSC termogramları.....	32
Şekil 4.4 HPC ve CS polimer çözeltilerinin LCST değişimleri.....	33
Şekil 4.5 Farklı aşılama sürelerinde sentezlenen HPC-aşı-PAAm polimer çözeltilerinin LCST değişimleri.....	34
Şekil 4.6 HPC-aşı-PAAm, CS ve boş CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin FTIR spektrumları.....	36
Şekil 4.7 AMX, CS/HPC-aşı-PAAm boş ve ilaç yüklü mikrokürelerin FTIR spektrumları.....	37
Şekil 4.8 Boş CS mikrokürelerin a) 100, b) 500, c) 2000 ve d)10000 büyütme SEM görüntüleri.....	39

Şekil 4.9 AMX-yüklü CS mikrokürelerin a) 100 b) 100, c) 300 ve d)10000 büyütmeli SEM görüntüleri.	39
Şekil 4.10 Boş CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin a) 100, b) 300, c) 2000 ve d)10000 büyütmeli SEM görüntüleri.	40
Şekil 4.11 AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin a) 100, b) 300, c) 2000 ve d)10000 büyütmeli SEM görüntüleri.	40
Şekil 4.12 AMX, AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm mikroküre ve boş CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin DSC termogramları.	42
Şekil 4.13 AMX'in, AMX-yüklü mikroküreler ve boş blend mikrokürelerin XRD analiz sonuçları.	43
Şekil 4.14 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına polimer oranının etkisi.	47
Şekil 4.15 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına ilaç/polimer oranının etkisi.	48
Şekil 4.16 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına GA miktarının etkisi.	49
Şekil 4.17 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına aşılama süresinin etkisi.	50
Şekil 4.18 CS mikrokürelerden AMX salımına sıcaklığın etkisi.	51
Şekil 4.19 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına sıcaklığın etkisi (Aşılama süresi: 5 saat).	52
Şekil 4.20 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına sıcaklığın etkisi (Aşılama süresi: 1 saat).	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Farklı geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve salım mekanizmaları.....	16
Çizelge 3.1 AMX yüklü CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin hazırlanma koşulları.....	28
Çizelge 4.1 HPC ve aşı kopolimerlerin element analizi ve viskozite ölçüm sonuçları..	30
Çizelge 4.2 AMX yüklü CS ve CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerinin formülasyon parametreleri ve karakterizasyonu (çapraz bağlama süresi: 15 dakika).	45
Çizelge 4.3 İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayıları değerleri (r^2).	55
Çizelge 4.4 Korsmeyer-Peppas denkleminde hesaplanan k, n ve r^2 değerleri..	56

1. GİRİŞ

Son yıllarda, polimerik mikro/nano-kürelere ve boncuk kürelere dayalı yeni ilaç salım sistemleri, mükemmel biyouyumluluk ve biyolojik olarak parçalanabilirlik özellikleri ve başarılı kontrollü salım özellikleriyle büyük ilgi görmektedir (Angadi vd. 2012, Bulut 2020) Bu tür formülasyonlar, geleneksel tipteki dozaj formülasyonları ile karşılaştırıldığında çeşitli avantajlara sahiptir. Kontrollü ilaç dağıtımının amacı, ilacın farmakolojik aktivitesini hedeflenen bölgeye istenen salım hızlarında lokalize etmektir. Geleneksel dozaj formlarıyla karşılaştırıldığında, bu tür uygulama sistemleri, artırılmış etkinlik, azaltılmış toksisite ve artan hasta rahatlığı ve uyumu dahil olmak üzere birçok avantaj sunmaktadır (Singh vd. 2010). Bu avantajlar önemli olabilirken, kullanılan materyallerin biyolojik uyumsuzluğu veya toksisitesi ve bozunmanın istenmeyen yan ürünleri gibi olası dezavantajlar göz ardı edilemez (Bhowmik vd. 2012). Biyolojik olarak parçalanabilen ve biyo-uyumlu nanoteknoloji tabanlı taşıyıcılar tarafından desteklenen kontrollü salım, ilaçların terapötik etkinliğini muhtemelen artırabilir, sistemik yan etkilerini en aza indirebilir ve uygulama sıklığını ve dozunu azaltarak hastaların rejime bağlılığını artırabilir (Güncüm vd. 2018).

Karbonhidrat ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerler özellikle kısa plazma ömrüne sahip ilaçların salım oranlarını azaltmak ve kontrollü salım formülasyonları geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan çeşitli polimerler arasında hidrofilik biyopolimerler, sentetik polimerler üzerindeki doğal avantajları nedeniyle oral uygulamalarda oldukça uygundur (Mallikarjuna vd. 2013).

Kitinin deasetillenmiş türevi olan kitosan (CS), doğal olarak en bol bulunan polisakkaritlerden biridir. Son zamanlarda, mükemmel biyobozunurluğu, biyouyumluluğu, antimikrobiyal aktivitesi ve hızlandırılmış yara iyileştirme özellikleri nedeniyle biyomedikal endüstrisinde büyük ilgi görmektedir (Hirano vd. 1994, Mallikarjuna vd. 2013). Öte yandan, CS'ı ilaç taşıyıcı polimer sistemi olarak kullanmanın temel dezavantajı, asidik ortamlarda yapısındaki amino gruplarının protonlanması ve böylece mide pH'ında kolay bozunması nedeniyle düşük mekanik özelliklere sahip olmasıdır (Makhlof vd. 2011, Reddy vd. 2013). Bu sebeple, CS'nın ilaç

salım sistemlerinde, özellikle oral uygulamalarda ilaç salım davranışını kontrol etmek zordur. Bu dezavantaj, kendisinden daha iyi mekanik özelliklere sahip olan bir polimer ile blend yapılmasıyla önlenebilir. Selüloz, doğada en bol bulunan ve yenilenebilir polimer türüdür. Ayrıca kolay bulunabilirliği ve düşük maliyeti ile çok kullanışlı bir hammadDEDİR (Samaha vd. 2015). İyonik olmayan ve suda çözünür bir selüloz türeVi olan hidroksipropil selüloz (HPC), farmasötik ve kozmetik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda yaygın olarak bir viskozite arttırıcı, bağlayıcı, stabilize edici ve emülsifiye edici ajan olarak da kullanılır. HPC, toksik olmayan ve tahriş edici olmayan özelliklerinden dolayı oral formülasyonlarda kullanımı oldukça fazladır (Rokhade vd. 2009). Diğer taraftan, HPC, hidrofilik ve hidrofobik grupların varlığından dolayı suda 41-45 °C sıcaklık aralığında ayarlanabilir ve geniş aralıklı düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) değerine sahiptir. Bu özelliği sıcaklığa duyarlı mikrokürelerin elde edilmesi açısından son derece önemlidir ve bu da HPC'yi çekici bir polimer haline getirmektedir. HPC'nin sıcaklık hassasiyeti, akrilamid (AAm) gibi vinil monomerlerle aşI polimerizasyonu ile ayarlanabilir (Bagheri vd. 2014). Bu nedenle, HPC üzerine akrilamidin aşılması, özellikle kontrollü salım uygulamalarında kullanılabilen ısıya duyarlı malzemenin özelliklerinin geliştirilmesi açısından ilginç olabilir. Literatürde hidroksipropil selüloz-kitosan partikül sistemlerini içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Rokhade vd. 2009, Mallikarjuna vd. 2013, Işıklan ve Erol 2020). Rokhade ve arkadaşları (2009) emülsiyon çapraz bağlama yöntemi kullanarak kitosan ve klorotiyazid içeren hidroksipropil selülozdan hidrojel mikroküreler hazırlamışlar ve elde edilen mikrokürelerin klorotiyazid için kontrollü salım cihazları olarak başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Son zamanlarda, Işıklan ve Erol (2020) sürdürülebilir flurbiprofen salımı için sıcaklığa duyarlı kitosan/hidroksipropil selüloz (CS/HPC) blend nanoküreleri formüle etmişler ve CS/HPC blend nanokürelerin iyi biyoyumlulukları, basit hazırlama stratejileri ve sıcaklığa duyarlı özellikleri ile ilaç salım sistemi olarak umut verici bir aday olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kullandığımız ilaç olan amoksisilin, dünya çapında en yaygın kullanılan laktam antibiyotiklerinden biridir ve insanları ve hayvanları tedavi etmek için reçete edilmektedir (Santos vd. 2008). Amoksisilin, idrar yolu, gastrointestinal sistem, deri ve

yumuşak doku, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere çok çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılan mükemmel bir ilaçtır (Güncüm vd. 2018). AMX, 1-1,5 saatlik kısa bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Kısa yarı ömrü nedeniyle plazma konsantrasyonunu korumak için sık dozlama gereklidir (Yellanki 2010). Tez çalışmasında, amoksisilin'in terapötik etkinliğini artırabilecek, sistemik yan etkilerini azaltacak, yavaş ve kontrollü salım sağlayacak sıcaklığa duyarlı mikroküreler geliştirilmesi amaçlanmıştır.

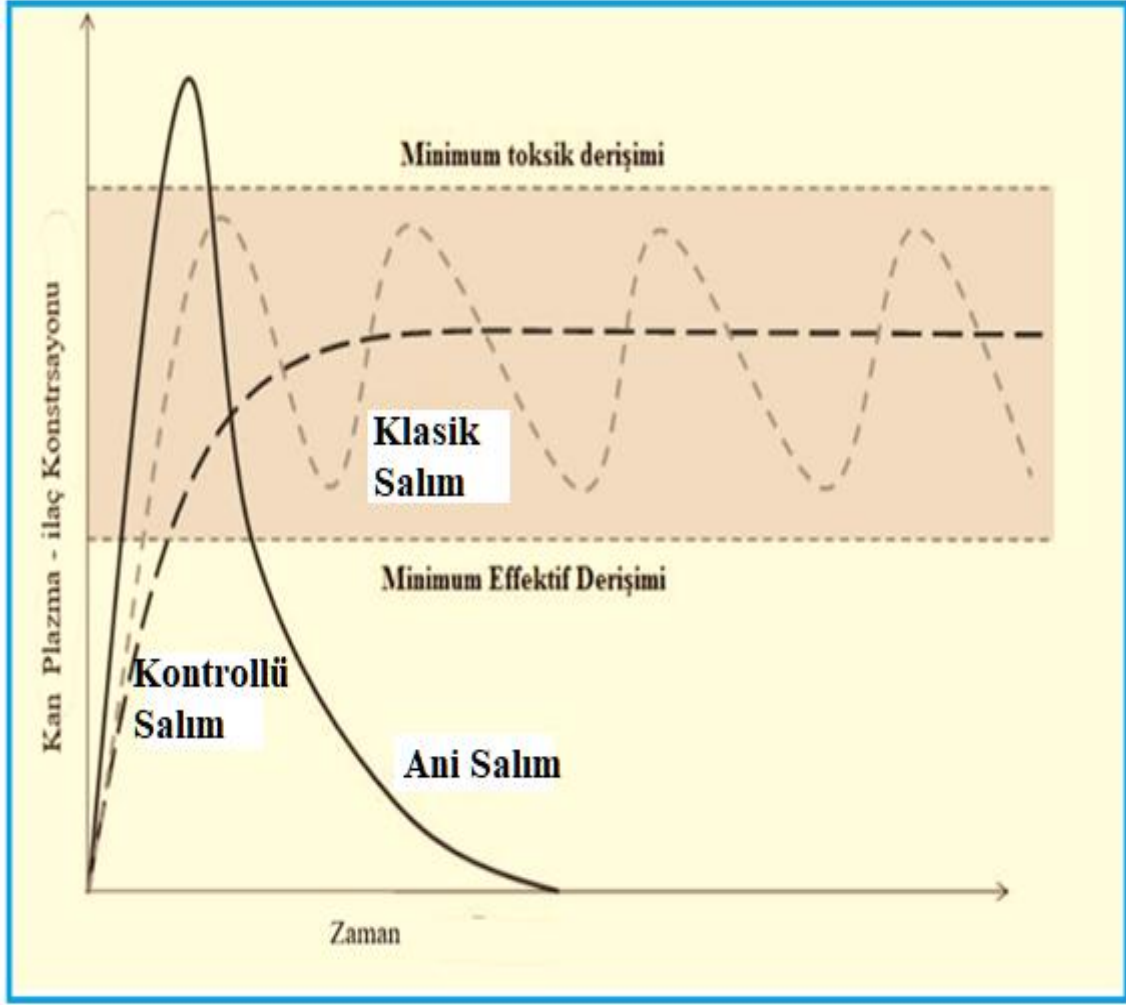
İlk olarak; akrilamid, hidroksipropil selüloz üzerine aşılandı ve elde edilen aşı kopolimerleri, Fourier infrared spektroskopisi, elemental analiz ve diferansiyel tarama kalorimetrisi kullanılarak karakterize edilmiştir. Daha sonra, AMX içeren HPC-aşı-PAAm-kitosan blend çözeltisi, polimerik mikroküreleri hazırlamak için kullanılan glutaraldehit (GA) ile çapraz bağlandı. Mikrokürelerin tutuklama verimliliği, mikroküre verimi ve parçacık boyutu araştırıldı. Mikrokürelerden AMX salımı, üç farklı pH değerinde (1,2, 6,8 ve 7,4) ve sıcaklıklarda (25, 37 ve 50 °C) gerçekleştirilmiştir. HPC üzerine AAm aşılama süresi, polimer oranı, ilaç/polimer oranı ve çapraz bağlanma derecesi gibi faktörlerin partikül boyutu, tutuklama verimi, mikroküre verimi ve mikrokürelerden AMX salımı üzerine etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

Her etken maddenin kan plazmasında etkili ve tedavi edici alt ve üst limit vardır. Bu iki derişim değerin arasındaki değer terapötik aralık olarak tanımlanır. Etken madde terapötik seviye arasında kaldığı sürece tutarlı ve yararlı bir tedavi söz konusu olur. İlaç maksimum seviyenin üzerinde kaldığı zaman toksik etki gösterir. Minimum Seviyenin altına düştüğü zaman ilaç etkisini göstermez.

İlaç salım sistemi, sürekli ve kontrollü salım sağlayarak veya ilacı istenen bölgeye hedefleyerek istenilen ilaçların terapötik etkinliğini geliştirmenin bir yolunu sunar. Herhangi bir ilaç salım sisteminin amacı, vücuttaki uygun bölgeye terapötik miktarda ilaç sağlamak ve takibinde istenen ilaç konsantrasyonunu elde etmek ve sürdürmektir. Sürekli salım sistemleri, ilacın uzun bir süre boyunca yavaş salımını sağlayan bir ilaç salım sistemi içerir. Sistem, kanda veya hedef dokuda sabit ilaç seviyelerini korumada başarılı olursa, kontrollü salım sistemi olarak kabul edilir (Sampath Kumar vd. 2012, Mandhar ve Joshi 2015). Bu sistemler, salım sisteminin tipi, tedavi edilen hastalık, hasta, terapinin uzunluğu ve ilacın özellikleri gibi oldukça önemli olan birbiriyle ilişkili birçok değişkene tabidir. (Sampath Kumar vd. 2012).

Son yıllarda, farmasötik teknoloji alanındaki ilerleme ve yeniliklerle bağlı olarak, birçok ilaç için sürekli salım sağlayan dozaj formları geliştirmeye yönelik bir çaba vardır. Bu sistemin birincil amacı, güvenliği sağlamak ve ilaçların etkinliğini ve hasta uyumunu artırmaktır. Bu durum, plazma ilaç düzeylerinin daha iyi kontrolü ve daha az sıklıkta dozlama ile sağlanır (Sahilhusen vd. 2014).



Şekil 2.1 Kan plazma–ilaç konsantrasyonu zamanla değişimi ve klasik şekil dozaj şeklinin karşılaştırılması (William vd. 2010).

Oral sürekli salınan dozaj formunun amaçları;

- İstenilen süre boyunca ilaç konsantrasyonunu sabit seviyede tutmak,
- Geleneksel dozaj formuna kıyasla uygulanan doz sıklığını azaltmak,
- Yan etkileri en aza indirerek veya ortadan kaldırarak, etken maddeyi doğrudan istenilen bölgeye taşımak,
- Hassas hastalarda hem lokal hem de sistemik yan etkilerin görülme sıklığını azaltmak (Bechgaard ve Nielson 1978, Chugh vd. 2012).

Geleneksel dozaj formlarının dezavantajları;

- Kötü hasta uyumu, sık uygulamanın gerekli olduğu kısa yarı ömürlü bir ilacın dozunu kaçırma olasılığının artması.
- Kararlı durum koşulunun elde edilmesini zorlaştıran tipik bir inişli çıkışlı plazma konsantrasyonu zaman profili elde edilir.
- İlaç konsantrasyonunun kaçınılmaz dalgalanmaları, yetersiz veya fazla ilaç kullanımına neden olabilir.
- İlaç düzeylerindeki dalgalanmalar, özellikle terapötik indeksi düşük olan bir ilacın, aşırı kullanımı meydana geldiğinde yan etkilere neden olabilir (Modi vd. 2011).

2.1 Oral Sürekli veya Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

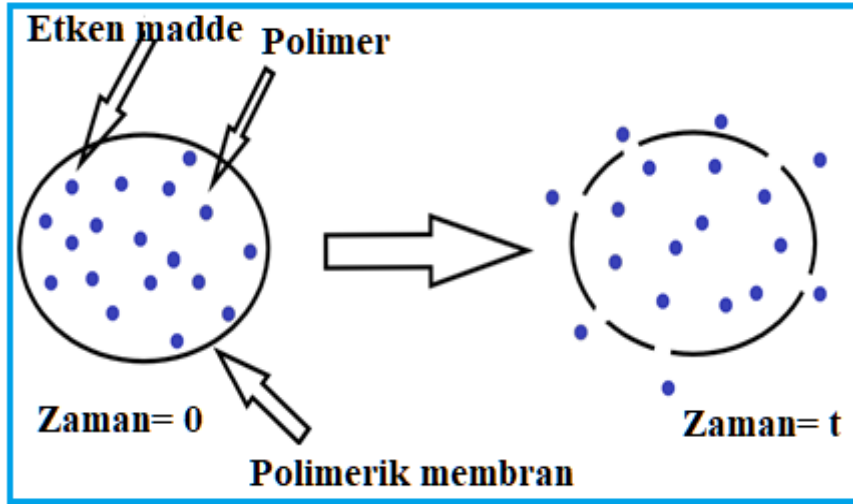
Oral kullanıma yönelik kontrollü salım sistemleri çoğunlukla katıdır ve ilacın salım hızının kontrolünde çözünme, difüzyon veya her iki mekanizmanın bir kombinasyonuna dayanır. İlacın salım şekline bağlı olarak, bu sistemler aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

2.1.1 Difüzyon Kontrollü Salım Sistemleri

Difüzyon kontrollü sistemlerde ilaç etken maddesi polimerden ortama salınır. Bu difüzyon sonucu polimer biyobozunabilir. Bu sisteme en basit örnek, ilacın bir çekirdek içinde muhafaza edilmesidir. Bu çekirdekteki ilaç derişimi doyma noktasına yakın kaldığı sürece, salım, ilacın bittiği ana kadar, sıfır derece kinetiğine göre devam eder (Bulut 2011).

2.1.2 Membran Sistemler

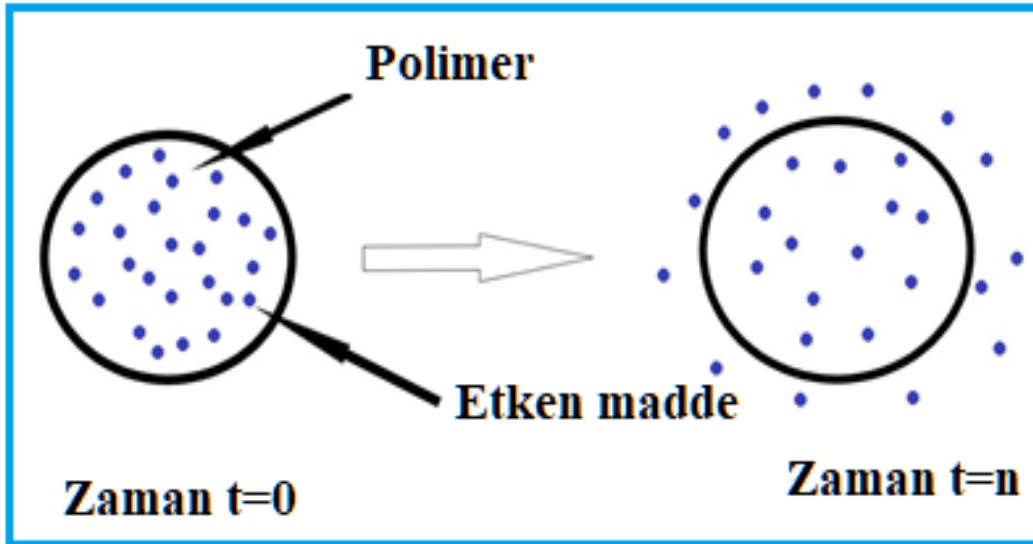
Membran sistemler, ilaç etken maddesi suda çözünmeyen bir polimerik malzeme ile kaplanmıştır. Etken madde, membrandan sistemi çevreleyen ortama difüzyonlanır. Kaplama maddesi polimer gözenekleri moleküler düzeydedir (Er 2014).



Şekil 2.2 Difüzyon kontrollü sistemlerden membran sistemin şematik gösterimi.

2.1.3 Matriks Sistemler

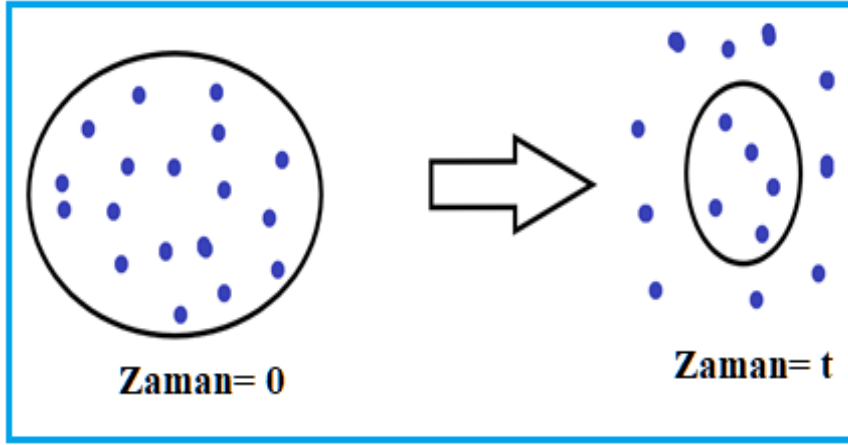
Matriks sistemlerde ilaç etken maddesi matris içerisinde eşit oranda çözünmüştür. İlaç salım hızında devamlı düşüğe sebep olan birinci derece salım davranışı gösteriler ve bu durum en büyük dezavantajı olarak gösterilebilir. Matriks sistemlerin oluşumu kolaydır ve membran sistemlere göre daha yüksek bir salım hızına sahiptir (Bajpai vd. 2008). Matriks sistemlerde salınan ilaç miktarı, zamanın kareköküyle orantılıdır.



Şekil 2.3 Difüzyon kontrollü sistemlerden matriks sistemin şematik gösterimi.

2.1.4 Vücutta Aşınan Sistemler

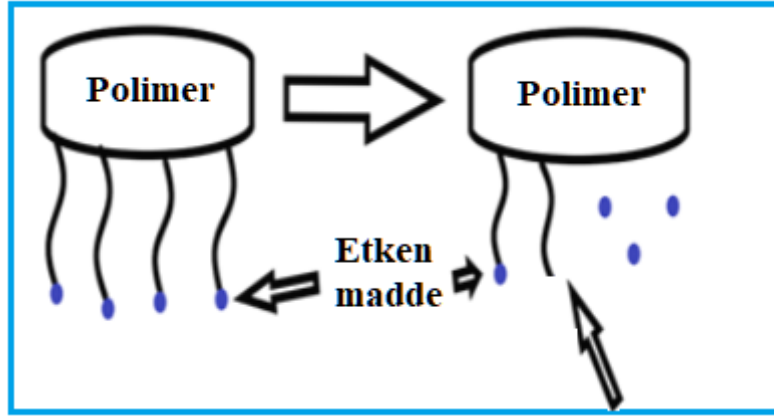
Bu sistemlerde matris sistemlerdeki gibi etken madde polimer ile dispers haldedir. İlaç salımı ile aşınmaya başlayan polimer zamanla azalır yok olur. Polimerik yapı, biyolojik ortamda kimyasal, fizikokimyasal ve fiziksel değişikliklere uğramaktadır (Korkmaz 2017).



Şekil 2.4 Kimyasal kontrollü sistemlerden vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi.

2.1.5 Zincire Takılı Sistemler

Polimer zincirine bağlı sistemlerde, etken madde polimer zincirine bağlı ve ilaç salımı enzimatik veya hidrolitik bir reaksiyon ile gerçekleşir. Salım hızı hidroliz hızı ile kontrol edilir. Bu sistemlerde biyolojik ortamda parçalanan polimerler kullanılır ve sistem ağırlığının % 80 'nin etken madde olması nedeniyle diğer salım sistemlerine göre daha avantajlı olarak kabul edilirler (Öztekın 2017).

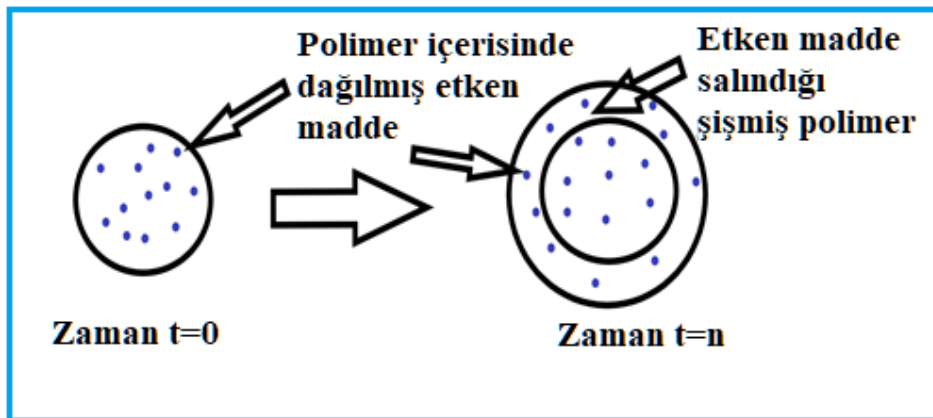


Şekil 2.5 Kimyasal kontrollü sistemlerden zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi.

2.1.6 Çözücünün Aktive Ettiği Sistemler

2.1.6.1 Şişme Kontrollü Sistemler

Burada etken bir madde polimerik matris içerisinde çözünür veya dağılır. Salım bittikten sonra çözücü uzaklaştırılarak camsı bir polimer oluşturulur. Bu polimerden etken maddenin çıkması söz konusu değildir, ancak çözücü ortamında çözücünün matris içine girmesi ile polimer şişmektedir. Şişen polimer sayesinde etken madde difüzyon ile dışarıya bırakılır. Salım hızı polimer zincirlerinin şişerek yapının büyüme hızı ile ilişkilidir (Hopfenberg and Hsu 1978).



Şekil 2.6 Şişme kontrollü salım sistemlerinden etken maddenin salım mekanizması.

2.1.6.2 Osmotik Kontrollü Sistemler

Osmotik kontrollü sistemlerde ilaç maddesinin salımı osmotik basınç ile sağlanmaktadır. Katı ya da sıvı olarak seçilen ilacın bulunduğu çekirdeğin etrafı yarı geçirgen bir zar ile sarılmıştır. Sistemlerde genellikle osmotik işlemi yürüten tuz bulunur. Sistem su ya da biyolojik ortamda sıvı ile temasında aktifleşerek, ilaç maddesini çözmektedir. Çözünen etken ilaç maddesi, sistemde lazer ile açılmış ve etken maddenin salım hızına göre ayarlanmış delikten açığa çıkar.

Bu sistemlerde salım hızı; ilaç maddesinin çıkış hızı, polimerin cinsi, polimerin kalınlığı, çekirdek içeriği ve delik çapı ile ayarlanmaktadır. Bu sistemlerde ilaç salımı sıfır derece kinetik ile gerçekleşir (Sharma 2008).

2.1.7 Ayarlanabilen Salım Sistemleri

Bu sistemlerde ilaç salımı; sıcaklık, pH, radyasyon ve UV gibi dış etkenlerle kontrol edilir.

2.2 Mikroküreler

Mikroküreler, etken maddeyi moleküler şekilde taşıyan çapları birkaç μm 'den yüz μm 'ye kadar değişebilen, katı, küresel parçacık şeklinde kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Robinson ve Lee 1987).

Mikrokürelerde kontrollü ilaç salımı önemli bir uygulama alanı oluşturmaktadır. Mikroküreler yapı olarak, bir etken madde çekirdeğini çevreleyen membran sistemlerden farklıdır ve mikromatrisler şeklindedir. Bu sistemler, vücudun doğal dağılımından yararlanarak pasif olarak istenilen dokuya yönlendirilebilir. Mikroküreler nazal ve oral yolla ilaç taşınmasını sağlarlar (Dursun 2005).

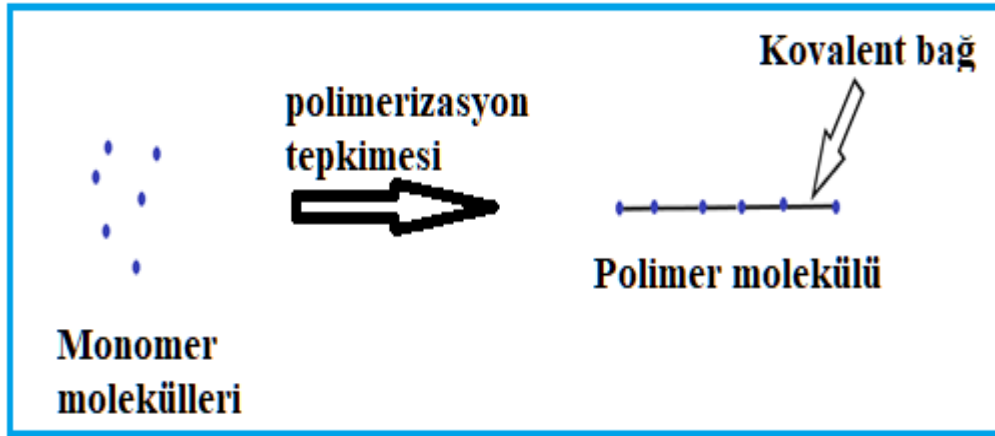
2.2.1 Mikrokürelerin Özellikleri

- Etken maddenin kontrollü bir şekilde salımını sağlaması
- Saklama sırasında değişmeden kalabilmesi
- Birçok etken madde için uygun taşıyıcı olması
- İlacın salım hızının kontrol edilebilmesi
- İlacı istenen dokuya ve organa taşınması
- Yeterli ilaç yükleme kapasitesine sahip olması
- İn vitro ve in vivo koşullarına dayanıklı olması
- Etken maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi
- Biyolojik sistemlere uyumlu olması
- Uzun bir raf ömrüne sahip olması
- Biyolojik olarak vücuttan uzaklaştırılabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması
- Düşük dozda ilaç kullanımına olanak vermesi (Virmani ve Gupta 2017)

olarak verilebilir.

2.3 Polimer

Polimerler, monomerlerin kimyasal bağlarla bağlanarak oluşturduğu, tekrarlanan, uzun zincirli ve yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Monomerden başlayarak polimer molekülerinin elde edilmesi reaksiyonuna polimerizasyon reaksiyonları denir (Saçak 2004).



Şekil 2.7 Monomer moleküllerinden polimerizasyon reaksiyonu ile polimer oluşumu.

2.3.1 Uyarıya Duyarlı Polimerler

Uyarıya duyarlı veya akıllı polimerler, çevreden gelen uyarılara (sıcaklık, pH, vb) karşı yapısında tersinir kimyasal veya fiziksel değişiklik göstererek cevap verirler.

Fiziksel uyarılara örnek olarak sıcaklık, ışık, ses, manyetik alan verilebilir. Kimyasal uyarıcılara örnek olarak pH, bazı kimyasal ajanlar örnek verilebilir.

2.3.2 Sıcaklığa Duyarlı Polimerler

Sıcaklık, değişken duyarlı polimer sistemlerinde kullanılan en yaygın uyarıcıdır. Sıcaklığa duyarlı polimerler, sıcaklıkla etkileşime girdiklerinde yapılarında tersinir bir değişim gözlenmektedir (Ngadaonye vd. 2012). Bu değişimi farklı şekillerde gösterebilirler. Buradaki tersinir değişim yavaş olabildiği gibi, ani bir değişimde söz konusu olabilir.

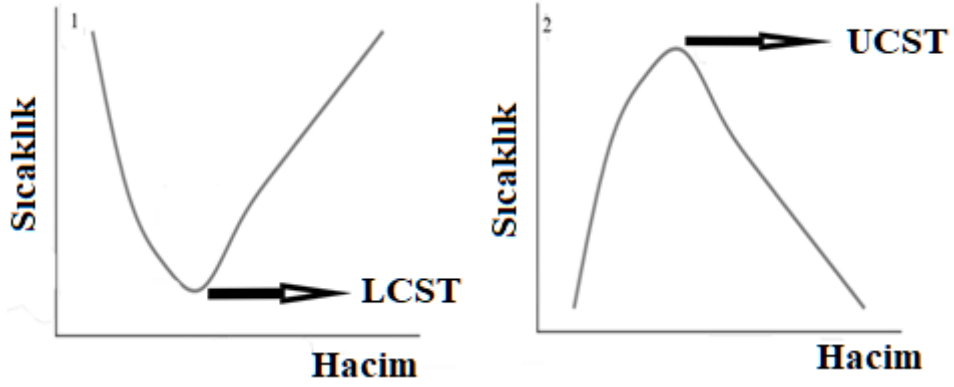
Kritik çözelti sıcaklığı, polimer çözeltisinin bir fazdan iki faza geçtiği sıcaklık olarak tanımlanır (Hu vd. 2008). Fiziksel çapraz bağlanmış hidrojeller kritik bir çözelti sıcaklığında hacim değişikliği yerine sol-jel faz değişimi gösterebilir. Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller üst kritik çözelti sıcaklığı olarak adlandırılan kritik bir sıcaklıkta faz geçişi gösterir. Üst kritik çözelti sıcaklığına (UCST) sahip hidrojeller, UCST'nin altında soğutulduğu zaman büzüşmeye başlarlar. Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojeller ise düşük

kritik çözünme sıcaklığı (LCST) denilen alt kritik çözelti sıcaklığına sahiptir. Kimyasal çapraz bağlanmış sıcaklığa duyarlı hidrojeller sol-jel geçişlerinden ziyade sıcaklık değişimi ile hacim değişimine uğrarlar (Ebara vd. 2014).

Polimerlerin sıcaklık duyarlılıkları ve dolayısıyla LCST davranışlarının mekanizması şu şekilde açıklanabilir. Düşük sıcaklıklarda, polimerdeki hidrofilik gruplar ile su molekülleri arasında oluşmuş kuvvetli hidrojen bağları, hidrofobik grupların su molekülleri ile etkileşmesine bağlı olan istenmeyen serbest enerjiye üstün gelerek, polimerin suda çok iyi çözünmesini sağlar. Sıcaklığın artmasıyla birlikte, hidrofobik yan gruplar arasındaki hidrofobik etkileşimler artarken hidrojen bağları zayıflar. LCST'nin üzerindeki sıcaklıklarda, hidrofobik gruplar arasındaki etkileşmeler baskın gelir ve polimer zincirlerinde entropinin neden olduğu çökme ve faz ayrılması gözlenir. Polimer zincirlerinin hareketlerinde azalma, polimerin hidrofobik grupları etrafında yüksek bir düzen içinde yapılanmış su moleküllerinin yerlerinden ayrılması sonucu meydana gelen entropideki artış ile karşılanır. Sıcaklık duyarlı çözünür bir polimerin, belirli bir sıcaklığın üzerinde çökmesinin veya katı bir yüzey üzerine fiziksel adsorpsiyonun nedeni budur (Feil vd. 1993).

Sıcaklığa duyarlı polimerlerin hidrofobik özelliği arttıkça LCST değerinin arttığı gözlemlenmiştir. Kontrollü ilaç salım sistemleri uygulamaları için LCST sistemlerinin kullanılması daha uygundur (Qiu ve Park 2001).

Hidrofobik ve hidrofilik yan grupların polimer üzerinde denge içerisinde olması sıcaklık duyarlı polimerlerin ortak özelliğidir.



Şekil 2.8 Sıcaklığa bağlı polimerlerin hacim oranının şematik gösterimi (1) alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST), (2) üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST).

2.3.3 pH Duyarlı Polimerler

pH'ya duyarlı polimerler ortamın bazik ya da asidik olmasına bağlı olarak yapısında meydana gelen değişimlere tepki olarak proton alan veya veren iyonik gruplara sahip polimer zincirlerinden oluşmuştur. pH'ya duyarlı polimerler iyonizasyon derecesi derişimine bağlı pK_a ve pK_b denilen pH değerlerinde ani bir değişim gösterir (Qiu ve Park 2001).

Çapraz bağlarında veya polimer ana zincirinde iyonik veya iyonlaşabilen bir ya da daha fazla monomer içerir. Kopolimerleşme nötral, hidrofilik veya hidrofobik monomer ile gerçekleşir. İstenilen özellikteki pH'ya duyarlı polimerler çapraz bağlayıcı ya da monomer miktarı değiştirilerek elde edilir (Kuckling vd. 2003).

2.4 İlaç Salım Kinetiği

Kontrollü salım yapan bir sistemde etken maddenin salım mekanizmasının her hangi bir yöntem ile belirlenmesi gerekmektedir. Çözünme hızının kontrol edilmesi ve değerlendirilebilmesi için birçok teoriye başvurulmaktadır. Etken madde salım mekanizmasının yorumlanması için birçok matematiksel model uygulanmaktadır (Küçükbalcı 2011).

Fick'in difüzyon yasası etken maddenin kontrollü salım mekanizmasının modelinin birçoğunu açıklamaktadır.

Deneysel olarak bulunan AMX salım profilleri, aşağıda verilen eşitlikler kullanılarak bilinen teorik modellere uygulanmıştır. Salım mekanizmalarını karakterize etmek için sıfırinci derece (Eş. 2.1), birinci derece (Eş. 2.2), Higuchi modeli (Eşitlik 2.3), Hixson-Crowell (Eşitlik 2.4) ve Korsmeyer-Peppas (Eşitlik 2.5) eşitliği yaygın olarak kullanılmaktadır (Ghosal vd. 2019, Bulut 2021).

$$Q_t = Q_o - K_o t \quad (\text{Sıfırinci Derece}) \quad (2.1)$$

$$\ln Q_t = \ln Q_o - K_1 t \quad (\text{Birinci Derece}) \quad (2.2)$$

$$Q_t = K_H t^{1/2} \quad (\text{Higuchi modeli}) \quad (2.3)$$

$$Q_t^{1/3} = Q_o^{1/3} - K_{HC} t \quad (\text{Hixson-Crowell modeli}) \quad (2.4)$$

İfade edilen eşitliklerde, K_o , K_1 , K_H ve K_{HC} ilgili hız sabitleridir, Q_t , t zamanında salınan ilaç miktarıdır ve Q_o mikrokürelerdeki başlangıç ilaç miktarıdır.

Aşağıda belirtilen Korsmeyer-Peppas denklemine (Korsmeyer ve Peppas 1981) göre:

$$\left(\frac{M_t}{M_\infty} \right) = k t^n \quad (2.5)$$

Eş. 2.5'in logaritması alınırsa

$$\log \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right) = \log k + n \log t \quad (2.6)$$

M_t : t zamanında salınan etken madde miktarı,

M_∞ : ∞ zamanda salınacak etken madde miktarı,

t: Zaman,

k: İlaç-polimer sistemin karakteristik sabiti,

n: Salım mekanizmasını tanımlayan deneysel bir parametredir.

Bu eşitlik salım mekanizması göz önüne alınmaksızın tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etken madde salımını tanımlamaktadır. Peppas eşitliği etken madde salımının % 60'lık ($M_t/M_\infty \leq 60$) ilk kesri için geçerlidir (Ritger ve Peppas 1987). Şişen ve şişmeyen polimerik kontrollü salım yapan sistemlerde “n” değerine karşılık gelen salım mekanizmaları belirlenmiştir. $n=0,5$ ise polimer matriksten ilaç difüzyonu ve ilaç salımı Fick difüzyonunu takip eder. $n>0,5$ ise bir anormal ya da Fick'e uymayan tipte ilaç difüzyonu gerçekleşir. $n=1$ ise Fick'e uymayan difüzyon ya da durum II salım kinetiği geçerlidir. Eşitlikteki n değeri, etken maddenin polimerden salım davranışını açıklayan önemli bir parametredir. Değişik geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve bu değerlerin hangi salım mekanizmalarına uyduğu Çizelge 2.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1 Farklı geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve salım mekanizmaları.

İnce Film	Silindir	Küre	İlacın Salım Mekanizması
0,5	0,45	0,43	Fick'e uygun difüzyon (Durum I)
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick'e uymayan difüzyon (Durum II)
1	0,89	0,85	Durum (II)
$n > 1$			Süper Geçiş

2.5 Kullanılan Etken Madde ve Destek Materyalleri

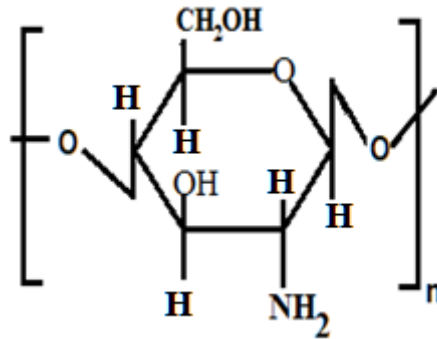
2.5.1 Kitosan

Kitin, poli (β -(1-4)-N-asetil-D-glukozamin), ilk kez 1884'te tanımlanan büyük öneme sahip doğal bir polisakkarittir. Bu biyopolimer, çok sayıda canlı organizma tarafından sentezlenir ve dünyada yıllık üretilen kitin miktarına bakıldığında selülozdan sonra en bol bulunan polimerdir. Kitin doğada, eklem bacaklıların dış iskeletinde veya mantar ve mayaların hücre duvarlarında yapısal bileşenler oluşturan düzenli kristal mikrofibriller olarak bulunur. Aynı zamanda, alt bitki ve hayvanlar alemindeki bir dizi başka canlı

organizma tarafından üretilir ve takviye ve kuvvetin gerekli olduğu birçok işlevde hizmet eder (Rinaudo 2006).

Kitosan, doğal olarak bulunan çözünmeyen kitin'in kısmi deasetilasyonu ile elde edilir. Kitin, asetamid grupları ve hidroksil grupları arasındaki hidrojen etkileşimleri nedeniyle sert kristal yapıya sahiptir. Kitin, yüksek seviyede asetillenmiş grupları ve sert yapısı ile sulu çözeltilerde zayıf çözünürlüğü nedeniyle kolayca çözünmez. Kitin kısmen deasetillendiğinde ve kitosan'a dönüştürüldüğünde, amino gruplarının miktarı ve suda çözünürlüğü artar (Ahmadi vd. 2015).

Kitosanın polisakkarit yapısı glukozamin ve N-asetilglukozamin'den oluşmuştur. Glukozamin vücutta glukozdan üretilir ve hücre dışı matris ve kıkırdak dokusunun bir parçası olan glukozaminoglikanları (GAG'ler) üretebilir (Baldrick 2010). Kitosanın yük yoğunluğu, amino grup yoğunluğunu temsil eden deasetilasyon derecesine bağlıdır. Kitosan çözeltilisinin pH'ı, iyonize amino gruplarının miktarını temsil eder.

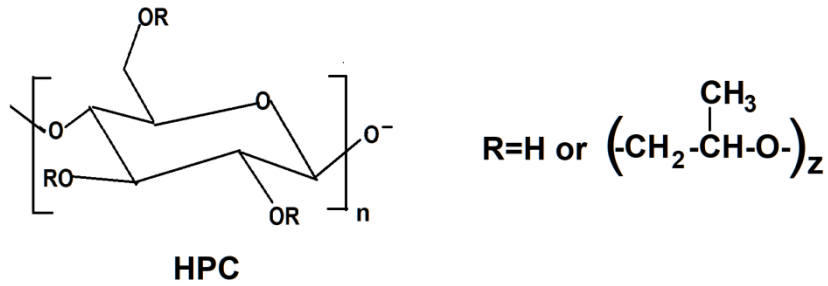


Şekil 2.9 Kitosanın kimyasal yapısı.

Farmasötik endüstrisinde birçok polimer kullanılmasına rağmen, kitosan (CS), azaltılmış toksisitesi ve daha iyi hasta uyumu nedeniyle en yaygın kullanılan polimerlerden biri olmuştur (Rokhade vd. 2007).

2.5.2 Hidroksipropil Selüloz (HPC)

Selüloz doğada en çok bulunan polimerdir, bitkilerin temel yapı taşıdır. Odun hamuru, pamuk ve saman selülozun başlıca bileşenlerini içerir (Seddiqi vd. 2021). Hidroksipropil selüloz selülozun polihidroksipropil eteridir. Alkali selülozun propilen oksit ile yüksek sıcaklık ve yüksek basınç altında reaksiyona girmesi elde edilir. Birçok polar organik çözücüde (su, etil alkol, metil alkol, glikol vb) çözünebilir. HPC sıcak suda çözünmez. HPC sulu çözeltisinde pH 6-8 arasında dengededir (Subramania ve Natarajan 2002).



Şekil 2.10 Hidroksipropil selülozun kimyasal yapısı.

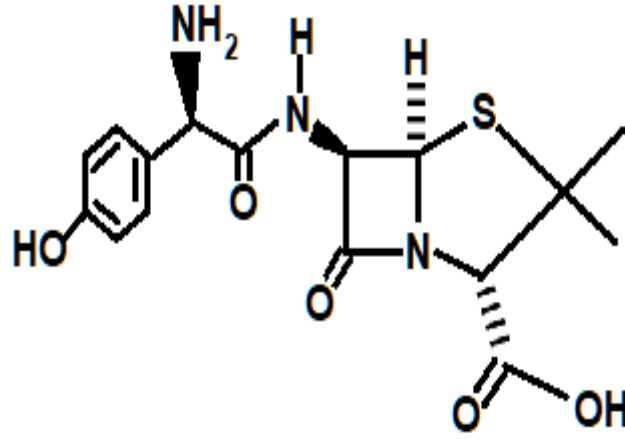
Suda çözünür iyonik olmayan bir polimer olan hidroksipropil selüloz (HPC), biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu ve toksik olmayan en önemli selüloz türevlerinden biridir. Akıllı materyallerin üretiminde, biyotıp, ilaç ve kozmetik alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca viskozite artırıcı, stabilizatör, bağlayıcı ve emülsifiye edici özelliklere sahiptir. HPC, hidrofilik ve hidrofobik grupların varlığından dolayı suda 41-45 °C sıcaklık aralığında ayarlanabilir ve geniş aralıklı düşük kritik çözelti sıcaklıkları (LCST) değerine sahiptir (Rokhade vd. 2009, Jahangiri vd. 2015).

2.5.3 Amoksisilin

Asit stabil, yarı sentetik bir ilaç olan amoksisilin, penisilinler (β - laktam antibiyotikler) adı verilen bir antibiyotik sınıfına aittir. Hem insan hem de hayvanlarda çok çeşitli gram

pozitif ve gram negatif bakterilerin neden olduğu çok çeşitli enfeksiyonlara karşı etkilidir (Kaur vd. 2011).

Amoksisilin beyaz veya neredeyse beyazdır (amoksisilin trihidrat-kırık beyaz kristal ve amoksisilin-sodyum beyaz veya hafif pembe, amorf) hafif kükürt kokulu, sitrat, fosfat ve borat tamponlarıyla uyumlu tozlardır. Amoksisilin sodyum suda çok çözünür, susuz etanolde az çözünür, asetonunda çok az çözünürken, amoksisilin trihidrat suda az çözünür, etanolde çok az çözünür, yağlı yağlarda pratik olarak çözünmez. Seyreltik asitlerde ve alkali hidroksitlerin seyreltik çözeltilerinde çözünür (USCP 2007).



Şekil 2.11 Amoksisilin kimyasal yapısı.

AMX mide asidinden etkilenmediğinden dolayı oral yolla alınır. Yarılanma süresi 1-2 saattir. Oral yolla alınan AMX biyoyararlanım %70 civarlarındadır. AMX'in absorbe edilen dozunun yaklaşık %50-70'i değışime uğramadan böbrek yardımıyla dışarıya atılır. Geriye kalan kısmının elimasyonu karaciğerde sağlanır (Altın 2016).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kimyasal Maddeler

Kapsülleme materyali olarak kullanılan polimerlerden kitosan (CS, yüksek viskozite) Sigma-Aldrich (Louis, USA) firmasının'dan, hidroksipropil selüloz (HPC, ortalama M_w : 100000 g/mol) Acros Organics (Germany) firmasından temin edildi.

Etken madde olarak kullanılan Amoksisilin trihidrat Atabay firmasından (İstanbul, Turkey) hediye olarak alındı.

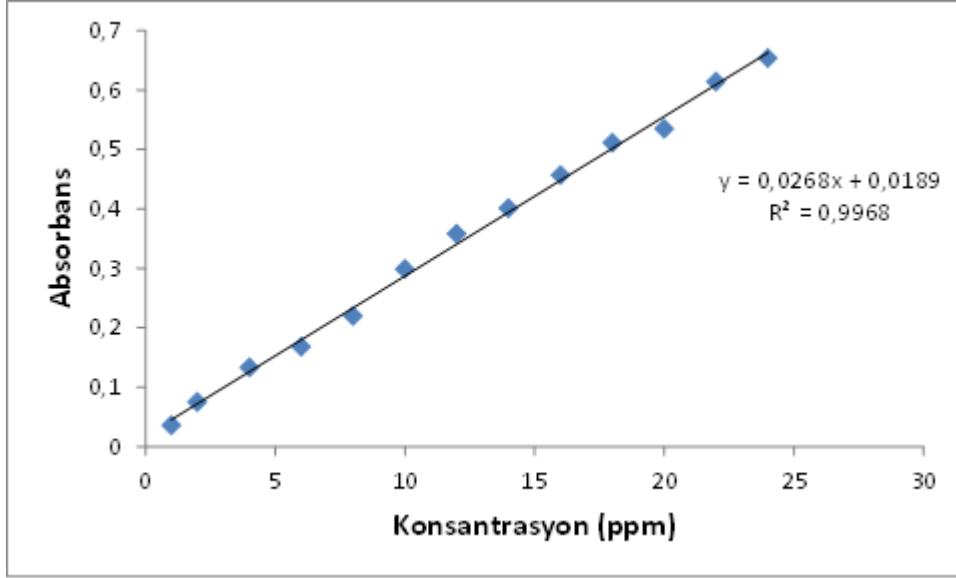
Aşılama işleminde başlatıcı olarak kullanılan seryum (IV) amonyum nitrat (ACS reagent $\geq 98.5\%$) Sigma-Aldrich (Louis, USA) firmasından, diğer kimyasallar glutaraldehit (% 25 m/m), HCl, Span 80 (ticari bir yüzey aktif madde), n-hekzan, etil alkol, akrilamid, asetik asit, Na_2HPO_4 ve NaH_2PO_4 Merck'den (Darmstadt, Germany) temin edildi.

Emülsiyon-çapraz bağlama işleminde yağ fazı olarak kullanılan sıvı parafin Aklar Kimya'dan (Ankara, Turkey) alınmıştır.

3.1.2 Kullanılan Cihazlar

3.1.2.1 UV spektrofotometresi

Kitosan, HPC-aşı-PAAm kopolimerlerin ve blend polimer çözeltilerinin alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) değerlerini bulmak için Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümü'ndeki UV spektrofotometresi (Shimadzu UV-1700 Pharma) kullanıldı. Ayrıca elde edilen mikrokürelerden AMX salım miktarı 229,5 nm dalga boyunda absorpsiyon pik şiddetinden kalibrasyon eğrisinin (Şekil 3.1) çizilmesiyle bulundu.



Şekil 3.1. AMX kalibrasyon eğrisi.

3.1.2.2 Fourier transform infrared spektrofotometresi (FTIR)

HPC ve HPC-aşı-PAAm, CS, AMX, AMX yüklü blend mikrokürelerin ve boş blend mikrokürelerinin FTIR spektrumları KBr disklerin kullanılmasıyla IR Affinity-1 CE (Shimadzu, Japan) model IR spektrofotometresi ile 400-4000 cm^{-1} dalgaboyu aralığında Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır.

3.1.2.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Mikrokürelerin yüzey yapısı ve morfolojisini anlamak için SEM fotoğrafları, oda sıcaklığında ve istenen büyütmede alınarak gerçekleştirildi. SEM çekimi Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezindeki (TUAM) LEO 1430 VP (Germany) model taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak yaptırılmıştır. SEM çekimi öncesi mikroküreler alüminyum çubuklar üzerine sabitlenerek vakum altında ince bir altın kaplama ile kaplandı.

3.1.2.4 X-Işını kırınımı (XRD) analizi

AMX, AMX yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin ve boş CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin XRD analizleri, Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezindeki (TUAM), XRD-6000 model (Shimadzu) difraktometre kullanılarak yapıldı. Tarama yapılmadan önce ince toz elde etmek için kuru mikroküreler tamamen öğütüldü. Toz numuneler, 0° ile 80° arasında değişen bir kırınım açısı (2θ) kullanılarak taranmıştır.

3.1.2.5 Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)

HPC, HPC-aşı-PAAm, AMX, AMX yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin ve boş CS/HPC-g-PAAm blend mikrokürelerin DSC termogramları Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümündeki Shimadzu (Japan) model diferansiyel taramalı kalorimetresi kullanılarak alındı. Yaklaşık 3 mg numunenin analizi, bir alüminyum pan kullanılarak azot gazı atmosferi altında 10 °C/dak'lık bir ısıtma hızında, oda sıcaklığından 400 ° C'ye ısıtılarak gerçekleştirildi.

3.1.2.6 Element analizi

Sentezlenen HPC-aşı-PAAm aşı kopolimerinin -C, -H ve -N miktarlarının tayin edilmesi için element analizi Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (KÜBTUAM) laboratuvarında Elementar Vario Microcube (C, H, N, S) (Germany) marka cihaz ile yaptırılmıştır.

3.1.2.7 Optik mikroskop

Mikroküre çapları, Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyoloji Bölümünden alınan Olympus CH20BIMF200 (Japan) model optik mikroskop kullanılarak ölçüldü.

Ayrıca bu temel cihazlara ilaveten aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

- Çalkalamalı su banyosu (Daihan)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve)
- Etüv (Memmert, Germany)
- pH metre
- Analitik terazi
- Isıtmalı su banyosu
- Rotary evaporatör (Heidolph, Germany)

3.2 Yöntemler

3.2.1 HPC'un AAm ile Aşı Kopolimerizasyonu

HPC-aşı-PAAm aşı kopolimerleri, 30 °C sabit bir sıcaklık banyosunda, geri akış kondansatörü, karıştırıcı, gaz giriş ve çıkış sistemi ile donatılmış 250 mL'lik üç boyunlu bir cam hücrede azot gazı atmosferi altında sentezlendi. Çalışmada, 4 g HPC, sürekli karıştırma altında 100 mL deiyonize su içerisinde çözüldü. HPC çözeltisi üç boyunlu cam hücreye ilave edildi ve çözeltiden 15 dakika boyunca yavaş yavaş azot gazı geçirildi. Çözeltiye, belirli miktarda deiyonize su içinde çözülmüş 2 g AAm eklendi. Çözeltinin azot gazı atmosferi altında 15 dakika daha karıştırılmasının ardından, HNO₃ ile asitleştirilmiş belirli bir derişimde hazırlanan seryum amonyum nitrat (CeAN) çözeltiye eklenmiştir. Böylece, azot gazı atmosferi altında polimerizasyon işlemi başlatıldı. Polimerizasyon süresinin sonunda, çözeltiye doymuş hidrokinon çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sona erdirildi ve reaksiyon karışımı, etil alkol içerisine döküldü. Çöken kısım süzülerek ayrıldı. Çözelti kısmı bir rotary evaporatöre (döner buharlaştırıcı) alınarak kontrollü vakum altında etil alkolden ayrıldı. Geriye kalan viskoz çözelti çok ince bir film şeklinde teflon plaka üzerine döküldü ve 40 °C'deki etüvde kurutuldu. Daha sonra, kurutulmuş film teflon plakadan alındı ve 50-55 °C'deki sıcak su ile yıkandı. Film tekrar kurutuldu ve sabit tartıma getirildi.

Aşı kopolimerindeki AAm aşılama yüzdesi, Eş. 3.1 kullanılarak elementel analiz sonuçlarından hesaplandı. Aşı kopolimerlerin element analizi Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde (KÜBTUAM)

Elementar Vario Microcube (C, H, N, S) (Germany) model elemental analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

$$\% \text{ Aşı} = \frac{\text{Deneysel \% N}}{14} \times M_{AAm} \quad (3.1)$$

M_{AAm} : Akrilamidin mol kütlesi

N : Azot elementinin mol kütlesi

Aşı verimi Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Aşı Verimi (\%)} = \frac{\text{Deneysel \% N}}{\text{Teorik \% N}} \times 100 \quad (3.2)$$

Deneysel % N: Element analiz sonuçlarından bulunan aşı kopolimerdeki % N miktarı

Teorik % N: Aşı kopolimerdeki teorik olarak bulunan % N miktarıdır.

3.2.2 HPC ve HPC-aşı-PAAm Kopolimerlerin Viskozite Ölçümleri

HPC ve sentezlenen aşı kopolimerlerin viskozite ölçümleri Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak 25 °C sıcaklıkta gerçekleştirildi. Polimer çözeltilerinin limit viskozite değerlerini bulmak için derişime karşı η_{sp}/c ve $\ln\eta_{rel}/c$ degerleri grafiğe geçirildi ve çizilen grafiklerin kesim noktalarından limit viskozite değerleri hesaplandı.

Bulunan limit viskozite değerleri kullanılarak Mark Houwink-Sakurada eşitliğinden HPC ve aşı kopolimerlerin viskozite ortalama moleköl ağırlıkları (M_v) hesaplandı.

$$[\eta] = K(\overline{M_v})^\alpha \quad (3.3)$$

Eş 3.3'deki α ve K sabitleri sırasıyla HPC için kullanılan 0,88 ve $3,47 \times 10^{-5}$ dL/g olarak alındı (Weißenborn ve Braunschweig 2019). Aşılama ile HPC'nin α ve K sabitlerinin değişmediği varsayıldı.

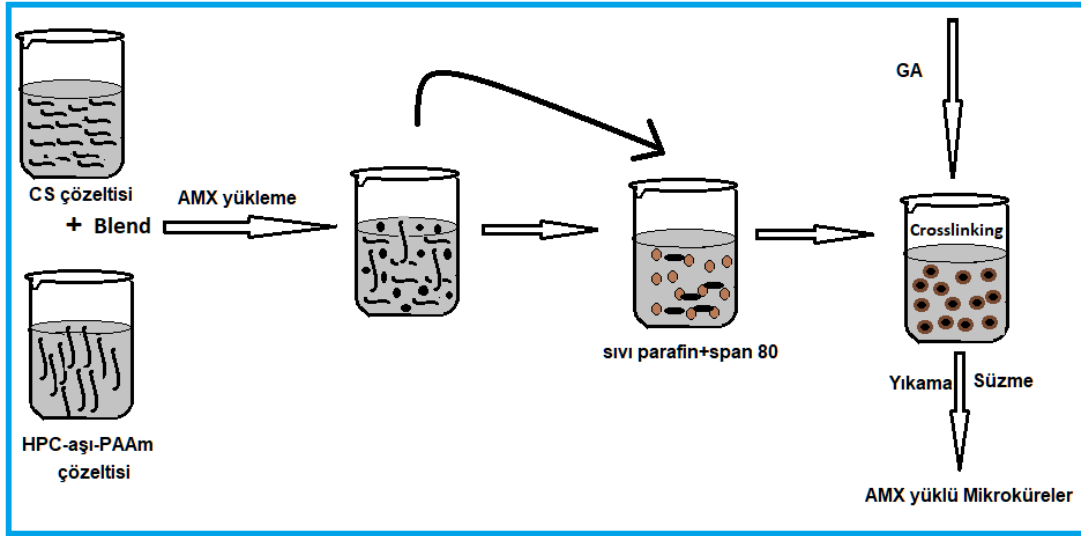
3.2.3 AMX-yüklü Mikrokürelerin Hazırlanması

Sentezlenen aşı kopolimerlerin kitosan ile oluşturulan blend mikroküreleri, emülsiyon çapraz bağlama yöntemine göre hazırlandı. AMX yüklü mikrokürelerin hazırlanma koşulları Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

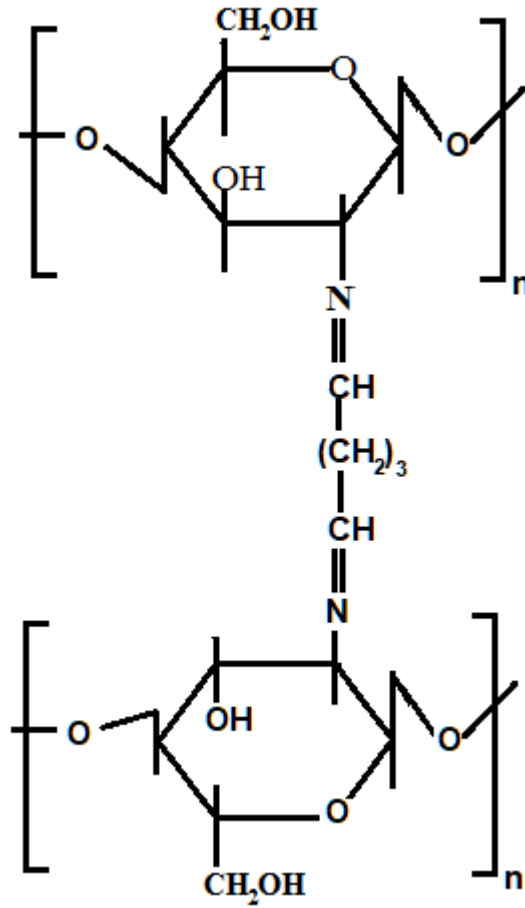
CS çözeltisi (% 1, m/v) asetik asit (% 2, m/v) çözeltisi içinde oda sıcaklığında ve HPC-g-PAAm kopolimer çözeltisi (% 2,5, m/v) gece boyunca karıştırılarak saf su içinde hazırlandı. Farklı miktarlarda AMX içeren iki polimerin çeşitli polimer oranları gece boyunca karıştırıldı. Span 80, sıvı parafine eklendi ve manyetik karıştırıcıda 10 dakika karıştırıldı.

AMX içeren polimer karışımı, span 80 içeren sıvı parafin içinde emülsifiye edildi ve karıştırma 10 dakika daha sürdürüldü. Sonra, HCl içeren GA çözeltisi, sürekli karıştırma altında emülsiyona damla damla ilave edildi ve istenen çapraz bağlama süresi boyunca 500 rpm’de karıştırıldı.

Çapraz bağlanma süresinin sonunda mikroküreler süzüldü, n-heksan ve su ile yıkandı. Son olarak, mikroküreler etüvde (Memmert, Germany) 40 °C’de tamamen kurutuldu. Blend oranını, AMX/polimer oranını, GA miktarını ve aşılama reaksiyon süresini değiştirerek hazırlanan formülasyonlar Çizelge 3.1’de gösterilmektedir. Mikrokürelerin elde edilmesi şematik gösterimi Şekil 3.2’de ve CS ile GA’in çapraz bağlanma şekli Şekil 3.3’de verilmiştir. Her bir formülasyondan 50 tane mikroküre alınarak optik mikroskop ile çapları ölçülmüş ve ortalaması alınmıştır.



Şekil 3.2 Mikrokürelerin elde edilmesi şematik gösterimi.



Şekil 3.3 CS'nın GA ile çapraz bağlanma şekli.

3.2.4 Tutuklama Verimi (T. V.)

Tutuklama verimi, mikrokürelerde teorik olarak olması gereken ilaç miktarının deneysel olarak ne kadar bulunduğunun bir ölçüsüdür. Belirli miktar AMX içeren mikroküre örneği agat havanında toz haline getirildi ve 100 mL saf suda 4 saat boyunca karıştırıcı altında ekstrakte edildi. 4 saatin sonunda karışım filtre kağıdından süzülür ve süzüntüdeki ilaç miktarı UV spektrofotometresi ile bulundu. Mikrokürelerin tutuklama verimi ve mikroküre verimi Eş. 3.4 ve Eş. 3.5 kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Tutuklama verimi (\%)} = \frac{\text{Deneysel olarak bulunan AMX miktarı}}{\text{Teorik olarak bulunan AMX miktarı}} \times 100 \quad (3.4)$$

$$\text{Küre verimi (\%)} = \frac{\text{Toplam mikroküre miktarı}}{\text{Toplam polimer+Toplam ilaç miktarı}} \times 100 \quad (3.5)$$

Çizelge 3.1 AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin hazırlanma koşulları.

Parametreler	Kodu	CS/HPC-aşı- PAAm oranı (m/m)	Aşılama tepkiye süresi (saat)	GA miktarı (mL)	AMX/polimer oranı (m/m)
CS/HPC-aşı- PAAm	A	CS	5	3	1/2
	B ₁	3/1	5	3	1/2
	B ₂	2/1	5	3	1/2
	B ₃	1/1	5	3	1/2
AMX/polimer	B ₄	3/1	5	3	1/1
	B ₁	3/1	5	3	1/2
	B ₅	3/1	5	3	1/3
GA miktarı (mL)	B ₆	3/1	5	2	1/3
	B ₅	3/1	5	3	1/3
	B ₇	3/1	5	4	1/3
Aşılama reaksiyon süresi (saat)	B ₈	3/1	1	4	1/3
	B ₉	3/1	3	4	1/3
	B ₇	3/1	5	4	1/3

3.2.5 Mikrokürelerden AMX Salım Çalışması

AMX yüklü farklı formülasyonların in vitro ilaç salımı ilk 2 saat boyunca 100 mL pH 1,2 HCl çözeltisinde, ardından 2 saat 100 mL pH 6,8 fosfat tamponunda ve son olarak 2 saat pH 7,4 olan fosfat tamponunda incelenmiştir. Blend mikrokürelerinden AMX salımı, 100 rpm hızda çalkalamalı su banyosunda (Daihan WSB-18, Kore) 25, 37 ve 50

°C'de 100 mL salım çözeltilerinde incelenmiştir. Salım çözeltilerinden 6 saat süreyle belirli zaman aralıklarında 2 mL numuneler alınıp salım ortamına aynı miktarda taze salım çözeltisi eklenmiştir. Salınan AMX miktarı, bir ultraviyole spektrofotometre (Shimadzu UV-1700 Pharma) ile 229,5 nm'de analiz edildi. Her ölçüm en az üç kez tekrarlandı. Kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak derişimler bulundu.

3.2.6 Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) Değerlerinin Belirlenmesi

LCST değerleri, CS'ın ve HPC aşı kopolimerlerinin geçirgenliği UV spektrofotometresi ile ölçülerek elde edildi. HPC-aşı-PAAm ve CS çözeltilerinin (0,1 mg/dL) geçirgenlikleri, UV spektrofotometre kullanılarak 400 nm'de ölçüldü. Ölçüm 25 °C sıcaklıktan yaklaşık 65 °C'ye kadar aralıkta yapılmıştır. LCST değerleri, geçirgenlikteki önemli düşüşten bulunmuştur.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmada öncelikle HPC üzerine akrilamid aşılama işlemi üç farklı aşılama süresinde (1, 3 ve 5 saat) gerçekleştirildi. En yüksek aşılama yüzdesi ve aşılama veriminin gerçekleştiği 5 saat aşılama tepkime süresi ile sentezlenen aşı kopolimer kullanılarak CS/HPC-aşı-PAAm blend mikroküreleri elde edildi. Bu mikrokürelerden AMX salımına polimer oranının, AMX/polimer oranının, çapraz bağlayıcı miktarının ve sıcaklığın etkileri araştırıldı. Daha sonra diğer kopolimerler de kullanılarak elde edilen blend mikrokürelerden AMX salımına tepkime süresinin de etkisi incelendi.

4.1 HPC Üzerine Akrilamid Aşılama ve Sentezlenen HPC-aşı-PAAm'in Karakterizasyonu

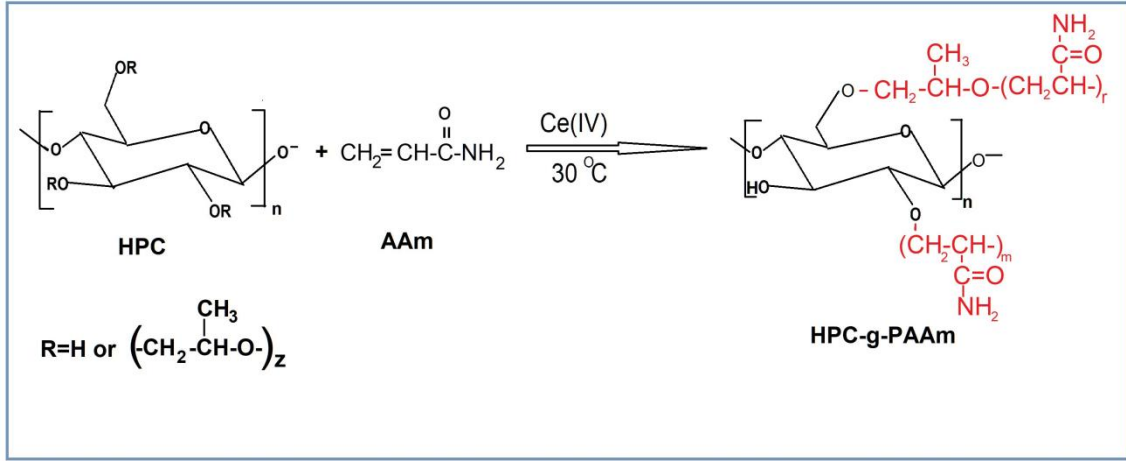
HPC üzerine AAm monomerinin aşılama seryum (IV) amonyum nitrat başlatıcısı ile gerçekleştirildi ve sentezlenen aşı kopolimere tepkime süresinin etkisi araştırıldı. Elde edilen kopolimerlerin element analiz sonuçları, aşılama yüzdesi, aşı verimi, intrinsik viskozite ve ortalama mol kütlesi sonuçları Çizelge 4.1'de verilmiştir. Aşı kopolimerlerin viskozite ölçümleri Ubbelohde viskozimetresi kullanılarak 25 °C'lik su banyosunda gerçekleştirildi.

Çizelge 4.1 HPC ve aşı kopolimerlerin element analizi ve viskozite ölçüm sonuçları.

Polimer	Tepkime süresi (saat)	N (%)	C (%)	H (%)	Aşı yüzdesi (%)	Aşı verimi (%)	[η] dL/g	\overline{M}_v
HPC	-	-	-	-	-	-	1,6555	41984
HPC-g-PAAm ₁	1	5,62	52,01	7,768	28,53	85,67	1,6882	42813
HPC-g-PAAm ₃	3	5,66	51,96	7,992	28,74	86,28	1,8604	47180
HPC-g-PAAm ₅	5	6,06	51,84	7,983	30,76	92,38	2,1341	54121

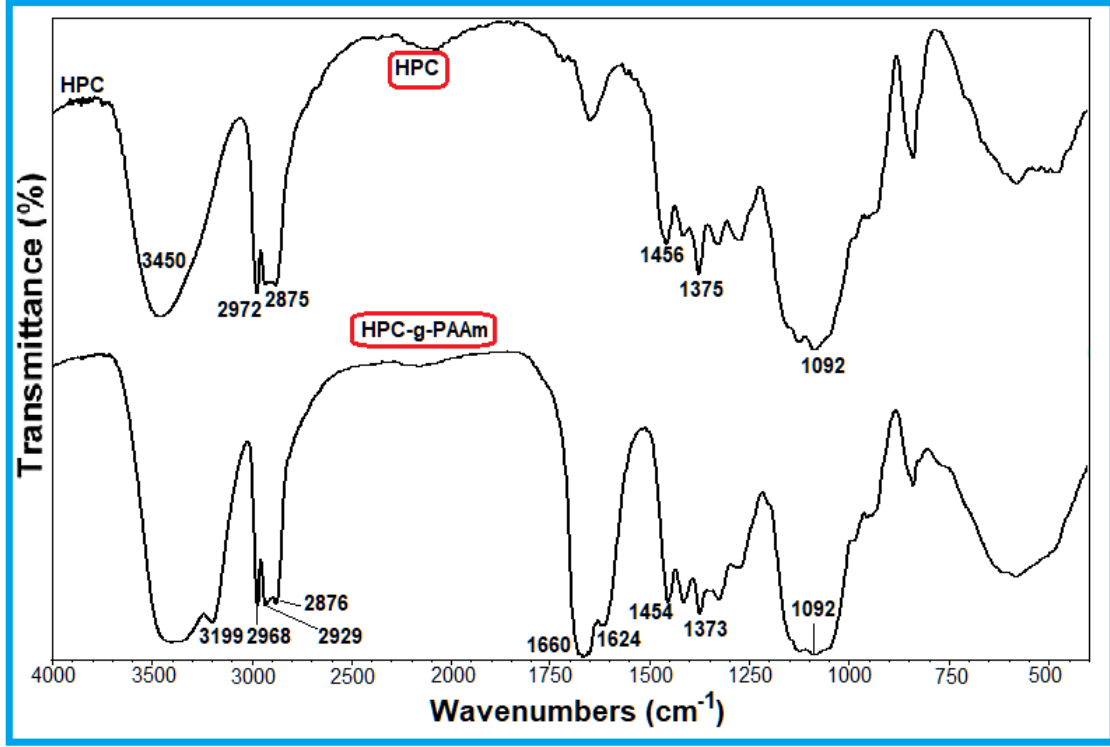
Çizelge 4.1 incelendiğinde, aşılama reaksiyon süresinin artmasıyla aşılama yüzdesi ve aşılama veriminin (%) arttığı görülmektedir. Ayrıca, aşılama HPC'de azot içeriğinin varlığı aşılama reaksiyonunun gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

İntrinsik viskozite çözücüye, polimere ve ortam sıcaklığına bağlı olarak değişir ve polimer çözeltilerinin serbest hacimlerinin bir ölçüsü olarak ifade edilir. İntrinsik viskozitedeki artış serbest hacim artışına dolayısıyla polimer zincirine aşılana grupların daha uzun zincirler oluşturmalarına, azalması ise zincirlerin daha kısa olmasına atfedilebilir (Biswal ve Singh 2004, İnal 2007).

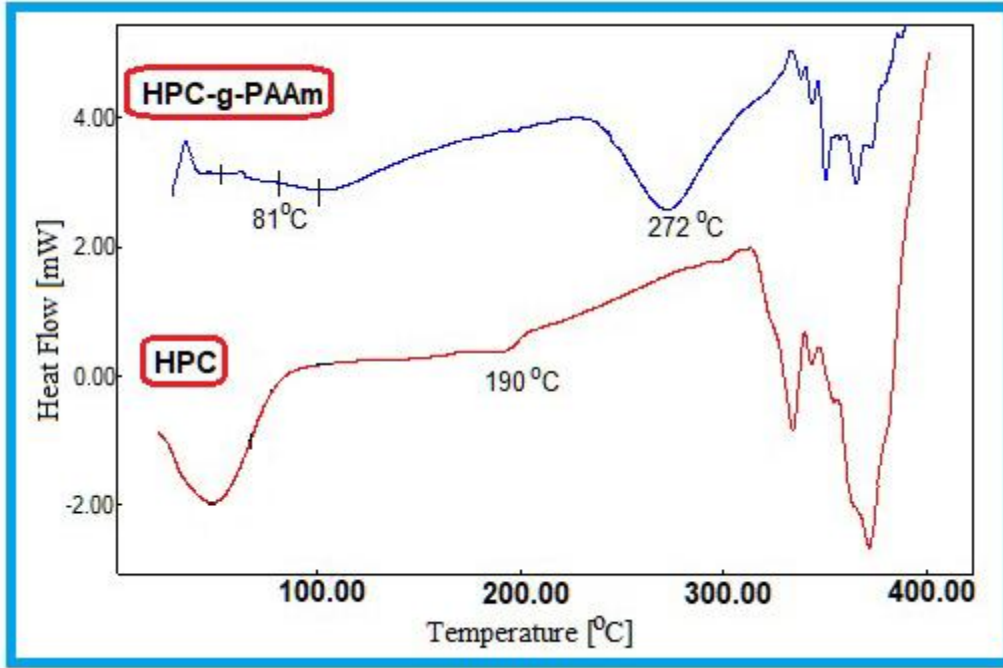


Şekil 4.1 HPC üzerine AAm monomerinin aşılama tepkimesi.

HPC üzerine AAm aşılama tepkimesi de Şekil 4.1’de, HPC ve HPC-aşı-PAAm’in FTIR spektrumları ise Şekil 4.2’de verilmektedir. HPC’un spektrumunda, 3450 cm^{-1} ’de geniş bant –O-H gerilme titreşimlerine, 2972 ve 2875 cm^{-1} ’deki pikler, asimetrik ve simetrik C-H gerilme titreşimlerine, 1092 cm^{-1} ’de gözlenen pik C-O-C asimetrik gerilme titreşimine ve 1350-1500 cm^{-1} ’de gözlenen piklerin ise C-H simetrik eğilme titreşimlerine karşılık geldiği düşünülmüştür (Şengül vd. 2009). HPC-g-PAAm spektrumu incelendiğinde ise, HPC’de gözlemlenen tüm bantlara ek olarak, 3199 cm^{-1} ’de akrilamidde bulunan NH gerilme titreşimine karşılık gelen yeni bir omuz bandı gözlemlenmiştir. Ayrıca, 1660 cm^{-1} ’de C=O grubuna (amid bandı 1) karşılık gelen keskin bir bant ve 1624 cm^{-1} ’de -NH grubuna (amid bandı 2) karşılık gelen bir omuz bandı dikkat çekmiştir (AL-Kahtani ve Sherigar 2014, Bulut ve Şanlı 2016).



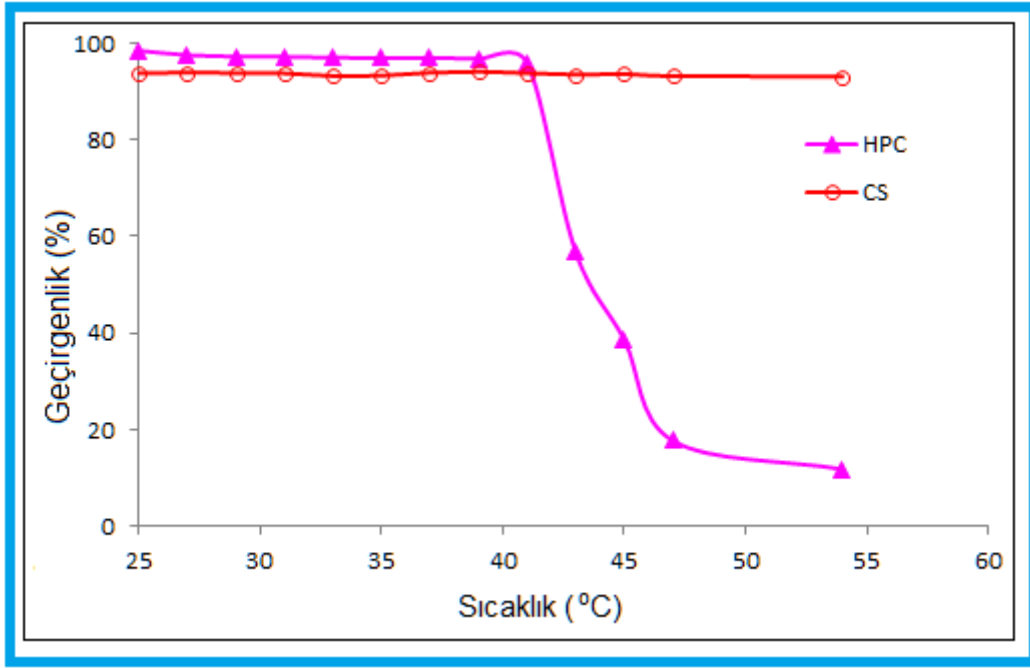
Şekil 4.2 HPC ve HPC-aşı-PAAm'in FTIR spektrumu.



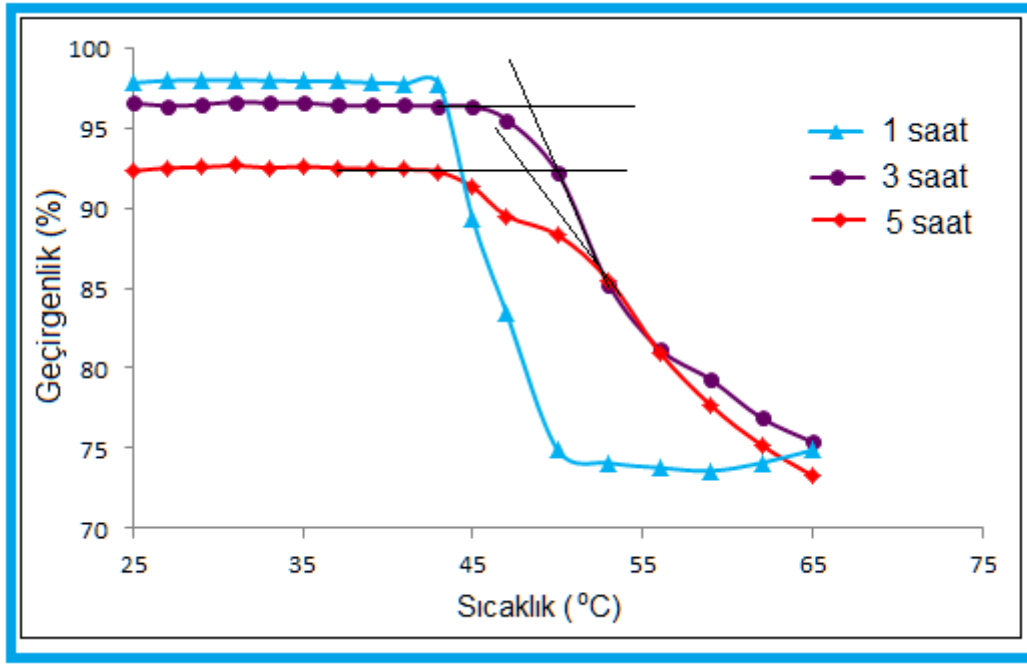
Şekil 4.3 HPC ve HPC-aşı-PAAm'in (Aşılama süresi: 5 saat) DSC termogramları.

HPC ve HPC-g-PPAm's'in termal davranışını belirlenmesi için DSC termogramları alındı ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Şekil 4.3'de görüldüğü gibi, HPC'nin T_g değeri 69

$^{\circ}\text{C}$ ve HPC-aşı-PAAm'in T_g değeri ise 81°C olarak bulunmuştur. PAAm dallarının HPC zincirine dahil edilmesi T_g değerinde bir artışa neden olmuştur. Ana polimer zincirine bağlı uzun yan dallar sebebiyle T_g değeri artar ve poliakrilamidin T_g değeri ($T_g=165^{\circ}\text{C}$) HPC'nin T_g değerinden daha yüksektir (Brandrup ve Immergut 1975) dolayısıyla hacimli poliakrilamid yan zincirlerin varlığı polimere sertlik verir. Literatürde benzer sonuçlar mevcuttur (Krishna Rao vd. 2006).



Şekil 4.4 HPC ve CS polimer çözeltilerinin LCST değişimleri.



Şekil 4.5 Farklı aşılama sürelerinde sentezlenen HPC-aşı-PAAm polimer çözeltilerinin LCST değişimleri.

Şekil 4.4 ve 4.5, sıcaklığa bağlı olarak CS, HPC ve HPC-g-PAAm (reaksiyon süresi: 1, 3 ve 5 saat) kopolimerlerinin geçirgenlik değerlerini göstermektedir. HPC'un oda sıcaklığında sudaki iyi çözünürlüğü, yapısında bol bulunan hidroksil gruplarının su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Sıcaklıktaki artış, moleküller arası hidrojen bağlarının kırılmasına ve HPC moleküllerinin hidrofobik özelliğinin artmasına neden olur. Böylece, HPC'nin LCST değerinin üzerinde, polimer molekülleri çöker ve kümeleşir (Gao vd. 2001, Ci vd. 2017).

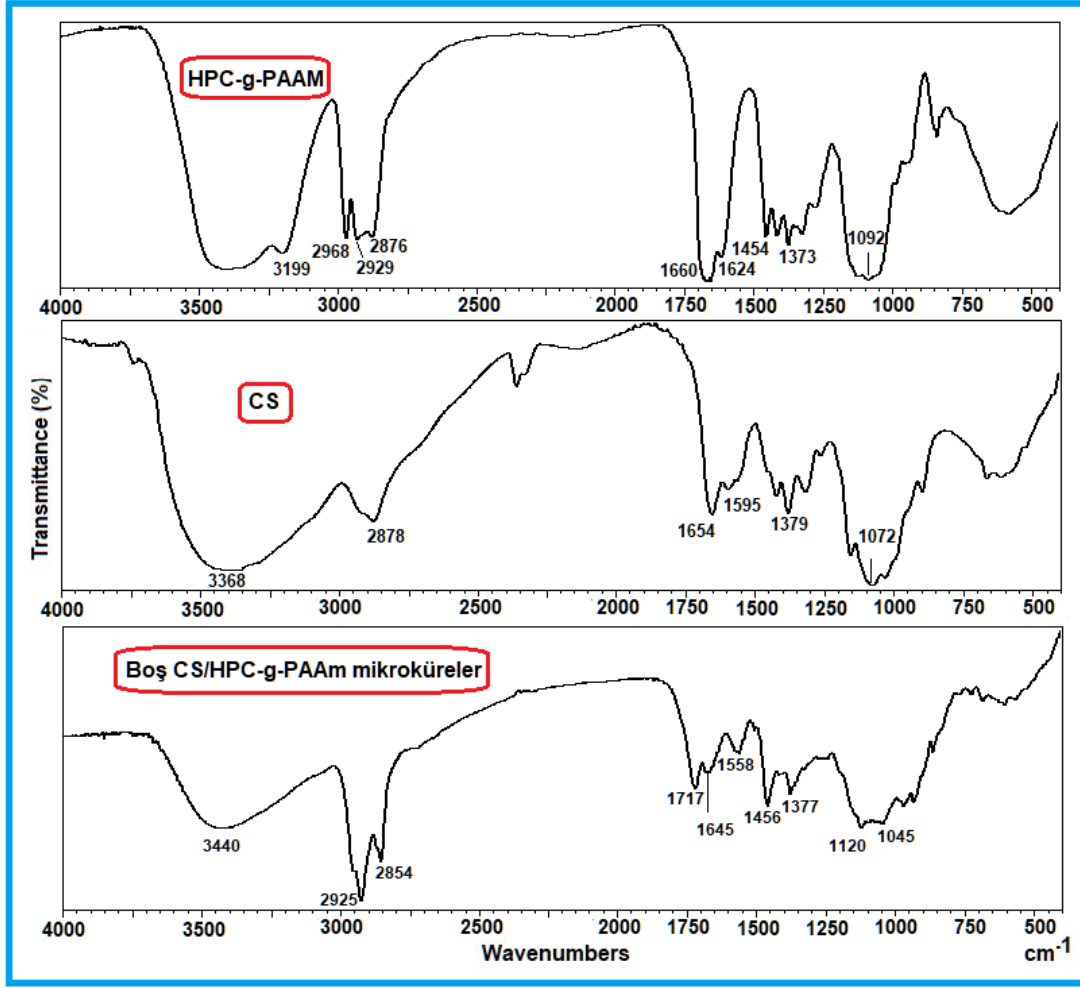
Şekil 4.4'den CS çözeltisinin geçirgenliğinin sıcaklıkla değişmediği görülebilir. Bu, CS'nin LCST değerine sahip olmadığını göstermektedir. HPC'nin geçirgenliği, 41 °C'den sonra keskin bir şekilde azalırken, Şekil 4.5'de verilen 1 saatlik aşılama süresinde sentezlenen kopolimerin geçirgenliği ise, HPC'nin LCST değerine daha yakın bir değer olarak 43 °C'den sonra keskin bir şekilde azalma göstermiştir. 3 saat ve 5 saat aşılama süresinde sentezlenen kopolimer çözeltilerinin sıcaklığa bağlı geçirgenliği 45 °C'den sonra daha yavaş bir düşüş göstererek ve yaklaşık 47 °C'de LCST değerleri göstermişlerdir. Sonuç olarak, HPC üzerine AAm aşılama ile LCST değerlerinde bir artış gözlenmiş ve PAAm yan zincirlerinin uzunluğundaki artışla da LCST değerleri

artmıştır. Viskozite sonuçları ve DSC ölçümleri de bu olguyu desteklemektedir. Jin ve arkadaşları (2013) hidroksiproil selüloz-aşı-poli(N-izopropilakrilamid) (HPC-g-PNIPAm) kopolimerler sentezlediler ve daha kısa PNIPAm yan zincirlerinin, sulu çözelti içindeki kopolimerlerinin nispeten daha düşük LCST'si ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

4.2 HPC-aşı-PAAm Kopolimerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması

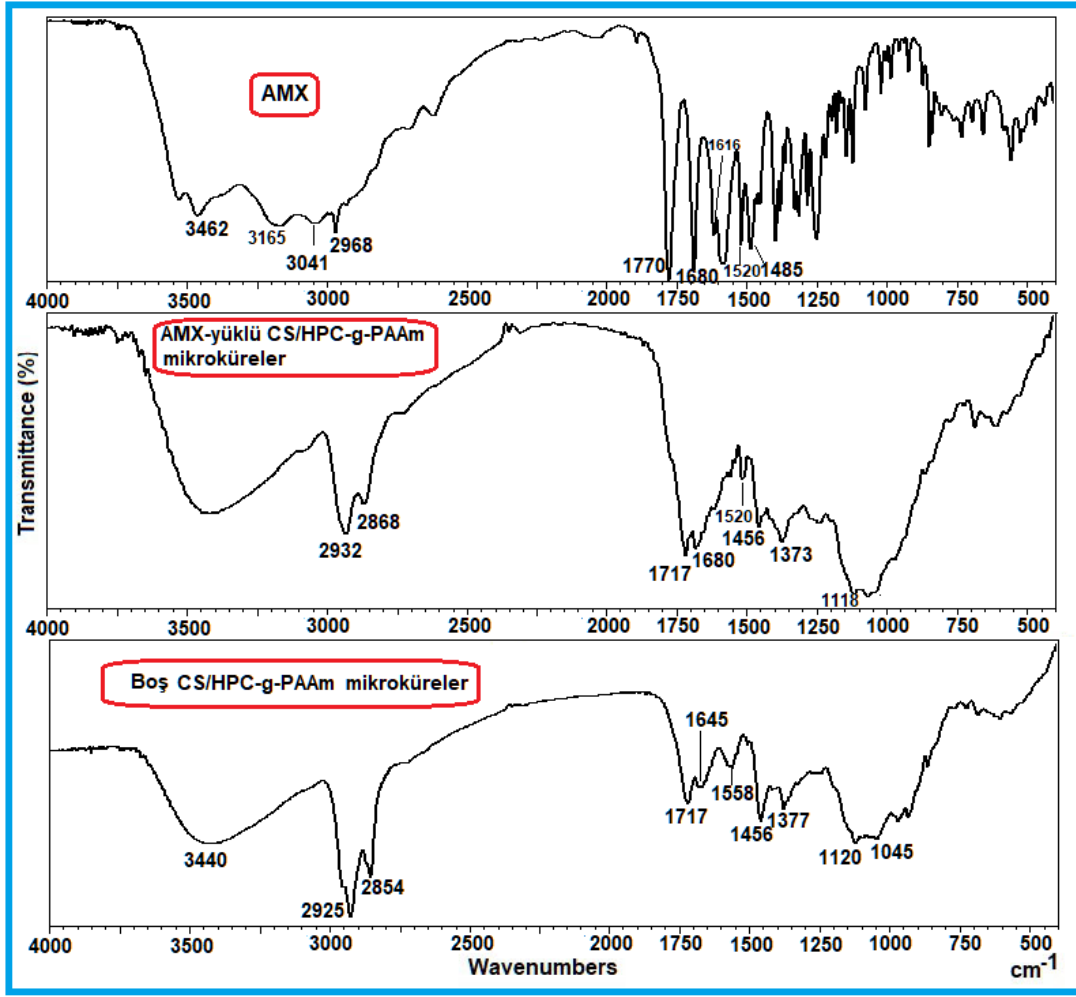
4.2.1 CS, HPC-aşı-PAAm, CS/HPC-aşı-PAAm Boş ve AMX-yüklü Mikrokürelerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

CS, HPC-aşı-PAAm ve boş CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerinin Şekil 4.6'da verilen FTIR spektrumları polimerlerin çapraz bağlanmasını doğrulamak için alındı. HPC-aşı-PAAm spektrumu bölüm 4.1'de tartışılmıştır. Kitosanın IR spektrumunda, 3368 cm^{-1} 'de geniş bir -OH bandı gerilmesi görülmektedir. Kitosan amin grubu da $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde karakteristik bir pike sahiptir ancak bu grup -OH grubunun geniş bandı tarafından maskelenmiştir (Şanlı vd. 2009). İlaveten, 1654, 1595, 1379 ve 1072 cm^{-1} 'de görünen diğer pikler sırasıyla amid I bandına (C=O germe titreşimi), -NH₂'nin düzlem içi eğilme titreşimine, C-N ve C-O germe titreşimlerine karşılık gelmektedir. (Zhang vd. 2019, Bulut 2020).



Şekil 4.6 HPC-aşı-PAAM, CS ve boş CS/HPC-aşı-PAAM mikrokürelerin FTIR spektrumları.

Boş CS/HPC-g-PAAM blend mikrokürelerin spektrumunda, CS ve HPC-aşı-PAAM'in tüm karakteristik bantları gözlenir. Ayrıca spektrumda, polimerlerin GA ile çapraz bağlanması sonucunda 1717 cm^{-1} 'de karbonilin ($>\text{C}=\text{O}$) ve 1645 cm^{-1} 'de iminin ($\text{C}=\text{N}$) bağ gerilme titreşimleri gözlenmektedir (Işıklan ve Erol 2020, Kumbar vd. 2003). Diğer taraftan, 1045 cm^{-1} 'deki pik, HPC-aşı-PAAM'in aşılardan kalan hidroksil grubu ile GA'nin aldehit grubunun reaksiyonundan oluşan asetal grubunun varlığını göstermektedir (Işıklan ve Erol 2020, Angadi vd. 2010).



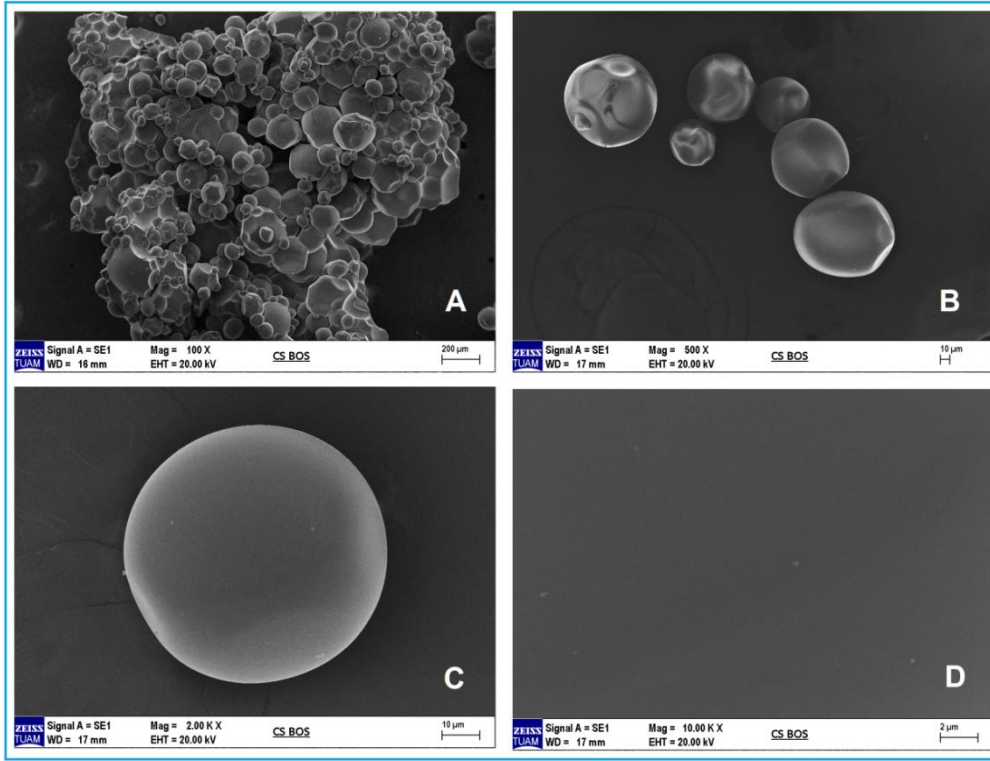
Şekil 4.7 AMX, CS/HPC-aşı-PAAm boş ve ilaç yüklü mikrokürelerin FTIR spektrumları.

AMX, CS/HPC-aşı-PAAm boş ve ilaç yüklü blend mikrokürelerin FTIR spektrumları Şekil 4.7'de gösterilmektedir. AMX'in FTIR spektrumu, 3440 cm^{-1} 'de amid NH ve fenol OH gerilme titreşimlerini, 3020 cm^{-1} 'de benzen halkası CH gerilmesini, 1770 cm^{-1} 'de β -laktam halkasındaki C=O gerilmesini, 1680 cm^{-1} 'de C=O (amid I) gerilmesini, 1520 cm^{-1} 'de benzen halkası C=C gerilmesini ve 1485 cm^{-1} 'de NH eğilme CN gerilme kombinasyon bandı gibi önemli karakteristik bandları gösterir (Angadi vd. 2012, Bisson-Boutelliez vd. 2010). AMX-yüklü mikrokürelerin spektrumu boş mikrokürelerin spektrumu ile karşılaştırıldığında, AMX'in 1680 cm^{-1} 'de görülen C=O (amid I) gerilme piki ve 1520 cm^{-1} 'de görülen benzen halkası C=C gerilmesi dikkat çekmektedir. Ek olarak, AMX yüklü mikrokürelerin spektrumunda, 1717 cm^{-1} 'de görülen pik, AMX'in β -laktam halkasındaki 1770 cm^{-1} 'deki C=O gerilme titreşimi nedeniyle daha geniş bir pik

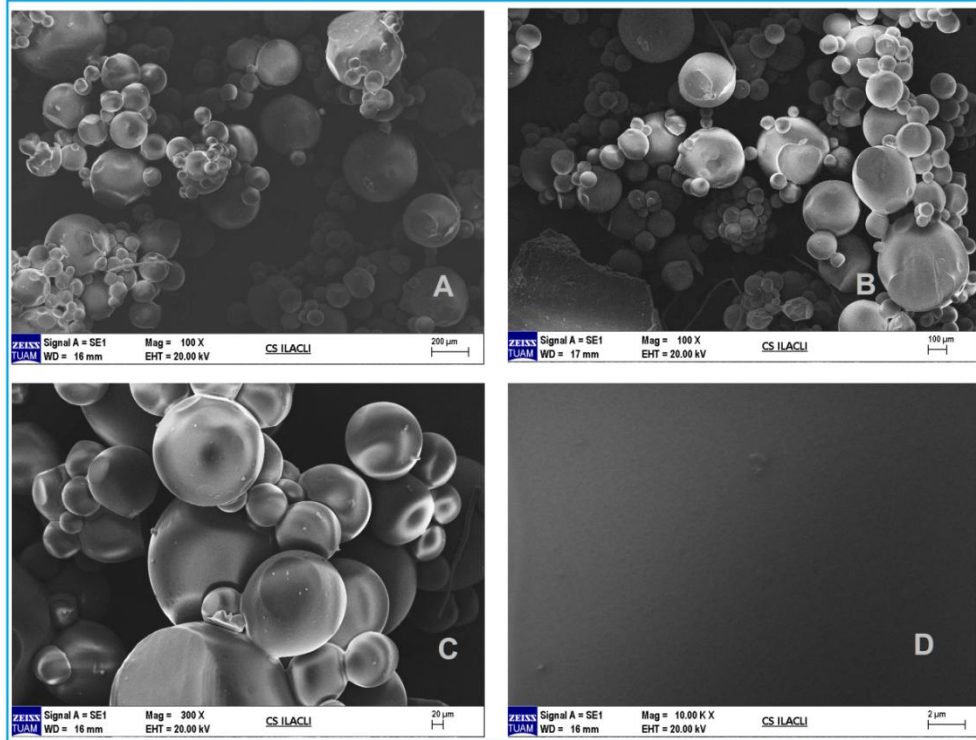
olarak görülür. Bu durum, ilacın blend polimer matrisdeki kimyasal stabilitesini gösterir.

4.2.2 Boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin SEM Görüntüleri

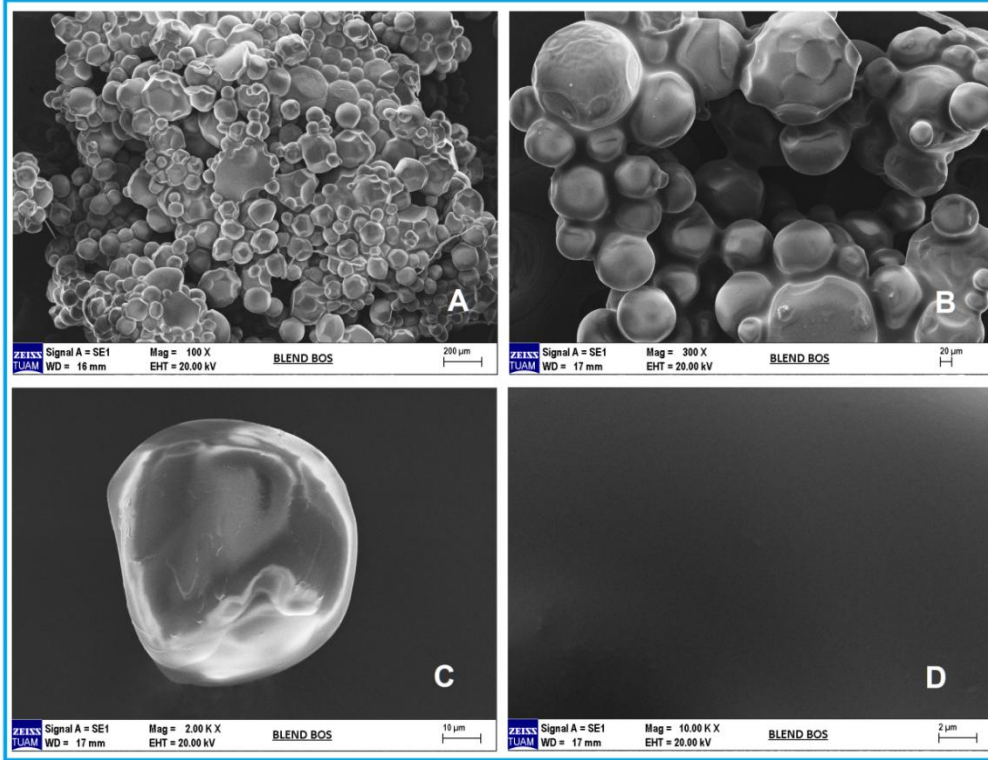
Mikrokürelerin morfolojik karakterizasyonu SEM kullanılarak gerçekleştirildi ve mikrokürelerin görüntüleri çeşitli büyütme oranlarında alındı. Boş CS mikrokürelerin SEM görüntüleri Şekil 4.8’de, AMX-yüklü CS mikrokürelerin Şekil 4.9’da, boş CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin Şekil 4.10’da ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin Şekil 4.11’de verilmiştir. SEM sonuçları, CS ve blend mikrokürelerin boş ve AMX-yüklü formülasyonlarının küresel yapıda olduğunu göstermiştir. Şekil 4.8 (D) ve 4.9 (D)’da, hem boş hem de AMX-yüklü CS mikrokürelerin 10000 kat büyütülmüş yüzeyleri oldukça pürüzsüz bir yapıya sahip iken, CS/HPC-aşı-PAAm blend mikroküre formülasyonlarında boş mikroküre (Şekil 4.10 (D)) yüzeylerinin pürüzsüz, AMX-yüklü mikroküre (Şekil 4.11 (D)) yüzeylerinin ise biraz daha pürüzlü olduğu gözlenmiştir. Rokhade ve arkadaşları (2009) klorotiyazid yüklü CS/HPC mikroküreler hazırlamışlar ve SEM görüntülerinden mikrokürelerin küresel yapıda ve mikroküre yüzeylerinin ise pürüzsüz olduğunu bildirmişlerdir.



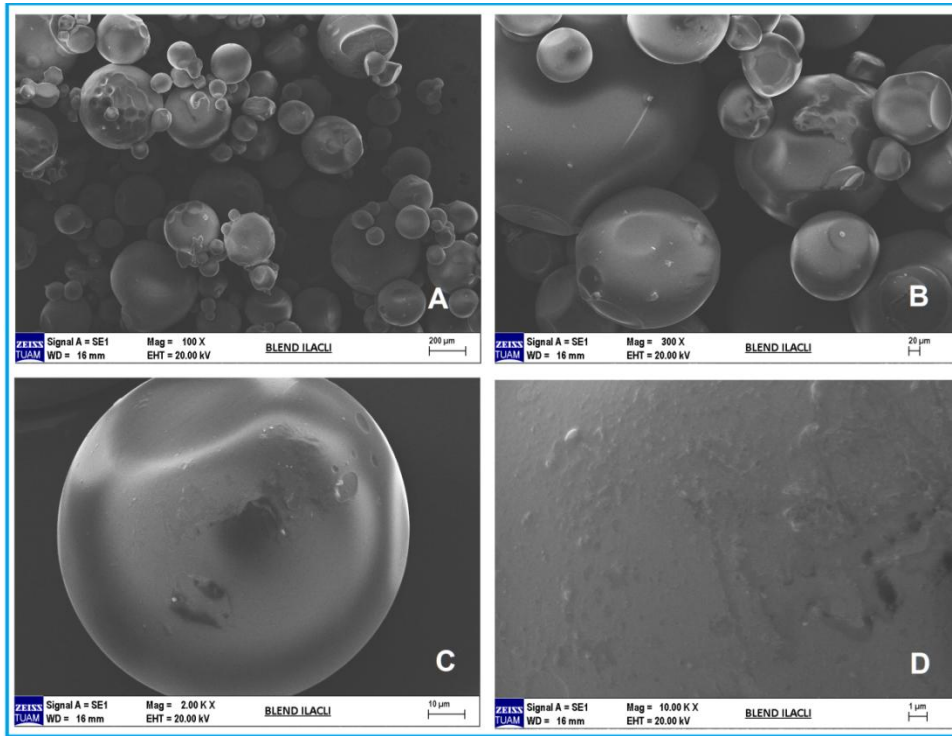
Şekil 4.8 Boş CS mikrokürelerin A) 100, B) 500, C) 2000 ve D)10000 büyütme SEM görüntüleri.



Şekil 4.9 AMX-yüklü CS mikrokürelerin A) 100 B) 100, C) 300 ve D)10000 büyütme SEM görüntüleri.



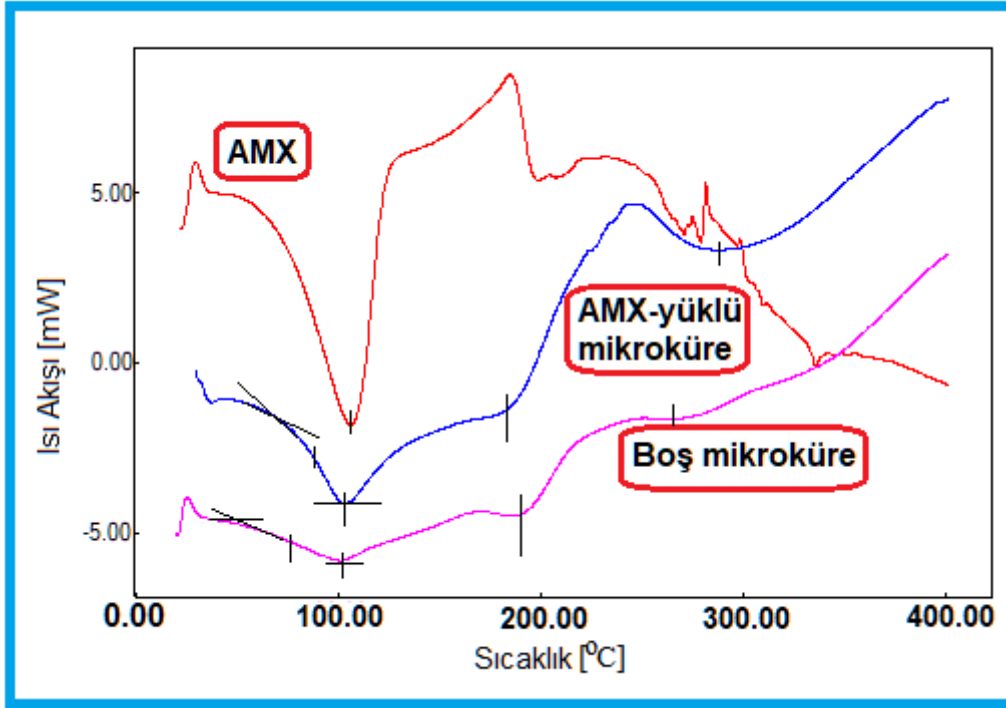
Şekil 4.10 Boş CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin A) 100, B) 300, C) 2000 ve D)10000 büyütmeli SEM görüntüleri.



Şekil 4.11 AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin A) 100, B) 300, C) 2000 ve D)10000 büyütmeli SEM görüntüleri.

4.2.3 AMX, boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin DSC Çalışması

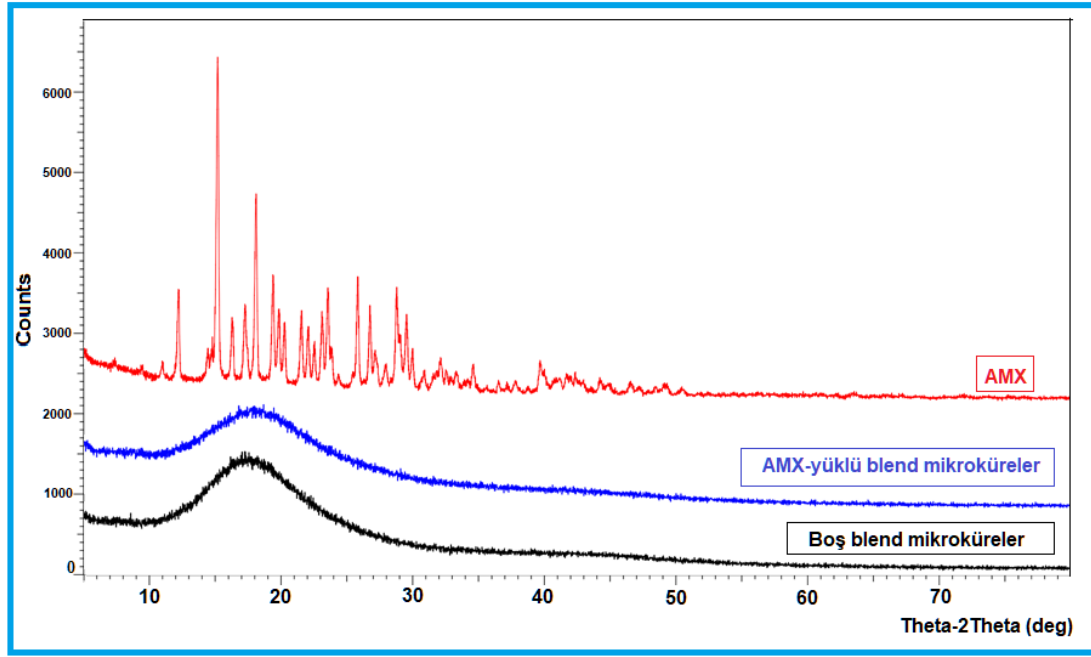
AMX'in, AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin ve boş CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin DSC termogramları Şekil 4.12'de sunulmuştur. Şekil 4.12'de, AMX'in DSC termogramı incelendiğinde, 104° C'deki endotermik pikin AMX'in erime noktasına karşılık geldiği görülmektedir (Güncüm vd. 2018). AMX yüklü mikrokürelerin termogramında, 102 °C'de geniş bir endotermik pik gözlemlenirken 192 ve 290 °C'de de iki endotermik geçiş gözlenmiştir. Boş blend mikrokürelerin DSC eğrisi ise, 101 °C'de geniş bir endotermik pik ve 190 ve 268 °C'de iki zayıf endotermik geçiş sergilemiştir. AMX-yüklü blend mikrokürelerin termogramında, boş blend mikrokürelerin termogramındaki tüm geçiş noktaları görülürken, AMX'in erime noktasına karşılık gelen 104 °C'deki pik görülmemiştir. Bu, AMX'in blend polimer matrisdeki moleküler düzeydeki dağılımını göstermektedir. CS/HPC-aşı-PAAm blend boş mikroküreler ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikroküreler, sırasıyla 76 ve 89 °C'de T_g camsı geçiş sıcaklığı gösterdi. Şekil 4.12'den görülebileceği gibi, AMX ile yüklenen mikroküreler daha yüksek bir camsı geçiş sıcaklığına sahiptir. Bunun nedeni, mikroküreler ilaç ile yüklendiğinde amorf bölgelerdeki serbest hacimlerin ilaç molekülleri tarafından doldurulması, bu durumun zincir esnekliğini azaltarak ve T_g değerinin artmasına neden olmasıdır.



Şekil 4.12 AMX, AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm mikroküre ve boş CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin DSC termogramları.

4.2.4 AMX, Boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin XRD Analizi

XRD analiz sonuçları, blend mikrokürede hapsedilen ilaçların kristalliği hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. AMX'in, AMX-yüklü mikrokürelerin ve boş blend mikrokürelerin XRD difraktogramları Şekil 4.13'de gösterilmektedir.



Şekil 4.13 AMX'in, AMX-yüklü mikroküreler ve boş blend mikrokürelerin XRD analiz sonuçları.

AMX'in karakteristik kırınım pikleri kristal yapısından dolayı 12° , 15° , 18° , 19° , 23.5° , 26.6° ve 28.6° 'de 2θ 'da gözlenmiştir (Venkateswaramurthy vd. 2011). Bununla birlikte, AMX'in karakteristik piklerinin, AMX yüklü mikrokürelerin X-ışını kırınım modelinde kaybolduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, mikroküreler içine ilacın kapsüllemesinden sonra kristalliğinin azaldığını ve ilacın polimer karışımda moleküler seviyede dağıldığını göstermektedir. Thombre and Gide (2016) kitosan kaplı amoksisilin trihidrat yüklü caesalpinia pulcherrima galaktomannan-aljinat boncukları iyonotropik jelleştirme yöntemiyle hazırlamışlar ve boncukların XRD'sinde karakteristik pik noktalarının bulunmamasının, kalın kitosan kaplama varlığında ilacın kristalliğinde bir azalmaya işaret ettiğini bildirmişlerdir.

4.2.5 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm Blend Mikrokürelerin Mikroküre Çaplarının Değişimi

AMX yüklü blend mikrokürelerin tutuklama verimliliği (%), mikroküre verimi (%) ve ortalama mikroküre çapları Çizelge 4.2'de verilmiştir. Mikrokürelerin çapı, bir Olympus CH20BIMF200 (Japan) model optik mikroskop kullanılarak ölçülmüştür. Her

formülasyondan elli mikrokürenin ortalama çapı CS/HPC-aşı-PAAm oranı, AMX/polimer oranı, GA miktarı ve AAm monomerinin HPC üzerine aşılama süresi gibi parametrelere bağlı olarak $91,0 \pm 10,1 \mu\text{m}$ 'den $154,3 \pm 16,4 \mu\text{m}$ 'ye değişim göstermiştir. Çizelge 4.2'den, ortalama mikroküre çapları, mikrokürelerdeki HPC-aşı-PAAm miktarı arttıkça arttı ve minimum ortalama mikroküre çapları, $91,0 \pm 10,1 \mu\text{m}$ boyutundaki CS mikrokürelerde gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak, daha yüksek miktarda kitosan içeren polimer karışımında çapraz bağlanma için mevcut olan serbest hacim sayısının daha fazla olması ve böylece artan çapraz bağlanma ile mikrokürelerin boyutunun azalmasıdır. Öte yandan, daha yüksek HPC varlığında polimer çözeltisinin viskozite artışı nedeniyle daha büyük damlaların oluşmasına da bağlanabilir (Rokhade vd. 2009). Mallikarjuna ve arkadaşları (2013) emülsiyon çapraz bağlama yöntemi ile kitosan ve hidroksipropil selüloz içeren mikroküreler hazırlamışlar ve artan HPC içeriği ile mikrokürelerin çapının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, çapraz bağlayıcı miktarındaki artış, blend mikrokürelerinin çaplarında bir azalmaya neden olmuştur. GA miktarındaki artışla, muhtemelen artan çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak daha sert bir yapının oluşması nedeniyle daha küçük boyutlarda mikroküreler oluşmuştur. Ayrıca, mikroküre çapları ilaç/polimer oranından da etkilenmiştir. Polimer matrisinde artan ilaç içeriği ile mikroküre çapları artmıştır. Bunun nedeni, polimerik ağdaki serbest hacim alanlarının ilaç molekülleri ile dolması ve bu durumun mikrokürenin içe doğru büzülmesini engellemesine atfedilebilir. Mikroküre boyutları, aşılama reaksiyon süresinin dolayısıyla aşı veriminin artmasıyla da azalmıştır.

Çizelge 4.2 AMX yüklü CS ve CS/HPC-g-PAAm mikrokürelerinin formülasyon parametreleri ve karakterizasyonu (Çapraz bağlama süresi: 15 dakika).

Parametre	Kod	CS/HPC-g-PAAm oranı (m/m)	GA miktarı (mL)	AMX/polimer oranı (w/w)	Aşılama tepkime süresi (saat)	Tutuklama verimi T. V. (%)	Mikroküre verimi (%)	Ortalama mikroküre çapı (µm)
CS/HPC-aşı-PAAm oranı	A	CS	3	1/2	5	54,18±1,19	98,49±1,19	91,0±10,1
	B ₁	3/1	3	1/2	5	53,84±1,35	90,94±0,66	114,1±13,1
	B ₂	2/1	3	1/2	5	56,86±0,03	88,58±3,78	131,6±15,6
	B ₃	1/1	3	1/2	5	57,97±1,93	80,49±1,26	154,3±16,4
AMX/polimer oranı	B ₄	3/1	3	1/1	5	34,96±1,52	82,03±4,00	120,4±18,4
	B ₁	3/1	3	1/2	5	53,84±1,35	90,94±0,66	114,1±13,1
	B ₅	3/1	3	1/3	5	72,90±5,69	99,58±2,27	110,9±13,1
GA miktarı (mL)	B ₆	3/1	2	1/3	5	54,73±3,17	98,96±1,76	122,2±14,3
	B ₅	3/1	3	1/3	5	72,90±5,69	99,58±2,27	110,9±13,1
	B ₇	3/1	4	1/3	5	75,24±2,98	100,33±0,97	104,1±12,2
Aşılama tepkime süresi (saat)	B ₈	3/1	4	1/3	1	24,03±1,99	56,23±1,49	107,4±13,3
	B ₉	3/1	4	1/3	3	34,88±1,24	59,53±6,40	104,7±14,0
	B ₇	3/1	4	1/3	5	75,24±2,98	100,33±0,97	104,1±12,2

4.2.6 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm Blend Mikrokürelerin % Tutuklama Verimleri ve % Mikroküre Verimlerinin Değerlendirilmesi

Çizelge 4.2’de verilen AMX’in tutuklama verimi (% T. V.) ve mikroküre verimi (%) sonuçlarına göre, polimer matrisin tipi ve mikroküre hazırlama koşulları sonuçları önemli ölçüde etkilemiştir. İlaç salım sistemlerinde en önemli faktörlerden biri,

kürelerde hapsedilmiş ilaç miktarıdır. Yüksek tutuklama verimliliğine sahip mikroküre formülasyonları ile ilaç israfı azaltılır ve daha az miktarda kapsülleyici malzeme kullanılarak yüksek dozlu ilaç salım sistemi sağlanmış olur. CS mikroküreler için tutuklama verimi $54,18 \pm 1,19$ iken, diğer blend mikrokürelerde HPC-aşı-PAAm içeriği en fazla olan CS/HPC-g-PAAm 1/1 blend mikrokürelerde $57,97 \pm 1,93$ olarak bulunmuştur. Mallikarjuna ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında da benzer bir eğilim gözlemlenmiştir. Diğer taraftan, HPC-aşı-PAAm içeriği arttıkça mikroküre verimi (%) azalmıştır.

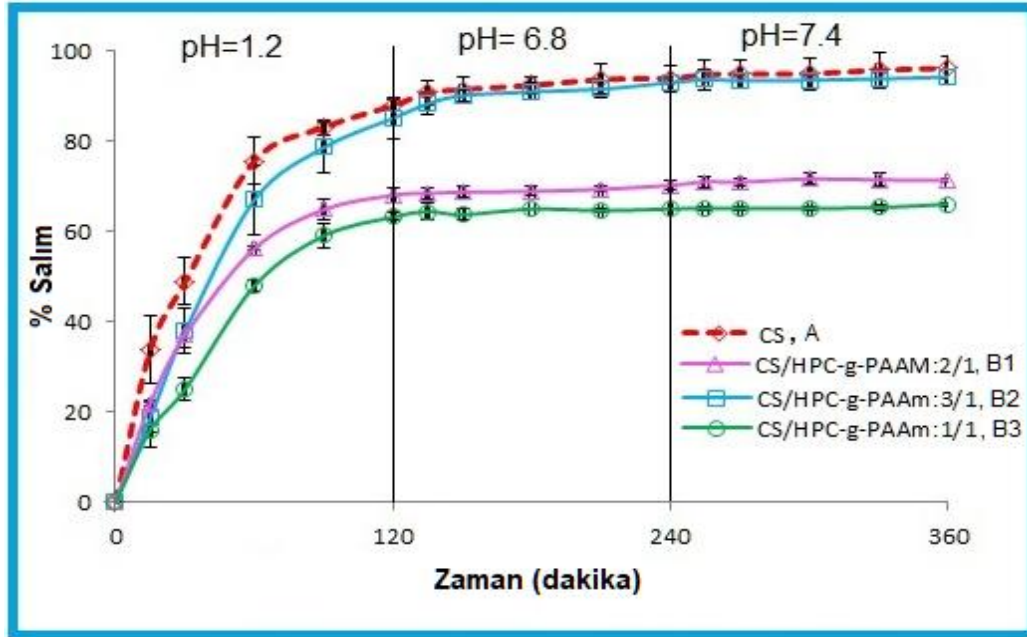
Mikroküreler, üç farklı ilaç/polimer oranında (1/1, 1/2 ve 1/3) hazırlanmıştır. Tutuklama verimi ve mikroküre verimi değerleri mikrokürelerdeki artan ilaç miktarına bağlı olarak önemli ölçüde azalma eğilimi göstermiştir. Diğer taraftan, GA miktarı arttıkça tutuklama verimi ve mikroküre verimi değerlerinin arttığı görülmüştür. Bunun nedeni, daha sıkı bir ağ oluşumuna ve dolayısıyla mikroküre üretimi sırasında daha fazla ilaç molekülünün tutulmasına bağlanabilir (Angadi vd. 2010). AAm monomerinin HPC'a aşılmasıyla oluşan PAAm zincirlerinin uzantısı arttıkça, yapıya daha fazla AMX molekülünün girdiği açıktır. (Çizelge 4.2). AMX molekülleri ile PAAm grupları arasındaki artan H bağları yüksek tutuklama veriminin sebebi olarak düşünülebilir (Işıklan ve Küçükbalcı 2016).

4.3 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerden AMX'nin Kontrollü Salımı

Nano ve mikrokürelerden ilaç salımı difüzyon, yüzey erozyonu, desorpsiyon ve parçalanma gibi birçok mekanizma ile kontrol edilmektedir (Dudhani ve Kosaraju 2010). Çalışmamızda CS/HPC-g-PAAm blend mikrokürelerden in-vitro AMX salımı, CS/HPC-aşı-PAAm oranına, AMX/polimer oranına, çapraz bağlayıcı miktarına ve AAm'nin HPC üzerine aşılama süresine bağlı olarak incelenmiştir. Ayrıca mikrokürelerin sıcaklığa duyarlılığı, mikroküre hazırlanma aşamasında, kitosan polimerine ikinci bileşen olarak AAm aşılı HPC kopolimeri eklenerek geliştirilmiştir.

4.3.1 CS/HPC-aşı-PAAm Oranının AMX Salımına Etkisi

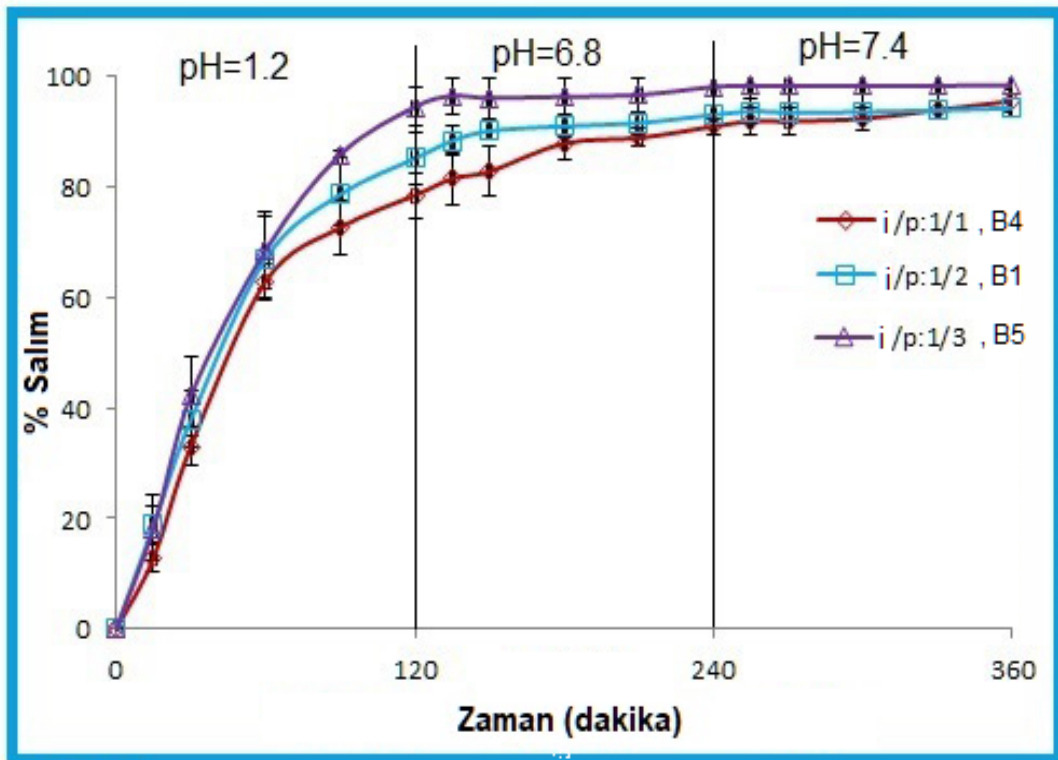
Mikrokürelerden CS/HPC-aşı-PAAm oranının AMX salımına etkisini incelemek amacı ile, AMX/polimer oranı 1/2, GA miktarı 3 mL, AAm'nin HPC'e aşılama süresi 5 saat ve çapraz bağlama süresi 15 dakika sabit tutularak CS için A, blend mikroküreler için ise B₁, B₂ ve B₃ formülasyonlu mikroküreler hazırlandı ve bu mikrokürelerden AMX salımına CS/HPC-aşı-PAAm oranının etkisi Şekil 4.14'de verildi. AMX salımı, 37 °C'deki su banyosunda ilk 2 saat boyunca pH 1,2'de, ardından 2 saat boyunca pH 6,8 fosfat tampon çözeltisinde ve son olarak pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinde gerçekleştirildi. Şekilden görülebileceği gibi, A formülasyonuna sahip CS mikrokürelerden AMX salımı, B₁, B₂ ve B₃ formülasyonlarına sahip CS/HPC-g-PAAm mikrokürelerinden AMX salımından daha hızlı gerçekleşmiştir. Bu durum, blend mikrokürelerin kontrollü salım davranışını göstermektedir. HPC-g-PAAm ve CS polimer zincirleri arasında hidrojen bağlarının oluşumu, blend mikrokürelerin daha güçlü bir yapı oluşturmasını sağlar ve dolayısıyla AMX moleküllerinin bu sıkı yapıdan salımı azalır. Ayrıca, AMX salımındaki azalma, HPC'nin yapısında daha hidrofobik propil gruplarının varlığına da bağlanabilir (Işıklan ve Erol 2020).



Şekil 4.14 CS ve CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına polimer oranının etkisi.

4.3.2 AMX/Polimer Oranının AMX Salımına Etkisi

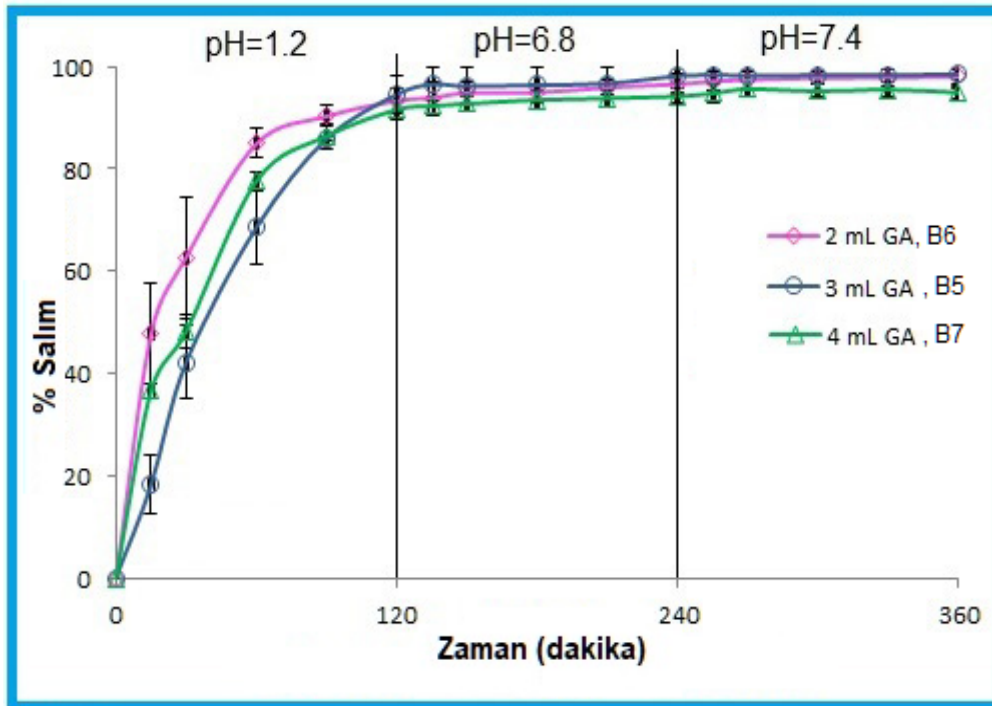
Amoksisilin salınımını etkileyen diğer bir parametre, ilaç/polimer oranının etkisidir. Şekil 4.15’de CS/HPC-g-PAAm oranı 3/1, GA miktarı 3 mL, HPC üzerine AAm aşılama süresi 5 saat ve GA'ya maruz kalma süresi 15 dakika sabit tutularak hazırlanan B₄, B₁ ve B₅ formülasyonlu mikrokürelerden AMX salımı davranışları gösterilmektedir. Şekilde, 1/3 ilaç/polimer oranına sahip CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımının 1/1 ve 1/2 ilaç/polimer oranına sahip mikrokürelerin salımından daha yüksek olduğunu görülmektedir. Maksimum AMX salımı 6 saat sonunda % 98,4 olarak bulunmuştur. İlaç/polimer oranı düştükçe mikrokürelerdeki ilaç miktarı azalır. Daha düşük miktarda ilaç içeren mikrokürelerin Çizelge 4.2’de de görüldüğü gibi daha küçük mikroküre boyutlarına sahip olduğu açıktır. Mikroküre boyutu küçüldükçe, mikrokürelerin yüzey alanı artar ve bu durum sıvının mikrokürelere penetrasyonunu kolaylaştırır ve mikrokürelerden ilacın difüzyonunu artırır. Literatürde ve önceki çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (Işıklan ve Küçükbalcı 2012, Bulut 2020).



Şekil 4.15 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına ilaç/polimer oranının etkisi.

4.3.3 Çapraz Bağlayıcı Miktarının AMX Salımına Etkisi

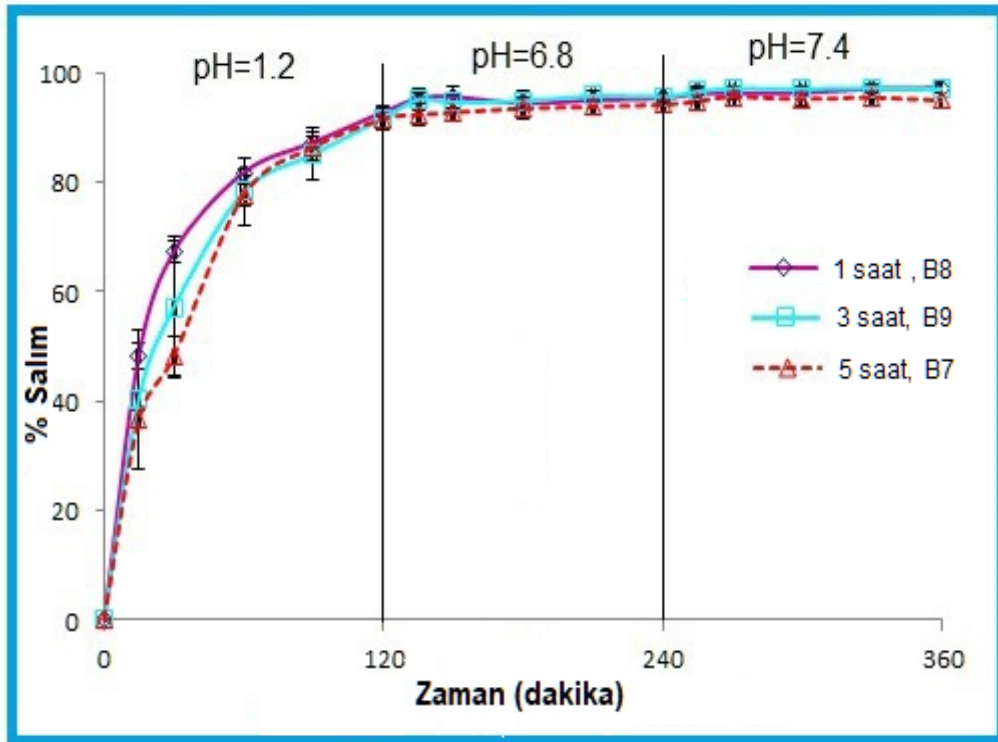
Mikrokürelerin çapraz bağ yoğunluğu, ilaç salımını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Mikrokürelerden çapraz bağlayıcı miktarının AMX salımına etkisini incelemek için, CS/HPC-aşı-PAAm oranı 3/1, AMX/polimer oranı 1/3, AAm'nin HPC üzerine aşılama süresi 5 saat ve çapraz bağlama süresi 15 dakika sabit tutularak B₆, B₅ ve B₇ formülasyonlu mikroküreler hazırlandı ve bu mikrokürelerden AMX salımına GA miktarının etkisi Şekil 4.16'da verildi. Çapraz bağlayıcı miktarının AMX salımı üzerindeki etkisi, GA miktarı 2 mL'den 4 mL'ye değiştirilerek incelenmiştir. Genel olarak Şekil 4.16'dan AMX salım hızının GA miktarının artmasıyla azaldığı ve 2 mL GA ile çapraz bağlanmış mikrokürelerden pH 1,2 ortamındaki salımın diğerlerine göre daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça, polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma derecesinin ve polimer ağ yoğunluğunun arttığı söylenebilir. Sonuç olarak, ilacın difüzyonu için serbest hacim alanları azalır ve dolayısıyla ilaç salım oranı da azalır (Nayak vd. 2009).



Şekil 4.16 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına GA miktarının etkisi.

4.3.4 HPC Üzerine AAm Aşılama Süresinin AMX Salımına Etkisi

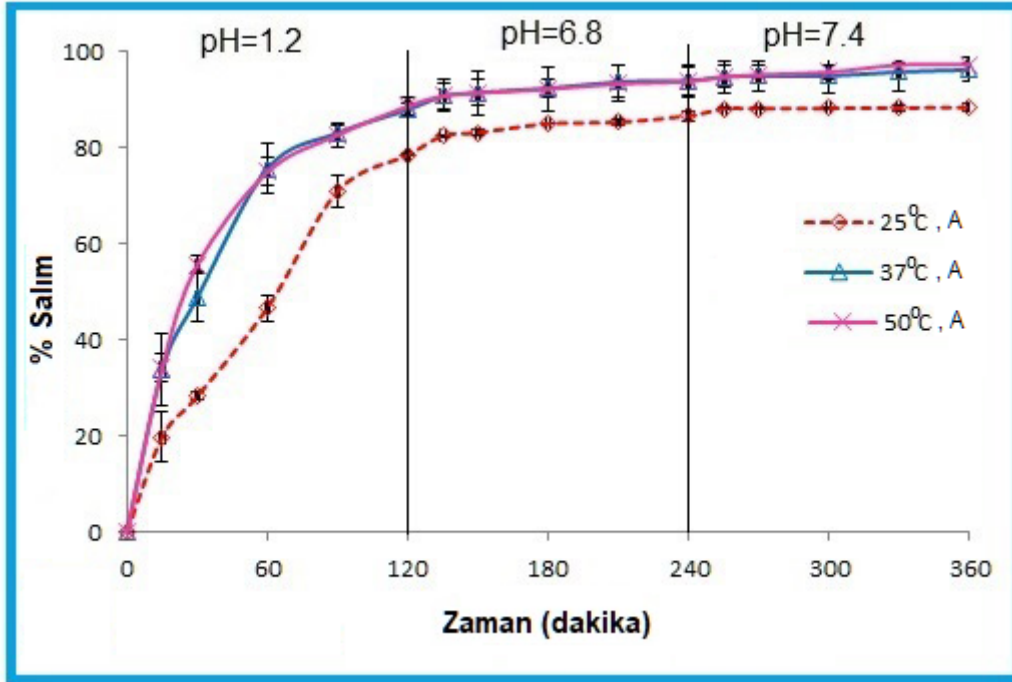
Boncuk kürelerinden, mikro ve nanokürelerden ilaç salımı, polimer matrisin özellikleri değiştirilerek kontrol edilebilir. HPC üzerine AAm'in aşılama süresine bağlı olarak AMX salımı Şekil 4.17'te gösterilmiştir. Sonuçlardan, yüksek aşılama süresine dolayısıyla daha yüksek AAm aşı verimine sahip mikrokürelerin daha yüksek tutuklama verimliliğine sahip olduğu ve bu mikrokürelerin daha kontrollü bir salım sergilediği görülmüştür. Babu ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmalarında, nifedipinin kontrollü salımı için metil selüloz-aşı-akrilamid/jelatin mikroküreler hazırlamışlar ve yüksek miktarlarda AAm içeren mikrokürelerin uzun süreli salım oranları sergilediğini kaydetmişlerdir. İlâveten, ilaç salımı, kapsülleme materyalinin bileşimi, partikül boyutu, polimerin şişme oranı ve polimerin ilaç bağlama kapasitesi gibi birçok faktöre bağlı olarak da değişmektedir (Ratner vd. 1996, Babu vd. 2010).



Şekil 4.17 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına aşılama süresinin etkisi.

4.3.5 CS/HPC-aşı-PAAm Mikrokürelerin Sıcaklığa Duyarlılık Özelliği

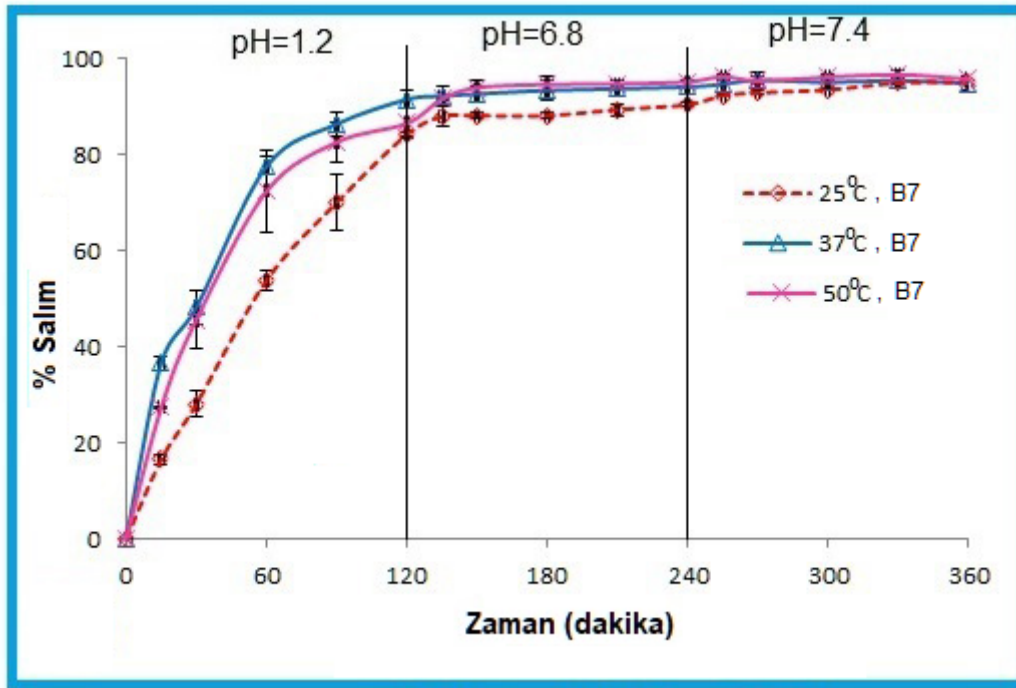
HPC, sıcaklığa duyarlı bir polimerdir, bu nedenle, HPC-aşı-PAAm kopolimerlerin ve bu kopolimerin blend yapılmasıyla hazırlanan mikrokürelerin de sıcaklık duyarlılığını koruyacağını ümit ettik. Bu nedenle, sıcaklığın AMX salımı üzerine olan etkisini araştırmak için bazı mikrokürelerin 25, 37 ve 50 °C'de AMX salımı incelenmiştir. Sıcaklığın salım hızına etkisi CS (A) mikroküreler için Şekil 4.18'de, CS/HPC-aşı-PAAm blend mikroküreler için (B₇, blend oranı: 3/1 ve HPC-aşı-PAAm aşılama süresi: 5 saat) Şekil 4.19'da ve CS/HPC-aşı-PAAm blend mikroküreler için (B₈, blend oranı: 3/1 ve HPC-aşı-PAAm aşılama süresi: 1 saat) Şekil 4.20'de gösterilmiştir. Şekil 4.18'de, CS mikrokürelerden AMX salımı sıcaklıkla doğrusal olarak artmıştır. Özellikle 25 °C'de AMX salım hızı 37 ve 50 °C'deki salım hızından çok daha yavaş gerçekleşmiştir. Bu salım sonucu, CS polimerinin bir LCST değerine sahip olmaması nedeniyle beklenen bir durumdur.



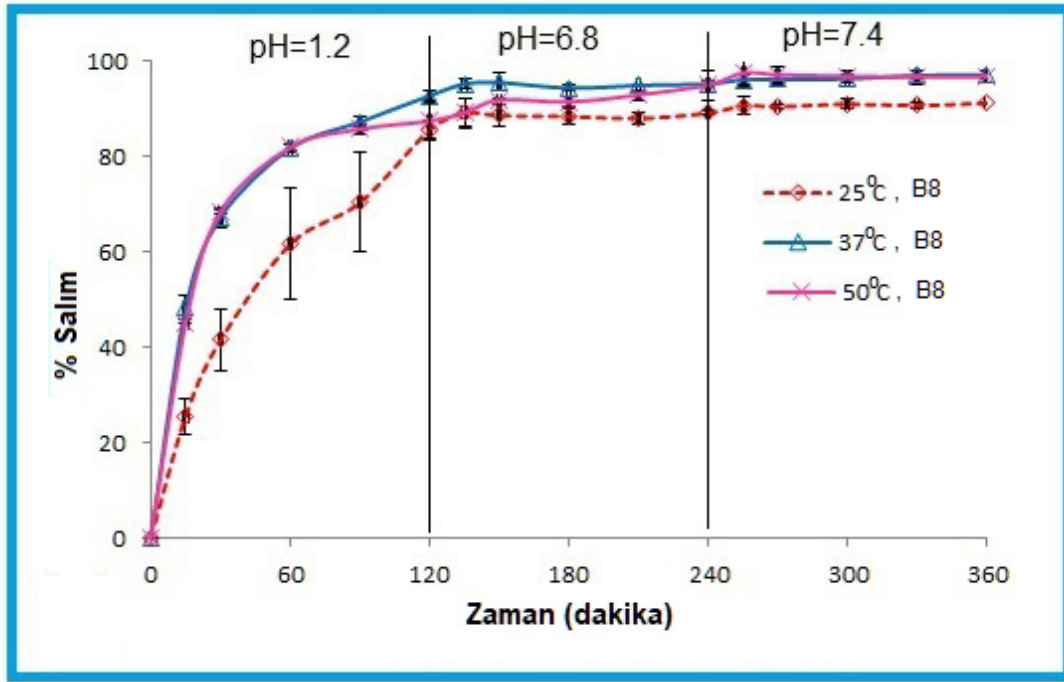
Şekil 4.18 CS mikrokürelerden AMX salımına sıcaklığın etkisi.

Şekil 4.19 ve 4.20'de, 3/1 oranına sahip CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden 37 °C'de AMX salımının, 25 °C'deki AMX salımından önemli ölçüde daha yüksek olduğu

görülmektedir. Bununla birlikte, 50 °C'de AMX salımında ise bir düşüş gözlenmiştir. Bu durum, mikroküre hazırlanmasında kullanılan kopolimerlerin (aşılama süresi: 1 saat ve 5 saat) LCST değeri üzerindeki sıcaklıklarda yavaş salım beklentisiyle tutarlıdır. LCST değerinin üzerindeki sıcaklıklar, hidrofobik propil gruplarının etkileşimleri nedeniyle polimer zinciri ilişkilerinin güçlenmesine ve mikrokürelerin küçülmesiyle AMX salımının azalmasına neden olur (Işıklan ve Erol 2020). Karewicz ve arkadaşları (2014), aljinat-hidroksipropil selüloz hidrojel mikrobuncuklardan alkalın fosfataz salımını inceledi. LCST'nin üzerindeki değerlerde, aljinat hidroksipropil selüloz jel yapısının, HPC polimer zincirleri istatistiksel bobinin konformasyonunu üstlendikçe çöktüğünü, dolayısıyla daha kompakt mikroküre yapısının salımı yavaşlattığını belirtmişlerdir. Sonuçlar, CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin çok çeşitli alanlarda kullanılabilen sıcaklığa duyarlı mikroküreler olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.19 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına sıcaklığın etkisi (Aşılama süresi: 5 saat).



Şekil 4.20 CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerden AMX salımına sıcaklığın etkisi (Aşılama süresi: 1 saat).

4. 4 İlaç Salım Kinetikleri

Elde edilen tüm mikrokürelerin ilaç salım davranışları, farklı salım mekanizmaları açısından kinetik olarak incelenmiştir. Bu salım davranışları, en uygun denklemi bulmak için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi modeli, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uyarlandı. İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayısı değerleri (r^2) Çizelge 4.3'de verilmiştir. Analiz sonucunda Korsmeyer-Peppas kinetik modeli en iyi kinetik model olarak belirlendi, çünkü en yüksek korelasyon katsayısı değerleri (r^2) en iyi ilaç salım kinetiğini vermektedir. Sonuç olarak, bu ilaç salım sisteminin Korsmeyer-Peppas denklemini diğer denklemlerden daha fazla takip ettiğini söyleyebilir.

Çizelge 4.4'de verilen Korsmeyer-Peppas eşitliğinden hesaplanan n değerleri, tüm mikroküre formülasyonları için 0,3790 ila 1,1460 aralığında değişmiştir. Bu, polimerik blend mikrokürelerden AMX salımının Fick difüzyonundan Durum II taşınmasına saptığını gösterir. Bununla birlikte, mikrokürelerin çoğunun, AMX salımının polimer gevşeme ile yönetildiği Anormal bir taşıma mekanizması sergilediği, ancak bunlardan

birkaçının Fick difüzyonu gösterdiği görülmektedir. Sonuçlarımızda, genel olarak, mikrokürelerdeki CS içeriği arttıkça n değerleri azaldı. CS mikroküreler için n değeri 0,5827 olarak bulunurken, CS/HPC-aşı-PAAm oranı 1/1 olan blend mikroküreler için 0,6998 olarak bulundu, yani ilaç salım mekanizması Anormal taşıma mekanizmasını izlemiştir. Ayrıca, mikrokürelerdeki AMX/polimer oranı 1/1'den 1/3'e düşürüldüğünde, n değerleri 1,1460'den 0,9554'e azaldı, bu da durum II'den anormal taşımaya neden oldu. Diğer yandan çapraz bağlayıcı miktarına bağlı olarak çapraz bağ yoğunluğu arttıkça n değerleri artmıştır. Önceki bir çalışmada (Bulut 2021) Fe³⁺-çapraz bağlı sodyum aljinat-metilselüloz yarı iç içe geçen polimer ağ boncukları, ibuprofenin kontrollü salımı için hazırlandı. Bu mikrokürelerde Fe³⁺ derişimi arttıkça n değerlerinin arttığı, bunun da polimerin daha az şişmesine neden olan daha sıkı çapraz bağlanmaya bağlı olduğu belirtildi. Literatürde benzer sonuçlar mevcuttur (Rokhade vd. 2009, Angadi vd. 2010). 1 ve 3 saatlik aşılama periyodunda sentezlenen kopolimerlerden elde edilen blend mikrokürelerde, ilaç salım mekanizması Fick difüzyonuna hakimdir.

Çizelge 4.3 İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayıları değerleri (r^2).

Kod	Sıcaklık (°C)	Sıfıncı derece		Birinci derece		Higuchi modeli, $Q_t = K_H t^{1/2}$		Hixson-Crowell modeli $Q_t^{1/3} = Q_o^{1/3} - K_{HC} t$	
		r^2	K_o	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_{HC}
A	25	0,9936	0,0068	0,9901	0,0168	0,9641	0,0901	0,9982	0,0041
A	37	0,9991	0,0093	0,9800	0,0175	0,9963	0,1090	0,9894	0,0047
A	50	0,9524	0,0087	0,8962	0,0164	0,9835	0,1040	0,9168	0,0044
B ₁	37	0,9952	0,0108	0,9396	0,0269	0,9995	0,1248	0,9651	0,0065
B ₂	37	0,9476	0,0057	0,8768	0,0137	0,9860	0,0776	0,9040	0,0034
B ₃	37	0,9325	0,0047	0,8665	0,0129	0,9747	0,0715	0,8918	0,0030
B ₄	37	0,9938	0,0110	0,9132	0,0333	0,9998	0,1295	0,9502	0,0075
B ₅	37	0,9738	0,0108	0,8868	0,0275	0,9949	0,1290	0,9216	0,0066
B ₆	37	0,9940	0,0081	0,9749	0,0124	0,9998	0,0960	0,9828	0,0036
B ₇	25	0,9897	0,0073	0,9373	0,0189	0,9943	0,0981	0,9611	0,0045
B ₇	37	0,9969	0,0092	0,9987	0,0166	0,9785	0,1074	0,9999	0,0045
B ₇	50	0,9462	0,0074	0,9520	0,0207	0,9841	0,1012	0,9064	0,0038
B ₈	25	0,9851	0,0078	0,9400	0,0186	0,9990	0,0927	0,9582	0,0046
B ₈	37	0,9295	0,0071	0,8890	0,0109	0,9689	0,0848	0,9031	0,0031
B ₈	50	0,8871	0,0077	0,8374	0,0123	0,9382	0,0930	0,8540	0,0035
B ₉	37	0,9850	0,0082	0,9536	0,0141	0,9990	0,0972	0,9661	0,0039

Çizelge 4.4 Korsmeyer-Peppas denkleminde hesaplanan k, n ve r² değerleri.

Kod	Sıcaklık (°C)	kx10 ² (dk. ⁻ⁿ)	n	r ²	Difüzyon mekanizması
A	25	2,77	0,7044	0,9814	Anormal taşıma
A	37	6,89	0,5827	0,9977	Anormal taşıma
A	50	7,59	0,5669	0,9811	Anormal taşıma
B ₁	37	1,61	0,9166	0,9966	Anormal taşıma
B ₂	37	3,54	0,6801	0,9958	Anormal taşıma
B ₃	37	2,43	0,6998	0,9816	Anormal taşıma
B ₄	37	0,61	1,1460	0,9882	Durum II
B ₅	37	1,45	0,9554	0,9768	Anormal taşıma
B ₆	37	15,45	0,4149	0,9990	Fick difüzyonu
B ₇	25	1,76	0,8240	0,9969	Anormal taşıma
B ₇	37	8,17	0,5417	0,9766	Anormal taşıma
B ₇	50	4,12	0,7022	0,9991	Anormal taşıma
B ₈	25	4,68	0,6331	0,9967	Anormal taşıma
B ₈	37	17,72	0,3790	0,9778	Fick difüzyonu
B ₈	50	14,58	0,4316	0,9502	Fick difüzyonu
B ₉	37	11,21	0,4755	0,9993	Fick difüzyonu

5. SONUÇLAR

Tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- ✓ HPC üzerine AAm monomerinin aşılama seryum (IV) amonyum nitrat başlatıcısı kullanılarak 30 °C sıcaklıkta başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve sentezlenen aşı kopolimer FTIR, DSC, elementel analiz ve LCST değerleri ile karakterize edilmiştir.
- ✓ 5 saat aşılama süresinde sentezlenen HPC-aşı-PAAm kopolimerin aşı yüzdesi (% 30,76) ve aşı verimi (% 92,38) 1 saat ve 3 saat süreyle aşılama kopolimerlere göre daha yüksek bulunmuştur.
- ✓ HPC üzerine AAm aşılama ile LCST değerlerinde bir artış gözlenmiş ve PAAm yan zincirlerinin uzunluğundaki artışla da LCST değerleri artmıştır. Viskozite sonuçları ve DSC ölçümleri de bu olguyu desteklemiştir.
- ✓ SEM sonuçları, CS ve CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin boş ve AMX-yüklü formülasyonlarının küresel yapıda olduğunu göstermiştir.
- ✓ AMX, boş ve AMX-yüklü CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerin FTIR sonuçları ilacın mikrokürelerdeki kimyasal stabilitesini gösterirken, DSC ve XRD sonuçları da ilacın polimer karışımında moleküler seviyede dağıldığını göstermiştir.
- ✓ Blend mikrokürelerde HPC-aşı-PAAm içeriği arttıkça mikroküre çapları ve tutuklama verimlerinin arttığı, HPC üzerine AAm aşılama süresi arttıkça da tutuklama verimlerinin artarak çapların azaldığı gözlenmiştir.
- ✓ AMX-yüklü blend mikrokürelerin CS/HPC-aşı-PAAm oranı arttıkça salımın arttığı, AMX/polimer oranı, çapraz bağlayıcı miktarı ve aşılama süresi arttıkça da ilaç salımının azaldığı gözlenmiştir.

- ✓ CS/HPC-aşı-PAAm blend mikrokürelerden 37 °C'de AMX salımının, 25 °C'deki AMX salımından önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, 50 °C'de AMX salımında ise bir düşüş gözlenmiştir. Bu sonuç, CS/HPC-aşı-PAAm mikrokürelerin sıcaklığa duyarlı mikroküreler olduğunu kanıtlamaktadır.
- ✓ Mikrokürelerin ilaç salım davranışları, farklı salım mekanizmaları açısından kinetik olarak incelenmiş ve analiz sonucunda Korsmeyer-Peppas kinetik modelinin en iyi kinetik model olduğu belirlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Ahmadi F, Oveisi Z, Mohammadi Samani S, Amoozgar Z, 2015, Chitosan Based Hydrogels: Characteristics and Pharmaceutical Applications Research in Pharmaceutical Sciences, 10, 1–16.
- AL-Kahtani A A, Sherigar B S, 2014, Controlled Release of Diclofenac Sodium Through Acrylamide Grafted Hydroxyethyl Cellulose and Sodium Alginate, Carbohydrate Polymers, 104, 151–157.
- Altın E, 2016, Amoksisilin Klavulanik Asit, Amoksisilin Klavulanik Asit+Vitamin Uygulamasının Ratların Çeşitli Dokularındaki Malondialdehit ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi, On Dokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 76s, Samsun.
- Angadi S C, Manjeshwar L S, Aminabhavi T M, 2010, Interpenetrating Polymer Network Blend Microspheres of Chitosan and Hydroxyethyl Cellulose for Controlled Release of Isoniazid, International Journal of Biological Macromolecules, 47, 171–179.
- Angadi S C, Manjeshwar L S, Aminabhavi T M, 2012, Novel Composite Blend Microbeads of Sodium Alginate Coated with Chitosan for Controlled Release of Amoxicillin, International Journal of Biological Macromolecules, 51, 45–55.
- Babu V R, Kanth V R, Mukund J M, Aminabhavi T M, 2010, Novel Methyl Cellulose Grafted-acrylamide/gelatin Microspheres for Controlled Release of Nifedipine, Journal of Applied Polymer Science, 115, 3542–3549.
- Bagheri M, Shateri S H, Niknejad H, Entezami A A, 2014, Thermosensitive Biotinylated Hydroxypropyl Cellulose-based Polymer Micelles as a Nano-carrier for Cancer-Targeted Drug Delivery, Journal of Polymer Research, 21, 567–588.
- Bajpai A K, Shukla S K, Bhanu, S Kankane, S, 2008, Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery, Progress in Polymer Science, 33, 1088–1118.

- Baldrick P, 2010, The Safety of Chitosan as A Pharmaceutical Excipient, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 56, 290–299.
- Bechgaard H, Nielson G H, 1978, Controlled Release Multiple Units and Single Unit Dosage, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 4, 53–67.
- Bhowmik D, Gopinath H, Kumar BP, S. Duraivel K P, Kumar S, 2012, Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation*, 1, 24–32.
- Bisson-Boutelliez C, Fontanay S, Chantal Finance C, Kedzierewicz F, 2010, Preparation and Physicochemical Characterization of Amoxicillin β -cyclodextrin Complexes, *AAPS PharmSciTech*, 11, 574–581.
- Biswal D R, Singh R P, 2004, The Flocculation and Rheological Characteristics of Hydrolyzed and Unhydrolyzed Grafted Sodium Alginate in Aqueous Solutions, *Journal of Applied Polymer Science*, 94, 1480–1488.
- Brandrup J, Immergut, E H, 1975, *Polymer Handbook*, second ed, John Wiley and Sons, USA.
- Bulut E, 2011, Donepezil Hidroklorür'ün Sodyum Aljinat, Sodyum Aljinat/Sodyum Karboksimetil Selüloz ve Sodyum Aljinat/Sodyum Karboksimetil Selüloz/Poli(Vinil Alkol)-Aşı-Akrilamid Mikrokürelerden Salımı, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 168s, Ankara.
- Bulut E, 2020, Chitosan Coated- and Uncoated-Microspheres of Sodium Carboxymethyl Cellulose/Polyvinyl Alcohol Crosslinked with Ferric Ion: Flurbiprofen Loading and In vitro Drug Release Study, *Journal of Macromolecular Science Part A-Pure and Applied Chemistry*, 57, 72–82.
- Bulut E, 2021, Development and Optimization of Fe^{3+} -Crosslinked Sodium Alginate-Methylcellulose Semi-Interpenetrating Polymer Network Beads for Controlled Release of Ibuprofen, *International Journal of Biological Macromolecules*, 168, 823–833.
- Bulut E, Şanlı O, 2016, Novel Ionically Crosslinked Acrylamide-Grafted Poly(vinyl alcohol)/Sodium Alginate/Sodium Carboxymethyl Cellulose pH-Sensitive Microspheres for Delivery of Alzheimer's Drug Donepezil Hydrochloride:

- Preparation and Optimization of Release Conditions, *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, 44, 431–442.
- Ci J, Kang H, Liu C, He A, Liu R, 2017, Thermal Sensitivity and Protein Anti-Adsorption of Hydroxypropylcellulose-g-Poly(2-(methacryloyloxy) Ethyl Phosphorylcholine), *Carbohydrate Polymers*, 157, 757–765.
- Chugh I, Seth N, Rana A C, Gupta S, 2012, Oral Sustained Release Drug Delivery System: An overview, *International Research Journal of Pharmacy*, 3, 57–62.
- Dudhani A R, S.L. Kosaraju S L, 2010, Bioadhesive Chitosan Nanoparticles: Preparation and Characterization, *Carbohydrate Polymers*, 81, 243–251.
- Dursun O, 2005, İndometasinin, Gluteraldehit İle Çapraz Bağlanmış Sodyum Aljinat ve Poli(Vinil Alkol)/ Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Kontrollü Salımı, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 100s, Ankara.
- Ebara M, Kotsuchibashi Y, Uto K, Aoyagi T, Kim Y J, Narain R, Idota N, Hoffman, J M, 2014, Smart Hydrogels, *Smart Biomaterials*, Chapter 2, Springer, 9–65.
- Er A, 2014, Ketorolak Trometaminin Karboksimetil Selüloz/Poli(Vinil Alkol) Mikrokürelerden Kontrollü Salımı, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 69s, Ankara.
- Feil H, Bae Y H, Feijen J, Kim S W, 1993, Effect of Comonomer Hydrophilicity and Ionization on The Lower Critical Solution Temperature of N-isopropylacrylamide Copolymers, *Macromolecules*, 26, 2496–2500.
- Gao J, Haidar G, Lu X H, Hu Z B, 2001, Self-Association of Hydroxypropylcellulose in Water, *Macromolecules*, 34, 2242–2247.
- Ghosal K, Adak S, Agatemor C, Praveen G, Kalarikkal N, Thomas S, 2020, Novel Interpenetrating Polymeric Network Based Microbeads for Delivery of Poorly Water Soluble Drug, *Journal of Polymer Research*, 27, 1–11.
- Ghosal K, Das A, Das S K, Mahmood S, Ramadan M A M, Thomas S, 2019, Synthesis and Characterization of Interpenetrating Polymeric Networks Based Bio-Composite Alginate Film: A Well-Designed Drug Delivery Platform, *International Journal of Biological Macromolecules*, 130, 645–654.
- Güncüm E, Işıklan N, Anlas C, Unal N, Bulut E, Bakırel T, 2018, Development and Characterization of Polymeric-Based Nanoparticles for Sustained Release of

- Amoxicillin—An Antimicrobial Drug, *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, 46, 964–973.
- Hirano S, Seino H, Akiyama Y, 1994, *Biotechnology and Bioactive Polymers*, Plenum Press, New York, 43–54.
- Hopfenberg, H B, Hsu K C, 1978, Swelling-Controlled, Constant Rate Delivery Systems, *Polymer Engineering and Science*, 18, 1186–1191.
- Hu S H, Liu T Y, Huang H Y, Liu D M, Chen S Y, 2008, Magnetic-Sensitive Silica Nanospheres for Controlled Drug Release, *Langmuir*, 24, 239–244.
- Işıklan N, Erol Ü H, 2020, Design and Evaluation of Temperature-Responsive Chitosan/Hydroxypropyl Cellulose Blend Nanospheres for Sustainable Flurbiprofen Release, *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 751–762.
- Işıklan N, Küçükbalcı G, 2012, Microwave-Induced Synthesis of Alginate-Graft-Poly(N-Isopropylacrylamide) and Drug Release Properties of Dual pH- and Temperature-Responsive Beads, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82, 316–331.
- Işıklan N, Küçükbalcı G, 2016, Synthesis and Characterization of pH- and Temperaturesensitive Materials Based on Alginate and Poly(N-Isopropylacrylamide/Acrylic Acid) for Drug Delivery, *Polymer Bulletin*, 73, 1321–1342.
- İnal M, 2007, Sodyum Aljinat ve Vinil Piroolidon Aşılanmış Sodyum Aljinat Kürelerden İndomethasinin Kontrollü Salımı, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 86s, Kırıkkale.
- Jahangiri M, Bagheri M, Farshi F, Abbasi F, 2015, Optimized Synthesis of Hydroxypropyl Cellulose-g-Poly(ϵ -Caprolactone) Network, *Journal of Polymer Research*, 22, 196.
- Jin X, Kanga H, Liua R, Huang Y, 2013, Regulation of the Thermal Sensitivity of Hydroxypropyl Cellulose by Poly(N-Isopropylacryamide) Side Chains, *Carbohydrate Polymers*, 95, 155–160.

- Karewicz A, Zasada K, Bielska D, Douglas T E L, Jansen J A, Leeuwenburgh S C G, Nowakowska M, 2014, Alginate-Hydroxypropylcellulose Hydrogel Microbeads for Alkaline Phosphatase Encapsulation, *Journal of Microencapsulation*, 31, 68–76.
- Kaur S P, Rao R, Nanda S, 2011, Amoxicillin: A Broad Spectrum Antibiotic, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 30–37.
- Korkmaz O, 2017, Tamoksifen Yüklü Aljinat/Nişasta Kürelerin Üretimi ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 142s, Aydın.
- Korsmeyer R C, Peppas N A, 1981, Effect of the Morphology of Hydrophilic Polymeric Matrices on the Diffusion and Release of Water Soluble Drugs, *Journal of Membrane Science*, 9, 211–227.
- Krishna Rao K S V, Naidu B V K, Subha M C S, Sairam M, Mallikarjuna N N, Aminabhavi T M, 2006, Novel Carbohydrate Polymeric Blend Membranes in Pervaporation Dehydration of Acetic acid, *Carbohydrate Polymers*, 66, 345–351.
- Kuckling D, Hoffmann J, Plötner M, Derse D, Kretschmer K, Adler H vd. 2003, Photo Cross-linkable Poly(N-Isopropylacrylamide) Copolymers III: Micro-Fabricated Temperature Responsive Hydrogels, *Materials Science, Polymer*, 44, 4455–4462.
- Kumbar S G, Soppimath K S, Aminabhavi T M, 2003, Synthesis and Characterization of Polyacrylamide-Grafted Chitosan Hydrogel Microspheres for the Controlled Release of Indomethacin, *Journal of Applied Polymer Science*, 87, 1525–1536.
- Küçükbalcı G, 2011, Sıcaklık ve pH Duyarlı Aljinat Bazlı Mikrokürelerin Tasarımı ve İndometasin Salımında Kullanımı, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 131s, Kırıkkale.
- Makhlof A, Tozuka Y, Takeuchi H, 2011, Design and Evaluation of Novel pH-Sensitive Chitosan Nanoparticles for Oral Insulin Delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42, 445–451.
- Mallikarjuna B, Madhusudana Rao K, Sudhakar P, Chowdoji Rao K, Subha M C S, 2013, Chitosan Based Biodegradable Hydrogel Microspheres for Controlled

- Release of an Anti HIV Drug, *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, 1, 144–151.
- Mandhar P, Joshi G, 2015, Development of Sustained Release Drug Delivery System: A Review, *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 2, 179–185.
- Modi S A, Bankar V H, Pawar S P, 2011, Sustained Release Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 2, 147–160.
- Nayak U Y, Gopal S, Mutalik S, Ranjith A K, Reddy M S, Gupta P, Udupa N, 2009, Glutaraldehyde Cross-Linked Chitosan Microspheres for Controlled Delivery of Zidovudine, *Journal of Microencapsulation*, 26, 214–222.
- Ngadaonye J I, Geever L M, Cloonan M O, Higginbotham C L, 2012, Photopolymerised Thermo-Responsive Poly(N,N-diethylacrylamide)-Based Copolymer Hydrogels for Potential Drug Delivery Applications, *Journal of Polymer Research*, 19, 9822–9836.
- Öztekin M, 2017, Kitosan Nanopartiküllerine ve Kitosan-Halloysit Nanokompozitlerine Metronidazole Yüklenmesi, Salınımı ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 129s, Ankara.
- Qiu Y, Park K, 2001, Environment-Sensitive Hydrogels for Drug Delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321–339.
- Ratner B D, Hoffmann A S, Schoen F J, Lemons J E, 1996, In *Biomaterial Science*, Academic Press, 347p, New York.
- Reddy L C N, Reddy R S P, Rao K K S V, Subha M C S, Rao C K, 2013, Development of Polymeric Blend Microspheres from Chitosan-Hydroxypropylmethyl Cellulose for Controlled Release of An Anti-Cancer Drug, *Journal of the Korean Chemical Society*, 57, 439–446.
- Rinaudo M, 2006, Chitin and Chitosan: Properties and Applications, *Progress in Polymer Science*, 31, 603–632.

- Ritger P L, Peppas N A, 1987, A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices. *Journal of Controlled Release*, 5, 37–42.
- Robinson J R, Lee V H L (Ed.), 1987, *Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications*, Marcel Dekker, 2 nd Ed, 739p, New York.
- Rokhade A P, Kulkarni P V, Mallikarjuna N N, Aminabhavi T M, 2009, Preparation and Characterization of Novel Semi-Interpenetrating Polymer Network Hydrogel Microspheres of Chitosan and Hydroxypropyl Cellulose for Controlled Release of Chlorothiazide, *Journal of Microencapsulation*, 26, 27–36.
- Rokhade A P, Shelke N B, Patil S A, Aminabhavi T M, 2007, Novel Interpenetrating Polymer Network Microspheres of Chitosan and Methylcellulose for Controlled Release of Theophylline, *Carbohydrate Polymers*, 69, 678–687.
- Saçak M, 2004, *Polimer Kimyası (2. Baskı)*, Gazi Kitabevi, 525s, Ankara.
- Sahilhusen I J, Mukesh R P, Alpesh D P, 2014, Sustained Release Drug Delivery Systems: A Patent Overview, *Aperito Journal of Drug Designing and Pharmacology*, 1, 1–14.
- Samaha S H, Essa D M, Osman E M, Ibrahim S F, 2015, Synthesis and Characterization of Hydroxyethyl Cellulose Grafted Copolymers and Its Application for Removal of Nickel Ions from Aqueous Solutions, *International Journal of Engineering and Innovative Research*, 4, 645–652.
- Sampath Kumar KP, Debjit B, Shweta S, Shravan P, Dutta A S, 2012, Sustained Release Drug Delivery System Potential, *The Pharma Innovation*, 1, 46–56.
- Santos D P, Bergamini M F, Zanoni M V B, 2008, Voltammetric Sensor for Amoxicillin Determination in Human Urine Using Polyglutamic Acid/Glutaraldehyde Film, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 133, 398–403.
- Seddiqi H, Oliaei E, Honarkar H, Jin J, Geonzon L C, Bacabac R G, Klein-Nulend J, 2021, *Cellulose and Its Derivatives: Towards Biomedical Applications*, *Cellulose*, 28, 1893–1931.
- Sharma S, 2008, Osmotic controlled drug delivery system, *Pharmaceutical Reviews*, 6.

- Singh M N, Hemant K S Y, Ram M, Shivakumar H G, 2010, Microencapsulation: A promising Technique for Controlled Drug Delivery, *Research in Pharmaceutical Sciences*, 5, 65–77.
- Subramania R, Natarajan P, 2002, Interaction Between Poly(N-Vinylpyrrolidone) and Poly(Acrylic Acid)s: Influence of Hydrogen and Cupric Ions on the Adduct Formation, *Journal of Applied Polymer Science*, 79, 1525–1530.
- Şanlı O, Karaca İ, Işıklan N, 2009, Preparation, Characterization, and Salicylic Acid Release Behavior of Chitosan/Poly(vinyl alcohol) Blend Microspheres, *Journal of Applied Polymer Science*, 111, 2731–2740.
- Şengül G, Demirci S, Çaykara T, 2009, Preparation, Characterization, and Surface Energetics of Hydroxypropyl Cellulose/Polyethylenimine Blends, *Journal of Applied Polymer Science*, 114, 2751–2754.
- Thombre N A, Paraag S, Gide, 2016, Floating-bioadhesive Gastroretentive Caesalpinia Pulcherrima-Based Beads of Amoxicillin Trihydrate for Helicobacter Pylori Eradication, *Drug Delivery*, 23, 405–419.
- United States Pharmacopoeia-30 and National Formulary-25, 2007, The Official Compendia of Standards, Rockville (US), United States Pharmacopoeial Convention, 1402–1407.
- Venkateswaramurthy N, Sambathkumar R, Peruma P, 2011, Design and Evaluation of Controlled Release Mucoadhesive Microspheres of Amoxicillin for Anti Helicobacter Pylori Therapy, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 5, 238–45.
- Virmani T, Gupta J, 2017, Pharmaceutical Application of Microspheres: An Approach for the Treatment of Various Diseases, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8, 3252–3260.
- Yellanki S K, Singh J, Syed J A, Bigala R, Goranti S, Nerella N K, 2010, Design and Characterization of Amoxicillin Trihydrate Mucoadhesive Microspheres for Prolonged Gastric Retention, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2, 112–114.
- Weißborn E, Braunschweig B, 2019, Hydroxypropyl Cellulose as A Green Polymer for Thermo-Responsive Aqueous Foams, *Soft Matter*, 15, 2876–2883.

William B L, David R K, Brandon V S, Peppas N A, 2010, Polymers for Drug Delivery Systems, Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 1, 149–173.

Zhang W, Jin X, Li H, Wei C-X, Wu C-W, 2019, Onion-Structure Bionic Hydrogel Capsules Based on Chitosan for Regulating Doxorubicin Release, Carbohydrate Polymers, 209, 152–160.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yakup TURHAN
Doğum Yeri ve Tarihi : Afyonkarahisar, 23.03.1995
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim (Telefon / e-posta) : 0 544 881 7237 / y_trhn@hotmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Bolvadin Fatih Anadolu Lisesi.
Lisans : Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü (2012–2016).
Yüksek Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar (2018–2021).

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Afyon Şeker, Arıtma Tesisi: Kimya Mühendisi, (2016–2016).
Avşar Emaye : Üretim Mühendisi, (2016–Devam ediyor).