



**KİTOSAN ve MONTMORİLLONİT KİLİ KOMPOZİTİ İLE
KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI**

Funda ALTUNKAYNAK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2020

Funda ALTUNKAYNAK tarafından hazırlanan ‘‘KİTOSAN ve MONTMORİLLONİT KİLİ KOMPOZİTİ İLE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof.Dr: Nurdan SARAÇOĞLU

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

İkinci Danışman: Öğ. Gör. Dr. Mujgan OKUR

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Prof.Dr Serpil TAKAÇ

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof.Dr Şeniz ÖZALP YAMAN

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Atılım Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Nursel DİLSİZ

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi 22/05/2020

Jüri Tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullediğimi beyan ederim.

Funda ALTUNKAYNAK

22/05/2020

KİTOSAN ve MONTMORİLLONİT KİLİ KOMPOZİTİ İLE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

(Yüksek Lisans Tezi)

Funda ALTUNKAYNAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2020

ÖZET

Kontrollü ilaç salımı ilaç sektöründe büyüyen ve gelecek vadeden bir sektördür. İlacın hedeflenen noktaya direk ulaşması ve minimize edilmiş yan etkiler, kontrollü ilaç salımını geleneksel yöntemlere göre avantajlı kılmaktadır. Kil ile hazırlanan polimerik nanokompozitler, ilaç salımı çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Smektit kil grubuna ait olan montmorillonit (MMT) düzenli katmanlı yapısı sebebiyle polimerik nanokompozit hazırlanmasında sıklıkla tercih edilmektedir. Kitosan (CS) doğal biyodönüşümlü, birçok kil türüne yüksek ilgi gösteren bir polimerdir. Oldukça biyouyumlu olması, kabul edilebilir derecede biyodönüşümlü olması, düşük toksik özelliği bu kompoziti nanokompozit üretiminde cazip bir seçenek olmasına neden olmaktadır. Paroksetin hydrochloride (PHH) majör depresif bozukluklarda kullanılan bir antidepresandır. Bu çalışmada kitosan/montmorillonit kompozit filmleri çözelti döküm yöntemi ile hazırlanmıştır. Farklı kitosan/kil (MMT/NaMMT) (1/0, 1/0,1, 1/0,2, 1/0,4) oranlarında hazırlanan kompozitlere PHH (30 mg) eklenmiştir. Ayrıca 1/0,4 oranında hazırlanan kitosan/kil (MMT/NaMMT) kompozitlere farklı miktarlarda PHH (30 mg, 60 mg) ve gliserol (0, 25 mg, 50 mg) eklenmiştir. İlaçlı ve ilaçsız filmlerin yapısal özelliklerinin incelenmesi için FT-IR ve SEM analizleri ile şişme testleri gerçekleştirilmiştir. İlaç içeren bütün kompozitlerin ilaç salım profilleri 37 °C ve pH 7.4 olan fosfat tamponu içeren ortamda incelenmiştir. En yüksek ilaç salımı sadece kitosan/PHH biyokompozit ile 170 saatin sonunda %69 olarak gerçekleştirilmiştir. Kitosana eklenen kil oranı arttıkça salım miktarı ve hızı azalmıştır. Herbir kompozitten in vitro ilaç salım verisi dört farklı kinetik modele uyarlanarak (Korsmeyer_Peppas, Higuchi, Sıfırıncı derece, birinci derece), salım kinetiği parametreleri elde edilmiştir. Bu çalışmada hazırlanan kitosan/montmorillonit biyokompozitinin PHH ilacı için uygun bir taşıyıcı olma potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir.

Bilim Kodu : 91218
Anahtar Kelimeler : Kontrollü ilaç salımı, Kitosan, Montmorillonit, Nanokompozit
Sayfa Adedi : 82
Danışman : Prof. Dr. Nurdan SARAÇOĞLU
İkinci Danışman : Öğr. Gör. Dr. Müjgan OKUR

CONTROLLED DRUG RELEASE FROM CHITOSAN AND MONTMORILLONITE
CLAY COMPOSITE

(M. Sc. Thesis)

Funda ALTUNKAYNAK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

May 2020

ABSTRACT

Controlled drug delivery is promising and growing segment of the pharmaceutical market. Targeted delivery and minimized side effect makes it advantageous than the traditional drug delivery method. Polymeric nanocomposites prepared with clay has great potential importance in drug release studies. Montmorillonite (MMT) which belongs to smectite clays, with a regular layered structure is widely used in preparing polymeric nanocomposites. Chitosan (CS) is natural biodegradable polymer and has extremely high affinity for many types of clays. Excellent biocompatibility and admirable biodegradability, low toxicity make it eligible for nanocomposites production. Paroxetine hydrochloride (PHH) is a antidepressant, prescribed for major depressive disorders. In this study, chitosan/montmorillonite composite films were prepared by solvent casting method PHH (30 mg) was added to composites various chiton/clay ratio (MMT/NaMMT) (1/0, 1/0,1, 1/0,2, 1/0,4). In addition to that different amounts of PHH (30 mg, 60 mg) and glycerol (0, 25 mg, 50 mg) were supplemented to chitosan/clay composites prepared at 1/0.4 ratio. To investigate the structural properties of drug-containing and non-drug containing films FT-IR, and SEM analysis and swelling tests were done. The release profiles of all drug containing composites into phosphate buffer at 37 °C and pH 7.4 were investigated. The highest drug release was observed by CS/PHH nanocomposite as 69 % after 170 hours. Increasing in clay ratio incorporated into chitosan resulted by decreasing drug release rate and amount. In vitro drug release data for each nanocomposites were fitted into four different kinetic models: Zero order, First order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas models. In this study, it has been exhibited that chitosan/montmorillonite nanocomposite developed has a potential to become a suitable carrier for PHH drug.

Science Code : 91218
Key Words : Controlled drug release, Chitosan, Montmorillonite, Nanocomposite
Page Number : 82
Supervisor : Prof. Dr. Nurdan SARAÇOĞLU
Co-Supervisor : Lec. Dr. Müjgan OKUR

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen danışman hocalarım Prof.Dr.Nurdan SARAÇOĞLU ve Öğr.Gör.Dr. Müjgan OKUR'a, çalışma süresince laboratuvar imkanlarını esirgemeyen Prof.Dr. Nursel DİLSİZ'e, mezuniyetten 12 yıl sonrası master yapmaya karar verdikten sonra mülakat gününde sözleri ile destek ve cesaret veren hocalarım Prof.Dr Özkan Murat DOĞAN ve Prof.Dr. Sena YAŞYERLİ'ye, BAP birimi 06/2019-21 kodlu proje'ye her zaman ilgi ve desteklerini hissettiğim annem Sultan ALTUNKAYNAK, babam Feremez ALTUNKAYNAK ve kız kardeşim Ebru Esra ALTUNKAYNAK'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kontrollü İlaç Salımı	5
2.2. İlaçların Polimer/Lipit Sistemlerinden Salım Mekanizmaları	6
2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler.....	6
2.2.2. Çözücü etkileşimli sistemler	7
2.2.3. Kimyasal olarak kontrollü sistemler	7
2.2.4. Ayarlanabilen sistemler.....	8
2.3. İlaç Salım Sistemlerinin Geliştirilmesi İçin Araştırılan Parametreler	8
2.3.1. İlaç salım sistemlerinde kullanılan malzemeler	8
2.3.2. İlaç taşıyıcı sistem bileşenlerinin optimizasyonu	9
2.3.3. İlaç tutma etkinliği	9
2.3.4. İlaç taşıyıcı sistemlerinin karakterizasyonu	10
2.3.5. Polimerin Su tutma özeliğinin belirlenmesi	10
2.3.6. İlaç salım çalışmaları	10
2.3.7. İlaç salım kinetiğinin ve mekanizmanın analizi	11

	Sayfa
2.4. Biyopolimerler.....	14
2.4.1. Kitosanın kimyasal yapısı ve türevleri.....	16
2.4.2. Kil mineralleri	18
2.4.3. Montmorillitte kilinin sodyum formuna dönüştürülmesi.....	21
2.4.4. Kil /Nanokompozit hazırlama yöntemleri.....	22
2.5. Kontrollü İlaç Salımında Nanokompozit Kullanımı	23
2.6. Paroksetin İlacının Özellikleri.....	26
2.7. Literatür Çalışmaları.....	27
2.7.1. Eş zamanlı (In situ) veya çözücü ile harmanlama metodları ile hazırlanan kitosan kil nanokompozitinden kontrollü ilaç salımı	27
2.7.2. Çözelti döküm yöntemi ile ilaçlı kompozit hazırlanması	30
2.8.3. Paroksetin içeren kontrollü ilaç salım çalışmaları	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler.....	33
3.1.1. Kullanılan sarf malzemeler	33
3.1.2. Kullanılan cihazlar	33
3.2. Nanokompozit Hazırlama Çalışmaları.....	33
3.2.1. Montmorillonit modifikasyonu	34
3.2.2. Çözelti döküm yöntemi ile kompozitlerin hazırlanması	34
3.3. Kompozit Filmlerin Karakterizasyon.....	37
3.3.1. Film kalınlıkları	37
3.3.2. Şişme oranı	37
3.3.3. Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrometresi (Ft-İr) analizi	38
3.4. İlaç Salım Deneyleri	39
3.4.1. Paroksetin çalışma doğrusunun oluşturulması	39
3.4.2. İlaç salım deneyleri.....	40

	Sayfa
3.4.3. İlaç salım kinetiği	41
4. BULGULAR VE YORUM.....	43
4.1. Film Kalınlıkları	43
4.2. Şişme Oranı Testleri	43
4.3. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) Analiz Sonuçları	45
4.4. Taramalı Elektron SEM Analizi	50
4.5. In Vitro Ortamda Yapılan İlaç Salımı Deneylerinin İncelenmesi	52
4.6. Salım Kinetiklerinin İncelenmesi	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER	77
EK-1. Paroksetin'nin Saf su ve Fosfat Tampon çözeltisinde kalibrasyon doğrusu ..	78
EK-2. Paroksetinin Fosfat Tamponuna % Salım Değerleri	79
ÖZGEÇMİŞ.....	82

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Etkin madde salımında kullanılan matematiksel modeller	13
Çizelge 2.2. Kil tipleri	20
Çizelge 2.3. İlaç salım sistemlerinde kullanılan bazı kil türleri ve kimyasal formülleri	21
Çizelge 2.4. İlaç Salım sistemlerinde kullanılan Nanokompozitlere örnekler	26
Çizelge 3.1. Hazırlanan kompozit filmlerin içeriği.....	35
Çizelge 4.1. Oluşturulan Kompozitlerin Film Kalınlıkları.....	43
Çizelge 4.2. İlaçlı/İlaçsız Filmlerin ve Bileşenlerinin FT- IR Analiz Sonuçları	48
Çizelge 4.3. İlaç Salım Mekanizmaları parametre değerleri.	57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması.	5
Şekil 2.2. Biyobozunur polimerlerin sentezlerine bağlı olarak sınıflandırılması.	15
Şekil 2.3. Polimer / Kil nanokompozitlerin sentezi.	15
Şekil 2.4. Kitinin izolasyonu ve kitinden kitosan eldesi	17
Şekil 2.5. Kitinin kitosan türevleri.	18
Şekil 2.6. Bazı kil türleri.....	19
Şekil 2.7. Eş zamanlı (In -situ) polimerizasyon metodu.	22
Şekil 2.8. Eriyikle Harmanlama Metodu.....	22
Şekil 2.9. Çözeltide Harmanlama Metodu.....	23
Şekil 2.10. Kitosanın kilin silikat tabakaları arasına interkalasyonu (araya ekleme). ...	25
Şekil 2.11. Paroksetin Hidroklorürün kimyasal yapısı.....	27
Şekil 3.1. Çözelti Döküm Yöntemi ile Nanokompozit Film Hazırlanması.	36
Şekil 4.1. Kompozitlerin Şişme Oranları	44
Şekil 4.2. CS/MMT ve CS/NaMMT filmlerin FT-IR Analiz sonuçları.....	47
Şekil 4.3. İlaçlı ve İlaçsız CS/MMT Filmlerin FT-IR Analiz sonuçları.	47
Şekil 4.4. İlaçlı ve İlaçsız Na-MMT Filmlerin FT-IR Analiz sonuçları.	48
Şekil 4.5. Farklı Oranlarda MMT içeren Kompozitlerin İlaç salım Profilleri.	53
Şekil 4.6. Farklı oranlarda NaMMT & MMT içeren kompozitlerin salım eğrileri.	53
Şekil 4.7. Farklı oranlarda NaMMT içeren kompozitlerin ilaç salım profilleri.	55
Şekil 4.8. 30 & 60 mg Paroksetin içeren kompozitleri salım profilleri.	55
Şekil 4.9. CS/ 1/:0 (K1) Kompozitinin ilaç salım kineği grafikleri.	58
Şekil 4.10. CS/MMT 1-0,1 (K2) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri.	59
Şekil 4.11. CS/NaMMT 1-0,1 (K3) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri	60
Şekil 4.12. CS/MMT 1-0,2 (K4) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri.....	61

Şekil	Sayfa
Şekil 4.13. CS/NaMMT 1-0,2 (K5) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri	62
Şekil 4.14. CS/MMT 1-0,4 (K6) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri.....	63
Şekil 4.15. CS/NaMMT 1-0,4 (K7) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri.	64
Şekil 4.16. CS/NaMMT/GS 1:0.4:0.25 (K8) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri.....	65
Şekil 4.17. CS/NaMMT/GS 1:0,4:0,5 (K9) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri	66
Şekil 4.18. CS/NaMMT/GS 1:0,2 (60 mg P) (K10) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri.....	67
Şekil 4.19. CS/NaMMT/GS 1:0.4 (60 mg P) (K11) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri	68

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Na-MMT yıkama işlemi.	34
Resim 3.2. Kompozitlerin Hazırlanması.	36
Resim 3.3. Çözelti Döküm Yöntemiyle Hazırlanan Filmler	37
Resim 3.4. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi, Perkin Elmer 400.	38
Resim 3.5. Taramalı Elektron Mikroskopu.	39
Resim 3.6. Çalkalamalı su banyosunda ilaç salım deneyleri.	40
Resim 3.7. UV-Vis spektrofotometre cihazı.	41
Resim 4.1. İlaçlı ve ilaçsız filmlerin SEM görüntüleri.	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

µg	Mikrogram
dak	Dakika
g	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
nm	Nanometre
s	Saat

Kısaltmalar

Açıklama

CS	Kitosan
DMF	N, N- Dimetilformamid
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HAC	Asetik Asit
PHH	Paroksetin
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
UV	Ultraviyole
XRD	X-Işınımı Kırınım Difraktometresi

1. GİRİŞ

Kontrollü ve sürdürülebilir ilaç salımı araştırmaları gelecek vadeden bir alandır. Fen bilimciler, araştırmacılar ve ilaç uzmanları tedavi ihtiyaçlarını karşılayacak, uygun konsantrasyonda ilaç içeren bu tarz ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için çok çaba sarf etmektedir. Kontrolsüz ilaç salımları öncelikli olarak yüksek toksik etki ve daha sonra yetersiz ilaç konsantrasyonu sonucu olarak ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu dengesiz sonuçlar ilacın doğasından kaynaklanmaktadır (Safdar ve diğerleri, 2019).

Kontrollü ilaç salım sistemlerde sentetik ve doğal polimer esaslı biyomalzemeler taşıyıcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır ve asıl amaç ilaç tedavisinin etkinliğinin artırılmasıdır (Thakkar, 2017). İki veya daha fazla katı fazdan oluşan materyallere genelde kompozit denir. Kompozitler iki veya daha fazla bileşenin, birbirinin içinde saf hallerine göre, optimize edilmiş özelliklere sahip olacak şekilde dağıtılması ile oluşurlar. Çoğu kompozit, bir polimer ve inorganik katıdan oluşur. Nanokompozitler nanometrik ölçüde en az bir boyutta dağılmış partikül içeren yeni sınıf kompozitlerdir (Onnainty ve Granero, 2017). Son yıllarda biyomedikal uygulamalarda kil ve biyopolimer bazlı nanokompozitler oldukça ilgi çekmektedir. Bu tür hibrid malzemeler, polimerin, kil tabakalarının veya kanallarının arasına yerleştirilmesi veya inorganik kompozit malzemenin polimerik matriks içinde dağıtılması ile elde edilir. Katı matriks içinde ilaç içeren kil minerallerinin polimerler ile birlikteliği, ilaç salım profilinin modifiye edilmesine olanak sağlar, uzatılmış yani daha uzun süreli ilaç salımını mümkün kılar. İlaç etken maddesinin çözünürlüğünü artırır. Daha uygun mekanik ve termal dayanıklılık kazandırır. Bütün bu özellikler kilin yüzey alanı, iyon değişim kapasitesi, farklı bileşenler arası etkileşimler ve kil/polimer oranı ve ilaç cinsi ile değişir.

Montmorillonit (MMT) kili güçlü jel özelliği göstermekle birlikte, mide/bağırsak mukozasına yapışma ve bakteri ve metabolik toksinleri adsorblama gibi yetenekleri de vardır. Katyonik ilaçlar iyon değişim ile MMT'in katmanları arasına girebilmektedir. İyon değişimi ile MMT katmanları arasına giren ilacın salımı zorlaşır.

Kitin ve kitosan, selülozdan sonra doğada doğal olarak en fazla bulunan yenilenebilir polimerlerdir (Shakeel ve Saiqa, 2017). Lineer bir polisakkarit olan kitosan kitinin N-

deasetilasyonu ve depolimerizasyonu ile üretilir. Eşsiz katyonik polisakkarit olan kitosan jel ve film yapma özelliği ile ilaç salım sistemlerinde tercih edilen bir polimerdir (Hua ve diğerleri, 2010). Yapısındaki amino grupları, kitosanın asidik ortamda kolayca çözünen bir biyopolimer olmasını sağlar. Bu nedenle kitosan; asetik asit, laktik asit, inorganik asit gibi seyreltik organik asitlerde yüksek oranda çözünmektedir. Kitosan toksik olmaması, jelleşme kabiliyeti, biyobozunabilirlik, biyouyumluluk, mukozaya yapışması, yara iyileştirme yeteneği ve ilaç salımı yeteneği gibi çeşitli özelliklere sahiptir (Shakel ve Saiqa, 2017; Anirudhan ve diğerleri, 2014). Ancak kitosanın en büyük dezavantajı organik çözücülerde çözünürlüğünün düşük olmasıdır. Bu nedenle çeşitli organik çözücülerde çözünürlüğünün ve zayıf kolloidal özelliklerinin geliştirilmesi için kimyasal modifikasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır (Onnainty ve Granero, 2017; Cheaburu ve diğerleri, 2015). Bunların yanında, termal stabilite, sertlik ve gaz bariyeri gibi özellikleri bu geniş uygulama alanlarını karşılayacak kadar iyi değildir (Cheaburu ve diğerleri, 2015). Zayıf mekanik mukavemeti ve yüksek şişme oranından dolayı, kitosan polimeri parçalanarak ilacın ani salımına neden olabilmektedir.

Çalışmada kullanılan Paroksetin (PHH) ilacı, majör depresyon, obsesif ve kompulsif (kontrol edilemeyen) davranışlar, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, tramva sonrası stres bozukluğu, vazomotor semptomlar gibi tanısı olan hastaların semptomlarının tedavilerinde etkilidir (Ravinsankar ve diğerleri, 2016).

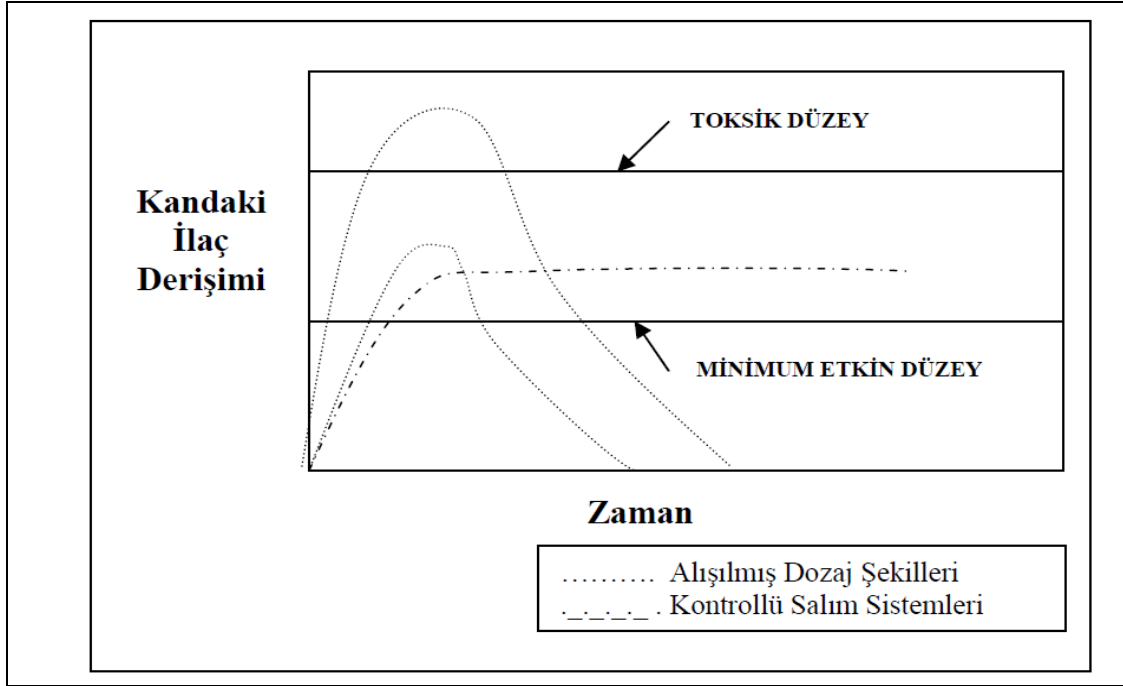
Bu çalışmada ilaç taşıyıcı olarak, doğada doğal olarak bulunan kitosan ve MMT kilinden oluşan biyokompozit hazırlanmıştır. Kitosan canlıya uyumluluk (biocompatibility, biyoparçalanabilirlik, mukozaya yapışma, kile karşı yüksek affinite ve düşük toksik özellikleri sebebiyle, MMT ise toksik özellikte olmaması ve geniş yüzey alanı nedeniyle kontrollü ilaç salımlarında son yıllarda tercih edilen maddelerdir. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde bu tür kompozitler ile nörolojik ilaçlarla ilgili çok fazla çalışma olmadığından, yapılan çalışmada hazırlanacak malzemeden nörolojik bir ilaç olan PHH'nin salımı incelenmiştir. Bu çalışmada kitosan/montmorillonit (MMT/NaMMT) kompozitleri çözelti döküm yöntemi ile hazırlanmıştır. Farklı kitosan/kil (MMT/NaMMT) (1/0, 1/0,1, 1/0,2, 1/0,4) oranlarında hazırlanan kompozitlere PHH (30 mg) eklenmiştir. Ayrıca 1/0,4 oranında hazırlanan kitosan/kil (MMT/NaMMT) kompozitlerine farklı miktarlarda PHH (30 mg, 60 mg) ve gliserol (0, 25 mg, 50 mg) eklenmiştir. İlaçlı ve ilaçsız filmlerin yapısal özelliklerinin incelenmesi için FT-IR ve SEM analizleri

gerçekleştirilmiştir. İlaç içeren bütün kompozitlerin ilaç salım profilleri pH 7.4 olan fosfat tamponu içeren ortamda incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrollü İlaç Salımı

İlaç alımında geleneksel yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı veya enjeksiyon şeklindedir. Şekil 2.1 incelendiğinde ilaç alım sonrası, kandaki ilaç miktarının hızlıca arttığı ve kısa bir düre sabit kalarak hızlı bir düşüşe geçtiği görülmektedir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilmesi, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi nedenlerle vücuda yararsız hale gelme hızına bağlıdır, bu nedenlerden dolayı ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik bölge) üzerine çıkabilir (Jean ve Iosif, 2005).



Şekil 2.1. Kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması

Minimum etki düzeyi altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler faydalanılmamış ilaç miktarını ifade eder. Bu durum hastada yan etkilere ve başarısız tedaviye sebep olur. Kontrollü ilaç salımında ise belirli dozu alınması ile ilaç konsantrasyonu plazmada belirli bir süre sabit kalır, hastanın sık ilaç almasına gerek kalmaz, daha düşük dozda etkin maddeyle tedavi sağlanır ve yan etkiler azaltılmış olur (Jean ve Iosif, 2005).

2.2. İlaçların Polimer/Lipit Sistemlerinden Salım Mekanizmaları

Kontrollü ilaç salım sistemleri membran ve matriks olmak üzere iki şekilde hazırlanır. Matriks sistemlerde ilaç; polimer bir yapı içinde dağıtılmış veya çözündürülmüştür, ilacın salım hızı polimer matriks tarafından denetlenir. Membran sistemde ise ilaç toz veya çözelti halinde ya da bir sıvıda dispers olarak membranla çevrilmiştir, ilacın kontrollü salımı bu membran tarafından denetlenir.

İlaçların polimer ya da lipit sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır:

1. Sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
2. İlaçların sistemden difüzyonu,
3. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımının gerçekleşmesidir.
4. Bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması,

Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonu da mümkündür (Jean ve Iosif, 2005).

2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Rezervuar veya zar kontrollü olarak isimlendirilen bu sistemler de ilacın ince bir polimerik zar ile çevrenlendiği bir çekirdek görünümündedir. Zardan difüzyon yoluyla ilaç salımı gerçekleşir.

Membran sistemler

Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül şeklinde hazırlanır. İlaç taşıyıcı sistem suda çözünmeyen bir polimer membran/zar ile kaplanır, etkin madde bu yapı içinde dağıtırılır. İlaç zamanla membran ortama difüze olur. Etkin maddenin şişme davranışı gösteren hidrojellerden difüzyon ile salımı, en iyi Fick yasası ile tanımlanmaktadır (Peppas, 2000).

Matriks sistemler

Matriks sistemlerde kullanılacak olan ilaç, katı bir polimer içerisinde çözündürülür. Membran sistemlere kıyasla fabrikasyonu daha pratik ve ekonomiktir. Sistemdeki ilaç, toz ve çözelti halinde ya da bir sıvı da dispers edilmiş olarak membranla çevrilmiştir. İlacın salım hızı polimer matriks tarafından denetlenir.

2.2.2. Çözücü etkileşimli sistemler

Şişme kontrollü sistemler

İlaç salımı, salımın gerçekleştiği ortam sıvısının (biyolojik sıvı veya su) difüzyonu esnasında ilacın polimerin dışına difüzyonu ile gerçekleşir. İlaç polimer içerisinde çözülür, sonrasında ortamdan buharlaştırılması ile uzaklaştırılır. Çözücünün buharlaştırılması sonucu camsı polimer matriks içine ortam sıvısı geçince zamanla polimer şişer. İlaç bu durumdaki polimer içerisinden difüzyon yolu ile dışarı salınır (Hopfenberg ve Hsu 1978).

Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilacın membran dışına çıkışını sağlayacak tek yol, sistemde uygun olarak belirlenen yere, lazer ile açılabilen deliktir. Ozmotik kontrollü sistemlerin salım mekanizması bir tek osmoz olayı ile kontrol edilebilir.

2.2.3. Kimyasal olarak kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler

Biyobozunur olan bu sistemlerde ilaç polimer içerisinde dağıtılır. Bu sistemlerde ilacın salındığı andan itibaren aşınmaya başlayan polimer, zaman içerisinde yok olur. Böylece bu tür implantların kullanımı için cerrahi bir işleme ihtiyaç duyulmaz. Kullanılan matrisin aşınması ilaç difüzyonuna oranla yavaş ise, salım difüzyon kontrollü; difüzyon matrisin aşınmasına göre yavaş ise, salım aşınma kontrollüdür. İmplant uygulamalarına benzeyen uygulamaların kullanımının cerrahi işlem gerektirmemesi vücutta aşınan matrislerin tercih sebebidir (Gümüşderilioğlu, 1988).

Zincire takılı sistemler

Bu tür sistemlerde polimer bir zincire bağlıdır, zincirdeki bağın kopmasıyla ilaç salımı gerçekleşir. Bu tip sistemler ağırlıkça %80 ilaç olması sebebiyle diğer kontrollü salım sistemlerine göre avantajlı kabul edilir.

2.2.4. Ayarlanabilen sistemler

Ayarlanabilen sistemler, dışardan veya kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere ikiye ayrılır. Dışardan ayarlama mekanik pompa, manyetik alan ya da ultrason yardımı ile yapılır. Mekanik pompa uygulamasına örnek olarak şeker hastalarında kandaki glikoz seviyesine göre inisülin salımını kontrol eden sistemler verilebilir. Manyetik uygulamada polimer matriks içersine ilaç ile küçük manyetik küreler yerleştirilir, dışardan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır (Perrie, 2012).

2.3. İlaç Salım Sistemlerinin Geliştirilmesi İçin Araştırılan Parametreler

Başarılı bir kontrollü salım için kullanılacak ilacın fiziksel, kimyasal ve biyofarmasötik özelliklerinin önceden bilinmesi gereklidir. Örneğin ilacın çözünürlüğü pH'a bağlı ise gastrointestinal yolun pH gradienti boyunca sabit bir salım elde etmek için çok partiküllü dozaj formu avantajlı olabilir. İlacın kimyasal yapısına bağlı olarak matriksle uyumsuz ilişkiler oluşturabilen ilaçlar seçilebilir. Suya duyarlı ilaçlar için sıvı yataklı granülasyon gibi ilaç su etkileşimini sınırlayıcı yaklaşımlar düşünülebilir (Perrie, 2012).

2.3.1. İlaç salım sistemlerinde kullanılan malzemeler

İlaç salım sistemleri geliştirilirken destek malzeme seçimi oldukça önemlidir. Destek malzemeler için polimer kullanılır. İlacın veriliş yolu, Salım süresi, dozu vb. özellikler göz önüne alınarak, destek madde (Polimer) seçimi yapılır. Seçilen polimerin toksik olmaması ilaç salım sistemlerinin öncelikli koşullarından biridir.

İlaç sistemlerinde en önemli ve ilk olarak değerlendirilmesi gereken özellik ilacın veriliş yoludur, geliştirilen sistemin hangi özelliklere sahip biyolojik sıvılarda aktif olması gerektiği bilinmelidir. Buna bağlı olarak ilacın etki süresinin arttırılması mümkündür.

İlaç taşıyıcı malzeme seçimi yapılırken ilacın biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri dikkate alınır. İlacın yükü, hidrofobik olup olmaması ve difüzyon kontrollü sistemler için ilacın molekül büyüklüğü dikkate alınmalıdır. Aljinat, kitosan veya hiyalüronon-PEG-heparin gibi jeller matriks-difüzyon ve afinite kontrollü salım sistemleri oluşturarak kararsız ilaçların korunmasında yardımcı olurlar (Kearney ve Mooney, 2013).

Taşıyıcı malzeme seçiminde hedef bölge önemlidir. Örneğin cilde uygulanmak üzere hazırlanan ve uygulaması için bir cerrahi müdahale gerektirmeyen ve kullanımdan sonra kolayca uzaklaştırılabilen sistemler olabilir. Kendiliğinden yok olan sistemlerin kullanımı daha rahat olabilir. Enjeksiyon için ise Matriks-difüzyon ve affinite-kontrollü sistemler kullanılabilir. İlacın uygulama süresi ve zamana bağlı profili de malzeme seçiminde etkilidir (Kearney ve Mooney, 2013).

2.3.2. İlaç taşıyıcı sistem bileşenlerinin optimizasyonu

İlaç taşıyıcı sistemin bileşenlerinin özellikleri belirlendikten sonra, bu bileşenlerin en uygun ilaç taşıma oranını gösterecek miktarları belirlemek için bir dizi deney yapılır. Bu deneylerde bir bileşen sabit tutularak, diğer bileşenin oranının değiştirilmesi şeklinde yapılır.

2.3.3. İlaç tutma etkinliği

İlacın polimer tarafından hangi derişimde en iyi tutulduğunu belirlemek için yapılan bir çalışmadır. Sisteme yüklenecek ilaç derişimi artırılarak en iyi tutma oranının gerçekleştiği formül belirlenir. Tutma etkinliği en fazla olduğunda, polimere tutunmayan ilaç minimumdur. Kaybolan ilaç miktarı minimize edilmiş olur. Tutma etkinliği aşağıdaki formül ile hesaplanır.

Tutma Etkinliği (%)

$$\text{Tutma Etkinliği (\%)} = \frac{\text{Polimere Tutunan İlaç Miktarı} * 100}{\text{Ortama Eklenen İlaç Miktarı}}$$

2.3.4. İlaç taşıyıcı sistemlerinin karakterizasyonu

İlaç taşıyıcı sisteminin yapısını ve etken maddenin (ilaç) taşıyıcı sistemde sebep olduğu değişiklikleri incelemek için karakterizasyon çalışmaları yapılır.

Destek ortamının yapısını ve tutunan etken maddenin destek ortamında meydana getirdiği değişiklikleri incelemek amacıyla karakterizasyon çalışmaları yapılır. Bunlar FTIR, SEM, DSC, AFM, XRD vb. yöntemleri içerir. Örneğin, X-ışını kırınımı (XRD) analizi, kompozitin tipi, kil tabaklarının dağılımı hakkında bilgi verir. Diğer yandan polimeri oluşturan malzemelerin bir aradayken nasıl bir kimyasal yapıya sahip olduğu hakkında bilgi edinmek için FTIR ölçümleri, ilaç taşıyıcı sistemin oluşum morfolojisini incelemek ve salımın ne şekilde gerçekleştiği hakkında fikir edinmek amacıyla SEM ölçümleri alınır. Malzeme karakterizasyonu ilaç taşıyıcı sistemin oluşumu, sistemin dayanıklılığı gibi verileri desteklemek açısından önemlidir.

2.3.5. Polimerin su tutma özelliğinin belirlenmesi

İlaç taşıyıcı polimerin su tutma özelliğinin göstergesi olarak polimerin şişme davranışı incelenir.

$$\text{Şişme İndeksi} = \frac{\text{Şişme sonrası malzemenin kütlesi} - \text{kuru malzemenin kütlesi} * 100}{\text{Kuru malzeme kütlesi}}$$

2.3.6. İlaç salım çalışmaları

Çeşitli formülasyonlarda üretilmiş ilaç yüklü kompozitlerden ilacın salımı, ilacın muhtemel takip edeceği gastrointestinal yol üzerindeki ortamların özelliği dikkate alınarak ölçülür. In vitro yapılan çalışmalarda; mide ortamı olarak düşük pH (1,2), ince bağırsak ortamı olarak nötral pH (6,8-7,2) ortamları hazırlanır, bu ortamlarda ayrı ayrı ilaç salım deneyleri yapılır. Elde edilen verilere göre ilaç salımının reel bir uygulamaya uygun olup olmadığı ve polimerin aktif olması gereken biyolojik sıvılarda sergilediği davranış tayin edilir.

2.3.7. İlaç salım kinetiğinin ve mekanizmanın analizi

Bir matrikse tutunmuş/hapsolmuş ilacın salım davranışının belirlenebilmesi için matematik modellerden birine uyum gösterip göstermediğine bakılır. Kinetik model, katı dozdan salımı yapılan ilaç miktarının zamana bağlı fonksiyonu olarak tanımlanır. En yüksek korelasyon katsayısı (R^2) salımın en uygun olduğu modeli gösterir (Datta M.,2014).

Matematiksel modellemenin amaçları;

- Salım kinetiğini optimize etmek,
- Tasarım parametrelerinin etkisini tahmin etmek,
- Genel salım profilinden yola çıkarak yeni salım sistemleri tasarlamak,
- Polimerdeki ilaç difüzyon davranışını ve ilaç salım hız profilini tahmin ederek fazladan yapılacak deneysel çalışmanın önüne geçmek,
- İlaç salım profilini doğru tahmin etmek ve ilacın güvenlik ve terapötik etkinliğini geliştirmek,
- Matematiksel modellemeyle salım verilerini karşılaştırarak ilaç transferinin fiziksel mekanizmasını belirlemek,

şeklinde açıklanabilir (Shaikh ve diğerleri, 2015)

Matematiksel model türetmek için yapılan varsayımlar şu şekilde sıralanabilir:

- İlaç salım sırasında Pseudo-kararlılık korunmaktadır.
- Matris içinde bulunan birim hacim başına toplam ilaç miktarı (C_0), birim hacim başına ilacın doygunluk çözünürlüğünden (C_s) daha büyüktür.
- İlaç partiküllerinin çapı, difüzyonun ortalama mesafesinden küçüktür.
- Difüzyon katsayıları sabittir.
- İlaç ve matris arasında etkileşim olmamaktadır (Dash ve diğerleri, 2010 ve Ramteke ve diğerleri, 2014).

İlaç salım davranış kinetiği çeşitli matematiksel modellerle yapılır ve salım için en uygun modele karar verilir. İlaç salım çalışmalarında öne çıkan matematiksel modeller aşağıda verilmektedir.

- Korsmeyer-Peppas salım modeli
- Higuchi salım modeli
- Sıfırıncı dereceden salım modeli
- Birinci dereceden salım modeli

Sıfırıncı derece salım kinetik model

Kümülatif ilaç salım miktarının zamana karşı grafiğidir ve konsantrasyondan bağımsız ilaç salım oranı formülasyonudur. Transdermal sistemler, oral kontrollü salım sistemlerinden salım yapan ilaçlar bu kinetik modele uyan örneklerdir.

$$Q_t = Q_0 + k_0 * t \quad (2.1)$$

Q ; toplam ilaç salım miktarı, k_0 ; sıfırıncı derece salım kinetiği sabiti ve t saat cinsinden zamandır. (Datta M., 2014)

Birinci derecede kinetik model

Kalan ilaç yüzdesinin logaritmasının zamana karşı grafiğidir. Sistemden konsantrasyona bağlı olarak salımı ifade eder.

$$\ln Q = \ln Q_0 - K_1 t \quad (2.2)$$

Q_1 ; toplam kalan ilaç miktarı yüzdesi, Q_0 ; sıfırıncı andaki ilaç konsantrasyonu ve K_1 , birinci derece kinetik sabitini göstermektedir. Matriks çözünme/dağılım kontrollü salım yapan ilaç taşıyıcı sistemler ve matriks difüzyon kontrollü sistemler bu modele sahip ilaç taşıyıcı sistemlere örnek gösterilir (Datta M., 2014).

Higuchi Modeli

Higuchi kinetik modeli ilaç salımını zamanın kareköküne bağlı olarak, Fick's yasasına dayanan bir difüzyon süreci olarak tanımlar (Datta M., 2014).

$$Q = K_H * t^{1/2} \quad (2.3)$$

Q; toplam ilaç salım miktarı, K_H ; Higuchi modeli sabiti

Korsmeyer-Peppas eşitliği:

Bu yarı deneysel formül oransal salım oranının, zamanın üstel fonksiyona bağlı olduğunu gösterir (Datta M., 2014).

$$M_t/M_\infty = K_{kp} * t^n \quad (2.4)$$

M_t ; t zamandaki salınan ilaç miktarı M_∞ ; toplam ilaç miktar ,

K; Korsmeyere-Peppas modeli sabiti

0,5 ve 1 arasındaki n değeri aykırı ve kuralsız kinetiği gösterir (Fickian olmayan). $n=0,5$ saf difüzyon kontrollü mekanizmayı (Fickian), $n < 0,5$ (yarı Fickian) ilacın parçalar halinde şişmiş matriksten difüzyonu ve su dolmuş gözenekli deliklerden dolayı olabilir (Onnainty ve diğerleri, 2016).

Çizelge 2.1. Etkin madde salımında kullanılan matematiksel modeller (Datta M ve Kaur M., 2014)

Model	Matematiksel Denklemleri	İlaç Salım Mekanizması
Sıfırıncı Derece	$Q_t = Q_0 + k_0t$	Difüzyon
Birinci Derece	$\ln Q = \ln Q_0 - K_1t$	Fick'in birinci yasası, Difüzyon
Higuchi Modeli	$Q=K_{Ht}^{1/2}$	Fick'in birinci yasasını temel alan difüzyon ortamı
Korsmeyer-Peppas Modeli	$M_t / M_\infty = K_{kp} * t^n$	Yarı empirik formül, difüzyon temelli mekanizma

2.4. Biyopolimerler

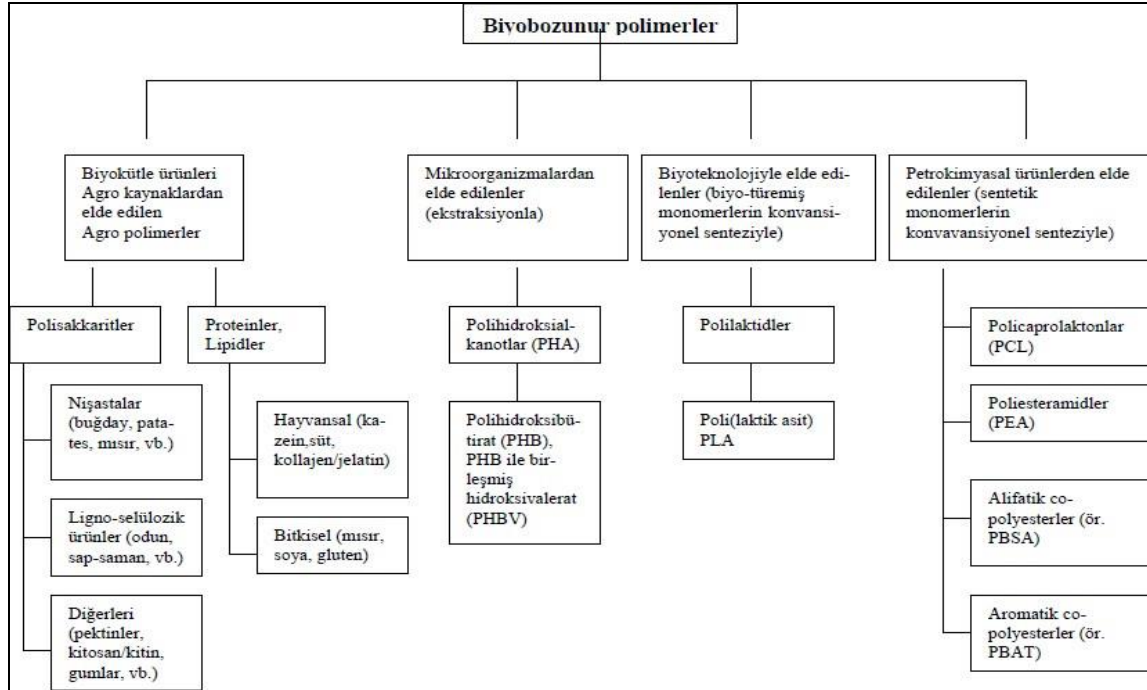
Biyopolimerlerin en büyük avantajı, doğada bol miktarda bulunmaları, düşük maliyetle elde edilmeleri, yenilenebilir ve ayrışabilir olmalarıdır. Biyopolimerler, biyolojik çevrede (deniz, toprak, nehir, göl, insan ve hayvan bedeni) hem enzimatik hemde enzimatik olmayan yollarla parçalanabilir. Son yıllarda artan çevre kirliliği ve küresel ısınma sebebiyle, petrokimyasal polimerler dışında çevreye minimum zararı bulunan çevre dostu biyopolimerler üzerinde çalışma ve araştırmalar yapılmaktadır. Doğal polimerlerin fayda ve uygulama alanları aşağıda verilmiştir (Çankaya ve diğerleri, 2016).

Doğal biyopolimerlerin yararları

- Yenilenebilir,
- Biyobozunur,
- Besleyici özellikteki gıdaları tamamlayıcı,
- Gıdaların görünüş, koku ve aroma gibi organoleptik özelliklerini zenginleştirme,
- Düşük maliyetli ve bolca bulunabilme,
- Genellikle paketlenmeyen ürünlerde uzun raf ömrü ve iyi kalite sağlama,
- Ambalaj hacmini, ağırlığını ve atığını azaltma,
- Yıllık yenilenebilir kaynaklar.

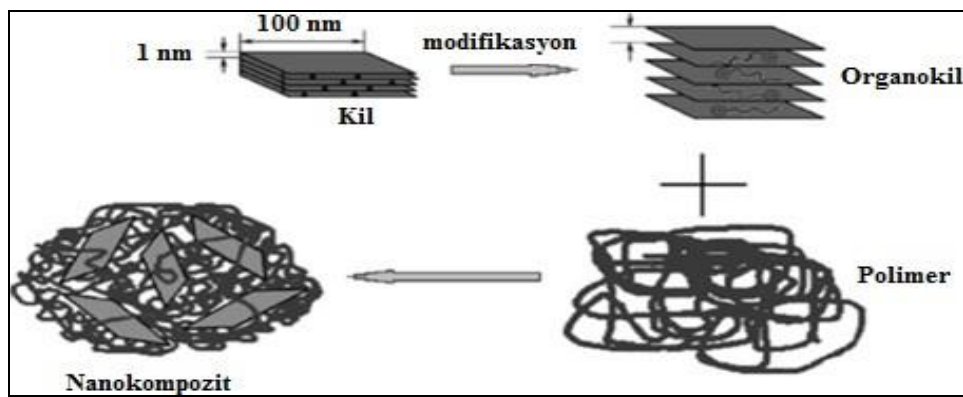
Uygulama Alanları

- Yenmez filmlerle beraber çok katmanlı gıda kaplamamateriyali olarak kullanılabilir.
- Antimikrobiyal ajan ve antioksidanlarla birlikte aktif yapı oluşturabilir.
- Mikroenkapsülasyon ve gıda bileşenlerinin kontrollü salımı gerçekleştirilebilir.
- Kuru üzüm ve fındık gibi küçük partiküllü gıdaların özel olarak paketlenmesi yapılabilir.
- Nem, gaz, lipit ve çözünen maddelerin migrasyonu kontrol edilebilir.



Şekil 2.2. Biyobozunur polimerlerin sentezlerine bağlı olarak sınıflandırılması

Doğal bir polimer olan kitosan, kil ile muamele edilerek kitosan/kil nanokompozitler oluşturulmuştur. Elde edilen sonuçlar neticesinde kitosan biyopolimer özelliklerinin nano ölçekte kil partikülleri tarafından değiştirilebileceği ve kullanım alanlarının geliştirilebileceği tespit edilmiştir. Polimer/kil nanokompozitlerin sentezi Şekil 2.3’de verilmiştir (Çankaya ve diğerleri, 2016).



Şekil 2.3. Polimer / Kil nanokompozitlerin sentezi

2.4.1. Kitosanın kimyasal yapısı ve türevleri

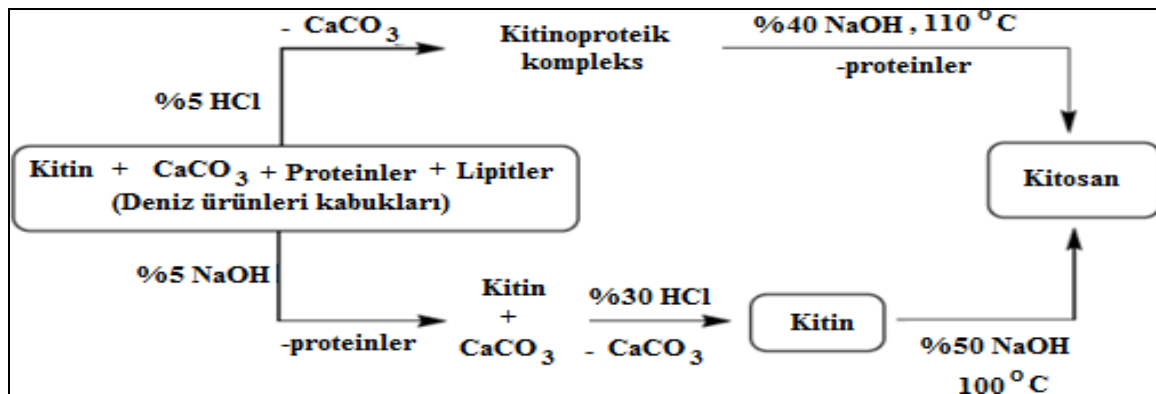
Kitosan ilk olarak Rouget tarafından 1859 da keşfedilip, ele alındı. 1900 lerde kitosan ilaç dünyasına girdi (Ahmed ve Shakeel 2018). Kitosanın biyobozunur/biyoyumlu olması, toksik olmaması ve doğal yollarla elde edilebilmesi sebeplerinden ötürü endüstriyel ve akademik alanlardaki birçok çalışma alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kitosan doğal olarak canlıların yapısında (yengeç ve karides gibi kabuklu deniz canlılarının dış iskeletinde, mantarların hücre duvarında, kelebek kanatlarında vb.) bulunan doğal bir polisakkarittir. Kitinin kısmi deasetilasyonu yoluyla elde edilen kitosan, 2-amino-2-deoksi-D-glukoz (glukozamin) monomerlerinin birbirine β -1,4 bağlarıyla bağlandığı, reaktif fonksiyonel amino ve hidroksil gruplarına sahip, kimyasal yapı olarak selüloza benzeyen ve doğada selülozdan sonra en sık rastlanan biyopolimerdir. Kristal ve yarı kristal formlarda bulunan kitosan, polikasyonik özellik gösteren lineer yapılı bir polimerdir. Özel yapılarından dolayı biyoyenilenebilirlik, biyobozunabilirlik ve biyofonksiyonellik gibi yüksek biyolojik ve mekaniksel özelliklere sahip olan kitosan biyopolimerleri, araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Çankaya ve diğerleri, 2016).

Kitosan, serbest amino gruplarına sahip olduğundan sulu asidik ortamlarda çözünen bir biyopolimerdir. Bu çözünme kitosanın C-2 pozisyonunda bulunan NH_2 gruplarının protonlanması sonucu polielektrolite dönüşmesiyle gerçekleşir. Yüksek yük yoğunluğuna sahip olan kitosan birçok metal iyonu ile kompleks oluşturabilir. Kitosan bu özelliği ile boyaları, aromatik hidrokarbonları ve proteinleri adsorplayabilir. Kitosan özellikle serbest amino grupları üzerinden metalle kompleks oluşturarak metal adsorpsiyonunda ve atık su arıtım uygulamalarında aktif çamurun susuzlaştırılmasında kullanılmaktadır. Biyobozunur ve daha az toksik olduğu için çevre korunmasında sentetik polimerlere göre daha çok tercih edilmektedir (Çankaya ve diğerleri, 2016).

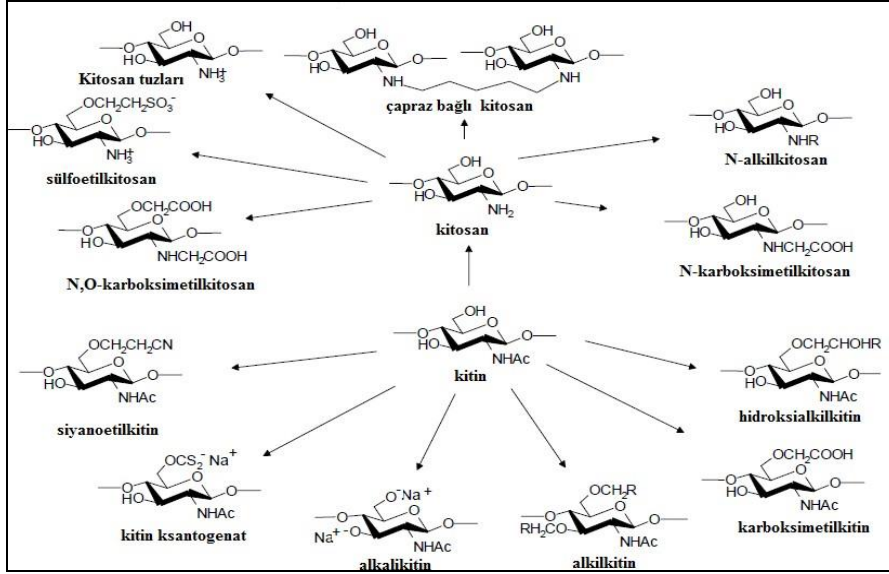
Kitosanın herhangi bir toksik, alerji ve irritasyon etkilerinin bulunmaması, biyoparçalanabilir ve biyogeçimlilik özellikleri sebebiyle farmasötik ve medikal alanda önemli ve ilgi çekici bir biyometeryel olarak görülmesine neden olmaktadır. Kitosan, hemostatik, bakteriyostatik, fungistatik, antikanserojen, yara ve kemik iyileşmesini hızlandırıcı gibi biyoaktif özelliklere sahiptir. Kitosan bu özelliklerinden bazıları ile beşeri ilaçların yanı sıra veteriner alanında da kullanım yeri bulmuştur. Ayrıca kitosan ve

polimeri kullanılarak elde edilen komplekslerin yara örtü malzemesi, ilaç dağıtım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamıştır. Kitosan zayıf asitlerle çözündüğünde yüksek yük yoğunluğuna sahip katyonik polimerler oluşturmaktadır. Bu özelliğinden dolayı kitosan birçok anyonik polimerlerle polielektrolit kompleksler oluşturmaktadır. Kitosanın bu özelliği, yara dokusunun iyileşmesinde, DNA ile kompleksler oluşturabilme özelliğinden dolayı da viral olmayan gen taşınım araçlarında kullanılmaktadır. Farklı deasetilasyon, polimerizasyon ve molekül ağırlığı derecelerinde; kitin, kitosan ve bunların oligomerlerinin hazırlanması için kimyasal ve enzimatik olmak üzere iki farklı yöntem vardır. Kitin, kitosan ve bunların oligomerleri konsantre asit uygulaması ile üretildikten sonra, kolon kromatografik yöntemi ile fraksiyonlarına ayrılırlar. Aynı zamanda kitin ve kitosan oligomerleri mikrobiyolojik ve fungal uygulamalarla (enzimatik hidrolizler) da hazırlanabilir. Şekil 4'te kitinden kitosan eldesi ve kitinin izolasyonu verilmiştir (Çankaya ve diğerleri, 2016).



Şekil 2.4. Kitinin izolasyonu ve kitinden kitosan eldesi

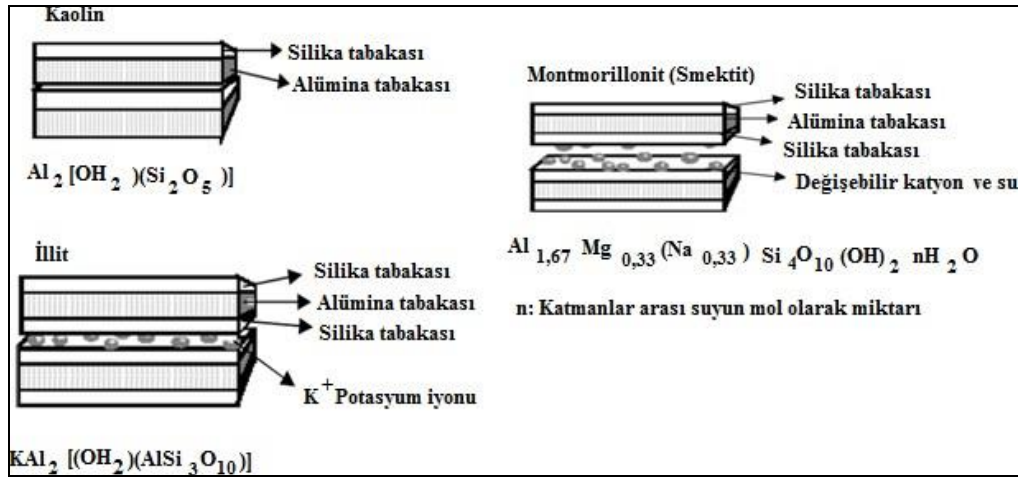
Deasetilasyon derecesi; deasetilasyona uğramış N-asetil-D-glukozamin ünitelerinin sayısının toplam ünite sayısına göre miktarını gösterir. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri, deasetilasyon derecesi ve molekül ağırlığı ile değişmektedir. Ortalama molekül ağırlığı 3.200-2.000.000 g/mol arasındadır. Çoklu nükleofilik yapıya sahip olmasından dolayı, organik reaksiyonlara yatkındır (Çankaya ve diğerleri, 2016). Şekil 2.5 'de kitin-kitosan türevleri gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Kitinin kitosan türevleri

2.4.2. Kil mineralleri

Kil doğal, küçük parçacık boyutuna sahip, su ile etkileşime girdiğinde plastik özellik kazanan malzemelere verilen genel bir isimdir. Parçacık boyutu olarak killer, mikroskopla tanımlama sınırları dışında kil minerallerinin yapılarında ağırlık olarak silica, alüminyum, su, belirli miktarlarda alkali ve toprak alkali metallerin bulunduğu tespit edilmiştir. Fakat tüm kil mineralleri su moleküllerini adsorpladıkça yada diğer polar (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} ve organik bileşikler vb.) iyonları yapısına aldıkça hacim değişir. Bu durum kilin şişme özelliği olarak tanımlanır. Kil tabakaları arasında bulunan boşluklara galeri denir. Bu galerilerde Van der Waals kuvvetleri etkilidir. Tabakalar genelde negatif yüklü olduğundan, galerilerde pozitif yüklü iyonlar (katyon) bulunur.



Şekil 2.6. Bazı kil türleri

Killer ucuz olduğundan, kolay temin edildiğinden ve özellikle çevreye duyarlı bir materyal olmasından dolayı kitosan nanokompozitlerin sentezinde kullanılmaktadır. Tüm kil mineralleri silikaca zengindirler. Bununla birlikte kil tabakaları arasında Ca^{+2} , Fe^{+2} , Na^+ , Mg^{+2} veya Al^{+3} gibi iyonlar bulunur ve bu iyonlar kilin özelliğini etkiler. Killer adsorplama kapasitelerine göre şişen ve şişmeyen killer olarak iki grupta incelenirken, tabakalar arası mesafe ve kristal yapıları da killerin sınıflandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Çizelge 2.3’de killerin sınıflandırılması gösterilmektedir.

Montmorillonit, adını Fransa’nın “Montmorillon” bölgesinden almış ve 1896’da Knight tarafından “montmorillonit” olarak isimlendirilen smektit türü bir kildir. Genel formülü $[\text{Al}_{1,67}\text{Mg}_{0,33}(\text{Na}_{0,33})\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ şeklinde olan montmorillonit, daha çok alkali ve toprak alkali metal tuzlarından meydana gelir. Beyaz, kahverengi ve yeşilimsi sarı renklerde, kristal yapısı monoklinik-prizmatik ve ortalama yoğunluğu $2,35 \text{ gr/cm}^3$ ’tür. Su içerisinde diğer minerallerden daha çok şişen montmorillonitin su emme özelliğinden dolayı hacmi artar ve plastisitesi de yükselir. Montmorillonit kolay elde edilmesi, yüksek yüzey alanı ve yüksek yüzey reaktivliği nedeniyle polimer nanokompozitler için kullanıma en uygun killerden birisidir.

Montmorillonitler, üç (2:1) tabakalı, iki tetrahedral (T) tabakanın arasına bir oktahedral (O) tabakanın girmesi sonucu, birim hücre (TOT) olarak tanımlanan yapıların yüzlercesinin bir araya gelmesiyle oluşan smektit grubu bir kil türüdür. Oktahedral birimlerin diğer oktahedral birimler ile bir araya gelmesi durumunda alumina tabakaları oluşur. Silika ve

alumina tabakaları arasında kuvvetli bir iyonik bağ olmasına karşın birim tabakalar birbirine zayıf Van der Waals kuvvetleri ile bağlanmıştır. Tabakalar arasında ise su molekülü ve pozitif yük noksanlığını karşılayan değişebilir katyonlar bulunmaktadır. Su ve organik moleküller bu birim tabakalar arasına girerek yapının genişlemesine neden olurlar.

Kil minerallerinin tabakaları arasında Na^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , K^+ gibi inorganik katyonlara, değişebilen katyonlar denir. Montmorillonit mineralinin ve diğer kil minerallerinin 100 gramında bulunan değişebilir inorganik katyonların mili eşdeğer molar kütle sayısına ise *Katyon Değişim Kapasitesi* denmektedir. Kil galerilerindeki mevcut katyonlar, katyon değişim tepkimesi ile değiştirilebilir. Katyon değişim kapasitesi; sulu bir çözelti içinde, katyon değişim kapasitesine denk gelen kil minarelinin tabakalar arasındaki katyonun, katyonik yüzey aktif maddelerle değişimidir. Çok sayıda katyonik modifiye edilmiş montmorillonitler ticari olarak kolaylıkla temin edilebilmektedir. (Çankaya ve Diğerleri, 2016).

Çizelge 2.2. Kil tipleri (Çankaya ve Diğerleri, 2016)

Tabaka Yapısı	Tabaka Cinsi	Şişme Özelliği	Kil Çeşitleri
1 : 1	Si : Al	Yok	Kaolin Grubu (Kaolinit, Hallosit, Diksit)
2 : 1	Si : Al : Si	Yok	İllit Grubu
2 : 1	Si : Al : Si	Var	Smektit Grubu (Montmorillonit, Biedelit, Nontronit)
2 : 2	Si : Al : Si : Al	Yok	Klorit
Lifli Yapılı Kil Mineralleri			Poligorskit, Sepiyonit

2:1 grubundan olan montmorillonit killeri, birim hücre aralıklarında tuttuğu iyonların yapısına bağlı olarak şişme özelliğine sahiptir. Bu özellik büyük molekül ağırlıklı bileşiklerin tabakalar arasında difüzyonunun yanı sıra, tabakalar arasındaki katyonların büyük molekül ağırlıklı bileşiklerle yer değiştirebilmelerine de olanak sağlar. Böylece kil yüzeyi, hidrofob özellik kazandırılarak modifiye edilebilir. Reaksiyon sonunda iki netice olur: organik katyonlar aralığa yerleşerek killerin yüzey enerjilerini düşürerek tabaka aralıklarını genişletirler, yüzey özellikleri değişerek hidrofilik yapı hidrofobik veya organofilik yapıya dönüşür. Kil boşlukları içinde yer alan Na^+ , Li^+ , Ca^{+2} gibi katyonlar yüzey aktif maddeleriyle yer değiştirme reaksiyonu vermektedirler. Silikatların modifikasyon işlemi sonucunda tabakaları arasındaki uzaklık artarak yüzey enerjisi düşmekte ve organik polimerlerle kimyasal etkileşimleri artmaktadır. Böylece, uzun alkil

zincirleri içeren iyonlarla organo-modifiye edilmiş silikatlar (organokiller) kullanılırken, polimerler silikat tabakaları arasına daha iyi nüfuz edebilir. Galeri içi molekül yoğunluğu veya zincir uzunluğu azaldıkça (veya sıcaklık arttıkça) galeri içinde daha düzensiz sıvıya benzer bir yapı görülmektedir. Bunun yanında, alkil zincir uzunluğu arttıkça, diğer bir deyişle molekül ağırlığı arttıkça, galeri içi yapı daha sıvı kristalin gibi bir yapı gösterir.

Çizelge 2.3. İlaç salım sistemlerinde kullanılan bazı kil türleri ve kimyasal formülleri (Meirelles ve Raffin, 2017)

Kil Minerali	Grup	Yapı	Kimyasal Formül
Montmorillonit	Smektit	Lamelli	$(\text{Na}, \text{Ca})_{0.3}(\text{Al}, \text{Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$
Bentonit	Smektit	Lamelli	$\text{Na}_{0.5}\text{Al}_2(\text{Si}_{3.5}\text{Al}_{0.5})\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$
Laponit	Smektit	Lamelli	$\text{Na}_{0.3}(\text{Mg}, \text{Li})_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{F}, \text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$
Rectorite	Smektit/Mika	Lamelli	$(\text{Na}, \text{Ca})\text{Al}_4(\text{Si}, \text{Al})_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Fluromica	Mika	Lamelli	$\text{Na}_{2x}\text{Mg}_{3.0-x}\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{F}_y\text{OH}_{1-y})_2 (X=0.33, y=0.98)$
Vermiculite	Vermiculite	Lamelli	$\text{Mg}_{0.7}(\text{Mg}, \text{Fe}, \text{Al})_6(\text{Si}, \text{Al})_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$
Hallosit	Kaolinit/Serpentin	Tüplü	$\text{Al}_2(\text{Si}_2\text{O}_5)(\text{OH})_4$
Attapulgit	Sepolit/Paligorskit	Lifli	$\text{Mg}(\text{Al}_{0.5-1}\text{Fe}_{0.5})\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
Sepolit	Sepolit/Paligorskit	Lifli	$\text{Mg}_4\text{Si}_6\text{O}_{15}(\text{OH})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

2.4.3. Montmorillitte kilinin sodyum formuna dönüştürülmesi

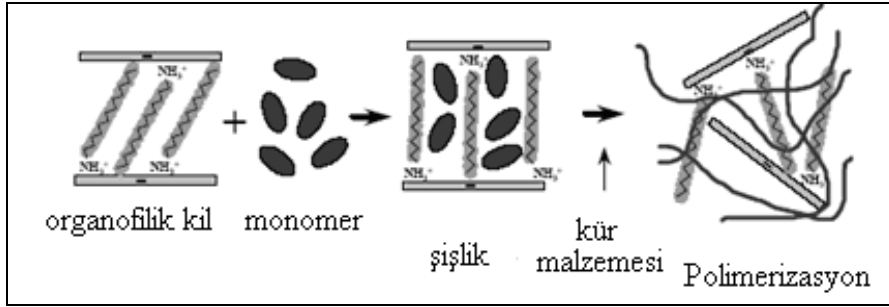
Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında en fazla 2:1 tabaka yapısına sahip olan doğal montmorillonit (MMT) kili'nin tercih edildiğini görürüz. Bu tercihin altında yatan ana neden Montmorillonit kili tabakaları arasında su bulunmasıdır. Böylece şişebilen bir kil türü olan montmorillonitin bağlama özelliği tabakalar arasında bulundurduğu iyonların niteliğine göre değişmektedir. Kompozit oluşturma öncesi doğal MMT, Na-MMT formuna dönüştürülür. Na^+ katyonu MMT içindeki Li, Ca, Mg gibi iyonları iyon değişimi ile ayırmak için kullanılır. Ayrıca, Na^+ yine iyon değişimi ile, kitosandaki amonyum iyonu ile yer değiştirir ve polimerin kil tabakaları arasına interkalasyonunu sağlar (Darder ve diğerleri, 2003).

Diğer yandan tabakalar arasında Ca^{+2} iyonları varken katmanlar birbirine daha yakındır, Na^{+1} iyonları varken katmanlar arası boşluk genişler ve kildeki hidroksil gruplarına bir polimerin bağlanması mümkün olur (Çankaya ve diğerleri, 2017).

2.4.4. Kil /Nanokompozit hazırlama yöntemleri

Eş-Anlı (In-Situ) polimerizasyon yöntemi

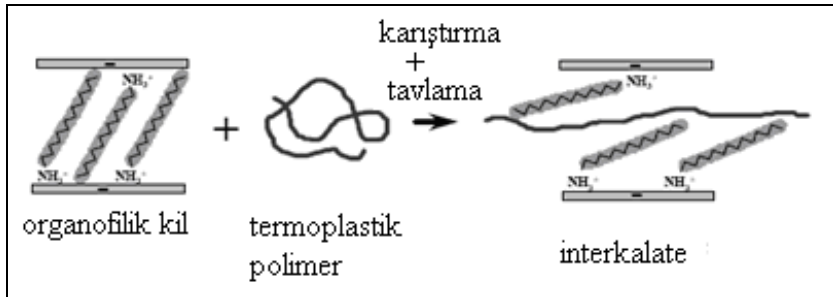
Bu yöntem, sıvı monomer içinde tabakalı silikatın şişmesi işlemidir. Monomer polimerizasyonu mineral kil tabakaları arasında gerçekleşir ve bunun sonucunda tabakalar arası uzaklık artar. Polimerizasyon, ısı veya radyasyon gibi bir başlatıcı ile başlatılabilir, uygun bir başlatıcının difüzyonu veya organik başlatıcı veya kataliz ile tabakalar arası kation değişimi monomerin şişme basamağı öncesi sağlanır (Onnainty ve Granero, 2017).



Şekil 2.7. Eş zamanlı (In -situ) polimerizasyon metodu

Eriyikle harmanlama yöntemi

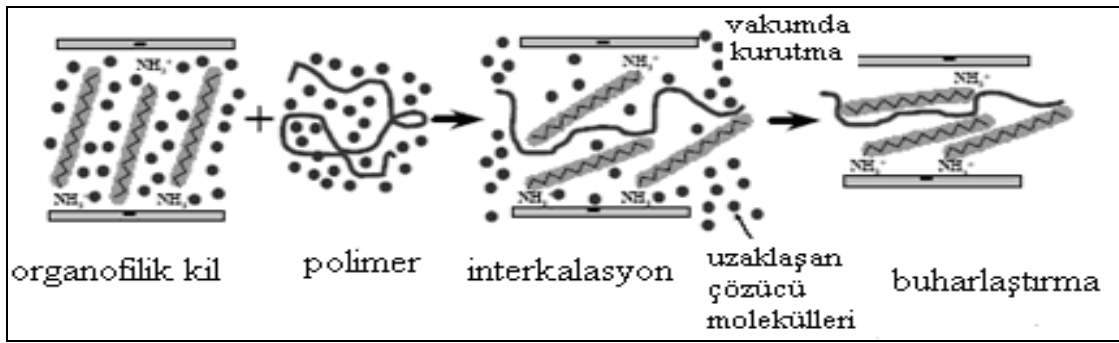
Erimiş durumdaki polimer matriks ile tabakalı silikatın karıştırılmasıdır. Tabaka yüzeyi, seçilen polimer ile yeterli derecede uygun olduğunda, polimer, kil tabakaları arasına ilerler ve aralanmış tabakalı (Intercalated) veya dağılmış tabakalı (Exfoliated) nanokompoziti oluşturur. Bu teknikte çözücüye gerek yoktur (Onnainty ve Granero, 2017).



Şekil 2.8. Eriyikle harmanlama metodu

Çözeltide harmanlama yöntemi

Polimer ve organokilin dağılımını sağlamak için bir çözücü kullanılır. Çözücünün uzaklaştırılması ile homojen bir polimer karışımı ve tabakalı silikat elde edilir. Organik kil çözücüde şişirildikten sonra, polimer çözeltiye eklenir ve kil tabakaları arasına girer. Son aşamada çözücü vakum, buharlaştırma veya çökme yöntemlerinden biri ile uzaklaştırılır. Bu yöntemin avantajı hiç polaritesi olmayan ya da az polar olan polimerlerin, kil tabakaları ile aralanmış tabakalı nanokompozit oluşturabilmesidir (Onnainty ve Granero, 2017).



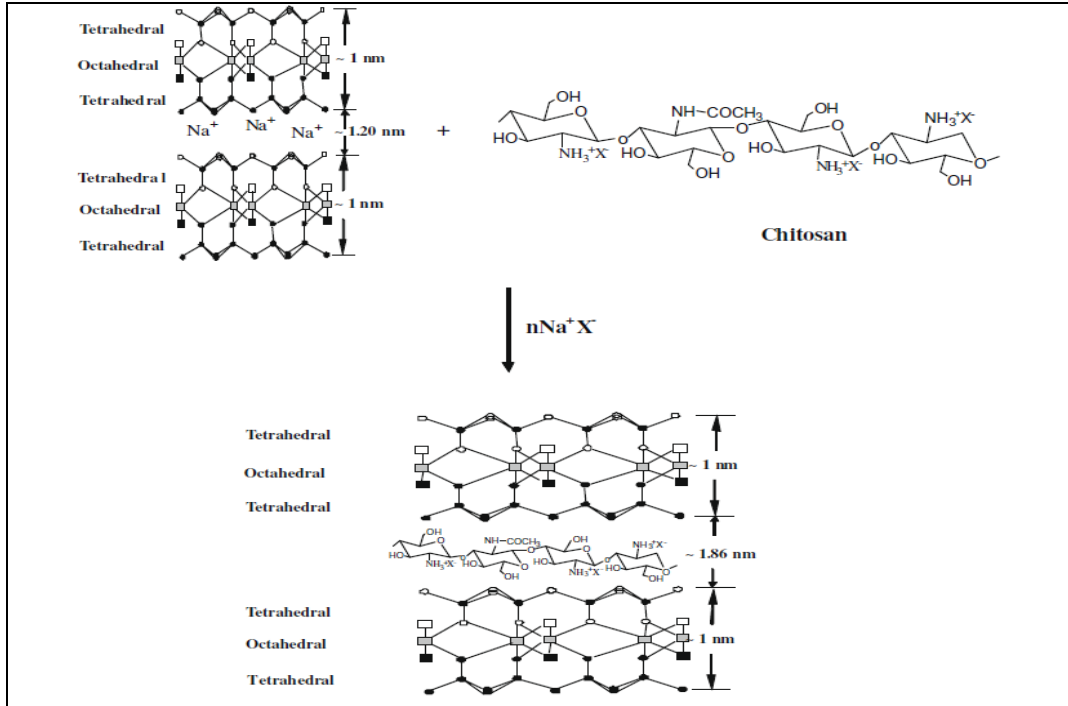
Şekil 2.9. Çözeltide harmanlama metodu

2.5. Kontrollü İlaç Salımında Nanokompozit Kullanımı

Kontrollü ilaç salımı ilaç pazarının en hızlı büyüyen segmentler biridir. Nano ve mikropartikülleri kullanan ilaç dağıtım sistemleri hedef noktaya ulaşma, ilaç ihtiyacını azaltma, yan etkileri azaltma ve hedef olmayan bölge dışındaki ilaç konsantrasyonu düşük tutma gibi avantajları vardır. Hedefe ilaç dağıtımı için dokusal olarak uyumlu, adsorbsiyon ve desorpsiyon özellikleri olan, biyolojik-uyumlu hibrid yapılar geliştirmeye yönelik son zamanlarda artan bir ilgi vardır (Saluhiddin ve diğerleri 2013). İlaç molekülleri katmanlı silikat veya modifiye katmanlı silikatlara araya ekleme (Intercalate) yöntemi ile yerleştirilir ve bu mineraller depolama, taşıma ve kontrollü salımını sağlamak için kullanılır. Silikat Minerallerin katmanlı yapısı, su absorpsiyon özelliği, şişme, adsorbsiyon ve katyon değişim yeteneği ile farmasötik alanda aktif ve inaktif madde olarak kullanılır. Bu açıdan sıvı ilaçların üretiminde Kil mineralleri stabilizör ve emülsifiye ajan olarak kullanılmakta, bu durumda vücutta bulunan ilaç miktarının azaldığı gözlenmiştir. İlaç ve kil arasındaki bu etkileşimin, ilaç salımını kısıtladığı ve geciktirdiği sonucunu çıkarabiliriz. Kil mineralleri doğal katyon değiştiricisidir ve çözeltide elektrostatik çekim ile ilaca bağlanır. Kilin katyon

değişim kapasitesine bağlı olarak, ilacın katyonikliği ve salım ortamı pH'ı ilacın salım kinetiğine karar verir. Elektrostatik güçlerden bağımsız olarak hidrofobik, hidrojen bağı, ligand değişim ve su köprüsü gibi farklı etkileşimlerin de bulunması mümkündür. Tüm sayılan bu özellikler sürdürülebilir ilaç salımı ve iyileştirilmiş ilaç çözünümlü için kil kullanımını cesaretlendirmektedir (Yuan ve Diğerleri, 2010).

Kilin tüm bu faydalı özelliklerine rağmen ilaç salımı kullanımında bazı sakıncaları vardır. Yüksek tuz konsantrasyonu ve protein gibi polielektrolitleri içermesi sebebiyle fizyolojik şartlarda kil dağılımı kararsız, flokulant oluşturmaya ve iyon içeren çözeltide çökmeye meyillidir. Dengeli dağılım ilaç taşıyıcı için önemlidir çünkü bu adsorbsiyon ve biyoyararlanım açısından belirleyici bir rol oynamaktadır. Ayrıca kil partiküllerinin negatif yüklü veya nötr ilaçları adsorbsiyon yeteneği düşüktür. Buda negatif yüklü veya nötr ilaçlardaki uygulamaları sınırlamaktadır. Bu açıdan, ilaç taşıyıcı hazırlamada kilin bu dezavantajı göz önüne alınarak modifiye özellikli nanokompozit ilaç taşıyıcı hazırlanır. Kompozitler iki veya daha fazla bileşenin, birbirinin içinde saf hallerine göre, optimize edilmiş özelliklere sahip olacak şekilde dağıtılması ile oluşurlar. Nanokompozitler içinde kil ile hazırlanmış polimerik nanokompozitlerin önemi büyüktür. Smektit ailesine ait killer özellikle bentonit ve montmorillonit; katmanlı yapısı ve etkin kristal yapısı sayesinde yüksek polimer adsorbsiyon kapasitesi'ne sahip olması sebebiyle polimerik nanokompozitlerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyopolimer olarak biyoyuymululuk, kabul edilebilir biyodönüşüm ve düşük toksik etki, çok yönlü biyolojik aktivitesi gibi özellikleriyle ilaç endüstrisinden tercih edilen bir polimer olan kitosan kullanılmıştır. Darder ve diğerleri (2003) kitosan/kil/grafit biyonanokompozitini sentezlemişlerdir. Kil olarak Na-MMT ve Na-Hektroit türleri kullanılmıştır. Kitosan iyon değişimi mekanizması ile kil yapısındaki katyonlar ile yer değiştirebilir. Kitosandaki NH_3^+ gruplar ile kilin negatif yük taşıyan grupları arasında etkileşme olur (Yuan ve diğerleri, 2010) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Kitosanın kilin silikat tabakaları arasına interkalasyonu (araya ekleme)

Yao ve diğerleri (2010) kitosan/MMT biyokompozit filmlerini suyun buharlaştırılması ve/veya vakum filtrasyon yöntemiyle hazırlamışlardır. Polimer ve kilin miktarlarına göre kompozitler farklı özellikler gösterir. Bunlar mukozaya yapışabilirlik, termal analiz, mekanik dayanım, baskı (stres modülü) ve kırılmaya dayanımdır. Lavorgna ve diğerleri (2010) kitosanı farklı oranlardaki NaMMT ile etkileştirip, plastikleştirici olarak gliserol kullanarak biyokompozitlerin termal ve mekanik özelliklerini araştırmışlardır. Son yıllarda montmorillonit ilaç salım çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Çizelge 2.5’ deki ilaç salım sistemleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde kullanılan ilaçların dağılımı anti iltihap ilaçları %46,1, antimikrobiyal %25,6 ve Kemotoropik ilaçlar %10,3 şeklindedir. Bu dağılım incelendiğinde yan etkileri güçlü olan ilaçların, uzatılmış yavaş salım, hedef dokuya direk ulaşım vb. gibi zararlı etkileri azaltma amacıyla ilaç salım sistemlerinde tercih edilmektedir. Ayrıca nörolojik, hormonal ve metabolik ilaç salımı için kitosan/kil nanokompozit sistemlerinin kullanılmasına dair çok fazla çalışmaya rastlanmamıştır (Meirelles ve Raffin, 2017).

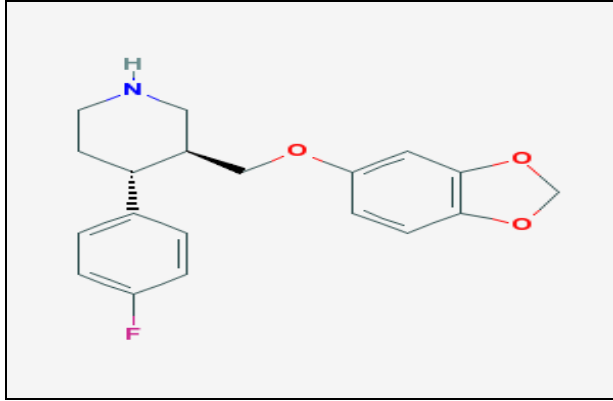
Çizelge 2.4. İlaç salım sistemlerinde kullanılan Nanokompozitlere örnekler (Meirelles ve Raffin, 2017)

Inorganik Kısım	Polimerik Kısım	Model Molekül
Montmorillonit	Poli (laktik-ko-glikolik asit)	Paclitaxel
		Atenolol
	Polidimetilsiloksan	Solvent 35 Mavi Boya
	Poliüretan	Klorheksidin
		Triamsinolon asetonid
		-
	Kitosan	Parasetamol, Theophylline, two xanthine türevleri, two nitric oksit donors
		Diclofenac
		Vitamin B12
		Doxorubicin Hidroklorid
	Polilaktik asit	-
	Kitosan-Polilaktik asit	Ibuprofen
Montmorillonit	Polietilen Glikol	Parasetamol
	Polivinilpirolidon-Etilen Glikol	-
	Poli-E-kaprolakton	Parasetamol
		Ibuprofen
	Polietilen ve türevleri	Carvacrol
		-
	Kolajen Poli (Sodyum akrilat-Ko-akrilamid)	-
		-
	Akrilik asit türevleri	Kafein
		Doxorubicin, methotrexate ve ciproflaxacin
	Polioksi-Propilendiamin	Ibuprofen ve Theophylline
	Polivinil alkol	-
		Gentamisin Sulfat
	Poliisobütillen	Üre Hidrojen Peroksit
	Guar Zamkı	-
	Jelatin-Polietilen glikol-dimetakrilat	-
	Polimetilen-Polifenilen-İsosiyanat	-

2.6. Paroksetin İlacının Özellikleri

Paroksetin, güçlü ve seçici bir 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) geri alım inhibitörüdür. Kimyasal olarak (3S,4R) – 3-[(2H-1, 3-benzeodioksol-5-yloxy) metil]- 4-(4-florofenil) piperidin olarak bilinmektedir. Paroksetin maddesinin molekül ağırlığı 329.365 g/mol, formülü ise $C_{19}H_{20}FNO_3$ ’ dir. Her tablet 30 mg paroksetin’e eşdeğer 34,320 mg Paroksetin Hidroklorür etkin madde içerir (Ravisankar, 2016). Paroksetin (hidroklorid) ethanol, DMSO (dimetil sülfoksit) ve dimetil formamid (DMF) gibi organik çözücülerde çözünmektedir. Paroksetinin (hidroklorid) ethanol ve DMSO’daki çözünürlüğü yaklaşık 20 mg/ml ve DMF de yaklaşık 33 mg/ml’dir.

Paroksetin sulu tampon çözeltilerde de çözünür. Sulu tamponlarda maximum çözünürlük için Paroksetin önce DMF de çözünür ve sonra sulu tamponda seyreltilir. Bu yöntem kullanılarak Paroksetinin çözünürlüğü 1:10 DMF: PBS (7.2) yaklaşık olarak 0,09 mg/ml dir (Ravinsankar ve diğerleri 2016).



Şekil 2.11. Paroksetin Hidroklorürün kimyasal yapısı

Ticari ilaç olan paroksetin tablet, laktoz (tablettose), emcompress (dikalsiyum fosfat), kroscarmelloz sodyum, prejelatinize nişasta, primojel (sodyum nişasta glikolat) ve magnezyum stearat gibi yardımcı madde ihtiva eder. Paroksetin SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) adı verilen bir ilaç grubuna dahildir. Majör depresyon, obsesif ve kompulsif (kontrol edilemeyen) davranışlar, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, vazomotor semptomlar gibi tanısı olan hastaların semptomlarının tedavilerinde etkilidir (Ravinsankar ve diğerleri 2016).

2.7. Literatür Çalışmaları

2.7.1. Eş zamanlı (In suti) veya çözücü ile harmanlama metodları ile hazırlanan kitosan kil nanokompozitinden kontrollü ilaç salımı

Liu ve diğerleri (2008), CS-MMT ile hidrojel oluşturup, elektrostimülasyon ile kontrollü salım yapmışlardır. Bu çalışmada küçük moleküler ebatta olması ve nötr olması sebebiyle B12 vitamini seçilmiştir. Salım ve şişme testleri yapılırken sisteme 5V elektrik verilmiştir. Saf kitosan ve CS-MMT ile yapılan salım deneylerinde, kitosana az miktarda (ağırlıkça %1) MMT ilave edildiğinde difüzyon katsayısı n'nin arttığı bu durumda difüzyon kontrollü

mekanizmadan şişme kontrollü mekanizmaya geçiş yapıldığını, MMT'in ağırlıkça %4 olana kadar artırılmaya devam edildiğinde ise difüzyon değeri n'nin düştüğünü bu da salım mekanizmasının şişme kontrollüden difüzyon kontrollü mekanizmaya döndüğünü gösterir.

Yuan ve diğerleri (2009), farklı oranlarda kitosan/kil kompozitleri hazırlayarak, ilaç (Doxorobicin hydrochloride, DOX) yüklemesi yapmışlardır. (Kompozitin hazırlanması esnasında kile ilaç yüklenmiştir). Bu nanokompozitlerin karakterizasyon, şişme testleri ve salım kinetiği incelenmiştir. Salım deneyi vücudun farklı bölgelerini temsil eden 3 farklı pH'da (1,2-5,3-7,4) yapılmıştır. Kompozit malzemelerinden ilaç salım oranlarının kil oranından ve salım ortamı pH'ından etkilendiği görülmüştür. Sabit miktarda kil içeren farklı kompozitlerde kitosan oranı azaldıkça ilaç salımın yavaşlayıp azaldığı, salım ortamı pH'ı arttıkça ilaç salım oranının düştüğü görülmüştür. Şişme testinde en yüksek şişme oranı kilde, en az şişme oranı kil-kitosan kompozitinde görülmüştür. Burada negatif yüklü kil ve kitosanın pozitif yüklü NH_3^+ grubu arasındaki çekim, kompozitin şişme davranışını etkilemiştir. İlaç salım öncesi ve sonrası yapılan SEM analizlerinde, salım sonrasında öncesine göre deliklerin (pore) küçüldüğü görülmüştür (Yuan ve diğerleri, 2009).

Hua ve diğerleri (2010), Ofloxacin (OFL) ilacının kitosan -montmorillonit ve sadece kitosan hidrojelinden salımını incelemişlerdir. Aynı kitosan miktarında farklı oranlarda ilaç ve kil hazırlanmış, en yüksek kil içeren hidrojel en fazla ilaç tutma verimine sahip olmuştur. MMT ilavesi ilaç salımını azaltmış, montmorillonit yüksek yüzey alanı ile OFL' i yalnızca iç ve dış yüzeyler ile değil aynı zamanda katmanları arasına da adsorblamıştır. Montmorillonit ilavesi aynı zamanda OFL' nin dağılım vizkozitesini artırmıştır. Yapılan şişme testinde en az şişme değeri kitosanda, en fazla şişme değeri MMT içeriği en fazla olan hidrojelde görülmüş, salım miktarı ve hızı montmorillonit miktarı arttıkça düşmüştür. Yapılan XRD analizinde ilaçlı kompozit ve kitosan da OFL yansımaları görülürken, kil oranı yüksek olan kompozitte OFL yansımalarının kaybolduğu görülmüştür. Bu durum polimer düzeyde OFL moleküllerinin kaybolduğu ya da katmanlar arasına girdiğini gösterir. İlaç yüklü kompozitte kristal yapı görülmemiştir. Kile, OFL enjeksiyonu ile bazal boşluk 1,32'den 2,14 nm ye yükselmiştir. Bununla birlikte kitosanın sarmal yapısı sebebiyle sadece yüzeyde adsorblanma ya da daha az interkalasyonu sebebiyle kitosan enjeksiyonu ile MMT nin bazal boşluğu 1,32'den 1,36 nm gibi düşük bir artış gözlenmiştir. (Hua ve diğerleri, 2010).

Nehal ve Rehab (2013), farklı (Eritme & Çözücü) yöntemlerle, iki farklı pH da (5,4 ve 7,4) farklı oranlarda MMT ve CS içeren kompozitler hazırlamış ve salımları incelemişlerdir. Eritme yöntemi ile hazırlanan kompozitte ilaç yükleme verimi çözücü metoduna göre daha yüksek bulunmuştur. Kitosan oranıyla artınca ilaç salım oranı artmış, aynı yöntem ile hazırlanan CS/MMT (1:1), (2.5:1), (5:1) oranlardaki kompozitlerde en yüksek şişme değeri CS/MMT (2.5:1) de görülmüştür (Nehal ve Rehab, 2013).

Bothiraja ve diğerlerinin (2014) çalışmasında kullanılan Paclitaxel (PPT) kolon kanseri tedavisinde kullanılan biyouyumluluğu düşük bir ilaçtır. Araştırmacılar güvenli, teröpatik olarak etkili ve hasta ile uyumlu bir ilaç salım sistemine ihtiyaç duyulduğu düşünülerek CS ve NaMMT içeren ilaçlı bir nanokompozit oluşturmuşlardır. Kitosan kaplı kilin PPT toksik etkisini baskıladığı ve terapotik etkisini güçlendireceği beklentisiyle bu çalışma yapılmıştır. Farklı pH'larda kompozitler hazırlanmış en iyi interkelasyonu pH= 6 da görülmüştür (Bothiraja ve diğerlerinin, 2014).

Onnainty ve diğerleri (2016), Klorhexidinin (CLX) montmorillonit ve kitosan bazlı kompozit ile ağızdan mukozal salımını incelemişlerdir. Kompozit iyon değiştirme yöntemi ile hazırlanmış ve salım davranışı diyaliz tüp tekniği ile incelenmiştir. Salım deneyi pH 1,2-4,2 ve 6,8 de yapılmıştır. Her üç pH da ilk zamanlarda ani (burst release) salım görülmüş ve salım ortamı pH'ı artıkça ilaç salım oranının düştüğü gözlenmiştir. İlaç salım kinetiği değerleri Korsmeyer -Peppas modeline uyum sağlamıştır. Yapılan antimikrobiyolojik testlerde MMT:CS kompozitinde hiçbir şekilde mikroorganizmalardan temizlenmiş bölge oluşmazken CLX, MMT:CS: CLX, CLX: MMT kompozitlerinde net olarak temiz bölge görülmüştür. Kitosan ile yaptığı kompozitlerde bazal boşluğun azalması NaMMT nin orijinal yapısını koruduğundan düşünülebilir. Kitosan, kil katmanları arasına girerken bir kısmı da kilin dış yüzeyinde kalmış olabileceği düşünülmüştür (Onnainty ve diğerleri, 2016).

Lou ve diğerleri, (2018) farklı oranlarda (10:1), (10:2), (10:3) hazırladıkları CS/MMT mikrokürelerine Tanshinone IIA yüklemişlerdir. Hidrofobik ilaç ve hidrofilik matriksin uyumu oldukça düşük olmasına rağmen, Tanshinone IIAs Solvent değişim prosesi ile başarılı bir şekilde mikrokürelere yüklenmiştir. CS: MMT (10:2) oranında maksimum ilaç kapsülleme verimi ve ilaç yükleme verimi gözlenmiştir. Tüm kompozitlerde ilk dört saat içinde ani salım görülmüş, ilaç salım hızının kompozitteki kil oranı artıkça düştüğü ve bir

noktadan sonra çok fazla değişmediği görülmüştür. MMT oranı arttıkça ilaç bağlama kapasitesinin arttığı fakat bir noktadan sonra yüksek orandaki MMT'nin, TA'nın mikrokürelere penetrasyonunu sınırladığı, bu durumunda adsorpsiyon kapasitesini etkilediği tespit edilmiştir. Bu durum ile ilişkili olarak CS: MMT (10:2) ve (10:3) salım profillerinin yakın olması durumu ortaya çıkmıştır. Salım kinetiği Higuchi modeli ve salım mekanizması Fickian olmayan difüzyondur (Lou ve diğerleri, 2018).

2.7.2. Çözelti döküm yöntemi ile ilaçlı kompozit hazırlanması

Ahmed ve diğerleri (2009) yaptıkları çalışmada ciprofloxacin ve diclofenac ilaçlarının kontrollü salımı için ilaç taşıyıcısı olarak kitosan kullanmışlardır. İlaç taşıyıcısı olarak tek başına kullanıldığı durumda kitosan ani ilaç salımına neden olmaktadır. Bu nedenle ilaç salım özellikleri, çok fonksiyonlu grupları içeren (hidroksil, karbonil, karboksil, amin, amid) kitosanın kimyasal yapısı, kil (bentonit, montmorillonit), silika ve karbon nanotüpleri ile iyileştirilebilmektedir (Ahmed ve diğerleri, 2009).

Gür ve diğerleri (2015), farklı oranlardaki sepiolit ve kitosandan oluşan biyonanokompozit filmleri hazırlamışlar ve bu filmlerden Tetrasiklin salımını incelemişlerdir. Yapılan TGA analizinde biyonanokompozitin termal kararlılığının kil oranı arttıkça arttığı görülmüştür. 6,5 ve 7,4 pH'da yapılan salım deneylerinde pH arttıkça Tetrasiklin salım miktarının arttığı ve her iki pH da Fickian olmayan difüzyon görülmüştür. Kil oranı arttıkça polimerin şişme özelliği azalarak, difüzyonu Fickian kuralından uzaklaşmıştır (Gür ve diğerleri, 2015).

Reddy ve arkadaşları (2016), kitosan ve polivinil alkol (PVA) ve farklı konsantrasyonlardaki Na⁺MMT çözeltisi hazırlanmış ve çözelti döküm yöntemi ile filmler oluşturmuşlardır. XRD ve elektron mikroskopu sonuçları filmin özelliklerinin Na⁺MMT varlığı ve kitosan-PVA ve Na⁺MMT arasındaki çekimin belirlediğini göstermiştir. 5-Fluorouracil ilacı kitosan-PVA/Na⁺MMT kompozitine yüklenmiş, kompozitteki kil oranı arttıkça ilaç yükleme veriminin ve ilaç salım miktarının arttığı gözlenmiştir. İlaç yükleme öncesi ve sonrası yapılan SEM morfoloji analizinde, salım sonrası kompozitte belirgin delikler gözlenmiş buda ilacın kompoziten ayrılmasının sonucu olarak görülmüştür. Hazırlanan filmlerin mikrobiyolojik aktiviteleri incelendiğinden kitosan ve kitosan-Na⁺MMT filmlerinde antimikrobiyal bölge görülmezken, kitosan-PVA/Na⁺MMT

filmlerinde (*Salmonella* ve *S.aureus* bakterlerine karşı) belirgin temiz bölge görülmüştür (Reddy ve arkadaşları, 2016).

Thakur ve diğerleri (2018), kürkümün salımı için kitosan (CS) /montmorilonit K 10 (MMT) kompozitinden oluşan transdermal filmler hazırlamışlardır (CS/MMT 1:1, 4:1, 1:4). Filmlerin, FTIR, XRD analizleri yapılmıştır. En fazla ilaç yüklemesi CS/MMT 1:4 de görülmüştür. Farklı oranlarda hazırlanan bu kompozitlerden ilaç salım, su tutma, şişme oranı ve çekme kuvveti testleri yapılmıştır. Su tutma ve şişme oranı değerlerinin artan kil miktarı ile düştüğü görülmüştür. Gerilim kuvvetinin kil miktarı ile artması, oluşan interkalasyon ile polimer zincirlerinin mobilitesinin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir. In vitro ilaç salım deneyleri, kil ilavesiyle uzun süreli salımı mümkün kılmıştır. İlaç salım kinetiğinin Korsmeyer-Peppas eşitliğine uyarlandığında, n değerlerinin 0,46 ile 0,62 olması Non-Fickian ilaç salımı desteklemektedir (Thakur ve diğerleri, 2018).

2.7.3. Paroksetin içeren kontrollü ilaç salım çalışmaları

Khatavkar ve diğerleri (2012) yüksek vizkositeli hidroksi propil metil selüloz polimerini ıslak granülasyon yöntemiyle ilaç ile harmanlayıp, daha sonra metaakrilik asit kopolimeri ile kaplamışlardır. Polimer konsantrasyonunun, enterik kaplama seviyesinin ilaç salımına etkisi araştırılmıştır. Salım kinetiğinin polimer derişiminin artışı ile sıfırıncı dereceden, matriksin dağılmasına kaydığını gözlemlemişlerdir (Khatavkar ve diğerleri, 2012).

Pahtan ve diğerleri (2016) paroksetin hidroklorürün transdermal salımı için ethosomal formulasyonlu taşıyıcılar geliştirmişlerdir. Bu amaçla soya lesitini ve etanol kullanmışlardır. Vesiküller boyutu, zeta potansiyeli, tutma etkinliği belirlenmiştir. İlaç tutma etkinliği soya lesitin derişimi ile artmış, vesiküller boyutu etanol konsantrasyonu ile azalmıştır. In vitro koşullarda sıfırıncı derece salım kinetiği gözlenmiştir (Pahtan ve diğerleri, 2016).

Yang ve diğerleri (2018) paroksetin içeren tek tabakalı enterik kaplamalı tabletler hazırlamışlardır. Bu amaçla hidroksipropilmetil selüloz ve sodyum karboksimetilselüloz kullanılmış ve deneysel tasarım ile optimal içerikler belirlenmeye çalışılmıştır. Korsmeyer-Peppas modeline göre $n > 1$ olması, polimer matriks erozyonunun esas ilaç salım mekanizması olduğunu göstermiştir (Yang ve diğerleri, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde tez çalışmasında kullanılan cihaz/sarf malzemeleri ve deneysel yöntem açıklanmıştır.

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

3.1.1. Kullanılan sarf malzemeler

- Paxera tablet (Paroksetin HCl :30 mg)
- Kitosan, Deacetylated chitin (%85), (Sigma-Aldrich, ABD)
- PBS tampon tableti (Phospate Buffered Saline) (pH=7,4) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Montmorillonit (K 30) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Gliserol (99.5%) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Asetik Asit (%99,9)
- Dimetil formamid (DMF)

3.1.2. Kullanılan cihazlar

- Pg Instruments T80 UV/VIS spektrofotometre
- Santrifüj cihazı; Rotofix 32
- Su Banyosu; Memmert.
- FTIR, Perkin Elmer 400
- SEM Cihazı, FEI quanta 400 F

3.2. Nanokompozit Hazırlama Çalışmaları

Bu çalışmada ilaç salımı için destek malzemesi olarak kitosan polimeri ve montmorillonit kili kullanılmıştır. Farklı oranlarda kitosan/montmorillonit içeren kompozit malzemeye ilaç yüklenmiş ve ilaç salım özellikleri incelenmiştir. Ayrıca montmorillonit kili Na-montmorillonit haline dönüştürülerek kompozit hazırlanmış ve ilaç salım özellikleri incelenmiştir.

3.2.1. Montmorillonit modifikasyonu

Montmorillonit kili NaCl ile iyon değişimi yapılarak Na-montmorillonit formuna dönüřtürülmüřtür.

40 gr montmorillonit, 600 mL 1M NaCl çözeltisine eklenir ve oda sıcaklığında 700 rpm karıştırma hızında 48 saat karıştırılır. Karışım santrifüjlenerek sıvı kısmından ayrılır. Saf su ile 6-7 kez yıkanır. Kil zerinde Cl⁻ iyonu kalmadığından emin olmak için yıkama suyunda 1 M AgNO₃ ile test yapılır. Bu amaçla yıkama suyuna AgNO₃ damlatılır. Oluşan beyaz kelek AgCl oluşumunu gösterir. Yıkama işlemi yıkama suyunda beyaz çökelek oluşmayana kadar devam edilir. Yıkanan kil önce oda sıcaklığında, sonra etüv de 80  C de bir saat kurutulur. Sodyum formuna dönüştürülen kil, Na-MMT olarak adlandırılmıştır.



Resim 3.1. Na-MMT yıkama işlemi

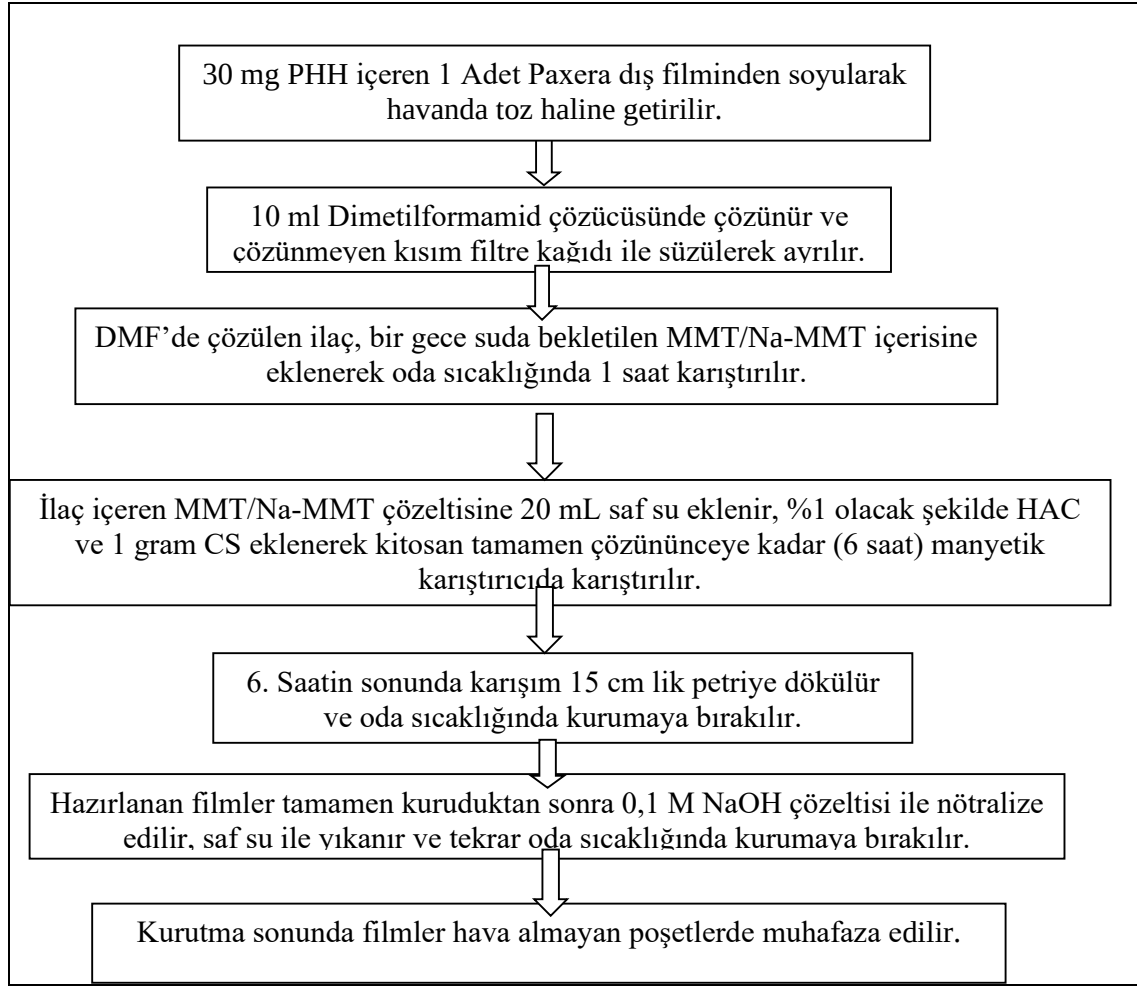
3.2.2. Çözelti döküm yöntemi ile kompozitlerin hazırlanması

Paroksetin içeren kitosan/montmorillonit (CS/MMT) ve kitosan/Na-montmorillonit (CS/Na-MMT) içeren filmler hazırlanmıştır. Filmlerin hazırlanmasında aşağıdaki işlem basamaklarında detaylı olarak verilmiştir.

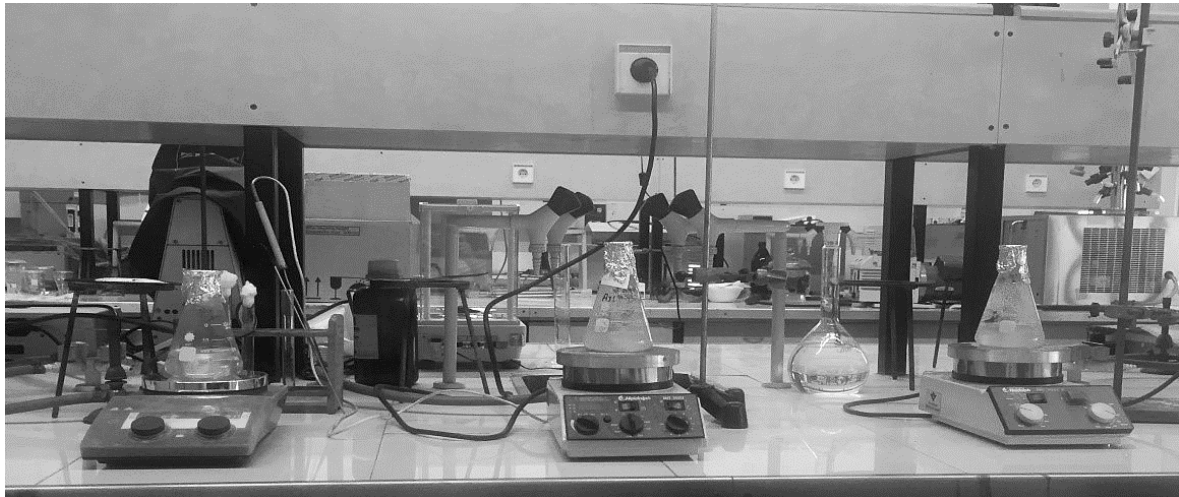
- 30 mg Paroksetin içeren 1 Adet Paxera dış filminden soyularak havanda toz haline getirilir.
- Toz haline getirilen ilaç, 10 ml Dimetilformamid çözücüsünde çözünür ve çözünmeyen kısım filtre kağıdı ile süzülerek ayrılır.
- DMF’de çözülen ilaç, bir gece suda bekletilen MMT/Na-MMT içerisine eklenerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır.
- İlaç içeren MMT/Na-MMT çözeltisine 20 mL saf su eklenir (toplam hacim 50 mL olacak şekilde), %1 olacak şekilde asetik asit ve 1 gram kitosan eklenerek kitosan tamamen çözününceye kadar (6 saat) manyetik karıştırıcıda karıştırılır.
- 6. saatin sonunda karışım 15 cm’lik petriye dökülür ve oda sıcaklığında kurumaya bırakılır.
- Hazırlanan filmler tamamen kuruduktan sonra 0,1 M NaOH çözeltisi ile nötralize edilir, saf su ile yıkanır ve tekrar oda sıcaklığında kurumaya bırakılır.
- Kurutma sonunda filmler hava almayan poşetlerde muhafaza edilir. Hazırlanan kompozitlerin içeriği aşağıdaki Çizelge 3.1’de verilmiştir.
- Cs/Na-MMT-PHH (1:0,4) içeren filmlere farklı oranlarda gliserol eklenerek film oluşturulmuştur. Gliserol kitosan tamamen çözüldükten sonra ortama eklenmiş ve daha sonra filmler kurumaya bırakılmıştır.

Çizelge 3.1. Hazırlanan kompozit filmlerin içeriği

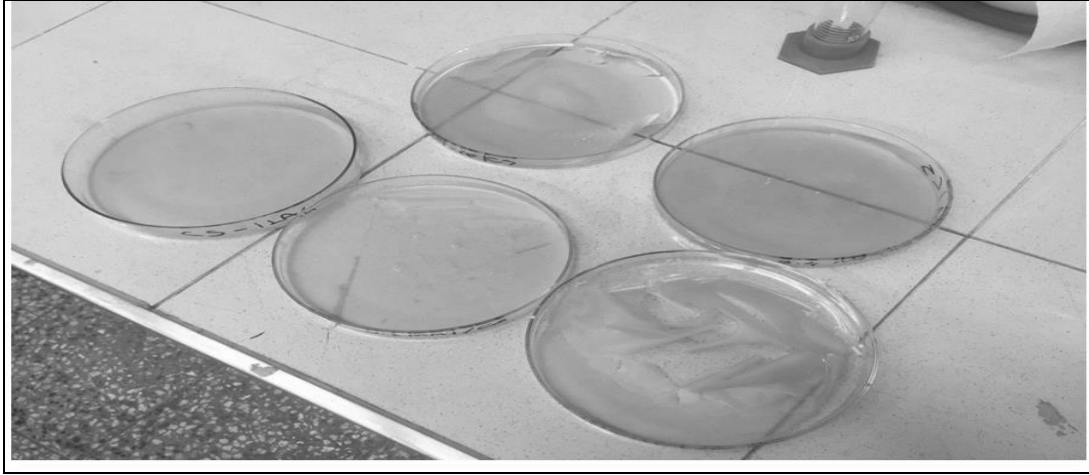
Kompozit kod	Kompozit	NaMMT (gr)	MMT (gr)	Paroksetin (mg)	Giliserin (gr)
K1	CS/PHH	-	-	30	-
K2	CS/MMT-PHH (1:0,1)	-	0,1	30	-
K3	CS/Na-MMT-PHH (1:0,1)	0,1	-	30	-
K4	CS/MMT-PHH (1:0,2)	-	0,2	30	-
K5	CS/Na-MMT-PHH (1:0,2)	0,2	-	30	-
K6	CS/MMT-PHH (1:0,4)	-	0,4	30	-
K7	CS/Na-MMT-PHH (1:0,4)	0,4	-	30	-
K8	CS/Na-MMt-PHH/Glyse. (1:0,4:0,25)	0,4	-	30	0,25
K9	CS/Na-MMt-PHH/Glyse. (1:0,4:0,5)	0,4	-	30	0,5
K10	CS/NaMMT/1:0.2 (60 mg P)	0,2	-	60	-
K11	CS/NaMMT/1:0.4 (60 mg PHH)	0,4	-	60	-



Şekil 3.1. Çözelti döküm yöntemi ile nanokompozit film hazırlanması.



Resim 3.2. Kompozitlerin hazırlanması



Resim 3.3. Çözelti döküm yöntemiyle hazırlanan filmler

3.3. Kompozit Filmlerin Karakterizasyon

3.3.1. Film kalınlıkları

Hazırlanan filmlerin dijital mikrometre ile kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Filmin beş farklı noktasından yapılan ölçümlerin ortalaması alınmıştır.

3.3.2. Şişme oranı

Şişme testi için filmler 2x2 cm ölçülerinde kesilmiştir. Kuru haldeki tartımları kaydedilmiştir. Filmler 100 ml, pH 7,4 olan PBS tampon ortamına eklenmiş ve oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. 24 saat sonunda şişen filmler tartılmıştır. Şişme oranı Eş. 3.1 ile hesaplanmıştır.

$$Q = \frac{W_s}{W_d} \quad (3.1)$$

Q= şişme oranı

W_s = şişme işleminden sonra filmlerin kütlesi (g)

W_d = kuru filmlerin kütlesi (g)

3.3.3. Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrometresi (Ft-İr) analizi

İlaç içeren ve içermeyen filmlerin Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrumu $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında ve % Geçirgenlik modu kullanılarak oda sıcaklığında alınmıştır. ATR aksesuarı sayesinde, filmlerden doğrudan ölçüm alınmıştır.



Resim 3.4. Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrometresi, Perkin Elmer 400

3.3.4. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

İlaçlı ve ilaçsız filmlerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobuyla karakterize edilmiştir. Analiz için QUANTA 400F Field Emission SEM marka, 1,2 nm çözünürlüğe sahip taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır. Elektrik iletimini sağlamak ve elektron ışını tarafından yük birikmesini azaltmak için örnek yüzeyinde ince bir iletken malzeme olan altın tabakası ile kaplanmıştır.



Resim 3.5. Taramalı elektron mikroskopu

3.4. İlaç Salım Deneyleri

3.4.1. Paroksetin çalışma doğrusunun oluşturulması

Paroksetinin saf su ve tampon çözeltide (phosphate buffered saline, PBS) kalibrasyon grafikleri oluşturulmuştur. Ticari ilacın etkin ilaç dışında ihtiva ettiği laktoz, dikalsiyum fosfat, kroscarmelloz sodyum, prejelatinize nişasta, sodyum nişasta glikolat, magnezyum stearat gibi yardımcı maddelerin suda çözünmediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle hem kalibrasyon için hazırlanan çözelti hem de malzeme hazırlamak için hazırlanan ilaç içeren çözeltiler süzülerek kullanılmıştır.

Paxera ilacın 1 tablet ağırlığı 456,4 mg, 1 tabletin içerdiği Paroksetin miktarı ise 30 mg'dır. Paroksetin için çalışma doğrusu, 0-30 ppm konsantrasyon aralığında oluşturulmuştur. 3, 6, 9, 12, 15, 18, 30 ppm paroksetin içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Paroksetin içeren örnekler UV spektrofotometrede $\lambda = 200-500$ dalga boyu aralığında tarama yapılarak maksimum absorbansı veren dalga boyunun $\lambda = 293$ nm olduğu belirlenmiştir. Çalışma doğrusu için hazırlanan çözeltilerin absorbansları 293 nm dalga boyunda okunmuş ve ilaç derişimine karşı absorbans değerleri grafiğe geçirilmiştir. Çalışma doğrusu Ek-1 de verilmiştir.

3.4.2. İlaç salım deneyleri

Salım testleri pH=7,4 de fosfat tampon çözeltisinde in vitro ortamda çalkalamalı su banyosunda gerçekleştirilmiştir. Banyo sıcaklığı 37 °C’de ve karıştırma hızı 70 rpm’de tutulmuştur. Kompozit filmler 2x2 cm ölçülerinde kare şeklinde kesilerek, 100 ml fosfat tampon çözeltisine konmuş ve salımları izlenmiştir. İlk 8 saat, saat başı numune alınmıştır. İkinci gün itibariyle günde iki numune alınarak salımlar yedi gün boyunca takip edilmiştir. Salım ortamından alınan her 3 ml lik numune için, ortama taze 3 ml tampon çözeltisi ilave edilmiştir. Alınan numunelerdeki ilaç miktarının saptanması için, T80 UV/VIS spektrofotometre cihazında 293 nm dalga boyunda abasorbansları okunmuştur. Absorbans ölçümü ve kalibrasyon eşitliği kullanılarak konsantrasyona geçilmiştir. Deneyler her farklı kompozit için 3 kez tekrarlanmış ve ortalamaları alınarak verilmiştir. Bu verilerden % İlaç Salımı hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İlaç Salımı} = 100 * \frac{Q}{W} \quad (3.2)$$

$$\% \text{ İlaç Salımı} = \frac{V * C_t + v \sum_{t=0}^t C_{t-1}}{W} * 100 \quad (3.3)$$

Bu eşitlikte, V çözelti toplam hacmini, C_t herhangi bir t anındaki çözelti konsantrasyonunu, W filmin taşıdığı toplam ilaç miktarını, v ise her seferinde salım ortamına ilave edilen tampon çözelti hacmini ifade eder. Ayrıca Q salınan toplam ilaç miktarını (mg) göstermektedir. Salım sonuçları Ek’2 de verilmiştir.



Resim 3.6. Çalkalamalı su banyosunda ilaç salım deneyleri



Resim 3.7. UV-Vis spektrofotometre cihazı

3.4.3. İlaç salım kinetiği

Hazırlanan ilaç içeren kompozit filmlerin ilaç salım kinetiği için Korsemeyer-Peppas, Higuchi, Zero Order, first order kinetik modelleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Film Kalınlıkları

Her kompozit için farklı noktalarda kalınlık ölçümü yapılmış ve yapılan ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Film kalınlıklarının 0,05-0,07 mm arasında değiştiği görülmektedir. Çizelge 4.1 filmlerin ölçülen ortalama kalınlıklarını vermektedir. Kil içermeyen (CS/PHH) film kalınlığı 0,05 mm olarak ölçülmüştür. Kil eklenen tüm örneklerin 0,06 mm kalınlığa sahip olduğu, ancak bu örneklerle gliserol eklendiği zaman kalınlıkların 0,07 mm'ye çıktığı gözlenmiştir. Film kalınlıkları, bu çalışmada kullanılan malzeme miktarı ile çok az bir miktar değişmektedir. MMT veya ilaın kitosana ilavesinin film kalınlıklarında önemli bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür. Literatürdeki benzer gözlemler, eksfoliyatif (dağılmış) MMT tabakalarının polimer içinde homojen dağılımı, nanokil ile biyopolimer zincirleri arasındaki kuvvetli etkileşmeler, kitosan zincirlerinin nanokilin tabakalarına girmesi gibi nedenlerle açıklanmıştır (Beigzadeh ve diğeri,2016).

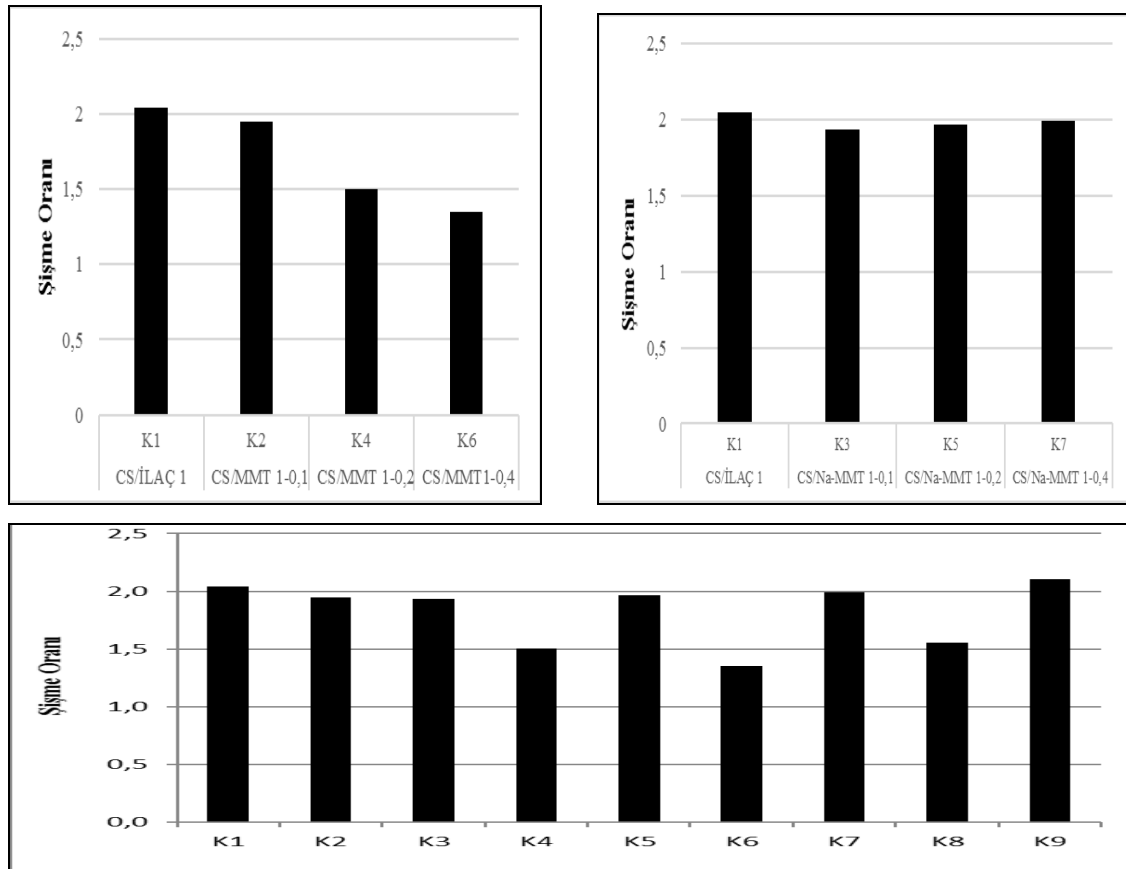
Çizelge 4.1. Oluşturulan kompozitlerin film kalınlıkları

Kod	Kompozit	Film Kalınlık (mm)
K1	CS/PHH	0,05
K2	CS/MMT-PHH (1:0,1)	0,06
K3	CS/Na-MMT-PHH (1:0,1)	0,06
K4	CS/MMT-PHH (1:0,2)	0,06
K5	CS/Na-MMT-PHH (1:0,2)	0,06
K6	CS/MMT-PHH (1:0,4)	0,06
K7	CS/Na-MMT-PHH (1:0,4)	0,06
K8	CS/NaMMt-PHH/Glyse. (1:0,4:0,25)	0,07
K9	CS/Na-MMt-PHH/Glyse. (1:0,4:0,5)	0,07
K10	CS/NaMMT-PHH/1:0.2 (60 mg PHH)	0,06
K11	CS/NaMMT-PHH/1:0.4 (60 mg PHH)	0,06

4.2. Şişme Oranı Testleri

Kompozitlerin şişme özelliğinin ilaç salımı üzerine direk etkisi vardır. Şişme testinin yapıldığı bu çalışmada en yüksek şişme oranı MMT/Na-MMT içermeyen CS/PHH (K1) filminde ve 0,5 g gliserin içeren Cs/Na-MMT 1:0,4 (K9) kompozitinde elde edilmiştir. Aynı oranda kil ve kitosan içeren K8 ve K9 kompozitlerinde, K9' un gliserin içeriği K8 in 2 katıdır. Gliserin miktarı daha fazla olan kompozitin su tutma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Kitosana MMT eklenen kompozit filmlerde, kil oranı arttıkça şişme

oranının azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde modifiye edilmiş montmorillonit içeren (Na-MMT) kompozitlerde kil içeriği arttıkça şişme oranında çok fazla bir değişim gözlenmemiştir. Modifiye kil (Na-MMT) ve modifiye edilmemiş kil (MMT) örnekleri karşılaştırıldığında, modifiye kil içermeyen örneklerin şişme oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Modifiye kil içeren örneklerin daha fazla su tutma eğiliminde olması modifikasyon sırasında tabakaların arasının açıldığının göstergesidir.



Şekil 4.1. Kompozitlerin şişme oranları

Thakur ve diğerleri (2018) kitosan derişiminde azalma ile transdermal filmlerin şişme oranlarının azaldığını gözlemişlerdir. Bu durumu, MMT ilavesi ile, kil partiküllerinin kitosanın polimetrik ağı içindeki boş hacimleri doldurduğu ve şişme için gereken hacmi azalttığı şeklinde açıklamışlardır. Bu çalışma da özellikle MMT ilavesinin artışı benzer sonuç vermiştir. Diğer yandan bazı araştırmacılar ilaçsız filmlerde, NaMMT ilavesinin şişme oranına olumlu katkı yaptığını söylemişlerdir (Souza ve diğerleri 2018; Reddy ve diğerleri 2016; Lavorgna ve diğerleri, 2010). Kilin yapısındaki iyonların su tutulmasını artırdığını söylemişlerdir. Diğer taraftan, Yuan ve diğerleri (2010) kitosan-kil

kompozitlerinin şişme oranlarının tek başına kil ve tek başına kitosana göre daha düşük olduğunu gözlemişlerdir. Bu duruma rağmen kil-kitosan biyokompozitinden ilaç salımının, kilden fazla kitosandan az olduğunu belirtmişlerdir. Kilin kitosana ilavesiyle, kildeki negatif yüklü gruplar ile kitosanın pozitif yüklü NH_3^+ arasındaki etkileşmenin sağlam bir çapraz bağlı yapı oluşturduğu, bu durumun kompozitin şişme davranışını ve dolayısıyla ilacın yapıdaki difüzyonunu etkilediğini söylemişlerdir. Çankaya ve Şahin (2019) kitosan/kil biyokompozitlerinin şişme kapasitesinin, taşıdığı OH ve NH_2 gruplarının getirdiği hidrofilik özellik nedeniyle kitosan miktarı ile doğru orantılı, kil miktarı ile ters orantılı olduğunu gözlediklerini belirtmişlerdir.

4.3. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) Analiz Sonuçları

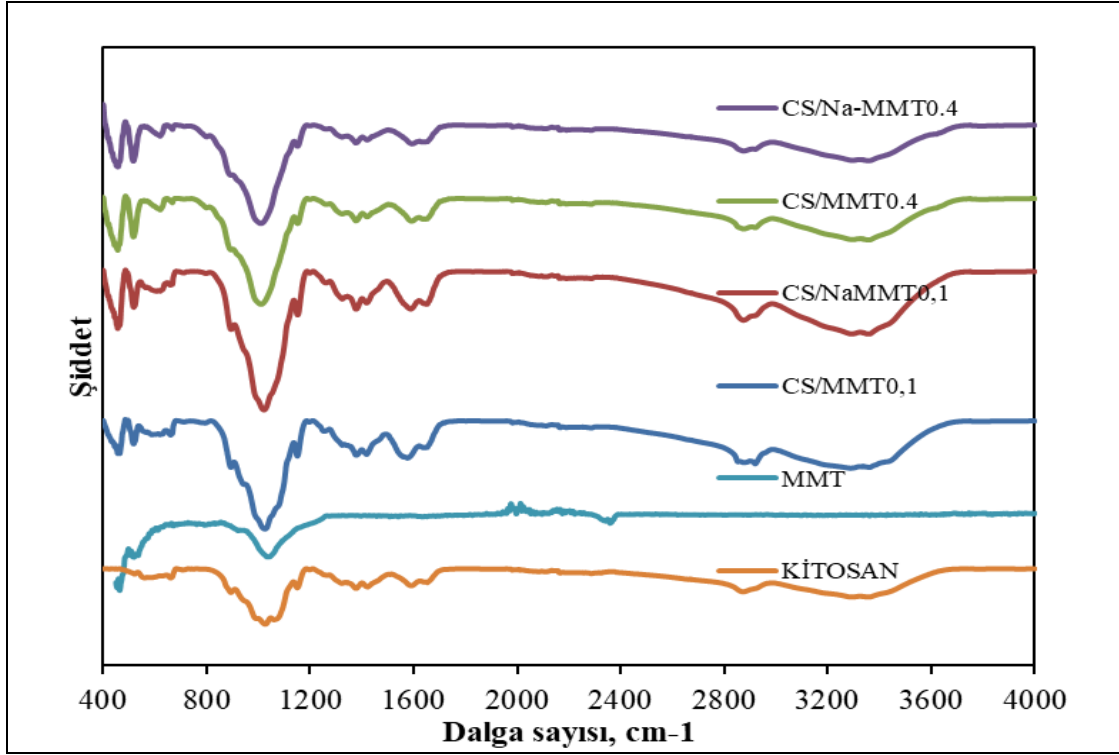
Çalışmada, ilacın ve nanokompozitlerin kimyasında herhangi bir değişiklik olup olmadığını analiz etmek için FT-IR spektroskopisi analizi yapılmıştır. Kitosan, MMT, Kitosan/Paroksetin ve farklı oranlarda NaMMT/MMT içeren ilaçlı filmler $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ arasında spektrumu alınmıştır. İlaç içermeyen filmlere ait FT-IR spektrumları Şekil 4.2’de verilmiştir. Filmlerin FT-IR sonuçlarına göre, kitosana ait FT-IR spektrumunda $3200\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ ’deki geniş pik hidroksil gruplarının gerilmesini göstermektedir. Bu pikin geniş olması kitosan yapısındaki hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Bu bölgede hidroksil grupları ve N-H gerilme pikleri üst üste çakışmaktadır (Zeng ve Wang, 2010; Niguyen ve diğ., 2016). 2920 ve 2871 cm^{-1} ’deki pikler simetrik ve asimetrik C-H gerilmesini, 1653 cm^{-1} C=O gerilmesini (Amid I), 1377 cm^{-1} ve 1422 cm^{-1} ’de C-H bükülmesini, 1325 cm^{-1} C-N gerilmesini (Amid III), 1150 cm^{-1} ’de C-O-C asimetrik gerilmesi ve 1060 ve 1026 cm^{-1} ’de C-O gerilmesini ve 1591 cm^{-1} ’de NH bükülmesini göstermektedir (Queiroz ve diğ., 2015; Thakur ve diğ., 2019). 893 cm^{-1} ’de görülen pikler ise kitosandaki sakkarit grupları göstermektedir (Thakur ve diğ. 2019).

MMT ye ait FT-IR grafiklerinde, 1035 cm^{-1} ’de Si-O gerilme titreşimleri, 922 cm^{-1} Al-O titreşimi, 792 cm^{-1} de Si-O gerilmesi, 520 cm^{-1} ’de Si-O bükülmesini göstermektedir (Thakur ve diğ. 2019).

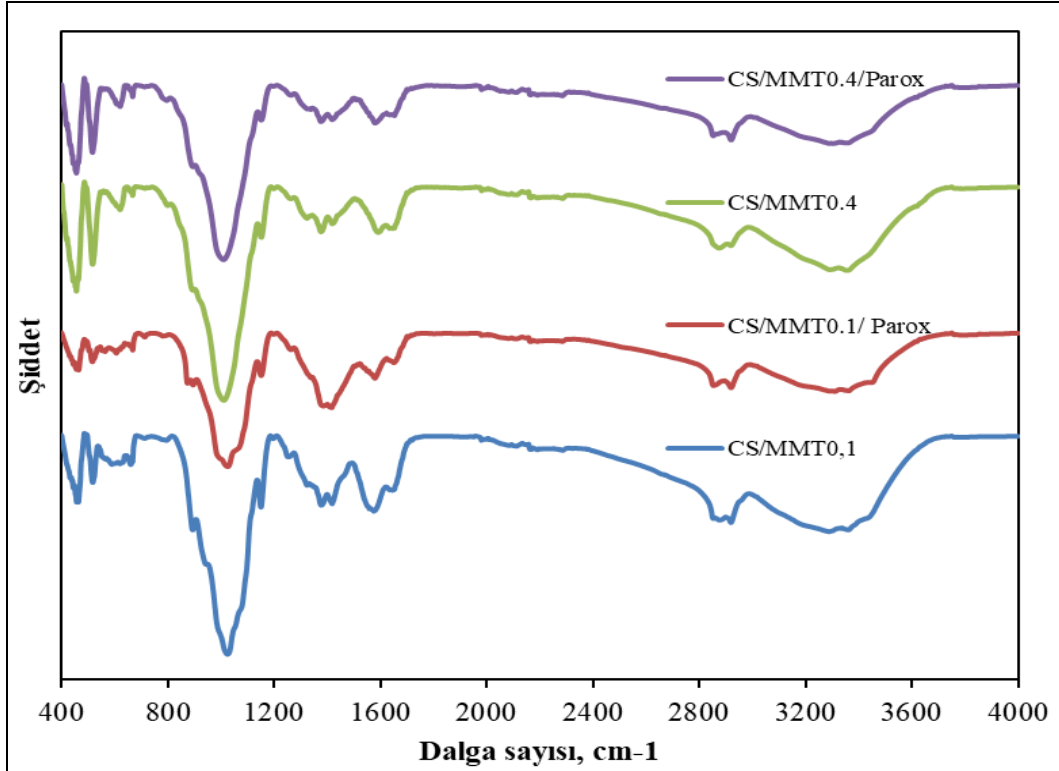
Kitosan-kil kompozitlerine ait FT-IR spektrumlarında saf kil ve kitosana ait tüm tüm karakteristik pikler mevcuttur. Kitosana kil eklenen filmlerde $950\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ ’daki bölgede piklerin şiddetinde artış görülmüştür. Bu durum kil ve kitosanın karakteristik Si-O (1035

cm^{-1}), C-O (1026 cm^{-1}) ve C-O-C asimetrik (1150 cm^{-1}) gerilmelerinin çakışması ile ilgili olabilir (Gierszewska vd., 2019). Kitosandaki amin gruplarının varlığını gösteren 1591 cm^{-1} 'deki pikler kompozit filmlerde 1575 cm^{-1} 'e kadar düşmüştür. Bu durum kitosandaki protonlanmış amin grupları ile kilin yapısındaki negatif yüklü bölgeler arasında elektrostatik etkileşim olabileceğini göstermektedir (Thakur ve diğ. 2019; Onnainty ve diğ., 2016).

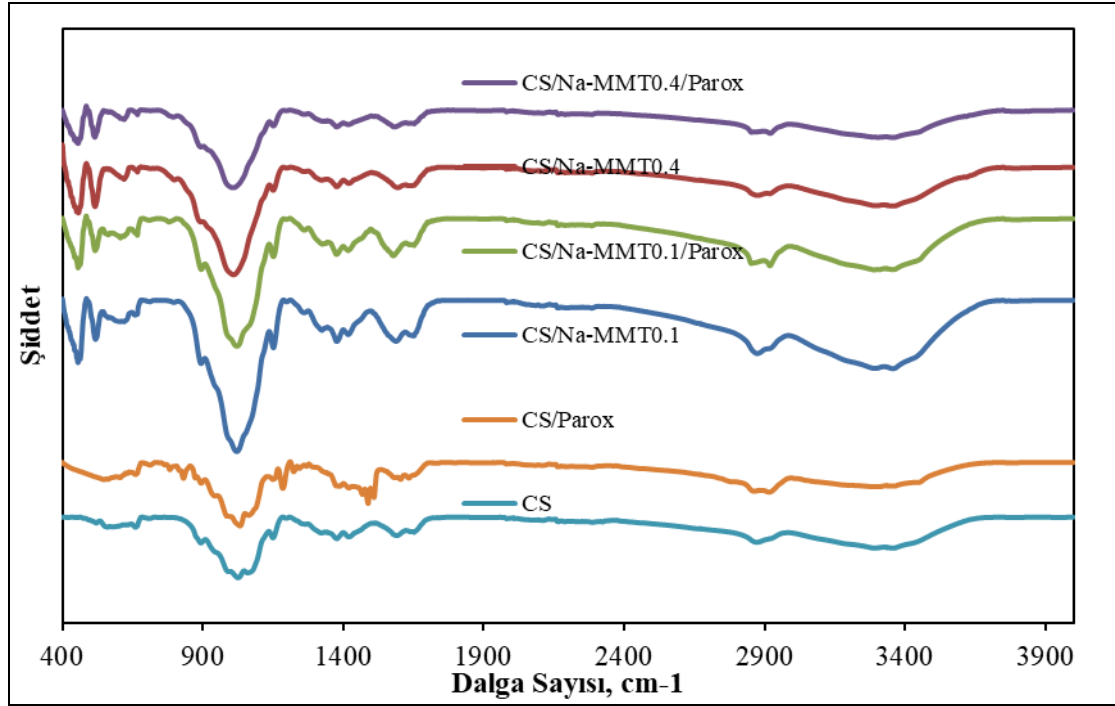
Paroksetin içeren filmlere ait FT-IR grafikleri Şekil 4.3 ve 4.4'te verilmiştir. Paroksetin içeren filmlerde içermeyenlere göre herhangi yeni bir pik görülmemiştir. (Cozar ve diğ., 2011) 3335 cm^{-1} (N-H gerilmesi), 2953 cm^{-1} (asimetrik CH_2 gerilmesi), 2933 cm^{-1} (CH ve CH_2 gerilmesi), 2887 cm^{-1} (simetrik CH_2 gerilmesi), 1629 cm^{-1} (C-C gerilmesi ve C-H düzlemsel eğilmesi) 1609 cm^{-1} (C-C gerilmesi ve C-H düzlemsel eğilmesi), 1183 cm^{-1} (C-O gerilmesi ve C-H düzlemsel eğilmesi) 1130 cm^{-1} (C-C ve C-N gerilmeleri) dalga sayılarının paroksetine ait karakteristik pikler olduğunu belirtmişlerdir (Cozar ve diğ., 2011). Paroksetin içeren filmlerde ilaca ait karakteristik pikler ile kitosan ve kile ait karakteristik pikler üst üste çakıştığı söylenebilir. Yanısıra paroksetin içeren filmlerde $3200\text{-}3600 \text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş pikin, 1653 ve 1591 cm^{-1} 'deki kitosana ait karakteristik piklerin şiddetinde azalma olduğu görülmüştür. Bu durumun ilaç-kil-kitosan etkileşmesine bağlı olduğu, ilacın kil tabakalarına girdiği düşünülmektedir. Azhar ve diğ. (2014) 5-fluorouracil ilacını aljinat-kitosan/montmorillonit nanokompozit sistemine yüklemişler ve ilaç yüklü kompozitlere ait FT-IR spektrumlarında ilaca ait karakteristik piklerin görülmediğini belirtmişlerdir. Bu durumun ilaç ve polimer arasındaki etkileşme sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Diğer yandan 5-fluorouracil içeren kompozitlerde, ilacın kil mineralinin silikat tabakaları arasına girdiği için bazı karakteristik piklerin şiddetinin azaldığını, bu durumun ilaç-polimer arasındaki etkileşimin azalmasına sebep olduğunu belirtmişlerdir (Azhar ve diğ., 2014). Ayrıca ilacın kompozit malzemeye göre oranının oldukça düşük olması da paroksetine ait karakteristik piklerin görülmesine engel olduğu düşünülmektedir. Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4 de ilaçlı/ilaçsız filmlerin FT-IR analizleri görülmektedir.



Şekil 4.2.CS/MMT ve CS/NaMMT filmlerin FT-IR analiz sonuçları



Şekil 4.3. İlaçlı ve ilaçsız CS/MMT filmlerin FT-IR analiz sonuçları

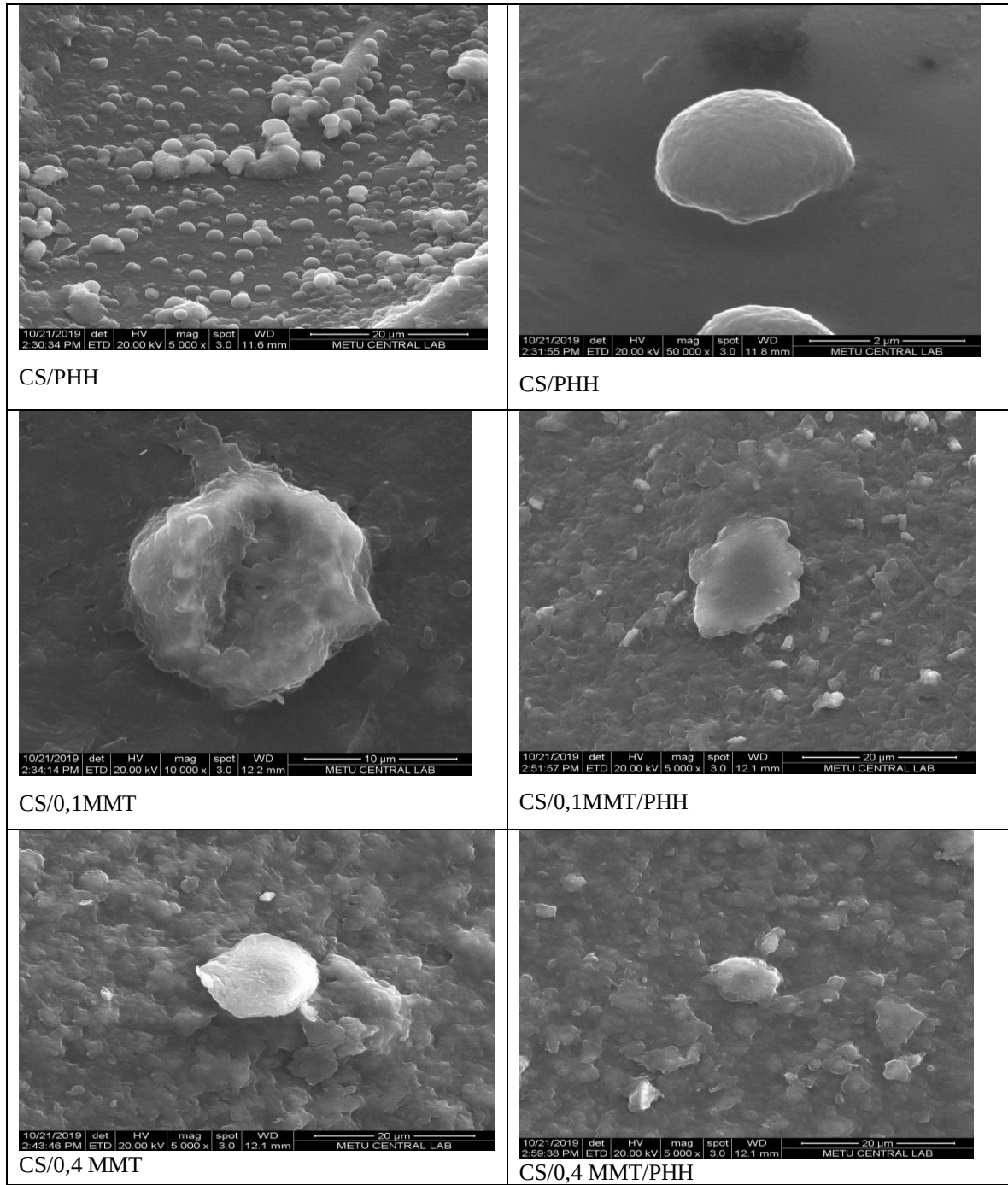


Şekil 4.4. İlaçlı ve ilaçsız Na-MMT Filmlerin FT-IR analiz sonuçları

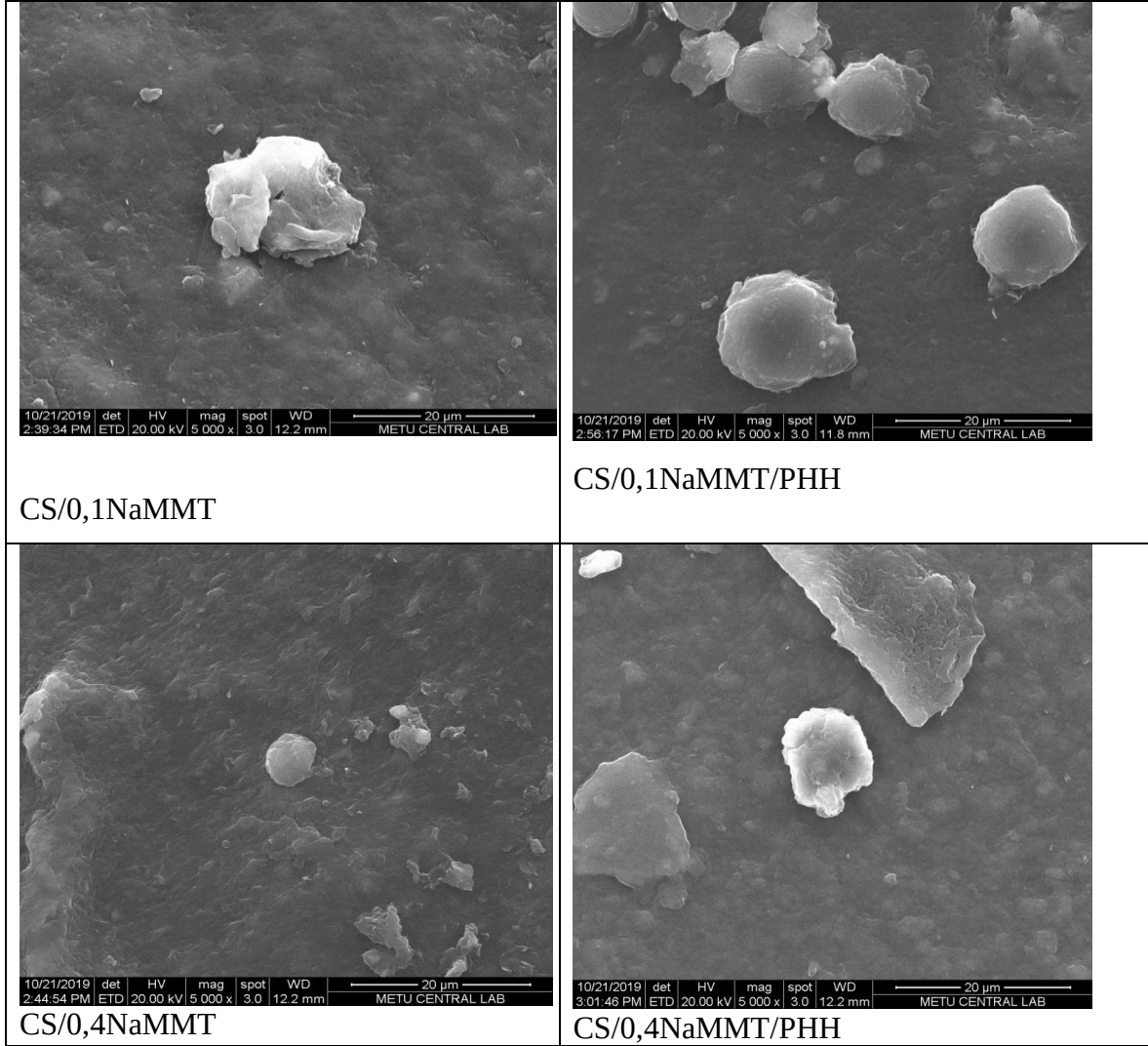
Çizelge 4.2. İlaçlı/ilaçsız filmlerin ve bileşenlerinin FT- IR analiz sonuçları

KİTOSAN	MMT	CS/PAR	0.1 MMT/CS	0.1NaMMT /CS	0.4 MMT/CS	0.4 NaMMT/C S	0.1 MMT/PAR/ CS	0.1NaMMT /PAR/CS	0.4 MMT/PAR/ CS	0.4 NaMMT/P AR/CS	KİMYASAL BAĞLAR
			456	456	456	457	456	456	456	456	
			463	463			464				
			491				491		491	491	MMT YE AİT Si-O-Si deformasyonu
522	520		517	518	516	516	516	516	516	516	MMT ye ait Al-O-Si deformasyonu, Si-O bükülmesi
560		551	590	607	620	620	606	607	620	620	Si-O bükülmesi
660		661	660	659	667	668	668	667	668	668	Si-O bükülmesi
	792	783	795					780	795		MMT ye ait Si-O gerilmesi
893	922	895	894	894			895	895			MMT ye ait Al-O Titreşimi, Kitosandaki sakkart grupları
1026	1035	1033	1024	1020	1011	1011	1025	1020	1011	1011	
1060		1063									Kitosandaki C-O-C asimetrik gerilmesi & MMT deki Si-O gerileme titreşimi
1150		1149	1150	1151	1151	1151	1151	1151	1152	1151	C-H bükülmesi, Kitosandaki C-N gerilmesi (Amid III) ve CH ₃ simetrik deformasyonu
1377		1388	1378	1377	1376	1376	1416	1376	1376	1375	C-H bükülmesi
1422		1420	1418	1418	1418	1419	1416	1418	1418	1418	Kitosandaki NH ₂ (Amid II) gerilmesi, NH bükülmesi
1591		1509	1575	1588	1592	1593	1579	1576	1580	1581	Kitosandaki, C=O Gerilmesi Amid I
1653		1635	1645	1646	1635		1649	1653	1653	1653	
	2359			2873	2873	2876	2853	2853	2852		
2871		2916	2919				2920	2919	2920	2920	Aldehit grubundan gelme Kitosana ait C-H gerilmesi
3357		3292	3288	3360	3355	3355	3312	3290	3305	3354	Hidroksil grupları gerilmesi

4.4. Taramalı Elektron SEM Analizi



Resim 4.1. İlaçlı ve ilaçsız filmlerin SEM görüntüleri



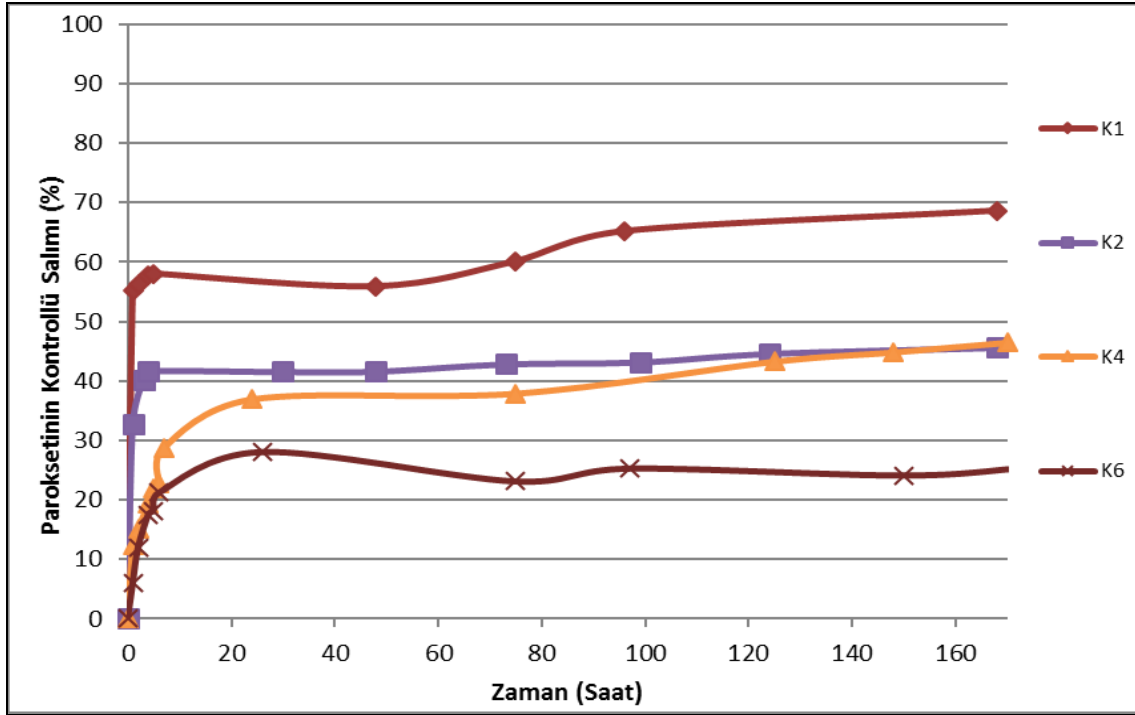
Resim 4.1. (devam) İlaçlı ve ilaçsız filmlerin SEM görüntüleri

Resim 4.5 de kil içermeyen CS/PHH ve farklı oranlarda MMT/NaMMT içeren ilaçlı/ilaçsız kompozit filmlerin SEM görüntüleri yer almaktadır. Kil içermeyen filmlerde, homojen olan kitosan yüzeyinde, kil eklendiğinde daha pürüzlü, homojen olmayan ve kırık yapılar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kil topakları da gözükmemektedir. Artan kil miktarı ile yüzeydeki pürüzlenme ve topaklanma artmaktadır. Topaklanma birçok araştırmacı tarafından gözlenmiştir (Tan ve diğerleri 2008; Gür ve diğerleri 2008, Çankaya ve Şahin 2019). Tan ve diğerleri (2008) kitosan/biyokompozit SEM görüntülerindeki topaklanmış yapıların hidroksil grupları içeren silikat katmanları arasındaki hidrojen bağlarıyla kenar-kenar etkileşmesinden ortaya çıktığını söylemişlerdir. Kitosan/Paroksetin kompozitinde ilaç moleküllerinin polimerin düz yüzeyinde homojen şekilde topaklanarak küresel yapılar oluşturduğu görülmektedir. Diğer taraftan kitosan/kil/Paroksetin içeren filmlerin yüzeyi içermeyenlere göre daha heterojen yapıdadır ve yine topaklanmalar mevcuttur. İlaç

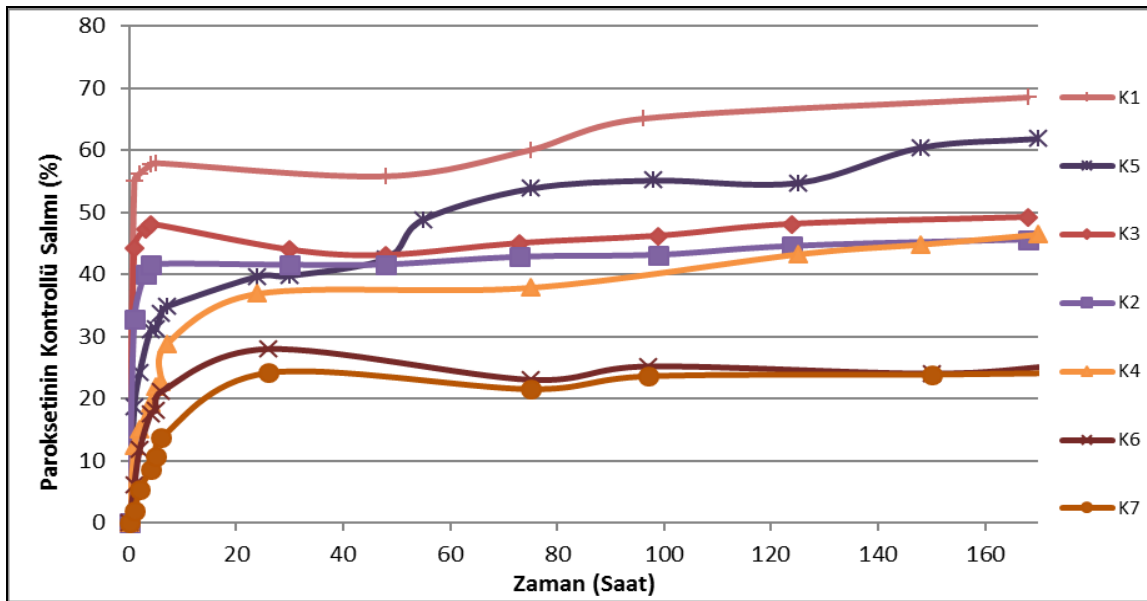
moleküllerinin, kitosan/Paroksetin yapısındaki kadar belirgin olmaması kil katmanları arasında kitosan gibi interkale olabileceği fikrini düşündürmektedir. Na-MMT ve MMT içeren filmlerin SEM görüntülerinde ise önemli bir fark görülmemiştir.

4.5. In Vitro Ortamda Yapılan İlaç Salımı Deneylerinin İncelenmesi

Bu çalışmada hazırlanan onbir farklı kompozit filmin paroksetin salım profili ve salım kinetiği incelenmiştir. Kitosana ilave edilen kil oranının, kilin modifiye edilmesinin, kompozit filme gliserin eklenmesinin ve kompozit filmlerde ilaç miktarı artışının ilaç salımına etkisi incelenmiştir. Kil içermeyen Kitosan/Paroksetin filminde ani salımın gerçekleştiği, ilacın salımın başlangıcında çok hızlı salındığı görülmüştür. Bu durum SEM görüntüsünden de anlaşıldığı gibi polimer yüzeyindeki ilacın hızlı bir şekilde salınmasından kaynaklanmış olabilir. Bunun yanında kitosanın ani şişmesi de bu durumu doğurmuş olabilir. Bütün bunların yanında kitosandan % kümülatif salım, 170. satlere doğru %69 değerine ulaşabilmektedir. Bu değer bu çalışma da elde edilen en yüksek % salım değeridir. %100 salımın gerçekleşmemesi ilaç ile polimer arasında hidrojen bağı türü bir etkileşme sonucu ortaya çıkan bir durum olabileceği gibi ilacın film içinde tam olarak homojen dağılmadığından da kaynaklanmış olabilir. Kitosan/kil filmlerinde modifiye (NaMMT)/modifiye edilmemiş (MMT) kil içeren kompozitlerden, % salım değeri tek başına kitosandan salımdan hep daha düşük ve yavaştır. Kil oranı arttıkça salım miktarı ve hızının azaldığı görülmektedir. Yuan ve diğerleri de (2010) kitosan/kil kompozitinden doksorubisin hidroklorür ilacının salımı sırasında benzer durumu gözlemişlerdir. Bu durum ilaç ile kil arasında bir etkileşmenin olabileceğini düşündürmektedir. İlacın yapısındaki sekonder amin grubunun kitosan/kil filmi hazırlama koşullarında pozitif yüklü hale geçerek, kil yapısına interkale olması yanında, kil yüzeyindeki OH grupları ile hidrojen bağları oluşması olasılıklar arasındadır. Bütün bu ihtimaller ilaç salımını zorlaştıran durumlardır. Şekil- 4.6, farklı oranlarda MMT içeren kompozitlerin salım eğrilerini göstermektedir. Bu grafikte kil miktarı arttıkça salım miktarının azalıp yavaşladığı net bir şekilde görülmektedir. Kil içermeyen sadece kitosan (1 g) içeren K1 (CS/PHH) kompozitinin ilk birinci saat sonunda ilaç salım oranı %55 iken, 1g kitosan+0,4 g MMT içeren K6 kompoziti için aynı süre sonunda salım %6 dır. Artan kil miktarı ile ani salım da görülmemektedir. Bu durum artan kil miktarı ile ani şişmenin azaldığı veya yüzeyde daha az ilaç molekülünün bulunduğu ihtimalini düşündürmektedir. Ayrıca, uzun süreli ilaç salımı ilacın kil tabakaları arasında interkalasyonunu da destekler niteliktedir.



Şekil 4.5. Farklı oranlarda MMT içeren kompozitlerin ilaç salım profilleri



Şekil 4.6. Farklı oranlarda NaMMT & MMT içeren kompozitlerin salım eğrileri

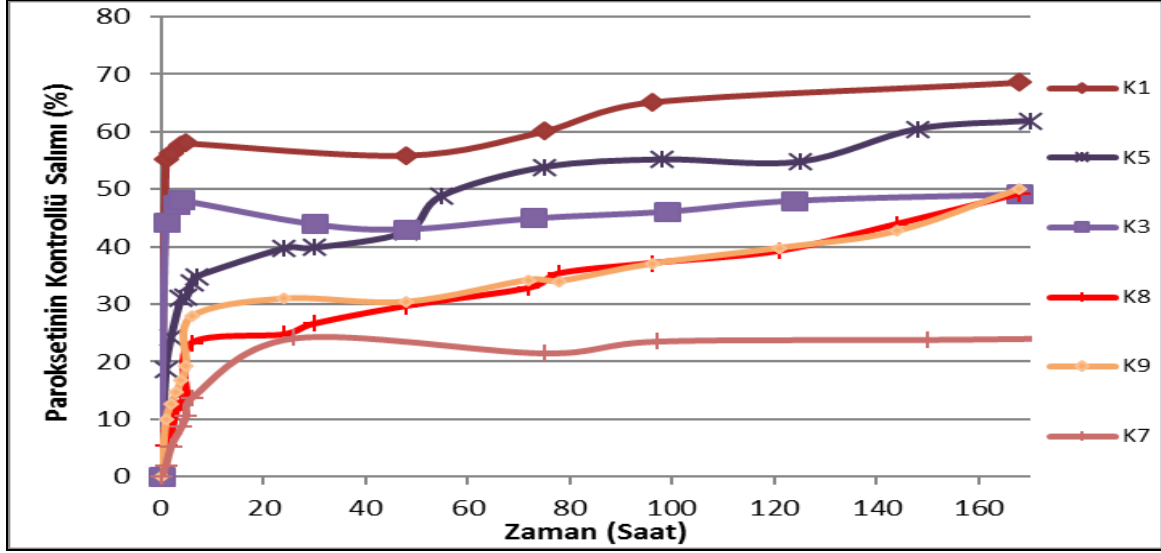
Şekil- 4.7 da sadece kitosan (1 g) ile aynı miktar kitosan yanında farklı miktarlarda 0,g, 0,2 g, 0,4g MMT ve NaMMT içeren yedi farklı kompozitin salım profili görülmektedir. En hızlı ve yüksek salım kil içermeyen saf kitosandan ibaret olan K1 kompozitinde görülürken, bu kompozit diğer kompozitlere göre (gliserin içermiyenler arasında) en yüksek şişme oranına sahiptir. NaMMT ve MMT içeren kompozit filmler kıyaslandığında,

genel olarak NaMMT içeren kompozitlerin MMT içerenlere göre daha hızlı salım profili sağladığı gözlenmiştir. 0,1 g kil içeren kompozitler için birinci saat sonunda ilaç salım oranı Na-MMT içeren kompozit için %44, MMT içeren kompozit için %33 olarak gerçekleşmiştir. 0,2 g kil içeren kompozitlerde NaMMT için birinci saatteki ilaç salım oranı %19, MMT içeren kompozit için 12%, 0,4 g kil içeren filmlerde NaMMT ve MMT için sırası ile %6 ve %2 dir. Bu durumda modifiye kilden (NaMMT) ilaç salımının, modifiye olmayan kile (MMT) göre daha kolay olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumun genel olarak, hazırlanan NaMMT grubu kompozitlerin şişme oranlarının MMT içeren kompozitlerden daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. MMT nin Na formuna modifiye edilmesinin (NaMMT) silikat tabakalarının arasını açmış olabileceği, bu durumun şişme kapasitesini artırmış olabileceği de düşünülebilir.

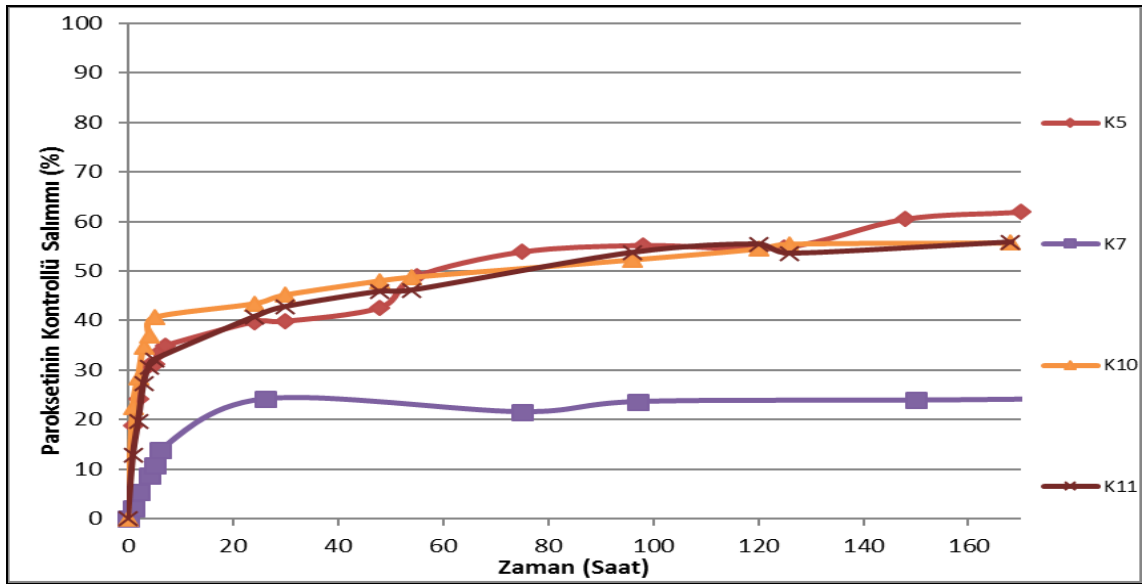
Şekil 4.8 de aynı miktarda ilaç ve kitosan içeren fakat farklı miktarlarda NaMMT içeren kompozitlerin salım eğrileri verilmiştir. Kil içermeyen kitosan filmi ile birinci saat sonunda %55 ilaç salımı elde edilirken, aynı miktar kitosana ilave 0,1 g NaMMT içeren (K3) kompozit ile %,44 ve 0,4 g NaMMT içeren filmlerde (K7) de ise 2% salım elde edilmiştir. 170. saat sonunda salım değerleri ise, K1 için %69, 0,1 g NaMMT içeren (K3) kompozit için 49%, K7 için %24 dür. Kompozit filmlerdeki NaMMT oranı arttıkça ilaç salım hızı düşmektedir. Bütün bu veriler ilaç ile kil arasındaki elektrostatik bir etkileşmenin varlığını desteklemektedir. Kompozitteki kil miktarı değiştirilerek ve kitosan/kil oranı optimize edilerek ilaç salımı değiştirilebilmekte ve kontrol edilebilmektedir. Gözlenen salım profilleri, hazırlanan biyokompozitlerin kontrollü ve uzun süreli ilaç salımı yaptığını göstermektedir. Ayrıca uzun süreli ilaç salımının sağlanabilmiş olması, bağırsakta emilim için de bir avantajdır.

Kitosan/NaMMT içeren kompozit filmlere farklı miktarda gliserol eklenerek (K8 ve K9), gliserolün ilaç salımına etkisi incelenmiştir. Gliserolün plastikleştirici olarak etkisi, kitosanın birbirine komşu polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanmayı engelleyerek, zincirlerin hareketinin kısıtlanmasını önüne geçmektir. Ayrıca galerilerin daha açık olmasını sağladığı da düşünülebilir. Gliserol eklenen filmlerde, gliserol içermeyen filmlerdekine göre daha hızlı ilaç salımı gözlenmiştir. Kompozit filmlerdeki gliserol miktarının artışı ile ilaç salımı daha da artmıştır. Film yapıcı olarak kullanılan gliserol'ün ilacın biyokompozitten ilaç salımını kolaylaştırdığı görülmektedir. Vlachas ve diğerleri (2016), kitosan/kil biyokompozitine gliserol ilavesinin tabakalar arası açıklığı bir miktar

artırdığını gözlemişler ve bu durumun NaMMT galerilerini daha açık hale getirdiğini önermişlerdir.



Şekil 4.7. Farklı oranlarda NaMMT içeren kompozitlerin ilaç salım profilleri



Şekil 4.8. 30 & 60 mg Paroksetin içeren kompozitleri salım profilleri

Yapılan çalışmada hazırlanan kompozitlerin çoğunda (K1-K9) ilaç miktarı sabit (30 mg) tutulmuştur. Çalışmanın bu bölümünde kompozit filmlerdeki ilaç miktarının salım özelliklerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla 1g kitosan yanında 0,2 ve 0,4 g Na-MMT içeren kompozitlere 60 mg ilaç eklenerek filmler hazırlanmıştır. Şekil 4.9 farklı miktarlar (30 mg ve 60 mg) ilaç içeren kompozitlerin salım profilleri görülmektedir. İlaç yükleme

miktarının artışı ile salımın ilk saatlerde iki kat arttığı gözlenmiştir. 1 g kitosan+ 0,2 g Na-MMT+60 mg Paroksetin içeren K10 kompozitinden birinci saat sonunda ilaç salım miktarı 23% iken, aynı miktar kitosan+kil yanında 30 mg Paroksetin içeren K4 kompozitinin salım miktarı 12% dir. K11 kompoziti'nin (1g kitosan+0.4 g kil+ 60 mg Paroksetin) birinci saat sonunda ilaç salım miktarı 13% iken, aynı miktar kitosan ve kil yanında 30 mg ilaç içeren K7 kompoziti'nin salım oranı 2% dir.

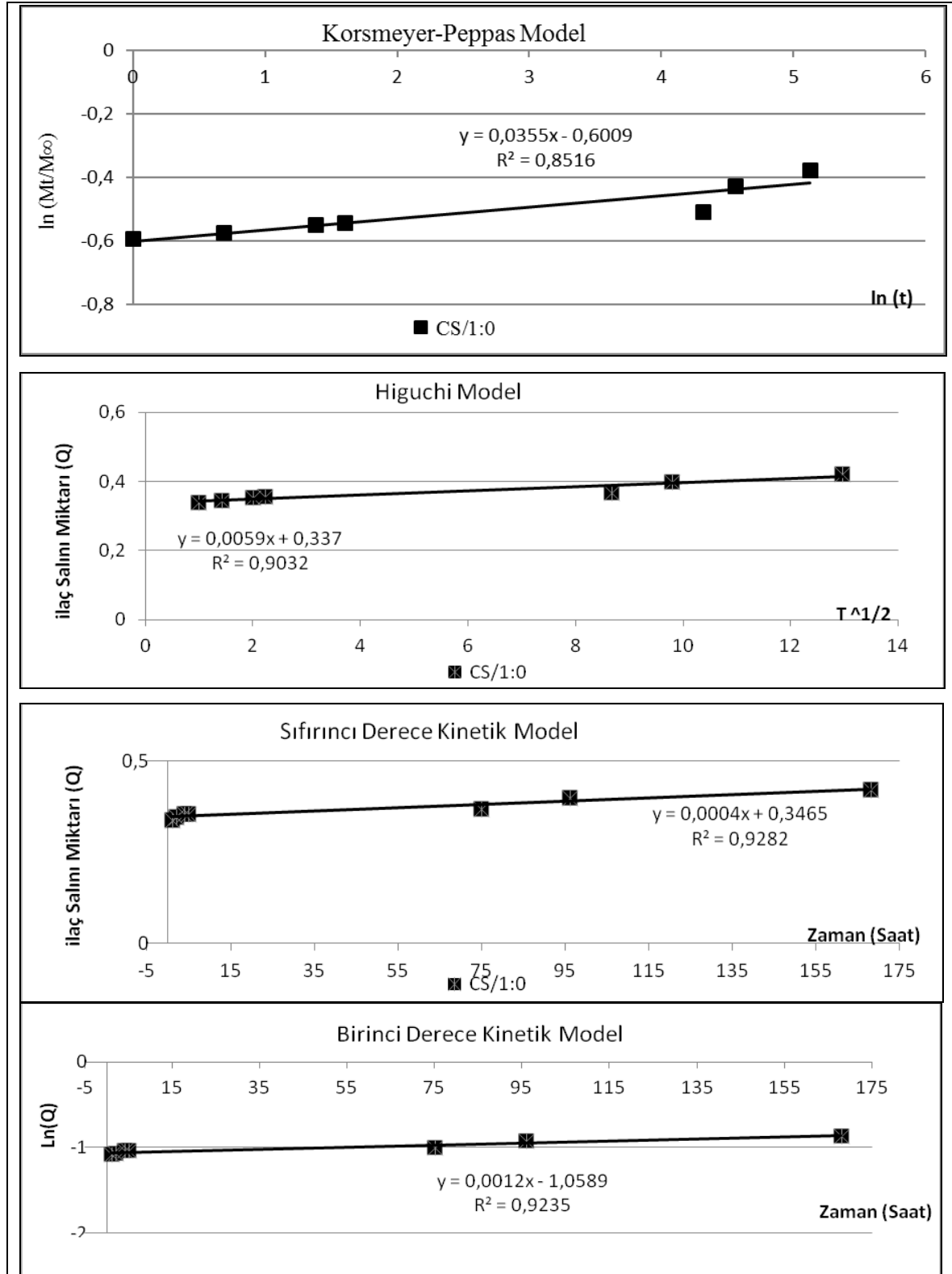
4.6. Salım Kinetiklerinin İncelenmesi

İlaç salım mekanizmasını inceleyebilmek için, salım profilleri farklı modellere uyarlanmıştır. Paroksetin yüklenmiş nanokompozitlerin in vitro salım hızı kinetiği sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer Peppas modellerine göre incelenmiş ve kinetik parametreleri (R^2 , k ve n) Çizelge-4.3 de verilmiştir.

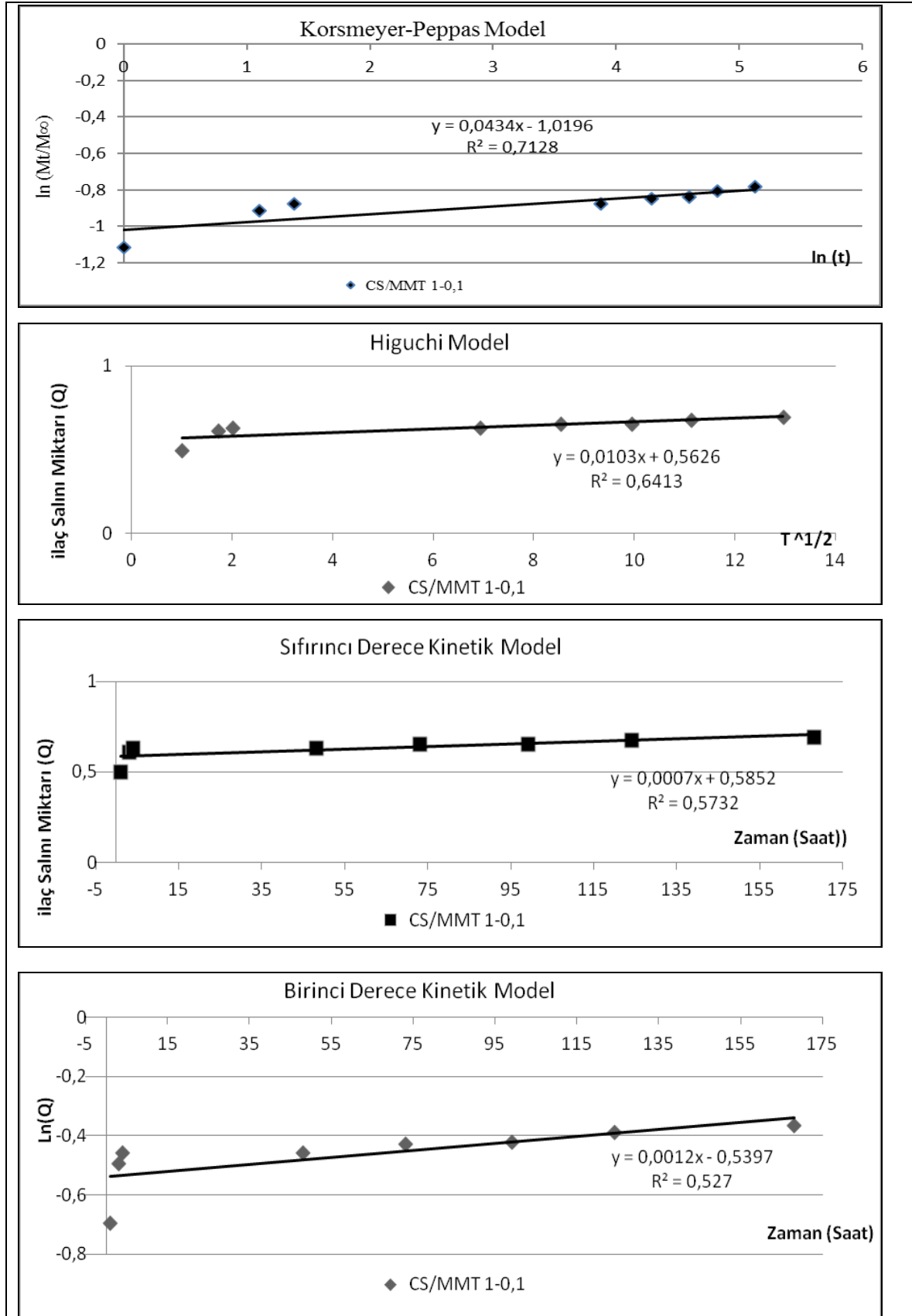
Korsmeyer Peppas modeline göre elde edilen salım üssünün (n) değeri, polimerik matristen ilaç salım mekanizmasını göstermektedir. 0,5 ve 1 arasındaki n değeri aykırı, kuralsız kinetiği gösterir (Fickian olmayan). $n = 0,5$ saf difüzyon kontrollü mekanizma (Fickian). $n < 0,5$ yarı Fickian özelliği gösterir. Bütün salım profillerinde $n < 0,5$ olduğu görülmüş, bu da ilaç salım profilinin yarı Fickian olduğunu göstermektedir. Yarı Fickian profilin sebebi ise ilacın aynı anda iki mekanizma ile kısmen sıvı ile temasla şişen matriks ve kısmen sıvı ile dolmuş porlardan difüzyonu şeklinde olabilir. (Onnainty ve diğerleri, 20; Cheikh ve diğerleri, 2019). Detaylı olarak bakıldığında K1 kompoziti, sıfırıncı derece, K3 kompoziti birinci derece K2, K4, K5, K6, K9, K10, K11 kompozitleri Korsmeyer Peppas, K7, K8 kompozitleri Higuchi modellerine uyum sağlamışlardır.

Çizelge 4.3. İlaç salım mekanizmaları parametre değerleri

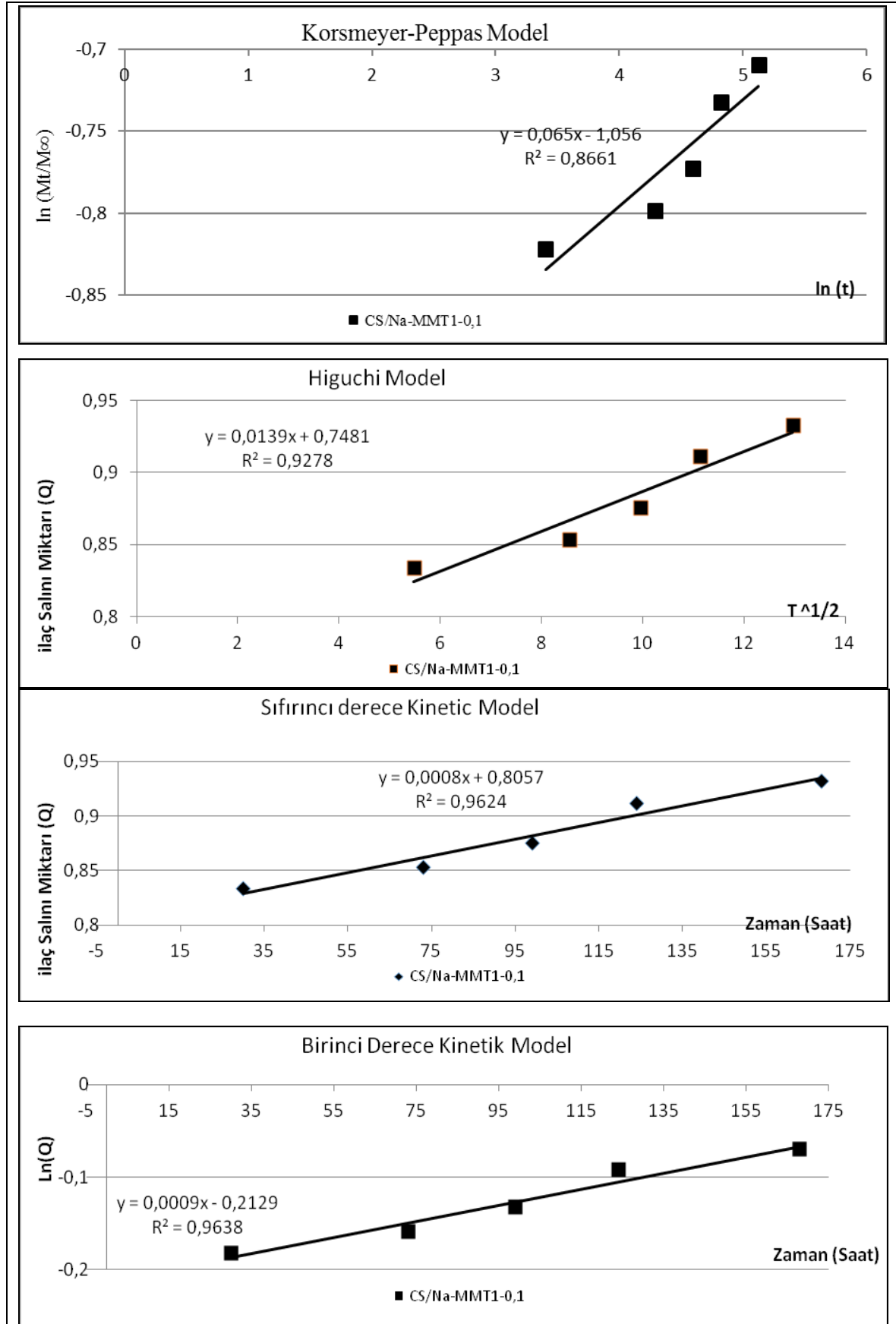
	Korsmeyer			Sıfıncı Derece		Birinci Derece		Higuchi	
KOMPOZİT	R ²	n	K	R ²	K	R ²	K	R ²	K
K1	0,8516	0,0355	0,548	0,9282	0,0004	0,9235	0,0012	0,9032	0,0059
K2	0,7128	0,0434	0,361	0,5732	0,0007	0,527	0,0012	0,6413	0,0103
K3	0,8661	0,065	0,348	0,9624	0,0008	0,9638	0,0009	0,9278	0,0139
K4	0,9346	0,2404	0,143	0,7816	0,0011	0,6557	0,0056	0,8824	0,0171
K5	0,9614	0,2034	0,215	0,8499	0,0009	0,724	0,0052	0,9457	0,0138
K6	0,6735	0,1901	0,106	0,5327	0,001	0,387	0,0042	0,6392	0,0151
K7	0,8236	0,3819	0,041	0,7754	0,0012	0,5356	0,009	0,8821	0,0176
K8	0,9345	0,3688	0,073	0,8745	0,0015	0,6635	0,0095	0,9493	0,0209
K9	0,9228	0,2661	0,117	0,849	0,0012	0,7052	0,0072	0,9083	0,0164
K10	0,9083	0,1475	0,2725	0,7181	0,002	0,6051	0,0038	0,8584	0,0301
K11	0,9059	0,249	0,1729	0,7102	0,0025	0,5428	0,0059	0,8706	0,0376



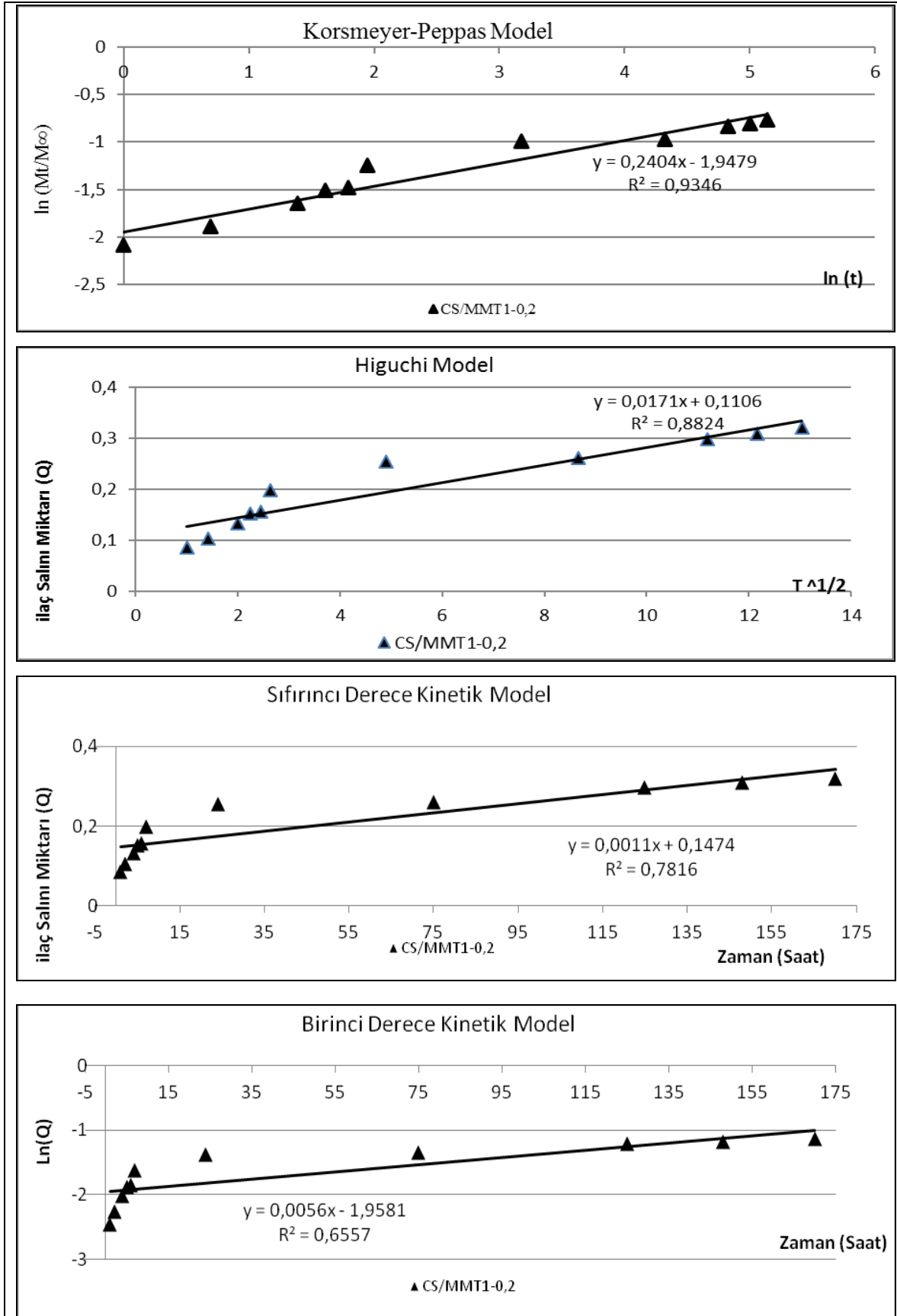
Şekil 4.9. CS/ 1/:0 (K1) Kompozitinin ilaç salım kineği grafikleri



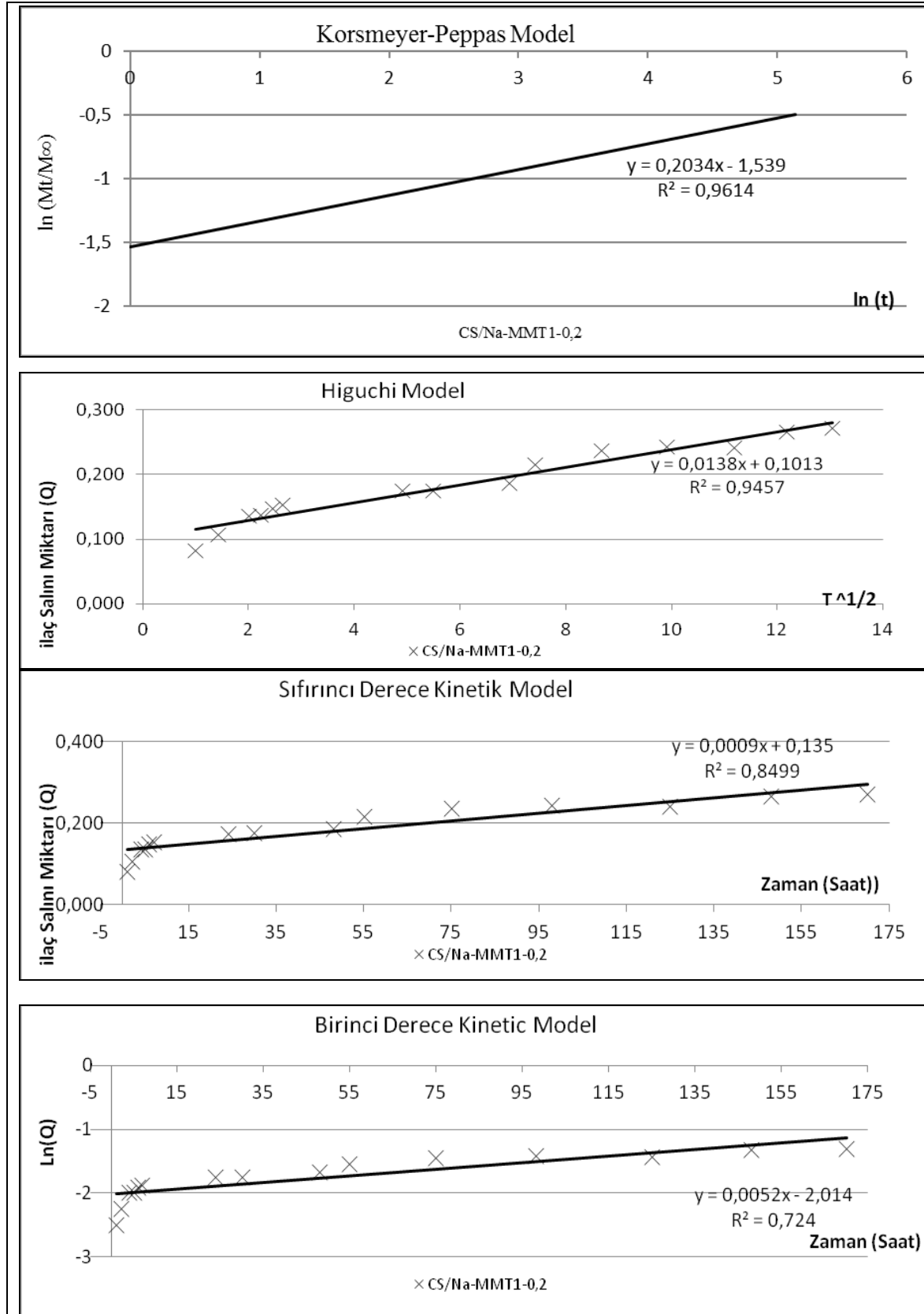
Şekil 4.10. CS/MMT 1-0,1 (K2) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



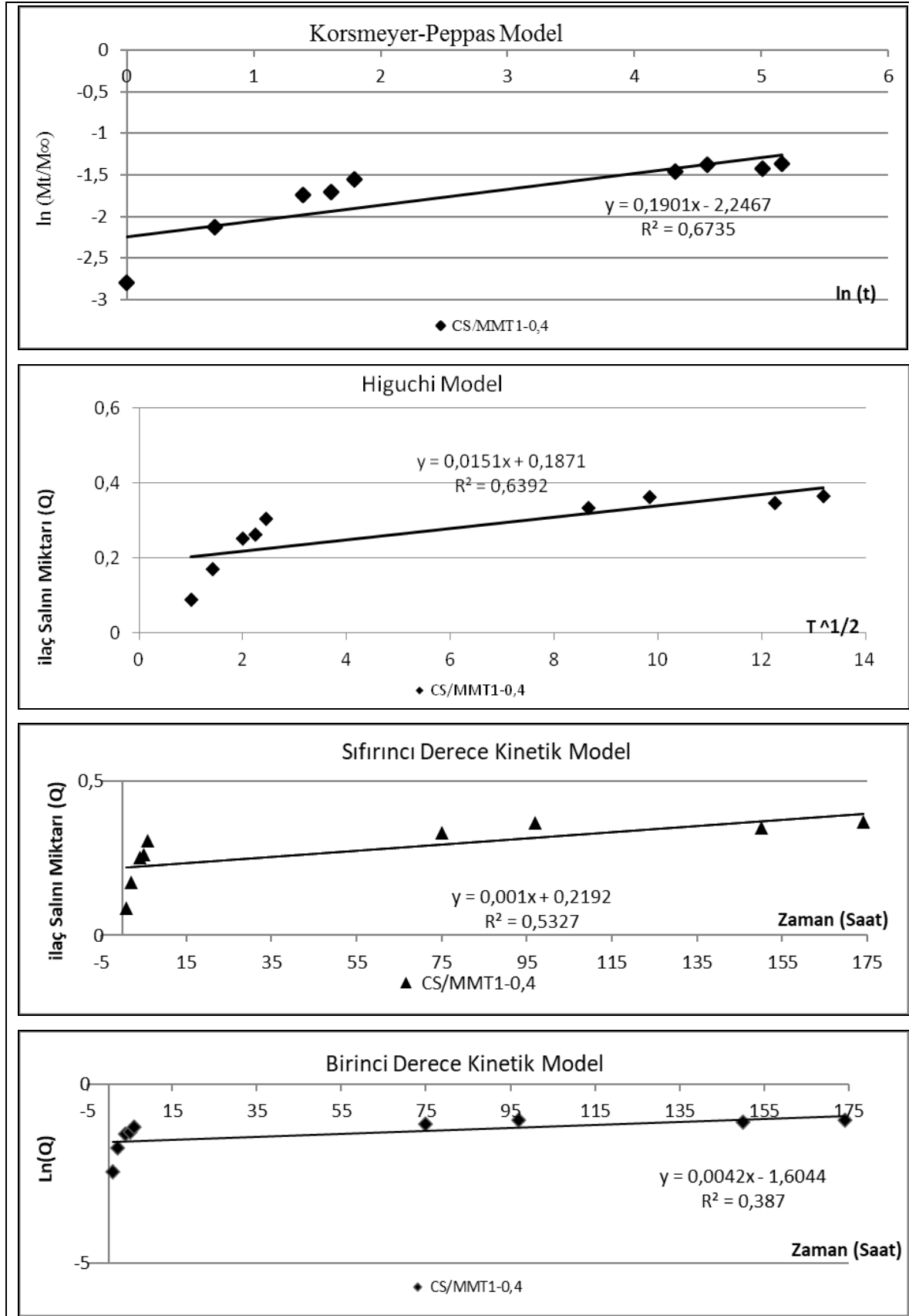
Şekil 4.11. CS/NaMMT 1-0,1 (K3) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



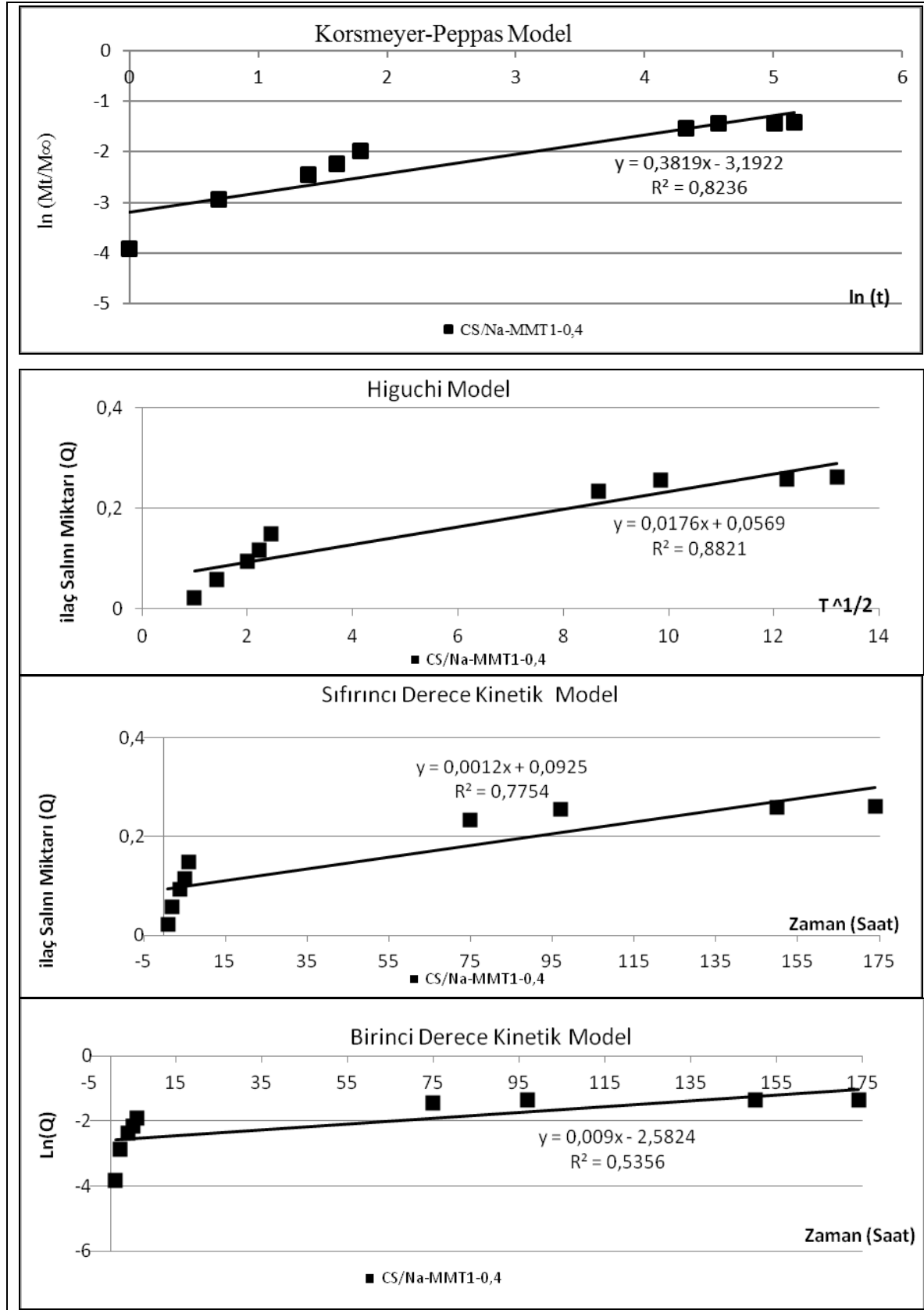
Şekil 4.12. CS/MMT 1-0,2 (K4) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



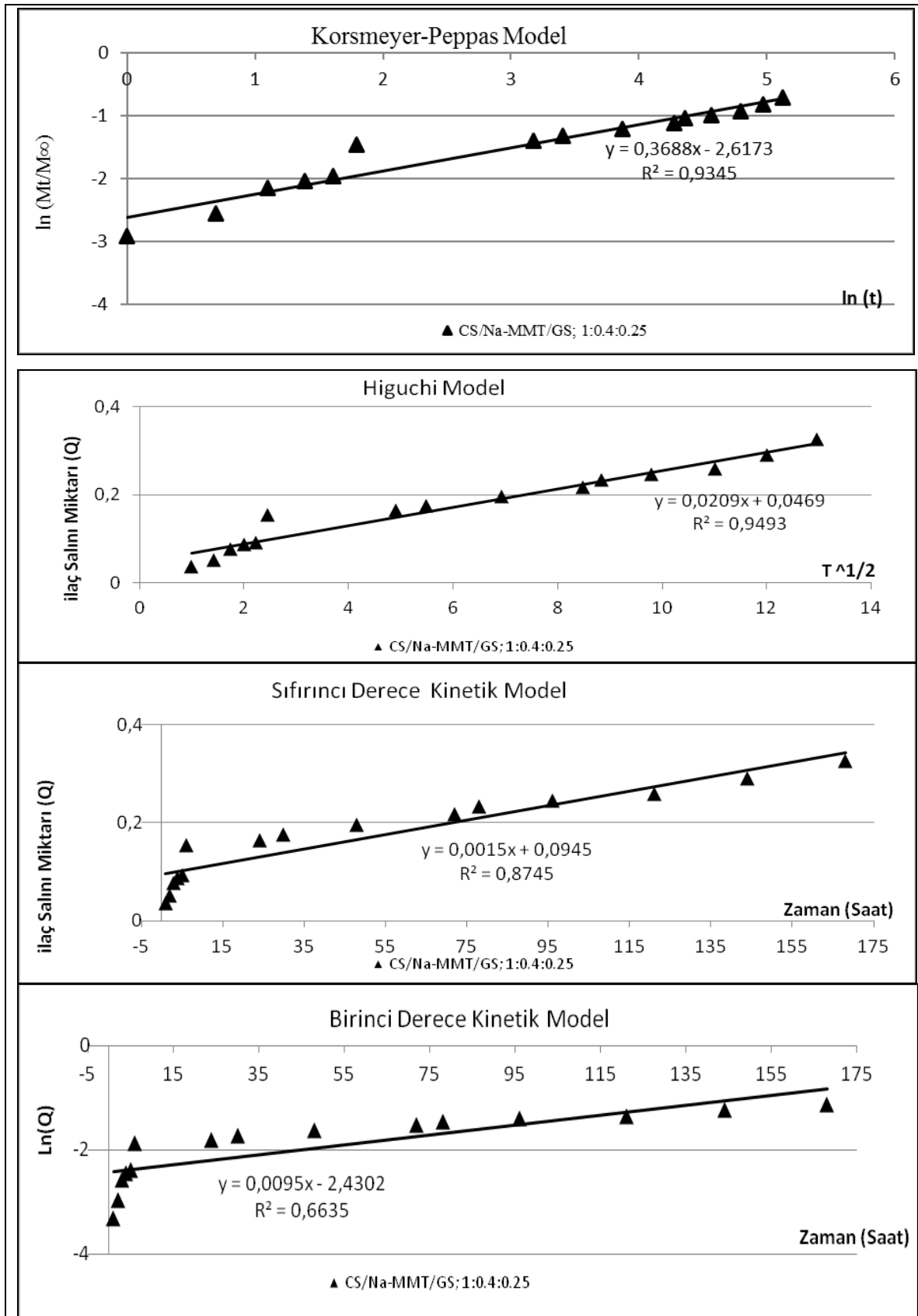
Şekil 4.13. CS/NaMMT 1-0,2 (K5) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



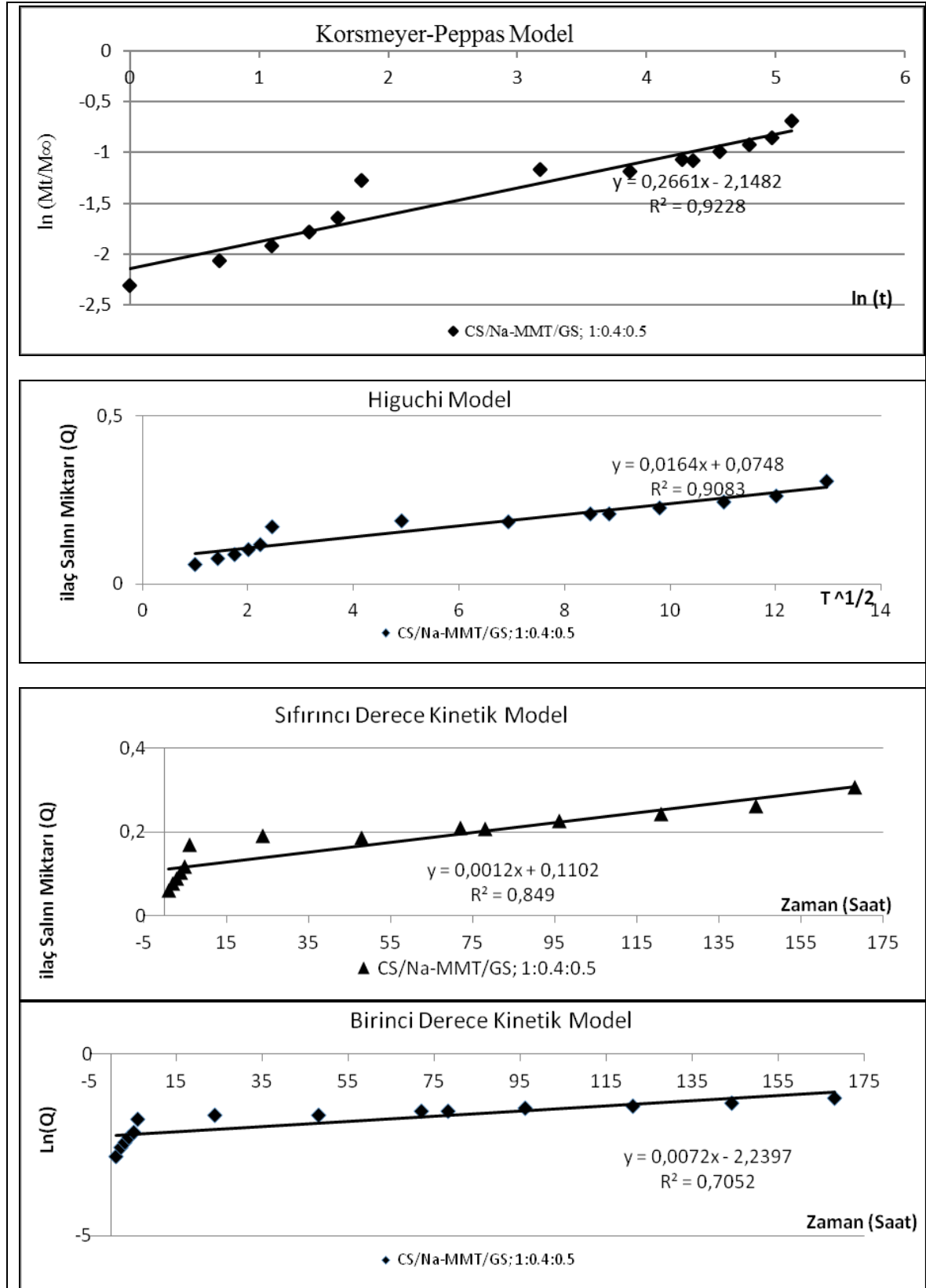
Şekil 4.14. CS/MMT 1-0,4 (K6) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



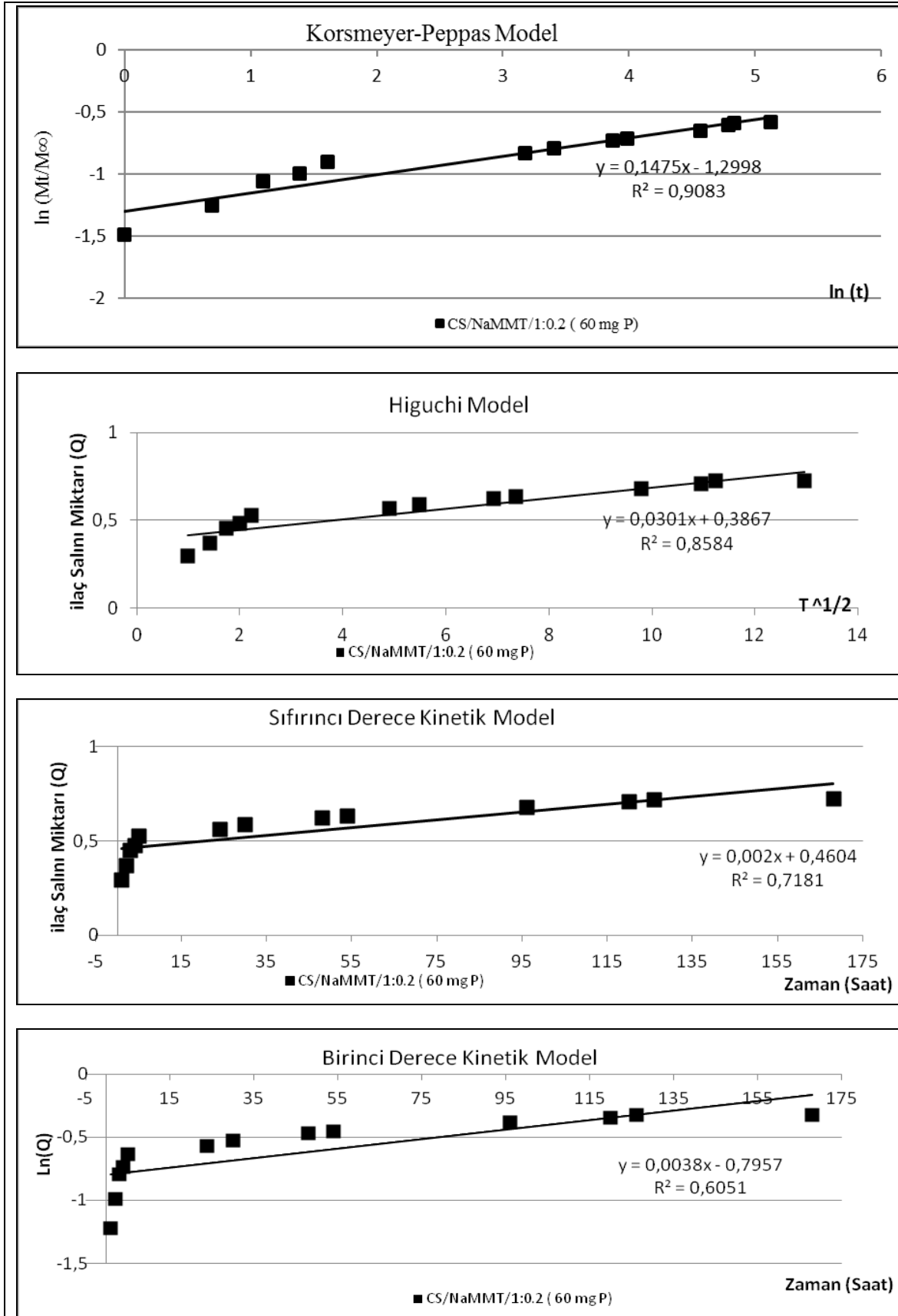
Şekil 4.15. CS/NaMMT 1-0,4 (K7) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



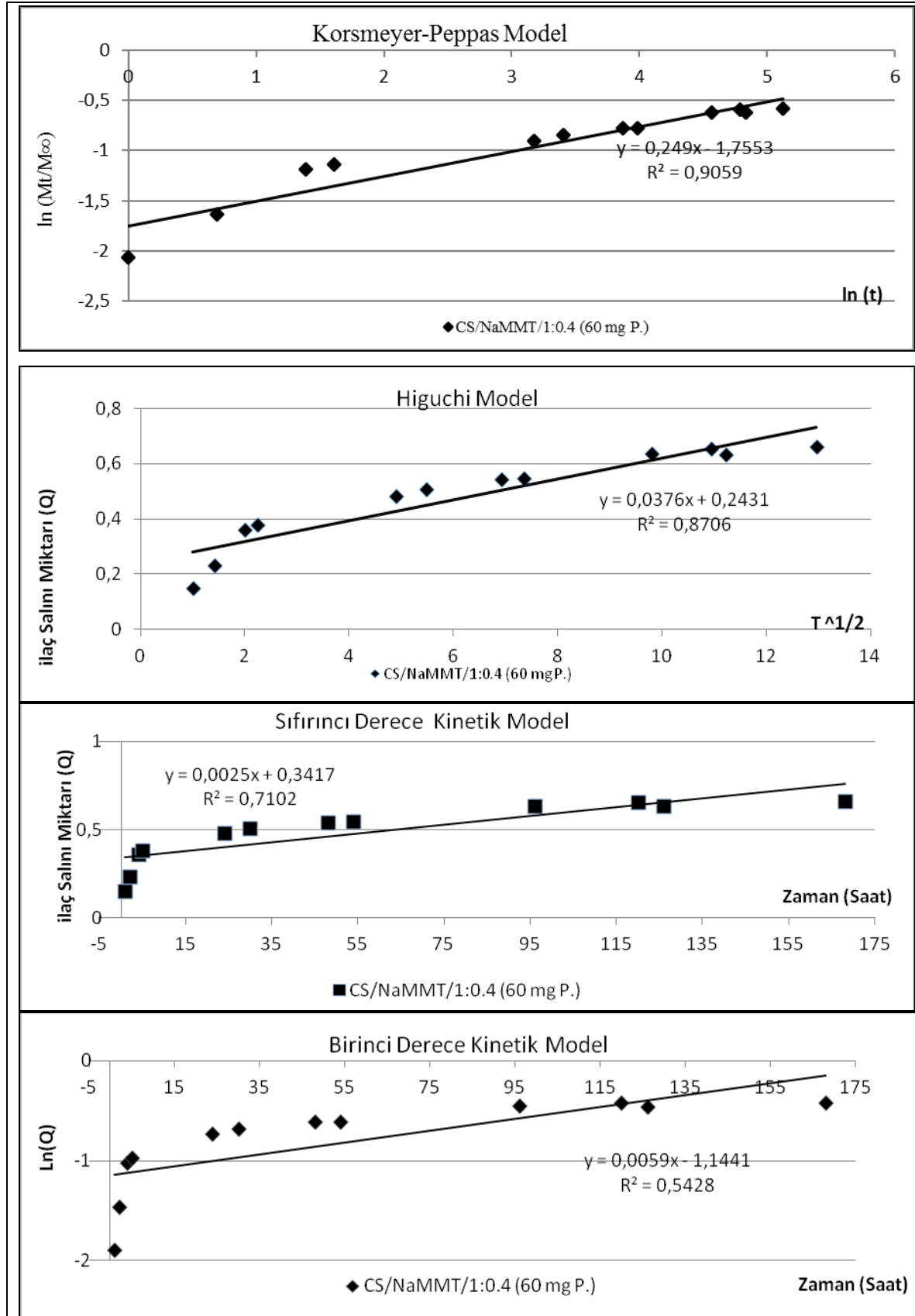
Şekil 4.16. CS/NaMMT/GS 1:0.4:0.25 (K8) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



Şekil 4.17. CS/NaMMT/GS 1:0,4:0,5 (K9) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



Şekil 4.18. CS/NaMMT/GS 1:0,2 (60 mg P) (K10) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri



Şekil 4.19. CS/NaMMT/GS 1:0.4 (60 mg P) (K11) Kompozitinin ilaç salım kinetiği grafikleri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılmak üzere kitosan/kil/ilaç içeren onbir farklı film formunda kompozit filmler çözelti döküm yöntemi ile hazırlanmış ve bu filmlerden paroksetin ilacının fosfat tamponunda (pH 7.4) salım profilleri, salım kinetiği ve malzeme karakterizasyonları yapılmıştır.

- Hazırlanan onbir malzemeden uzun süreli kontrollü ilaç salım sağlanabilmiştir.
- In vitro salım çalışmasında en yüksek miktarda ilaç salımı 170. saat sonunda kil içermeyen sadece kitosan/paroksetin filminden %69 olarak elde edilmiştir.
- Kil içermeyen sadece kitosan ile hazırlanan biyokompozitden ilaç salımı, kitosan yanında Na-MMT ve MMT kil içeren kompozitlere göre daha hızlı ve daha büyük oranda gerçekleştirmektedir.
- Sadece 1 g kitosan içeren kompozitte (CS/PHH) birinci saat sonunda salım miktarı 55% iken aynı miktar kitosana 0,4 g modifiye kil NaMMT içeren kompozit için bu rakam 2% dir.
- Kompozitlerde kil oranı artırıldıkça salımın yavaşladığı görülmüş, bu durumun paroksetin ilacının kil ile büyük ihtimalle elektrostatik etkileşme sonucu kil tabakaları arasına girmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.
- Montmorillonitin, kompozit içinde aynı miktardaki modifiye/modifiye edilmemiş formları ile hazırlanan malzemelerden salım kıyaslandığında farklar görülmektedir. 0,1 g kil içeriği için bakıldığında NaMMT içeren kompozitte birinci saat sonunda yüzde salım oranı %44 iken, MMT içeren kompozitte % 33 dir. 0,2 g kil içeren kompozitlere baktığımızda bu oran modifiye kil için % 19, modifiye edilememiş kil içeren kompozit için %12 dir. Bu durumun Na formundaki kil yapısında tabakalar arası boşluğun artmış olabileceği ve bu tür kil ile hazırlanan biyokompozitlerin şişme kapasitesinin diğerlerinden yüksek olarak ölçülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
- Ayrıca film yapıcı olarak gliserin eklenerek hazırlanan kompozitlerde aynı oranda kil içeren fakat film yapıcı içermeyen kompozitlere göre daha hızlı ilaç salım profili gözlenmiştir.
- Yüklenen ilaç miktarı artıkça salım yüzdesinin arttığı gözlenmiştir.
- Hazırlanan bu malzemelerden salım kinetiği, Korsmeyer, Higuchi ve sıfırıncı derece ve birinci derece kinetik modellerine uyarlanmıştır.

- Korsmeyer Peppas modeline göre elde edilen salım üssünün değeri onbir salım çalışmasında da $n < 0,5$ olduğundan, salım kinetiği yarı Fickian (quasi Fickian) özellik göstermektedir.

İleriki çalışmalara gözlenen öneriler:

- In vitro yapılan bu çalışmanın in vivo koşullarında yapılması halinde daha yararlı sonuçlar alınması beklenmektedir.
- Çalışma da kullanılan başka iyon formlarında kil kullanılabilir.
- Kitosan ve kilin miktarları daha geniş aralıkta kullanılabilir.
- Film yerine toz formunda biyokompozitler hazırlanabilir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, M.G., Harish, NM., Charyulu, R.N. and Prabhu, P. (2009). Formulation of chitosan-based ciprofloxacin and diclofenac film for periodontitis therapy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(1), 33-41.
- Ainurofiq, A., Nurcahyo, I. and Yulianto, R. (2014). Preparation, characterization and formulation of nanocomposites matrix Na-Montmorillonite intercalate medium molecular weight chitosan for Theophylline sustained release tablet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6(11), 110-116.
- Akbar, A. and Shakeel, A. (2018). A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 109, 273-286.
- Anirudhan, T.S., Gopal, S.S. and Sandrep, S. (2014). Synthesis and characterization of montmorillonite/N-(carboxyacyl) chitosan coated magnetic particle nanocomposites for controlled delivery of paracetamol. *Applied Clay Science*, 88-89, 151-158.
- Beigzadeh, G. S., Esmaili, M. and Almasi, H. (2016). Characterization of chitosan-nanoclay bionanocomposite active films containing milk thistle extract. *International Journal of Biological Macromolecules*, 86, 613-621.
- Bothiraja, C. Throat H. U., Pawar, A. P. and Skaikh, K. S. (2014). Chitosan coated layered clay montmorillonite nanocomposites modulate oral delivery of paclitaxel in colonic cancer. *Materials Technology: Advanced Biomaterials*, 29(32), 90-97.
- Cheaburu-Yılmaz, C.N., R.P., Nistor, M.T., Lupusoru C., Popa, M.I., Profire, L., Silvestre, C. and Vasile, C. (2015). Biocompatible and Biodegradable Chitosan/Clay Nanocomposites as New Carriers for Theophylline Controlled Release, *British Journal of Pharmaceutical Research*, 6(4), 228-254.
- Cheikh, D., Garcia-Villen, F., Majdoub, H., Viseras, C. and Zayani, M. B. (2019). Chitosan/beidellite nanocomposite as diclofenac carrier. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 44-53.
- Cozar, I. B., Szabo, L., Mare, D., Leopold, N., David, L. and Chiş, V. (2011). IR, Raman, Surface enhanced Raman spectroscopy and Density Functional Theory study of Paroxetine. *Journal of Molecular Structure*, 993, 243-248.
- Çankaya N. and Şahin R. (2019). Chitosan/Clay bionanocomposites: structural, antibacterial, thermal and swelling properties. *Cellulose Chemistry and Technology*, 53(5-6), 537-549.
- Çankaya, N. ve Sökmen, Ö. (2016). Biyopolimerler ve montmorillonit kil kompozitleri, *Politeknik Dergisi*, (19), 283-295.
- Çankaya, N. ve Sökmen, Ö. (2017). Biyopolimerler ve montmorillonit kil kompozitleri, *Politeknik Dergisi*, 20(3), 663-673.

- Darder, M., Colilla, M. and Ruiz-Hitzky, E. (2003). Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite. *Chemistry of Materials*, 15, 3774-3780.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L. and Chowdry, P. (2010). Kinetic Modelling on Drug Release from controlled drug delivery system. *Acta Polonia Pharmaceutica-drug research*, 67, 217-223.
- Datta, M. and Kaur, M. (2014). Diclofenac Sodium Adsorption onto Montmorillonite: Adsorption Equilibrium Studies and Drug Release Kinetics. *Adsorption Science & Technology*, 32(5), 120-129.
- Devi, N. and Dutta J. (2017) Preparation and characterization of chitosan-bentonite nanocomposite films for wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104, 1897-1904.
- Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. (İkinci baskı). Ankara: Gazi Kitabevi. 110-130.
- Gierszewka, M., Jakubowska, E. and Olewnik-Kruszkowska, E. (2019). Effect of chemical crosslinking on properties of chitosan-montmorillonite composites. *Polymer Testing*, 77, 105872.
- Gur, E., Altınışık, A. and Yurdakoç, K. (2017). Preparation and Characterization of Chitosan/Sepiolite Bionanocomposites for Tetracycline Release. *Polymer Composites Wiley Online Library*, 1810-1818.
- Gümüşderelioğlu, H. (1988). *Ca-Alijinat Jellerin Uyarı-Cevap Karakteristikleri ve bu Jellerin Ağızdan Alınan Geciktirilmiş ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliğin araştırılması*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Hopfenberg, H.B. and Hsu, K.C. (1978). Swelling-Controlled, Constant Rate Delivery Systems. *Polymer Engineering and Science*, 1186-1191.
- Hua, S., Yang, H., Wang, W. and Wang, A. (2010). Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel, *Applied Clay Science*, 50, 112-117.
- Jean, M. ve V. and Iosif D.R. (2005). Assessing Bioavailability of Drug Delivery Systems. *Taylor & Francis Group*, Newyork, 2-5.
- Kearney, C.J and Mooney, D.J. (2013). Macroscale delivery systems for molecular and cellular payloads. *Nature Materials*, 12(11), 1004-1017.
- Khatavkar, U., N., Shimpi, S.L., Kumar K. J. and Deo K. D. (2013) Development and comparative evaluation of in vitro in vivo properties of novel controlled release compositions of paroxetine hydrochloride hemihydrate as against Geomatrix platform technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(8), 1175-1186.

- Lavorgna, M., Piscitelli F., Mangiacapra P. and Buonocore G. G. (2010). Study of the combined effects of both clay and glycerol plasticizer on the properties of chitosan films. *Carbohydrate Polymers*, 67, 358-365.
- Liu, H., Liu T., Chen, Y. and Liu, D. (2008). Drug release behavior of chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogels following electrostimulation, *Acta Biomaterialia*, 4, 1038-1045.
- Lou, C., Yang, Q., Xinyu, L., Chenze, Q. and Qucha, L. (2019). Preparation and drug release property of tanshinone IIA loaded chitosan-montmorillonite microspheres, *International Journal of Biological Macromolecules*, 125, 721-729.
- Meirelles, L. and Raffin F. (2017) Clay and Polymer based composites applied to drug release. *A scientific and Technological Prospection Journal Pharmacy Science.*, 1115-134.
- Nehal, S. and Rehab A. (2013). Drug Release Behavior and Antitumor Efficiency of 5-ASA Loaded Chitosan-Layered Silicate Nanocomposites, *Journal Inorganic Polymer*, 23, 1078-1088.
- Nguyen, T.A., Fu, C.C. and Juang, R.S. (2016). Effective removal of sulfur dyes from water by biosorption and subsequent immobilized laccase degradation on crosslinked chitosan beads. *Chemical Engineering Journal*, 304, 313-324.
- Onnainty R., Onida B., Paez P., Longhi M., Barresi A. and Granero G. (2016). Targeted chitosan-based bionanocomposites for controlled oral mucosal delivery of chlorhexidine. *International Journal of Pharmaceutics*, 509, 408-418.
- Onnainty, R. and Granero, G. (2017) Chitosan-Clays Based Nanocomposites: Promising Materials for Drug Delivery Applications. *Nanonamed Nanotechnol Journal*, 1(1), 114-120.
- Pahtan, I. B., Nandure H., Syed S.M. and Bairagi S. (2016). Transdermal delivery of ethosomes as a novel vesicular carrier for paroxetine hydrochloride: In vitro evaluation and in vivo study, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20(1), 1-6.
- Peppas, N.A. (2000) Drug release from swelling controlled systems. *Journal of Control Release*, 183-210.
- Perrie, Y. and Rades T. (2012). *Pharmaceutical-Drug Delivery and Targeting*. (Second edition). New York: Fasttrack. 200-240.
- Queiroz, M.F., Melo, K.R.T., Sabry, D.A., Sasaki, G.L. and Rocha, H.A.O. (2015) Does the use of chitosan contribute to oxalate Kidney from stone formation. *Marine Drugs*, 13, 141-158.
- Ramteke, K.H., Dighe, P.A., Kharat, A.R. and Patil, S.V. (2014). Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review, *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 3(5), 388-396.

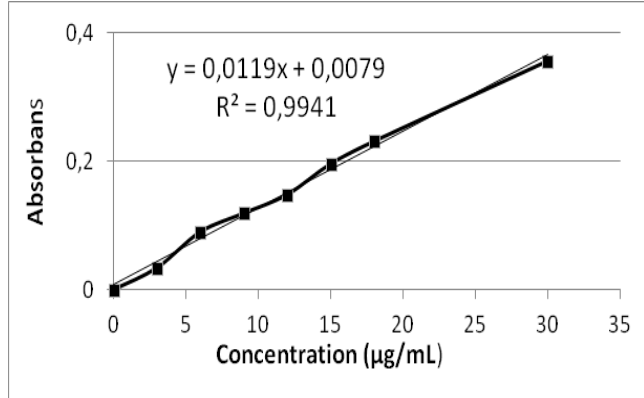
- Ravisankar, P., Roja, C., Babu G.K. and RahulK, S. (2016). Validated UV spectrophotometric method for quantitative analysis of paroxetine in bulk and pharmaceutical dosage form. *Der Pharmacia lettre*, 8(3), 254-260.
- Reddy, B., Manjula, B., Jayaramudu T., Sadiku, E.R., Babu, P.A. and Selvam P.S. (2016). 5-Fluorouracil Loaded Chitosan-PVA/NaMMT Nanocomposite Films for Drug Release and Antimicrobial Activity. *Nano-Micro Letters*. 8(3), 260-269.
- Safdar, R., Omar, A.A., Arunagiri, A., Regupathi, I. and Thanabalan M. (2019) Potential of Chitosan and its deri vatives for controlled drug release applications. *Journal of Drug DeliveriyScience and Technology*, 49, 642-659
- Shaikh, H.K., Kshirsagar, R.V. and Patil, S.G. (2015). Mathematical Models For Drug release Characterization. A Review. *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 324-328.
- Shakeel, A. and Saiga, I. (2017). *Chitosan Derivates, Composites and Applications*. New Jersey: Scrivener Publishing, 12-154.
- Souza, V. G. L., Pires, J. R. A., Rodrigues, P. F., Lopes A. A. S., Fernandes F. M. B., Duarte, M. P., Coelho I. M. and Fernando A. L. (2018). Bionanocomposites of chitosan /montmorillonite incorporated with Rosmarinus officinalis essential oil: *Development and physical characterization, Food Packing and Shelf Life*, 16, 148-156.
- Tan, W., Zhang, Y., Szeto, Y. and Liao L., (2008) A novel method to prepare chitosan/montmorillonite nanocomposites in the presence of hydroxy-aluminum oligomeric cations. *Composites Science and Technology*, 68, 2917-2921.
- Thakkar, S. and Misra, M. (2017) Electrospun polymeric nanofibers: New horizon in drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Siences*, 107, 148-167.
- Thakur, G., Sing, A. and Singh, I. (2016) Formulation and evaluation of transdermal composite films of chitosan-montmorillonite for delivery of curcimin. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6, 44-57.
- Thakur, G., Singh, A. and Singh, I. (2016). Chitosan-Montmorillonite Polymer Composites: Formulation and Evaluation of Sustained Release Tablets Aceclofenac, *Science Pharmacy*, 84, 603-617.
- Tüylek, Z. (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- Ujwala, K. and Babu S. (August 2017) Sulibility Enhancement of Paroxetine Hydrochloride by Hydrotrophy, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(4), 591-598.
- Vlacha, M., Giannakas, A., Katapodis, P., Stamatis, H., Ladavos, A. and Barkoula, N. M. (2016). On the efficiency of oleic acid as plasticizer of chitosan/clay nanocomposites and its role on thermo-mechanical, barrier and antimicrobial properties –Comparison with glycerol. *Food Hydrocolloids*, 57, 10-19.

- Wen, H., and Park, K. (Eds.). (2011). *Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice*. John Wiley & Sons.
- Yang, Y., Huang, Z., Zhang, X., Li J., Huang, Y., Chen, W., Pan X. and Wu, C. (2018) Development of Paroxetine Hydrochloride single layer controlled –release tablets based on 3^2 factorial design, *Pharmaceutics*, 10(24), 1-19.
- Yao, H. B., Tan, Z. H., Fang, H. Y. and Yu, S. H. (2010) Artificial nacre-like bionanocomposites films from the self–assembly of chitosan-montmorillonite hybrid building blocks, *Angewandte Chemie International Edition*, 49(52), 10127-10131.
- Yuan, Q., Shah, J., Hein, S. and Misra, R.D.K. (2010). Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. *Acta Biomaterialia* 6, 1140-1148.
- Zheng, Y. and Wang, A. (2010). Enhanced adsorption of ammonium using hydrogel composites based on chitosan and halloysite. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 47(1), 33-38.

EKLER

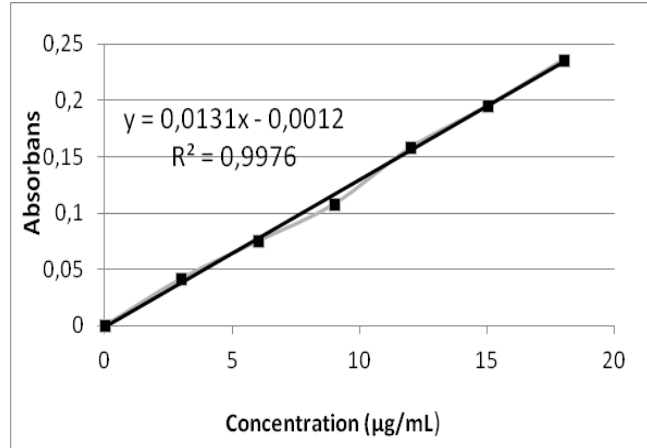
EK-1. Paroksetin'in Saf Su ve Fosfat Tampon Çözeltisinde Kalibrasyon Doğrusu

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Absorbans
0	0
3	0,034
6	0,09
9	0,119
12	0,148
15	0,196
18	0,231
30	0,356



Şekil-1.1 Paroksetinin saf suda kalibrasyon doğrusu

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Absorbans
0	0
3	0,042
6	0,075
9	0,108
12	0,158
15	0,195
18	0,236



Şekil-1.2 Paroksetinin fosfat tampon çözl kalibrasyon doğrusu

EK-2. Paroksetinin Fosfat Tamponuna % Salım Değerleri

	CS/MMT 1-0,1				CS/Na-MMT1-0,1			
	K2				K3			
Zaman (saat)	1	2	ort	std	1	2	ort	std
0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
1	32,0	33	32,8	1	44,4	44	44,2	0
3	45,4	35	40,1	7	47,1	47	47,3	0
4	44,1	39	41,6	3	46,6	50	48,1	2
30	44,6	38	41,5	4	40,9	47	44,0	4
48	45,8	37	41,6	6	41,9	44	43,1	2
73	47,0	39	42,8	6	44,3	46	45,0	1
99	47,5	39	43,1	6	46,3	46	46,2	0
124	48,6	41	44,6	6	48,3	48	48,1	0
168	49,7	41	45,6	6	49,4	49	49,2	0

	CS/MMT1-0,2					CS/NaMMT1-0,2					
	K4					K5					
Zaman (saat)	1	2	3	ort	std	1	2	3	ort	std	Zaman (saat)
0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0	0	0,0	0
1	12,8	12	37,1	12,4	0,5	17	20,9	29	19	3,1	1
2	16,6	13	40,5	15,0	2,2	25	23,4	38	24	1,2	2
4	19,4	19	52,0	19,3	0,1	32	29,7	49	31	1,9	4
5	19,9	24	53,5	22,0	2,9	30	32,4	50	31	1,7	5
6	22,8	23	58,5	22,7	0,1	34	33,3	55	34	0,6	6
7	25,7	32	60,1	28,8	4,3	32	37,9	58	35	4,3	7
24	39,0	35	64,0	36,9	2,9	42	37,1	60	40	3,7	24
75	45,5	30	74,2	37,9	10,7	43	36,2	56	40	5,2	30
125	51,3	35	74,5	43,3	11,4	46	38,9	59	43	5,1	48
148	52,6	37	77,3	44,8	11,0	52	45,5	69	49	4,8	55
170	55,0	38	82,5	46,4	12,1	54	54,1	75	54	0,4	75
						55	55,5	82	55	0,4	98
						55	54,9	77	55	0,2	125
						59	61,8	82	60	1,9	148
						60	63,3	84	62	2,0	170

EK-2. (devam) Paroksetin Salım Değerleri

	CS/MMT1-0,4					CS/NaMMT1-0,4				
	K6					K7				
Zaman(saatt)	1	2	3	ort	std	1	2	3	ort	std
0,00	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0	0	0,0
1,0	8,2	4	4,0	6,1	2,9	1	3,2	8	2	1,7
2	14,2	7	9,6	11,9	3,3	3	7,1	15	5	2,5
4	19,8	9	15,3	17,5	3,2	7	10,4	22	9	2,4
5	19,2	12	17,2	18,2	1,4	9	12,2	24	11	2,1
6	23,2	9	19,1	21,2	2,9	13	14,0	27	14	0,4
26	29,1	13	27,1	28,1	1,4	23	25,1	42	24	1,4
75	23,9	10	22,3	23,1	1,1	22	21,5	39	22	0,0
97	25,7	11	24,9	25,3	0,6	23	24,4	42	24	1,2
150	25,2	12	23,0	24,1	1,5	23	25,0	40	24	1,7
174	25,8	11	25,1	25,4	0,5	23	24,9	42	24	1,2

	CS/Na-MMT/GS; 1:0.4:0.25					CS/Na-MMT/GS; 1:0.4:0.5					Zaman (saat)
	K8					K9					
Zaman (saat)	1	2	3	ort	std	1	2	3	ort	std	
0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0	0	0,0	0
1	2,1	6	5,2	5,5	0,3	8	10,2	12	10	2,0	1
2	2,1	7	8,4	7,8	0,8	10	10,5	17	13	4,0	2
3	2,2	12	11,6	11,6	0,1	13	12,3	19	15	3,8	3
4	7,4	13	13,0	13,1	0,2	14	15,4	21	17	3,6	4
5	18,0	14	14,3	14,0	0,5	17	15,9	25	19	5,2	5
6	22,0	25	21,8	23,3	2,2	26	30,5	27	28	2,4	6
24	19,2	24	25,4	24,8	0,9	30	31,4	32	31	1,1	24
30	16,3	26	27,1	26,6	0,6	29	28,7	34	30	2,7	48
48	18,4	30	29,8	29,7	0,2	32	35,1	36	34	2,0	72
72	24,1	33	32,6	32,8	0,3	35	33,1	34	34	0,9	78
78	26,4	35	35,4	35,4	0,1	37	36,8	37	37	0,3	96
96	34,0	39	35,3	37,1	2,5	38	42,0	40	40	2,1	121
121	29,7	41	37,2	39,2	2,8	42	44,4	42	43	1,5	144
144	35,6	48	40,1	43,9	5,4	47	51,2	52	50	2,4	168
168	41,7	54	44,1	49,2	7,2						

EK-2. (devam) Paroksetin Salım Değerleri

Zaman (saat)	CS/NaMMT/1:0.2 (60 mg P)					CS/NaMMT/1:0.4 (60 mg PHH)				
	K10					K11				
	1	2	3	ort	std	1	2	3	ort	std
0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0	0	0,0
1	26,1	19	22,9	22,6	5,0	11	10,8	14	13	2,4
2	26,2	31	34,9	28,5	3,2	18	15,5	21	20	1,6
3	34,4	35	40,5	34,7	0,4	27	21,7	28	27	0,7
4	36,0	38	43,4	36,9	1,2	31	23,5	30	31	0,1
5	40,7	40	46,3	40,6	0,2	32	26,1	33	32	0,8
24	41,9	45	49,9	43,4	2,2	41	36,2	41	41	0,1
30	44,2	46	51,2	45,2	1,3	42	38,5	44	43	1,3
48	45,4	51	55,4	48,0	3,8	45	41,4	47	46	1,3
54	47,7	50	56,8	48,7	1,4	45	41,3	47	46	0,9
96	50,2	54	57,1	52,2	2,9	52	50,5	55	54	1,9
120	53,3	56	58,5	54,5	1,7	55	50,6	56	55	0,6
126	53,3	58	59,8	55,4	3,0	53	48,7	54	54	0,6
168	55,8	56	61,2	55,7	0,1	55	49,2	57	56	1,0

Zaman (saat)	CS/1:0				
	K1				
	1	2	3	ort	std
0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
1	56,9	56	54,3	55,2	1,2
2	61,7	58	54,9	56,3	2,0
4	63,5	58	57,5	57,7	0,2
5	63,7	58	58,1	58,0	0,1
48	63,8	54	57,9	55,9	2,8
75	66,9	60	60,3	60,1	0,3
96	66,9	68	62,8	65,2	3,3
168	69,9	67	59,3	68,6	1,8

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Altunkaynak, Funda
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 15.08.1982
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (541) 522 47 72
 e-mail : es_funda@yahoo.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	2005
Lise	Batman Fatih Lisesi	2000

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2006-2015	Batman Tüpraş Rafinerisi	Başmühendis

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Altunkaynak F., Okur M. ve Saraçoğlu N. (2019). *Controlled Release of PHHetine from Chitosan-Montmorillonit Nanocomposite* '' International Euroasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EuroasianBioChem 2019) Ankara, Turkey, June 25-26.

Hobiler

Tenis ve Pilates.



GAZİ GELECEKTİR..