ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ATENOLOLÜN MİDE HEDEFLİ KONTROLLÜ SALIMININ İYONOTROPİK JELLEŞME VE EMÜLSİYON JELLEŞME YÖNTEMLERİYLE İNCELENMESİ

Zeynep AKTAŞ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2023

Her hakkı saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ATENOLOLÜN MİDE HEDEFLİ KONTROLLÜ SALIMININ İYONOTROPİK JELLEŞME VE EMÜLSİYON JELLEŞME YÖNTEMLERİYLE İNCELENMESİ

Zeynep AKTAŞ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR

Atenolol yüksek tansiyon ve kalple ilişkili göğüs ağrısını tedavi etmek için kullanılan en az 24 saatlik bir aktivite süresi olan seçici ve hidrofilik bir β1-blokerdır ve düşük biyoyararlanıma sahip olduğu için yüksek dozlarda, sıklıkla kullanılır. Bu, tedavi sürecince hastalar için olumsuz yan etkilere sebep olabilir. Tezin amacı bunun önüne geçebilmek adına yenilikçi salım sistemleri hazırlamaktır. Bu amaçla iyonotropik ve emülsiyon jelleşme yöntemleriyle aljinat(ALJ)-kitosan(KİT), aljinat-gum arabik(GA) ve hafif yağlardan hindistan cevizi yağı(HCY) ve mineral yağ(MYAĞ) ile çalışmalar yapılmıştır. Çalışmada enkapsülasyon verimi, kontrollü salım, midede kalma süresi, taneciklerin sertliği-şekli gibi faktörler dikkate alınmıştır. Elde edilen sonuçlara göre KİT-ALJ kompleksinde en yüksek enkapsülasyon verimi %3(w/v) ALJ, %0,5(w/v) KİT ve %2(w/v) $CaCl_2$'da %25,7 olarak bulunmuştur. Midede (0,1M HCl pH 1,2) gerçekleştirilen salım çalışmalarında %3(w/v) ALJ, %0,5(w/v) KİT ve %0,4(w/v) $CaCl_2$'da %100 kümülatif salım elde edilmiştir. GA-ALJ kompleksinde en yüksek enkapsülasyon verimi %3(w/v) GA, %2,5(w/v) ALJ ve %10(w/v) $CaCl_2$'da %75,75 olarak bulunmuştur. Salım çalışması yaklaşık 4 saat midede ardından yaklaşık 3 saat ince bağırsakta (PBS pH 7,4) gerçekleştirilmiştir. Midede %25,25'lik kümülatif salım, toplamda %35,91 ile GA'nın %3(w/v), ALJ'in %3(w/v) ve $CaCl_2$'nün %10(w/v) olarak kullanıldığı formülasyon en kontrollü salımının gözlendiği formülasyon olarak bulunmuştur. GA-ALJ-hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda en yüksek enkapsülasyon verimi HCY 'de %15(v/v)'lik derişimiyle %78,42, MYAĞ'da %20(v/v)'lik derişimiyle %81,18 olarak elde edilmiştir. En iyi yüzme özelliği 48 saat boyunca %100 yüzme sağlayan %20(v/v) MYAĞ ile elde edilmiştir. 29 saat boyunca salım yapılmıştır. HCY'de en iyi salım midede %72,07 ve tüm salım sonunda %86,47'lik salım yapan %10(v/v) ile MYAĞ'da ise midede %85,21 ve tüm salım sonunda %95,39'luk salım yapan %15(v/v) ile elde edilmiştir. Bu şekilde elde edilen tanecikler, mide sıvısında 24 saat boyunca salım yapabilmiş ve midede yüzebilen özellik göstermiştir.

Ağustos 2023, 168 sayfa

Anahtar Kelimeler: Atenolol, kontrollü ilaç salımı, iyonotropik jelleşme yöntemi, emülsiyon jelleşme yöntemi, kitosan, aljinat, gum arabik

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION GASTRIC TARGETED CONTROLLED RELEASE OF ATENOLOL BY IONOTROPIC GELLING AND EMULSION GELLING METHODS

Zeynep AKTAŞ

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR

Atenolol is a selective and hydrophilic β1-blocker with a duration of activity of at least 24 hours used to treat high blood pressure and heart-related chest pain, and is frequently used in high doses because of its low bioavailability, which can lead to adverse effects for patients during the treatment process. The aim of this thesis is to develop innovative release systems to overcome these issues. For this purpose, ionotropic and emulsion gelation methods were used to prepare formulations with alginate (ALJ)-chitosan (KIT), alginate-gum arabic (GA), and light oils such as coconut oil (HCY) and mineral oil (MYAĞ). The study focused on factors such as encapsulation efficiency, controlled release, gastric retention, particle hardness, and shape. According to the results, the KIT-ALJ complex exhibited the highest encapsulation efficiency of 25.7% with 3% (w/v) ALJ, 0.5% (w/v) KIT, and 2% (w/v) $CaCl_2$. In the gastric release studies conducted at pH 1.2 with 0.1 M HCl, a cumulative release of 100% was achieved with 3% (w/v) ALJ, 0.5% (w/v) KIT, and 0.4% (w/v) $CaCl_2$. The GA-ALJ complex showed the highest encapsulation efficiency of 75.75% with 3% (w/v) GA, 2.5% (w/v) ALJ, and 10% (w/v) CaCl2. The release study included approximately 4 hours in the stomach followed by approximately 3 hours in the intestine (PBS, pH 7.4). The formulation with 3% (w/v) GA, 3% (w/v) ALJ, and 10% (w/v) $CaCl_2$ exhibited the most controlled release, with a cumulative release of 25.25% in the stomach and a total of 35.91%. In the studies involving GA-ALJ-light oils, the highest encapsulation efficiency was achieved with 15% (v/v) HCY, resulting in 78.42% release, and with 20% (v/v) MYAĞ, resulting in 81.18% release. The best floating property was observed with 20% (v/v) MYAĞ, providing 100% floating ability for 48 hours. The release study was conducted for 29 hours, and the best release in HCY was achieved with 10% (v/v) concentration, resulting in 72.07% release in the stomach and 86.47% overall release. For MYAĞ, the best release was obtained with 15% (v/v) concentration, resulting in 85.21% release in the stomach and 95.39% overall release. These particles demonstrated the ability to release drugs for 24 hours in gastric fluid and exhibited buoyancy in the stomach.

August 2023, 168 pages

Key Words: Atenolol, controlled drug release, ionotropic gelation method, emulsion gelation method, chitosan, alginate, gum arabic

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Lisans bitirme tezimi beraber yaptığım ve aynı şekilde yüksek lisansımda emekli olana kadar danışmanım olan, ancak emekli olmasına rağmen her koşulda yanımda olan ve çalışmamın her aşamasıyla titizlikle ve büyük bir özveriyle inceleyip yardımcı olan Prof. Dr. Ülkü Mehmetoğlu 'na (Ankara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı), aynı şekilde danışmanlığımı aldığı günden bu günlere kadar bana her aşamada yardımcı olan, sorularımı dikkatle dinleyip yanıtlayan ve çalışmada oluşan aksilikleri gidermek için bana çokça destek olan sevgili danışmanım Prof. Dr. Emine Bayraktar' a (Ankara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı) ve tam anlamıyla, gece ve gündüz demeden, tez çalışmamın neredeyse her aşamasında bana yardımcı olan, gerek çalışmama gerekse psikolojime motive sağlayan değerli Dr. Ar. Gör. Rahime Songür' e (Ankara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı); bana kattıkları ve öğrettikleri her şey için teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çözümsüz hissettiğim noktalarda bana değerli vaktinden ayırıp, belki de çalışmamın yön değiştirmesinde ve sonuca ulaştırmasında bana yol gösteren analiz yöntemini öneren, çok sevgili ve değerli Doç. Dr. Kamran Polat (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı) hocama da özel teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Lisansta aynı sıralarda eğitim gördüğüm ve benden desteklerini hiç esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Ufuk Usta, Seda Çevik Usta, Efekan Eke, Ceren Kılıç ve Melis Fırat'a, beni her zaman destekleyen ve yanımda olan canım arkadaşlarım İsra Aslan, Ceyda Ünal, Aybüke Uyma, Ömer Mert Usta ve Elif Başak Boyacı' ya çokça teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans çalışmam boyunca bana her alanda yol gösteren, yardım eden, benimle laboratuvarda sabahlayan ve her alanda desteğini asla esirgemeyen değerli Yüksek Mühendis Selen Tuğçe Özbaş'a her şey için çok teşekkür ediyorum.

En yakın arkadaşlarım ve en büyük destekçilerim Serenay Sarıgül Evren, Sanem Özyurt ve Berre Naz Özyurt'a hayallerimi gerçekleştirmemde yanımda oldukları için sevgilerimi sunuyorum.

Son olarak akademisyen olma hayallerimde beni destekleyen, her zaman arkamda duran, bana yardım eden, düştüğümde kaldıran canım sevgilim Seyit Buğra Erden'e geçmiş ve gelecek adına teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışmamı ise bugünlere gelmemi sağlayan yukarıda bahsettiğim ve değindiğim tüm konularda yanımda olan annem Sibel Aktaş, babam Levent Aktaş, abim Samed Aktaş ve bana bugün sahip olduğum vizyonu ve misyonu sağlayan ilkokul öğretmenin Haydar Gündüz ile her zaman minnettar olacağım Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e adıyorum.

Zeynep AKTAŞ
Ankara, Ağustos 2023

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI
ETİK ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER **4**
2.1 İlaç Salım Sistemleri ve Kontrollü İlaç Salım Sistemi **4**
2.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaçların Hedeflendirilmesi **7**
2.3 Midede Kalış Süresini Uzatan İlaç Şekilleri **8**
2.4 Beta Blokerlar ve Atenolol **12**
2.5 Doğal Polimerler ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Yeri **14**
2.5.1 Aljinat **16**
2.5.1.1 Jel formu ve pH duyarlılığı **18**
2.5.1.2 Biyoyararlınımı ve biyoyapışkanlığı **19**
2.5.1.3 İlaç salımında kullanılması ve sahip olduğu kısıtlamalar **20**
2.5.2 Kitosan **21**
2.5.2.1 Jel formu ve pH duyarlılığı **22**
2.5.2.2 Kullanım alanları **23**
2.5.2.3 İlaç salımında kullanılması ve sahip olduğu kısıtlamalar **23**
2.5.3 Gum Arabik **23**
2.5.3.1 Kullanım alanları **25**
2.5.3.2 İlaç salımında kullanılması **26**
2.5.4 Dekstrin **26**
2.5.5 Kitosan ve aljinat kompleksi **27**
2.5.6 Gum arabik ve aljinat kompleksi **28**
2.6 Enkapsülasyon ve İlaç Enkapsülasyonu Yöntemleri **30**
2.6.1 İyonotropik jelleşme **31**
2.6.2 Emülsiyon jelleşme **32**
2.6.2.1 Hindistan cevizi yağı **33**
2.6.2.2 Mineral yağ **34**
2.7 Kaynak Araştırması **35**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **47**
3.1 Materyal **47**
3.2 Yöntem **47**
3.2.1 Kitosan ile yapılan çalışmalar **47**
3.2.1.1 Kör kitosan-aljinat makro taneciklerin hazırlanması **47**
3.2.1.2 ATL içeren kitosan-aljinat makro taneciklerin hazırlanması **48**
3.2.1.3 Enkapsülasyon verimi ve hesaplaması **48**
3.2.1.4 In vitro kontrollü ilaç salım çalışmaları **50**
3.2.3 Gum Arabik ile Yapılan Çalışmalar **51**

3.2.3.1 Kör gum arabik-aljinat makrotaneciklerinin hazırlanması 51
3.2.3.2 ATL içeren gum arabik -aljinat makrotaneciklerinin hazırlanması 51
3.2.3.3 Hafif yağlar ile makrotaneciklerin hazırlanması 52
3.2.3.4 Yüzdürme deneyleri 52
3.2.3.5 Enkapsülasyon verimi ve hesaplaması 53
3.2.3.6 In vitro kontrollü ilaç salım çalışmaları 54
3.3 Analiz Yöntemler 55
3.3.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizi: 55
3.3.2 Ultraviyole-Görünür Spektroskopi (UV-VIS) analizi: 56
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 57
4.1 Kitosan ve Aljinat ile Yapılan Çalışmalar 57
4.1.1 İyonotropik jelleşme yöntemi ile hazırlanan makrotanecikler ve enkapsülasyon çalışmaları 57
4.1.1.1 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 60
4.1.1.2 Kitosan derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 62
4.1.1.3 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 63
4.1.2 KİT-ALJ tanecikleriyle yapılan kontrollü salım çalışmaları 65
4.1.3 Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine ve kontrollü salıma etkisi 71
4.1.4 Kitosan varlığının enkapsülasyon verimine ve kontrollü salıma etkisi 77
4.1.5 FT-IR analiz sonuçları 81
4.2 Gum Arabik ve Aljinat ile Yapılan Çalışmalar 85
4.2.1 İyonotropik jelleşme yöntemi ile hazırlanan makrotanecikler ve enkapsülasyon çalışmaları 85
4.2.1.1 Gum arabik derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 88
4.2.1.2 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 91
4.2.1.3 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 93
4.2.2 GA-ALJ tanecikleriyle yapılan kontrollü salım çalışmaları 95
4.2.3 Dekstrin varlığının enkapsülasyon verimine ve kontrollü salıma etkisi 102
4.2.4 Emülsiyon jelleşme yöntemi ile hazırlanan makrotanecikler ve enkapsülasyon çalışmaları 106
4.2.4.1 Yağ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi 111
4.2.4.2 Yüzdürme deneyleri 115
4.2.5 GA-ALJ ve hafif yağ içeren taneciklerle yapılan kontrollü salım çalışmaları 117
5. SONUÇ 125
KAYNAKLAR 135
EKLER 141
ÖZGEÇMİŞ 168

SİMGELER DİZİNİ

β	Beta
dk	Dakika
gr	Gram
mg	Miligram
ml	Mililitre
°C	Santigrat
rpm	Dakikada devir sayısı
ppm	Milyonda bir birim
(w/v)	Hacimde ağırlıkça yüzde
(w/w)	Ağırlıkça yüzde
(v/v)	Hacimce yüzde
g/ml	Mililitre başına gram

Kısaltmalar

ATL	Atenolol
HCl	Hidroklorik Asit
PBS	Fosfat Tamponu
ALJ	Aljinat
KİT	Kitosan
$CaCl_2$	Kalsiyum klorür
GA	Gum arabik
HCY	Hindistan cevizi yağı
MYAĞ	Mineral yağ
DK	Dekstrin
Abs	Absorbans Değeri
UV-VIS	Ultraviyole-Görünür Spektroskopi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GRT	Gastrik kalma süresi
GI	Gastrointestinal sistem

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Kontrollü salım sistemlerine genel bakış (Park 2014) 6

Şekil 2.2 Bazı β- blokerlar ve kimyasal yapıları (Mehvar ve Brocks 2001) 12

Şekil 2.3 Atenololün kimyasal yapısı 13

Şekil 2.4 Aljinat bileşimi. a) a-D-mannuronik asit b) B-L-guluronik asit c) sodyum aljinat molekülünün yapısal formülü (Takka vd, 1998) 17

Şekil 2.5 Sodyum aljinatın kalsiyum yardımıyla jelleşerek kalsiyum aljinat oluşturması ve yumurta kutusu modeli (George ve Abraham 2006) 18

Şekil 2.6 Kitosanın kimyasal yapısı 21

Şekil 2.7 Gum arabikin kimyasal yapısı (Jahandideh vd. 2021) 24

Şekil 2.8 Dekstrinin kimyasal formülü (Özbaş 2022) 27

Şekil 2.9 Kitosan-aljinat polielektro kompleksi (George vd., 2016) 28

Şekil 2.10 Aljinat-gum arabik-kalsiyum kompleksi (Feraru vd. 2023) 29

Şekil 3.1 Kitosan ile yapılan çalışmanın şekilsel gösterimi 50

Şekil 3.2 Gum arabik ile yapılan çalışmanın şekilsel gösterimi 55

Şekil 4.1 Kitosan ve aljinat ile yapılan iyonotropik jelleşme çalışmasının ve oluşan taneciğin kimyasal yapısının basit gösterimi 57

Şekil 4.2 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (Kit (w/v) = 0,5, $CaCl_2$ (w/v) = 2) 61

Şekil 4.3 Kitosan derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) =0,5) 63

Şekil 4.4 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, KİT (w/v) = 0,5) 64

Şekil 4.5 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,1M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17) 66

Şekil 4.6 %2,5 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,1M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 24,4) 67

Şekil 4.7 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %0,4 $CaCl_2$ koşullarında 0,1M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 17,17) 67

Şekil 4.8 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında PBS içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17) 68

Şekil 4.9 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,01 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17) 68

Şekil 4.10 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 M Asetik Asit içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17) 69

Şekil 4.11 Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, KİT (w/v) = 0.5, $CaCl_2$ (w/v) =2) 73

Şekil 4.12 %0,25 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 24,52, dekstrinsiz tanecikler için 25,17) 74

Şekil 4.13 %0,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 22,17, dekstrinsiz tanecikler için 25,17) 74

Şekil 4.14 %1,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 22,26, dekstrinsiz tanecikler için 25,17) 75

Şekil 4.15 %2 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0.5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 20,47, dekstrinsiz tanecikler için 25,17) ... 75

Şekil 4.16 %1,5 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) Kitosan ve Kitosansız, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; kitosanlı tanecikler için 20,12, kitosansız tanecikler için 21,45) 78

Şekil 4.17 %1,75 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) Kitosan ve Kitosansız, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; kitosanlı tanecikler için 22,29, kitosansız tanecikler için 23,20) 79

Şekil 4.18 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) Kitosan ve Kitosansız, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; kitosanlı tanecikler için 25,17, kitosansız tanecikler için 26,98) 79

Şekil 4.19 Saf atenololün FT-IR grafiği 81

Şekil 4.20 Kör aljinat ve kör aljinat-kitosan taneciklerinin FT-IR grafikleri 82

Şekil 4.21 Saf atenolol, kör aljinat tanecikleri ve atenolol yüklü aljinat taneciklerinin FT-IR grafiği 82

Şekil 4.22 Saf atenolol, kör kitosan-aljinat tanecikleri ve atenolol yüklü kitosan-aljinat taneciklerinin FT-IR grafiği 83

Şekil 4.23 Gum arabik ve aljinat ile yapılan iyonotropik jelleşme çalışmasının ve oluşan taneciğin kimyasal yapısının basit gösterimi 87

Şekil 4.24 Gum arabik derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 10) 90

Şekil 4.25 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (GA (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 10)..... 91
Şekil 4.26 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (GA (w/v) = 3, ALJ (w/v) = 2,5)..... 93
Şekil 4.27 %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü grafiği (%enkapsülasyon verimi 65,16) 97
Şekil 4.28 %2,5 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 75,57)..... 97
Şekil 4.29 %2,5 (w/v) ALJ %3 (w/v) GA, %5 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 48,78)..... 98
Şekil 4.30 %3 (w/v) ALJ, %2,5 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 66,43)..... 98
Şekil 4.31 %2 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 71,89)..... 99
Şekil 4.32 %2,5 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %20 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 71,56)..... 99
Şekil 4.33 Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (GA (w/v) = 3, ALJ (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 10) 102
Şekil 4.34 %0,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 52,26, dekstrinsiz tanecikler için 65,16)..... 103
Şekil 4.35 %1 DK, %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 64,71, dekstrinsiz tanecikler için 65,16)..... 104
Şekil 4.36 %1,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 72,43, dekstrinsiz tanecikler için 65,16)..... 105
Şekil 4.37 Gum arabik-aljinat-hafif yağ ile yapılan emülsiyon jelleşme çalışmasının ve oluşan taneciğin kimyasal yapısının basit gösterimi 106
Şekil 4.38 HCY derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, GA (w/v) = 3 $CaCl_2$ (w/v) = 10) 112
Şekil 4.39 MYAĞ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, GA (w/v) = 3 $CaCl_2$ (w/v) = 10) 113
Şekil 4.40 %5 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 119
Şekil 4.41 %10 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 119

Şekil 4.42 %15 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği .. 120

Şekil 4.43 %20 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 120

Şekil 4.44 %3 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 121

Şekil 4.45 %5 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 121

Şekil 4.46 %10 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 122

Şekil 4.47 %15 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 122

Şekil 4.48 %20 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği 123

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantaj ve dezavantajları (Anonim 2021) 6

Çizelge 2.2 Midede kalış süresini uzatan ilaç şekillerinin mekanizmaları ve şekilsel gösterimleri (Devrim ve Canefe 2006) 9

Çizelge 2.3 Yüzer sistemlerinin avantajları ve dezavantajları (Das vd. 2017) 11

Çizelge 2.4 Atenololün önemli fiziksel, kimyasal ve farmasötik özellikleri 16

Çizelge 2.5 Emülsiyon jelleşme türü, kullanılan materyaller ve kullanım alanları) 32

Çizelge 2.6 Hindistan cevizi yağının kimyasal özellikleri 34

Çizelge 2.7 Mineral yağın bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri 35

Çizelge 3.1 KİT-ALJ ile yapılan çalışmada enkapsülasyon verimi etkileyen parametreler ve kullanıldıkları derişimi 49

Çizelge 3.2 Enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler ve derişimleri 53

Çizelge 4.1 KİT ve ALJ ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları 58

Çizelge 4.2 Kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları 66

Çizelge 4.3 Dekstrin ile yapılan kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları 73

Çizelge 4.4 Kitosansız ve kitosanlı yapılan kontrollü salım çalışmalarının yapıldığı koşullar, yüzde enkapsülasyon verimi ve yüzde kümülatif salım sonuçları 78

Çizelge 4.5 GA ve ALJ ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları 86

Çizelge 4.6 Kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları 96

Çizelge 4.7 Dekstrin ile yapılan kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları (ALJ ve GA %3 (w/v) $CaCl_2$ %10 (w/v)'de sabit) 103

Çizelge 4.8 Hafif yağlar ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları 108

Çizelge 4.9 Emülsiyon jelleştirme ile hazırlanan taneciklerin yüzer konuma geçiş süresi, başlangıçta yüzen tanecik sayısı, yüzer konumda kalma süresi ve yüzde şişme ile yüzde yüzme oranları (% 3 ALJ, %3 GA ve %10 $CaCl_2$) 116

Çizelge 4.10 Kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları (ALJ (w/v) = %3, GA (w/v) = %3, $CaCl_2$ (w/v) = %10)..... 118

1. GİRİŞ

İlaçlar, canlılarda meydana gelen bir hastalığın iyileştirilmesi ve hastalık sonucu oluşan semptomların azaltılması amacıyla kullanılan; doğal, yarı sentetik veya sentetik olarak üretilebilen tıbbi preparatlardır. Vücuda veriliş şekillerine göre ilaçlar oral (ağızdan), nazal (burundan), bukkal (ağız içi mukusundan), transdermal (deriden), oküler (gözden), inhaler (akciğerden) veya implant ilaçlar olarak adlandırılır ve hastalığın seyrine göre farklı dozlarda alınması gerekir (Sunna 2012). Tüm bu ilaç veriliş şekillerden oral yolla ilaç salımı, uygulanışının ve üretiminin daha kolay olması sebebiyle en sık tercih edilen ilaç salım şeklidir.

İlaçların farklı doz ve şekillerde verilmesi ilaç salım sistemlerinin temelini oluşturur. Klasik ilaç salım tekniğinde ilaçlar tekrarlanan dozda kullanım gerektirir. Bu durum etkin maddenin yoğunlaşması için gereken dozun vücut için sağlanamaması veya vücutta toksisite yaratacak kadar fazla olması gibi istenmeyen durumlara yol açabilir (Tüylek 2017). Bu olumsuzlukları engellemek için ilaç salımının düzenli verilmesi adına araştırmalar yapılmış ve bunun sonucunda kontrollü ilaç salım sistemi ortaya çıkmıştır.

Canlılar için gerekli olan etken maddenin salım hızını kontrol etmek ve hedef doku veya organda birikimini sağlamak amacıyla kullanılan sistemlere kontrollü salım sistemleri denir (Park 2014). Kontrollü salım sistemlerinin hedefleri arasında ilacın sadece patolojik bölgede etkisini göstermesini sağlamak, ilaç dozunu en aza indirmek, dozlama aralığını uzatmak ve ilaçların potansiyel toksik yan etkilerini azaltmak bulunur.

Kontrollü salım sistemlerinin sunduğu en büyük avantaj, ilaçların hedeflendirilmesini sağlamasıdır. İlaçların hedeflendirilmesi etkin maddelerin vücudun spesifik bölgesine seçici olarak taşınmasıdır (Sayıner 2016). İlaçlar oral yolla alındıklarında genellikle alt gastrointestinal (GI) bölgeye hedeflendirilir. Ancak alt gastrointestinal bölgeye hedeflenen ilaçların; ortam koşullarının sert olmasından dolayı, özellikle midede (düşük

pH ve peristaltik hareketler) biyoyararlınımı düşer. Bu, karaciğer metabolizmasına uğrayan ya da biyoyararlınımı yapısal olarak düşük olan ilaçlar için istenmeyen bir durumdur. Bunun önüne geçebilmek için, gastrointestinal bölgede kalış süresini arttırıcı yöntemler geliştirilmiş ve uygulanması yaygınlaşmıştır. Bunlara midede kalış süresini uzatan sistemler denir.

İlaç sistemlerinde, ilaç şekli ile midedeki sıvı bileşenin yoğunluğu arasındaki farklılık nedeniyle bir kuvvet etkisi vardır ve bu kuvvet, ilaç şeklinin pilorik açıklıktan uzak bir konumda kalmasını sağlar. İlaç şekline mide sıvısı tarafından uygulanan kuvvetin, ilaç şeklinin ağırlığından büyük (yüzer durum) veya küçük (batma durumu) olması durumuna bağlı olarak "yüzme" veya "batma" durumu oluşur (Devrim ve Canefe 2006). Bu kuvvet ve fizyolojik kısıtlamalar dikkate alınarak, özellikle mide içinde kalma süresini uzatmak için çeşitli yaklaşımlar denenmiştir. Bunlar intragastrik yüzen sistemler, yüksek yoğunluklu sistemler, mukoadhezif (biyoyapışkan) sistemler, manyetik sistemler, açılabilir, genişleyebilir veya şişebilen sistemler ve çok gözenekli hidrojel sistemleri içerir (Devrim ve Canefe 2006).

Bu çalışmada model ilaç olarak seçilen atenolol yüksek tansiyon ve kalple ilişkili göğüs ağrısını tedavi etmek için kullanılan seçici ve hidrofilik bir β1-adrenoseptör antagonistidir. Sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda, atenolol' ün pKa'sı 9,6 olduğu için mide ve bağırsakta iyonlaşmaya uğradığından, zarlar yoluyla yetersiz absorpsiyona uğradığı görülmüş sonuçta oral biyoyararlanımı yaklaşık %50 ile 60 olarak bulunmuştur. Atenolol vücutta geniş çapta dağılıma sahiptir bununla birlikte, farmakokinetik özelliklerinde bireyler arası geniş farklılıklar vardır. Metabolizması minimaldir yani absorbe edilen dozun %5'inden azı plazma proteinine bağlanır ve çoğu değişmeden idrarla atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 ile 7 saattir (Wadworth vd., 1991). Atenolol 'ün bu özellikleri tedavi için kullanımında yüksek ve sık dozlarda kullanımına sebep olur.

Bu yüksek lisans tezinde atenolol ‘ün biyoyararlanımı ve terapötik etkisini arttırarak yüksek ve sık dozlarda kullanımını gidermek üzerine kapsamlı bir deneysel araştırma yapılacaktır. Bu araştırma için ilaç salım çalışmalarında kullanılan iyonotropik jelleşme yöntemi ile yüzme özelliği bulunmayan makroküreler ve emülsiyon jelleşme yöntemi ile yüzme özelliğine sahip makroküreler oluşturularak yeni salım sistemleri geliştirilecek ve incelenecektir.

Bu sistemlerin geliştirilebilmesi için aljinat ve kitosan, aljinat ve gum arabik ile hafif yağlar olan hindistan cevizi yağı ve mineral yağ ile çeşitli formülasyonlar hazırlanacaktır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 İlaç Salım Sistemleri ve Kontrollü İlaç Salım Sistemi

İnsanlık, tarihi boyunca hastalıklarla savaşmak, ağrıları dindirmek ve ölümü ertelemek istemiştir. Konforlu bir sağlık halini korumak hem geçmişte hem de günümüzde dünya nüfusunun ortak bir isteği olmuştur. Bu istek ve amaç hastalıkları tedavi edecek preparatlar yaratma isteği doğurmuş ve bu da ilaçları ortaya çıkarmıştır.

İlaçlar, canlılarda meydana gelen bir hastalığın iyileştirilmesi ve hastalık sonucu oluşan semptomların azaltılması amacıyla kullanılan; doğal, yarı sentetik veya sentetik olarak üretilebilen tıbbi preparatlardır. Vücuda veriliş şekillerine göre ilaçlar oral (ağızdan), nazal (burundan), bukkal (ağız içi mukusundan), transdermal (deriden), oküler (gözden), inhaler (akciğerden) veya implant ilaçlar olarak adlandırılır ve hastalığın seyrine göre farklı dozlarda alınması gerekir (Anonim 2021). Tüm bu ilaç veriliş şekillerinden, oral yolla ilaç salımı uygulanışının ve üretiminin daha kolay olması sebebiyle en sık tercih edilen ilaç salım şeklidir.

İlaçların farklı doz ve şekillerde verilmesi ilaç salım sistemlerinin temelini oluşturur. 1950'li yıllara kadar ilaçlar klasik ilaç salım tekniğiyle hazırlanmıştır. Klasik ilaç salım tekniğinde ilaçlar tekrarlanan dozda kullanım gerektirir. Bu durum etkin maddenin yoğunlaşması için gereken dozun vücut için sağlanamaması veya vücutta toksisite yaratacak kadar fazla olması gibi istenmeyen durumlara yol açabilir (Tüylek 2017). Bu olumsuzlukları engellemek için ilacın düzenli verilmesi adına araştırmalar yapılmış ve bunun sonucunda 1950'de kontrollü ilaç salım sistemleri ortaya çıkmıştır.

Kontrollü ilaç salımı etkin maddenin bölgesel ya da sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve belirli zaman aralıklarında salınım yapmasını sağlayan

sistemlerdir. Asıl amacı etkin maddenin istenilen oranlarda salınımı sağlayarak kan plazma derişimindeki etkin madde miktarını sabitlemektir (Anonim 2019).

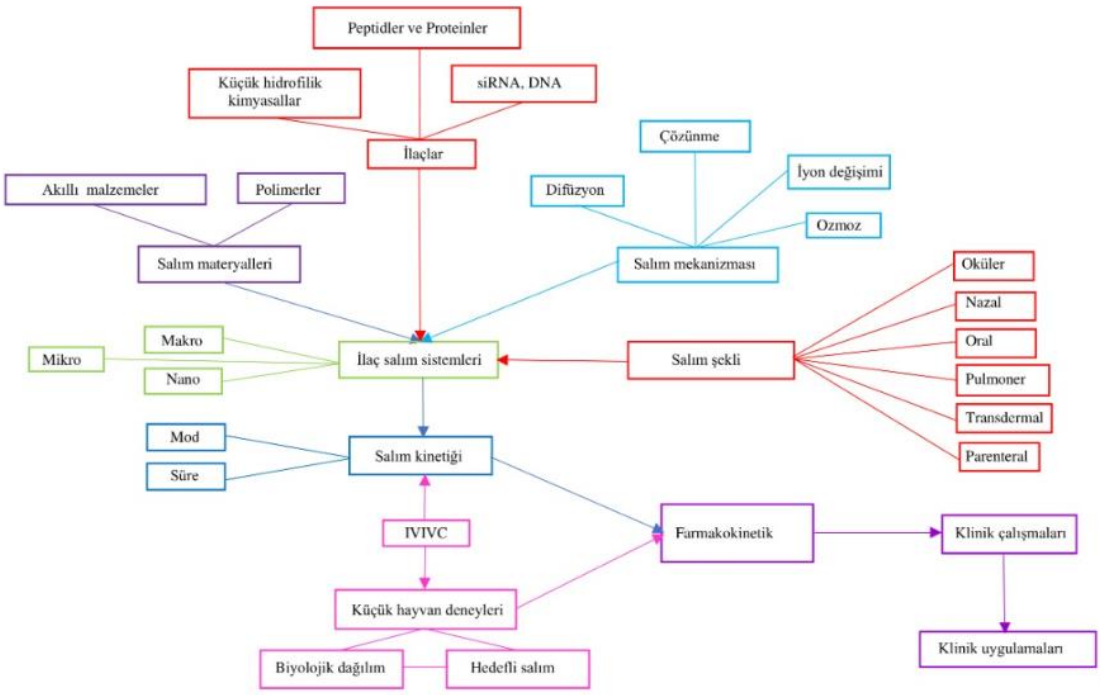
Kontrollü salım sistemleri sadece tıp alanında değil; kimya, veterinerlik, tarım gibi alanlarda da kullanılan bir yöntemdir. Kontrollü salım süreçleri; öncelikle ilacın canlı organizmaya taşınması, ilaç etken maddesinin ilaç taşıyıcı sistemden canlı organizma ortamına transfer edilmesi, etken maddenin güvenli ve etkili bir şekilde kana karışarak dokulara yayılması ve son olarak canlı organizmadan dışarı atılması olarak sıralanabilir (Park 2014).

İlaç taşıyıcı sistemler, taşıdıkları etken maddeyle etkileşmemeli, vücutla uyumlu olmalı, vücutta kolayca parçalanabilmeli ve toksik olmamalıdır. Ayrıca, fizyolojik koşullara dayanıklı ve farmasötik olarak stabil olmalıdırlar ve hedeflenen bölgeye ulaşana kadar etkin maddeyi dışarıya salmadan gereken sürede taşımaları gerekmektedir. Salım aşamalarında etken madde, osmoz, difüzyon, iyon değişimi, çözünme ve bu mekanizmaların kombinasyonlarıyla ilaç taşıyıcı sistemden canlı organizmaya taşınır (Park 2014).

Kontrollü salım sistemleri birçok avantajın dışında dezavantajlara da sahiptir bunlar çizelge 2.1’de verilmiş. Kontrollü salım sistemine genel bakış ise şekil 2.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantaj ve dezavantajları (Anonim 2021)

Avantaj	**Dezavantaj**
Etkin madde ve plazma oranının belirlenen sürelerde sabit kalması	Polimerin veya parçalanma ürününün zehirleyici bir etki veya biyolojik uyumsuzluk gösterme ihtimali
Düşük dozlarda ilaç kullanımı	Sistem vücuda verildikten sonra ilaç salımının durdurulamaması
İn vivo yarılanma ömrü kısa olan etkin maddenin parçalanmasının önlenmesi ve yarılanma ömrünün uygulanması	Maliyetin diğer yöntemlere göre yüksek olabilmesi
Kontrollü salım sistemlerinin hedeflendirilmesi	Tek bir hazırlama yönteminin olmaması
Hastaların yaşam kalitesinin artması ve bakımlarının kolaylaştırılması	Her ilaca uygulanamaması



Şekil 2.1 Kontrollü salım sistemlerine genel bakış (Park 2014)

2.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaçların Hedeflendirilmesi

Etkin maddenin vücudun belirlenen bölgesine seçici olarak taşınmasına hedeflendirme denir. İlaçların hedeflendirilmesinin sekiz temel amacı vardır. Bunlar:

1. Konvansiyonel tedavide görülen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek,
2. Hücresel düzeylere taşınmayı artırmak,
3. İlaçların dolaşımda ya da diğer biyolojik sıvılardaki derişimini ve salım kinetiklerini optimize etmek,
4. İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmek,
5. Düşük ya da yüksek dozda etkin ve güvenli tedavi sağlamak,
6. Toksik ve immunujenik özellikleri gidermek,
7. İlaçların stabilitesini artırmak,
8. Vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşmeye neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmektir (Anonim 2021).

İlaçların hedeflendirilmesinde iki temel yaklaşım vardır. İlk yaklaşım etken maddenin hedef bölgeye taşınmasını, hedefe taşınma sırasında istenen bölgede aktif şekle dönüşmesini sağlayan kimyasal modifikasyon ile yapılmasıdır. İkinci yaklaşım ise mikropartiküler sistemlerle ilaç formülasyonunun sistemik ya da diğer yollarla uygulanarak etki bölgesine gönderilmesi (Anonim 2021).

İlaç hedeflendirilmesi pasif, aktif ve fiziksel hedeflendirme şeklinde yapılır. Fiziksel hedeflendirme uygulanış ve yapılış açısından en kolay mekanizma olduğu için en sık tercih edilen mekanizmalardan biridir. Özellikle pH ’a ve ısıya duyarlı hidrojeller /polimerler kullanılarak fiziksel hedeflendirme yapılabilir.

İlaçlar oral yolla alındıklarında genellikle alt gastrointestinal bölgeye hedeflendirilir. Alt gastrointestinal bölge; mide, ince bağırsak, kolon, çekum, rektum ve anüsten oluşur. Ancak bu bölgeye hedeflenen ilaçların biyoyararlanımı ortam koşullarının sert

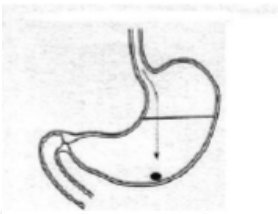
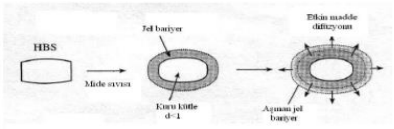
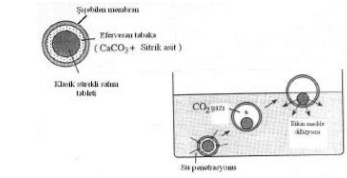
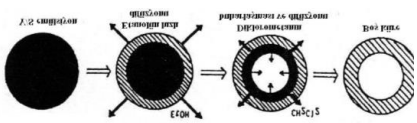
olmasından dolayı düşer. Bu ise özellikle karaciğer metabolizmasına uğrayan ya da biyoyararlınımı yapısal olarak düşük olan ilaçlar için istenmeyen bir durumdur. Bunun önüne geçebilmek için, gastrointestinal bölgede kalış süresini arttıran yöntemler geliştirilmiş ve uygulanması yaygınlaşmıştır.

2.3 Midede Kalış Süresini Uzatan İlaç Şekilleri

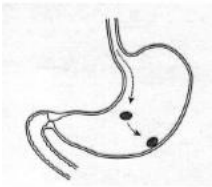
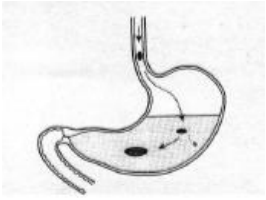
İlaç teknolojisindeki son gelişmeler, etken maddenin sabit bir hızda birkaç gün ila birkaç yıl arasında değişen sürelerde salınabilen sistemlerin tasarlanmasına olanak sağlamıştır. Ancak, birçok kontrollü salım sağlayan oral ilaç formu yalnızca 12 saat boyunca etken madde salımını gerçekleştirebilmektedir. Bu durum, ilacın biyoyararını azaltarak terapötik etkiyi azaltmaktadır. Bu yüzden oral ilaç şekillerinin tüm etkin maddeyi belirlenen süre içinde salıncaya kadar midede veya ince bağırsağın üst kısmında kalması istenir. GI geçiş süresi, sürekli salım sağlayan oral ilaç formlarının mide veya ince bağırsağın üst kısmında kalması için kontrol edilmesi gereken fizyolojik sınırlamalardan biridir (Devrim ve Canefe 2006).

İlaç şekli üzerinde, ilaç şekli ve midedeki sıvı bileşenin yoğunlukları arasındaki farklılıktan kaynaklanan bir güç vardır ve bu güç ilaç şeklinin pilorik açıklıktan uzak bir pozisyonda kalmasını sağlamaktadır. “Yüzme” veya “batma” durumu, ilaç şekli üzerine mide sıvısı tarafından uygulanan gücün, ilaç şeklinin ağırlığından büyük (yüzme) veya küçük (batma) olmasına bağlıdır (Devrim ve Canefe 2006). Bu güç ve fizyolojik sınırlamalar göz önüne alınarak özellikle midede kalış süresini uzatmak için çeşitli yaklaşımlar denenmiştir. Bu sistemlerden literatürde en çok kullanılanlarının mekanizmaları ve şekilsel gösterimleri kısaca Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2 Midede kalış süresini uzatan ilaç şekillerinin mekanizmaları ve şekilsel gösterimleri (Devrim ve Canefe 2006)

<table>
<tr><th colspan="3">İlaç salım şekli</th><th>Mekanizması</th><th>Şekilsel gösterimi</th></tr>
<tr><td colspan="3">Yüksek yoğunluklu (batan) sistemler</td><td>Midede kalış mekanizması olarak ağırlıktan yararlanan sistemlerdir. Yoğunluğu mide içeriğinin yoğunluğundan daha büyük olduğu için ilaç taşıyıcı sistem midenin alt kısmına yerleşir. Böylece, gastrik boşalmayı sağlayan peristaltik güçlere karşı direnç sağlanır.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Düşük yoğunluklu (yüzen) sistemler</td><td rowspan="2">İlaç şeklinin yoğunluğunun suyun yoğunluğundan düşük olması mide sıvısında yüzmesini sağlamaktadır. Bu durum, uzun gastrik kalış süresi ve esas olarak GI sistemin üst bölgelerinde emilen etkin maddelerin biyoyararlanımında artış sağlamaktadır.</td><td rowspan="2">

</td></tr>
<tr><td>HBS (hidro dinamik denge sistemleri)</td><td>Efervasan tabletler</td><td>Düşük yoğunluklu çekirdeğe sahip sistem</td></tr>
</table>

Çizelge 2.2 Midede kalış süresini uzatan ilaç şekillerinin mekanizmaları ve şekilsel gösterimleri (Devrim ve Canefe 2006) (devam)

İlaç salım şekli	Mekanizması	Şekilsel gösterimi
Mukoadhezif sistemler	Mukoadhezif (biyoadhezif) sistemler, gastrik dokunun mukozal yüzeyine adhere olabilen oral ilaç şekilleridir. İlaç şekli mukozal yüzeye sıkı bir şekilde yapıştığında, müsin salgılanması ile uzaklaştırılıncaya kadar uzatılmış kalış süresi sağlanmaktadır.	
Şişen ve açılarak genişleyen sistemler	İlaç şekli, kolayca yutulabilecek kadar ufak fakat gastrik sıvı ile temas ettiğinde midede kalmasını sağlayacak kadar büyük boyutlara genişleyebilen şekilde hazırlanır Bu tip sistemler şiştiklerinde pilorik kanalın çapından daha büyük boyutlara ulaşacak şekilde tasarlanmaktadır.	

Yapılan çalışmalar, düşük yoğunlukları nedeniyle, midede yüzen sistemlerin gastrik kalma süresini (GRT) uzatmak için geliştirilen diğer sistemler ile karşılaştırıldığında, erken ve düzensiz gastrik atılmaya karşı en iyi korumayı sağlayan sistemler olduklarını

göstermiştir (Devrim ve Canefe 2006). Ancak her sistemde olduğu gibi bu sistemlerinde avantaj ve dezavantajları vardır. Bunlar çizelge 2.3' te verilmiştir.

Çizelge 2.3 Yüzer sistemlerinin avantajları ve dezavantajları (Das vd. 2017)

Avantaj	**Dezavantaj**
Bu sistemler mideden veya ince bağırsağın yakın kısmından spesifik olarak emilen ilaçlar için özellikle avantajlıdır.	İlaç dağıtımının yüzmesi ve verimli çalışması için midede yüksek düzeyde sıvı gerekir.
Plazma ilaç derişimindeki dalgalanmalar en aza indirilir ve doruk derişimlerde ilişkili derişime bağlı yan etkiler önlenebilir.	GRT 'de stabilite ve çözünürlük sorunları olan ilaçlar bu tip sistemler için uygun aday değildir.
Yüzen formülasyonun sürekli salım prensibi kullanılarak uygulanan ilaçların etkililiğinin, belirli ilaçların sahasından bağımsız olduğu bulunmuştur.	İlk geçiş metabolizmasına giren nifedipin gibi ilaçlar bu tür sistemlerin hazırlanmasında istenmeyebilir.
İlacın mide sıvısı içinde çözünmesi meydana gelir ve daha sonra çözünmüş ilaç mide içeriğinin boşaltılmasından sonra ince bağırsakta emilmeye hazır hale gelir.	Mide mukozasını tahriş eden ilaçlar da arzu edilmez.
Kuvvetli bağırsak hareketi olduğunda kısa bir geçiş süresi olduğundan zayıf emilim beklenir. Bu tür koşullar altında, nispeten daha iyi bir yanıt elde etmek için ilacı midede yüzer durumda tutmak avantajlı olabilir.	Midenin asidik ortamında stabil olmayan ilaç maddeleri, sistemlere dahil edilmek için uygun adaylar değildir.

Midede kalış süresini uzatan sistemler her etken madde için uygun değildir. Bu sistemler için uygun olan etkin maddeler:

i. Midede lokal etki gösteren (antiasitler, *helicobacter pylori* kökenli ülser tedavisinde kullanılan antibiyotikler),
ii. Esas olarak midede absorbe edilen ve biyoyararlınımı düşük olan (albuterol, **atenolol** gibi),

iii. Alkali pH' da ki çözünürlüğü düşük olan,

iv. Dar absorbsiyon penceresine sahip (riboflavin, levodopa, p-aminobenzoik asit gibi),

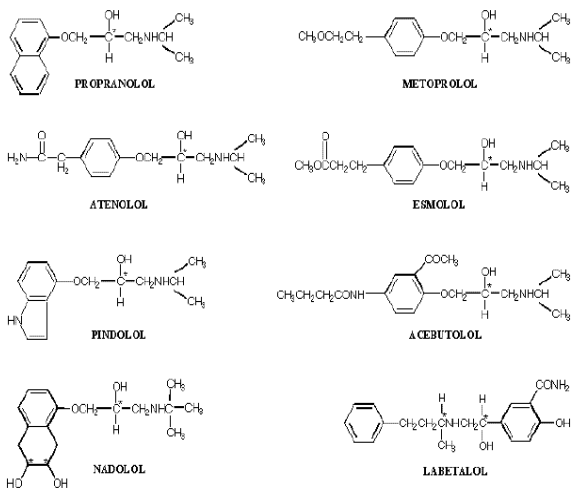
v. GI bölgeden hızla absorbe edilen (amoksisillin gibi),

vi. Kolonda parçalanan (metoprolol gibi) etkin maddelerdir.

2.4 Beta Blokerlar ve Atenolol

İlk defa 1960'lı yıllarda kullanılan β- blokerler, şiddetli kalp atışına yol açabilen sempatik sinir sisteminin belli etkilerini bloke ederek kalbin yükünü azaltan ilaçlardır. Kalpteki β- reseptörleri bloke ettikleri için β- blokerler olarak adlandırılırlar.

β-reseptörler, stres sırasında salınan belli başlı hormonlar tarafından aktif hale getirilirler ve aktif hale geldiklerinde, kalp hızını ve kalp atım şiddetini arttıran bir reaksiyonu tetiklerler. β-blokerler ise β- reseptörlerine bağlanarak, stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini önlerler. Böylece, β-blokerler kalp hızını yavaşlatır ve kalp kaslarının kasılma gücünü azaltarak kalp sistemindeki stresi azaltır. Ayrıca kalp, beyin ve vücuttaki damarlarının spazmını da azalttığı bilinmektedir (Anonim 2019). Şekil 2.2'de bazı β- blokerler ve kimyasal yapıları verilmiştir.

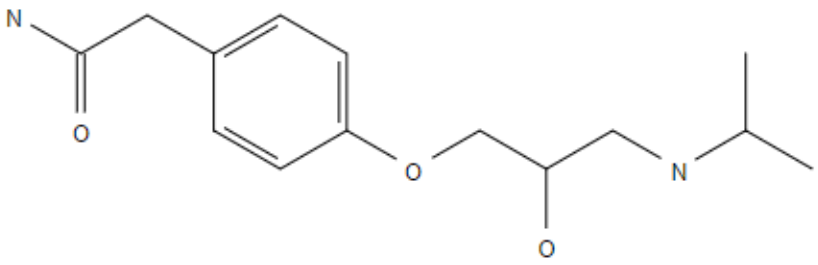


Şekil 2.2 Bazı β- blokerlar ve kimyasal yapıları (Mehvar ve Brocks 2001)

Kalpte bulunan β- reseptörler metabolik ve fizyolojik birçok olayı düzenler ve üç türü vardır. Bunlar kalp ve böbrekleri düzenleyen β1 reseptörleri; akciğer, karaciğer, damar düz kasları, iskelet kasları ve uterusu düzenleyen β2 reseptörleri ve yağ hücrelerini düzenleyen β3 reseptörleridir.

β-blokerlar sadece β1 ve β2 reseptörlerine etki ederler ve β1 veya β2 reseptörlerine etki etme durumlarına göre seçici olmayan ve seçici olan şeklinde iki guruba ayrılırlar. Seçici olmayan gruptaki β- blokerlar hem β1 hem de β2 adrenerjik reseptörleri bloke ederken seçici β- blokerlar sadece β1 reseptörlerine etki ederler. Ayrıca β-blokerlar lipofilik veya hidrofilik olarak da sınıflandırılabilirler (Mutlu 2010).

Atenolol (Şekil 2.3) yüksek tansiyon ve kalple ilişkili göğüs ağrısını tedavi etmek için kullanılan en az 24 saatlik bir aktivite süresi olan seçici ve hidrofilik bir β1-adrenoseptör antagonistidir (Wadworth vd., 1991).



Şekil 2.3 Atenololün kimyasal yapısı

Sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda, atenolol 'ün pKa'sı 9,6 olduğu için mide ve bağırsakta iyonlaşmaya uğradığından, zarlar yoluyla yetersiz absorpsiyon olduğu görülmüş sonuçta oral biyoyararlanımı yaklaşık %50 ila 60 olarak bulunmuştur. Vücuda alındığında yaklaşık 1 ila 2 mg /L 'lik pik plazma derişimlerine sahip olan atenolol bu

derişime tek bir 200 mg dozun uygulanmasından 2 ila 4 saat sonra ulaşır (Wadworth vd., 1991).

Atenolol vücutta geniş çapta dağılır ve 50 ila 75 L arasında görünen bir dağılım hacmine sahiptir bununla birlikte, farmakokinetik özelliklerinde bireyler arası geniş farklılıklar vardır. Metabolizması minimaldir yani absorbe edilen dozun %5'inden azı plazma proteinine bağlanır ve çoğu değişmeden idrarla atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 ila 7 saattir (Wadworth vd., 1991).

Atenolol ile uzun süreli kullanımda, genellikle günde bir kez 50 ila 100 mg tek başına veya bir diüretik ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Günlük 50 ila 100 mg atenolol, kan basıncını düşürmede plasebodan açıkça daha etkili olarak bulunmuştur. Tam etki ise genellikle 2 hafta içinde ortaya çıkar (Wadworth vd., 1991).

Ancak atenolol düşük biyoyararlanımı sebebiyle terapötik etkiyi sağlayabilmek için yüksek dozlarda ve sık kullanılır. Bu durumda, kan ve lenf sistemi bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, sinir sistemi bozuklukları, kardiyak ve vasküler bozukluklar, solunum bozuklukları gibi birçok olumsuz ve tehlikeli yan etkiye sebep olabilmektedir. Ayrıca kontrollü ilaç salımında esas olarak düşük dozlarda az sıklıkla kullanım istenir.

Atenololün diğer önemli fiziksel, kimyasal ve farmasötik özellikleri çizelge 2.4'te verilmiştir.

2.5 Doğal Polimerler ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Yeri

Son yıllarda doğal/ yenilenebilir kaynaklardan elde edilen hammaddeler ve ürünler ile çevre dostu bileşenlere ayrılabilen hammaddeler ve ürünlere olan ilgi artmaktadır.

Biyopolimerler ise bu istek ve ihtiyacı karşılamak üzere ortaya çıkmış, canlı organizmalar tarafından üretilen biyomateryal ve/veya polimerlerdir. Genellikle biyobozunur ya da bozunur olmaları, toksik olmamaları, geri dönüştürülebilir kaynaklardan elde edilebilmesi, çevreye zararı olmaması gibi özelliklerinden dolayı biyoteknoloji alanındaki çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

Biyopolimerler kendi aralarında 3 farklı tipe sınıflandırılır. Bunlar:

1. **Tip A:** Yenilenebilir hammaddelerden (biyo-bazlı) yapılan ve biyolojik olarak parçalanabilen biyopolimerlerdir.
2. **Tip B:** Yenilenebilir hammaddelerden (biyo-bazlı) yapılan ve biyolojik olarak parçalanamayan biyopolimerlerdir.
3. **Tip C:** Fosil yakıtlardan yapılan ve biyolojik olarak parçalanabilen biyopolimerlerdir (Niaounakis, 2015).

Son yıllarda, polimerlerin kontrollü salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı materyal olarak kullanılması, sağladıkları avantajlar nedeniyle yaygın hale gelmiştir. Kontrollü salım uygulamalarında kullanılan polimerlerin organizma ile uyumlu olması ve biyolojik olarak parçalanabilme yeteneğine sahip olması yani biyobozunur özelliklere sahip olması gerekmektedir (Özbaş 2022).

Çizelge 2.4 Atenololün önemli fiziksel, kimyasal ve farmasötik özellikleri

Genel Özellikleri	
Bilinen adları	Atenolol 4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino] propoxy]-benzeneacetamide (R,S)- Atenolol Duraatenol ICI 66082
Article sayısı	17250
CAS sayısı	29122-68-7
EC sayısı	249-451-7
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	
Fiziksel hali	Toz-Kristal
Kimyasal Formülü	C14H22N2O3
Molar kütle (g/mol)	266.341
Kiralite	Rasemik
Çözünürlük (suda) (g/l)	10-33.3
Farmokinetik Özellikler	
İlaç sınıfı	Seçici β1 reseptör
Biyoyararlılık (%)	50-60
Plazma protein bağlanması (%)	5-16
Yarılanma ömrü (saat)	5-7
Metabolizma	Karaciğer
Vücuttan atılım (boşaltım)	Böbrek

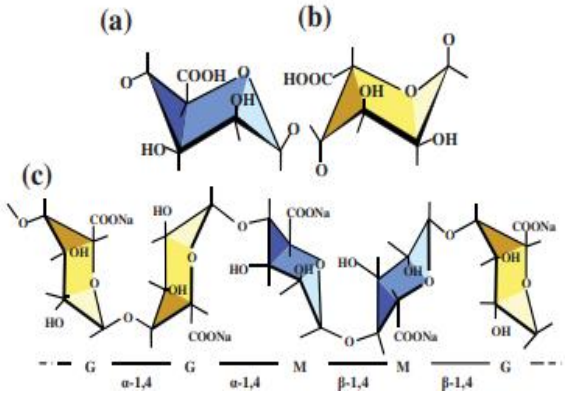
Bu çalışmada doğal polimerlerden olan, aljinat, kitosan, gum arabik ve dekstrin ilaç taşıyıcı sistem içerisinde kullanılmıştır.

2.5.1 Aljinat

Kahverengi alglerden elde edilen aljinik asit ve tuzları hidrofilik kolloidal yapılı maddelerdir. Blok polimer yapısındadır ve bu blokları M, G ve MG olarak adlandırılır.

Gıda sanayisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan aljinik asit ve aljnatlar (ALJ) günümüzde eczacılık alanında da gittikçe artan bir önem kazanmaya başlamıştır. Polimerik yapıda olan bu maddeler, doğal olarak bulunabilmeleri ve biyolojik olarak geçimli olmaları nedeniyle tercih edilir (Takka vd. 1998).

Aljinat, kahverengi deniz yosunundan ekstrakte edilen suda çözünür bir lineer polisakarittir ve 1-4 bağlantılı α-L guluronik ve β-D-mannuronik asit kalıntılarının alternatif bloklarından oluşur. Şekil 2.4, mannuronik ve guluronik asit kalıntılarının yapılarını ve aljinattaki bu artıklar arasındaki bağlamayı göstermektedir. Ononomerlerin belirli şekilleri ve bunların polimer içindeki bağlantı sıklıkları nedeniyle, G-blok bölgelerinin, M-blok bölgelerinin ve değişken bölgelerin geometrileri büyük ölçüde farklıdır. Özgül olarak, G blokları ve M blokları uzatılmış şerit olarak adlandırılan bir şekle sahipken sıkıştırılır. İki G bloğu bölgesi yan yana dizildiğinde, elmas şeklindeki bir delik ortaya çıkar. Bu delik, kalsiyum iyonlarının birlikte bağlanması için ideal olan boyutlara sahiptir. B D-mannuronik asit blokları ve a-L-guluronik asit bloklarının homopolimerik bölgeleri, değişken yapı bölgeleri ile dağılır. Dizilerin bileşimi, kapsamı, moleküler ağırlığını ve aljinatların fiziksel özelliklerini belirler (George ve Abraham, 2006).



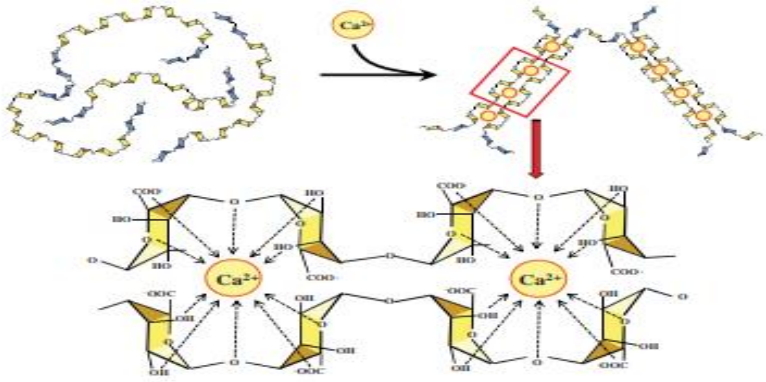
Şekil 2.4 Aljinat bileşimi. a) a-D-mannuronik asit b) B-L-guluronik asit c) sodyum aljinat molekülünün yapısal formülü (Takka vd, 1998)

Ticari aljinatlar üç kahverengi alg türünden elde edilir. Bunlar *arasında Laminaria hyperborean, Ascophyllum nodosum ve Macrocystis pyrifera;* aljinat kuru ağırlığın % 40'ına kadarını içerir. Aljinat, Mg^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+} ve Na^{+} gibi deniz suyunda bulunan çeşitli katyonlardan oluşan karışık bir tuz halinde bulunur. Bakteriyel aljinatlar ayrıca *Azotobacter vinelandii* ve birkaç *Pseudomonas* türünden elde edilmiştir (George ve Abraham, 2006).

2.5.1.1 Jel formu ve pH duyarlılığı

Aljinatların en önemli özelliklerinden biri de iki değerlikli katyonlarla reaksiyona girerek (Mg^{+2} hariç) jel oluşturabilmeleridir. Aljinatın jelleşmesi için aşırı derecede ılıman ortam ve toksik olmayan reaktifler kullanır. Jel oluşturmak için kullanılan aljinat derişimi ise %0.5-2 arasında değişmektedir (Takka vd. 1998; George ve Abraham, 2006).

Polimerlerin jelleşmesi ve çapraz bağlanması, guluronik asitlerin sodyum iyonlarının iki değerli katyonlarla değişimi ve bu guluronik grupların Şekil 2.5'te gösterilen karakteristik yumurta kutusu yapısını oluşturmak için istiflenmesiyle elde edilir (George ve Abraham, 2006).



Şekil 2.5 Sodyum aljinatın kalsiyum yardımıyla jelleşerek kalsiyum aljinat oluşturması ve yumurta kutusu modeli (George ve Abraham 2006)

Teorik olarak, aljinat düşük pH' da (mide ortamı) büzülür ve kapsüllenmiş ilaçlar serbest bırakılmaz. Gastrik sıvıda, hidratlanmış sodyum aljinat, aljinik asit yüzeyi denilen gözenekli, çözünmeyen bir yüzeye dönüştürülür. Bağırsak sisteminin daha yüksek pH'ına geçtikten sonra aljinik asit yüzeyi, çözünür bir viskoz katmana dönüştürülür. Aljinatın pH'a bağlı bu davranışı, salım profillerini özelleştirmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, aljinat matrislerinin daha yüksek pH aralıklarında hızlı çözünmesi, protein ilaçlarının patlama salımı göstermesine ve ardından protein ilaçlarının proteolitik enzimler tarafından denatürasyonuna neden olabilir. Bu nedenle, protein ilaçlarının uzun süreli kontrollü salımı için fizikokimyasal özelliklerde birçok modifikasyona ihtiyaç vardır (George ve Abraham, 2006).

2.5.1.2 Biyoyararlınımı ve biyoyapışkanlığı

Aljinat, gıda endüstrisinde koyulaştırıcı, emülgatör ve dengeleyici olarak yaygın olarak kullanılır. Aljinatlar, genellikle FDA tarafından güvenli (GRAS - Generally Recognized as Safe) kabul edilen bileşikler grubuna dahil edilir. Oral aljinat uygulamasının, intravenöz olarak uygulanan formlardan farklı olarak genellikle önemli bir immün reaksiyona neden olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, aljinatın oral olarak verildiğinde toksik olmadığı ve biyolojik olarak parçalanabilir olduğu bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (George ve Abraham, 2006).

Çalışmalar, yük yoğunluğuna sahip polimerlerin iyi mukoadezif ajanlar olarak hizmet edebileceğini göstermiştir. Ayrıca, polianyon polimerlerinin, polikatyon polimerlerinden veya iyonik olmayan polimerlerden biyoyapışkan olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, aljinatın polistiren, kitosan, karboksimetilselüloz ve poli (laktik asit) gibi polimerlere kıyasla en yüksek mukoadezif kuvvetine sahip olduğu bulunmuştur. Aljinat parçacıklarının mukozal dokulara yapışması nedeniyle, protein geçiş süresi gecikir ve ilaç, emici yüzeylere lokalize edilir. Bu da ilaç biyoyararlanımı ve etkinliğini arttırır (George ve Abraham, 2006).

2.5.1.3 İlaç salımında kullanılması ve sahip olduğu kısıtlamalar

Aljinat farmasötik teknoloji ve farmasötik biyoteknoloji alanlarında oldukça yaygın olarak kullanılır. Farmasötik alanında oral, rektal, parenteral ve transdermal yoldan uygulanır (Takka vd, 1998).

Aljinat matrislerinde kapsüllenmiş ilaçlar iki mekanizma tarafından salınır.

1. İlacın polimer ağının gözeneklerinden difüzyonu.
2. Polimerik ağın bozulması.

İlaçların kontrollü bir şekilde verilmesi için, jel ağının bozulması, ilacın hızlı bir şekilde salınmasına neden olabileceğinden uygun yöntem olmayabilir. Bu nedenle, matrisin bozulmamış ve ilacın gözeneklerden yayılmış olması, ilaç salımı için en uygun yaklaşım olacaktır. Aljinat jel mikro boncukların gözenek boyutunun 5 ila 200 nm arasında olduğu gösterilmiştir. Boncuk yüzeyindeki gözeneklerin, jel çekirdeğindeki deliklerden daha da kısıtlı olduğu da öne sürülmektedir (George ve Abraham, 2006).

Ancak kalsiyum aljinat tanecikleri her ne kadar basit ve hafif prosedürlerle hazırlanabilse de bu metodun büyük bir sınırlaması vardır ve bu da boncuk hazırlama sırasında, boncuklardaki gözeneklerden sızarak ilaç kaybına sebep olur. Bu nedenle, aljinatın birçok modifikasyonu, ilaç salım amaçları için test edilmiştir (George ve Abraham, 2006).

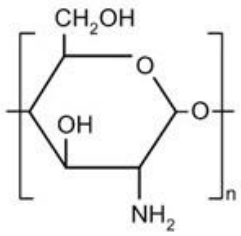
Araştırmacılar, nispeten büyük gözenek boyutunun ve aljinatın daha yüksek pH ortamında fiziksel dengesizliğinin getirdiği sınırlamaların üstesinden gelmek için birçok yöntem benimsenmiştir. Çapraz bağlanmış aljinat, sıkışmış ilaçları tutma konusunda daha fazla kapasiteye sahiptir ve ayrıca, sıkışmış ilaçları daha kontrollü bırakma profili gösterir (George ve Abraham 2006).

2.5.2 Kitosan

Kitosan (KİT) [P-(1,4)-2-amino-2-deoksi-D-glukoz] (Şekil 2.6), selülozdan sonra doğada en bol bulunan katyonik bir polimerdir. Kitosan kitinin sodyum hidroksit (NaOH) ile deasetilasyonu sonucu elde edilir (Sunna 2012).

Kitin, kabuklu deniz hayvanlarının dış iskeletlerinin birincil yapısal bileşenidir ve yumuşakçalar, böcekler ve mantarlar gibi birçok başka türde de bulunur. Kitosanın en sık elde edilen formu, yengeç ve karides kabuğu atıklarından elde edilen kabuklu kitin kaynaklı α-kitosandır. Bu kabuklardaki organik bileşiklerin yaklaşık % 70'ini oluşturur (George vd. 2006).

Aslında kitosan ve kitin arasında bir ayrım ölçüsü yoktur. Kitosan terimi deasetilasyon derecesi %50'den yüksek olan kitin ve kitin türevleri için kullanılır (Yıldırım vd., 2016). Ticari olarak kitosan genelde %70 ile %95 arasında deasetilasyon derecesine sahiptir (Elibüyük ve Bulut 2017).



Şekil 2.6 Kitosanın kimyasal yapısı

Kitosanın yapısında bulunan amino grupları sayesinde metalleri bağlama özelliğine sahiptir. Aynı zamanda yine yapısında bulunan asetil-amino grupları kitosanın biyolojik ve immünolojik özelliklerine de etki göstermektedir (Kurtuluş ve Vardar 2020).

Kitosanın sahip olduğu deasetilasyon derecesi, kitosanın; moleküler ağırlığını, çözünürlüğünü, viskozitesini, biyobozunurluğunu, immünolojik aktivitesini doğrudan etkilemektedir. Deasetilasyon derecesi artış gösterdikçe, çözünürlük, kristal yapı, viskozite, antimikrobiyal özellik ve biyouyumluluk artarken biyobozunurluk özelliği azalır. Kitosanın moleküler ağırlığı ve deasetilasyon derecesi ise elde edildiği kaynağa, işlem süresi ve sıcaklığına, izolasyon yöntemine ve deasetilasyon sırasında kullanılan NaOH derişimine bağlıdır (Yıldırım vd. 2015).

Kitosan asit özelliğe sahip çözeltilerde çözünürken suda, alkali pH'larda çözünmez ancak asidik ortamda çözündüğünde amino grupları proton bağlar ve pozitif yüklü hale gelir (Yıldırım vd. 2015).

Kitosan çözündüğünde yüksek yük yoğunluğuna sahip katyonik polimerler oluşturur. Bu özelliğinden dolayı kitosan birçok anyonik polimerler polielektrolit kompleksler oluşturmaktadır (örneğin kitosan-aljinat kompleksi). Polielektrolit kompleksler ile ortama ve çevreye duyarlı kontrollü salım gerçekleştirilebilirken aynı zamanda biyopolimerlerin dayanıklılığı ve kararlılıkları arttırılabilmektedir (George ve Abraham 2006).

2.5.2.1 Jel formu ve pH duyarlılığı

Kitosan çapraz bağlayıcı varlığında (tripolifosfat, glutaralaldehit, glioksal vb.) kolayca jelleşir ve mikro/nanopartikül oluşturabilir. Bu jelleşme özelliği kitosana ilaç enkapsülasyonu ve ilaç salımı için çeşitli özellikler kazandırabilir. Ayrıca çapraz bağlayıcı kullanmak kitosanın mekanik dayanımını da güçlendirebilir (George ve Abraham 2006).

Kitosan zincirinde çokça amino grubu bulunduğu için zayıf bir baz olarak pH'a duyarlı bir davranış sergiler. Kitosan düşük pH'ta çözünür, yüksek pH aralıklarında ise çözünmez. Aynı zamanda kitosan pH'a duyarlı olarak şişme özelliği gösterir. Bu

mekanizma düşük pH koşulları altında kitosanın amin gruplarının protonasyonunu içermektedir (George ve Abraham 2006).

2.5.2.2 Kullanım alanları

Kitosan fizikokimyasal, biyobozunurluk ve antimikrobiyal özellikleri göz önüne alındığında gıda (lipit bağlayıcı), tıp (yapay deri, cerrahi iplik, diş dolgusu), biyoteknoloji (enzim ve hücre immobilizasyonu), kozmetik (bakım ürünleri, kremler, deodorantlar), atık su arıtımı (filtre ve temizleme işlemleri), gibi pek çok alanda kullanılabilmektedir. Gastrointestinal sistem mukozasına yapışmaya elverişli yapısı sebebiyle, pH duyarlılığı ve biyobozunur özelliği ile **kontrollü ilaç salımı** için de oldukça uygun bir biyopolimerdir (George ve Abraham 2006).

2.5.2.3 İlaç salımında kullanılması ve sahip olduğu kısıtlamalar

Kitosanın alkali pH ortamında çözünmemesi ve/veya çökmesi, sahip olduğu yapısal özellikler nedeniyle ince bağırsak üzerinde ilaç emiliminin ve biyoyapışmanın kısıtlı olması aynı zamanda düşük pH ortamında çok kolay çözünmesi kontrollü ilaç salımında kitosan kullanımını kısıtlamaktadır. Bu kısıtlamalar, kimyasal kovalent modifikasyonlar ve polielektrolit kompleks oluşumu ile giderilebilmektedir (Özbaş 2022).

2.5.3 Gum Arabik

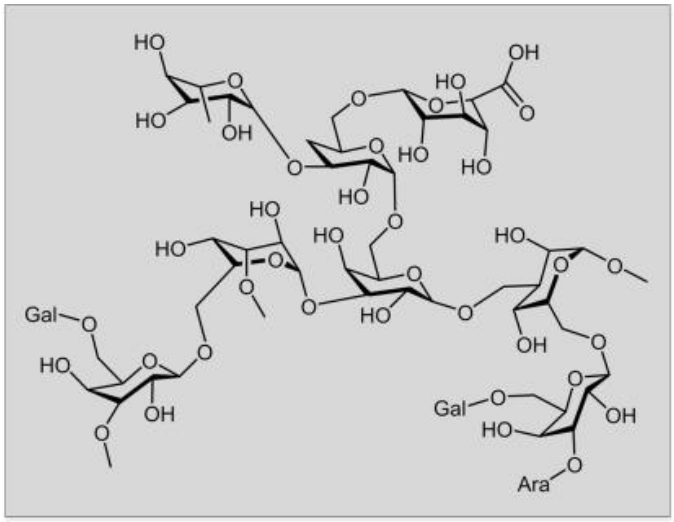
Gum arabik (GA) veya acacia gum tüm doğal gumlar arasında en eski ve en bilinenlerden biridir ve kullanımını 5000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır (Patel ve Goyal 2015).

Akasya zamkı olarak da bilinen gum arabik, Leguminosae familyasına ait *Acacia senegal* ve *Acacia seyal* ağaçlarından ekstrakte edilir. Nötr veya hafif asidik ve 1, 3-

bağlı β-d-galaktopiranosil birimlerinden oluşan karmaşık, dallı bir heteropolisakkarittir. L-arabinoz, L-ramnoz ve D-glukuronik asit de bu polimerin bileşenleri olarak tespit edilmiştir. Bazı kaynaklar bu gumın polisakkaritler ve glikoproteinlerin bir karışımı olduğunu bildirmektedir (Patel ve Goyal 2015).

Gum arabik (Şekil 2.7), hidrofilik karbonhidrat bileşenlerinin ve hidrofobik proteinlerinin karmaşık yapısı sayesinde, iyi belirlenmiş pH, çapraz bağlayıcı tipi, iyonik güç ve sıcaklık koşulları altında diğer polimerler veya nanopartiküller ile hibrit kompozitler oluşturmak için dikkate değer özelliklere sahip anyonik polisakkaritler sınıfına aittir. Gum arabik bazlı kompozitler üzerine çalışmalar olmasına rağmen, bunların çoğu farmasötik alanı hedeflemektedir (Feraru vd. 2023).

Gum arabikin kalitesi; renk, koku, nem ve kül içeriği, viskozite, pH, özgül rotasyon, tanenler ve çeşitli metallerin derişimi gibi parametrelere göre değerlendirilir. Ayrıca gum arabik çözeltilerinde yüksek derişimlerde kalsiyum, magnezyum ve potasyum katyonlarına rastlanılabilmektedir.



Şekil 2.7 Gum arabikin kimyasal yapısı (Jahandideh vd. 2021)

Suda kolayca çözünen gum arabik hem insanlarda hem de hayvanlarda sindirilemez. İnce bağırsakta parçalanmaz ancak kalın bağırsakta mikroorganizmalar tarafından kısa zincirli yağ asitlerine, özellikle propionik aside fermente edilir. Bu bozunma sayesinde insan kolonunda emilir ve daha sonra metabolizmada enerji olarak kullanılır (Badreldin vd. 2009).

Kimyasal olarak modifiye edilmiş gum arabik geleneksel çapraz bağlama/ko-polimerizasyon reaksiyonu aracılığıyla akıllı hidrojel olarak kullanılabilir. Aynı zamanda yine kimyasal olarak modifiye edilerek pH' a duyarlı hale de getirilebilir. Ayrıca yüksek emülsifiye edici özelliklere de sahiptir (Lu vd. 2003).

2.5.3.1 Kullanım alanları

Yenilebilirliği, suda iyi çözünür olması, genel olarak biyo güvenli olarak kabul edilmesi gibi özellikleri nedeniyle gum arabik, gıda endüstrisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Emülsifiye edici, stabilize edici, koyulaştırıcı ve bağlayıcı özellikleri nedeniyle; dondurmalar, jöleler, şekerler, alkolsüz içecekler, içecekler, şuruplar ve sakızlardan oluşan gıda formülasyonlarına dahil edilir. Film oluşturma özellikleri, onu şekerleme kaplamaları için ideal hale getirir. Ayrıca tatlıların raf ömrünü artırma yeteneği, onu bir gıda katkı maddesi olarak çekici kılmaktadır.

Antimikrobiyal özelliğe sahip olması ve tat vermesi sebebiyle farmasötiklerde ve bitkisel ilaçlarda, hapları ve pastilleri kaplamada kullanılır. Öte yandan kozmesötiklerde krem ve losyon formülasyonlarında da kullanılmaktadır. Mükemmel bağlama özelliği nedeniyle geleneksel litografi, baskı ve sulu boya boyalarında önemli bir bileşendir. Nano teknoloji de ise; indirgeyici ve oksitleyici ajan özelliği sebebiyle nano malzemelerin moleküler işlevselleştirilmesinde kullanılır. Aynı zamanda gum arabik, ipliklerin çekme mukavemetini artırma kabiliyeti nedeniyle tekstil endüstrisinde de kullanım alanı bulmuştur (Patel ve Goyal 2015).

2.5.3.2 İlaç salımında kullanılması

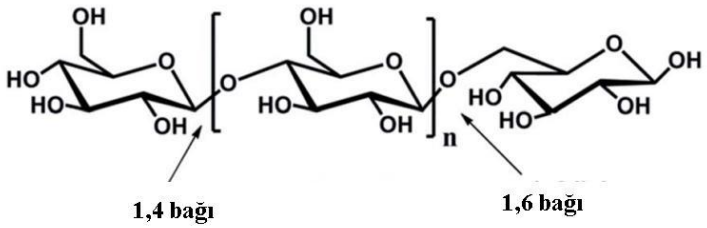
Gum arabik, toksik olmaması, biyouyumlu ve biyobozunur olması sebebiyle ilaç enkapsülasyonunda ve salımında tercih edilen bir doğal polimerdir. Jelleşme özelliği salımı yavaşlatabilir ve oluşturduğu jel tabakası difüzyon hızını geciktirebilir. Özellikle suda çözünmeyen ya da az çözünen ilaçların yavaş salınımı için tablet sistemlerinde kullanımı yaygındır. Aynı şekilde ilaç taşıyıcı sistemlerde kaplama materyali olarak kullanıldığında stabiliteyi arttırdığı ve salımı kontrollü hale getirdiği de görülmüştür (Patel ve Goyal 2015). Ayrıca, kapsüllenmiş ilacın çekirdek malzemesinin etrafında kalın bir koruyucu film oluşturarak ve bir emülgatör görevi gördüğü ve bir ilaç taşıyıcısı olarak sızıntıyı önlediği de bilinmektedir. Çalışmalar ilaçları veya antioksidan özelliklere sahip aktif bileşikleri kapsüllemek için GA kullanmanın ilacın stabilitesini, kapsülleme etkinliğini ve antioksidan kapasitesini iyileştirebileceğini göstermiştir (Hudiyanti vd. 2022).

2.5.4 Dekstrin

Dekstrin (DK) düşük molekül ağırlıklı, nişasta ve glikojenin asit ve/veya kısmi enzimatik hidrolizi ile elde edilen doğal bir polimerdir diğer bir değişle dekstrin bir nişasta hidrolizatıdır. Amilozun a-(1/4) -D-glikoz birimleri ile amilopektinin a- (1/4) ve a-(1/6) -D-glikoz birimlerinden oluşur. Çözünürlüğüne göre sınıflandırılır. Beyaz dekstrin suda az çözünür, sarı dekstrin ise suda tamamen çözünür (Özbaş 2022).

Dekstrinin moleküler yapısı göz önüne alındığında, basitçe üç türe ayrılabilir: doğrusal (lineer) dekstrin, dallanmış dekstrin ve siklodekstrin. Lineer dekstrin pullulan ve dekstran gibi polisakkaritlerin çoğuna benzer şekilde, sulu bir solüsyonda rastgele sarılmış yapıda bulunabilir, ancak benzersiz olan kısmı, lineer moleküler zincirlerin kendi stereokimyasal kısıtlamaları nedeniyle solüsyonda α'ya dönüştürülecek olmasıdır bu nedenle α-helikal yapısı amfifil (hem hidrofilik ve hidrofobik özellikler taşıyan bir kimyasal bileşik) gibi görünmektedir (Xie vd. 2021)

Biyouyumlu, biyobozunur, toksik ve immünojenik olmayan dekstrin kolay bulunan ve ucuz bir hammaddedir. Bu sebeple gıda, tekstil, biyomedikal alanlarında sıklıkla kullanılır. Hidrofilik, optikçe aktif ve düşük viskoziteli olması, ayrıca suda kolay çözünmesi, stabitilesi, jelleşme ile biyouyumlu ve biyobozunurluk özellikleri sebebiyle ilaç taşıyıcı sistemlerde de kullanımı tercih edilen bir polimerdir (Özbaş 2022). Ayrıca dekstrinin (Şekil 2.8) ilaç taşıyıcı sistemlere eklenmesi sonucunda salımın daha kontrollü hale getirebilir ve patlama salımını giderebilir.

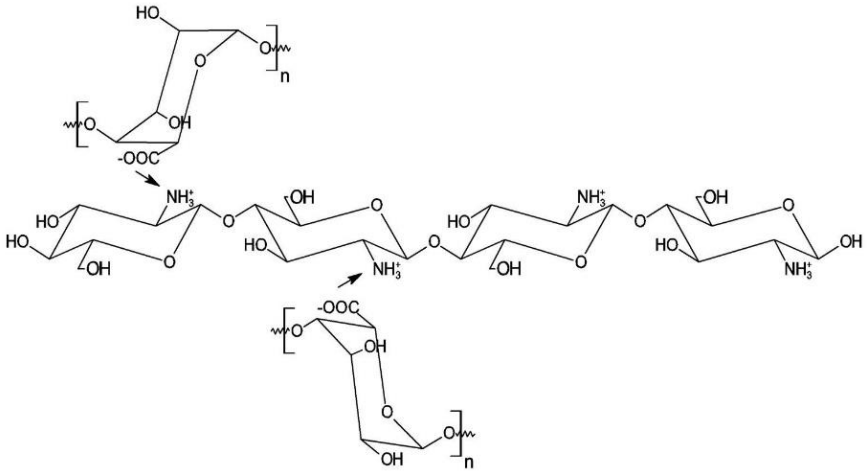


Şekil 2.8 Dekstrinin kimyasal formülü (Özbaş 2022)

2.5.5 Kitosan ve aljinat kompleksi

pH duyarlı bir hidrojel kompleksi olan kitosan-aljinat genellikle ilaçlarının oral yoldan verilmesi için tercih edilir.

Aljinat, düşük pH'da büzülme ve daha yüksek pH'da çözünme özelliğine sahiptir, kitosan düşük pH'de çözülür ve daha yüksek pH aralıklarında çözünmez. Kompleks oluşturulduğunda, aljinatın karboksil kalıntıları ve kitosan amino grupları iyonik olarak etkileşerek polielektrolit kompleksi oluşturur (Şekil 2.9). Kitosanın aljinatla kompleksleşmesi, aljinat tanelerinin gözenekliliğini azaltır ve kapsüllenmiş ilaçların sızıntısını azaltır. Kitosanın düşük pH'da kolay çözünürlüğü, aljinat düşük pH koşullarında çözünmez olduğundan, aljinat ağı tarafından önlenir. Aljinatın daha yüksek pH'da olası çözünmesi, daha yüksek pH aralıklarında istikrarlı olan kitosan tarafından önlenir (George vd. 2016).

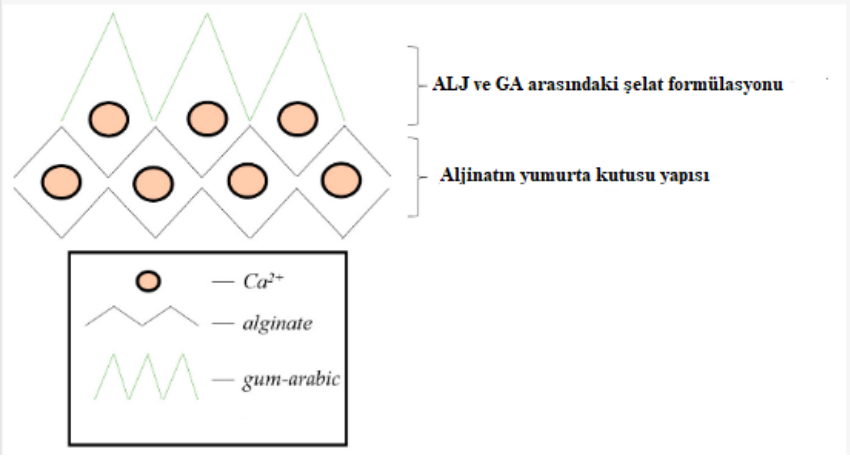


Şekil 2.9 Kitosan-aljinat polielektro kompleksi (George vd., 2016)

2.5.6 Gum arabik ve aljinat kompleksi

Aljinat-gum arabik kompleksi, farmasötik, gıda ve kozmetik endüstrilerinde kullanılsa da bu iki polisakkarit arasındaki etkileşimlerin kaynağı henüz sistematik olarak aydınlatılmamıştır.

Aljinat ve gum arabik, reaktif çapraz bağlayıcı olarak iki değerlikli Ca^{2+} iyonları ile iyonik bir jelleştirme işlemine tabi tutulabilen iki hidrofilik polimerdir. Hem aljinat hem de gum arabik anyonik polisakkaritlerdir ancak gum arabik pozitif yüklü amino asitler içerir. İki polisakkaritin de anyonik olmasına rağmen birbirleriyle etkileşime girebilirler. Bu etkileşim sonucu oluşan kompleks (Şekil 2.10) gelişmiş fizikokimyasal özellikler sunan gözenekli bir yapıya sahiptir (Feraru vd. 2023, Sabet vd. 2021).



Şekil 2.10 Aljinat-gum arabik-kalsiyum kompleksi (Feraru vd. 2023)

Kimyasal açıdan bakıldığında, aljinat polimer zincirleri, iki değerlikli katyonlara bağlanabilen 1,4-β-D-mannuronik asit (M) ve 1,4 α-L guluronik asit (G) monomerleri nedeniyle çoklu karboksil grupları içerir. Buna karşılık, gum arabik, (1→3)-β-D-galaktopiranosil birimlerinin bir ana zincirinden ve L-arabinofuranosil, L-ramnopiranosil, D-galaktopiranosil ve D-glukopiranosil üronik asit birimlerini içeren yan zincirlerden oluşur. Gum arabik ve aljinat arasındaki, çapraz bağlanma iki değerlikli Ca^{2+} iyonlarının varlığında, ikisinin karakteristik özelliği olan bol miktarda serbest karboksil veya hidroksil grupları arasındaki etkileşim nedeniyle, hafif sıcaklık ve pH koşulları altında kolayca elde edilir. Dikkate alınabilecek en olası çapraz bağlanma senaryosu, aljinatın COO^{-}'si ile gum arabikin OH grubu arasında bir şelat oluşumudur (Feraru vd. 2023).

Oluşan komplekste su emme, biyolojik bozunma özellikler görülür. Aynı zamanda aljinat yapısına gum arabik ilavesi fiziksel esnekliğin yanı sıra, biyouyumlulukta da gelişme sağlar (Feraru vd. 2023). Bu özellikleri sebebiyle son yıllarda ilaç taşıyıcı sistem olarak tercih edilmeye başlanmıştır.

2.6 Enkapsülasyon ve İlaç Enkapsülasyonu Yöntemleri

Kapsülleme ya da enkapsülasyon, etkin maddeyi kapsülleme ajanı olan diğer maddenin içinde tutabilecek belirli bir çapa sahip parçacıklar üretilebilen prosestir. Bu teknikte temel amaç; ilaçlar, gıda maddeleri, aroma maddeleri gibi pek çok aktif bileşenin stabil kalmak suretiyle salımını kontrollü olarak gerçekleştirmektir (Aydın ve Ünlüel, 2021).

İki ana kapsülleme tipi vardır. Rezervuar tipi ve matriks tipi olarak adlandırılırlar. Rezervuar tipi enkapsülant etkin maddenin etrafında bir kabuğa sahiptir. Matriks tipindeki aktif madde ise, taşıyıcı malzeme üzerinde çok daha fazla dağılır. Böylece küçük damlacıklar halinde veya enkapsülant üzerine homojen bir şekilde dağılmış şekilde bulunabilmektedirler. Ayrıca matriks tipi enkapsülanttaki aktif maddeler rezervuar tipindekilerin aksine genel olarak yüzeyde bulunur (Aydın ve Ünlüel, 2021).

Enkapsülasyon önemli ve spesifik bir prosestir. Bu sebeple ideal bir enkapsülasyon materyali seçmek önemlidir. Enkapsülasyonda kullanılacak kaplama materyali:

i. Kolayca işlenmeli,
ii. Reolojik özellikleri iyi olmalı,
iii. Emülsiyon/dispersiyon özellikleri iyi olmalı,
iv. Emülsiyon stabilitesi yüksek olmalı,
v. Etkin madde ile hiçbir koşulda ve şekilde reaksiyona girmemeli,
vi. İstenilen çözücüde çözünebilmeli,
vii. Maliyeti düşük olmalı.

İlaç enkapsülasyonu ve ilaç salımı için farklı enkapsülasyon ve immobilizasyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı bileşenlerin geleneksel teknikler kullanılarak enkapsüle edilmesi kolaydır ancak hassas suda çözünür bileşenlerin enkapsülasyonu çok zordur, bu nedenle kontrollü enkapsülasyon ve ona bağlı olarak da kontrollü salım gereklidir (Aydın ve Ünlüel, 2021).

Etkin maddelerin enkapsülasyonu için yaygın olarak kullanılan teknikler termal faz ayırma, sprey soğutma ve dondurma, eriyik dağılımı, çözücü buharlaşması, akışkan yatak kaplaması, sprey kurutma, su ve organik fazların homojenizasyonu, dönel süspansiyon ayırma, ekstrüzyon ve inklüzyon kompleksi, iyonotropik jelleşme, emülsiyon jelleşme vb.'dir (Aydın ve Ünlüel, 2021).

Bu tez çalışmasında ise etkin madde olan ATL 'ü enkapsüle etmek için iyonotropik jelleşme ve emülsiyon jelleşme yöntemleri kullanılmıştır.

2.6.1 İyonotropik jelleşme

İyonotropik jelleşme, basitçe çapraz bağlanmayı başlatmak için bir iyonik polimerin zıt yüklü iyon ile etkileşimini içerir. İyonotropik jelleşme tekniği kullanılarak hidrojel taneciklerinin üretilebildiği iki yöntem vardır. Bu yöntemler çapraz bağlanan iyonun kaynağının konumlandırılmasına birbirinden farklılık gösterir (Ahirrao vd. 2014).

Yöntemlerden birinde, çapraz bağlayıcı iyon, harici olarak konumlandırılır ve sisteme sonradan ya da etken madde ile aynı anda dışarıdan edilir buna dış çapraz bağlama denir. Diğer yöntemde ise çapraz bağlayıcı iyon, aktif olmayan formda polimer çözeltisi içine dahil edilir ve buna da iç çapraz bağlama denir. Dış çapraz bağlama iç çapraz bağlı filmlere göre daha pürüzsüz yüzey, daha büyük matris kuvveti, sertlik ve geçirgenlik ile üretilmiş daha ince filmlerin üretilmesini sağlar. Ayrıca dış çapraz bağlama yönteminde mikro tanecikler daha büyük ilaç kapsülleme verimliliği ve daha yavaş ilaç salım hızı yeteneğine sahip olabilirler (Ahirrao vd. 2014).

İyonotropik jelleşme yönteminde kullanılması için araştırılan çeşitli doğal ve sentetik polimerik sistemler vardır. **Aljinat ve kitosan** gibi hidrofilik poliiyonik karbonhidratlara son yıllarda büyük ilgi gösterilmiştir (Ahirrao vd. 2014).

2.6.2 Emülsiyon jelleşme

Bir emülsiyon, bir sıvı tarafından başka bir çözünmeyen sıvı içinde dağıtılan küçük damlacıklar şeklinde üretilen kolloidal bir dispersiyondur. Emülsiyon jeller, yumuşak katı malzemeler, jel ağ yapısına ve kararlı mekanik özelliklere sahip emülsiyonlardır, emülsifiye edilmiş damlacıklar ise jel matrisine gömülerek onu hem emülsiyon hem de jel hallerinde bulunabilen karmaşık bir koloidal malzeme haline getirir. Emülsiyon jellerinin özellikleri, bileşenleri arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır. Standart emülsiyonlarla karşılaştırıldığında, emülsiyon jelleri daha iyi depolama stabilitesi ve bağırsaktan ilaç salımını uzatma potansiyeli gösterir (Ren vd. 2022). Emülsiyon jelleşme yöntemi ve yöntemlerin kullanım alanları çizelge 2.5 'te verilmiştir.

Emülsiyon jellerinin oluşumuna yol açan jelleşmeyi indüklemek için ısıtma, ısıtma ve soğutma, yüksek kesme, donma-çözülme döngüleri, pH, indüklenen iyonlar (Ca^{2+} ve K^{+}) ve tuz ilavesi ($CaCl_2$) dahil olmak üzere çeşitli yöntemler uygulanabilir (Abdullah vd. 2022).

Çizelge 2.5 Emülsiyon jelleşme türü, kullanılan materyaller ve kullanım alanları (Abdullah vd. 2022)

Emülsiyon jelleşme türü	**Kullanılan materyaller**	**Kullanım alanları**
Protein emülsiyon jel	Jelatin Soya proteinleri Peynir altı suyu proteinleri	Doku çalışmaları (Reoloji, Triboloji)
Polisakkarit emülsiyon jel	*Aljinat* Gumlar (gellan, guar, arabik, ksantan) Karragenan Nişastalar	Sindirim Absorpsiyon
Karışık emülsiyon jel	Protein-protein Polisakkarit-polisakkarit Protein-polisakkarit Protein-protein-polisakkarit Diğerleri	Enkapsülasyon Doku tasarımı ve modifikasyonu Probiyotik salımı

Jel matrisinin oluşumuna yol açan jelleşme süreci, emülsiyon jellerinin nihai özelliklerinin (fizikokimyasal, mekanik ve fonksiyonel) belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Kısaca, biyopolimer tipi ve derişimi, işleme koşulları (pH, sıcaklık ve iyonik güç), emülgatörler gibi seçici partiküller (boyut, ıslanabilirlik, yüzey yükü ve miktarı) ve soğutma sıcaklığı ile jelleşme sonrası yaşlanma süresi, emülsiyon jel özelliklerini güçlü bir şekilde etkileyen kilit noktalardır (Abdullah vd. 2022).

Bu tez çalışmasında emülsiyon jelleşme yöntemi için yağ fazında hafif yağ olarak hindistan cevizi yağı ve mineral yağ kullanılmıştır.

2.6.2.1 Hindistan cevizi yağı

Birçok besleyici ve tıbbi özelliği ile bilinen bir ağaç olan *Cocos Nucifera* olarak da bilinen hindistan cevizi, tıp ve eczacılık alanında yeni keşfedilen bulgularla ilgi çekmiştir. Hindistan cevizinin bazı kısımlarının, örneğin çekirdeğinin, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antioksidan, düşük glisemik indeks, hepatoprotektif ve bağışıklık sistemi geliştirme dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere tıbbi niteliklere sahip olduğuna inanılmaktadır (Shankar vd. 2014).

Hindistan cevizi yağı (HCY), birçok Asya kültüründe tropikal bir yemeklik yağ olarak çok yaygın olarak kullanılır ve neredeyse % 90-95'i doymuş yağ asitlerinden oluşur. Bileşimsel olarak hindistan cevizi yağı, hindistan cevizinin kurutulmuş çekirdeğinden veya meyve kısmından elde edilir. Kimyasal olarak hindistan cevizi yağı, esas olarak, tereyağında bulunan diğer doymuş yağ asitlerine daha iyi bir alternatif olduğu bilinen düşük molekül ağırlıklı doymuş yağ asidi olan laurik asitten (% 47,5) oluşur (Shankar vd. 2014). HCY 'nin önemli fiziksel ve kimyasal özellikler Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6 Hindistan cevizi yağının kimyasal özellikleri

Erime noktası	20-28 °C
Yoğunluk	**0.903 g/ml (25 °C)**
Alevlenme derecesi	113 °C
Depolama koşulları	2-8 °C
Çözünürlük	Suda çözünmez Etanolde çok az çözünür Metilen klorür ve hafif petrolde çözünür
Renk	Beyaz veya kırık beyaz
Koku	Hindistan cevizi
Fiziksel hali	Katı

2.6.2.2 Mineral yağ

Mineral yağ (MYAĞ), genellikle yenilebilir bitkisel yağlardan farklı olarak, bir mineral kaynağından, özellikle bir petrol distilatından elde edilen çeşitli renksiz, kokusuz, yüksek alkanların hafif karışımlarından herhangi biridir. Çoğu zaman mineral yağ, benzin ve ham petrolün rafine edilmesinden elde edilen bir sıvıdır (Anonim 2023).

Mineral yağ başlıca tıp alanında (müshil, hücre kültürü, yağlayıcı ve veterinerlik gibi), kozmetikte, ilaç sektöründe, gıda sektöründe ve endüstride kullanılmaktadır.

MY ’nin önemli fiziksel ve kimyasal özellikleri çizelge 2.7’de verilmiştir

Çizelge 2.7 Mineral yağın bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri

Fiziksel hali	Viskoz sıvı
Renk	Renksiz
Koku	Kokusuz
Erime noktası	-15 °C
Kaynama noktası	218 °C
Su içinde çözünürlük	Çözünmüyor
Yoğunluk	**0.870 g/ml**

2.7 Kaynak Araştırması

Literatürde incelenen, Atenolol' ün farklı polimer komplekslerine yüklenmesi ve ilaç salımı ile ilgili incelenen çalışmalar aşağıda listelenmiştir.

Kim vd., 2003 yılında atenolol'ün etilen vinil asetat (EVA) kopolimerinin transdermal salımda kullanımının uygunluğunu incelemek amacıyla döküm yöntemiyle EVA filmleri hazırlanmıştır. Hazırlanan filmler pH=7.4 in vitro salım çalışmasında kullanılmış ardından belirli aralıklarla alınan numuneler 224 nm'de yüksek performanslı sıvı kromatografisi. (HPLC) ile analiz edilmiştir. Sonuçta:

Atenolol miktarının salıma etkisini incelemek için atenololü sırasıyla (w/w) %0.5, %1, %1.5 derişimlerinde incelenmiş ve sonuçta ilaç salımı atenolol miktarının artmasıyla 1.24 kat artmıştır. Sıcaklığın salıma etkisini incelemek için ise sıcaklık sırasıyla 32°C, 37°C ve 42°C'ta kullanılmış ve sıcaklığın artmasıyla ilaç salımı 1.72 kat artmıştır.

Singh vd., 2006 yılında atenolol için oral yolla kontrollü salım yapmak amacıyla biyoyapışkan sıkıştırılmış hidrofilik matrisler tasarlamışlardır. Çalışmada biyoyapışkan polimer olarak karbopol 934 ve hidrofilik polimer olarak sodyum karboksimetilselüloz (Na CMC) ve diğer ilaç yardımcı maddeler bağımsız değişken atenolol ise kontrol

değişkeni seçilerek 50 mg'da toz halinde kullanılmıştır. Toz halindeki maddeler elenip, karıştırılmış ve ardından doğrudan sıkıştırma yöntemi ile tabletler haline getirilmiş ve 13 farklı formülasyonda hazırlanmıştır. Tabletler daha sonra pH=6.8 ve 37 °C'da in-vitro salım yöntemine tabi tutulmuştur. Ardından tabletler salım kinetiği ve ilaç salım miktarı açısından değerlendirilmek için 275 nm'de ultraviyole-görünür ışık absorpsiyon (UV-VIS) spektrofotometresi ile analiz edilmiştir. Sonuçta:

En uygun formülasyonda (Karbopol 934=78.5 mg ve Na CMC=195 mg) 24 saat sonunda %99.78'lük ilaç salımı elde edilmiştir. Kinetik çalışmalar sonucunda optimum formülasyonun serbest bırakma hızı üssü (n) değeri 0.8178 olarak bulunmuş yani 24 saate kadar düzenlenmiş ve tam salımla sonuçlanan sıfır mertebesine yaklaşan Fickian olmayan ilaç salım kinetiği sergilemiştir.

Kadam vd., 2008 yılında atenololün bukkal yolla salımını incelemek için *karbopol 934P, Sodyum aljinat, hidroksipropil metilselüloz (HPMC) K100M* gibi farklı muko yapışkan polimerleri toz halinde kullanmıştır. Farklı miktarlarda tozlar elenmiş, karıştırılmış ardından doğrudan sıkıştırma yöntemiyle tabletler haline getirilmiştir. Ardından tabletler pH= 6.6 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Formüle edilmiş tabletlerin fizikokimyasal parametrelerinin normal aralıkta bulunmuştur. Optimum formülasyonda (F5) 480 dk'da %80'lik ilaç salımı elde edilmiştir. Çalışma sonunda umut vadeden atenolol bukkal salım tabletleri geliştirilmiştir.

Havaldar vd., 2009 yılında yüzen tabletlerini tasarlayarak atenololün midede kalma süresini uzatmak ve farklı polimerlerin salım hızı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla değişik derişimlerde polimer içeren 9 atenolol formülasyonu tasarlamışlardır. Bu amaçla farklı viskozitelere sahip hidroksipropil metilselüloz (HPMC), ksantan

zamkı ve diğer ilaç yardımcı maddeler bağımsız değişken ve atenolol kontrol değişkeni (50 mg'da sabit) olarak seçilmiş ve polimelerin salıma etkisi incelenmiştir. Çalışmada tüm materyaller toz halinde kullanılmış; elenip, tam karışma gerçekleştikten sonra doğrudan sıkıştırma yöntemiyle tabletler haline getirilmişlerdir. Ardından ilaç salımı pH=1.3 ve 37°C'da in-vitro olarak gerçekleştirilip 225 nm'de UV-VIS spektrofotometresi ile analiz edilmiştir. Sonuçta:

Formüle edilmiş tabletlerin fizikokimyasal parametrelerinin normal aralıkta bulunmuş ve salım ortamında tüm formülasyonlar 8 saat boyunca yüzmüştür. Optimum formülasyonda (35 mg HPMC-yüksek viskozitede) 8 saat sonunda % 92.50'lik ilaç salımı elde edilmiştir.

Deneysel koşullar altında, HPMC 'deki ilaç salımının, ksantan zamkı jelindekinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonucunda daha yüksek şişme indisli formülasyonların, daha düşük şişme indisli olanlara göre ilaçların salınımını daha fazla geciktirdiği sonucuna varılmıştır. Tüm formülasyonlarda ilk saatlerde patlama salımı gözlemlenmiş ancak daha sonra salım yavaşlamıştır.

Belgamwar vd., 2010 yılında iyonotropik jelleştirme tekniği kullanılarak oral ilaç uygulaması için mukoyapışkan çok partiküllü sistemler hazırlamayı amaçlamıştır ve *HPMC (hidroksipropil metil selüloz) ile karbopol 917* gibi farklı mukoyapışkanların ilaç yüklemesine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla ilk olarak ilacın muko yapışkan polimerden salınmasını geciktirmek için sodyum aljinatın kalsiyum klorür ile çapraz bağlanması yapılmış ardından aljinat ve $CaCl_2$ içeren solüsyona mukoyapışkan polimerler eklenerek ilaçsız mikroküreler hazırlanmış ve 15 dakika boyunca karıştırılmıştır. 15 dakika sonunda 100 ile 300 mg arasında değişen atenolol su ile çözündürülüp yavaş yavaş karışıma damlatılmış ve ilaç içeren mikroküreler hazırlanmıştır. Ardından mikroküreler 45 °C 'da 12 saat boyunca kurutulmuş ve pH=6.8'de in-vitro salım gerçekleştirilmiştir. Sonuçta:

Çok partiküllü sistemden atenolol salınımı düzenlenmiş ve 12 saate kadar uzatılmış ve 0.569-0.622 arasında değişen salım hızı üs değerleri elde edilmiş yani şişebilen mikro kürelerden Fickian olmayan anormal bir taşıma sergilemiştir. Tavşanlardaki in vivo radyo görüntüleme çalışmaları, muko-yapışkan mikro kürelerin gastrointestinal sistemin (GIT) üst kısmında 6-8 saat kaldığını göstermiştir. Mikroküreleri̇n üretim verimlilikleri HPMC için %77-86 ve karbopol 971 içeren mikroküreler için %70-81 arasında bulunmuştur.

Sodyum aljinat derişiminin %1'den %4'e yükseltilmesi, sırasıyla HPMC ve karbopol 971 mikroküreler için atenolol yüklemesini %32.86'dan %60.38'e ve %36.28'den %62.21'e yükseltmiştir. Çalışma, daha düşük yarı ömre ve daha az biyoyararlanıma sahip ilaçların verilmesinde mukoyapışkan çok partiküllü sistemin umut verici bir potansiyeline işaret etmiştir.

Gilhotra vd., 2010 yılında atenololü oküler salım yöntemiyle vermek *amacıyla aljinat, kitosan ve kalsiyum glukonat karışımını* (Çizelge 2.11) döküm yöntemiyle filmler haline getirmiş ardından filmler pH=7.4 ve 37°C'da in vitro salım çalışmasında kullanılmıştır ve 275 nm'de UV-VIS spektrofotometresi ile analiz edilmiştir. Sonuçta:

2-12 saat periyotlarda sürenin salıma etkisi incelenmiş ve sürenin artmasıyla salımında arttığı gözlenmiştir. 12 saat sonunda %99'luk ilaç salımı elde edilmiştir. Formülasyona kalsiyum glukonat eklenmesi, sürekli ilaç salımı yerine daha hızlı ila salımı ile sonuçlanmıştır.

Eswer vd., 2011 yılında, midede kalma süresini uzatmak ve ilaç biyoyararlanımını arttırmak için yüzen oral atenolol tabletleri geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla farklı miktarlarda *guar gum, sodyum aljinat, HPMC, karbopol 940* ve ilaç yardımcı maddeler ile 50 mg'da sabit tutulan atenolol toz olarak kullanılmıştır. Tozlar ayrı ayrı elekten geçirilmiş ve 15 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra doğrudan sıkıştırma yöntemi ile 8

farklı formülasyona sahip tabletler elde edilmiştir. Ardından tabletler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Formüle edilmiş tabletlerin fizikokimyasal parametrelerinin normal aralıkta bulunmuştur. Optimum formülasyonda (200 mg sodyum aljinat, 70 mg sodyum bikarbonat) ilaç içeriği %100 olarak bulunmuş ve tüm formülasyonlarda 8 saatlik bir yüzme süresi elde edilmiştir. 8 saat sonunda optimum formülasyonda 8 saat sonunda %89.23'lük ilaç salımı elde edilmiştir.

Çalışma sonunda bu ilacın, midede kalma süresi uzatılmış ve ilaç biyoyararlanımını artırmak için geliştirilmiştir ve tüm formülasyonlardan salınan ilaç miktarının, kullanılan polimerin cinsine ve derişimine bağlı olduğu gözlenmiştir. Tüm formülasyonlarda ilk patlama salımı gözlenmiştir.

Kunasekaran vd., 2011 yılında atenololün yüzen tabletlerini tasarlayarak midede kalma süresini uzatmak ve atenololün biyoyararlanımını arttırmak için farklı polimerlerin salım hızı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Tabletler, *hidroksipropil metilselüloz (HPMC K4M, K15M), guargum (GG)* ve tek başına veya kombinasyon halinde sodyum bikarbonat gibi farklı polimerler ve diğer standart eksipiyanlar kullanılarak doğrudan sıkıştırma tekniği ile hazırlanmıştır. Hazırlanan tabletler ardında pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Formüle edilmiş tabletler, kabul edilebilir ağırlık varyasyonu, sertlik ve ilaç içeriği homojenliği göstermiştir. Optimum formülasyonda (26.4 mg HPMC K4M, 36.8 mg HPMC K15M, 10 mg GG, 24.4 mg sodyum bikarbonat) 21 saatlik yüzme süresi elde edilmiş ve 12 saatlik salım çalışması sonucunda ilacın %100'ü salınmıştır. Tüm formülasyonlar incelendiğinde Hidroksipropil metilselüloz polimerlerinin ilaç salımı üzerinde daha iyi kontrol göstermiştir. Tüm formülasyonlarda ilaç salımı ilk 4 saatte hızlı şekilde gerçekleşmiş ve patlama salımı gözlenmiştir. Çalışma sonucunda yüzen bir Atenolol dozaj formunun formüle edilmesi amacına ulaşılmıştır.

Natarajan vd., 2011 yılında emülsiyon-solvent buharlaştırma tekniği kullanılarak atenolol'ün muko-yapışkan mikro kürelerinin formülasyonu, optimizasyonu ve değerlendirilmesini yapmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla muko-yapışkan polimer olarak *karbopol-934P,* taşıyıcı polimer olarak *Eudragit-RL100* ve emülgatör olarak span-80 kullanılmıştır. Eudragit RL100, etanol içinde çözülmüş ardından Eudragit çözeltisine, manyetik karıştırma altında 0.5 g Atenolol ve karbopol 934P tozu ilave edilmiş ve karışım, homojen olana kadar karıştırılmıştır. Hazırlanan karışım 50 ml zeytinyağı içinde yavaşça dağıtılmış ve karıştırılmıştır. Ardından mikroküreler, yağ izlerini gidermek için petrol eteri ile birkaç kez yıkanmış ve daha sonra oda sıcaklığında 24 saat kurutulmuştur. Hazırlanan mikroküreler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Tüm formülasyonlarda mikroküreler, çok iyi muko-yapışma yüzdesi ve ilaç içeriği ile tam küresel bir şekil sergilemişlerdir. Optimum formülasyonda muko-yapışkan mikroküreleri 12 saatlik midede kalış süresi, %94,4'lük muko-yapışkanlık, % 86,9'luk ilaç içeriği ve 12 saat sonunda 94,59'luk in vitro kümülatif ilaç salım yüzdesi göstermiştir. Çalışma sonucunda atenololün muko-yapışkan mikro kürelerinin, ilacın salınımını 12 saat süreyle, mide-bağırsak sistemine istenen muko-yapışma ile uzatabildiğini ve emilimin kapsamını ve oral biyoyararlanımı iyileştireceği görülmüştür.

Kumar vd., 2013 yılında atenololün midede kalma süresini artırarak terapötik etkinliğini en üst düzeye çıkarmak ve ilacın biyoyararlanımını iyileştirmek için uzun yüzen atenolol tabletleri geliştirmeyi amaçlamışlardır. Bu amaç için farklı viskozitelerde *HPMC* kullanılarak farklı 9 farklı formülasyonda yüzden tabletler hazırlanmıştır. HPCM, atenolol (25 mg) ve diğer yardımcı maddeler toz şeklinde kullanılmış, elenip karıştırılarak doğrudan sıkıştırma yöntemiyle tabletler haline getirilmişlerdir. Ardından tabletler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Formüle edilmiş tabletlerin fizikokimyasal parametrelerinin normal aralıkta bulunmuştur. Tüm formülasyonlarda 12 saatlik bir yüzme süresi elde edilmiştir.

Optimum formülasyonda (ilaç polimer oranı 1:3, 35 mg HPMC K4M ve 45 mg HPMC K15M) 12 saat sonunda %92.63'lük ilaç salımı elde edilmiştir. Çalışmada düşük viskozitedeki HPMC derişiminin artmasıyla ilaç salımının hızlandığı ve patlama salımı gösterdiği görülmüştür . Bu çalışmada geliştirilen yüzen tabletlerin atenolol ilacının uzun süreli salınmasını sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Panigrahy vd., 2015 yılında atenolol'ün midede uzun süre kalması için atenolol yüzer-biyo-yapışkan tabletin formülasyonunu ve in vitro değerlendirmesini amaçlamışlarıdır. Bu amaçla tabletler, *HPMC K15M, Guar zamkı, karbopol ve sodyum aljinat* gibi polimerler ile atenolol (50 mg) ve diğer yardımcı maddeler toz olarak elenip karıştırılmış ve doğrudan sıkıştırma yöntemi ile 12 farklı formülasyonda hazırlanmıştır. Ardından tabletler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Fiziksel karakterizasyon için tüm formülasyonların gözlemleri, hepsinin resmi farmakope spesifikasyonlarına ve standart referansa uygun olduğu görülmüştür. Tüm formülasyonlar 12 saatten daha fazla yüzen süre göstermiştir. Optimum formülasyonda (80 mg HPMC K15M, 20 mg karbopol) 10 saatin sonunda %99.12'lik ilaç salımı elde edilmiştir. Polimerin viskozitesi ve derişimi arttığında kümülatif ilaç salımının arttığı da gözlenmiştir. Yüzdürme süresinin kullanılan polimerin derişimine, türüne ve viskozitesine bağlı olabileceği bulunmuştur. Tüm formülasyonlarda patlama salımı gözlenmiştir.

Siddam vd., 2016 yılında atenololü bir model ilaç olarak kullanarak midede kalış süresini uzatmak için benzersiz bir yüzdürme ve biyoyapışma kombinasyonu sergileyen yüzen bir biyoyapışkan ilaç salım sistemi geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla *karbopol 934P* gibi biyoyapışkan polimer ve *Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC) K4M, HPMC K15M ve HPMC K100M* gibi hidrofilik polimerler, atenolol (50 mg'da) ve ilaç yardımcı maddeler tozlar halinde kullanılmıştır. Hazırlanan tozlar elenip karıştırılarak doğrudan sıkıştırma yöntemiyle 15 farklı formülasyonda hazırlanmıştır. Ardından tabletler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır.

Sonuçta:

Fiziksel karakterizasyon için tüm formülasyonların gözlemleri, hepsinin resmi farmakope spesifikasyonlarına ve standart referansa uygun olduğu görülmüştür. Tüm formülasyonlarda 10 ile 24 saatler arasında değişen yüzme süreleri ve 16.2 ile 52.1 g arasında değişen biyoyapışma gücü elde edilmiştir.

Optimum formülasyonda (70 mg HPMC K100M, 30 mg karbopol 934P), 24 saatlik midede kalış süresi ve %98.1'lik ilaç içeriği elde edilmiştir. 24 saatin sonunda optimum formülasyonda %98'lik ilaç salımı elde edilmiştir. Kullanılan karbopol 934P derişimi ve HPMC 'nin viskozitesinin artmasıyla salımın yavaşladığı gözlenmiştir. Tüm formülasyonlarda ilk başta patlama salımı ardından yavaşlayan kontrollü salım profilleri görülmüştür. Çalışma sonunda ve iyi yüzdürme ve yapışma özellikleri gösteren optimum formülasyon elde edilmiş, bu da midede kalma süresini ve biyoyararlanımı arttırmıştır.

Chourasiya vd., 2016 yılında atenololün bağırsak hedefli salımı için polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) nanopartiküllerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla PLGA nanopartikülleri kollodial süspansiyon yöntemiyle hazırlanmış ardından tabletler pH=7.4 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmış ve alınan numuneler 278.6 nm'de UV-VIS spektrofotmetre kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçta:

Optimum formülasyonda (40 mg PLGA, %1'lik polivinil asit), proses verimliliği %78.32 ve ilaç tutuklama verimliliği %71.65 olarak bulunmuştur.50 saat sonunda %80'lik ilaç salımı elde edilmiştir. TEM analizi sonucunda nanopartiküllerin tam küresel şekilde ve 192.6 nm boyutunda olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda atenololün bağırsak hedefli salımı için umut vadeden PLGA nanopartikülleri sentezlenmiştir.

Kaur vd., 2018 yılında atenololü oral yolla vermek yeni bir yöntem olan mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla *kitosan-jelatin-β-*

siklodekstrin inkülüzyonu (CH-JEL-β-CD) atenolol ile 60°C'da 300 W'luk mikrodalga ışımasına 90 saniye boyunca tabi tutulmuştur. Ardından oluşan inkülüzyonlar 37°C'da in vitro salım çalışmasında kullanılmıştır. Sonuçta:

Farklı pH'larda gerçekleştirilen salım çalışmalarında pH=7'de en yüksek ilaç salımı (976.17 ppm) elde edilmiştir. pH=7'de 36 saat sonunda %100'lük ilaç salımı elde edilmiştir. Çalışma sonunda mikrodalga destekli sentezin oral yolla kontrollü salım sistemleri için kullanılabilir olduğu görülmüş ve atenolol içeren CH-JEL-β-CD inkülüzyonu başarıyla sentezlenmiştir.

R. Morsy, 2018 yılında kalsiyum silikat tozu hazırlamak ve model ilaç atenololün düşük doz (40 mg) ilaç salımı için kalsiyum silikata dayalı optimal bir formülasyon geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla birlikte çökeltme yöntemiyle *kalsiyum silikat/ sodyum silikat/ sitrik asit* (CSC) kompozit tabletleri hazırlamış ardından tabletler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Fourier Dönüşüm Spektrofometresi (FTIR) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri sonucunda kompozit tabletlerin ilaç taşıyıcıları olarak kullanılmasının fizikokimyasal olarak uygun olduğunu doğrulanmıştır.

Kompozit tabletlerden atenolol salımı hızlı bir şekilde gerçekleşmiş ve atenolol'ün tamamen salınması 150 dakika içinde sağlanmıştır. Hızlı salım, ilaç ve tablet bileşenleri arasında herhangi bir etkileşim olmadığını teyit etmiştir. Bu çalışma, Atenolol'ün düşük doz olarak oral şekilde verilmesi için ümit verici bir kalsiyum silikat bazlı sistem geliştirme potansiyelini göstermiştir.

Biswas vd., 2020 yılında mikro sünger sistemlerine atenolol yüklemek ve bu sistemden atenolol salımını incelemeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla *eudragit s100 ve etil selüloz* polimerleri kullanarak emülsiyon difüzyon yöntemiyle mikro süngerler elde etmişler bu

mikro süngerler tabletler pH=1.2 ve 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Mikro süngerler başarıyla elde edilmiştir ve formülasyonların yüzme özelliği gösterdiği gözlenmiştir. Hemen hemen tüm mikro süngerlerin oldukça gözenekli olduğu bulunmuştur. Mikro süngerlere yüklenen ilaç miktarının ise %33 ile %53 arasında değiştiği bulunmuştur. Hazırlanan mikro süngerlerden atenololün ilaç salımının, Higuchi kinetiğini takip ettiği bulunmuştur.

Sharma vd., 2021 yılında biyopolimerik nanopartiküler sistemleri geliştirmeyi ve bu sistemlere atenolol yükleyip, sistemin in-vitro salım kinetiğini incelemeyi amaçlamıştır. Bu amaçla *gellan gum polimeri* ve jelleştirici olarak $BaCl_2$ ile iyonotropik jelleşme yöntemi kullanarak nanopartiküller hazırlamış ardından bu nanopartikülleri diyaliz membran sistemi kullanarak saf suda 37°C'da in vitro salım çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçta:

Nanopartiküller başarıyla sentezlenmiştir. Taneciklere ilaç yükleme kapasitesinin %28 ile %68 arasında değiştiği bulunmuştur. İlaç salımında ilk 60 dakika içinde yaklaşık %50-60'lık bir patlama salımı gözlenmiştir. Patlama salımından sonra ilacın 3 saat boyunca kontrollü bir şekilde salındığı gözlenmiştir.

Tez çalışmasına yöntem belirlemek için incelenen çalışmalar aşağıda listelenmiştir.

Fursule vd., 2008 iyonotropik jelleştirme ve emülsiyon jelleştirme tekniği kullanarak *mineral yağ* ile genleşebilen, jelleşen, şişebilen hidrokolloid polimer kullanarak propranololün uzatılmış ve kontrollü salım bileşimi ve formülasyonunu geliştirmeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla ilk olarak iyonotropik jelleşme yöntemi ile propranololü aljinat taneciklerine yüklemiştir. Bunun için sodyum aljinat distile suda çözdürülmüş ardından $CaCl_2$ ve propranolol HCl içeren solüsyona damlatılmıştır. Ardından

propranolol emülsiyon jelleşme yöntemiyle farklı yoğunluklarda yağ derişimleri içeren aljinat-mineral yağ emülsiyonuna yüklenmiştir. Bunun için yağ içeren emülsiyon içine suda çözülmüş sodyum aljinat eklenmiş daha sonra $CaCl_2$ ve propranolol HCl içeren solüsyona damlatılmıştır. Hazırlanan tanecikler pH=1.2 ve 37 °C' da in vitro salım çalışmasına tabi tutulmuştur. Sonuçta:

Farklı yoğunluklarda yağ içeren sekiz propranolol HCl formülasyonu, emülsiyon jelleştirme yöntemiyle başarıyla hazırlanmıştır. Yağ derişiminin artmasıyla emülsifiye edici özelliğin sınırlandığı ve yağın boncuklardan sızdığı görülmüştür. Yağsız (iyonotropik jelleşme ile hazırlanan) formülasyonlarda yüzme özelliği gözlenmemiştir.

Yağ eklenen (emülsiyon jelleşme ile hazırlanan) formülasyonlarda % 84.7-95.7 arasında değişen yüzdürme yüzdesi elde edilmiştir. Formülasyonlarda yağ yoğunluğunun artmasıyla ilaç yükleme kapasitesinin arttığı görülmüştür. Sonuçta düşük yağ yoğunluğuna sahip formülasyonlardan daha yüksek ilaç salımı gerçekleşmiştir. Hazırlanan tüm formülasyonlarda ilk patlama salımı gözlenmiştir.

Nayak vd., 2012 yılında, glibenklamidin uzun süreli sürekli salınımı için bir iyonotropik jelleşme yöntemiyle kalsiyum aljinat ve gum arabik boncuklarının geliştirilmesini, optimizasyonunu ve in vitro karakterizasyonunu araştırmayı amaçlamışlardır. Bağımsız proses değişkenleri olarak sodyum aljinat ve gum arabik miktarının ilaç enkapsülasyon verimliliği ve ilaç salımı üzerindeki etkileri, merkezi bileşik tasarım ve yanıt yüzeyi metodolojisine dayalı olarak optimize edilmiş ve analiz edilmiştir. Sonuçta:

Polimer karışımı olarak kullanılan sodyum aljinat ve gum arabik miktarlarının orantılı olarak artmasıyla ilaç enkapsülasyon etkinliğinde artış ve ilaç salımında azalma bulunmuştur. Bu optimize boncuklar, yüksek ilaç kapsülleme verimliliği (%86,02±2,97) ve uzun süre boyunca uygun sürekli ilaç salım modeli (7 saat sonra kümülatif ilaç salımı, %35,68 ±1,38) göstermiştir. Bu boncukların in vitro çözünmesi, anormal

(Fickian olmayan) difüzyon mekanizmasına (salınma üssü, n = 0.72–0.81) sahip birinci derece modeli (R^2=0.9886–0.9985) izleyen 7 saat boyunca uzun süreli sürekli glibenklamid salınımı göstermiştir.

Optimize edilmiş boncukların şişmesi ve bozunması, test ortamlarının pH'ından etkilenmiştir. Glibenklamid içeren bu geliştirilmiş kalsiyum aljinat/gum arabik boncukları, azaltılmış dozlama aralığı ile gelişmiş hasta uyumu açısından muhtemelen avantajlı olabileceği düşünülmüştür.

Atenololün salımı ve enkapsülasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde oral, oküler ve transdermal salım çalışmaları yapıldığı görülse de daha çok tablet formda oral yolla salım üzerine yoğunlaşıldığı anlaşılabilir. Özellikle midede kalma süresinin uzatıldığı yani yüzer ya da biyoyapışkan formda tablet çalışmaları çoğunluktadır. Bunun sebebinin de atenololün düşük biyoyararlanıma sahip olması ve yaklaşık %50'sinin metabolize olup idrar yoluyla atılması olduğu söylenilebilir. Yapılan çalışmalarda bu olumsuzluklar göz önüne alınarak, vücuda giren atenololün verimini arttırmak için yüzer ve biyoyapışkan tablet formlarına odaklanılmıştır. Atenolol üzerine iyonotropik ve emülsiyon jelleşme ile yapılan çalışmalarsa oldukça azdır.

Literatür incelemesi sonucunda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak kitosan ve aljinat ile gum arabik ve aljinat beraber kullanılarak ve aljinat tek başına kullanılarak atenolol için iki farklı yöntemle (iyonotropik jelleşme ve emülsiyon jelleşme) yeni bir kontrollü ilaç salım sistemi hazırlanmıştır. Bu yeni sistemlerle atenolol için mide hedefli salımında uzatılmış ve kontrollü salım elde edilmesi planlanmaktadır. Ayrıca literatürde midede kalış süresi uzatılan formülasyonların hepsinde görülen hızlı salım ve ilk patlama salımı gibi olumsuzlukların giderilmesi üzerine de iyileştirmeler yapılmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bu iki olumsuzluğu gidermek üzerine de araştırmalar yapılmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Kitosan (medium molecular weight), sodyum aljinat (mannuronik asidin guluronik aside oranı (M/G oranı) 1,56)., gum arabik, atenolol Sigma-Alrich (Steinheim, Almanya)'dan; kalsiyum klorür ($CaCl_2$), fosfat tamponu (PBS) ile hidroklorik asit (HCl) Merck (Dramstadt,Almanya)' dan; asetik asit (glacial, %99) Riedel-de Haen (Seelze, Almanya)'dan, mineral yağ bioMerieux SA (Fransa)'dan, hindistan cevizi yağı Life In (Türkiye)'den alınmıştır. Hanna (pH 211) pH metre, Ohaus-Pioneer (PA214C) 0,0001 duyarlıkta terazi, Shimadzu (UV-1601) spektrofotometre, Barnstead Thermolyne Mirak manyetik karıştırıcı, Nüve EN400 etüv Gerhardt Thermoshake çalkalamalı inkübatör, Bandelin elektronik UW 3400 ultrasonik kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

3.2.1 Kitosan ile yapılan çalışmalar

3.2.1.1 Kör kitosan-aljinat makro taneciklerin hazırlanması

Farklı derişimlerde 20 ml (w/v) ALJ distile suda çözülerek hazırlanmış bu sırada eş zamanlı olarak 0.1 M asetik asit içerisinde, farklı derişimlerde 50 ml (w/v) kitosan hazırlanmıştır. Ardından kitosan farklı derişimlerde hazırlanmış 50 ml (w/v) $CaCl_2$ ile birleştirilmiş ve jelasyon çözeltisi oluşturulmuştur. Belirli bir süre karışıma bırakılan jelasyon çözeltisine hazırlanan ALJ çözeltisi belirli bir yükseklikten, 18 G şırınga yardımıyla damlatılmış ardından tanecikler 30 dakika jelasyon çözeltisi içerisinde karışıma bırakılmıştır. Karışım sonucunda tanecikler süzülmüş ve belirli miktarda saf su ile yıkanıp 37°C'a ayarlanan etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmış ve enkapsülasyon ile kontrollü salım çalışmaları için desikatörde saklanmıştır.

3.2.1.2 ATL içeren kitosan-aljinat makro taneciklerin hazırlanması

Farklı derişimlerde 20 ml (w/v) ALJ distile suda çözülerek hazırlanmış ardında içerisine 100 mg ATL eklenmiş ve tamamen çözünene kadar karışıma bırakılmıştır bu sırada eş zamanlı olarak 0.1 M asetik asit içerisinde, farklı derişimlerde 50 ml (w/v) kitosan hazırlanmıştır. Ardından kitosan, farklı derişimlerde hazırlanmış 50 ml (w/v) $CaCl_2$ ile birleştirilmiş ve jelasyon çözeltisi oluşturulmuştur. Belirli bir süre karışıma bırakılan jelasyon çözeltisine hazırlanan ALJ çözeltisi belirli bir yükseklikten, 18 G şırınga yardımıyla damlatılmış ardından tanecikler 30 dakika jelasyon çözeltisi içerisinde karışıma bırakılmıştır. Karışım sonucunda tanecikler süzülmüş ve belirli miktarda saf su ile yıkanıp 37°C'a ayarlanan etüvde 24 saat kurumaya bırakılmıştır ve enkapsülasyon hesabı ile kontrollü salım çalışmaları için desikastörde saklanmıştır.

3.2.1.3 Enkapsülasyon verimi ve hesaplaması

Hazırlanan tanecikler kurutulduktan sonra tartılmış ardından kuru taneciklerin bir kısmı enkapsülasyon çalışması yapmak üzere 250 ml PBS çözeltisine eklenmiştir. Çözelti 24 saat 37 °C' da 150 rpm'de orbital çalkalayıcıya bırakılmıştır. 24 saatin sonunda çözeltiden alınan örnek UV-VIS yardımıyla analiz edilmiş ve aşağıda gösterilen denklem yardımıyla %enkapsülasyon değerleri hesaplanmıştır.

$$\%Enkapsülasyon = \frac{Taneciklerdeki\ gerçek\ ilaç\ miktarı(mg)}{Taneciklerdeki\ teorik\ ilaç\ miktarı(mg)} \times 100$$

(1)

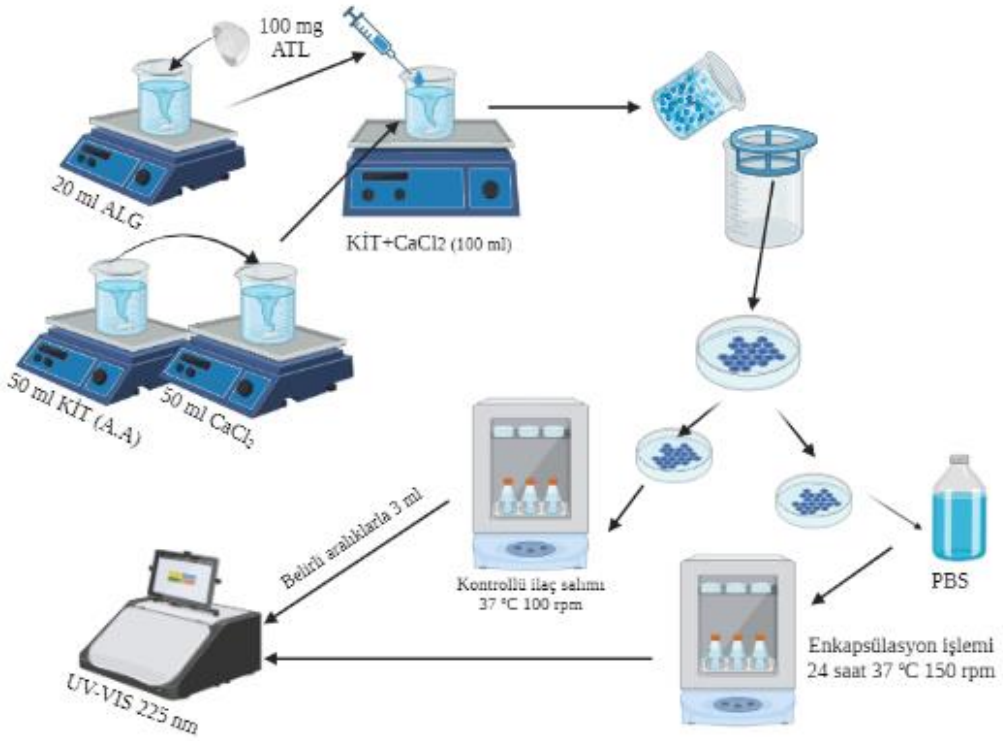
Enkapsülasyon verimini etkileyen parametreleri ve bu etkileşimi anlayabilmek amacıyla kullanılan derişim yüzdeleri çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 KİT-ALJ ile yapılan çalışmada enkapsülasyon verimi etkileyen parametreler ve kullanıldıkları derişimi

Aljinat (w/v)	**Kitosan (w/v)**	**$CaCl_2$ (w/v)**	**Dekstrin (w/v)**	**Asetik Asit (M)**	**Atenolol (mg)**
1,5	-	2	-	1	100
1,75	-	2	-	1	100
3	-	2	-	1	100
1,5	0,5	2	-	1	100
1,75	0,5	2	-	1	100
3	0,3	0,5	-	1	100
3	0,5	0,5	-	1	100
3	0,6	0,5	-	1	100
3	0,5	0,4	-	1	100
3	0,5	1	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
2	0,5	2	-	1	100
2,5	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
4	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	-	1	100
3	0,5	2	0,25	1	100
3	0,5	2	0,5	1	100
3	0,5	2	1	1	100
3	0,5	2	1,5	1	100
3	0,5	2	2	1	100

3.2.1.4 In vitro kontrollü ilaç salım çalışmaları

Kontrollü ilaç salım çalışmaları için öncelikle kurutulan ve ardından tartılan tanecikler mide ortamını simüle etmesi için 0.1 M (pH=1.2) HCl içerisinde ve farklı pH değerlerinin ve ortamların etkisini ölçmek için farklı derişimlerde HCl asetik asit içerisinde ve taneciklerin bağırsak ortamındaki salım profilini görmek için PBS içerisinde, 37°C'da termo çalkalayıcı yardımıyla 100 rpm karıştırma hızında hafif ya bulunmayan formülasyonlarda 4 saat, hafif yağ bulunan formülasyonlarda 24 saat salıma bırakılmıştır Salım hesaplamaları için belirli zaman aralıklarında salım ortamından, 3 ml örnekler alınmış ve alınan örnek kadar taze salım çözeltisi ortama eklenmiştir. Alınan örnekler 225 nm'de UV-VIS' te analiz edilmiş ve kümülatif ilaç salımı hesaplanmıştır. Çalışmanın şekilsel gösterimi şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1 Kitosan ile yapılan çalışmanın şekilsel gösterimi

3.2.3 Gum Arabik ile Yapılan Çalışmalar

3.2.3.1 Kör gum arabik-aljinat makrotaneciklerinin hazırlanması

Farklı derişimlerde 15 ml (w/v) ALJ ve 10 ml (w/v) GA farklı derişimlerde ayrı ayrı distile suda çözülerek hazırlanmıştır. Ardından bu iki çözelti birleştirilmiş ve 10 dakika boyunca 1000 rpm hızda karıştırılmıştır. Ardından karışım 5 dakika boyunca %20 AM 000.5s pulse koşulları altında ultrasonifikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlemin ardından karışım farklı derişimlerde hazırlanan 100 ml $CaCl_2$ çözeltilerine belirli bir yükseklikten 18G şırınga yardımıyla damlatılmış. Ardından oluşan tanecikler 30 dakika jelasyon çözeltisi içerisinde karışıma bırakılmıştır. Karışım sonucunda tanecikler süzülmüş ve belirli miktarda saf su ile yıkanıp 37°C'a ayarlanan etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmış ve desikatörde saklanmıştır.

3.2.3.2 ATL içeren gum arabik -aljinat makrotaneciklerinin hazırlanması

Farklı derişimlerde 15 ml (w/v) ALJ ve 10 ml (w/v) GA farklı derişimlerde ayrı ayrı distile suda çözülerek hazırlanmıştır. Ardından bu iki çözelti birleştirilmiş ve 10 dakika boyunca 1000 rpm hızda karıştırılmıştır. Ardından bu karışıma ATL eklenmiş ve ATL karışım içerisinde çözünene kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. ATL tamamen çözündükten sonra karışım 5 dakika boyunca %20 AM 000.5s pulse koşulları altında ultrasonifikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlemin ardından karışım farklı derişimlerde hazırlanan 100 ml $CaCl_2$ çözeltilerine belirli bir yükseklikten 18G şırınga yardımıyla damlatılmış. Ardından oluşan tanecikler 30 dakika jelasyon çözeltisi içerisinde karışıma bırakılmıştır. Karışım sonucunda tanecikler süzülmüş ve belirli miktarda saf su ile yıkanıp 37°C'a ayarlanan etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmış ve enkapsülasyon ile kontrollü salım çalışmaları için desikatörde saklanmıştır.

3.2.3.3 Hafif yağlar ile makrotaneciklerin hazırlanması

Çalışmada hafif yağ olarak hindistan cevizi yağı ile mineral yağ kullanılmış ve her iki yağ içinde aşağıdaki yöntem izlenmiştir.

15 ml %3 (w/v) ALJ ve 10 ml %3 (w/v) GA ayrı ayrı distile suda çözülerek hazırlanmıştır. Ardından bu karışım birleştirilmiş ve 10 dakika boyunca 1000 rpm hızda karıştırılmıştır. Ardından bu karışıma ATL eklenmiş ve ATL karışım içerisinde çözünene kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. ATL tamamen çözündükten sonra karışıma farklı derişimlerde denklem 2'ye göre hazırlanan farklı derişimlere sahip (v/v) HCY ve MYAĞ sabit sıcaklık ve sabit hızda eklenmiş ve emülsiyon oluşumu gözlendiğinde karışım 5 dakika boyunca %20 AM 000.5s pulse koşulları altında ultrasonifikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlemin ardından karışım farklı derişimlerde hazırlanan 100 ml $CaCl_2$ çözeltilerine belirli bir yükseklikten 18G şırınga yardımıyla damlatılmıştır. Ardından oluşan tanecikler 30 dakika jelasyon çözeltisi içerisinde karışıma bırakılmıştır. Karışım sonucunda tanecikler süzülmüş ve belirli miktarda saf su ile yıkanıp 37°C'a ayarlanan etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmış ve enkapsülasyon ile kontrollü salım çalışmaları için desikatörde saklanmıştır. Kör taneciklerde aynı yöntemle ATL olmaksızın hazırlanmıştır.

$$\%Yağ\ (^{v}/_{v}) = \frac{x\ ml\ yağ}{x\ ml\ yağ + 10\ ml\ ALG} \times 100 \qquad (2)$$

Kör taneciklerde ATL olmadan aynı yöntemle hazırlanmıştır.

3.2.3.4 Yüzdürme deneyleri

Emülsiyon jelleştirme yöntemi ile hazırlanan tanecikler için her deney setinden rastgele 10 adet tanecik seçilerek tartılmıştır. Ardından bu tanecikler 0.1 M 20 ml HCl çözeltisine bırakışmış ve zaman tutularak tüm taneciklerin yüzmeye geçiş süreleri,

başlangıçta (tanecikler ortama bırakılır bırakılmaz) yüzen tanecik miktarı, yüzer konumda toplam kalma süresi, şişme miktarı (%) (denklem 3), yüzde yüzme miktarı (denklem 4) hesaplanıp ölçülmüştür.

$$\%Şişme = \frac{t anındaki\ kütle - Başlangıçtaki\ kütle}{Başlangıçtaki\ kütle} \times 100 \quad (3)$$

$$\%Yüzme = \frac{Toplam\ yüzdürme\ süresi\ sonunda\ yüzer\ konumda\ kalan\ tanecik\ sayısı}{Toplam\ tanecik\ sayısı} \times 100 \quad (4)$$

3.2.3.5 Enkapsülasyon verimi ve hesaplaması

Enkapsülasyon hesaplaması bölüm 3.2.1.3'te anlatılan yöntem ve formülasyonla aynı şekilde hazırlanmış ve hesaplanmıştır. Enkapsülasyon verimini etkileyen parametreleri ve bu etkileşimi anlayabilmek amacıyla kullanılan derişim yüzdeleri çizelge 3.2 'de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler ve derişimleri

Gum Arabik (w/v)	**Aljinat (w/v)**	**$CaCl_2$ (w/v)**	**Dekstrin (w/v)**	**HCY (v/v)**	**MYAĞ (v/v)**	**ATL (mg)**
1	3	10	-	-	-	100
2	3	10	-	-	-	100
2,5	3	10	-	-	-	100
3	3	10	-	-	-	100
3,5	3	10	-	-	-	100
3	1	10	-	-	-	100
3	2	10	-	-	-	100

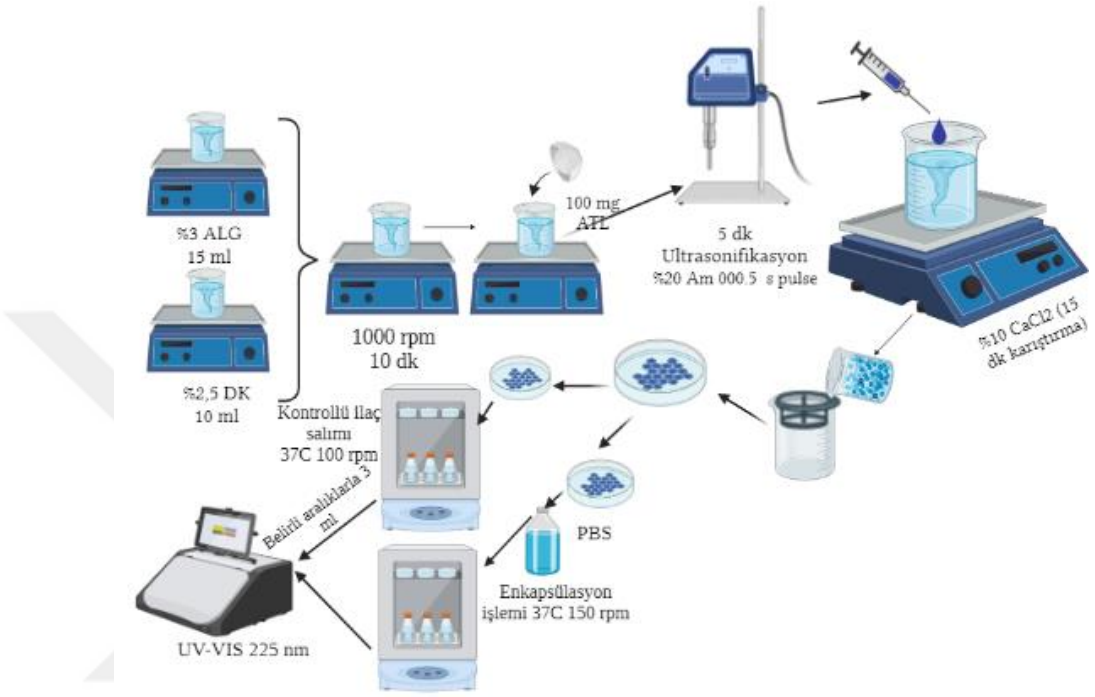
Çizelge 3.2 Enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler ve derişimleri (devam)

Gum Arabik (w/v)	**Aljinat (w/v)**	**$CaCl_2$ (w/v)**	**Dekstrin (w/v)**	**HCY (v/v)**	**MYAĞ (v/v)**	**ATL (mg)**
3	2,5	10	-	-	-	100
3	3,5	10	-	-	-	100
3	2,5	2	-	-	-	100
3	2,5	5	-	-	-	100
3	2,5	15	-	-	-	100
3	2,5	20	-	-	-	100
3	3	10	0,5	-	-	100
3	3	10	1	-	-	100
3	3	10	1,5	-	-	100
3	3	10	-	3	3	100
3	3	10	-	5	5	100
3	3	10	-	10	10	100
3	3	10	-	15	15	100
3	3	10	-	20	20	100

3.2.3.6 In vitro kontrollü ilaç salım çalışmaları

Kontrollü ilaç salım çalışmaları için öncelikle kurutulan ve ardından tartılan tanecikler mide ortamını simüle etmesi için 0.1 M (pH=1.2) HCl içerisinde, 37°C'da termo çalkalayıcı yardımıyla 100 rpm karıştırma hızında 4 saat salıma bırakılmıştır. 4. saatin sonunca tanecikler HCl ortamından alınmış süzülmüş ve bağırsak ortamını simüle etmesi için PBS içerisinde 3 saat salıma bırakılmıştır. Hafif yağ bulunan formülasyonlarda ise tanecikler 24 saat HCl' de ardından 5 saat PBS' te salıma bırakılmıştır. Salım hesaplamaları için belirli zaman aralıklarında salım ortamından, 3 ml örnekler alınmış ve alınan örnek kadar taze salım çözeltisi ortama eklenmiştir. Alınan örnekler 225 nm'de UV-VIS' te analiz edilmiş ve kümülatif ilaç salımı

hesaplanmıştır. Salım çalışmalarının iyileştirilmesi için hafif yağ bulunmayan formülasyonlarda dekstrin kullanılmıştır. Çalışmanın şekilsel gösterimi şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2 Gum arabik ile yapılan çalışmanın şekilsel gösterimi

3.3 Analiz Yöntemler

3.3.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizi:

Kör makro tanecikler, saf atenolol ilacı, atenolol içeren makro tanecikler ve kitosan içermeyen makro tanecikler gibi farklı formülasyon bileşenleri arasındaki etkileşimi değerlendirmek için FT-IR analizi yapılmıştır. KBr peletleri kullanarak 4000-400cm^{-1} tarama aralığında analizler gerçekleştirilmiştir.

3.3.2 Ultraviyole-Görünür Spektroskopi (UV-VIS) analizi:

Enkapsülasyon ve kontrollü salım çalışmaları için öncelikle atenololün; 0,1 M HCl'de (EK 1), PBS'te (EK 2), 0,01M HCl'de (EK 3) ve 0,1M Asetik asitte (EK 4) kalibrasyon grafikleri hazırlanmıştır. Ardından bu grafiklerin yardımıyla, analiz sonucu elde edilen absorpsiyonlardan milyonda bir birim (ppm) cinsinden derişime geçilmiştir. Ppm'den mg cinsinden miktar birimine ise denklem 5 yardımıyla geçilmiş ve çözeltilerde bulunan atenolol miktarı hesaplanmıştır.

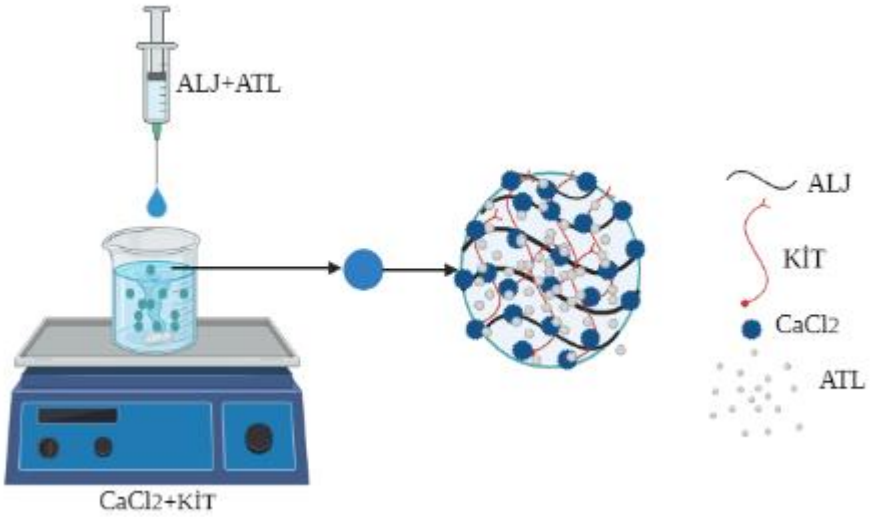
$$ppm = \frac{\text{Çözünen atenolol miktarı } (mg)}{\text{Analiz edilen çözelti miktarı } (l)} \quad (5)$$

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Kitosan ve Aljinat ile Yapılan Çalışmalar

4.1.1 İyonotropik jelleşme yöntemi ile hazırlanan makrotanecikler ve enkapsülasyon çalışmaları

Kitosan-aljinat kompleksini içeren tanecikler, farklı derişimlerde hazırlanan ALJ çözeltisinin yine farklı derişimlerde hazırlanan KİT ve $CaCl_2$ çözeltisine belirli bir mesafeden 18G şırınga ile damlatılarak oluşturulmuştur (Şekil 4.1).



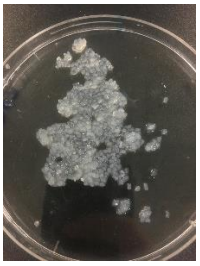
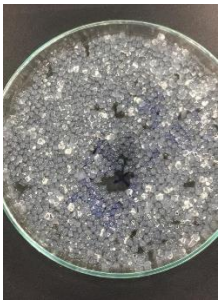
Şekil 4.1 Kitosan ve aljinat ile yapılan iyonotropik jelleşme çalışmasının ve oluşan taneciğin kimyasal yapısının basit gösterimi

Lotfipour vd.'lerinin 2012 yılında yaptığı çalışmada aljinat ile $CaCl_2$ derişiminin ve jelasyon süresinin elde edilen taneciklerin sertliği ve şekline etkisini incelemek için *Lactabacillus acidophilus* yüklü aljinat tanecikleri hazırlamıştır. Çalışmada %1 (w/v) ile %2,5 (w/v) arasında ALJ derişimi ve %1 (w/v) ile %4 (w/v) arasında $CaCl_2$ derişimlerinde çalışılmıştır. Çalışma sonunda yapılan yüzey tepki analizleri, aljinat derişiminin, hazırlanan boncukların boyutu, şekli ve kapsülleme etkinliği için önemli bir

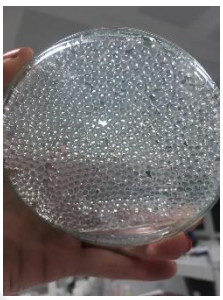
faktör olduğunu göstermiştir ayrıca incelenen üç faktörün de (aljinat derişimi, $CaCl_2$ derişimi ve jelasyon süresi) etkisinin önemli olduğunu, ancak regresyon katsayısına göre aljinat derişiminin en önemli rolü oynadığını ortaya koymuştur.

Bu çalışmada da taneciklerin şekli ve sertliğini en çok etkileyen faktörün aljinat derişimi ve ardından $CaCl_2$ derişimi ile jelasyon süresi olduğu gözlenmiştir. Aljinat derişimi arttıkça oluşan taneciklerin daha rijit, küresel ve sert olduğu, $CaCl_2$ derişiminin artmasının tanecik sertliğini arttırdığı jelasyon süresinin ise $CaCl_2$ ve aljinat kadar etkili olmasa da tanecik sertliğini ve küreselliğini arttırdığı gözlenmiştir. Çizelge 4.1'de bazı tanecik resimleri ve o taneciklerin oluşumunda kullanılan derişimler verilmiştir.

Çizelge 4.1 KİT ve ALJ ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları

%Aljinat (w/v)	**%$CaCl_2$ (w/v)**	**Jelasyon süresi (dakika)**	**Atenolol (mg)**	**Tanecik şekilleri**
1	0,5	30	100	Tanecik oluşumu gözlemlenmedi
1	2	30	100	
3	0,4	30	100	

Çizelge 4.1 KİT ve ALJ ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları (devam)

%Aljinat (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	Jelasyon süresi (dakika)	Atenolol (mg)	Tanecik şekilleri
3	2	15	100	
3	2	30	100	
4	2	30	100	

Aljinat derişiminin tanecik şekline etkisinin, hazırlanan aljinat jelinin viskozitesinin artmasıyla daha büyük boncukların hazırlanmasına yol açması şeklinde açıklanabilir. D-mannuronik (M) ve l-guluronik (G) asitten oluşan doğrusal bir polimer olarak aljinatın karakteristiği, l-guluronik asit ve d-mannuronik asitteki kaynağa, bileşime ve diziye güçlü bir şekilde bağlıdır. Jelleşme reaksiyonu Ca^{+2} iyonunun aljinatın G monomerine bağlanmasıyla oluşmuştur. Bu sebeple, düşük G içeriğine sahip polimerlerden yapılan boncukların özellikleri $CaCl_2$ derişimine daha az bağlıdır (Lotfipour vd .2012). Bu çalışmada kullanılan sodyum aljinat kaynağında M içeriği G içeriğinden daha fazladır

(M/G oranı 1,56), bu durum da tanecik sertliğinin ve şeklinin $CaCl_2$ derişimine ve jelasyon süresine aljinata göre daha az bağlı olması, düşük G içeriğine bağlanabilir.

Kitosan-aljinat ile yapılan çalışmalar kapsamında taneciklere ilaç yüklenmesinin etkinliğini gösteren enkapsülasyon verimi aljinat, kitosan, dekstrin ve jelleştirici ajan $CaCl_2$ derişimlerinin etkisi ile incelenmiştir. Enkapsülasyon veriminin en çok en çok etkileyen parametrelerin aljinat, kitosan ve $CaCl_2$ derişimleri olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklarda açıklanmıştır ayrıca aljinat ve kitosan ile hazırlanan taneciklerin hazırlanma koşulları, enkapsülasyona etki eden parametreler ve yüzde enkapsülasyon verimleri EK 5'te toplu halde verilmiştir.

4.1.1.1 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için KİT ve $CaCl_2$ derişimleri sırasıyla %0,5 ve %2 (w/v)'de sabit tutulmuş ve ALJ derişimi ise %1,5 (w/v) ile %4 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

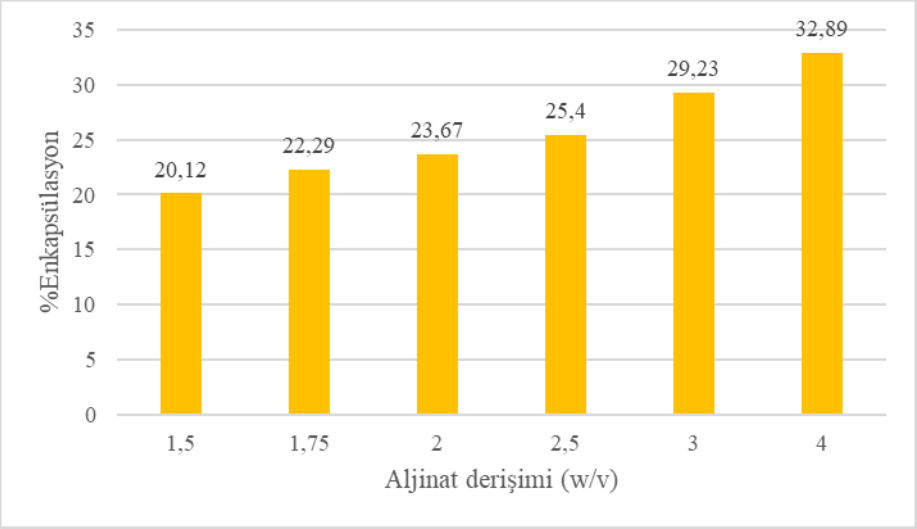
Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm'de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm'de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Belgamwar vd.'nin 2010 yılında aljinat ve HPMC ile yapmış olduğu çalışmada elde ettiği atenolol yüklü mikroküreler için aljinat derişiminin %1 (w/v)'den %4 (w/v)'e çıkmasıyla enkapsülasyon veriminin %32,86'dan %60,38'e yükseldiği bulunmuştur. Raha vd.'lerinin 2018'de ibuprofen yüklü aljinat mikroküreleri elde ettikleri çalışmada ise aljinat derişimi %0,8 (w/v)'den %1 (w/v)'e yükseltildiğinde ilaç içeriğinin 25,10 mg'dan 31,24 mg'a yükseldiği görülmüştür. Yine 2010 yılında Elnashar vd.'lerinin yaptığı çalışmada parlak mavi (brilliant blue), kalsiyum aljinat taneciklerine yüklenmiş

ve aljinat derişimi %1(w/v) ile %4(w/v) arasında kullanılmış ve enkapsülasyon veriminde %86'dan %93'e doğru bir artış gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da elde edilen sonuçlara göre aljinat miktarının %1,5 (w/v)'den %4 (w/v)'ye doğru artmasıyla enkapsülasyon verim %20,12'den %32,89'a yükselmiştir (Şekil 4.2) ayrıca aljinat derişiminin enkapsülasyona olan etkisi EK 7'de de çizelge halinde verilmiştir.

Bu artışın sebebinin aljinat derişiminin arttırılmasıyla, aljinatın Ca^{2+} iyonları için daha fazla bağlanma bölgesi sağlaması ve bunun daha küçük gözenek boyutuna sahip daha kompakt bir jel tanecik oluşumuna neden olduğu böylece taneciklerde gerçekleşen atenolol sızıntısının azalmasını sağladığı düşünülmüştür (Elnashar vd. 2010).

Aljinat derişimlerinden %4 (w/v)'de en yüksek enkapsülasyon veriminin elde edildiği görülmüş ancak aljinat derişiminin artmasıyla, taneciklerin istenenden daha sert olmasına yol açtığı ve asidik ortamda aljinat içeren taneciklerin gözeneklerinin büzüşmesinden dolayı mide hedefli salımı zorlaştıracağı düşünülmüştür. Ayrıca aljinat çözeltisinde viskozite ve yoğunluğunda artması sebebiyle de çalışma kolaylığı açısından %3 (w/v)'lük aljinat derişimi ile deneylere devam edilmesine kadar verilmiştir.



Şekil 4.2 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (Kit (w/v) = 0,5, $CaCl_2$ (w/v) = 2)

4.1.1.2 Kitosan derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

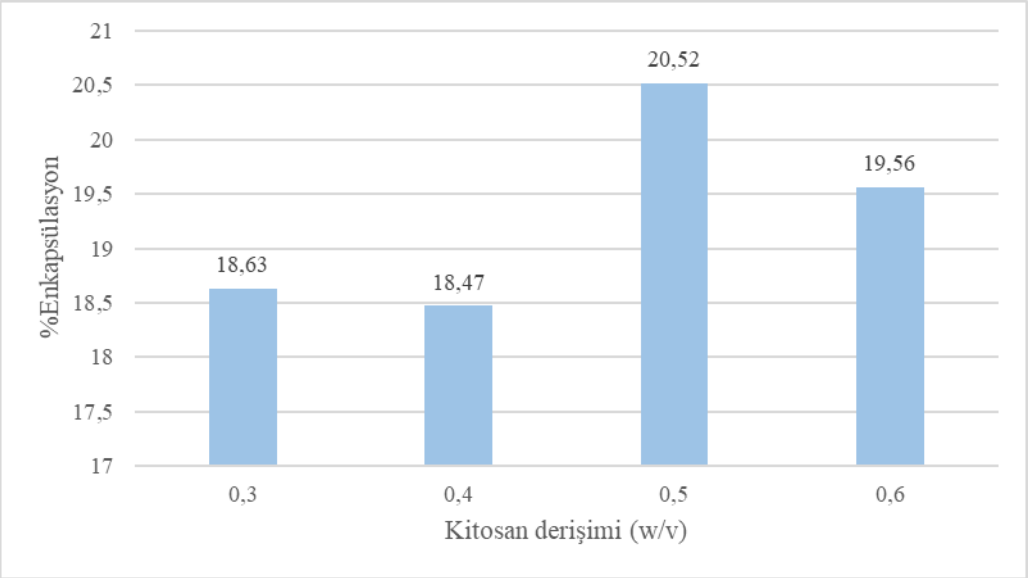
Kitosan derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için ALJ ve $CaCl_2$ derişimleri sırasıyla %3 ve %0.5 (w/v)'de sabit tutulmuş ve KİT derişimi ise %0,3 (w/v) ile %0,6 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm'de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm'de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Özbaş'ın 2022 yılında yapmış olduğu çalışmada propranolol yüklü aljinat-kitosan makroküreleri elde edilmiş ve kitosan derişimi %0,1 (w/v)'den %0,8 (w/v)'e çıkarılmasıyla enkapsülasyon veriminin %69'dan %85,70' yükseldiği görülmüştür. Ancak kitosan derişiminin artmasıyla meydana gelen çalışma güçlüğü sebebiyle çalışmalara %0,6 (w/v) kitosan derişimiyle devam edilmiştir. Yine aynı çalışmada jelasyon pH'ını 4,0 ile 5,0 arasında değiştirilerek pH'ın enkapsülasyona etkisi incelenmiş ve en yüksek enkapsülasyon verimi pH 4,5 ve %0,6(w/v) kitosan derişiminde %89,8 olarak elde edilmiştir. pH değerinin 5,0 olması enkapsülasyon veriminde düşüşe neden olmuştur. Bu durum, jelasyon çözeltisinin pH değeri arttıkça kitosanın çözünürlüğünün azalması ve kitosanın amino grupları ile aljinatın karboksil grupları arasındaki etkileşimin azalmasıyla ilişkilidir ve bu durum polielektrolit komplekste enkapsülasyon verimini azaltmıştır. Jelasyon çözeltisinin pH'ının 4,5'tan az olduğu durumlarda ise kitosanın çözünürlüğünün artması sebebiyle polielektrolit kompleks yapısının ilacı enkapsüle edemeyecek kadar fazla iyonik kuvvette olmasının enkapsülasyon verimini düşürdüğü görülmüştür (Özbaş 2022).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.3) kitosan derişiminin 0,3 (w/v)'ten 0,5(w/v)'ye doğru artırıldığında enkapsülasyon veriminin %17,63'ten %20,52'ye yükseldiğini ancak derişimin 0,5(w/v)'ten 0,6(w/v) derişimine doğru arttırılmasıyla

enkapsülasyon veriminin %20,52'den %19,56'ya düştüğü görülmüş ve bunun sebebinin çalışmada kullanılan pH çözeltisinin 4,3 olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.



Şekil 4.3 Kitosan derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 0,5)

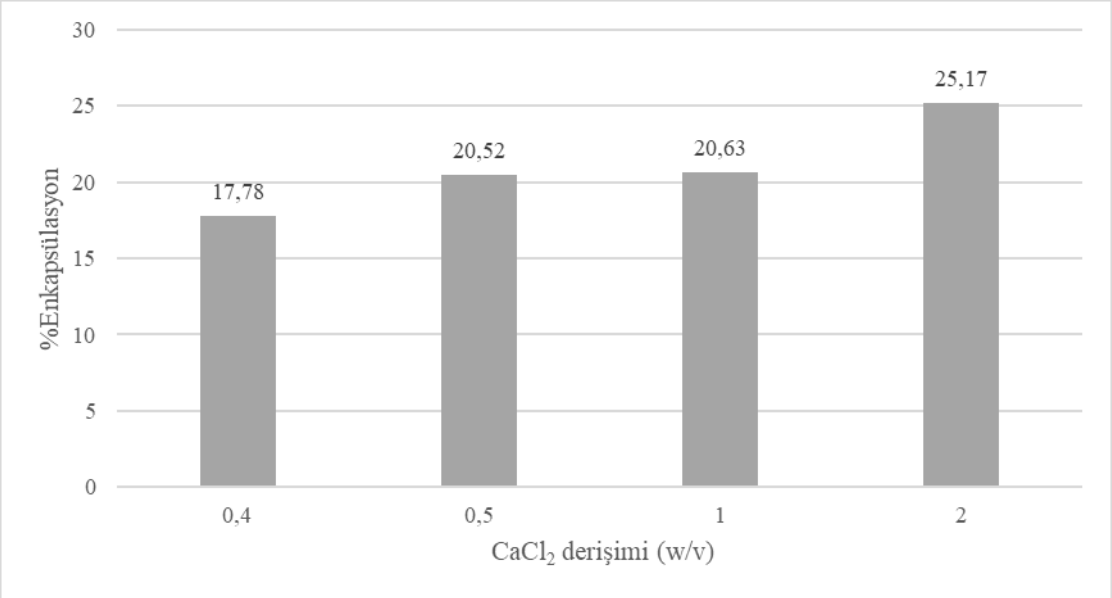
4.1.1.3 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

$CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için ALJ ve kitosan derişimleri sırasıyla %3 ve %0,5 (w/v)'te sabit tutulmuş ve $CaCl_2$ derişimi ise %0,4 (w/v) ile %2 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm'de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm'de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.4) kalsiyum klorür miktarının artmasıyla enkapsülasyon veriminde bir artış gözlenmiştir ve %2 (w/v) derişiminin en uygun derişim olduğu görülmüştür ayrıca $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini gösteren çizelge EK 9'da verilmiştir.

Belgamwar vd.'nin 2010 yılında aljinat ve HPMC ile yapmış olduğu çalışmada elde ettiği atenolol yüklü mikroküreler için $CaCl_2$ derişimi %1 (w/v)'den %9 (w/v)'a doğru arttıkça yüzde enkapsülasyon miktarı da %40'lardan %70'lere doğru artış göstermiştir. Bu çalışmada da $CaCl_2$ derişiminde %0,4 (w/v)'den %2 (w/v)'ye doğru arttırılmasının enkapsülasyon veriminin de %17,78'den %25,17'ye doğru artmasını sağlamıştır.



Şekil 4.4 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, KİT (w/v) = 0,5)

$CaCl_2$ derişimi ortamda var olan Ca^{+2} iyonlarının derişimini doğrudan etkilemektedir. Ca^{+2} iyonları ise aljinatla hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve bu reaksiyonla birlikte aljinat ve kalsiyum iyonları yumurta-kafes adıyla da bilinen jel yapıya dönüşür. Aljinat ve $CaCl_2$ 'nin reaksiyona girerek oluşturduğu ve jelleşme kapasitesini düzenleyen bu mekanizma zincir boyunca mevcut aljinatın sahip olduğu G monomerlerinin miktarı ve ortamda bulunan 2 değerlikli katyonların (Ca^{+2}) miktarı ile doğrudan ilişkilidir.

Kısacası kalsiyum iyonları hem jelleşme kapasitesini etkiler gibi hem de jelin stabilitesini etkiler (Gökbulut ve Öztürk 2018). Bu çalışmada $CaCl_2$ derişiminde %0,4 (w/v)'den %2 (w/v)'ye doğru arttırılmasıyla enkapsülasyon veriminde görülen %17,78'den %25,17 artışın sebebinin, Ca^{+2} iyonlarının $CaCl_2$ derişiminin artmasıyla doğru orantılı olarak artacağından dolayı, $CaCl_2$ derişiminin jelleşme kapasitesi ve jel stabilitesi ile yumurta-kafes jel yapısının daha kompakt olarak elde edilmesinde doğrudan bir etkisi olduğu düşünülmüştür.

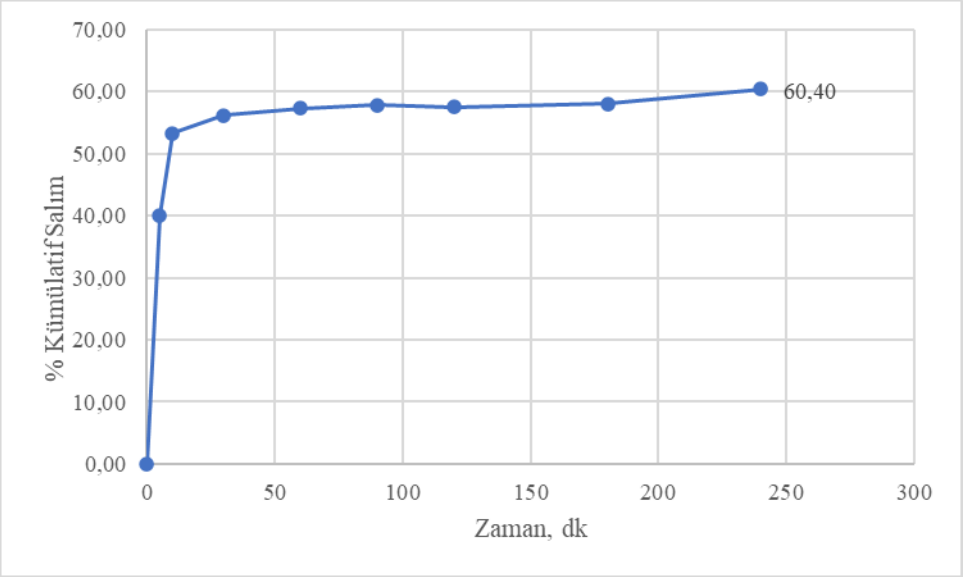
4.1.2 KİT-ALJ tanecikleriyle yapılan kontrollü salım çalışmaları

ATL yüklü aljinat-kitosan ve aljinat-kitosan-dekstrin taneciklerinin salım profilinin incelenmesi amacıyla 0.1 M (pH 1,2) hidroklorik asit (HCl) yapay mide sıvısı olarak, fosfat tamponu (PBS) (pH 7,5) yapay bağırsak sıvısı olarak hazırlanmıştır. Ayrıca farklı pH ve ortamlarda salım profilini incelemek için yine; 0.1 M HCl, 0.01 M HCl (pH 2,4), 0.1 M Asetik asit (AA) (pH 2,35) ve PBS ile çalışmalar yapılmıştır.

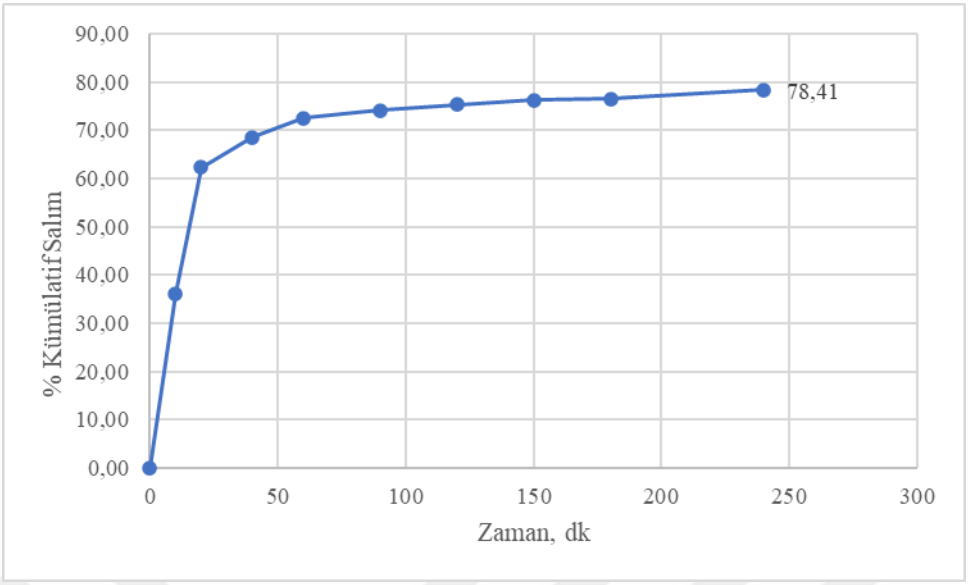
Yüzde kümülatif salım sonuçları ve salım yapılan tanecik koşulları Çizelge 4.2'de verilmiş ardından bazı salım profillerini daha net görebilmek için Şekil 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 ve 4.10'de salım grafiklerine yer verilmiştir. Yapılan salım çalışmalarında en yüksek kümülatif ilaç salımı %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %0,4 $CaCl_2$ (w/v) koşullarında hazırlanan taneciklerle elde edilmiş, salım sonunda %100'e varan kümülatif salım elde edilmiştir. Ancak tüm salım çalışmalarında literatürdeki çalışmalarda da görüldüğü gibi patlama salımı gözlenmiştir. Patlama salımı, kapsüllenmiş ilaçların bir salım ortamına verildiğinde hem in vitro hem de in vivo ortamda kısa bir süre içinde, kapsüllenmiş ilacın taşıyıcılardan salım ortamına ilaç yükünün önemli bir kısmının seri, öngörülemeyen ve kontrolsüz salımını ifade eder.

Çizelge 4.2 Kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları

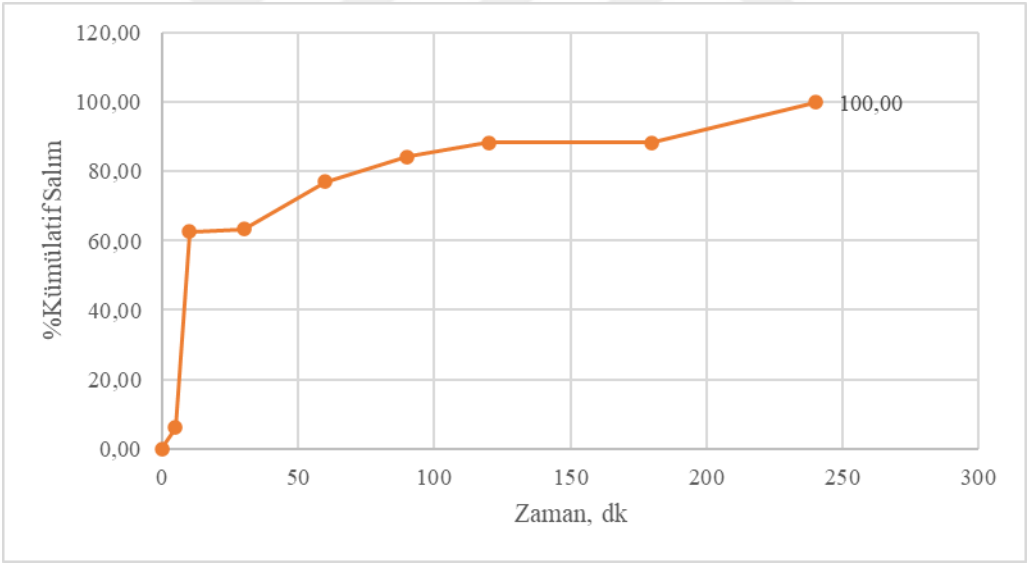
%ALJ (w/v)	%KİT (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)	%Enkapsülasyon verimi	Salım çözeltisi	%Kümülatif salım miktarı
1,5	0,5	2	7,06	20,12	0,1 M HCl	71,77
1,75	0,5	2	7,18	22,29	0,1 M HCl	71,31
2,5	0,5	2	9,40	24,4	0,1 M HCl	78,41
3	0,5	2	10,61	25,17	0,1 M HCl	60,40
3	0,5	0,4	10,50	17,78	0,1 M HCl	100
3	0,5	1	8,72	20,63	0,1 M HCl	98,62
3	0,5	2	10,62	25,17	PBS	74,18
3	0,5	2	10,61	25,17	0,01 M HCl	77,85
3	0,5	2	10,61	25,17	0,1 M Asetik asit	86,77



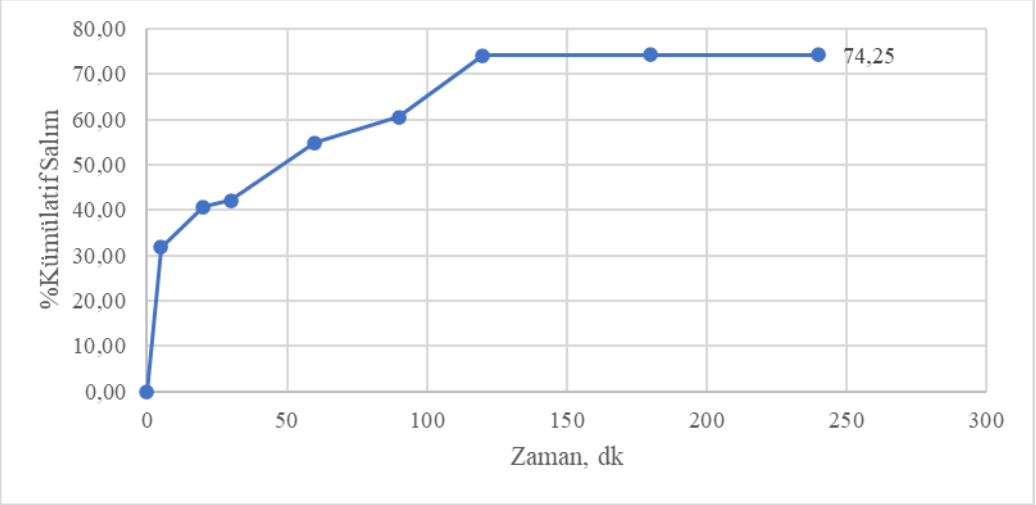
Şekil 4.5 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,1M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17)



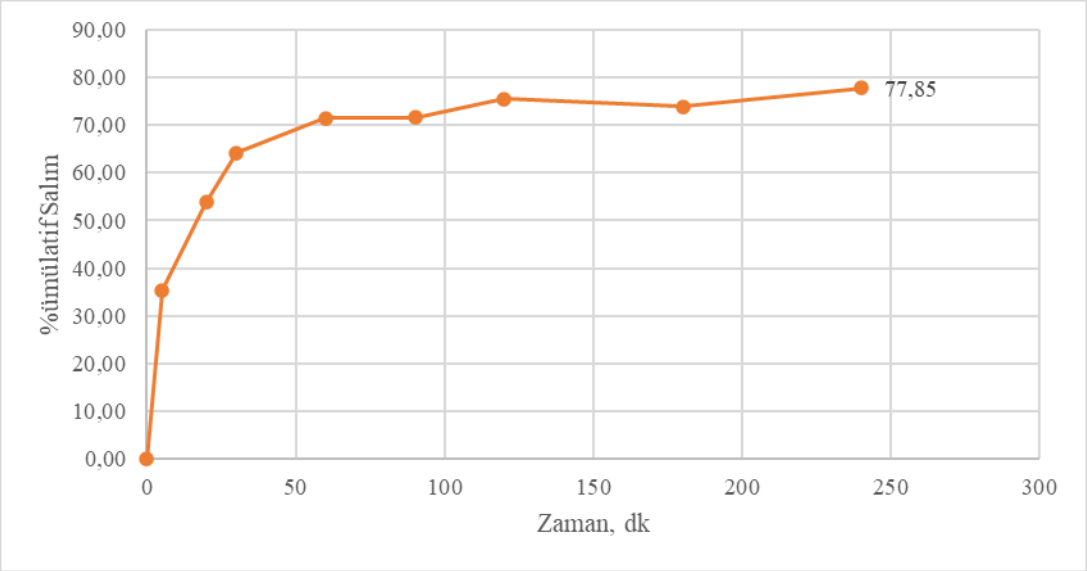
Şekil 4.6 %2,5 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,1M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 24,4)



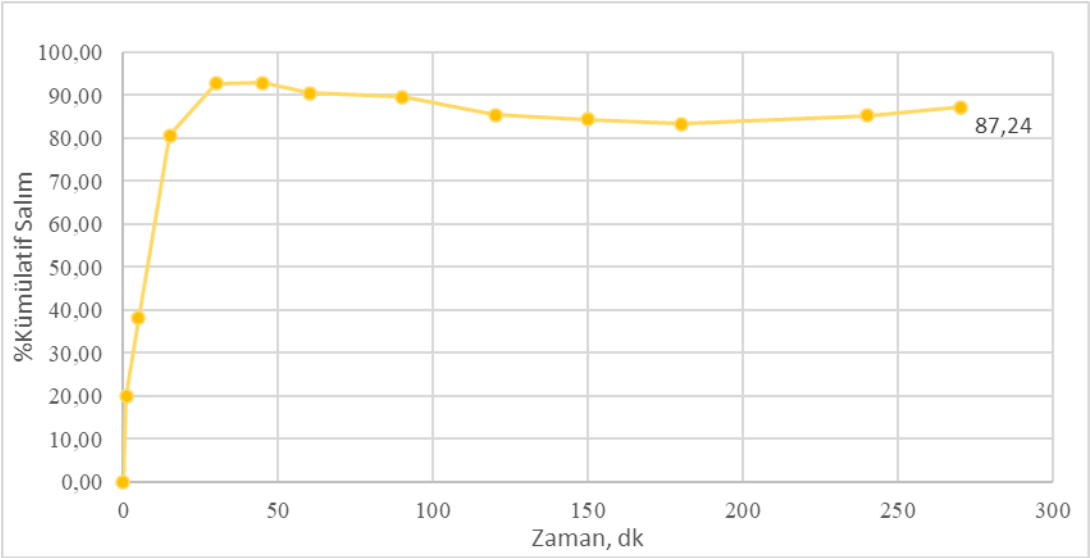
Şekil 4.7 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %0,4 $CaCl_2$ koşullarında 0,1M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 17,17)



Şekil 4.8 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında PBS içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17)



Şekil 4 9 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,01 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17)



Şekil 4.10 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 M Asetik Asit içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 25,17)

Li vd.'leri 2008 yılında nifepidin yüklü kitosan-aljinat taneciklerini iyonotropik jelleşme yöntemiyle hazırlamış ve 24 saat içerisinde KİT-ALJ nanoparçacıklarından salınan nifedipinin pH 1,5'te %26,52, pH 6,8'de %69.69 ve pH 7,4'te %56,50 olduğu görülmektedir. Elde edilen salım profillerinde, ilk iki saatte üç ortamda bir ilk patlama etkisi ve ardından 22 saat içinde sürekli ve kontrollü bir salım fazı ile karakterize edilmiştir. pH 1,5'ta ilacın %30'dan fazlasını ve pH 7,4'te ilacın %40'ından fazlasının salındığı görülmüş ve var olan bu patlama salımının polielektrolit kitosan-aljinat kompleksi ve nifedipin arasında olan zayıf etkileşim kuvvetleri tarafından, önemli miktarda nifepidinin nanopartiküllerin yüzeylerinde kalmaya zorlanması ile oluştuğu düşünülmüştür. Nanopartikül içine alınmayan ve yüzeyde kalan etkin madde ise salım sıvısı ile temas eder etmez çözünmeye başlamış ve bu da patlama salımına yol açmıştır. Özbaş 2022 yılında propranolol yüklü kitosan-aljinat makroküreler elde etmiş ve optimum koşullarda (%2 (w/v) ALJ, %0,5 $CaCl_2$ ve %0,6 KİT) pH 1,2'de %46,01'lik salım elde etmiştir ve ilacın %40'ından fazlası ilk 5 dakikada salındığı yani sistemde bir patlama salımı olduğu görülmüştür. Çalışmada patlama salımının sebebinin, propranolol hidroklorürün düşük molekül ağırlığına (295,80 g/mol) sahip olması nedeniyle aljinat gözeneklerinden düşük pH ortamında hızlı şekilde difüzlenmesi olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT ve %0,4 $CaCl_2$ ile hazırlanan

taneciklerle 0,1M HCl içerisinde 4 saatlik salım sonunda %100'lük kümülatif salım elde edilmiştir.

Kontrollü salım sonuçları ve grafikleri incelendiğinde, %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ (w/v) ile hazırlanan taneciklerle 0,1M HCl (pH=1,2)'de yapılan salım çalışmasında ilk 10 dakikada tanecik içerisindeki ilacın %50'sinden fazlasının, %2,5 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ (w/v) ile hazırlanan taneciklerle 0,1M HCl (pH=1,2)'de yapılan salım çalışmasında ilk 10 dakikada tanecik içerisindeki ilacın %60'ından fazlasının ve %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %0,4 $CaCl_2$ (w/v) ile hazırlanan taneciklerle 0,1M HCl (pH=1,2)'de yapılan salım çalışmasında ilk 10 dakikada tanecik içerisindeki ilacın yine %60'ından fazlasının salındığı görülmektedir. Bu salım çalışmalarının sonunda ise toplam ilaç salımı sırasıyla %60,40, %78,41 ve %100 olarak bulunmuştur. Bu tür öngörülemeyen ve kontrolsüz salım, özellikle kontrollü ve sürekli salım formülasyonlarının geliştirilmesi açısından genellikle istenmeyen bir durumdur.

Sonuçlara göre, aljinat derişimi %3 (w/v)'den %2,5 (w/v)'ye düştüğünde patlama salımı ve toplam kümülatif salım miktarı artmıştır. Aljinatın asidik ortamda büzüşerek içerisindeki etkin maddeyi dışarı bırakmaması gerektiği aynı şekilde kitosanın alkali ortamda çözünmeyerek içerisindeki etkin maddeyi dışarı bırakmaması gerektiği teorik olarak bilinmektedir. Yani elde edilen aljinat-kitosan kompleksinde, aljinat ve kitosanın, birbirlerinin pH'a olan duyarlılıklarını iyileştirmesi beklenmektedir. Bu teorik bilgiler göz önüne alındığında pH=1,2'de görülen bu yüksek patlama salımı özellikle aljinatın düşük pH'larda büzüşerek gözenek boyutunu küçültmesi özelliği nedeniyle, beklenmeyen bir durumdur. PBS' te de %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ (w/v) ile hazırlanan taneciklerle yapılan salım çalışmasında da ilk 10 dakikada ilacın %40'ı salınmış yani yine yüksek oranda patlama salımı gözlemlenmiştir. Aslında bu durum aljinatın alkali ortamda şişerek patlaması özelliği sebebiyle gözlenmesi mümkün bir sonuçtur. Ancak aljinatın bu pH'larda gözlenen patlama özelliğinin önüne geçmek için ortama eklenen kitosanın da bu durumu engelleyemediği görülmektedir. Lakin pH 1,2'de %60'tan pH 7,4'te %40'tan fazla ilacı ilk 10 dakikada salması bu sistemin bazik

ortamda nispeten daha başarılı olduğunu gösterebilir. $CaCl_2$ miktarı ise %2 (w/v)'den %0,4 (w/v)'ye düştüğünde patlama salımında aynı oranda kalmış ancak toplam kümülatif salım miktarı artmıştır.

Çalışmada görülen bu patlama salımının sebebini, teorik bilgiler ve literatür taramalarında elde edilen sonuçlara göre iki duruma bağlayabiliriz: ilki atenololün önemli miktarı, nifepidin ile yapılan çalışmada olduğu gibi (Li vd. 2008), kitosan-aljinat taneciğinin içeriğine giremeyip yüzeye tutunması ve taneciğin salım ortamına girer girmez, yüzeyinde bulunan atenololün çözünmesi; ikinci durumda ise kitosan ve aljinatın hidrofilik doğası sebebiyle tanecikler salım ortamında hızla hidrasyona uğraması (Motwani vd. 2008) ve salım ortamı tanecik içine hapsolan atenololü hızlıca çözmesi ve böylece atenololün salım ortamına istenenden daha hızlı difüzlenmesi olabilir.

Elde edilen tüm sonuçlar incelendiğinde tanecikler içerisine yüklenen ilaç miktarının yani yüzde enkapsülasyon sonuçlarının hem beklenenden hem de literatürdeki çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre çok düşük olması ayrıca tüm salımlarda patlama salımı görülmesi, bu sonuçların tezin amacına uymadığını göstermiştir. Bu sebeple ilaç taşıyıcı kompleksin bazı modifikasyonlara ihtiyacı olduğu düşünülmüş ve kompleksi güçlendirmek için lineer dekstrinle çalışmalar yapılmıştır.

Dekstrin, yüksek biyouyumluluk ve biyobozunurluk gösterir bu da gıda, kozmetik, ilaç ve doku mühendisliği dahil olmak üzere farklı alanlardaki uygulamalarla onu ideal bir taşıyıcı sistem haline getirir. Lineer dekstrin, biyoaktif bileşenlerin, peptit ve protein ilaçlarının, antijenlerin, aşıların dağıtımını geliştirmek ve iyileştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

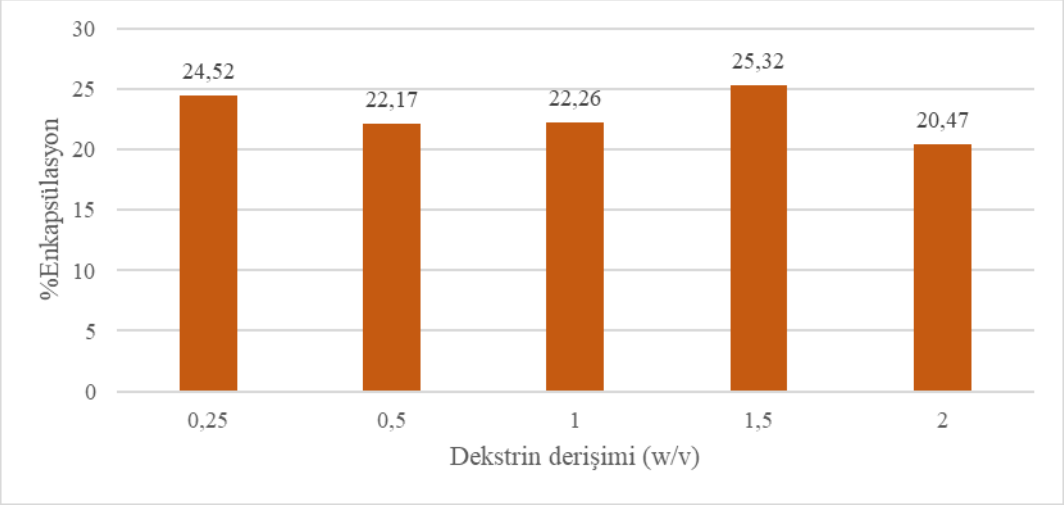
4.1.3 Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine ve kontrollü salıma etkisi

Dekstrin özellikle ilaç salım ve taşıyıcı komplekslerinde patlama salımını önlemek, daha yavaş ve kontrollü bir salım elde etmek için kullanılan biyopolimerlerden biridir. Bu çalışmada da var olan patlama salımı ve kontrollü salımda görülen düzensizlikleri azaltmak için ve polimer kompleksini güçlendirmek için kullanılmıştır.

Dekstrin derişiminin ilk olarak enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için ALJ, kitosan ve $CaCl_2$ derişimleri sırasıyla %3, %0,5, %2 (w/v)'de sabit tutulmuş ve dekstrin derişimi ise %0,25 (w/v) ile %2 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm'de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm'de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.11) dekstrin miktarının enkapsülasyon veriminde etkili bir artış ya da azalış yaratmadığı görülmüştür. Ayrıca dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde EK 10'da verilmiştir. En uygun dekstrin derişiminin, salıma olan etkisi (Şekil 4.12), taneciklerin sertliği ve çalışma kolaylığı sebebiyle %0,25 (w/v) derişimi olduğuna karar verilmiştir.



Şekil 4.11 Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, KİT (w/v) = 0.5, $CaCl_2$ (w/v) =2)

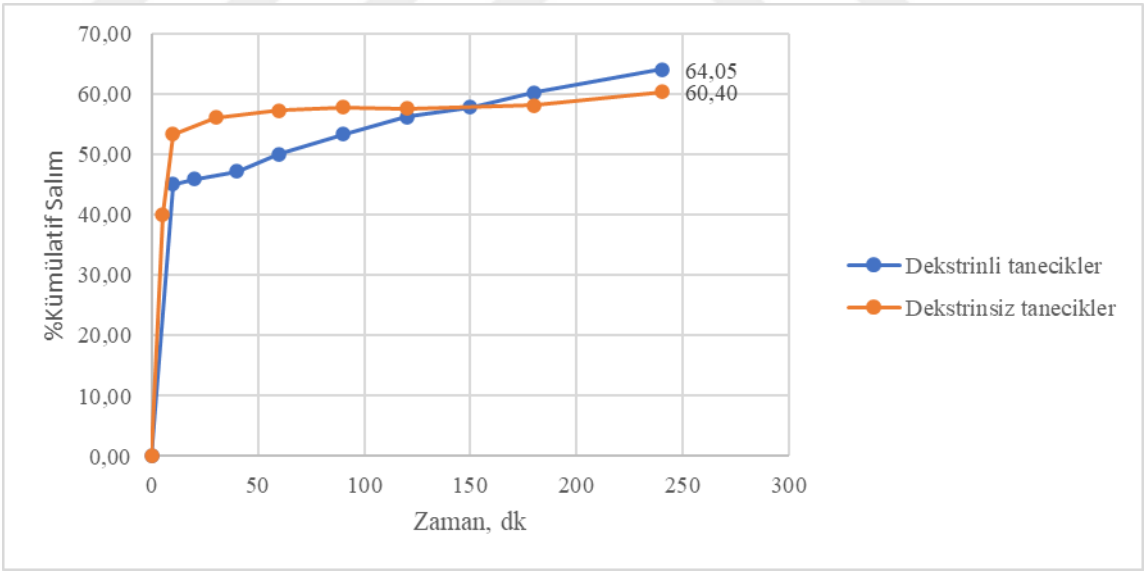
Ardından dekstrinin kontrollü salıma etkisini incelemek için Çizelge 4.3' te verilen dekstrin derişimleri ve koşullarında salım çalışmaları yapılmıştır. Şekil 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15'te ise dekstrinle yapılan salım çalışmalarının grafiklerine yer verilmiştir.

Çizelge 4.3 Dekstrin ile yapılan kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları

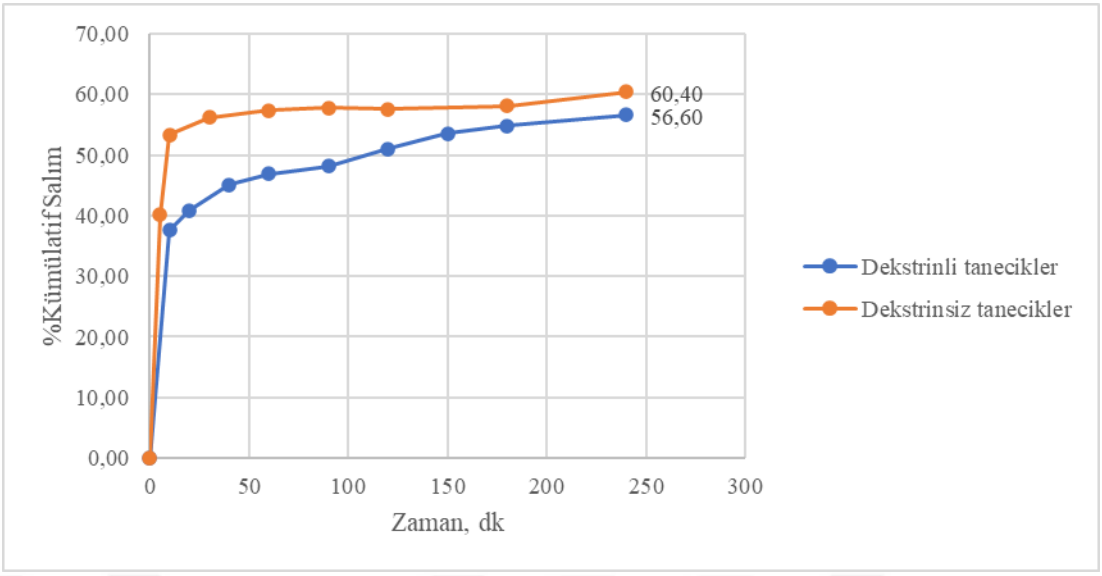
%ALJ (w/v)	%KİT (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	%Dekstrin (w/v)	Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)	%Enkapsülasyon verimi	Salım çözeltisi	%Kümülatif salım miktarı
3	0,5	2	0,25	8,65	24,52	0.1 M HCl	19.09
3	0,5	2	0,5	7,78	22,17	0.1 M HCl	15.20
3	0,5	2	1,5	7,80	22,26	0.1 M HCl	13.47
3	0,5	2	2	7,35	20,47	0.1 M HCl	15.99



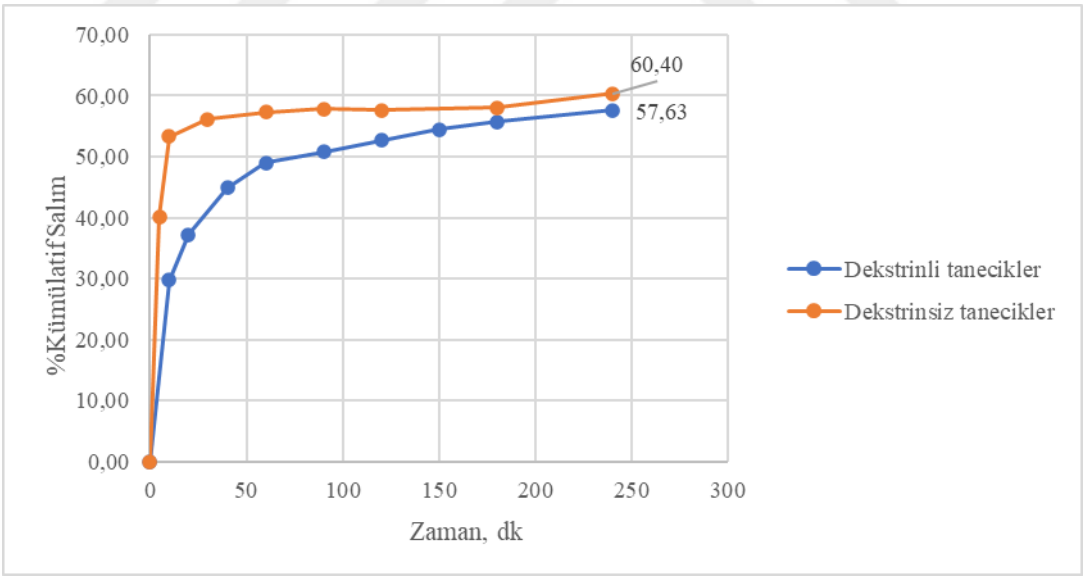
Şekil 4.12 %0,25 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 24,52, dekstrinsiz tanecikler için 25,17)



Şekil 4.13 %0,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 22,17, dekstrinsiz tanecikler için 25,17)



Şekil 4.14 %1,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0,5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 22,26, dekstrinsiz tanecikler için 25,17)



Şekil 4.15 %2 DK, %3 (w/v) ALJ, %.0.5 (w/v) KİT, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 M HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 20,47, dekstrinsiz tanecikler için 25,17)

Aljinat-kitosan ve dekstrin varlığında elde edilen taneciklerin enkapsülasyon veriminde, dekstrinsiz taneciklerle elde edilen sonuçlara göre değişiklik gözlenmemiştir. Yani dekstrinin enkapsülasyon verimini arttırıcı yönde beklenen etkisi gerçekleşmemiştir. Tüm dekstrin derişimlerinde salım profilleri incelendiğinde ilacın %40'larının neredeyse ilk 10 dk'da salındığı görülmektedir. Dekstrinsiz taneciklerde ise ilacın %60'ı ilk 10 dk'da salınmaktadır. Bu veriler göz önüne alındığında patlama salımının az da olsa önlendiği ve dekstrin derişiminin artmasıyla düzenli salım profilinin elde edilmeye başlandığı görülmüştür. Ancak dekstrin derişimi arttıkça toplam kümülatif salım düşmüştür. Bu düşüşün sebebi:

Kitosanın kitin ve selülozdan farklı olarak sahip olduğu amin grubu, çözünme sırasında protonlanır ve bundan dolayı da kitosan pozitif olarak yüklenir yani kitosan pozitif yüklü hidrofilik bir polisakkarittir (Lopez-Leon vd. 2005, Knepper ve Dimzon 2015). Sahip olduğu bu özeliklerden dolayı, negatif yüklü polimerlerle ve makromoleküllerle, polianyonlarla etkileşebilir. Lineer dekstrin ise negatif yüklü bir yapıya sahiptir (Xie, 2021). Bu iki özellik göz önüne alındığında kitosanın pozitif ve dekstrinin negatif yüklü olduğu düşünülerek kitosan-aljinat kompleksinde bulunan kitosan ile güçlü interaktif etkileşime girip çapraz bağlanarak yapı gözeneklerini sarması ve ilaç difüzyonunu yavaşlatmasıdır.

Özbaş'ın 2022'de prapronololün kontrollü salımını araştırmak için yaptığı çalışmada dekstrinin enkapsülasyon verimine etkisi incelenmek üzere, %0,3-0,5-1,0-1,5 (w/v) derişimlerinde incelenmiştir. Bu deneylerde ALJ derişimi %2,0 (w/v), $CaCl_2$ derişimi %0,5(w/v) ve kitosan derişimi %0,6(w/v) 'da tutulmuştur. Bu çalışma sonunda da bizim çalışmamızda olduğu gibi dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimi üzerinde belirli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine Özbaş'ın 2022'de yaptığı çalışmada patlama salımını önlemek amacıyla %0,3-0,5-1,0-1,5 (w/v) derişimlerinde dekstrin içeren tanecikleri salım çalışmalarında kullanılmış ve bizim çalışmamızda olduğu gibi mide hedefli ilaç salımında dekstrinin yapıya katılmasının patlama salımını önlediği ve dekstrinin aynı zamanda, salım profilini daha düzenli hale getirdiği görülmüştür.

Tüm sonuçlar incelendiğinde, dekstrinin yapıya eklenmesinin de enkapsülasyon verimini değiştirmediği ve patlama salımını önlemediği görülmüş sebeple kitosan ve aljinat kompleksinin tekrar incelenmesi gerektiği düşünülmüş ve öncelikle kitosanın varlığının komplekse ve sisteme etkisini incelemek için kitosansız deneyler yapılmıştır.

4.1.4 Kitosan varlığının enkapsülasyon verimine ve kontrollü salıma etkisi

Kitosan varlığının sisteme, enkapsülasyon verimine ve salıma olan etkisini inceleyebilmek için, $CaCl_2$ derişimi %2'de sabit tutulurken sadece ALJ farklı derişimlerde (%1,5 (w/v), %1,75 (w/v) ve %3 (w/v)) kullanılarak bazı deneyler yapılmıştır.

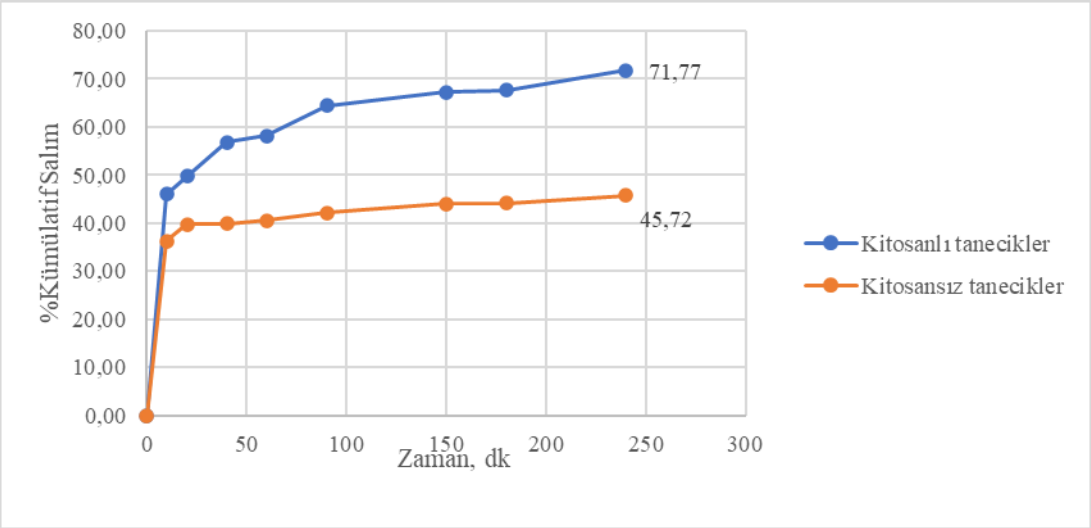
Sonuçta beklenilenin aksine kitosansız taneciklerin enkapsülasyon veriminin kitosanlı taneciklerin enkapsülasyon veriminden çok da farklı olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.4, ile Şekil 4.16, 4.17, 4.18 ve 4.19).

Çizelge 4.4 Kitosansız ve kitosanlı yapılan kontrollü salım çalışmalarının yapıldığı koşullar, yüzde enkapsülasyon verimi ve yüzde kümülatif salım sonuçları

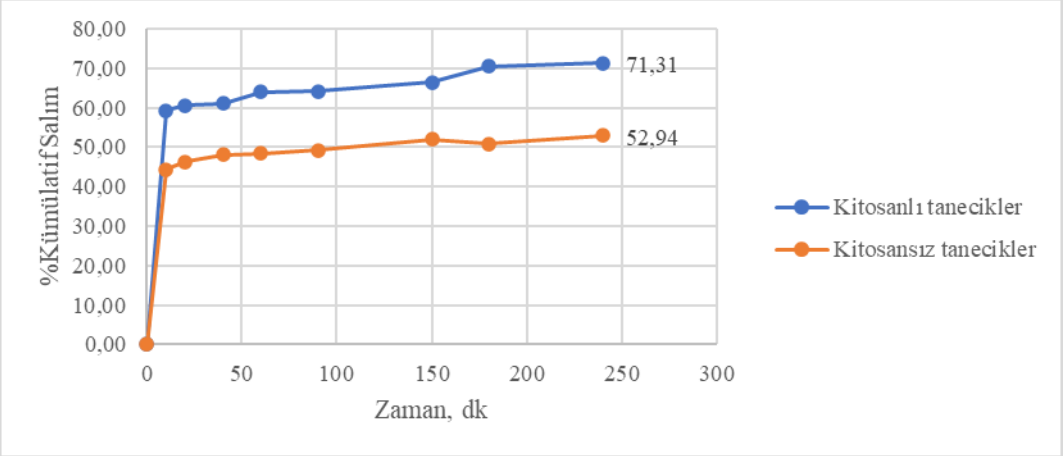
%ALJ (w/v)	**%KİT (w/v)**	**%$CaCl_2$ (w/v)**	**Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)**	**%Enkapsülasyon verimi**	**Salım çözeltisi**	**%Kümülatif salım miktarı**
1,5	-	2	10,43	21,45	0.1 M HCl	45,42
1,75	-	2	10,97	23,20	0.1 M HCl	52,94
3	-	2	13,43	26,98	0.1 M HCl	62,59

Çizelge 4.4 Kitosansız ve kitosanlı yapılan kontrollü salım çalışmalarının yapıldığı koşullar, yüzde enkapsülasyon verimi ve yüzde kümülatif salım sonuçları (devam)

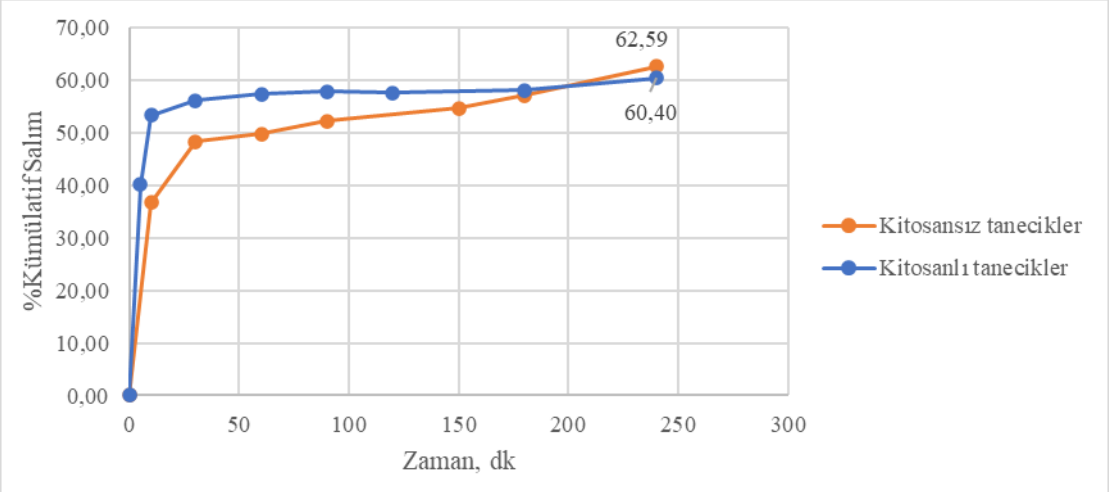
%ALJ (w/v)	%KİT (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)	%Enkapsülasyon verimi	Salım çözeltisi
1,5	0,5	2	7,06	20,12	0,1 M HCl
1,75	0,5	2	7,18	22,29	0,1 M HCl
3	0,5	2	10,61	25,17	0,1 M HCl



Şekil 4.16 %1,5 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) Kitosan ve Kitosansız, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0,1 HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; kitosanlı tanecikler için 20,12, kitosansız tanecikler için 21,45)



Şekil 4.17 %1,75 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) Kitosan ve Kitosansız, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; kitosanlı tanecikler için 22,29, kitosansız tanecikler için 23,20)



Şekil 4.18 %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) Kitosan ve Kitosansız, %2 $CaCl_2$ koşullarında 0.1 HCl içerisinde atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; kitosanlı tanecikler için 25,17, kitosansız tanecikler için 26,98)

Sonuçlar incelendiğinde, aynı koşullarda hazırlanan taneciklerden kitosansız hazırlanan taneciklerin enkapsülasyon veriminin, kitosanlı taneciklere göre nispeten daha yüksek olduğu ancak kitosanlı taneciklerin kitosansızlara göre yüksek kümülatif salım elde ettiği görülebilir. Kısaca aljinatın yapısına kitosan eklenmesiyle enkapsülasyon verimleri düşerken toplam kümülatif salım miktarı artmıştır. Ayrıca, kitosan olmaksızın

hazırlanan taneciklerin patlama salımı kitosanlı olanlara göre düşüktür yani yapıya kitosan eklenmesi aynı zamanda patlama salımını da arttırmaktadır.

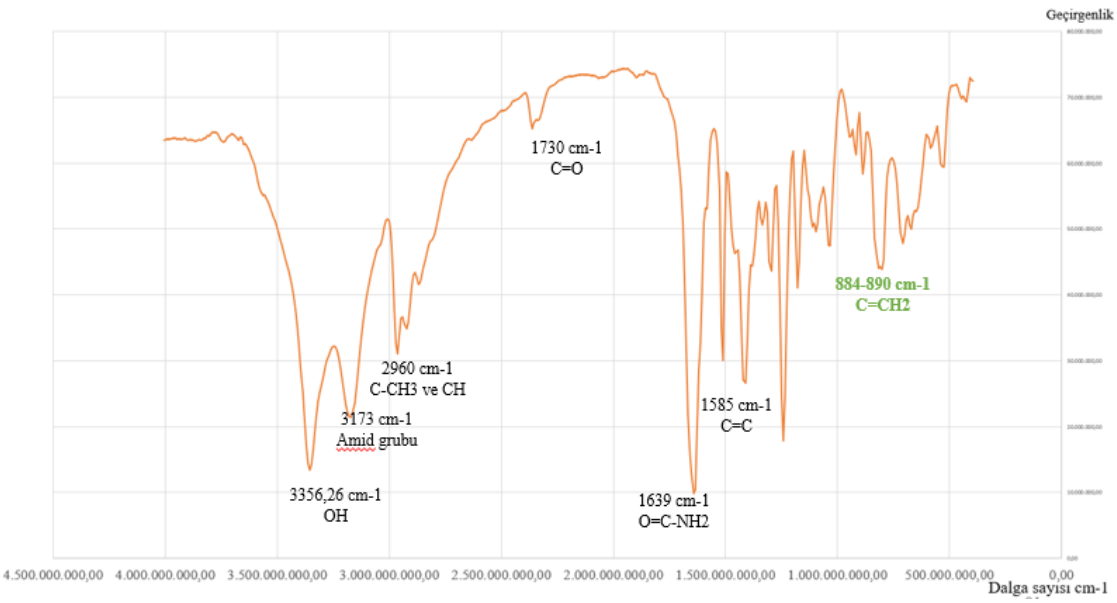
Bu sonuçlar teorik bilgilerle uyuşmaktadır. Bilindiği gibi aljinat tek başına kullanıldığında, tanecik gözenekleri aljinatın asidik ortamda büzüşme özelliğinden dolayı küçülecek ve içerisindeki ilacı bırakmama eğiliminde olacaktır. Bu sebeple aljinatın tek başına kullanılarak hazırlanan taneciklerinde görülen patlama salımı, aljinatın kitosan ile modifiye edilerek polielektrolik kompleks oluşturmasıyla elde edilen taneciklerin patlama salımından daha düşüktür. Çünkü kitosan asidik ortamlarda çözünme bazik ortamlarda ise çözünmeme eğilimindedir ve bu çalışmada aljinatla beraber kullanılarak mide ortamında da salım yapabilen tanecikler elde edilmek istenmiştir.

Enkapsülasyon veriminde görülen küçük artışların sebebinin ise aljinat taneciklerinin büyük gözenek boyutları olduğu (George ve Abraham 2006) ve ilacın kitosan-aljinat kompleksinin gözeneklerine kıyasla aljinatın gözeneklerinden daha kolay girmesi olduğu düşünülmektedir. Ancak bu gözenek boyutu aynı zamanda bir dezavantajdır çünkü her ne kadar aljinat asidik ortamda büzülme eğilimine sahip olsa da ilaç difüzyonu hızlı gerçekleştiği için gözeneklerden ilaç çıkışı büzülmeye rağmen hızlı olmakta (George ve Abraham 2006) ve yine salımın ilk 10 dakikasında patlama salımı görülmektedir.

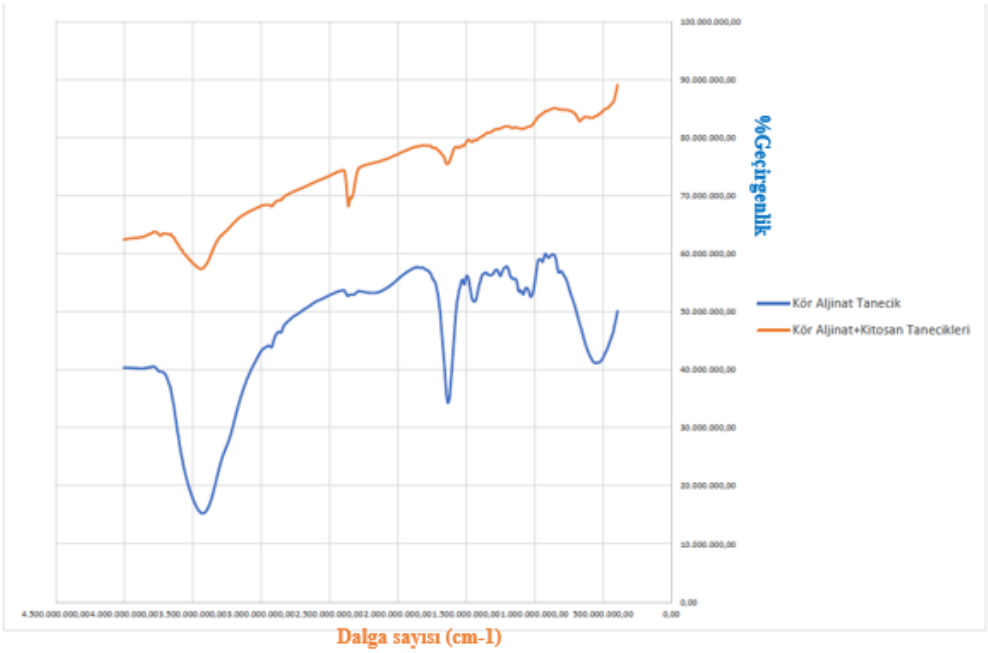
Ancak sonuçlar incelendiğinde, aljinat tek başına kullanılsa dahi patlama salımının hala %30 ile %40 arasında olduğu ve enkapsülasyon verimlerinin de istenen düzeyde artmadığı görülebilir. Bu sebeple FT-IR analizi yapılarak taneciklerin yapılarının gözlemlenmesi ve çıkan sonuca göre bir yol izlenmesi gerektiği kararı verilmiştir.

4.1.5 FT-IR analiz sonuçları

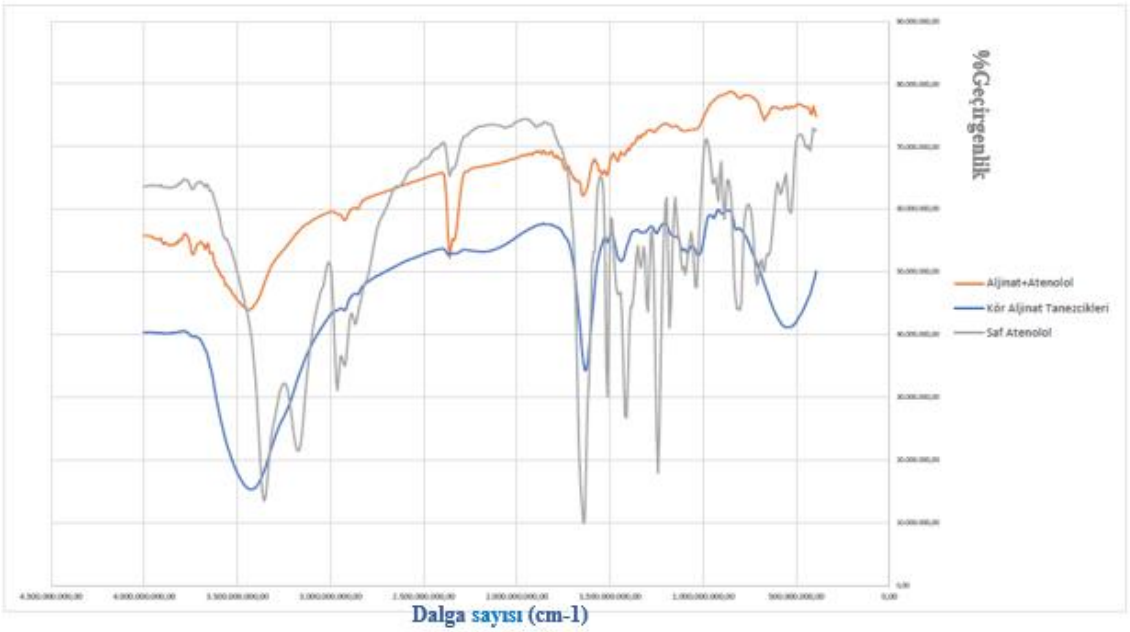
FTIR, kimyasal bileşiklerin moleküler yapısı hakkında bilgi verir ve biyopolimerlerin karakterizasyonu için yararlıdır. Bu sebeple atenololün kitosan ve aljinatla olan etkileşimini incelemek, moleküler yapıları hakkında bilgi sahibi olmak ve özellikle kitosanın yapıya olan katkısını görmek için FT-IR çalışmasının yapılmasına karar verilmiştir. FT-IR çalışması için sırasıyla, saf atenolol (Şekil 4.19), kör aljinat tanecikleri (Şekil 4.20), ATL yüklü aljinat tanecikleri (Şekil 4.21), kör aljinat-kitosan tanecikleri Şekil 4.20), ATL yüklü aljinat-kitosan tanecikleri (Şekil 4.22) palet yöntemi ile hazırlanmış ve analiz edilmiştir.



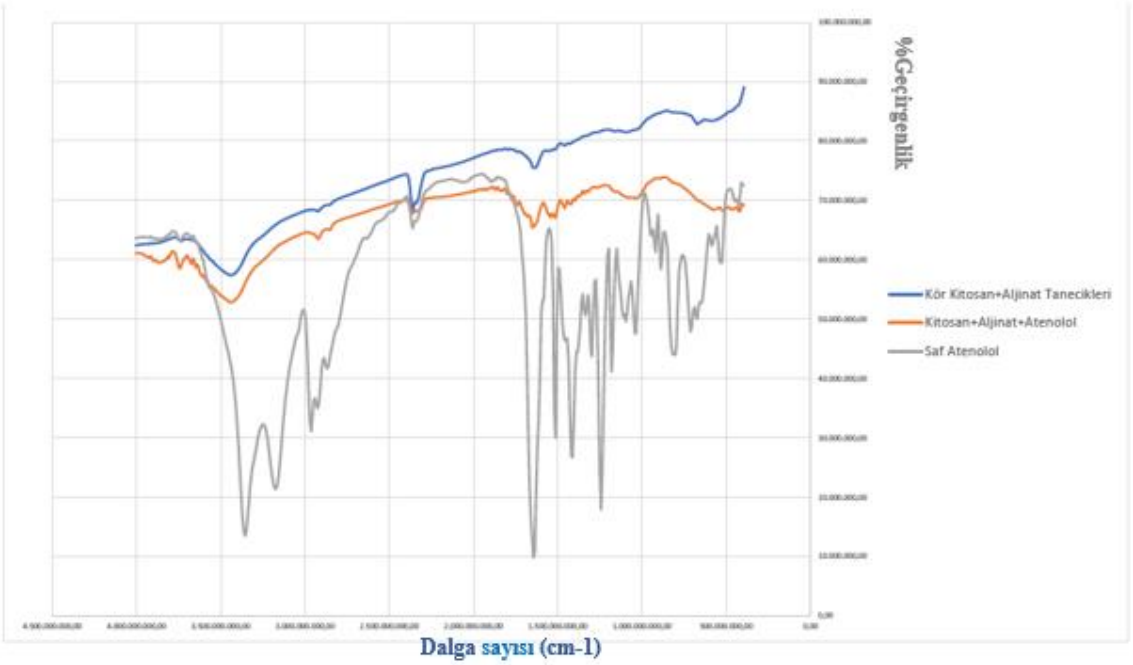
Şekil 4.19 Saf atenololün FT-IR grafiği



Şekil 4.20 Kör aljinat ve kör aljinat-kitosan taneciklerinin FT-IR grafikleri



Şekil 4.21 Saf atenolol, kör aljinat tanecikleri ve atenolol yüklü aljinat taneciklerinin FT-IR grafiği



Şekil 4.22 Saf atenolol, kör kitosan-aljinat tanecikleri ve atenolol yüklü kitosan-aljinat taneciklerinin FT-IR grafiği

Yüksek frekans bölgesinde saf atenolol 3356.26 cm^{-1}'da OH gerilme titreşimi, 3173 cm^{-1}'te de yapısındaki amid grubunun varlığını göstermiştir. 2960 cm^{-1}'larda simetrik gerilme bandı ile C-CH_3 ve alifatik CH 'nin gerilme titreşimleri 2920-2850 cm^{-1} 'de gözlenir. Karboksilik grubun C=O grubunun gerilmesi de 1730cm^{-1} 'lerde gözlenebilir. 1639 cm^{-1} ve 1585 cm^{-1} 'lerde ise O=C-NH_2 ve C=C titreşimleri gözükmektedir. Parmak izi bölgesinde ise 884 ile 890 cm^{-1} arasında aromatik C=CH_2 bandı görülmüştür (Şekil4.19) (Karthik ve Sundaravadivelu 2016).

Yüksek frekans bölgesinde aljinatın OH bağlarının gerilme titreşimleri 3000-3600cm^{-1} dalga sayısı aralığında görünürken, alifatik CH 'nin gerilme titreşimleri 2920-2850cm^{-1}'de gözlenir. 1649cm^{-1} civarındaki bantlar karboksilat iyonuna, 1460cm^{-1}'deki asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerine ve 1107 ve 935cm^{-1}'deki bantlar ise halkanın CO gerilme titreşimine ve CO gerilmesine bağlanabilir. Ayrışmamış karboksilik grubun C=O grubunun gerilmesi de 1730 ve 1631cm^{-1} 'de gözlenebilir. Ek olarak, 800 ve 700cm^{-1} civarında görünen bantların her ikisi de aljinat yapısında bulunan mannuronik ve guluronik asitleri göstermektedir. Karboksilat iyonunun (1620–1598cm^{-1}) asimetrik

gerilme titreşiminin, sodyum aljinat için beklenene kıyasla daha düşük dalga sayılarına kaymıştır bu kayma ise sadece normal homopolimerik zincirin sodyum iyonlarıyla etkileşiminden değil, aynı zamanda Ca^{2+} ‘ın Na^{+} 'nın yerini aldığında katyon yoğunluğundaki, yarıçapındaki ve atom ağırlığındaki değişiklikten de kaynaklanıyor olabilir. Aljinat-kitosan kör taneciklerinde ise 1604, 1417, 1083 ve 1035 cm^{-1}'de gözlenen pikler, kitosan ve aljinatın karakteristik absorpsiyon bandıdır (Şekil 4.20) (Larosa vd. 2018 ve Dai vd. 2008).

Ayrıca kitosanın 1599 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bandı aljinatla reaksiyona girdikten sonra 1559 cm^{-1} 'e, -OH ve $-NH_2$ 'nin 3424 cm^{-1} 'deki gerilme titreşimi 3448 cm^{-1} 'e kayar ve genişler. Bu durum aljinat üzerindeki negatif yüklü karboksilik grubun, iyonik kompleks oluşturmak üzere kitosan nanopartikülünün pozitif yüklü amino grubu ile etkileştiği anlamına gelir (Şekil 4.20) (Lawrie vd. 2007 ve Dai vd. 2008).

Şekil 4.22 incelendiğinde aljinat ve kitosanın iyonik etkileşiminde dolayı karboksilat iyonunun 1620–1598cm^{-1} bantlarında asimetrik gerilme titreşimi ilaç yüklenmiş taneciklerde dalgalanmış ve küçülmüştür. Bunun da atenololün aynı bant aralığında sahip olduğu $O=C-NH_2$ ve C=C titreşimi sayesinde olduğu düşünülmüştür. Ancak bu titreşimde kayda alınmayacak kadar küçük bir kaymaya ve gerilmeye sebep olmuştur. Ayrıca parmak izi bölgesinde de atenolol yüklü kitosan aljinat taneciklerinde atenololün 884 ile 890 cm^{-1} arasında sahip olduğu aromatik $C=CH_2$ bandı ile ilgili bir banda da rastlanmamıştır. Yani atenolol yüklü taneciklerin FT-IR spektrumunda yer alan 650–1300cm^{-1} bantlarıyla, kör taneciklerin karakteristik pikleri arasında neredeyse hiçbir fark görülmemektedir. Şekil 4.21’de ise atenolol yüklü aljinat tanecikleri incelendiğinde 1620–1598cm^{-1} bantlarında daha güçlü sık titreşimler görüldüğü $O=C-NH_2$ ve C=C titreşiminin daha belirgin olduğu görülebilir. Ayrıca parmak izi bölgesinde atenolol yüklü aljinat taneciklerinde 884 ile 890 cm^{-1} arasında bir banda rastlanmıştır. Bu bant atenololün parmak izi bölgesinde sahip olduğu aromatik $C=CH_2$ bandıdır. Yani atenolol yüklü taneciklerin FT-IR spektrumunda yer alan 650–1300cm^{-1} bantlarıyla, kör taneciklerin karakteristik pikleri arasında önemli 2 noktada farklılıklar gözlenmiştir.

Sonuçta, FT-IR analizinde atenololün, aljinat ve kitosan ile etkileşiminin olmadığı görülebilir. Ancak aljinat tek başına kullandığında kör hali ve ilaç yüklü hali arasında, atenololün tanecik içerisine girmesinden dolayı bazı farklara rastlanmışken bu durum kitosan-aljinat taneciklerinde çok az gözlenmiştir. Bu, bize aljinatın tek başına kapsüllemede kullanılması, kitosan ile kullanıldığındakine göre daha başarılı olduğunu ancak yine de yetersiz olduğunu göstermiştir. Kısaca iyonotropik jelleşme yöntemi ile oluşturulan atenolol yüklü aljinat-kitosan polielektrik kompleksi atenololü kapsüllemekte başarılı değildir.

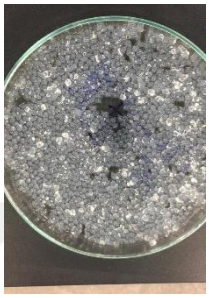
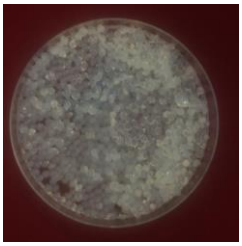
Bu sebeple kitosan-aljinat kompleksinin atenololü kapsüllemek için uygun olmadığı sonucuna varılmış ve yerine yeni bir polimer arayışına girilmiştir. Yapılan literatür araştırmaları sonucu gum arabik kullanılmasına karar verilmiştir. Gum arabik ile yapılan çalışmalarda Nayak vd.'lerinin 2012 yılında kullandığı iyonotropik jelleşme yöntemi kullanılmıştır.

4.2 Gum Arabik ve Aljinat ile Yapılan Çalışmalar

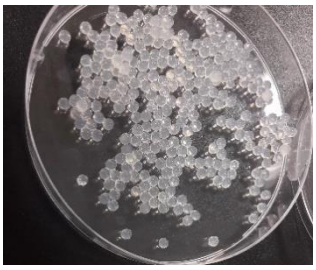
4.2.1 İyonotropik jelleşme yöntemi ile hazırlanan makrotanecikler ve enkapsülasyon çalışmaları

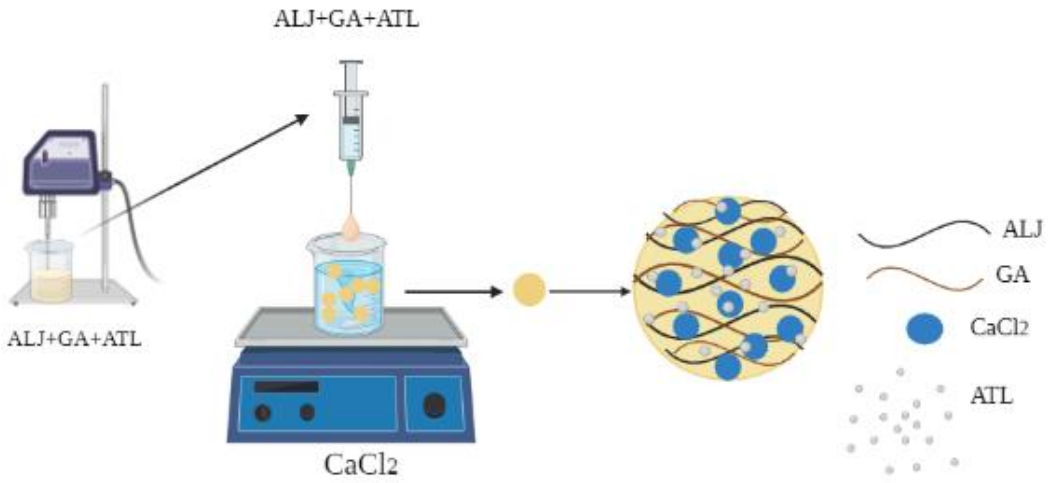
Gum arabik-aljinat kompleksini içeren tanecikler, farklı derişimlerde hazırlanan ALJ - GA çözeltisinin yine farklı derişimlerde hazırlanan $CaCl_2$ çözeltisine belirli bir mesafeden 18G şırınga ile damlatılarak oluşturulmuştur ve Çizelge 4.5'te bazı tanecik resimleri ve oluşturuldukları koşullar verilmiştir ayrıca tanecik oluşumu ise şekil 4.23'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5 GA ve ALJ ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları

%Aljinat (w/v)	**%$CaCl_2$ (w/v)**	**%Gum arabik (w/v)**	**Atenolol (mg)**	**Tanecik şekilleri**
2,5	2	3	100	Tanecik oluşmadı
2,5	10	3,5	100	
2,5	10	3	100	
3	10	3	100	
2,5	5	3	100	

Çizelge 4.5 GA ve ALJ ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları (devam)

%Aljinat (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	%Gum arabik (w/v)	Atenolol (mg)	Tanecik şekilleri
2,5	20	3	100	



Şekil 4.23 Gum arabik ve aljinat ile yapılan iyonotropik jelleşme çalışmasının ve oluşan taneciğin kimyasal yapısının basit gösterimi

Feraru vd.'lerinin 2023 yılında aljinat ve gum arabik arasındaki etkileşimi anlamak için yaptıkları çalışmada, aljinata gum arabik eklenmesiyle aljinat çözeltisindeki yoğunluğun azaldığı ve gum arabik derişimdeki artışın çapraz bağlanmayı daha stabil hale getirdiği ve güçlendirdiği görülmüştür. Nayak vd.'lerinin 2012 yılında glibenklamid içeren aljinat ve gum arabik tanecikleri elde etmişler ve kalsiyum katyonlarının gum arabikin polisakkarit yapısında bulunan magnezyum ve potasyum katyonlarıyla rekabet ettiği görülmüştür. Bu sebeple gum arabik miktarının artmasıyla bu rekabet artacaktır. Aynı zamanda aljinat anyonik doğasından dolayı kalsiyum katyonuyla jelleşmeye ve

etkileşim kurmaya daha meyillidir bu da gum arabik ve $CaCl_2$ arasında aljinatla etkileşim kurmak için bir rekabet oluşturabilir. Bu sebeple gum arabik miktarının artmasıyla tanecik oluşumunun zorlaşması ve oluşan taneciklerin küreselliğinin ve rijitliğinin bozuk olması beklenen bir durumdur. Bu çalışmada da taneciklerin şekli ve sertliğini en çok etkileyen faktörün aljinat, gum arabik ve $CaCl_2$ derişimi olduğu gözlenmiştir. Aljinat derişimi arttıkça oluşan taneciklerin daha rijit, küresel ve sert olduğu, $CaCl_2$ derişimindeki artışında sertliği arttırdığı gözlenmiştir. Ancak gum arabik miktarındaki artışın aljinatın viskozitesini düşürdüğü, küreselliği ve sertliği azalttığı ancak aljinatın viskozitesini ve düşürmesiyle deneysel çalışmada kolaylık sağladığı gözlenmiştir.

Gum arabik-aljinat ile yapılan çalışmalar kapsamında taneciklere ilaç yüklenmesinin etkinliğini gösteren enkapsülasyon verimi aljinat, gum arabik, dekstrin ve jelleştirici ajan $CaCl_2$ derişimlerinin etkisi ile incelenmiştir. Enkapsülasyon verimini en çok etkileyen parametrelerin aljinat, gum arabik ve $CaCl_2$ derişimleri olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklarda açıklanmıştır ayrıca enkapsülasyon verimleri ve verimi etkileyen parametreler EK 11 ‘de toplu halde verilmiştir.

4.2.1.1 Gum arabik derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

Gum arabik (GA) derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için ALJ ve $CaCl_2$ derişimleri sırasıyla %3 ve %10’da sabit tutulmuş ve GA derişimi ise %1 (w/v) ile %3 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

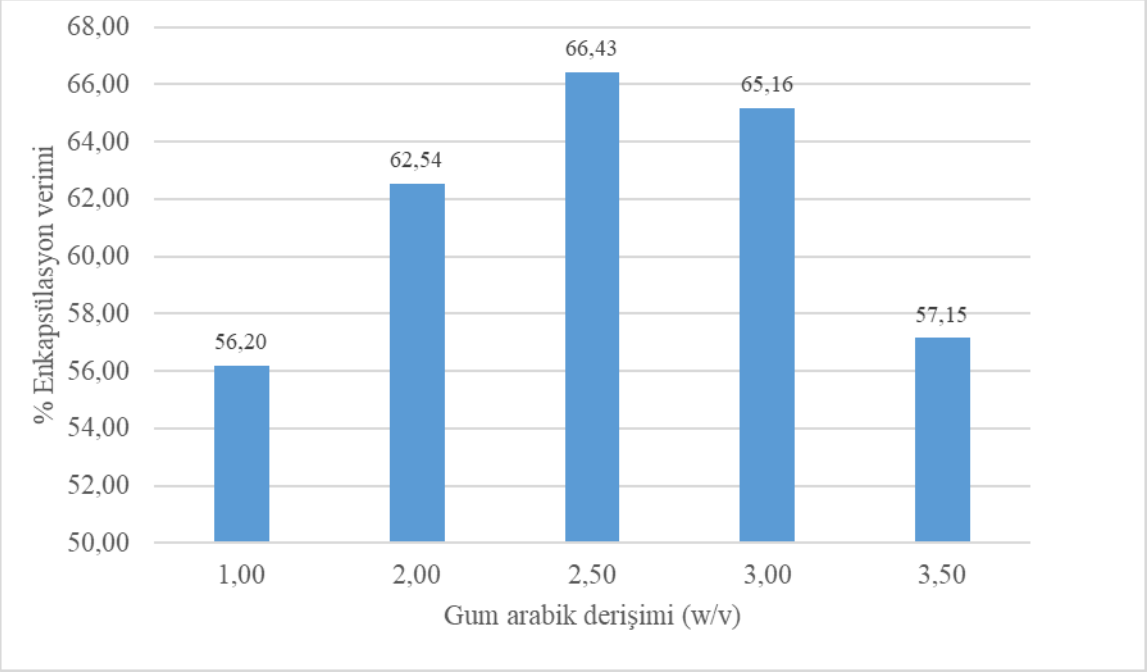
Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm’de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm’de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.24) GA miktarının artmasıyla enkapsülasyon veriminde bir artış gözlemlenmiş ancak %3 (w/v) derişimden sonra enkapsülasyon verimi düşmüştür. EK 12'de GA' nın enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde verilmiştir. Ayrıca gum arabik miktarının artmasıyla taneciklerde gum arabik sızıntısı olduğu da gözlenmiştir. Özellikle %3,5 (w/v) derişimde gum arabik taneciklerden sızmıştır.

Gum arabik derişiminin artmasıyla, ilaç çözeltisinin (aljinat-gum arabik-ATL) viskozitesinin ve yoğunluğunun azaldığı görülmüş olup ve bu sayede çalışma kolaylığı sağladığı gözlenmiştir.

GA derişimlerinden %2,5 (w/v)'ta %66,43 ile en yüksek enkapsülasyon verimini elde edilmiştir ancak %3 (w/v) ile %65,16 enkapsülasyon verimi elde edilmiş ve gum arabik miktarının artmasıyla çalışma koşullarının kolaylaştığı sağlaması ve daha yüksek aljinat derişimlerinde çalışma olanağı sunabileceği için %3 (w/v) derişimiyle devam edilmesine karar verilmiştir. Ayrıca Feraru vd.'lerinin 2023'te yapmış olduğu çalışmada gum arabik miktarının artmasıyla gum arabikin aljinatın gözenekliliğini artırdığını ve gözenek yapısını düzenlediğini bildirilmesi bu kararı destekleyen bir faktör olmuştur.

Hudiyanti vd. 2022 yılında zerdeçal ekstresini gum arabik içerisine enkapsüle etmeyi amaçlamışlardır. GA derişiminin etkisinin %5,10,15,20,30 ve 40 (w/v)'larda değiştirerek deneyler yapmışlar ve sonuçta, kurkuminin gum arabike yüklenme kapasitesinin %5 ile %10 derişimlerinde %21,35'ten %26,21'e arttığı ancak %10 (w/v)'den %40 (w/v)'ye doğru yükleme kapasitesinin %26,21'den %12,74'e düştüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda da GA derişimi %1 (w/v)'den %2,5 (w/v)'a doğru arttırıldığında enkapsülasyon veriminin %56,20'den %66,43'e doğru yükseldiği ancak derişimin %2,5 (w/v)'den %3,5 (w/v)'ye doğru artmasıyla enkapsülasyon verimi %66,43'ten %57,15'e düşmüştür.



Şekil 4.24 Gum arabik derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 10)

Görülen bu yükseliş ve düşüşün sebebinin, aljinata gum arabik ilavesinin aljinatın gözenek boyutunu belli bir oranda küçültmesi (Feraru vd. 2023) ve bu sayede belli bir derişime kadar ilacın daha iyi depolanabilmesi ancak gum arabik derişimi arttıkça gözenek boyutunun daha çok küçülmesi ve ilacın tanecik içine difüzyonunun zorlaşması olabilir. Ayrıca aljinatın Ca^{+2} iyonları varlığında gum arabik derişimi arttıkça gum arabike olan ilgisinin artması (Feraru vd. 2023) ve böylece atenolole karşı gum arabiki seçerek yapısına katması bu sayede atenololün tanecik dışına itilmesi de bu düşüşün sebebi olabilir.

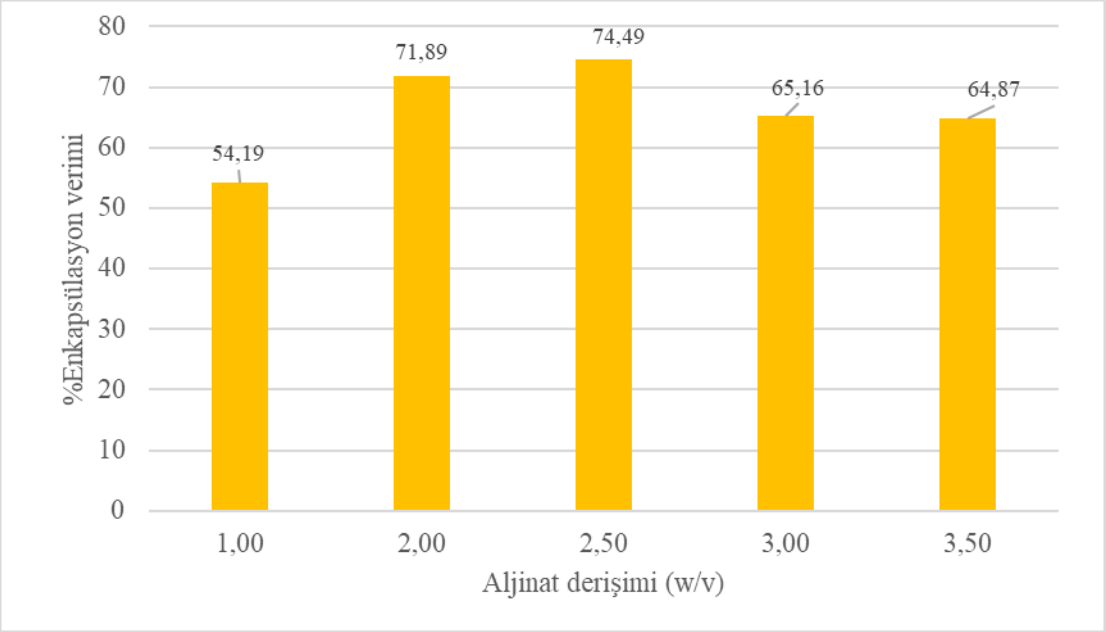
Aynı zamanda deneysel gözlemler sonucu gum arabik derişiminin artmasıyla özellikle %3,5 (w/v)'de taneciklerden gum arabik sızıntısı olduğu gözlenmiştir. Bu sızıntı durumda gum arabik-aljinat yapısının zamanla bozulabileceği, gum arabik sızıntısıyla beraber ilacın da gözeneklerden sızabileceği düşünülmüştür.

4.2.1.2 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

ALJ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için gum arabik ve $CaCl_2$ derişimleri sırasıyla %3 ve %10'da sabit tutulmuş ve ALJ derişimi ise %1 (w/v) ile %3 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm'de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm'de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.25) ALJ miktarının artmasıyla enkapsülasyon veriminde bir artış gözlemlenmiş ancak %2,5 (w/v) derişiminden sonra enkapsülasyon verimi düşmüştür. Bu sebeple enkapsülasyon verimi açısından en uygun aljinat derişimi (w/v) %2,5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca EK 13'te ALJ' in enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde verilmiştir.



Şekil 4.25 Aljinat derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (GA (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 10)

Raha vd.'lerinin 2018'de ibuprofen yüklü aljinat mikroküreleri elde ettikleri çalışmada da aljinat derişimi %0,8 (w/v)'den %1 (w/v)'e yükseltildiğinde ilaç içeriğinin 25,10 mg'dan 31,24 mg'a yükseldiği görülmüştür. Yine 2010 yılında Elnashar vd.'lerinin yaptığı çalışmada parlak mavi (brilliant blue), kalsiyum aljinat taneciklerine yüklenmiş ve aljinat derişimi %1(w/v) ile %4(w/v) arasında kullanılmış ve enkapsülasyon veriminde %86'dan %93'e doğru bir artış gözlenmiştir. Nayak vd., 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada ise glibenklamidin uzun süreli sürekli salınımı için bir iyonotropik jelleşme yöntemiyle kalsiyum aljinat ve gum arabik tanecikleri elde etmişlerdir Sonuçta polimer karışımı olarak kullanılan sodyum aljinat ve gum arabik miktarlarının orantılı olarak artmasıyla ilaç enkapsülasyon etkinliğinde artış gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise, aljinat derişiminin %1 (w/v)'den %2,5 (w/v)'a artmasıyla enkapsülasyon verimi %54,19'dan %74,49'a yükselmiş ancak %2,5 (w/v)'dan %3,5 (w/v)'a arttığında enkapsülasyon verimi %74,49'dan %64,87'ye gerilemiştir. Bu sonuç literatürde incelenen çalışmaların sonuçlarından farklıdır.

Aljinat derişiminin arttırılmasıyla, aljinatın Ca^{2+} iyonları için daha fazla bağlanma bölgesi sağlaması ve bunun daha küçük gözenek boyutuna sahip daha kompakt bir jel tanecik oluşumuna neden olduğu (Elnashar vd. 2010) bilinmektedir. Aynı şekilde GA 'nın aljinat ile etkileşime girmesiyle de tanecik gözenekleri sıkılaşmakta ve küçülmektedir (Feraru vd. 2023). Ayrıca aljinat derişiminin artmasıyla da taneciklerin daha sert ve rijit bir yapıda oluştuğu gözlenmiştir. Bu bilgiler ve gözlemler sonucunda; aljinat derişiminin artmasıyla hem $CaCl_2$ hem de GA ile olan etkileşiminin artması ve bu sebeple gözenek boyutlarının istenenden daha küçük boyutlu olmasıyla ilacın tanecik içerisine difüzlenmesinin zorlaşması, ya da aljinat derişiminin artmasıyla artan bu etkileşimler sebebiyle aljinatın atenolole karşı duyarsızlaşması ve atenolole karşı iyonik etkileşime girdiği $CaCl_2$ ve GA 'yı seçmesinin bu düşüşe sebep olduğu düşünülmüştür. Ancak bu tez çalışmasında yapılan KİT-ALJ taneciklerinde de iyonik etkileşim olması ve ALJ derişiminin artmasıyla enkapsülasyon veriminin artması (Şekil 4.2) ve ALJ 'in ATL 'ye karşı bir duyarsızlık geliştirmediğinin kanıtı olabilir, bu sebeple bu düşüşün

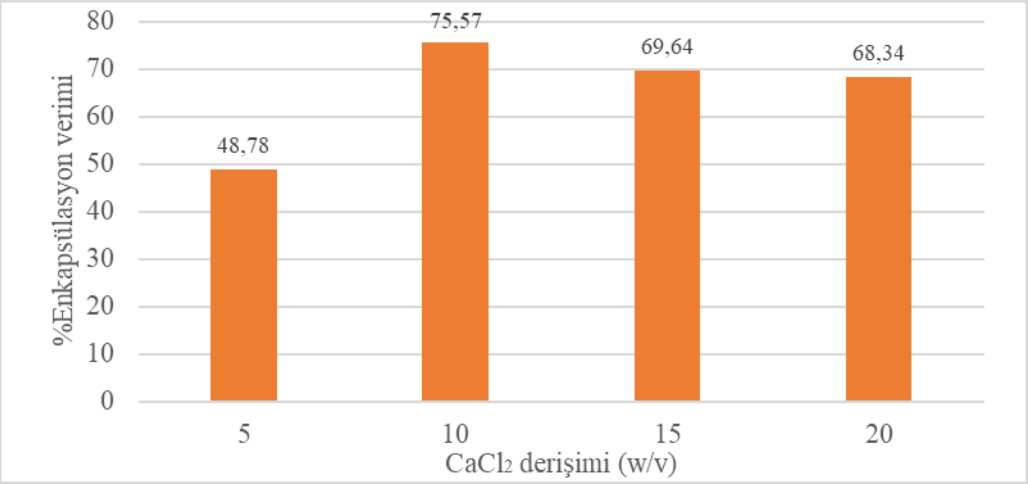
asıl sebebinin tanecik gözeneklerinin ilacı içerisine alamayacak ve ilaç difüzyonunu zorlaştıracak kadar küçülmesi olduğu söylenebilir.

4.2.1.3 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

$CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için gum arabik ve ALJ derişimleri sırasıyla %3 ve %2,5'ta sabit tutulmuş ve $CaCl_2$ derişimi ise %2 (w/v) ile %20 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm'de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm'de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.26) $CaCl_2$ miktarının tanecik oluşumunda büyük bir etken olduğu görülmüştür ayrıca EK 14'te $CaCl_2$ 'nin enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde verilmiştir.



Şekil 4.26 $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (GA (w/v) = 3, ALJ (w/v) = 2,5)

%2 (w/v) $CaCl_2$ derişiminde tanecik oluşmadığı, derişim %5 (w/v) ve daha yukarısındayken tanecik oluşumunun başladığı ve derişim %5 (w/v) olduğu durumda taneciklerin istenen küresellikte ve sertlikte olmadığı gözlenmiştir. Aynı zamanda $CaCl_2$ derişiminin belirli bir oranda artmasıyla enkapsülasyon veriminde bir artış gözlemlenmiş ancak %10 (w/v)'den sonra enkapsülasyon verimi düşmüştür. Bu sebeple enkapsülasyon verimi açısından en uygun $CaCl_2$ derişimi %10 (w/v) olarak belirlenmiştir.

Toprakçı ve Şahin'in 2022 yılında zeytin yaprağı antioksidanlarının mikro-boncuklarda kapsüllenmesi için çalışmalar yapılmış ve $CaCl_2$ derişimi %2 (w/v) ile %15 (w/v) arasında değiştirilerek enkapsülasyon verimine etkisi incelenmiştir. Sonuçta antioksidan içeriğinin $CaCl_2$ derişimi arttıkça önce parabolik olarak arttığı ancak belirli bir noktadan sonra azaldığı görülmüştür. Çalışmada bu sonucun sebebini; hidrojellerin aljinat solüsyonu aracılığıyla Ca^{2+} iyonlarının varlığında üretildiği bu nedenle, optimum $CaCl_2$ derişimi en yüksek kapsülleme verimini oluşturduğunu ve bu optimal noktadan sonra, daha küçük boyutlarda daha sert mikro boncukların oluşması ve polimer zincirindeki aktif Ca^{2+} bağlanma yerlerinin doymuş olabileceği gerçeği nedeniyle enkapsülasyon veriminin azalmaya başladığı şeklinde açıklanmıştır.

Lim ve Wan 1997 yılında kalsiyum aljinat taneciklerine propranolol yüklemeyi amaçlamışlardır ve CaCl2 derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için CaCl2 derişimini %0,25 (w/v) ile 7,5 (w/v) arasında incelemişlerdir. $CaCl_2$ derişiminin artmasıyla taneciklere yüklenen propranolol miktarının düştüğünü belirtmişlerdir ve bu sonucun sebebi olarak yüksek $CaCl_2$ derişimlerinin kullanılmasının ALJ-$CaCl_2$ etkileşiminin artıp enkapsülasyon veriminin bu sebeple düşüşe geçtiğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da $CaCl_2$ derişimi %5 (w/v)'den %10 (w/v)'ye doğru arttırıldığında enkapsülasyon verimi %48,78'den %75,57'ye yükselmiş ancak %10 (w/v)'den %20 (w/v)'ye doğru arttırıldığında ise enkapsülasyon veriminin %75,57'den %68,34'e doğru düşmüştür.

Divalent kalsiyum iyonları, sodyum aljinatın negatif yüklü karboksilat grubu ile çapraz bağlama çözeltisinde bulunan pozitif yüklü kalsiyum iyonları arasındaki elektrostatik iyonik etkileşim nedeniyle kalsiyum aljinat oluşturmak için bir "yumurta kutusu" modelindeki yumurtalar gibi sodyum aljinatın elektronegatif boşluklarına sığar. Kalsiyum iyonları, sodyum aljinatın sodyum iyonları ile rekabet eder ve böylece iki polimer zincirini bir araya getirir. Sodyum aljinatın anyonik doğasının yanı sıra, gum arabik, ana zinciri (1→3)-β-d-galaktopiranosil birimleri ve yan zincirleri l-arabinofuranosil içeren polisakkaridik asitlerin karışık kalsiyum, magnezyum ve potasyum tuzu ile hafif anyonik yapıya sahiptir. Bu nedenle, çapraz bağlama çözeltisinde bulunan kalsiyum katyonları, arap sakızının polisakkarit yapısında bulunan magnezyum ve potasyum katyonları ile de rekabet edebilir (Nayak vd. 2012). İşte çalışmamızda $CaCl_2$ derişiminin belli bir noktasından sonra enkapsülasyon veriminde görülen bu düşüşün sebebi olarak yüksek kalsiyum klorür derişimlerinde, kalsiyum iyonlarının aljinat ve gum arabik ile olan rekabetinin artması ve kalsiyum iyonlarının aljinatla daha çok etkileşime girmesiyle polimer zincirindeki aktif Ca^{2+} bağlanma yerlerinin doyması olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca %2 (w/v)'de tanecik oluşmamasının sebebinin de $CaCl_2$'ye göre, GA ve ALJ derişiminin yüksek olması bu durumda da ALJ-GA-$CaCl_2$ etkileşiminin jelleşme için yeterli düzeyde gerçekleşmemesi olduğu düşünülmüştür.

4.2.2 GA-ALJ tanecikleriyle yapılan kontrollü salım çalışmaları

ATL yüklü gum arabik-aljinat ve gum arabik-aljinat-dekstrin taneciklerinin salım profilinin incelenmesi amacıyla 0.1 M (pH 1,2) hidroklorik asit (HCl) yapay mide sıvısı olarak, fosfat tamponu (PBS) (pH 7,5) yapay bağırsak sıvısı olarak hazırlanmıştır.

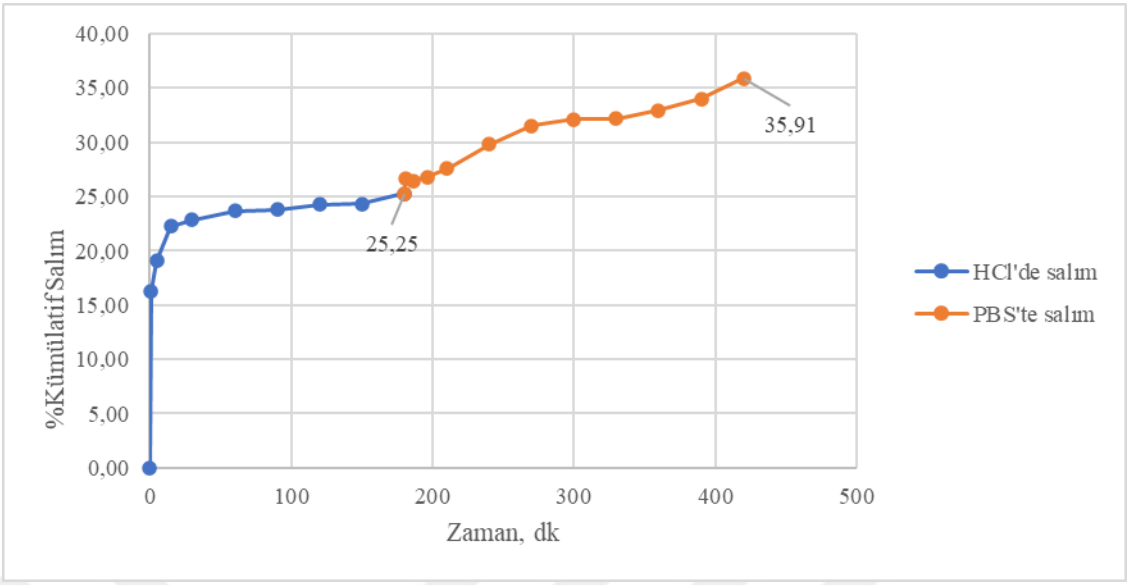
Bu sayede salım in vitro ortamda hem mide hem de bağırsak ortamında da incelenmiş yani alt gastrointestinal bölge simüle edilmiştir.

Salım süresince belirli zaman aralıklarında ortamdan 3 ml çözelti alınarak 225 nm dalga boyunda UV spektroskopisinde analiz edilmiştir. Her defasında alınan çözelti miktarı kadar ortama salım çözeltisi ilave edilmiştir. Salım çalışması 37°C, 100 rpm'de gerçekleştirilmiş ve 7. saatte sonlandırılmıştır.

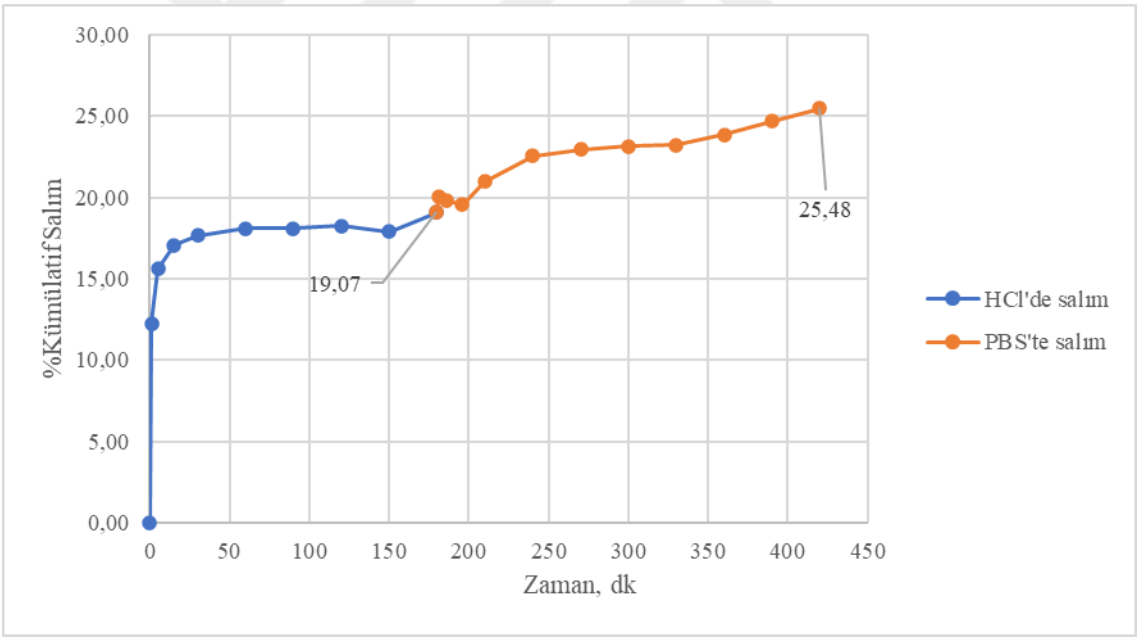
Yüzde kümülatif salım sonuçları ve salım yapılan tanecik koşulları çizelge 4.6'da verilmiş ardından salım profilini daha net görebilmek için şekil 4.27, 4.28, 4.29, 4.30, 4.31, 4.32'de salım grafiklerine yer verilmiştir.

Çizelge 4.6 Kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları

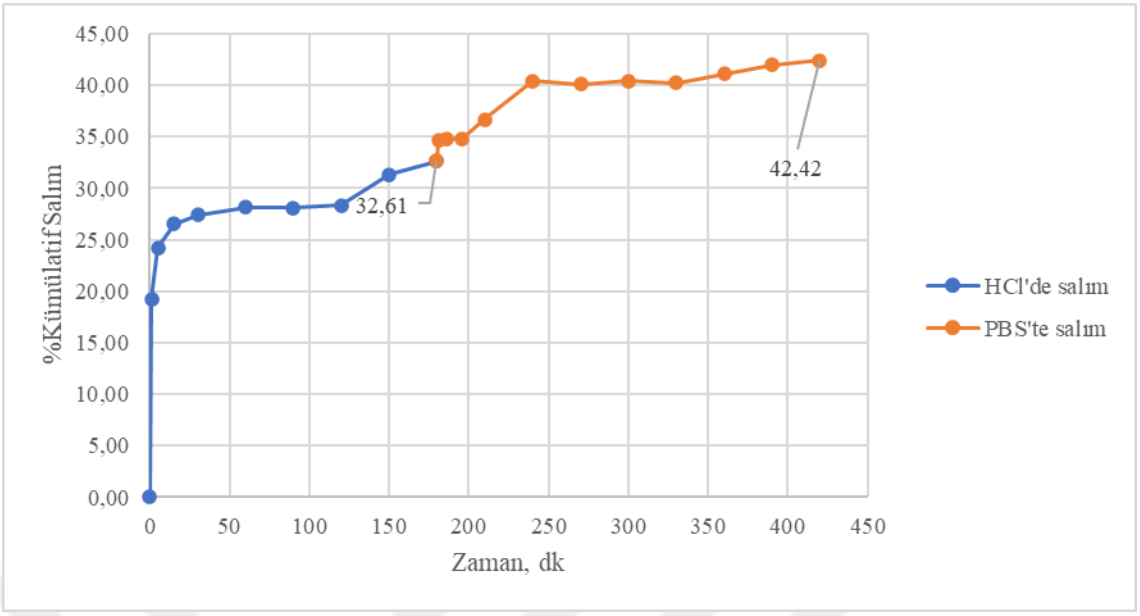
%ALJ (w/v)	**%GA (w/v)**	**%$CaCl_2$ (w/v)**	**Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)**	**% Enkapsülasyon verimi**	**%Kümülatif salım miktarı (HCl'de salım sonu)**	**%Kümülatif salım miktarı (Toplam salım sonu)**
3	3	10	33,67	65,16	25,25	35,91
2,5	3	10	38,05	75,57	19,07	25,47
2,5	3	5	24,49	48,78	32,61	42,42
3	2,5	10	33,25	66,43	22,68	29,02
2	3	10	35,98	71,89	16,74	20,00
2,5	3	20	34,89	71,56	19,15	24,43



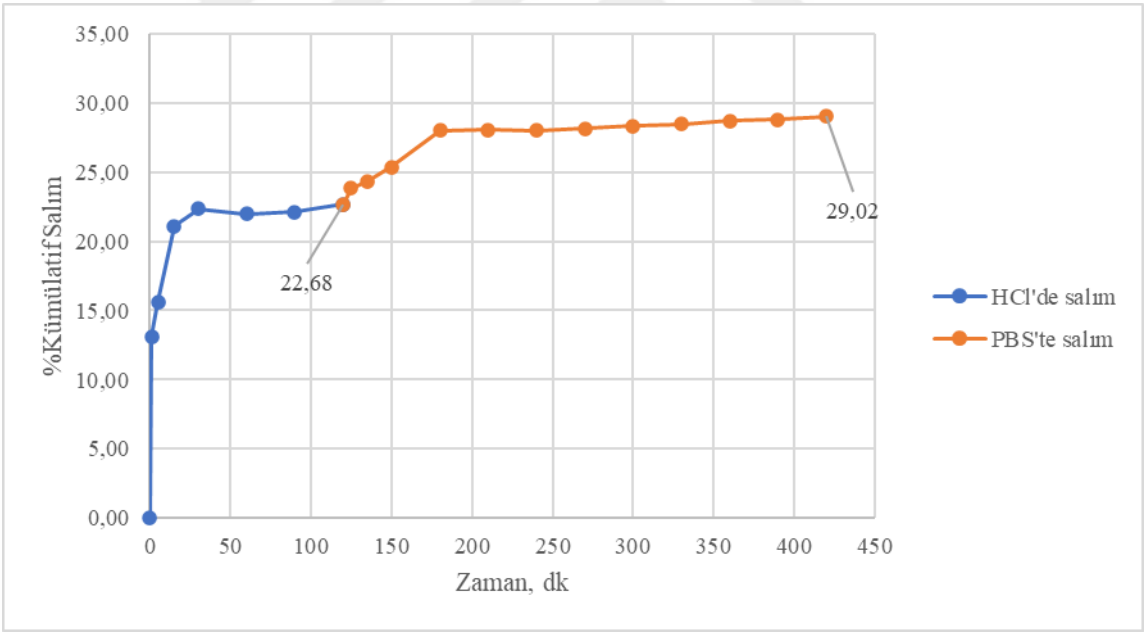
Şekil 4.27 %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 65,16)



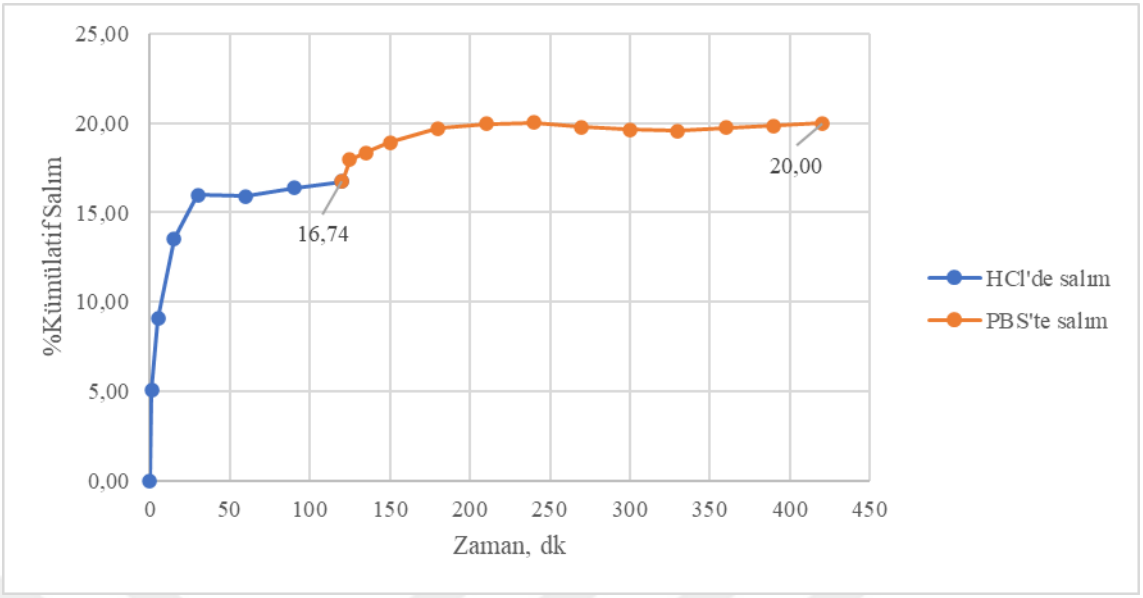
Şekil 4.28 %2,5 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 75,57)



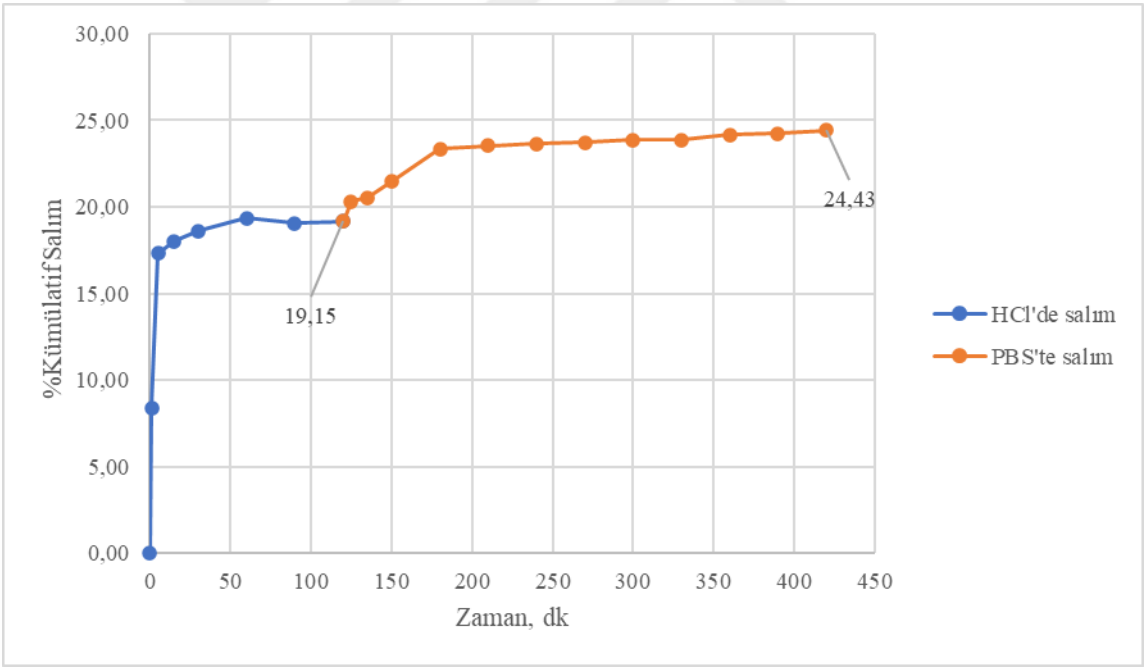
Şekil 4.29 %2,5 (w/v) ALJ %3 (w/v) GA, %5 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 48,78)



Şekil 4.30 %3 (w/v) ALJ, %2,5 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 66,43)



Şekil 4.31 %2 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 71,89)



Şekil 4.32 %2,5 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %20 $CaCl_2$ koşullarında atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi 71,56)

Kontrollü salım sonuçları ve grafikleri incelendiğinde, ilk 5 ile 20 dakika arasında patlama salımı olduğu görülmektedir. Atenolol' ün biyoyararlınımı ve yarılanma ömrü düşük olduğundan bu istenmeyen ve tez çalışmasının amacına uymayan bir durumdur.

Yapılan salım çalışmaları sonunca %3 aljinat %3 gum arabik ve %10 $CaCl_2$ derişimlerinin salım için en uygun olduğu görülmüştür. Bu koşuldaki enkapsülasyon veriminin de (Çizelge 4.12) kabul edilebilir düzeyde olması sebebiyle bir sonraki deney setlerinde bu derişimlerle devam edilmiştir.

Nayak vd. 2012 yılında glibenklamitin gum arabik-aljinat makrokürelerinden salımını incelemek için çalışmalar yapmıştır. Salım çalışmaları ilk 2 saat 0,1 N HCl (pH 1,2) içinde ve sonraki 5 saat PBS (pH 7,4) içerisinde yapılmıştır. Yapılan salım çalışmalarında tüm taneciklerde HCl 'de yapılan salım sonunca glibenklamitin salımı %15'ten az bulunmuştur. PBS 'te ise daha hızlı ilaç salımı gözlemlenmiş ve 7 saatin sonunda ilaç salım yüzdesi %35,68 ile %53,23 arasında bulunmuştur. Asidik ortamda bu boncuklardan glibenklamit salınımı, pH'a duyarlı aljinatın asidik pH'ta büzülmesi nedeniyle düşüktür. Başlangıç anında görülen patlama salımı ise, muhtemelen yüzeye yapışmış ilaç kristallerinden kaynaklanıyor olabilir. Daha sonra fosfat tamponunda (pH 7,4) nispeten daha hızlı ilaç salınımı gözlenmesinin sebebi ise fosfat tamponunda aljinatın daha yüksek şişme hızından kaynaklanıyor olabilir (Nayak vd. 2012).

Bizim çalışmamızda da sırasıyla ALJ, $CaCl_2$ ve GA 'nın salıma etkisi incelenmiştir. ALJ derişimi %2 (w/v)'den %3 (w/v)'e çıkarıldığında toplam salımın %20'den %35,91'e arttığı görülmüştür. Ayrıca derişimin artmasıyla hem 0,1M HCl (pH=1,2)'de hem de PBS (pH=7,4)'te salımın arttığı ancak PBS 'te salımın daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Ancak ALJ derişimi arttıkça ilk 10 dakika da görülen patlama salımı da %10'lardan %20'lere artmıştır. $CaCl_2$ derişiminin %5 (w/v)'ten %20 (w/v)'ye doğru artmasıyla ise toplam salımın %42,42'den %24,43'e doğru düştüğü patlama salımının ise %25'lerden %15'e gerilediği görülmüştür. Ancak %5 (w/v) $CaCl_2$ derişiminde elde edilen taneciklerin yeterince küresel ve sert olmaması bu taneciklerin salım için uygun olmadığını düşündürmüştür. Çünkü taneciğin sertliği ve küreselliği içerisindeki ilacı tutmasında bir fonksiyondur. Bu çalışmada yeterince küresel ve sert olmayan taneciklerle elde edilen sonuçlara göre enkapsülasyon verimi düşük ancak patlama salımının yüksek olduğu gözlenmiştir. Burada da %5 (w/v) $CaCl_2$ derişimiyle yapılan salım çalışmasında ilk 10 dk'da %25'ten yüksek bir patlama salımı görülmüştür. Bu

oran ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda görülen en yüksek patlama salımıdır. Buradan kontrollü salımda ve patlama salımında ALJ kadar $CaCl_2$'nin de etkili olduğunu anlayabiliriz. Bu durum beklenen bir durumdur çünkü aljinat Ca^{2+} iyonları varlığında jelleşme küreselleşme özelliği kazanır ve ortamda bulunan Ca^{2+} derişimi doğal olarak, enkapsülasyon verimi, sertlik ve küreselliği etkiler. GA derişimi ise %2,5 (w/v) ve %3 (w/v)'de incelenmiş ve derişimin artmasıyla toplam salım %29,02'den %35,91'e artmıştır ve hem 0,1M HCl'de hem de PBS'te yapılan salımlarda artış gözlenmiştir. Ayrıca GA miktarının artmasıyla patlama salımında neredeyse hiç değişim görülmemiştir. Bu sebeple gerçekleşen patlama salımının ALJ ve $CaCl_2$ derişimine bağlı olduğu anlaşılmıştır.

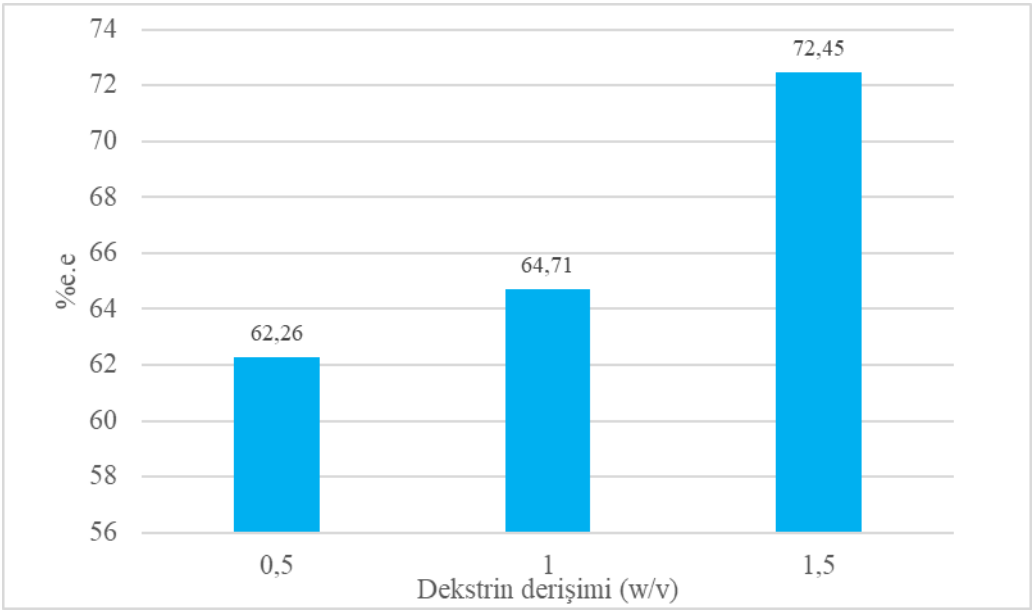
Sonuçlar incelendiğinde, tüm salımlarda başlangıçta görülen patlama salımından sonra 0,1M HCl içerisinde salım miktarı çok az artmış ve durma eğilimi göstermiş ancak PBS ortamına geçince salım artmış ve devam etmiştir. Bu durumun sebebi aljinatın asidik ortamda büzüşmesi ve aynı zamanda yapısında bulunan GA'nın da gözeneklerini küçültmesidir. Bu iki özelliği sayesinde HCl'de salım çok az gerçekleşmiş ve bir noktadan sonra durma eğilimine gelmiştir. Başlangıçta görülen patlama salımının sebebinin, teorik bilgiler ve literatür taramalarında elde edilen sonuçlara göre atenololün önemli miktarının, glibenklamit ile yapılan çalışmada olduğu gibi (Nayak vd. 2012), tanecik içerisine giremeyip yüzeye tutunması olduğu düşünülmüştür. Ayrıca PBS ortamında görülen salımın HCl ortamına göre daha kontrollü olduğu da söylenebilir çünkü PBS ortamına alındığında ALJ, yapısındaki GA 'nın tanecik gözeneklerini küçültmesi ve bir bariyermiş gibi taneciği sarmasından dolayı yavaş yavaş şişmiş ve bu sayede bazik ortamda beklenen patlama salımı gözlenmemiş ve salım aljinatın şişmesine ve gözenekleri içerisindeki ilacı bırakmasına bağlı olarak yavaş gerçekleşmiştir.

4.2.3 Dekstrin varlığının enkapsülasyon verimine ve kontrollü salıma etkisi

Dekstrin ilaç taşıyıcı sisteme daha kontrollü hale getirmesi, patlama salımın önlemesi ve polimer kompleksini güçleştirmesi için eklenmiştir.

Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için ALJ, GA ve $CaCl_2$ derişimleri sırasıyla %3, %3 ve %10' (w/v)' da sabit tutulmuş ve dekstrin derişimi ise %0,5 (w/v) ile %1,5 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.33) dekstrin derişiminin artmasıyla enkapsülasyon veriminin arttığı görülmüştür ayrıca EK 15'te DK 'nın enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde verilmiştir.



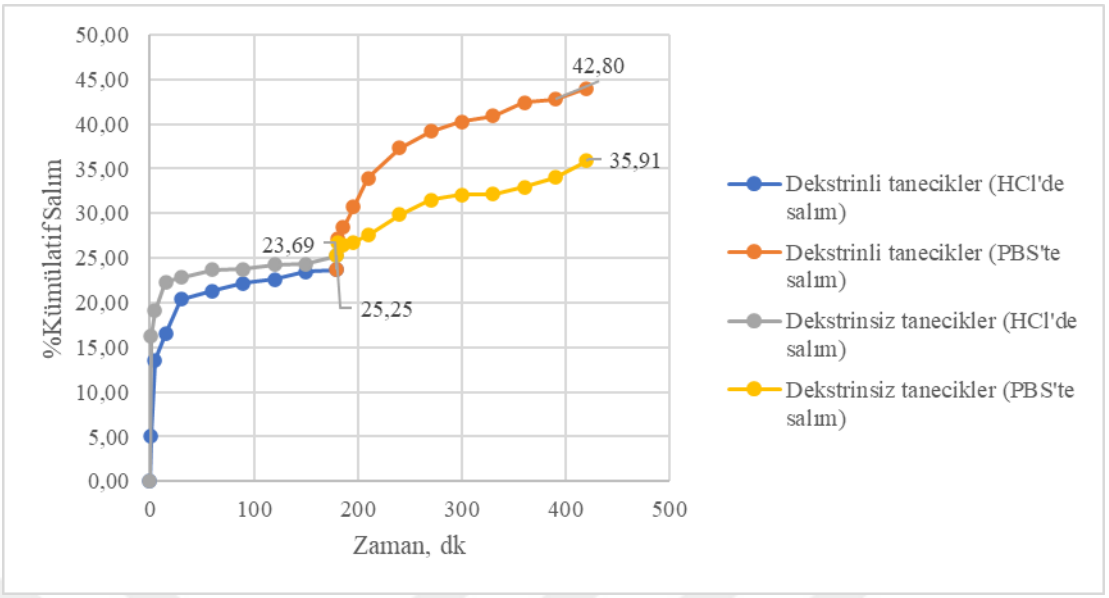
Şekil 4.33 Dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (GA (w/v) = 3, ALJ (w/v) = 3, $CaCl_2$ (w/v) = 10)

Dekstrin özellikle ilaç salım ve taşıyıcı komplekslerinde patlama salımını önlemek, daha yavaş ve kontrollü bir salım elde etmek için kullanılan biyopolimerlerden biridir. Bu çalışmada kontrollü salıma etkisini incelemek için EK 15' te verilen dekstrin derişimleri ve koşullarında salım çalışmaları yapılmıştır (Çizelge 4.7). Şekil 4.32, 4.33 ve 4.34'te ise dekstrin ile yapılan salım çalışmalarının grafiklerine yer verilmiştir.

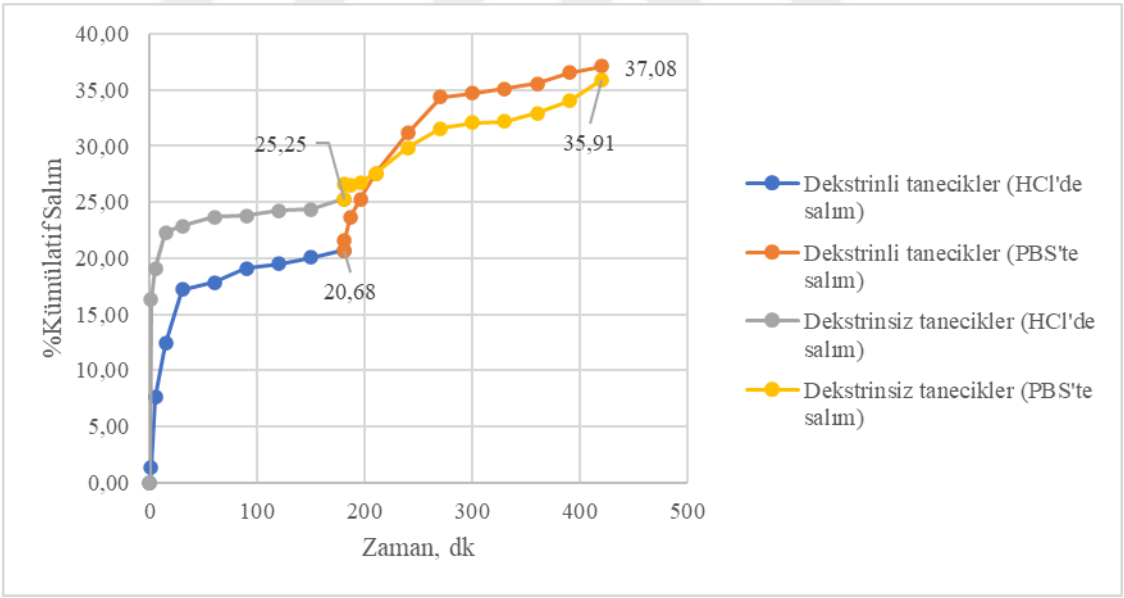
Aynı koşullarda hazırlanan dekstrin taneciklerinin enkapsülasyon verimi ve salım grafikleri göz önüne alındığında (Şekil 4.36) en uygun dekstrin derişiminin enkapsülasyon verimine ve salıma etkisi sebebiyle %1,5 (w/v) derişimi olduğuna karar verilmiştir.

Çizelge 4.7 Dekstrin ile yapılan kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları (ALJ ve GA %3 (w/v) $CaCl_2$ %10 (w/v)'de sabit)

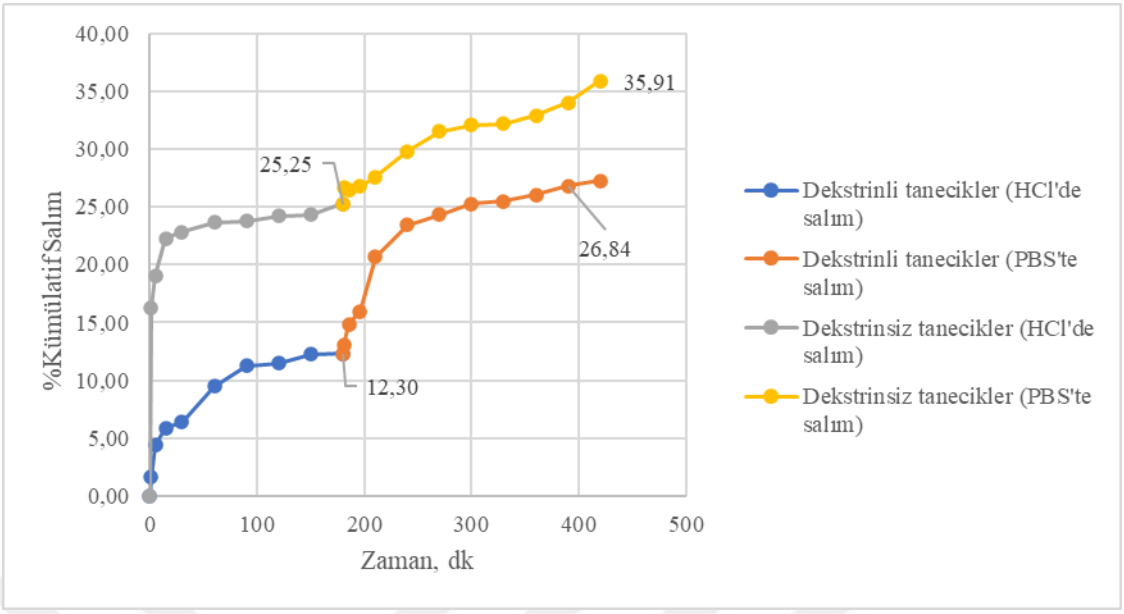
%Dekstrin (w/v)	**Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)**	**%Enkapsülasyon verimi**	**%Kümülatif salım miktarı (HCl'de salım sonu)**	**%Kümülatif salım miktarı (Toplam salım sonu)**
0,5	26,80	52,26	25,25	42,80
1	32,83	64,71	20,68	37,07
1,5	37,44	72,43	12,30	26,38



Şekil 4.34 %0,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 52,26, dekstrinsiz tanecikler için 65,16)



Şekil 4.35 %1 DK, %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 64,71, dekstrinsiz tanecikler için 65,16)



Şekil 4.36 %1,5 DK, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği (%enkapsülasyon verimi; dekstrinli tanecikler için 72,43, dekstrinsiz tanecikler için 65,16)

Elde edilen sonuçlarda görüldüğü üzere; DK derişiminin %0,5 (w/v)'den %1,5 (w/v)'ye artmasıyla enkapsülasyon verimi %52,26'dan %72,43'e artmıştır. Ayrıca %1,5 (w/v) DK derişiminde elde edilen enkapsülasyon verimi (%72,43), aynı koşullarda hazırlanan dekstrinsiz taneciklerle elde edilen enkapsülasyon veriminden (%65,16) de yüksektir. Enkapsülasyon veriminde görülen bu artışın sebebinin, GA 'nın etkisiyle küçülen gözenek boyutlarının DK ile sarılması ve taneciğin mekanik olarak daha güçlü hale gelmesi ve içerisindeki ilacı jelasyon ortamına bırakmaktan kaçınması olduğu düşünülmüştür. Deneysel gözlemlere göre de DK derişiminin artmasıyla tanecikler daha sert ve kürsel olmaya başlamıştır. Ayrıca DK, polimer çözeltisinin viskozitesini de yüksek oranda arttırmıştır.

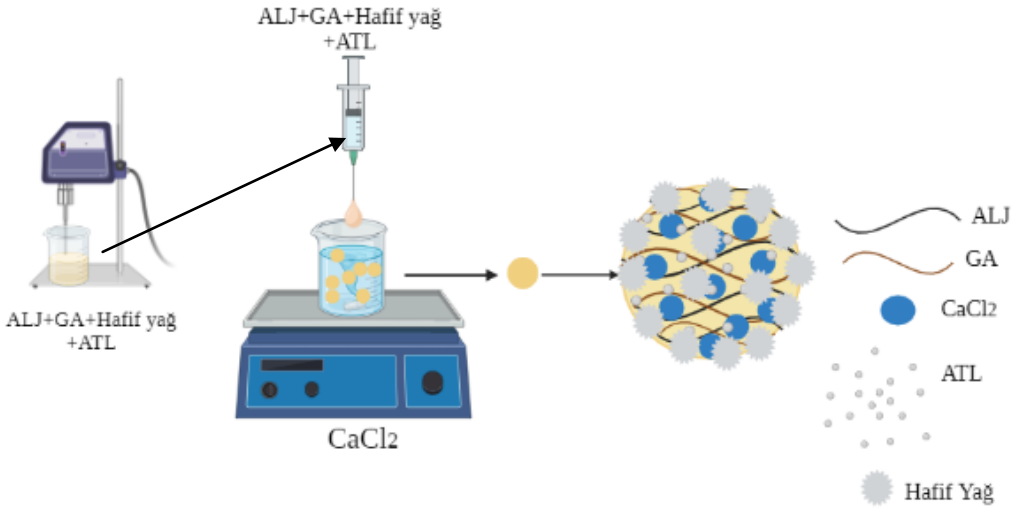
Salım sonuçlarına bakıldığında DK derişiminin artmasıyla ilk 5-20 dakika arasında gerçekleşen patlama salımını dekstrin yüksek oranda azaltmıştır ve %20'lerden %5'e inmiştir. Ancak derişimin artmasıyla beraber %kümülatif salımında azalma meydana gelmiştir. Özbaş'ın 2022'de yaptığı çalışmada patlama salımını önlemek amacıyla %0,3-0,5-1,0-1,5 (w/v) derişimlerinde dekstrin içeren tanecikler salım çalışmalarında kullanılmış

ve bizim çalışmamızda olduğu gibi ilaç salımında dekstrinin yapıya katılmasının patlama salımını önlediği ve dekstrinin aynı zamanda, salım profilini daha düzenli hale getirdiği görülmüştür.

4.2.4 Emülsiyon jelleşme yöntemi ile hazırlanan makrotanecikler ve enkapsülasyon çalışmaları

Midede uzatılmış salım elde ederek atenololün biyoyararlanımını arttırmak amacıyla, emülsiyon jelleştirme yöntemi ile yüzen tanecikler hazırlanmıştır (Şekil 37). Taneciklere yüzdürme özelliği kazandırmak için hafif yağlardan olan hindistan cevizi yağı ve mineral yağ kullanılmıştır.

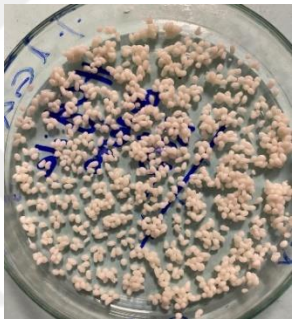
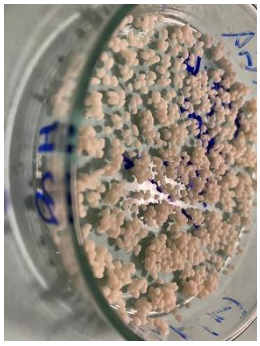
Deneylerde hindistan cevizi yağı ve mineral yağı incelenip hem kendi içlerinde hem de iki farklı yağ olarak incelenip kendi aralarında kıyaslanmış ve gözlenmiştir. Özellikle yağ oranı artmasıyla taneciklerden yağ sızıntısı olduğu ve emülsiyonun daha yavaş oluştuğu görülmüştür. Ultrasonifikasyon işleminin emülsiyon oluşumuna ve stabilitesine olumlu katkı sağladığı da söylenebilir.



Şekil 4.37 Gum arabik-aljinat-hafif yağ ile yapılan emülsiyon jelleşme çalışmasının ve oluşan taneciğin kimyasal yapısının basit gösterimi

Singh vd.'lerinin 2011'de domperidon yüklü aljinat taneciklerini hafif yağlar kullanarak emülsiyon jelleşme yöntemiyle üretmişlerdir ve yüzen tanecikler elde etmeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla farklı yoğunluklara sahip olan; hint yağı (0,160-0,182 g/ml), zeytinyağı (0,150-0,172 g/ml) ve keten tohumu yağı (0,101-0,122 g/ml) kullanılmıştır. Yapılan çalışmada kullanılan yağın türünden bağımsız olarak, yağ derişimindeki artışla boncuk boyutunun ve sertliğin arttığı bulunmuştur. Bunun nedenini, daha yüksek yağ içeriğinin neden olduğu damlacık viskozitesindeki artışa bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da her iki yağ türünde derişiminin artmasıyla tanecikler küreselleşmiş ve daha rijit hale getirmiştir. Bu durumun sebebinin de daha yüksek yağ içeriğinin neden olduğu damlacık viskozitesindeki artış (Singh vd. 2011) olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tanecik oluşumunda MYAĞ (0,870 g/ml)'ın HCY (0,903 g/ml)'den daha başarılı olduğu ve HCY' nin aksine her derişimde küresel tanecik oluşturabildiği görülmüştür. Çizelge 4.8'de de görüldüğü gibi %3 (v/v) HCY'de oluşan tanecikler yeterince küresel ve rijit değilken aynı derişimde MYAĞ'ın oluşturduğu tanecikler küresel ve rijittir. Bazı tanecik şekilleri ve oluşturulduğu koşullar Çizelge 8'de verilmiştir.

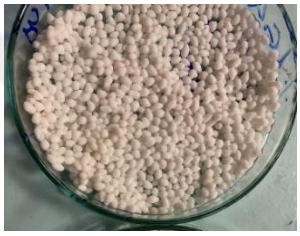
Çizelge 4.8 Hafif yağlar ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları

%Aljinat (w/v)	**%$CaCl_2$ (w/v)**	**%Gum arabik (w/v)**	**%Hafif yağ (v/v)**	**Atenolol (mg)**	**Tanecik şekilleri**
3	10	3	3 (HYC)	100	
3	10	3	3 (MYAĞ)	100	
3	10	3	5 (MYAĞ)	100	
3	10	3	5 (HCY)	100	

Çizelge 4.8 Hafif yağlar ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları (devam)

%Aljinat (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	%Gum arabik (w/v)	%Hafif yağ (v/v)	Atenolol (mg)	Tanecik şekilleri
3	10	3	10 (MYAĞ)	100	
3	10	3	10 (HCY)	100	
3	10	3	15 (MYAĞ)	100	
3	10	3	15 (HCY)	100	

Çizelge 4.8 Hafif yağlar ile hazırlanan taneciklerin şekilleri ve oluşturulma koşulları (devam)

%Aljinat (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	%Gum arabik (w/v)	%Hafif yağ (v/v)	Atenolol (mg)	Tanecik şekilleri
3	10	3	20 (HCY)	100	
3	10	3	20 (MYAĞ)	100	

Fursule vd. 2008 yılında sodyum aljinat ve mineral yağ ile propranolol yüklü tanecikler elde etmişler ve 0- %35 (w/w) arasında mineral yağ derişimleri kullanmışlardır. Yağ derişimi arttıkça emülsiyon oluşumu zorlaşmış ve yağ taneciklerden sızmaya başlamıştır. Bizim çalışmamızda da her iki yağ türü için de derişim %5 (v/v)'den %20 (v/v)'ye doğru arttığında emülsiyon oluşumu zorlaşmıştır. Ancak ultrasonifikasyon işlemine tabi tutulması emülsiyonu hızlandırmış ve kolaylaştırmıştır. Aynı şekilde her iki yağ türünde de derişimin artmasıyla taneciklerden yağ sızıntısı olduğu gözlenmiş ve yağ sızıntısının MYAĞ 'da HCY 'ye göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Gum arabik-aljinat-hafif yağ ile yapılan çalışmalar kapsamında aljinat derişimi %3 (w/v), gum arabik derişimi %3 (w/v), $CaCl_2$ derişimi %10 (w/v)'de sabit tutulmuş ve

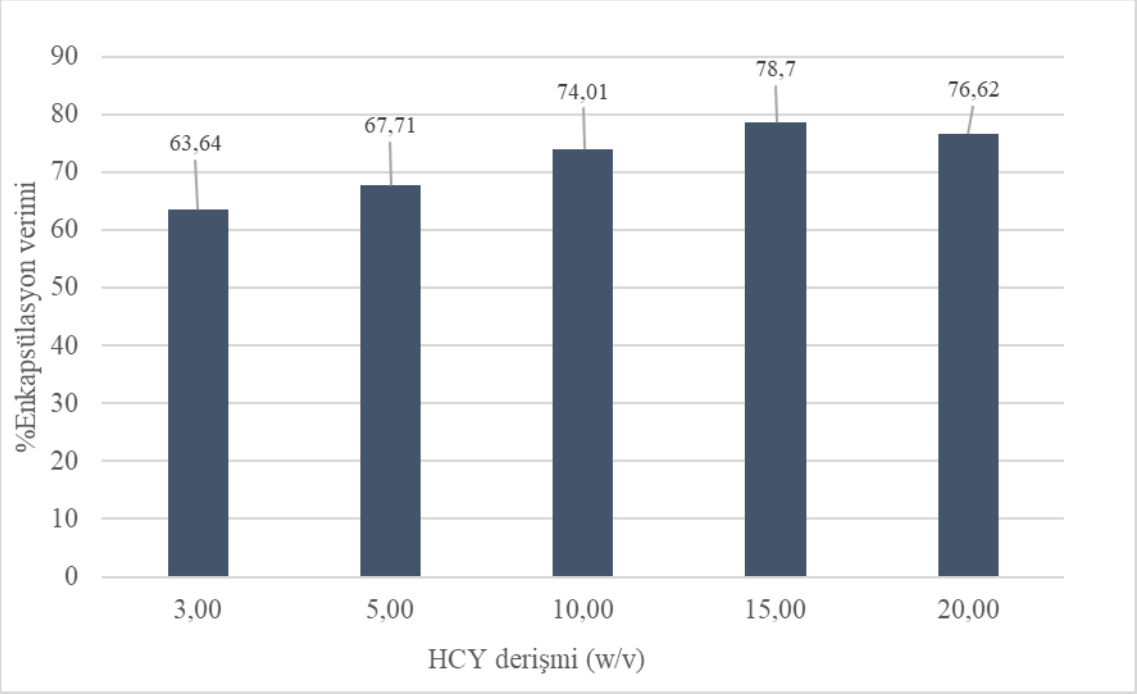
hindistan cevizi yağı ile mineral yağın derişimleri %3-5-10-15-20(v/v) derişimlerinde kullanılarak enkapsülasyon verimine etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıdaki başlıkta açıklanmıştır ayrıca EK16 ‘da toplu halde verilmiştir.

4.2.4.1 Yağ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi

HCY derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için GA, ALJ derişimleri sırasıyla %3 (w/v), $CaCl_2$ derişimi %10 (w/v)’da sabit tutulmuş ve HCY derişimi ise %3 (w/v) ile %20 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen ATL yüklü kitosan aljinat tanecikler enkapsülasyon hesaplamasına tabi tutulmuştur. Enkapsülasyon hesaplaması için, kurutulan tanecikler tartılmış ve bir kısmı PBS çözeltisine koyularak 24 saat boyunca 37 °C 150 rpm’de karıştırılmıştır. Ardından ortamdan alınan numune 225 nm’de UV-VIS ile analiz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.38) hindistan cevizi yağı eklenmeyen ve aynı koşulda hazırlanan taneciklerle kıyaslandığında (EK 11), HCY’ nin ortama eklenmesinin enkapsülasyon verimini arttırdığı gözlenmiştir. Ancak %3 (v/v) HCY derişiminde taneciklerin, bu derişimde emülsiyon oluşumunun geç ve zor oluşması ile hızlı bozulması sebebiyle, küreselliğini yitirmesi ve oldukça yumuşak bir yapıda olmaları sebebiyle enkapsülasyon verimi düşmüştür. Ayrıca EK 17’de HCY ’nin enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde verilmiştir.

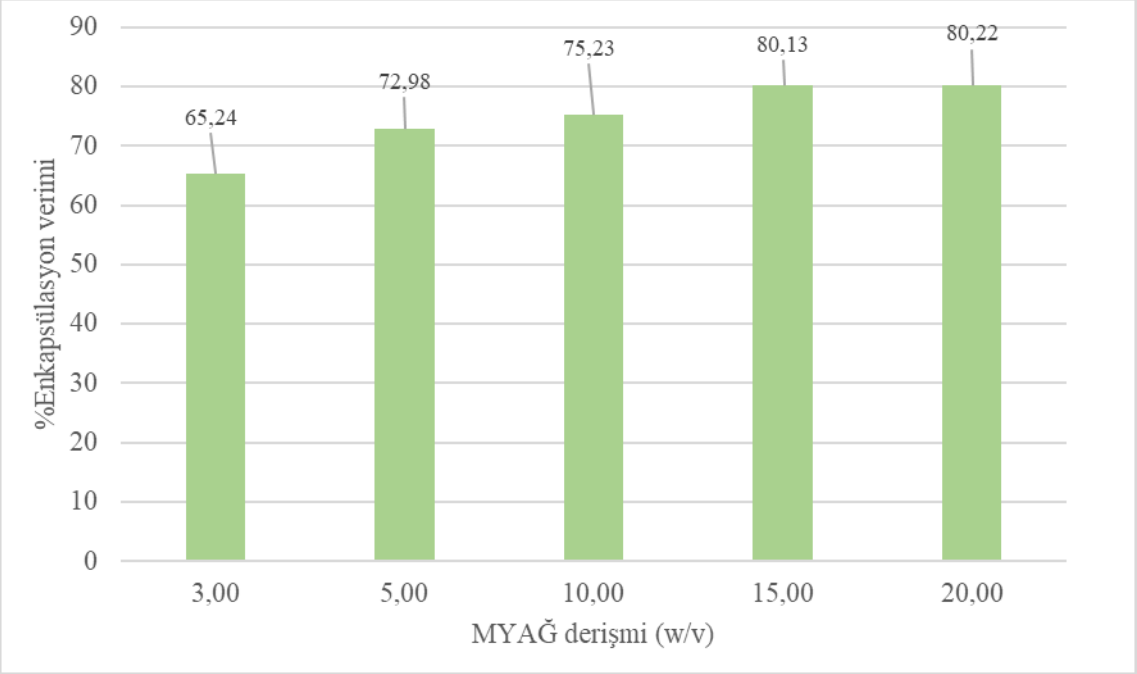


Şekil 4.38 HCY derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, GA (w/v) = 3 $CaCl_2$ (w/v) = 10)

Derişimin artmasıyla taneciklerde görülen yağ sızıntısının artmış olmasına rağmen küresellik ve sertlikte de iyileşmeler gözlenmiştir. Elde edilen tanecik yapıları ve enkapsülasyon verimi sonuçlarına göre %15 (v/v) HCY derişiminin en uygun derişim olduğu görülmüştür.

MYAĞ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisini incelemek için GA, ALJ derişimleri %3 (w/v), $CaCl_2$ derişimi %10 (w/v)'da sabit tutulmuş ve MYAĞ derişimi ise %3 (w/v) ile %20 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.39) mineral yağ eklenmeyen ve aynı koşulda hazırlanan taneciklerle kıyaslandığında (EK 11), MYAĞ 'ın ortama eklenmesinin enkapsülasyon verimini arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca EK 17'de MYAĞ 'ın enkapsülasyon verimine etkisi çizelge halinde verilmiştir.



Şekil 4.39 MYAĞ derişiminin enkapsülasyon verimine etkisi (ALJ (w/v) = 3, GA (w/v) = 3 $CaCl_2$ (w/v) = 10)

Hindistan cevizi yağına kıyasla mineral yağ ile yapılan taneciklerin daha küresel, rijit ve sert olduğu gözlenmiştir. Elde edilen tanecik yapıları, yağ sızıntısının durumu ve enkapsülasyon verimi sonuçlarına göre %15 (v/v) MYAĞ derişiminin en uygun derişim olduğu görülmüştür.

Fursule vd.'lerinin 2008'de yaptığı çalışmada MYAĞ oranı %5 (w/w)'den %10 (w/w)'a doğru yükseltildiğinde enkapsülasyon verimi de %94,77'den %96,14'e yükselirken %10 (w/w)'den %20 (w/w)'ye yükseldiğinde enkapsülasyon verimi %91,21' düşmüştür. Enkapsülasyon verimi %35 (w/w)'de %90,85' e kadar gerilemiştir. Ancak yapılan çalışmada yağsız taneciklerin enkapsülasyon verimi %83 olarak bulunmuş ve yağ ile çalışılan her derişimde bu verimden yüksek enkapsülasyon verimleri elde edilmiştir. Sonuçta kullanılan MYAĞ enkapsülasyon verimine olumlu etki göstermiştir. Enkapsülasyon veriminde görülen bu düşüşü ise yağ derişimi arttıkça, taneciklerde görülen yağ sızıntısına ve yağ derişiminin artmasıyla emülsiyonun zorlaşmasına bağlamışlardır. Singh vd.'lerinin 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada ise; hint yağı kullanıldığında derişim %10 (w/w)'den %20 (w/w)'ye arttırıldığında enkapsülasyon

veriminin %92,41'den %97,11'e doğru arttığı, zeytinyağı kullanıldığında derişim %10 (w/w)'den %15 (w/w)'ye yükseldiğinde enkapsülasyon veriminin %93,55'ten %96,80'e çıktığı ancak %20 (w/w)'de verimin %94,12'ye düştüğü, keten tohumu yağı kullanıldığında ise derişim %10 (w/w)'den %15 (w/w)'ye yükseldiğinde enkapsülasyon veriminin %89,64'ten %96,50'e çıktığı ancak %20 (w/w)'de verimin %95,92'ye düştüğü görülmüştür. Farklı yağ türlerinin ve yağ derişimlerinin enkapsülasyon verimine etkisi bu çalışmada açık bir şekilde görülmüştür. Bu farklığın en önemli sebebi olarak taneciklerin şekli ve yağ sızıntısı olduğu düşünülmektedir. Taneciklerdeki yağ oranı yükseldikçe ilacın kullanılan bazı yağlarda, yağ fazında çözünmesi de ilaç tutma kapasitesini arttırmıştır.

Bizim çalışmamızda ise MYAĞ derişimi %3 (v/v)'den %20 (v/v)'ye çıktığında enkapsülasyon verimi %65,24'ten %80,22 'ye yükselmiştir. Tanecikler gözlendiğinde en yüksek yağ sızıntısının %20 (v/v) derişimine sahip taneciklerde oluştuğu ve %15(v/v) yağ derişiminde de enkapsülasyon veriminin %80,13 olduğu görülmüştür. Fursule vd.'lerinin 2008'de yaptığı çalışmaya göre öngörüsel olarak %20 (v/v) derişiminden sonra enkapsülasyon veriminin düşebileceği ve derişimin %3 (v/v)'ten %15 (v/v)'e arttırılmasıyla %65,24'ten %80,13'e %14,89'lik bir artış olduğu görülürken, %15 (v/v)'den %20 (v/v)'ye geçişte sadece %0,09'luk bir artış olmuştur. Taneciklerin küreselliğine ve rijitliğine bakılında %20 (v/v) derişime sahip taneciğin daha küresel ve sert olduğu görülmüş bu sebeple enkapsülasyon veriminin %15(v/v) derişiminden çok daha yüksek olması beklenmiştir. Ancak elde edilen teorik bilgiler ve incelenen çalışmalar neticesinde yağ sızıntısı arttıkça taneciklerden yağ ile ilacında yavaşça sızdığı düşünülmüş ve bu sebeple %15 (v/v) MYAĞ derişiminin en uygun derişim olduğu düşünülmüştür. Bu durum HCY ile yapılan çalışmalarda daha belirgin hale gelmiştir. HCY derişimi %3 (v/v)'den %15 (v/v)'ye arttırıldığında enkapsülasyon verimi %63,64'ten %78,70'e çıkmış ancak %15 (v/v)'den %20 (v/v)'ye arttırıldığında enkapsülasyon verimi %76,62'ye gerilemiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, aynı koşullarda (GA, ALJ derişimleri sırasıyla %3 (w/v), $CaCl_2$ derişimi %10 (w/v)) iyonotropik jelleşmeye elde edilen taneciklerin

enkapsülasyon verimi %65,16 iken, %3 HCY kullanılan tanecikler dışındaki, emülsiyon jelleşme ile elde edilen tüm taneciklerin enkapsülasyon verimi dekstrin olmaksızın iyonotropik jelleşmeyle elde edilen taneciklerden yüksek bulunmuştur. Bu artışın, HCY ve MYAĞ' ın oksidatif ve termal stabilite yeteneği sayesinde (Chandran vd. 2017, Hamdi vd. 2017) tanecik içerisindeki ilacı stabile edebilmesi ve GA-ALJ' in oluşturduğu gözenekleri sararak tanecik içerisine giren ilacın jelasyon çözeltisine difüzlenmesini önlemesiyle olduğu düşünülmüştür.

4.2.4.2 Yüzdürme deneyleri

Taneciklerin sahip olduğu yüzme özelliği uzatılmış salım çalışmalarında çok önemlidir. Bu sebeple emülsiyon jelleşme yöntemiyle elde edilen taneciklerin, yüzme özelliklerini incelemek ve mide hedefli uzatılmış salıma uygun olup olmadığını belirlemek için birtakım deneyler yapılmıştır. Kontrollü salım çalışmalarında, bu tez kapsamında mide hedefli salımın 4 saat sürdüğü gözlemlenmiş ve salım çalışmaları midede dördüncü saat sonunda durdurulmuştur. Bu sebeple uzatılmış salım elde etmek için midede 4 saatten daha uzun süre batmadan kalabilecek tanecikler istenmektedir.

Bu amaçla her deney setinden rastgele 10 adet tanecik seçilerek tartılmıştır. Ardından bu tanecikler 48 saat boyunca 0.1 M 20 ml HCl (1,004 g/ml) çözeltisine bırakılmış ve zaman tutularak, tüm taneciklerin yüzmeye geçiş süresini (lag time), tanecikler çözeltiye bırakılır bırakılmaz yüzen tanecik sayısını, toplam yüzme süresinin sonunda yüzer halde kalan taneciklerin miktarı ölçülmüştür (Çizelge 4.9). Ayrıca taneciklerin yüzme özellikleri EK 19 ve EK 20'de grafikler halinde de verilmiştir.

Çizelge 4.9 Emülsiyon jelleştirme ile hazırlanan taneciklerin yüzer konuma geçiş süresi, başlangıçta yüzen tanecik sayısı, yüzer konumda kalma süresi ve yüzde şişme ile yüzde yüzme oranları (% 3 ALJ, %3 GA ve %10 $CaCl_2$)

Kullanılan hafif yağ	**% Yağ derişimi (v/v)**	**Toplam yüzdürme zamanı (saat)**	**Tüm taneciklerin yüzer konuma geçme süresi (dk)**	**Başlangıçta yüzen tanecik sayısı (0. dakika)**	**%Şişme**	**%Yüzme**
HCY	3	48	-	0	80,66	0
MYAĞ			19:09	0	72,86	100
HCY	5		96:01	2	73,36	90
MYAĞ			10:41	1	74,69	100
HCY	10		19:25	0	73,90	100
MYAĞ			6:12	1	59,30	100
HCY	15		15:34	1	65,56	100
MYAĞ			3:25	1	56,86	100
HCY	20		8:57	0	40	100
MYAĞ			4:35	3	55,55	100

Fursule vd. ‘leri 2008 yılında MYAĞ ile yaptığı çalışmada yüzme özelliğinin, yağın derişimiyle ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Artan mineral yağ derişimi ile kaldırma kuvvetinin artmasına rağmen, %20'nin üzerindeki yağ derişiminde yüzdürme yüzdesinde düşüş görülmüştür. %5 (w/w)’den %20 (w/w’ye doğru %yüzme %90,66’dan %95,33’e yükselmiş, %20 (w/w)’den %35 (w/w)’ye doğru ise %yüzme %95,33 ’den %85,33’e doğru düşmüştür. Bu düşüşün sebebinin taneciklerde görülen yağ sızıntısı olduğu düşünülmüştür. Singh vd. ‘lerinin 2011 yılında yaptığı çalışmada ise farklı yağ türleri farklı derişimlerde, farklı yüzme özelikleri göstermişlerdir. Yüzme özelliğini en çok etkileyen faktörün ise yağ derişimi olduğunu vurgulamışlardır. Hint yağı derişiminde %10 (w/w)’de yüzme özelliği görülmemişken %15 (w/w)’den %20 (w/w)’ye doğru %yüzme %40’tan %35’e düşmüştür. Yine aynı şekilde zeytinyağında da

%10 (w/w)'de yüzme özelliği görülmemiş ancak %15 (w/w)'den %20 (w/w)'ye doğru %yüzme %30'dan %80'e doğru artmıştır. En iyi yüzme özelliğini ise keten tohumu yağı ile elde etmişlerdir ve %5 (w/w) ile %10 (w/w)'de %100'lük yüzme özelliği elde edilirken %20 (w/w)'de bu özellik %75'e düşmüştür.

Bizim çalışmamızda ise MYAĞ ile elde edilen tüm tanecikler 48 saat boyunca yüzer konumda kalmış ve %100 yüzme özelliği göstermiştir. HCY ile elde edilen taneciklerde ise %10-15-20 (v/v) derişimlerinde %100, %5 (v/v) derişiminde %90 ve %3 (v/v) derişiminde %0 yüzme özelliği görülmüştür. Bu sebeple %3 (v/v) derişimiyle hazırlanan taneciklerin uzatılmış salıma uygun olmadıklarına karar verilmiştir.

Ayrıca HCY ve MYAĞ ile yapılan tanecikler kıyaslandığında MYAĞ' lı tanecikler HCY' li taneciklerden daha hızlı yüzer konuma geçtiği görülmüştür. Aynı zamanda yağ derişimi arttıkça, yüzme özelliğinin arttığı şişme özelliğinin ise azaldığı gözlenmiştir. Sonuçta iki hafif yağın da yüzen ilaç sistemleri geliştirmek için kullanılabileceği görülmüştür. Elde edilen yüzme özellikleri açısından taneciklerimiz literatürde incelediğimiz çalışmalardan (Fursule vd. 2008, Singh vd. 2011) daha iyi yüzme özelliği sergilemiştir

4.2.5 GA-ALJ ve hafif yağ içeren taneciklerle yapılan kontrollü salım çalışmaları

ATL yüklü yüzen gum arabik-aljinat taneciklerinin salım profilinin incelenmesi amacıyla 0.1 M (pH 1.2) hidroklorik asit (HCl) yapay mide sıvısı olarak, fosfat tamponu (PBS) (pH 7.5) yapay bağırsak sıvısı olarak hazırlanmıştır.

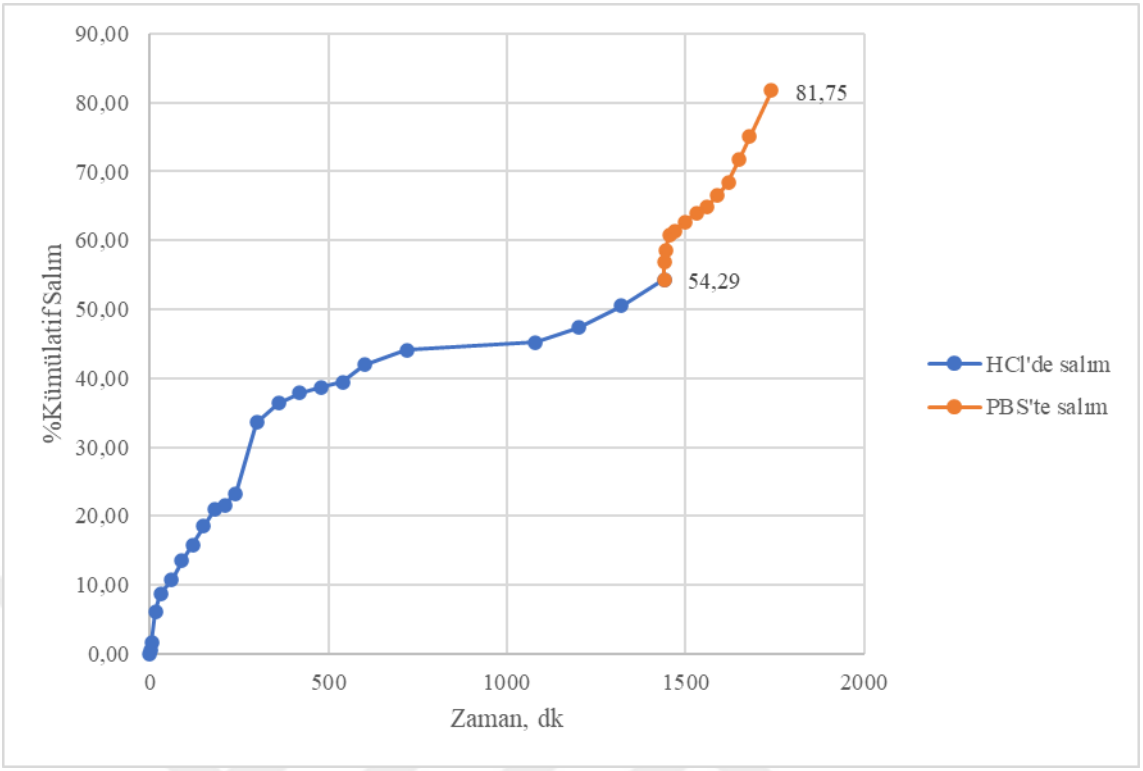
ATL yüklü yüzen gum arabik-aljinat ve gum arabik-aljinat-dekstrin tanecikleri öncelikle uzatılmış salım elde etmek için 24 saat boyunca 250 ml, 0.1 M HCl, salım çözeltisine eklenmiştir. Yirmi dördüncü saatin sonunda tanecikler HCl çözeltisinden alınmış süzülmüş ve 250 ml PBS çözeltisine eklenerek 5 saat boyunca salım yapılmış yani salım

toplam 29 saat sürdürülmüştür. Bu sayede ilaç salımı in vitro ortamda hem mide hem de bağırsakta incelenmiş yani alt gastrointestinal bölge simüle edilmiştir ve midede uzatılmış salım sağlanmıştır.

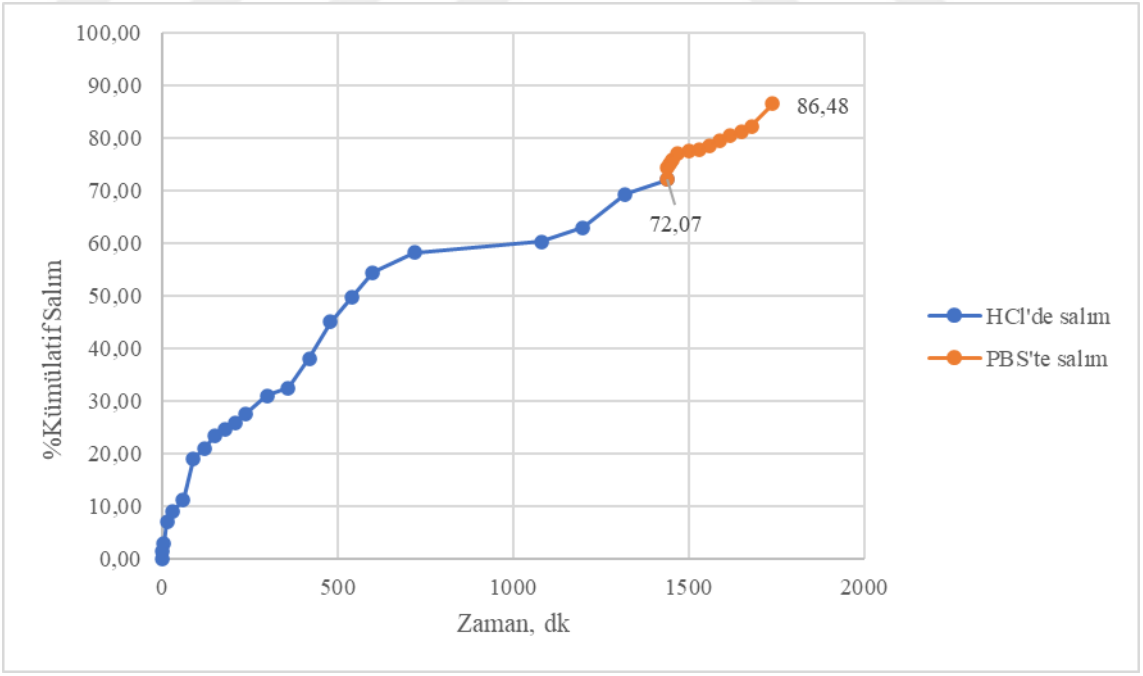
Yüzde kümülatif salım sonuçları ve salım yapılan tanecik koşulları Çizelge 4.10'da verilmiş ardından salım profilini daha net görebilmek için Şekil 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.44, 4.45, 4.46, 4.47, 4.48'de salım grafiklerine yer verilmiştir.

Çizelge 4.10 Kontrollü salım çalışmasının yapıldığı koşullar ve yüzde kümülatif salım sonuçları (ALJ (w/v) = %3, GA (w/v) = %3, $CaCl_2$ (w/v) = %10)

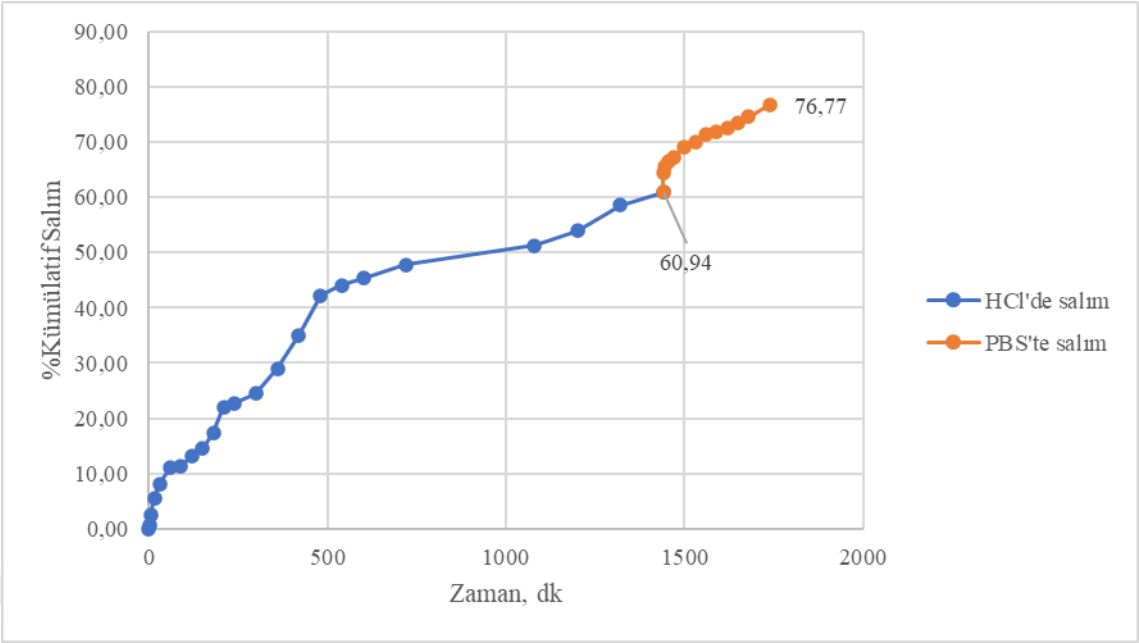
% HCY (v/v)	**% MYAĞ (v/v)**	**Tanecikler içindeki ilaç miktarı (mg)**	**% Enkapsülasyon verimi**	**%Kümülatif salım miktarı (HCl'de salım sonu)**	**%Kümülatif salım miktarı (Toplam salım sonu)**
5	-	35,06	73,09	54,29	81,74
10	-	36,48	68,66	72,07	86,47
15	-	39,24	78,70	60,94	76,77
20	-	41,36	76,62	62,59	79,69
-	3	36,85	65,24	73,50	93,85
-	5	35,60	79,70	81,58	95,57
-	10	42,89	73,84	59,29	76,87
-	15	44,80	80,13	85,21	95,39
-	20	44,33	81,18	79,70	93,18



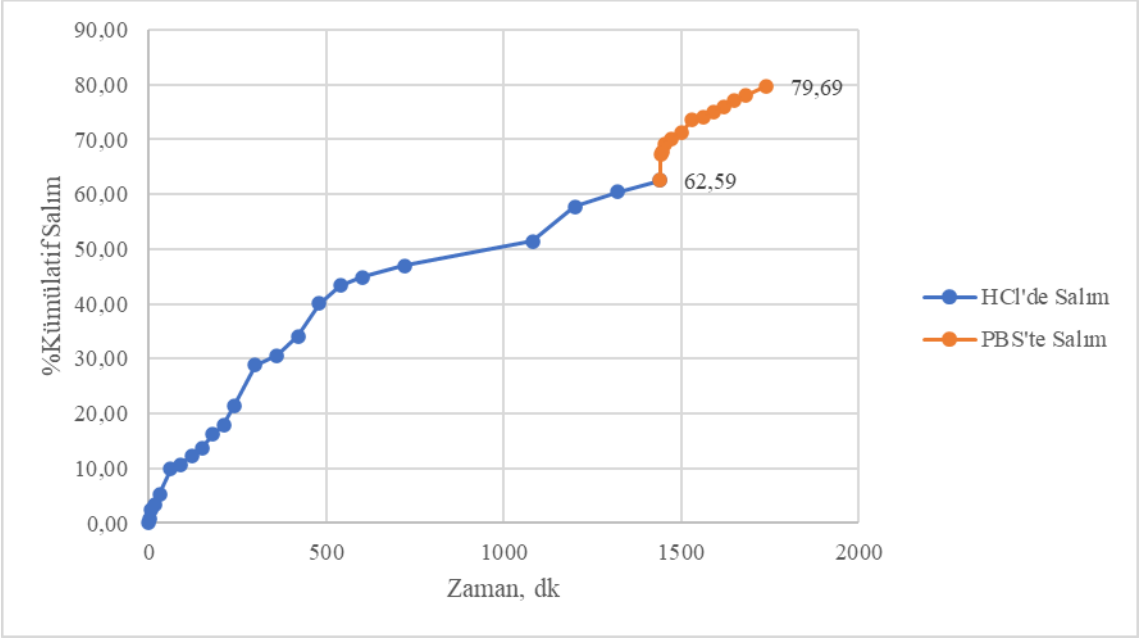
Şekil 4.40 %5 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



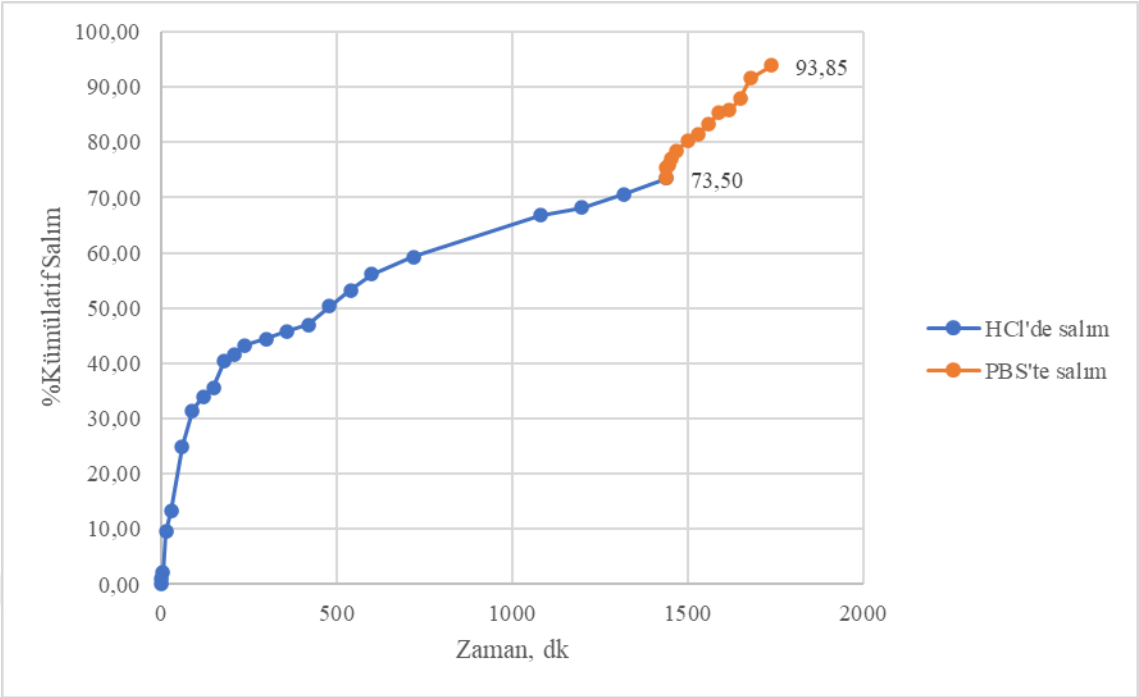
Şekil 4.41 %10 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



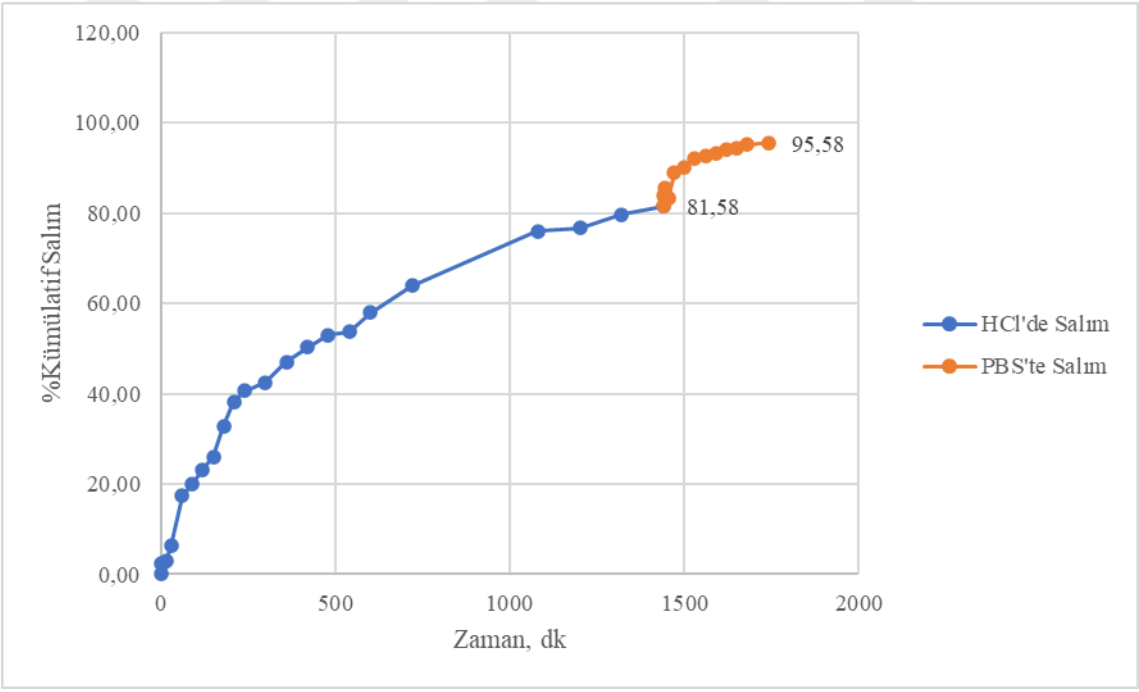
Şekil 4.42 %15 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



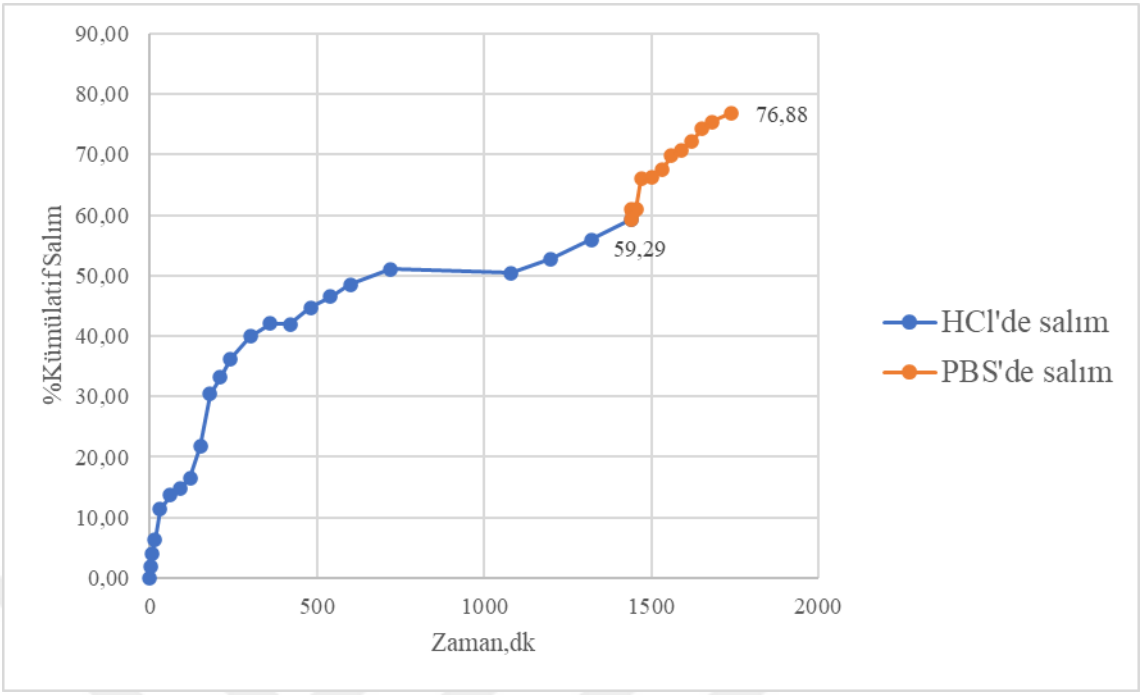
Şekil 4.43 %20 (v/v) HCY, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



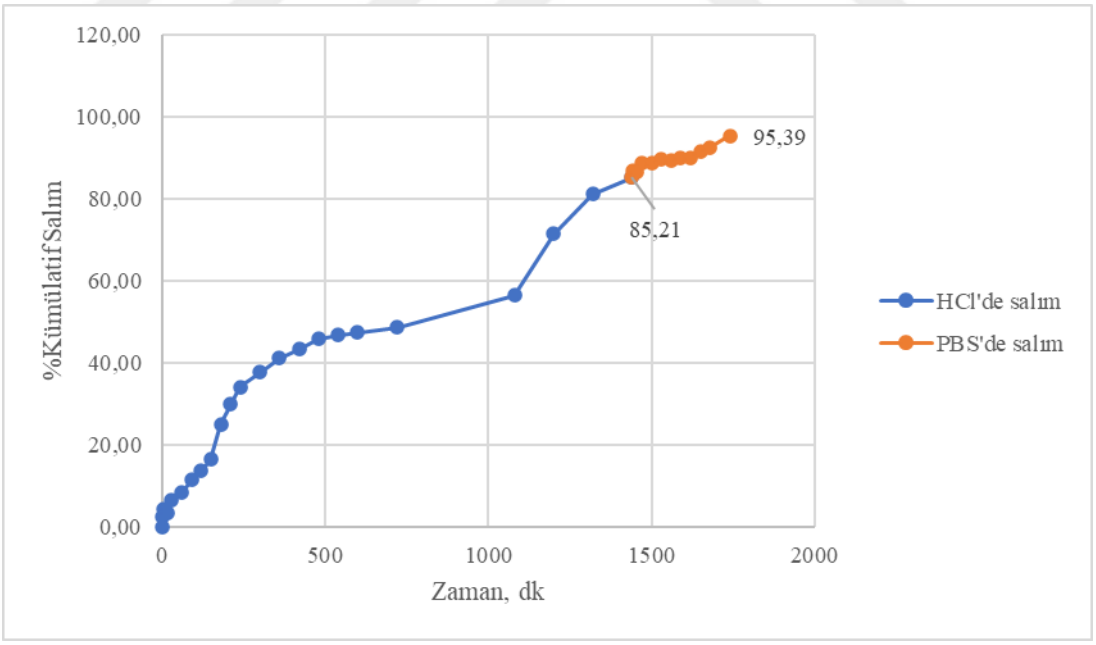
Şekil 4.44 %3 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



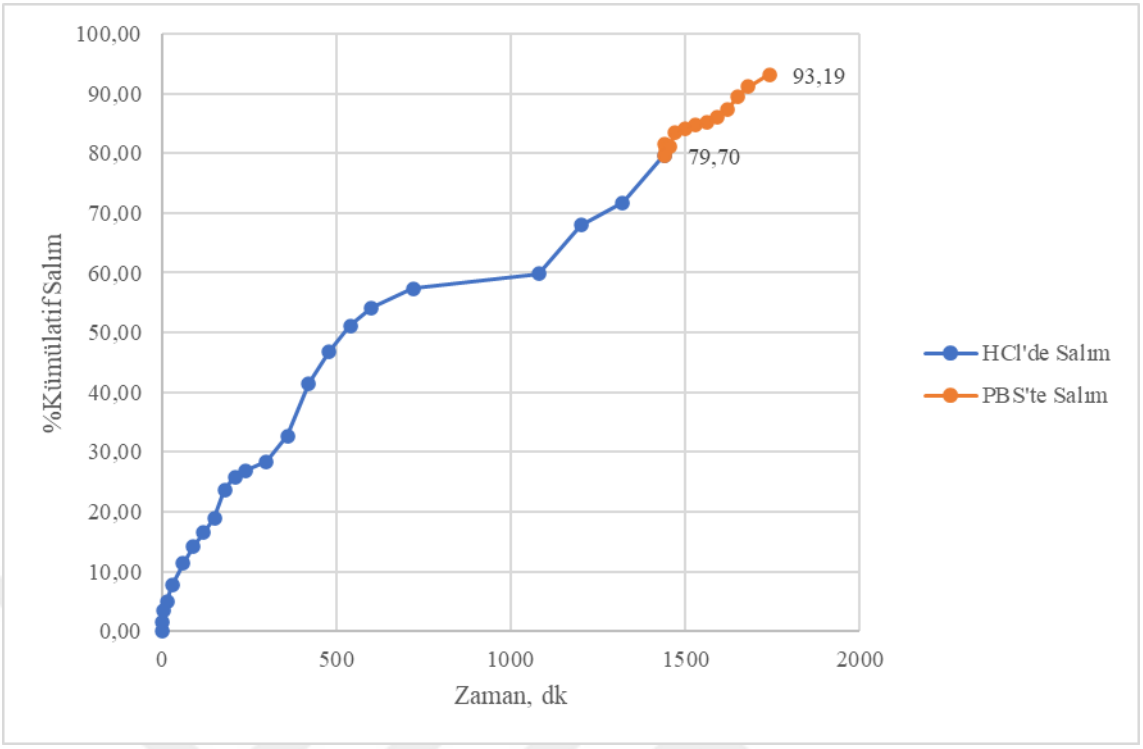
Şekil 4.45 %5 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



Şekil 4.46 %10 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



Şekil 4.47 %15 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği



Şekil 4.48 %20 (v/v) MYAĞ, %3 (w/v) ALJ, %.3 (w/v) GA, %10 $CaCl_2$ koşullarında ve dekstrin olmadan aynı koşullarda atenololün kontrollü salım grafiği

Fursule vd.'lerinin 2008 yılında yaptığı çalışmada farklı yağ derişimleri ile 0,1M HCl' de yaklaşık 6 saat salım çalışması yapmış ve yapılan çalışmada elde edilen salım profilleri incelendiğinde farklı yağ derişimlerinin kullanılmasının ilaç salımının etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağladığı anlaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmada daha düşük yağ derişimlerinde daha yavaş salım elde edilmiş ancak yağ derişiminin belli oranlarda artmasıyla toplam salım artmıştır. Singh vd.'lerinin 2011'de yaptığı çalışmada 0,1M HCl' de 4 saatlik bir salım çalışması yapılmış ve ilaç salınımının daha yüksek yağ derişimine sahip formülasyonlarda daha yavaş olduğu bulunmuştur. İlacın taneciklerden yavaş salınmasının nedeni ise ilacın önce yağ yüzeyinden polimer matrise yayılması, ardından polimerik matristen çözünme ortamına taşınması gerektiği içindir.

Bizim çalışmamızda ise kontrollü salım sonuçları ve grafikleri incelendiğinde, yağsız taneciklerde görülen patlama salımının dekstrin olmaksızın engellediği ve amaçlandığı gibi mide hedefli uzatılmış salımın elde edildiği görülmektedir. Ayrıca incelenen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda 0,1M HCl 'de 24 saatlik kontrollü salım

elde edilmiş ve hem mineral yağ hem de hindistan cevizi yağı için derişim arttıkça patlama salımının daha iyi önlendiğini ve daha kontrollü bir salım elde edildiğini göstermiştir. Ayrıca yağsız taneciklerle aynı koşulda yapılan salım çalışması incelendiğinde, yağlarla yapılan salım çalışmalarında daha kontrollü ve daha yüksek salım sonucunun elde edildiği görülebilir. Bunun sebebinin, MYAĞ ve HCY 'nin tanecikleri uzun süre yüzer konumda kalması, daha stabil hale getirmesi, gözenekleri sararak ilacın difüzyonunu geciktirmesi ve yağın fazla ilacın yüzeye tutunmasını engellemesiyle olduğu düşünülmüştür. Bunların neticesinde tanecik içerisindeki ilacın yavaş ve uzun süreli salınarak istenen kontrollü salıma olanak sağlaması olduğu düşünülmüştür.

Tüm bu veriler ve deneyler ışığında hindistan cevizi yağının salım için en uygun derişimin toplam %86,47'lik kümülatif salım ile %10 (v/v), mineral yağın en uygun derişiminin ise toplam %95,39'luk kümülatif salım ile %15 (v/v); emülsiyon jelleşme yöntemi ile yapılan çalışmalar kapsamında ise hem enkapsülasyonda hem de salımda hindistan cevizi yağından daha iyi sonuçlar elde etmesi sebebiyle, %15 (v/v) MYAĞ 'ın en uygun derişim olduğuna karar verilmiştir.

5. SONUÇ

Atenolol (ATL) yüksek tansiyon ve kalple ilişkili göğüs ağrısını tedavi etmek için kullanılan en az 24 saatlik bir aktivite süresi olan seçici ve hidrofilik bir β1-adrenoseptör antagonistidir. Sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda atenolol 'ün pKa 'sı 9,6 olduğu için mide ve bağırsakta iyonlaşmaya uğradığından zarlar yoluyla yetersiz absorpsiyon olduğu görülmüş sonuçta atenololün oral biyoyararlanımı yaklaşık %50 ila 60 olarak bulunmuştur. Atenolol vücutta geniş çapta dağılır ve 50 ila 75 L arasında görünen bir dağılım hacmine sahiptir bununla birlikte, farmakokinetik özelliklerinde bireyler arası geniş farklılıklar vardır. Metabolizması minimaldir yani absorbe edilen dozun %5 'inden azı plazma proteinine bağlanır ve çoğu değişmeden idrarla atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 ila 7 saattir. Günlük 50 ila 100 mg atenolol, kan basıncını düşürmede plasebodan açıkça daha etkili olarak bulunmuştur (Wadworth vd., 1991). Ancak atenolol düşük biyoyararlanımı sebebiyle terapötik etkiyi sağlayabilmek için yüksek dozlarda ve sık kullanılır. Bu durumda, tehlikeli yan etkilere sebep olabilmektedir. Ayrıca kontrollü ilaç salımında esas olarak düşük dozlarda az sıklıkla kullanım istenir.

Bu yüksek lisans tezinde atenolol ‘ün biyoyararlanımı ve terapötik etkisini yeni bir salım sistemi geliştirerek önlemek ve böylece yüksek ve sık dozlarda kullanımını gidermek hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda iyonotropik jelleşme yöntemi ile yüzme özelliği bulunmayan makroküreler ve emülsiyon jelleşme yöntemi ile yüzme özelliğine sahip makroküreler oluşturularak yeni salım sistemleri geliştirilmiş ve uzatılmış mide hedefli salım elde edilmiştir.

Bu sistemlerin geliştirilebilmesi için ilk aşamada aljinat ve kitosan kompleksi kullanılarak iyonotropik jelleşme yöntemiyle ardından elde edilen sonuçlar neticesinde kitosan yerine gum arabik kullanılarak, aljinat ve gum arabik kompleksi kullanılarak iyonotropik jelleşme ve emülsiyon jelleşme yöntemleriyle 2 aşamalı araştırmalar yapılmıştır.

Kitosan-aljinat polielektrik kompleksiyle farklı derişimlerde; ALJ (%1,5-1,75-2-2,5-3-4 (w/v)), KİT (%0,3-0,4-0,5-0,6 (w/v)) ve $CaCl_2$ (%0,4-0,5-1-2 (w/v)) kullanılarak iyonotropik jelleşme yöntemi ile 100 mg ATL içeren tanecikler elde edilmiştir. Ardından polimerlerin ve jelleşme ajanının enkapsülasyon verimine etkisini incelemek tanecikler jelasyon çözeltisinden süzülerek alınmış ve yıkanmış ardından 24 saat 37 °C 'ta kurumaya bırakılmıştır. Kurutan tanecikler tartılmış ardından kuru taneciklerin bir kısmı enkapsülasyon çalışması yapmak üzere 250 ml PBS çözeltisine eklenmiştir. Çözelti 24 saat 37 °C 'da 150 rpm'de orbital çalkalayıcıya bırakılmıştır. 24 saatin sonunda çözeltiden alınan örnek 225 nm'de UV-VIS yardımıyla analiz edilmiş. Yüzde enkapsülasyon hesabı tanecik içerisinde bulunan ilacın taneciğe yüklenen ilaca bölünüp yüz ile çarpılmasıyla bulunmuştur.

Aljinat ve $CaCl_2$ derişiminin artmasıyla enkapsülasyon veriminin arttığı görülmüştür. Aljinat derişiminin artmasıyla enkapsülasyon veriminde görülen artışın, aljinat derişiminin aljinatın Ca2+ iyonları için daha fazla bağlanma bölgesi sağlaması ve bunun daha küçük gözenek boyutuna sahip daha kompakt bir jel tanecik oluşumuna neden olduğu böylece taneciklerde gerçekleşen atenolol sızıntısının azalmasından kaynakladığını düşünülmüştür (Elnashar vd. 2010). Yine $CaCl_2$ derişiminin artmasıyla enkapsülasyon veriminde görülen artışın ise Ca^{+2} iyonlarının CaCl2 derişiminin artmasıyla doğru orantılı olarak artmasından dolayı, CaCl2 derişiminin jelleşme kapasitesi ve jel stabilitesi ile yumurta-kafes jel yapısının daha kompakt olarak elde edilmesinde doğrudan bir etkisi olduğu düşünülmüştür. Kitosan derişiminin enkapsülasyon verimine etkisinde ise derişimin artmasıyla bir noktaya kadar artış ardından düşüş görülmüş ve bu düşüşün sebebinin kullanılan jelasyon çözeltisinin pH değerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Çünkü jelasyon çözeltisinin pH değeri arttıkça çözünürlüğü azalan kitosanın amino grupları ile aljinatın karboksil grupları arasındaki etkileşimin azalacağı ve bu sebeple polielektrolit komplekse ilaç yüklemenin yani enkapsülasyon veriminin azalttığı görülmüştür. Yine aynı şekilde jelasyon çözeltisinin pH'ının 4,5'tan az olduğu durumlarda ise kitosanın çözünürlüğünün artması sebebiyle polielektrolit kompleks yapısının ilacı enkapsüle edemeyecek kadar fazla iyonik kuvvette olmasının enkapsülasyon verimini düşürdüğü görülmüştür (Özbaş 2022). Bu çalışmada kullanılan jelasyon çözeltisinin pH'ı 4,3 olarak ölçülmüş ve bu

pH'ta kitosanın çözünürlüğü artmış ve gösterdiği yüksek iyonik kuvvet sebebiyle atenololün kapsüllenmesi zorlaşmıştır. Sonuçta en yüksek enkapsülasyon verimi %3 ALJ, %0,5 KİT ve %2 $CaCl_2$ derişimlerinin kullanılmasıyla %25,17 olarak elde edilmiştir.

Enkapsülasyon çalışmasının ardından kontrollü salım çalışmalarına geçilmiştir. Salım çalışması 4 saat boyunca mide simülasyonunu sağlamak için 0,1M HCl 'de 37 °C 'ta yapılmıştır. Elde edilen tüm salım grafiklerinde ilk 10 dk'da patlama salımı gözlenmiştir. en yüksek kümülatif ilaç salımı %3 (w/v) ALJ, %0,5 (w/v) KİT, %0,4 CaCl2 (w/v) koşullarında hazırlanan taneciklerle elde edilmiş, salım sonunda %100'e varan kümülatif salım elde edilmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar incelendiğinde tanecikler içerisine yüklenen ilaç miktarının hem beklenenden hem de literatürdeki çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre çok düşük olması ayrıca tüm salımlarda patlama salımı görülmesi, bu sonuçların tezin amacına uymadığını göstermiştir. Bu sebeple ilaç taşıyıcı kompleksin bazı modifikasyonlara ihtiyacı olduğu düşünülmüş ve kompleksi güçlendirmek için dekstrin (DK) ile çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada DK %0,25 (w/v) ile %2 (w/v) arasında kullanılmıştır. Aljinat-kitosan ve dekstrin varlığında elde edilen taneciklerin enkapsülasyon veriminde, dekstrinsiz taneciklerle elde edilen sonuçlara göre değişiklik gözlenmemiştir. Yani dekstrinin enkapsülasyon verimini arttırıcı yönde beklenen etkisi gerçekleşmemiştir. Ayrıca dekstrin derişimlerinde salım profilleri incelendiğinde ilacın %40'larının neredeyse ilk 10 dk'da salındığı görülmektedir. Dekstrinsiz taneciklerde ise ilacın %60'ı ilk 10 dk'da salınmaktadır. Bu veriler göz önüne alındığında patlama salımının az da olsa önlendiği ve dekstrin derişiminin artmasıyla düzenli salım profilinin elde edilmeye başlandığı ancak dekstrin derişimi arttıkça toplam kümülatif salımın düştüğü görülmüştür.

Sonuçta dekstrinin varlığı da var olan sorunları çözememiştir bu sebeple kitosan ve aljinat kompleksinin tekrar incelenmesi gerektiği düşünülmüş ve öncelikle kitosanın varlığının komplekse ve sisteme etkisini incelemek için kitosansız deneyler yapılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda aljinatın yapısına kitosan eklenmesiyle enkapsülasyon verimleri düşerken toplam kümülatif salım miktarı artmıştır. Ayrıca, kitosan olmaksızın

hazırlanan taneciklerin patlama salımı kitosanlı olanlara göre düşüktür yani yapıya kitosan eklenmesi aynı zamanda patlama salımını da arttırmaktadır. Ancak sonuçlar incelendiğinde, aljinat tek başına kullanılsa dahi patlama salımının hala yüksek olduğu ve enkapsülasyon verimlerinin de istenen düzeyde artmadığı görülmüştür.

Bu sebeple FT-IR analizleri yapılmış ve atenololün, aljinat ve kitosan ile etkileşiminin olmadığı görülmüştür. Ancak aljinat tek başına kullandığında kör hali ve ilaç yüklü hali arasında, atenololün tanecik içerisine girmesinden dolayı bazı farklara rastlanmışken bu durum kitosan-aljinat taneciklerinde çok az gözlenmiştir. Böylece iyonotropik jelleşme yöntemi ile oluşturulan atenolol yüklü aljinat-kitosan polielektrik kompleksi atenololü kapsüllemekte başarılı olmadığı anlaşılmıştır. Yapılan literatür araştırmaları sonucu kitosan yerine gum arabik (GA) kullanılmasına karar verilmiştir. Gum arabik ile yapılan çalışmalarda Nayak vd.'lerinin 2012 yılında kullandığı iyonotropik jelleşme yöntemi hem yağsız hem de yağlı çalışmalarda kullanılmıştır. Bu yöntemde kitosan ile yapılan çalışmadan farklı olarak ilaçlı karışım ultrasonifikasyon işlemine tabi tutularak ilacın çözelti içerisinde homojen olarak dağılması sağlanmıştır.

GA ile yapılan çalışmalarda ilk olarak iyonotropik jelleşme yöntemiyle tanecikler oluşturulmuş ve kullanılan polimerlerin ve $CaCl_2$ 'nin derişimlerinin enkapsülasyona verimi incelenmiş ardından kontrollü salım çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra hafif yağlardan olan hindistan cevizi yağı (HCY) ve mineral yağ (MYAĞ) kullanılarak emülsiyon jelleşme yöntemiyle yüzebilen tanecikler oluşturulmuş ve kullanılan yağların derişimlerinin enkapsülasyona verimi incelenmiş ve ardından kontrollü salım çalışmaları yapılmıştır.

Gum arabik-aljinat polielektrik kompleksiyle farklı derişimlerde; ALJ (%1-2-2,5-3-3,5(w/v)), GA (%1-2-2,5-3-3,5(w/v)), ve $CaCl_2$ (%2-5-10-15-20 (w/v)) kullanılarak iyonotropik jelleşme yöntemi ile 100 mg ATL içeren tanecikler elde edilmiştir. Ardından polimerlerin ve jelleşme ajanının enkapsülasyon verimine etkisini incelemek tanecikler jelasyon çözeltisinden süzülerek alınmış ve yıkanmış ardından 24 saat 37 °C

’ta kurumaya bırakılmıştır. Kurutan tanecikler tartılmış ardından kuru taneciklerin bir kısmı enkapsülasyon çalışması yapmak üzere 250 ml PBS çözeltisine eklenmiştir. Çözelti 24 saat 37 °C ’da 150 rpm’de orbital çalkalayıcıya bırakılmıştır. 24 saatin sonunda çözeltiden alınan örnek 225 nm’de UV-VIS yardımıyla analiz edilmiş. Yüzde enkapsülasyon hesabı tanecik içerisinde bulunan ilacın taneciğe yüklenen ilaca bölünüp yüz ile çarpılmasıyla bulunmuştur.

GA miktarının artmasıyla enkapsülasyon veriminde bir artış gözlemlenmiş ancak %3 (w/v) derişimden sonra enkapsülasyon verimi düşmüştür. Görülen bu yükseliş ve düşüşün sebebinin, aljinata gum arabik ilavesinin aljinatın gözenek boyutunu belli bir oranda küçültmesi (Feraru vd. 2023) ve bu sayede belli bir derişime kadar ilacın daha iyi depolanabilmesi ancak gum arabik derişimi arttıkça gözenek boyutunun daha çok küçülmesi ve ilacın tanecik içine difüzyonunun zorlaşması ya da aljinatın Ca^{+2} iyonları varlığında gum arabik derişimi arttıkça gum arabike olan ilgisinin artması (Feraru vd. 2023) ve böylece atenolole karşı gum arabiki seçerek yapısına katması bu sayede atenololün tanecik dışına itilmesi de bu düşüşün sebebi olabilir. Aynı şekilde ALJ miktarının artmasıyla da enkapsülasyon veriminde bir artış gözlemlenmiş ancak %2,5 (w/v) derişiminden sonra enkapsülasyon verimi düşmüştür. Görülen bu dalgalanmanın sebebinin aljinat derişiminin artmasıyla hem CaCl2 hem de GA ile olan etkileşiminin artması ve bu sebeple gözenek boyutlarının istenenden daha küçük boyutlu olmasıyla ilacın tanecik içerisine difüzlenmesinin zorlaşması olduğu düşünülmüştür. %2 (w/v) CaCl2 derişiminde tanecik oluşmadığı, derişim %5 (w/v) ve daha yukarısındayken tanecik oluşumunun başladığı ve derişim %5 (w/v) olduğu durumda taneciklerin istenen küresellikte ve sertlikte olmadığı gözlenmiştir. Aynı zamanda CaCl2 derişiminin belirli bir oranda artmasıyla enkapsülasyon veriminde bir artış gözlemlenmiş ancak %10 (w/v)’den sonra enkapsülasyon verimi düşmüştür. CaCl2 derişiminin belli bir noktasından sonra enkapsülasyon veriminde görülen bu düşüşün sebebi olarak yüksek kalsiyum klorür derişimlerinde, kalsiyum iyonlarının aljinat ve gum arabik ile olan rekabetinin artması ve kalsiyum iyonlarının aljinatla daha çok etkileşime girmesiyle polimer zincirindeki aktif Ca^{2+} bağlanma yerlerinin doyması olduğu düşünülmüştür. Sonuçta en yüksek enkapsülasyon verimi %2,5 ALJ, %3 GA ve %10 $CaCl_2$ derişimlerinin kullanılmasıyla %75,57 olarak elde edilmiştir.

Kontrollü salım çalışmasında ATL yüklü gum arabik-aljinat ve gum arabik-aljinat-dekstrin tanecikleri öncelikle yaklaşık 4 saat boyunca 250 ml, 0,1 M HCl, salım çözeltisine eklenmiştir. Dördüncü saatin sonunda tanecikler HCl çözeltisinden alınmış süzülmüş ve 250 ml PBS çözeltisine eklenerek yaklaşık 3 saat boyunca salım yapılmış olup ilaç salımı toplamda 7 saat sürdürülmüştür. Bu sayede salım in vitro ortamda hem mide hem de bağırsak ortamında da incelenmiş yani alt gastrointestinal bölge simüle edilmiştir.

Yapılan salım çalışmaları sonunca %3 aljinat %3 gum arabik ve %10 CaCl2 derişimlerinin salım için en uygun olduğu görülmüştür ve en yüksek kümülatif salım bu koşullarda %35,91 olarak elde edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, tüm salımlarda başlangıçta görülen patlama salımından sonra 0,1M HCl içerisinde salım miktarı çok az artmış ve durma eğilimi göstermiş ancak PBS ortamına geçince salım artmış ve devam etmiştir. Başlangıçta görülen patlama salımının sebebinin, teorik bilgiler ve literatür taramalarında elde edilen sonuçlara göre atenololün önemli miktarının, tanecik içerisine giremeyip yüzeye tutunması olduğu düşünülmüştür. Ayrıca PBS ortamında görülen salımın HCl ortamına göre daha kontrollü olduğu da söylenebilir çünkü PBS ortamına alındığında ALJ, yapısındaki GA 'nın tanecik gözeneklerini küçültmesi ve bir bariyermiş gibi taneciği sarmasından dolayı yavaş yavaş şişmiş ve bu sayede bazik ortamda beklenen patlama salımı gözlenmemiş ve salım aljinatın şişmesine ve gözenekleri içerisindeki ilacı bırakmasına bağlı olarak yavaş gerçekleşmiştir.

Salımın daha kontrollü hale getirmesi, patlama salımın önlemesi ve polimer kompleksini güçleştirmesi için ilaç taşıyıcı sisteme dekstrin eklenmiştir ve dekstrin derişimi %0,5 (w/v) ile %1,5 (w/v) arasında farklı değerlerle hazırlanarak deneyler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre dekstrin derişiminin artmasıyla enkapsülasyon veriminin arttığı görülmüştür ve %1,5 (w/v) DK derişiminde elde edilen enkapsülasyon verimi (%72,43), aynı koşullarda hazırlanan dekstrinsiz taneciklerle elde edilen enkapsülasyon veriminden (%65,16) de yüksektir. Salım sonuçlarına bakıldığında DK derişiminin artmasıyla ilk 5-20 dakika arasında gerçekleşen patlama salımını dekstrin

yüksek oranda azaltmıştır ve %20'lerden %5'e inmiştir. Ancak derişimin artmasıyla beraber %kümülatif salımında azalma meydana gelmiştir.

Midede uzatılmış salım elde ederek atenololün biyoyararlanımını arttırmak amacıyla, emülsiyon jelleştirme yöntemi ile hindistan cevizi yağı ve mineral yağı kullanılarak yüzen tanecikler hazırlanmıştır. Özellikle yağ oranı artmasıyla taneciklerden yağ sızıntısı olduğu ve emülsiyonun daha yavaş oluştuğu görülmüştür. Ultrasonifikasyon işleminin emülsiyon oluşumuna ve stabilitesine olumlu katkı sağladığı da söylenebilir.

Enkapsülasyon çalışmaları için HCY ve MYAĞ %3-5-10-15-20 (v/v) derişimlerinde incelenmiştir. HCY ile yapılan çalışmalarda derişimin artmasıyla taneciklerde görülen yağ sızıntısının artmış olmasına rağmen küresellik ve sertlikte de iyileşmeler gözlenmiştir. Enkapsülasyon verimi sonuçlarına göre %15 (v/v) HCY derişimiyle %78,7 %20 (v/v) MYAĞ derişimi ile %80,22' lik enkapsülasyon verimi elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, aynı koşullarda (GA, ALJ derişimleri sırasıyla %3 (w/v), CaCl2 derişimi %10 (w/v)) iyonotropik jelleşmeye elde edilen taneciklerin enkapsülasyon verimi %65,16 iken, %3 HCY kullanılan tanecikler dışındaki, emülsiyon jelleşme ile elde edilen tüm taneciklerin enkapsülasyon verimi dekstrin olmaksızın iyonotropik jelleşmeyle elde edilen taneciklerden yüksek bulunmuştur. Bu artışın, HCY ve MYAĞ' ın oksidatif ve termal stabilite yeteneği sayesinde (Chandran vd. 2017, Hamdi vd. 2017) tanecik içerisindeki ilacı stabile edebilmesi ve GA-ALJ' in oluşturduğu gözenekleri sararak tanecik içerisine giren ilacın jelasyon çözeltisine difüzlenmesini önlemesiyle olduğu düşünülmüştür.

Yüzme deneyleri sonuçları incelendiğinde MYAĞ ile elde edilen tüm tanecikler 48 saat boyunca yüzer konumda kaldığı ve %100 yüzme özelliği gösterdiği görülmüştür. HCY ile elde edilen taneciklerde ise %10-15-20 (v/v) derişimlerinde %100, %5 (v/v) derişiminde %90 ve %3 (v/v) derişiminde %0 yüzme özelliği görülmüştür. Bu sebeple %3 (v/v) derişimiyle hazırlanan taneciklerin uzatılmış salıma uygun olmadıklarına karar verilmiştir. Ayrıca HCY ve MYAĞ ile yapılan tanecikler kıyaslandığında MYAĞ' lı

tanecikler HCY' li taneciklerden daha hızlı yüzer konuma geçtiği görülmüştür. Aynı zamanda yağ derişimi arttıkça, yüzme özelliğinin arttığı şişme özelliğinin ise azaldığı gözlenmiştir. Sonuçta iki hafif yağın da yüzen ilaç sistemleri geliştirmek için kullanılabileceği görülmüştür.

Kontrollü salım çalışmasında ATL yüklü yüzen gum arabik-aljinat ve gum arabik-aljinat-dekstrin tanecikleri öncelikle uzatılmış salım elde etmek için 24 saat boyunca 250 ml, 0.1 M HCl, salım çözeltisine eklenmiştir. Yirmi dördüncü saatin sonunda tanecikler HCl çözeltisinden alınmış süzülmüş ve 250 ml PBS çözeltisine eklenerek 5 saat boyunca salım yapılmış yani salım toplam 29 saat sürdürülmüştür. Bu sayede ilaç salımı in vitro ortamda hem mide hem de bağırsakta incelenmiş yani alt gastrointestinal bölge simüle edilmiştir ve midede uzatılmış salım sağlanmıştır.

Kontrollü salım sonuçları ve grafikleri incelendiğinde, yağsız taneciklerde görülen patlama salımının dekstrin olmaksızın engellediği ve amaçlandığı gibi mide hedefli uzatılmış salımın elde edildiği görülmektedir. Ayrıca incelenen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda 0,1M HCl 'de 24 saatlik kontrollü salım elde edilmiş ve hem mineral yağ hem de hindistan cevizi yağı için derişim arttıkça patlama salımının daha iyi önlendiğini ve daha kontrollü bir salım elde edildiğini göstermiştir. Ayrıca yağsız taneciklerle aynı koşulda yapılan salım çalışması incelendiğinde, yağlarla yapılan salım çalışmalarında daha kontrollü ve daha yüksek salım sonucunun elde edildiği görülebilir. Bunun sebebinin, MYAĞ ve HCY 'nin tanecikleri uzun süre yüzer konumda kalması, daha stabil hale getirmesi, gözenekleri sararak ilacın difüzyonunu geciktirmesi ve yağın fazla ilacın yüzeye tutunmasını engellemesiyle olduğu düşünülmüştür. Bunların neticesinde tanecik içerisindeki ilacın yavaş ve uzun süreli salınarak istenen kontrollü salıma olanak sağlaması olduğu düşünülmüştür.

Tüm bu veriler ve deneyler ışığında hindistan cevizi yağının salım için en uygun derişimin toplam %86,47'lik kümülatif salım ile %10 (v/v), mineral yağın en uygun derişiminin ise toplam %95,39'luk kümülatif salım ile %15 (v/v) derişim ile elde

edildiği görülmüştür. Aynı derişimlerle yapılan çalışmalara bakıldığında mineral yağın kontrollü salımda hindistan cevizi yağından daha iyi bir salım grafiği oluşturduğunu ve salım sonunda daha yüksek kümülatif salım verimi elde edildiği görülmüştür. Bu sebeple emülsiyon jelleşme yöntemi ile yapılan çalışmalar kapsamında ise hem enkapsülasyonda hem de salımda hindistan cevizi yağından daha iyi sonuçlar elde etmesi sebebiyle, %15 (v/v) MYAĞ 'ın en uygun derişim olduğuna karar verilmiştir.

Tüm sonuçlar incelendiğinde, kitosana kıyasla gum arabikin aljinat ile yaptığı komplekste ATL daha iyi kapsüllenmiştir ancak kitosan ile yapılan çalışmalarda toplam kümülatif salım miktarı ve patlama salımı daha yüksektir. Fakat ilk aşamada ilacın komplekse yüklenmesi çok önemlidir. Çünkü ilaç komplekse yüklenmezse veya %50'sinden daha azı yüklenirse ilacı kullanan hasta istenen doza ulaşmak için ilacı daha sık aralıklarla kullanmak zorunda kalacaktır. Özellikle atenololün %50'sinin vücutta metabolize olmadan idrarla atıldığı düşünüldüğünde atenololün komplekse yüklenebilmesi bu çalışmadaki en önemli faktörlerden biridir. Ayrıca kitosan ile yapılan çalışmalarda %60'lara varan patlama salımı da istenmeyen bir durumdur. Gum arabik ile aljinat kompleksine bakıldığında ise kitosan ile yapılan çalışmalarda %25'lere varan enkapsükasyon verimi, %75'lere yükseltilmiştir ve görülen patlama salımı %40'lara gerilemiştir. İlacı tutma kapasitesi olarak gum arabik-aljinat kompleksi kitosan-aljinat kompleksinden çok daha başarılıdır. Bu sebeple bu çalışmada gum arabikin kitosana tercih edilmesi kaçınılmazdır.

İyonotropik ve emülsiyon jelleşme yöntemlerine bakıldığında ise, her iki yönteminde yapılış aşamalarının benzer olduğu görülebilir. Bu sebeple çalışma kolaylığı ve maliyet açısından iki yöntem arasında bir fark yoktur. Ancak midede kalma süresinin yüzer taneciklerle uzatılması ayrıca emülsiyon jelleşme yöntemiyle elde edilen taneciklerde enkapsülasyon veriminin artması, patlama salımının %5'lere kadar gerilemesi ve kümülatif salımın %96'lara varması sebebiyle emülsiyon jelleşme yöntemi daha avantajlıdır. Tabii emülsiyon jelleşme yönteminde kullanılan yağlarında bu avantajı sağlamakta önemli rolü vardır çünkü taneciklere yüzme özelliği kazandıran ve tanecikleri modifiye ederek ilacı tutma kapasitesini arttıran kullanılan hafif yağlardır.

Sonuçta atenololün var olan düşük biyoyararlınımı ve düşük yarılanma ömrü sorununun emülsiyon jelleşme yöntemiyle, in vitro ortamda yapılan çalışmalarda yüksek enkapsülasyon verimi, midede uzun süre salım yapılabilmesi ve %70 ile %96 arası elde edilen yüzde kümülatif salım miktarı düşünüldüğünde çözülebilir olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

Abdullah. Liu, L., Javed, H. U., & Xiao, J. 2022. Engineering emulsion gels as functional colloids emphasizing food applications: A review. Frontiers in Nutrition, 9, 890188.

Ahirrao, S. P., Gide, P. S., Shrivastav, B., & Sharma, P. 2014. Ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels. J. Pharm. Nanotechnol, 2, 1-6.

Aluyor, E. O., & Ori-Jesu, M. 2009. Biodegradation of mineral oils–A review. African Journal of Biotechnology, 8(6).

Anonim. 2023. Web Sitesi: https://en.wikipedia.org/wiki/Mineral_oil Son erişim tarihi: 20.04.2023 12:19

Anonim. 2021. Web Sitesi: https://tr.wikipedia.org/wiki/%C4%B0la%C3%A7 Son erişim tarihi: 27.03.2021 21:18

Anonim. 2021. Web Sitesi: https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=3749 Son erişim tarihi: 29.03.2021 22:38

Anonim, 2019. Web Sitesi: https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=1795 Son erişim tarihi: 20.11.2019 19.00

Anonim, 2019. Web Sitesi: http://www.ahmetalpman.com/defilacoku.asp?id=1543 Son erişim tarihi: 20.11.2019 17.24

Aydın, Ö., & Ünlüel, İ. 2021. Enkapsülasyon teknikleri ve kontrollü salım. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (32), 640-648.

Badraldin. A. H., Ziada, A., & Blunden, G. 2009. Biological effects of gum arabic: a review of some recent research. Food and chemical Toxicology, 47(1), 1-8.

Belgamwar, V. S., Surana S. J. 2010. ‘’Design and development oral mucoadhesive multiparticulate system containin atenolol: in vitro-in vivo characterization’’, Chem. Pharm. Bull. 58(9):1168—1175

Biswas, G., R. Bhattacharya, S. Ghoshal, P. Majee, S., B. 2020. ‘’Fabrication of microsponge as drug delivery of an antihypertensive drug’’, European Journal of Phaemaceutical and Medical Research 7(2):423-430.

Chandran, J., Nayana, N., Roshini, N., & Nisha, P. 2017. Oxidative stability, thermal stability and acceptability of coconut oil flavored with essential oils from black pepper and ginger. Journal of food science and technology, 54, 144-152.

Chourasiya, V., Bohrey S., Pandey A. 2016. ‘’Formulation, optimization, characterization and in-vitro drug release kinetics of atenolol loaded PLGA nanoparticles using 33 factorial design for oral delivery’’, Materials Discovery 5:1–13.

Chopra, M., Bernela, M., Kaur, P., Manuja, A., Kumar, B., & Thakur, R. 2015. Alginate/gum acacia bipolymeric nanohydrogels—Promising carrier for Zinc

oxide nanoparticles. International Journal of biological macromolecules, 72, 827-833.

Dai, Y. N., Li, P., Zhang, J. P., Wang, A. Q., & Wei, Q. 2008. A novel pH sensitive N- succinyl chitosan/alginate hydrogel bead for nifedipine delivery. Biopharmaceutics & drug disposition, 29(3), 173-184.

Das, P.S., Saha. 2017. ‘’A review on approaches to achieve gastric retention of floating drug delivery system’’, World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 6(7):415-426.

Desai, S., & Bolton, S. 1993. A floating controlled-release drug delivery system: in vitro-in vivo evaluation. Pharmaceutical research, 10, 1321-1325.

Devrim, B., Canefe, K. 2006. ‘’Midede kalış süresini uzatan ilaç şekilleri’’, Fac. Pharm, Ankara 35 (1) 69 – 94.

Dimzon, I. K. D., & Knepper, T. P. 2015. Degree of deacetylation of chitosan by infrared spectroscopy and partial least squares. International journal of biological macromolecules, 72, 939-945.

Elibüyük, U., & Bulut, M. O. 2017. Production of chitosan the crab chitin. Erzincan University Journal of Science and Technology, 10(2), 213-219.

Elnashar, M. M., Yassin, M. A., Moneim, A. E. F. A., & Bary, E. A. 2010. Investigating the unexpected behavior for the release kinetics of brilliant blue encapsulated into calcium alginate beads. Eurasian Chemico-Technological Journal, 12(1), 69-77.

Eswer, G., Saritha, M. 2011. ‘’Formulation and evalution of atenolol floating tablets using different polymers: guargum, sodium alginate, hmpc100cps and carpobol940’’, International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives 2(4):1146-1151.

Feraru, A., Tóth, Z. R., Mureșan-Pop, M., Baia, M., Gyulavári, T., Páll, E., ... & Baia, L. 2023. Anionic Polysaccharide Cryogels: Interaction and In Vitro Behavior of Alginate–Gum Arabic Composites. Polymers, 15(8), 1844.

Fursule, R. A., Patra Ch, N., Kosalge, S. B., Patil, D. D., Deshmukh, P. K. 2008. ‘’Sustained delivery of propranolol by using multiparticulate gastroretentive drug delivery system’’, International Journal of Health Research, December, 1(4): 241-247.

Gadziński, P., Froelich, A., Jadach, B., Wojtyłko, M., Tatarek, A., Białek, A., ... & Osmałek, T. 2023. Ionotropic Gelation and Chemical Crosslinking as Methods for Fabrication of Modified-Release Gellan Gum-Based Drug Delivery Systems. Pharmaceutics, 15(1), 108.

George, M. ve Abraham T. E. 2006. ‘’Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan – a review’’, Journal of Controlled Release, 114: 1-14.

Gilhotra, M. R., Mishra, D. N. 2010. ‘’Failure of calcium gluconate internal gelation for prolonging drug release from alginate–chitosan based ocular insert of atenolol’’, Journal of Pharmaceutical Negative Results 1(2):35-39.

Gökbulut, İ., & Öztürk, F. S. 2018. Gıda mikrokapsülasyonunda aljinat kullanımı. Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi, 8(1/2), 16-28.

Hamdi, A., Fofana, I., & Djillali, M. 2017. Stability of mineral oil and oil–ester mixtures under thermal ageing and electrical discharges. IET Generation, Transmission & Distribution, 11(9), 2384-2392.

Havaldar, V. D., Kulkarni, A. S., Dias, R. J., Aloorkar, N. H., & Mali, K. K. 2009. Floating matrix tablets of atenolol: Formulation and in vitro evaluation. Asian Journal of Pharmaceutics (AJP), 3(4).

Hudiyanti, D., Al Khafiz, M. F., Anam, K., Siahaan, P., & Christa, S. M. 2022. In vitro evaluation of curcumin encapsulation in gum arabic dispersions under different environments. Molecules, 27(12), 3855.

Jahandideh, A., Ashkani, M., & Moini, N. 2021. Biopolymers in textile industries. In Biopolymers and their industrial applications (pp. 193-218). Elsevier.

Kadam, P. B., Dias, R. J., Mali, K. K., Havaldar, V. D., Mahajan, N. S. 2008. ‘’Formulation and evaluation of buccoadhesive tablets of atenolol’’, Journal of Pharmacy Research 1(2).

Karthik, G., & Sundaravadivelu, M. 2016. Studies on the inhibition of mild steel corrosion in hydrochloric acid solution by atenolol drug. Egyptian Journal of Petroleum, 25(2), 183-191.

Kaur, K., Jindal, R., Jindan D. 2018. ‘’RSM-CCD optimicez microwave-assisted synthesis of chitosan and gelatin-based pH sensitive, inclusion complexez incorporated hydrogels and their use as controlled drug delivery systems’’, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 48:161-173.

Kenawy, E. R., El-Neweyhy M. H., Al-Deyab, S. S. 2010. ‘’Controlled release of atenolol from freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogel’’, Journal of Saudi Chemical Society 14: 237–240.

Kim, J., Shin S. C. 2003. Controlled release of atenolol from the ethylene-vinyl acetate matrix. International Journal of Pharmaceutics 273: 23–27.

Kumar, S., Das, M., Gupta, K. S., Kumar, R., Chongdar, A., Ghosh, L. K. 2013. ‘’Design, development, optimization and evaluation of gastro-retentive floating tablets of atenolol’’, Der Pharmacia Lettre 5 (3):436-456.

Kunasekaran, V., Kannan, K. 2011. ‘’Formulation development and in-vitro evaluation of gastroretentive floating tablets of atenolol’’, Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 3 (12).

Kurtuluş, G., & Vardar, F. 2020. Kitosanın Özellikleri, Uygulama Alanları, Bitki Sistemlerine Etkileri. International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences, 32(3), 258-269.

Larosa, C., Salerno, M., de Lima, J. S., Meri, R. M., da Silva, M. F., de Carvalho, L. B., & Converti, A. 2018. Characterisation of bare and tannase-loaded calcium alginate beads by microscopic, thermogravimetric, FTIR and XRD analyses. International journal of biological macromolecules, 115, 900-906.

Lawrie, G., Keen, I., Drew, B., Chandler-Temple, A., Rintoul, L., Fredericks, P., & Grøndahl, L. 2007. Interactions between alginate and chitosan biopolymers characterized using FTIR and XPS. Biomacromolecules, 8(8), 2533-2541.

Li, M., Li, H., Li, X., Zhu, H., Xu, Z., Liu, L., ... & Zhang, M. 2017. A bioinspired alginate-gum arabic hydrogel with micro-/nanoscale structures for controlled drug release in chronic wound healing. ACS applied materials & interfaces, 9(27), 22160-22175.

Li, P., Dai, Y. N., Zhang, J. P., Wang, A. Q., & Wei, Q. 2008. Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipine. International journal of biomedical science: IJBS, 4(3), 221.

Lim, L. Y., & Wan, L. S. 1997. Propranolol hydrochloride binding in calcium alginate beads. Drug development and industrial pharmacy, 23(10), 973-980.

López-León, T., Carvalho, E. L. S., Seijo, B., Ortega-Vinuesa, J. L., & Bastos-González, D. (2005). Physicochemical characterization of chitosan nanoparticles: electrokinetic and stability behavior. Journal of colloid and interface science, 283(2), 344-351.

Lotfipour, F., Mirzaeei, S., & Maghsoodi, M. 2012. Evaluation of the effect of CaCl2 and alginate concentrations and hardening time on the characteristics of Lactobacillus acidophilus loaded alginate beads using response surface analysis. Advanced pharmaceutical bulletin, 2(1), 71.

Lu, E. X., Jiang, Z. Q., Zhang, Q. Z., & Jiang, X. G. 2003. A water-insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent. Journal of controlled release, 92(3), 375-382.

Mehvar, R., Brocks, D. R. 2001. ‘’Stereospecific pharmacokinetics anf pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers in humans’’, J Pharm Pharmaceut Sci 4(2):185-200

Mutlu, B. 2010. ‘’Kardiyovasküler hastalıklarda vazodilataör beta blokerlar’’, Trakya Univ Tip Fak Derg 27(1):26-30.

Morsy, R. 2018. ‘’Preparation and physicochemical evaluation of calcium silicate/sodium silicate composite used as a drug delivery system for the low-gose drug atenolol’’, Silicon 10:609–613.

Motwani, S. K., Chopra, S., Talegaonkar, S., Kohli, K., Ahmad, F. J., & Khar, R. K. 2008. Chitosan–sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation and in vitro characterisation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 68(3), 513-525.

Natarajan, R., Raj, E., Rangapriya, M., Rajendran NN. 2011. ‘’Optimization and evaluation of mucoadhesive microspheres of atenolol’’, International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry 1(3):722-729.

Nayak, A. K., Das, B., & Maji, R. 2012. Calcium alginate/gum Arabic beads containing glibenclamide: Development and in vitro characterization. International journal of biological macromolecules, 51(5), 1070-1078.

Niaounakis, M. 2015. Biopolymers: applications and trends. William Andrew.

Özbaş, T. S. 2022. ‘’Propranolol hidroklorürün mide hedefli kontrollü salımında aljinat-kitosan polielektrolit komplekslerin kullanımının araştırılması’’ Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara

Panigrahy R. N., Gudipati, S., Chinnala, K. M. 2015. ‘’Design, development and in vitro evaluation of combined floating-bioadhesive drug delivery systems of atenolol’’, Int. J. Pharm Pharm Sci,8(2):41-46.

Park, K. 2014. ‘’Controlled drug delivery systems: past forward and future back’’, Journal of Controlled Release, 6 (7), 415-426.

Patel, S., & Goyal, A. 2015. Applications of natural polymer gum arabic: a review. International Journal of Food Properties, 18(5), 986-998.

Pedroso- Santana, S., & Fleitas- Salazar, N. 2020. Ionotropic gelation method in the synthesis of nanoparticles/microparticles for biomedical purposes. Polymer International, 69(5), 443-447.

Raha, A., Bhattacharjee, S., Mukherjee, P., Paul, M., & Bagchi, A. 2018. Design and characterization of ibuprofen loaded alginate microspheres prepared by ionic gelation method. Int. J. Pharma. Res. Health Sci, 6, 2713-2729.

Rajabi, H., Jafari, S. M., Rajabzadeh, G., Sarfarazi, M., & Sedaghati, S. 2019. Chitosan-gum Arabic complex nanocarriers for encapsulation of saffron bioactive components. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 578, 123644.

Ren, Y., Huang, L., Zhang, Y., Li, H., Zhao, D., Cao, J., & Liu, X. 2022. Application of emulsion gels as fat substitutes in meat products. Foods, 11(13), 1950.

Sabet, S., Rashidinejad, A., Melton, L. D., Zujovic, Z., Akbarinejad, A., Nieuwoudt, M., ... & McGillivray, D. J. 2021. The interactions between the two negatively charged polysaccharides: Gum Arabic and alginate. Food Hydrocolloids, 112, 106343.

Sharma, R. Sharma, U. 2021. ‘’Formulation and characterization of atenolol-loaded gellan gum nanoparticles’’, Indian Journal of Pharmeceutical Sciences 83(1):60-68

Shankar, S., Kansrajh, C., Dinesh, M. G., Satyan, R. S., Kiruthika, S., & Tharanipriya, A. 2014. Application of indigenous microbial consortia in bioremediation of oil-contaminated soils. International Journal of Environmental Science and Technology, 11, 367-376.

Singh, B., Chakkal, S. K., Ahuja, N. 2006. ‘’Formulation and optimization of controlled release mucoadhesive tablets of atenolol using response surface methodology’’, AAPS PharmSciTech 7 (1):3.

Singh, I., Kumar, P., Singh, H., Goyal, M., & Rana, V. 2011. Formulation and evaluation of domperidone loaded mineral oil entrapped emulsion gel (MOEG) buoyant beads. Acta Pol Pharm, 68(1), 121-126.

Siddam, H., Kotla N. G., Maddiboyina, B., Singh S., Sunnapu, O., Kumar, A., Sharma, D. 2016. ‘’Formulation and evaluation of atenolol floating bioadhesive system using optimized polymer blends’’, Int. J. Pharma. Investig. 6:116-22.

Sayıner, Ö., Çomoğlu T. 2016. ‘’Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme’’, Ankara Ecz. Fak. Dergisi, 40(3):62-79.

Sunna, Ç. 2012. Aljinat/kitosan nanopartiküllerin tamoksifen salımında kullanılmasının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Aydın.

Su, J., Flanagan, J., & Singh, H. 2008. Improving encapsulation efficiency and stability of water-in-oil-in-water emulsions using a modified gum arabic (Acacia (sen) SUPER GUM™). Food Hydrocolloids, 22(1), 112-120.

Takka, S., Acartürk, F. 1998. ‘’Aljinik asit ve tuzlarının eczacılıkta kullanımı’’, FABAD J, Phann, Sci, 23:17-27.

Tsai, F. H., Kitamura, Y., & Kokawa, M. 2017. Effect of gum arabic-modified alginate on physicochemical properties, release kinetics, and storage stability of liquid-core hydrogel beads. Carbohydrate polymers, 174, 1069-1077.

Toprakçı, İ., & Şahin, S. 2022. Encapsulation of olive leaf antioxidants in microbeads: Application of alginate and chitosan as wall materials. Sustainable Chemistry and Pharmacy, 27, 100707.

Tüylek, Z. 2017. ‘’İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim’’, Bozok Tıp Dergisi, 7(3):89-98.

Viveksarathi, K., Kannan, K., Kumar, S. S., & Manavalan, R. 2011. Formulation development and in-vitro evaluation of gastroretentive floating tablets of atenolol. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 3(12), 1632.

Wadworth, A. N., Murdoch D., Brogden, R. N. 1991. ‘’Atenolol a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders’’, Drug Evalution, 42(3):468-510.

Xie, H., Ma, X., Lin, W., Dong, S., Liu, Q., Chen, Y., & Gao, Q. 2021. Linear Dextrin as Potential Insulin Delivery System: Effect of Degree of Polymerization on the Physicochemical Properties of Linear Dextrin–Insulin Inclusion Complexes. Polymers, 13(23), 4187.

Yıldırım, Z., Öncül, N., & YILDIRIM, M. 2015. Kitosan ve antimikrobiyal özellikleri. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 5(1), 19-36.

EKLER

EK 1 Atenololün 0,1 M HCl' de kalibrasyon grafiği

EK 2 Atenololün PBS'te kalibrasyon grafiği

EK 3 Atenololün 0,01 M HCl'de kalibrasyon grafiği

EK 4 Atenololün 0,1 M Asetik asitte kalibrasyon grafiği

EK 5 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi

EK 6 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi (devam)

EK 7 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda ALJ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 8 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda KİT derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 9 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda CaCl2 derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 10 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda DK derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 11 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi

EK 12 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda GA derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 13 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda ALJ derişiminin enkapsülasyona etkisi

EK 14 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyona etkisi

EK 15 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda DK derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 16 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi

EK 17 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda HCY derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 18 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda MYAĞ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

EK 19 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda HCY içeren taneciklerin yüzmeye geçiş süresi, yüzde yüzme ve yüzde şişme oranlarının grafiği

EK 20 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda MYAĞ içeren taneciklerin yüzmeye geçiş süresi, yüzde yüzme ve yüzde şişme oranlarının grafiği

EK 21 Saf atenololün FTIR görüntüsü

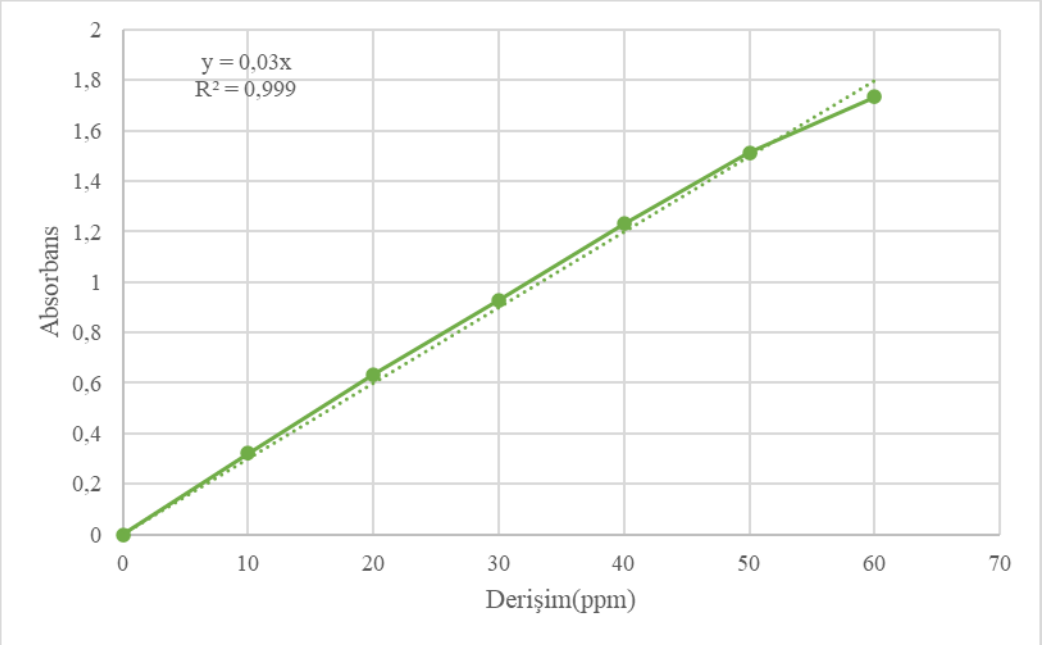
EK 22 Kör ALJ taneciklerinin FTIR görüntüsü

EK 23 ATL yüklü ALJ taneciklerinin FTIR görüntüsü

EK 24 Kör ALJ-KİT taneciklerinin FTIR görüntüsü

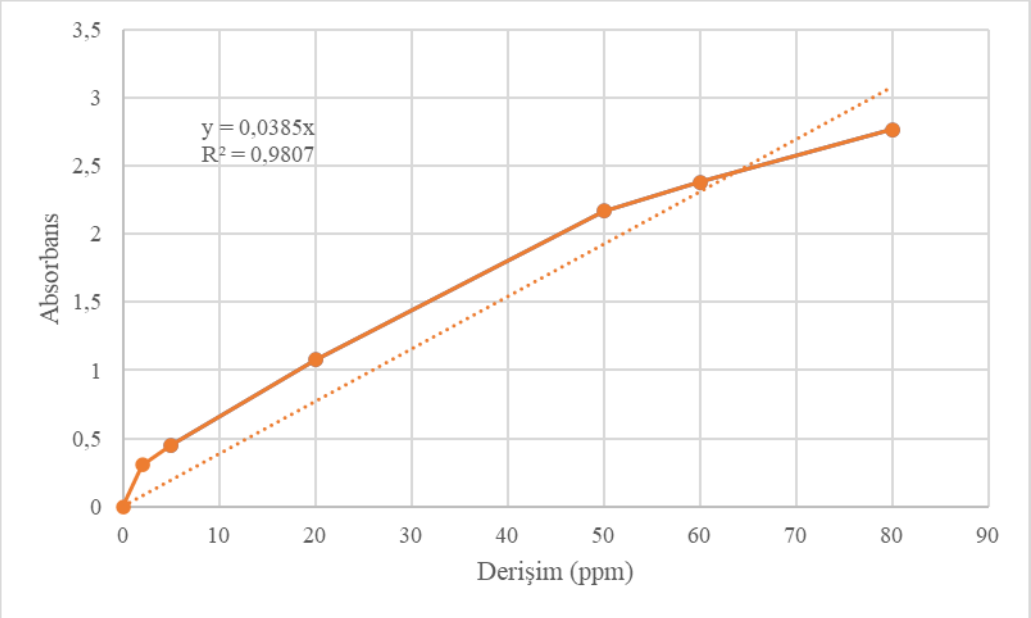
EK 25 ATL yüklü ALJ-KİT taneciklerinin FTIR görüntüsü

EK 1 Atenololün 0,1M HCl'de kalibrasyon grafiği (225 nm)



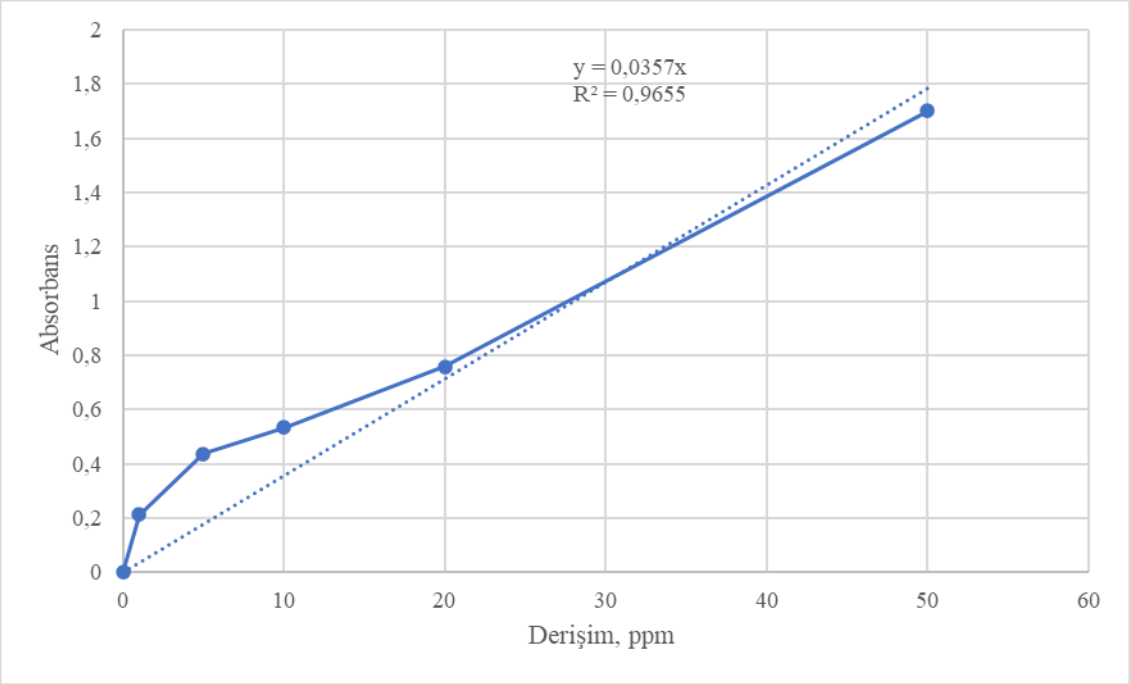
Atenololün 225 nm dalga boyunda 0,1 M HCl'de elde edilen kalibrasyon grafiği

EK 2 Atenololün PBS'te kalibrasyon grafiği



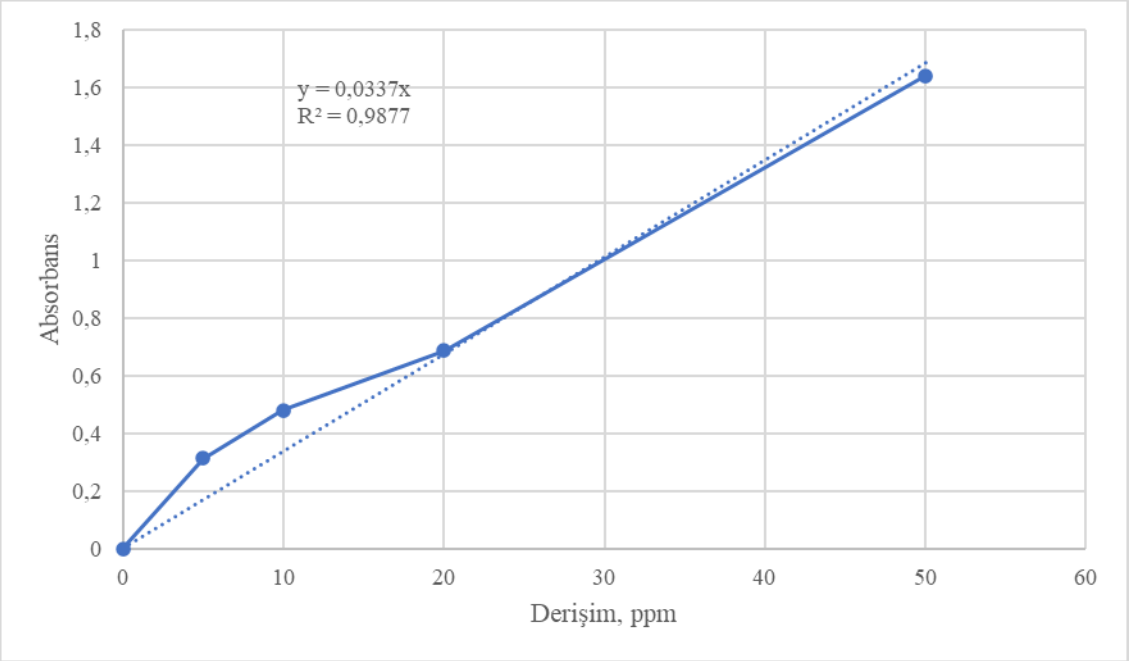
Atenololün 225 nm dalga boyunda PBS'te elde edilen kalibrasyon grafiği

EK 3 Atenololün 0,01 M HCl'de kalibrasyon grafiği



Atenololün 225 nm dalga boyunda 0,01M HCl'de elde edilen kalibrasyon grafiği

EK 4 Atenololün 0,1 M asetik asitte kalibrasyon grafiği



Atenololün 230 nm 0,1 M asetik asitte elde edilen kalibrasyon grafiği

EK 5 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi

% Aljinat (w/v)	% Kitosan (w/v)	% $CaCl_2$ (w/v)	% Dekstrin (w/v)	Asetik Asit (M)	Atenolol (mg)	%Enkapsülasyon
1,5	-	2	-	1	100	21,45
1,75	-	2	-	1	100	23,20
3	-	2	-	1	100	26,98
1,5	0,5	2	-	1	100	20,12
1,75	0,5	2	-	1	100	22,29
3	0,3	0,5	-	1	100	18,63
3	0,4	0,5	-	1	100	18,47
3	0,5	0,5	-	1	100	20,52
3	0,6	0,5	-	1	100	19,56
3	0,5	0,4	-	1	100	17,78
3	0,5	1	-	1	100	20,63
3	0,5	2	-	1	100	25,17
2	0,5	2	-	1	100	23,67
2,5	0,5	2	-	1	100	25,4
3	0,5	2	-	1	100	29,23
4	0,5	2	-	1	100	32,89
3	0,5	2	0,25	1	100	24,52
3	0,5	2	0,5	1	100	22,17
3	0,5	2	1	1	100	22,26
3	0,5	2	1,5	1	100	25,32
3	0,5	2	2	1	100	20,47
3	0,5	2	-	1	100	25,17
2	0,5	2	-	1	100	23,67
2,5	0,5	2	-	1	100	25,4
3	0,5	2	-	1	100	29,23

EK 6 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi (devam)

% Aljinat (w/v)	% Kitosan (w/v)	% $CaCl_2$ (w/v)	% Dekstrin (w/v)	Asetik Asit (M)	Atenolol (mg)	%Enkapsülasyon
4	0,5	2	-	1	100	32,89
3	0,5	2	0,25	1	100	24,52
3	0,5	2	0,5	1	100	22,17
3	0,5	2	1	1	100	22,26
3	0,5	2	1,5	1	100	25,32
3	0,5	2	2	1	100	20,47

EK 7 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda ALJ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%Aljinat derişimi (w/v)	%Enkapsülasyon
1,5	20,12
1,75	22,29
2	23,67
2,5	25,4
3	29,23
4	32,89

EK 8 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda KİT derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%Kitosan derişimi (w/v)	%Enkapsülasyon
0,3	18,63
0,4	18,47
0,5	20,52
0,6	19,56

EK 9 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%$CaCl_2$ derişimi (w/v)	**%Enkapsülasyon**
0,4	17,78
0,5	20,52
1	20,63
2	25,17

EK 10 ALJ ve KİT ile yapılan çalışmalarda DK derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%Dekstrin derişimi (w/v)	%Enkapsülasyon
0,25	24,52
0,5	22,17
1	22,26
1,5	25,32
2	20,47

EK 11 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi

%Gum Arabik (w/v)	%Aljinat (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	%Dekstrin (w/v)	Atenolol (mg)	%Enkapsülasyon
1	3	10	-	100	56,20
2	3	10	-	100	62,54
2,5	3	10	-	100	66,43
3	3	10	-	100	65,16
3,5	3	10	-	100	57,15
3	1	10	-	100	54,19
3	2	10	-	100	71,89
3	2,5	10	-	100	74,49
3	3,5	10	-	100	64,87
3	2,5	2	-	100	-
3	2,5	5	-	100	48,78
3	2,5	15	-	100	69,64
3	2,5	20	-	100	68,34
3	3	10	0,5	100	62,26
3	3	10	1	100	64,71
3	3	10	1,5	100	72,45

EK 12 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda GA derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%Gum arabik derişimi (w/v)	%Enkapsülasyon
1	56,20
2	62,54
2,5	66,43
3	65,16
3,5	57,15

EK 13 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda ALJ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%Aljinat derişimi (w/v)	%Enkapsülasyon
1	54,19
2	71,89
2,5	74,49
3	65,16
3,5	64,87

EK 14 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda $CaCl_2$ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%$CaCl_2$ derişimi (w/v)	**%Enkapsülasyon**
5	48,78
10	75,57
15	69,64
20	68,34

EK 15 ALJ ve GA ile yapılan çalışmalarda DK derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%Dekstrin derişimi (w/v)	%Enkapsülasyon
0,5	62,26
1	64,71
1,5	72,45

EK 16 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda enkapsülasyon verimini etkileyen parametreler, parametrelerin derişimi ve yüzde enkapsülasyon değerlerinin çizelgesi

%Gum Arabik (w/v)	%Aljinat (w/v)	%$CaCl_2$ (w/v)	%HCY (v/v)	%MYAĞ (v/v)	%Enkapsülasyon
3	3	10	3	-	63,64
3	3	10	5	-	67,71
3	3	10	10	-	74,01
3	3	10	15	-	78,70
3	3	10	20	-	76,62
3	3	10	-	3	65,24
3	3	10	-	5	72,98
3	3	10	-	10	75,23
3	3	10	-	15	80,13
3	3	10	-	20	80,22

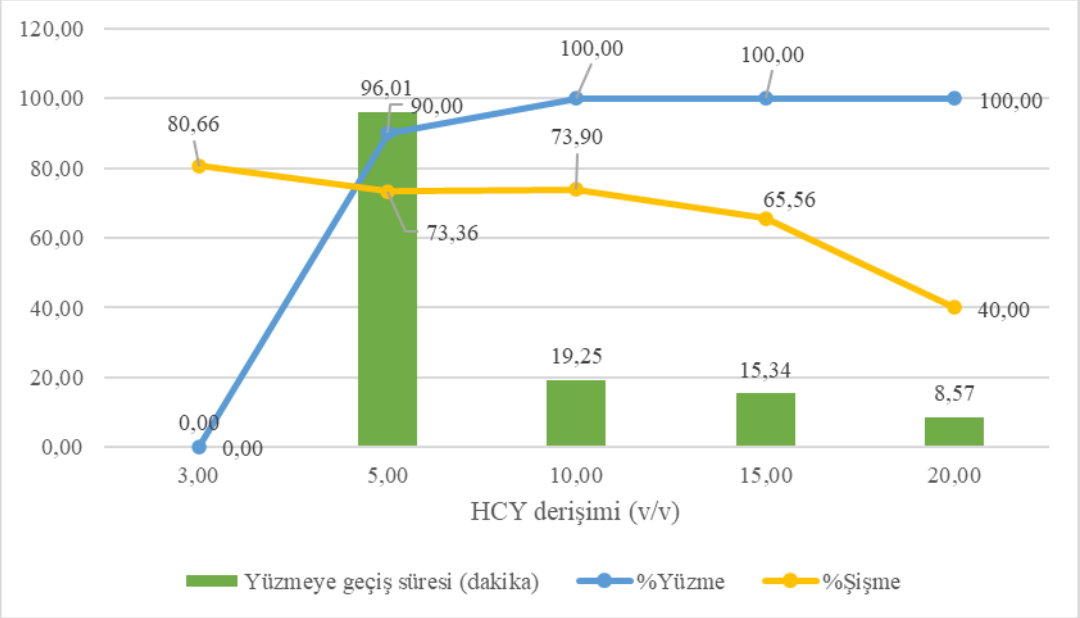
EK 17 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda HCY derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

%HCY (v/v)	%Enkapsülasyon
3	63,64
5	67,71
10	74,01
15	78,70
20	76,62

EK 18 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda MYAĞ derişiminin enkapsülasyona etkisinin çizelgesi

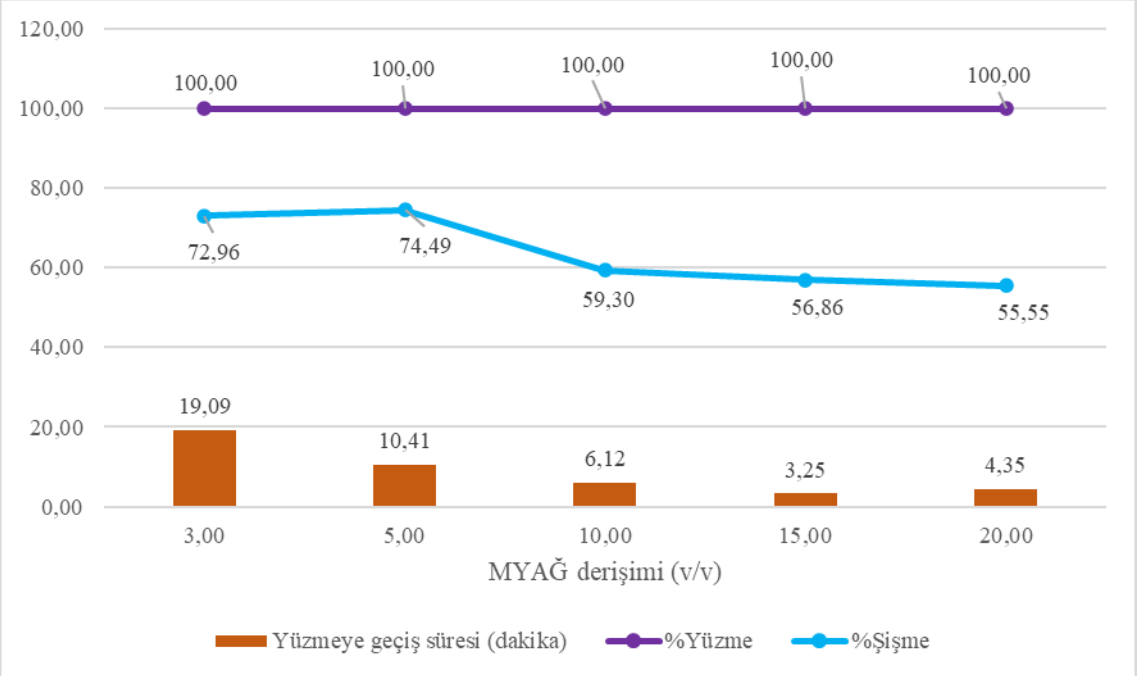
%MYAĞ (v/v)	%Enkapsülasyon
3	65,24
5	72,98
10	75,23
15	80,13
20	80,22

EK 19 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda HCY içeren taneciklerin yüzmeye geçiş süresi, yüzde yüzme ve yüzde şişme oranlarının grafiği



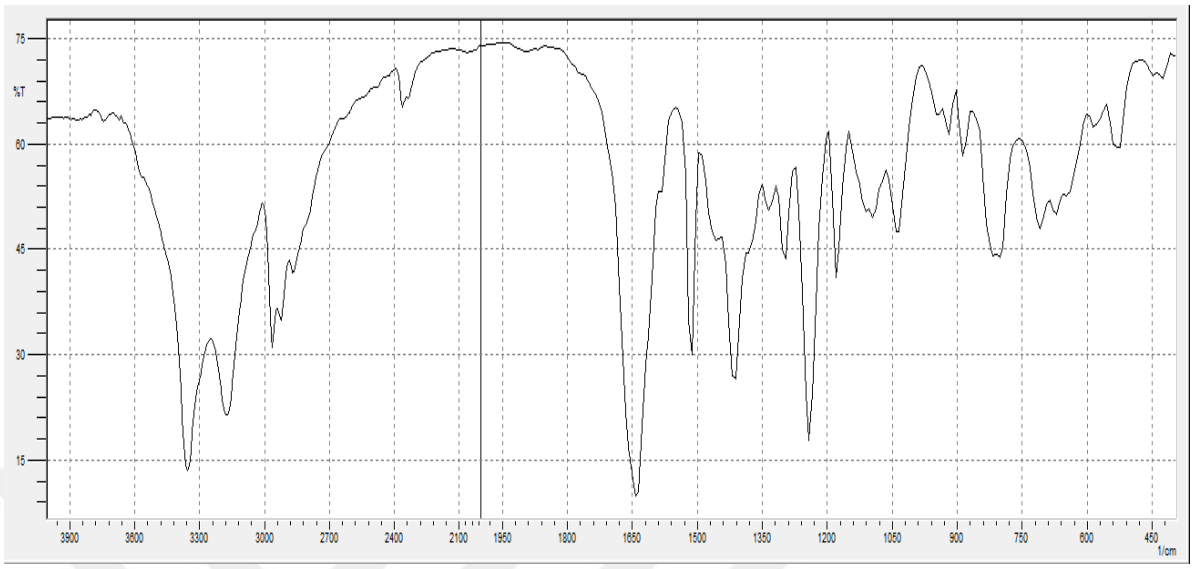
HCY ile yapılan taneciklerin yüzmeye geçiş süresi, % yüzme ve % şişme oranları (% 3 ALJ, %3 GA ve %10 $CaCl_2$)

EK 20 ALJ, GA ve hafif yağlar ile yapılan çalışmalarda MYAĞ içeren taneciklerin yüzmeye geçiş süresi, yüzde yüzme ve yüzde şişme oranlarının grafiği

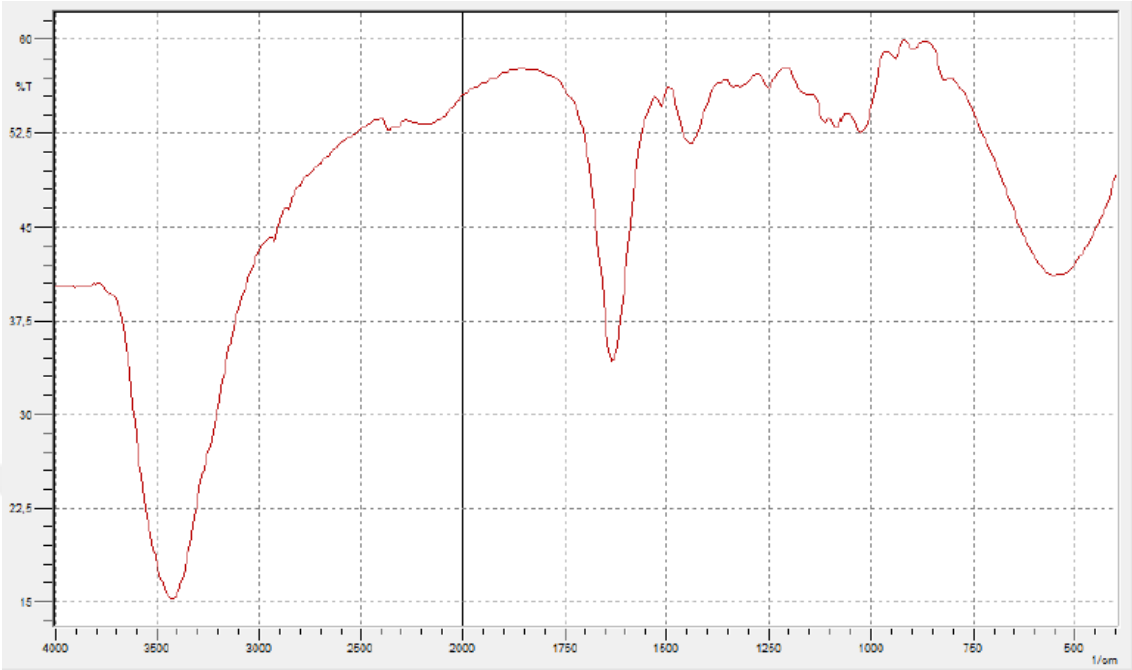


MYAĞ ile yapılan taneciklerin yüzmeye geçiş süresi, % yüzme ve % şişme oranları (% 3 ALJ, %3 GA ve %10 $CaCl_2$)

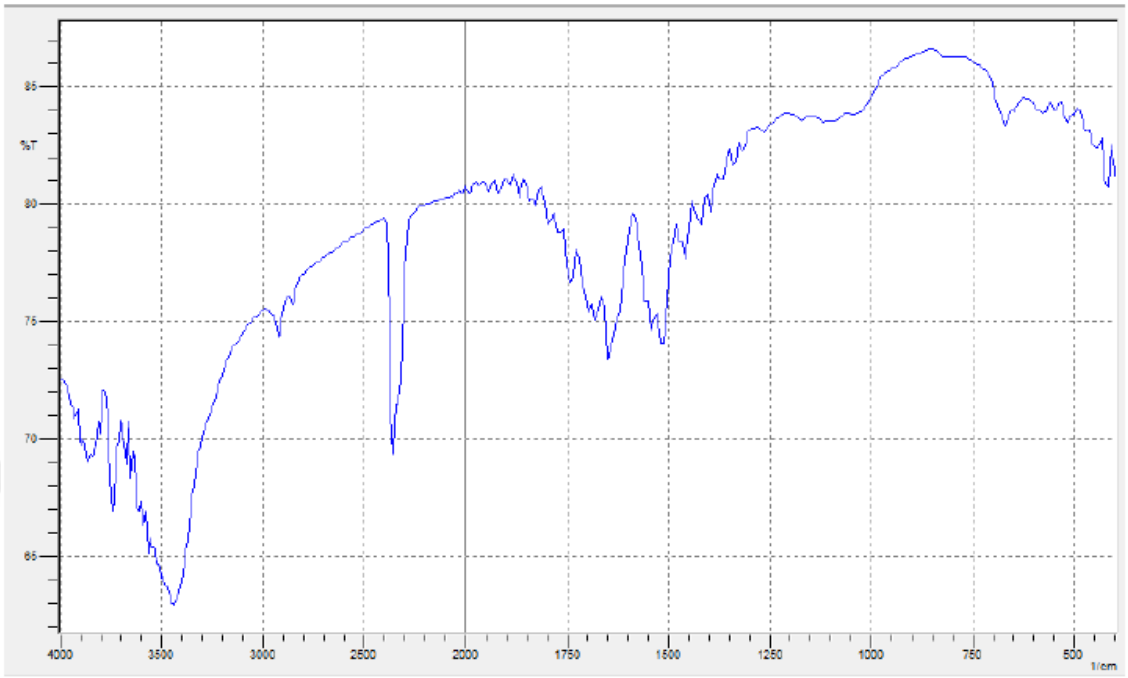
EK 21 Saf atenolol FTIR görüntüsü



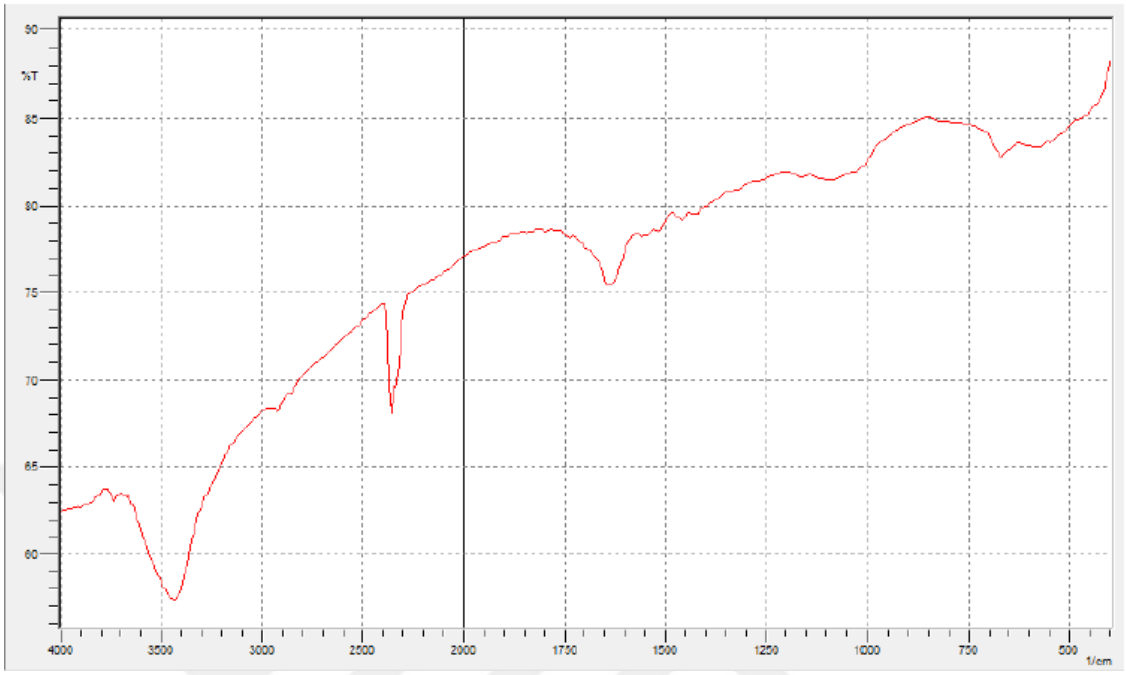
EK 22 Kör ALJ taneciklerinin FTIR görüntüsü



EK 23 ATL yüklü aljinat taneciklerinin FTIR görüntüsü



EK 24 Kör ALJ-KİT taneciklerinin FTIR görüntüsü



EK 25 ATL yüklü ALJ-KİT taneciklerinin FTIR görüntüsü

