

**DIATOMİT/KİTOSAN KOMPOZİTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ VE İLAÇ
SALIM SİSTEMİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zeynep ÖZKAN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇİFTÇİ

İkinci Danışman

Dr. Öğr. Üyesi M. Davut ARPA

NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Temmuz 2023

Bu tez çalışması 23.FEN.BİL.05 numaralı proje ile AKÜ BAP tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİATOMİT/KİTOSAN KOMPOZİTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ VE İLAÇ
SALIM SİSTEMİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Zeynep ÖZKAN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇİFTÇİ

İkinci Danışman

Dr. Öğr. Üyesi M. Davut ARPA

NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Temmuz 2023

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DIATOMİT/KİTOSAN KOMPOZİTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep ÖZKAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇİFTÇİ

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Davut ARPA

Kontrollü ilaç salım sistemleri, etken madde derişimini uzun süreli terapötik aralıkta tutan sistemlerdir. Böylece, dozlama sıklığını azaltmak, ilacın etkinliğini artırmak, olası yan etkileri mümkünse ortadan kaldırmak veya en aza indirmek hedeflenmektedir.

Mikro ve nano ölçekli ilaç salım sistemleri, etken maddenin kısa plazma yarı ömrü, zayıf stabilite, yan etkiler gibi dezavantajlarını en aza indirerek ilaç endüstrisini büyük ölçüde etkilemiştir. Son yıllarda gözenekli silika bazlı mikro ve nano yapılar farmasötik uygulamalarda ilgi çekmiştir.

Diatomit olarak bilinen diatomlu toprak, göllerin dibinde veya deniz ortamlarında bulunan sudaki tek hücreli mikro alglerin silisli iskeletleri tarafından yüzyıllar boyunca oluşturulan tortul kökenli fosil bir malzemedir. Bu çalışmada endüstriyel bir hammadde olan diatomitin zenginleştirilmesi ve bir ilaç salım sistemi olarak değerlendirilmesi araştırıldı.

Çalışmanın ilk aşamasında Seydiler/Afyonkarahisar bölgesinden temin edilen diatomit uygun zenginleştirme teknikleriyle saflaştırıldı. Bunun için tane boyutu küçültülen diatomit kalsine edildi. Ardından diatomit-kitosan kompozitlerine bir antihistaminik etken maddesi olan difenhidramin hidroklorür'ün (DPH) yüklenme (absorpsiyon) performansları araştırıldı. DPH yüklenme çalışmaları tamamlandıktan sonra kompozitlerden DPH salım profilleri (desorpsiyon) ve salım kinetikleri araştırıldı. İn vitro salım profilleri 37°C ortam sıcaklığında ve süreye karşı simüle mide ortamında (pH: 1.2) incelendi. Bunun için USB apparatus 1 yöntemi (basket yöntemi) kullanıldı.

Ayrıca hazırlanan ürünler XRD, XRF, FTIR, BET-BJH, SEM-EDX, tane boyut dağılımı, zeta potansiyeli testleri ile karakterize edildi.

Elde edilen sonuçlara göre, diatomitin amorf silikadan oluştuğu tespit edildi. Zenginleştirme işleminin ardından yüzey alanı doğal diatomit için 21.69 m²/g ve kalsine diatomit için 75.11 m²/g olduğu tespit edildi. Toplam gözenek hacimleri doğal ve kalsine diatomit için sırasıyla 0.24 cm³/g ve 0.76 cm³/g olduğu belirlendi. Ortalama gözenek çaplarında ise kalsinasyon işlemi sonucunda %6 küçülme olduğu görüldü. Kalsine diatomitin tane boyut dağılımları incelendiğinde %90'ının 21.3 µm'den küçük olduğu tespit edildi. Bilindiği gibi diatomitin geniş pH aralığında negatif yüzey yükü zeta potansiyeli ölçümleri ile bir kez daha kanıtlandı.

Hazırlanan DPH yüklü formülasyonlarda en yüksek yüklenme kapasitesi 91.13 mg/g ve en düşük yüklenme kapasitesi 48.75 mg/g olarak hesaplandı. İn vitro salım çalışmaları için kapsül formülasyonlar tercih edildi. Elde edilen sonuçlara göre diatomit-kitosan kompozitinin %90 oranında ve 60 dakika boyunca kontrollü ilaç salımı yaptığı ve Higuchi kinetiği ile uyum içerisinde kaldığı görüldü.

2023, xii + 69 sayfa

Anahtar Kelimeler: Diatomit, Kompozit Üretimi, Kitosan, Difenhidramin HCl, Kontrollü İlaç Salımı.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

DEVELOPMENT of DIATOMITE/CHITOSAN COMPOSITES ve EVALUATION as DRUG RELEASE SYSTEM

Zeynep ÖZKAN

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural ve Applied Sciences

Department of Nanoscience ve Nanotechnology

Supervisor: Asst. Prof. Hakan ÇİFTÇİ

Co-Supervisor: Asst. Prof. Muhammet Davut ARPA

Controlled drug release systems are systems that keep the active substance concentration in the long-term therapeutic range. Thus, it is aimed to reduce the dosing frequency, increase the effectiveness of the drug, ve eliminate or minimize possible side effects if possible.

Micro- ve nano-scale drug release systems have greatly influenced the pharmaceutical industry by minimizing the disadvantages such as short plasma half-life of the active substance, poor stability, ve side effects. In recent years, porous silica-based micro ve nanostructures have attracted interest in pharmaceutical applications.

Diatomaceous earth, known as diatomite, is a fossil material of sedimentary origin formed over centuries by the siliceous skeletons of single-celled microalgae in water found at the bottom of lakes or marine environments. In this study, the enrichment of diatomite, which is an industrial raw material, ve its evaluation as a drug release system were investigated.

In the first stage of the study, the diatomite obtained from the Seyçiler/Afyonkarahisar region was purified by appropriate enrichment techniques. For this, diatomite with reduced grain size was calcined. Then, the loading (absorption) performances of Diphenhydramine Hydrochloride (DPH), an antihistamine active ingredient, on diatomite-chitosan composites were investigated. After DPH loading studies were completed, DPH release profiles (desorption) ve release kinetics from composites were investigated. In vitro release profiles were studied at 37 °C ambient temperature ve time vs. stomach medium (pH: 1.2). For this, the USB apparatus 1 method (basket method)

was used. In addition, the diatomite sample was characterized by XRD, XRF, FTIR, BET-BJH, SEM-EDX, particle size distribution, zeta potential tests.

According to the results obtained, it was determined that the diatomite consisted of amorphous silica. After enrichment, the surface area is 21.69 m²/g for natural diatomite ve 75.11 m²/g for calcined diatomite. Total pore volumes are 0.24 cm³/g ve 0.76 cm³/g for natural ve calcined diatomite, respectively. It was observed that the mean pore diameters decreased by 6% as a result of the calcination process. When the particle size distribution of the calcined diatomite was examined, it was determined that 90% of it was smaller than 21.3 µm. As is known, the negative surface charge of the diatomite in the wide pH range was proved once again by zeta potential measurements.

The highest loading capacity was calculated as 91.13 mg/g ve the lowest loading capacity was calculated as 48.75 mg/g in the prepared DPH loaded formulations. Capsule formulations were preferred for in vitro release studies. According to the results obtained, it was observed that the diatomite-chitosan composite released 90% of the drug in a controlled manner for 60 minutes ve remained in harmony with the Higuchi kinetics.

2023, xii + 69 pages

Keywords: Diatomite, Composite Production, Chitosan, Controlled Drug Release.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇİFTÇİ'ye, ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi M. Davut ARPA'ya, araştırma ve yazım süresince yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Atilla EVCİN'e her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını gördüğüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını 23.FEN.BİL.05 numaralı proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi BAP koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Bu araştırma boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim.

Zeynep ÖZKAN
Afyonkarahisar 2023

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	2
2.1 Geleneksel İlaç Dozaj Formları	2
2.2 Kontrollü İlaç Salımı	2
2.3. Kontrollü İlaç Salımının Avantajları	3
2.4 Kontrollü İlaç Salımının Dezavantajları	3
2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	3
2.5.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler	3
2.5.1.1Membran Sistemler	4
2.5.1.2 Matriks Sistemler	4
2.5.2 Çözücü Kontrollü Sistemler.....	4
2.5.2.1 Şişme Kontrollü Sistemler.....	5
2.5.2.2 Ozmotik Kontrollü Sistemler	5
2.5.3 Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	6
2.5.3.1 Vücutta Aşınan Sistemler.....	6
2.5.3.2 Zincire Takılı Sistemler.....	6
2.5.4 Diğer Sistemler.....	7
2.5.4.1 Manyetik Kontrollü Sistemler	7
2.5.4.2 Ultrasonik Sistemler	7
2.5.4.3 Ortama Duyarlı Sistemler.....	7
2.6 İlaç Salım Sistemlerinin Sahip Olması Gereken Özellikler.....	8
2.6.1 Biyouyumluluk.....	8
2.6.2 Biyobozunurluk.....	8

2.6.3 Uygun Bozunma Hızı.....	8
2.7 Polimerler.....	9
2.7.1 Akıllı (Uyarı Duyarlı) Polimerler.....	9
2.7.2 Sıcaklık Duyarlı Polimerler	10
2.7.3 pH Duyarlı Polimerler.....	11
2.7.4 Birden Fazla Uyarıya Cevap Veren Polimerler	12
2.8 Kitin ve Kitosan	12
2.8.1 Kitosanın Kimyasal Yapısı	15
2.9 Diatomit	17
2.9.1 Diatomit Yatakları.....	17
2.9.2 Diatomit Kullanım Alanları	19
2.9.3 Diatomit Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	19
2.9.4 Diatomitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı	21
2.10 Histamin ve Antihistaminikler.....	22
2.11 Difenhidramin Hidroklorür (DPH)	22
3. MATERYAL ve METOT	24
3.1 Materyal	24
3.2 Karakterizasyon Testleri	25
3.2.1 X-Işınları Difraksiyonu (XRD).....	25
3.2.2 X-Işınları Floresans Spektroskopisi (XRF).....	26
3.2.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	26
3.2.4 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı (BET).....	27
3.2.5 Tane Boyut Analizi	27
3.2.6 Zeta Potansiyel	27
3.2.7 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR)	28
3.3 Diatomitin Zenginleştirilmesi	28
3.3.1 Öğütme	28
3.3.2 Kurutma ve Kalsinasyon	30
3.4 Diatomit/Kitosan Kompozit Üretimi	32
3.5 Etken Madde (DPH) Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması	33
3.6 HPLC Metot.....	34
3.7 Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)	35

3.8 İn vitro Salım Çalışmaları.....	35
3.9 İn vitro Salım Kinetikleri.....	36
4. BULGULAR	38
4.1 X-Işınları Difraksiyonu (XRD).....	38
4.2 X-Işınları Floresans Spektroskopisi (XRF)	39
4.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-EDX)	40
4.4 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR)	42
4.5 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı (BET)	46
4.6 Zeta Potansiyel.....	48
4.7 Tane Boyut Analizi	49
4.8 İlaç (DPH) Yükleme Kapasiteleri.....	51
4.9 İlaç (DPH) Salım Profilleri	51
4.10 İn Vitro Salım Kinetikleri.....	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
6. KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	yüzde
°C	santigrad derece
β	beta
t	zaman
dk	dakika
kDa	kilodalton
mPas	mili pascalsaniye
g	gram
mg	miligram
cm ³	santimetre küp
L	litre
mL	mililitre
μ L	mikrolitre
μ m	mikrometre
μ g	mikrogram
nm	nanometre
mm	milimetre
ζ	zeta potansiyel
rpm	dakikada devir

Kısaltmalar

ACN	Asetonitril
Ch	Kitosan
DD	Deasetilasyon Derecesi
DOX	Doksorubisin
DPH	Difenhidramin Hidroklörür
Dt	Diatomit
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
LOD	Limit of detection (teşhis sınırı)
LOQ	Limit of quantification (tayin sınırı)
PEG-PHis	PEG-b-poli(L-histidin)
SEM	Taramalı elektron mikroskopu
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1	Kontrollü salım ilaçlarının plazma konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi ve geleneksel dozaj formu ile karşılaştırılması	2
Şekil 2.2	Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi. A) membran sistem, B) matriks sistem.....	4
Şekil 2.3	Çözücü kontrollü sistemlerin şematik gösterimi. A) şişme kontrollü sistem, B) ozmotik kontrollü sistem	5
Şekil 2.4	Kimyasal kontrollü sistemlerden vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi	6
Şekil 2.5	Kimyasal kontrollü sistemlerden zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi.	7
Şekil 2.6	Sıcaklığa duyarlı polimerleri faz geçişi şematik gösterimi. A) alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST), B) üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST).....	11
Şekil 2.7	Tamamen asetillenmiş kitin, tamamen deasetillenmiş kitosan ve ortalama asetilasyon derecesi ile karakterize edilen bir kopolimer olan ticari kitosan şematik gösterimi.....	15
Şekil 2.8	Kitin izolasyonu ve kitinden kitosan sentezi.....	16
Şekil 2.9	Doğada bulunan bazı diatomit türlerinin şekilleri.....	17
Şekil 2.10	Türkiye diatomit maden yatakları haritası	18
Şekil 2.11	Diatomit yatağı, Afyonkarahisar	19
Şekil 2.12	Diatomitin yüzey yapısı	20
Şekil 2.13	Histamin molekül yapısı	22
Şekil 2.14	Difenhidramin hidroklorür yapısı	23
Şekil 3.1	A) tane boyutu küçültülmüş diatomit örneği, B) kitosan polimeri örneği	24
Şekil 3.2	Shimadzu XRD-6000 model X-ışını difraktometre cihazı	26
Şekil 3.3	LEO 1431 VP model SEM cihazı	27
Şekil 3.4	Laboratuvar tipi çeneli kırıcı.....	29
Şekil 3.5	Laboratuvar tipi merdaneli kırıcı.....	29
Şekil 3.6	Laboratuvar tipi halkalı değirmen.....	30
Şekil 3.7	Kurutma işlemi için kullanılan etüv	31
Şekil 3.8	Dt/Ch kompoziti üretimi	33
Şekil 3.9	HPLC çalışmalarında kullanılan DPH etken maddesinin kalibrasyon eğrisi..	34
Şekil 3.10	Salım çalışmalarında kullanılan dissolution cihazı ve salım ortamı	36
Şekil 4.1	Doğal diatomitin XRD spektrumu	38
Şekil 4.2	Doğal diatomitin SEM görüntüsü	40
Şekil 4.3	Kalsine diatomitin SEM görüntüsü.....	41

Şekil 4.4 Kalsine diatomitin FT-IR spektrumu.....	43
Şekil 4.5 Kitosanın FT-IR spektrumu	44
Şekil 4.6 Difenhidramin hidroklorürün FT-IR spektrumu	44
Şekil 4.7 Tüm formülasyonlara ait FT-IR spektrumları.....	45
Şekil 4.8 Doğal (DD) ve kalsine diatomitin (CD) N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi	47
Şekil 4.9 Doğal (DD) ve kalsine diatomitin (CD) gözenek boyut dağılımları.....	48
Şekil 4.10 Doğal diatomitin pH'ya göre zeta potansiyel (ζ) profili	49
Şekil 4.11 Doğal ve kalsine diatomitin tane boyut dağılımları	50
Şekil 4.12 Tüm kompozit ürünlerinin pH 1.2'deki DPH salım profilleri	52



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler	9
Çizelge 2.2 Kitosanın bazı endüstriyel uygulamaları.....	13
Çizelge 3.1 Kitosanın bazı fiziksel özellikleri.....	16
Çizelge 2.1 Dünyadaki diatomit rezervleri.....	18
Çizelge 2.2 Türkiye’de bulunan diatomit örneklerinin kimyasal bileşim değerleri.....	21
Çizelge 3.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları	24
Çizelge 3.2 DPH salımı için hazırlanan formülasyonlar	32
Çizelge 4.1 Doğal diatomitin XRF sonuçları	39
Çizelge 4.2 Doğal ve kalsine diatomitin EDX analiz sonuçları	42
Çizelge 4.3 Doğal ve kalsine diatomitin BET metodu ile tayin edilen bazı özellikleri .	46
Çizelge 4.4 Doğal ve kalsine diatomitin tane boyut dağılımları	50
Çizelge 4.5 Tüm formülasyonlara ait maksimum DPH yükleme kapasiteleri	51
Çizelge 4.6 Tüm formülasyonlara ait maksimum salım miktarları	53
Çizelge 4.7 Kullanılan kinetik modeller ve elde edilen <i>in vitro</i> ilaç salım parametreleri	54

1. GİRİŞ

Gözenekli silika bazlı mikro ve nano partiküller son yıllarda farmasötik uygulamalarda çok fazla dikkat çekmiştir (Shahbazi vd. 2012). Bu malzemeler iyi termal-kimyasal stabilite, biyobozunurluk, düşük toksisite, geniş yüzey alanı, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, mikro ve nano gözenekli yapıları ile üstün karakteristik özellikler sergilerler (Rea vd. 2014). Diatomit, dünyanın pek çok bölgesinde bulunabilirliği, düşük maliyeti ve çevre dostu olması sebebiyle gıda üretimi, su arıtma maddesi, kozmetik ve eczacılık gibi endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılır (Qui vd. 2007, Bens ve Drew 1967, Khraisheh vd. 2015).

Yüksek yüzey alanına sahip kitosanın iyi derecede bağlama kapasitesi vardır. Bu nedenle kitosan ile mikro ve nano boyutlu silikatlardan oluşturulan kompozitler potansiyel bir taşıyıcı olarak ilgi görmektedir. Bu bileşim sayesinde diatomlu toprak ile birleşen kitosanın fizikokimyasal özellikleri iyileşir (Gaware vd. 2019). Ancak literatürde diatomit ve kitosan kompoziti ile kontrollü salım sistemi geliştirilmesi adına yapılan çalışmalar oldukça azdır.

Difenhidramin hidroklorür güçlü yan etkilere sahip antihistaminik bir etken maddedir. Yavaş metabolize olan difenhidramin hidroklorürün yarılanma ömrü 9-12 saattir. En yaygın yan etkileri arasında ağzı ve boğaz kuruluğu, taşikardi, pupilla dilatasyonu, idrar retansiyonu, kabızlık, motor bozukluk ve yüksek dozlarda ise halüsinasyon ve deliryum sayılabilir (Brunton vd. 2018). Yan etkileri azaltmak ve DPH etken maddesinin kontrollü salımını sağlamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (Lin vd. 2003). DPH etken maddesinin klinik kullanımı için pazarda oral formülasyonları bulunur.

Bu tez çalışmasında DPH etken maddesinin yan etkilerinin azaltılması ve kontrollü salımının yapılması için diatomit kitosan kompozitleri taşıyıcı malzeme olarak üretildi. Farklı bileşim oranlarında üretilen kompozitlerin DPH etken maddesinin yüklenme ve *in vitro* salım performansları araştırıldı.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 Geleneksel İlaç Dozaj Formları

Geleneksel ilaç verme yöntemleri; ilacın haplar, kapsüller şeklinde oral kullanımı, intravenöz infüzyonlar, fitiller, kremler, inhalasyon aerosolleri, kremler vb. şekilde periyodik olarak uygulanması esasına dayanır (Karakuş 2021, Danckwerts ve Fassihi 1991). Bu dağıtım sistemleriyle ilaç uygulamasında, terapötik konsantrasyon seviyesini korumayı zorlaştıran tipik inişli çıkışlı bir plazma konsantrasyonu zaman profili görülür. Başka bir deyişle, ilaç konsantrasyonu başlangıçta tepe noktasına ulaşır ve ardından metabolik aktivitelerle düşer. Dolayısıyla terapötik dozu sağlayabilmek için periyodik doz tekrarlarına ihtiyaç duyulur. Bu doz tekrarları tedavi sürecini uzatır ve özellikle toksik ve yan etkilere maruziyet olasılığını önemli ölçüde artırır.

2.2 Kontrollü İlaç Salımı

Her etken maddenin kan plazmasında minimum ve maksimum konsantrasyon değerleri vardır. Etken madde maksimum konsantrasyon seviyesinin üzerine çıktığında toksik etki gösterir, minimum konsantrasyon seviyesinin altında kaldığında etki göstermez. Bu iki değer arasındaki aralığa terapötik aralık denir. Kontrollü salım sistemlerinin amacı, etken madde konsantrasyonunu uzun süreli terapötik aralıkta tutarak dozlama sıklığını azaltmak, ilacın etkinliği artırmak ve olası yan etkileri en aza indirmek veya ortadan kaldırmaktır (Jethara 2014).



Şekil 2.1 Kontrollü salım ilaçlarının plazma konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi ve geleneksel dozaj formu ile karşılaştırılması.

İdeal ilaç salım sistemi biyoyoumlu, biyobozunur, kullanımı rahat, yüksek yükleme kapasitesine sahip ve güvenli olmalıdır (Bhowmik vd. 2012). Bu sistemler tedavi edilen hastalık, terapi süreci, hasta, ilacın özellikleri gibi birçok değişene bağlıdır (Turhan 2021).

2.3 Kontrollü İlaç Salımının Avantajları

- ✓ Terapötik konsantrasyonun korunması ve artan etki süreleri
- ✓ Daha az miktarda ilaç ile etkin tedavi
- ✓ Daha az uygulama sıklığı
- ✓ Yan etkilerin minimuma indirilmesi
- ✓ Artan hasta uyumu
- ✓ Daha kolay ilaç uygulaması (Bankar vd. 2012, Çiftçi 2019).

2.4 Kontrollü İlaç Salımının Dezavantajları

- ✓ Doz boşalması görülebilir. Diğer bir deyişle taşıyıcı kapsülün hasar görmesi sonucu ilacın ani salımı ile konsantrasyon toksik seviyenin üzerine çıkabilir.
- ✓ İlaç salımı başladıktan sonra durdurmak zordur.

- ✓ Geleneksel dozaj formlarına kıyasla üretim maliyeti yüksektir (Bankar vd. 2012, Çiftçi 2019).

2.5 Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

İlacın salım şekline bağlı olarak polimer veya lipit sistemlerden salımı dört yolla gerçekleşir.

2.5.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon; yüksek derişimli ya da yüksek kimyasal potansiyelli bölgeden, düşük derişimli ya da düşük kimyasal potansiyelli bölgeye atom veya partikül geçişidir (Asmaz 2010). Difüzyon kontrollü sistemlerin temeli ilaç moleküllerinin salımının bir polimer zar veya bir polimer matris içinden yayılması ile oluşmaktadır. Salım, ilaç moleküllerinin mikro gözeneklerden ya da polimer zarından difüzyonu yoluyla gerçekleşir. Bu sistemler membranlı (rezervuar) ve matriks (monolitik) olmak üzere ikiye ayrılır (Karakuş 2021).

2.5.1.1 Membran Sistemler

Membran sistemlerde ilaç, suda çözünmeyen polimerik bir zarla kaplı çekirdek görünümündedir. Rezervuar sistemler için difüzyon; rezervuar taşıyıcı sıvısı ve membran arasında çözünme, membrvean difüzyon, membran ve salım ortamı arasındaki bölme ve son olarak sistem yüzeyinden uzağa taşınmadır (Fan vd. 1989). Bu sistemlerin en önemli özelliği polimer membrvean difüzyonun hız sınırlayıcı olmasıdır. Aynı zamvea polimer zarın yırtılması durumunda kullanılan ilaca bağlı potansiyel olarak tehlikeli olabilmesidir (Dancwerts ve Fassihi 1991).

2.5.1.2 Matriks Sistemler

Matriks sistemler, ilaç etken maddesinin polimer matris içinde eşit şekilde dağılması esasına dayanır. Membran sistemlerde olduğu gibi, polimer matris boyunca ilaç

Figure 1 consists of two panels, A and B, each showing a schematic representation of a drug-polymer system at two different time points, $t=0$ and $t=t$.

Panel A: At $t=0$, a yellow circle represents the polymer matrix, and a blue 'x' represents the drug molecule (ilac). The drug molecule is located outside the polymer matrix. At $t=t$, the drug molecule is now inside the polymer matrix, indicating incorporation.

Panel B: At $t=0$, a yellow circle represents the polymer matrix, and a blue 'x' represents the drug molecule (ilac). The drug molecule is located outside the polymer matrix. At $t=t$, the drug molecule is now inside the polymer matrix, indicating incorporation.

2.5.2 Çözücü Kontrollü Sistemler

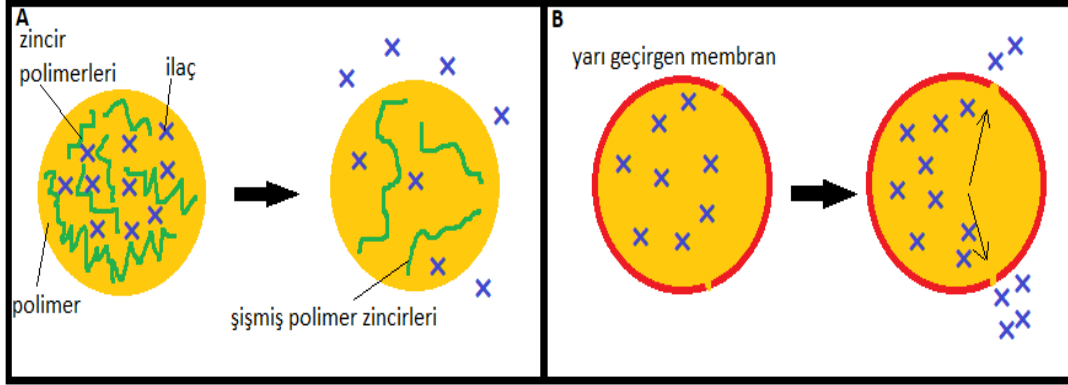
2.5.2.1 Şişme Kontrollü Sistemler

2.5.2.2 Ozmotik Kontrollü Sistemler

5

da herhangi başka bir uygun ozmotik madde bulunur. Sistem suyun veya biyolojik sıvının teması ile salım oranını kontrol edebilen küçük bir delikten ilacı çıkarmak için içeride yeterli ozmotik basıncı oluşturur (Peppas vd. 2000, Sharma vd. 2012).

Salım hızı; etken maddenin çıkış hızı, polimerin cinsi ve kalınlığı, delik çapı ile ayarlanır (Sharma vd. 2012).

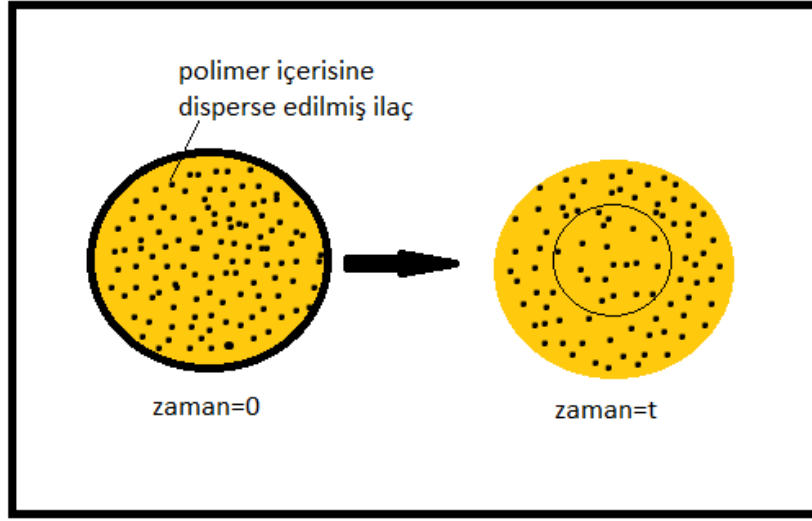


Şekil 2.3 Çözücü kontrollü sistemlerin şematik gösterimi. A) şişme kontrollü sistem, B) ozmotik kontrollü sistem.

2.5.3 Kimyasal Kontrollü Sistemler

2.5.3.1 Vücutta Aşınan Sistemler

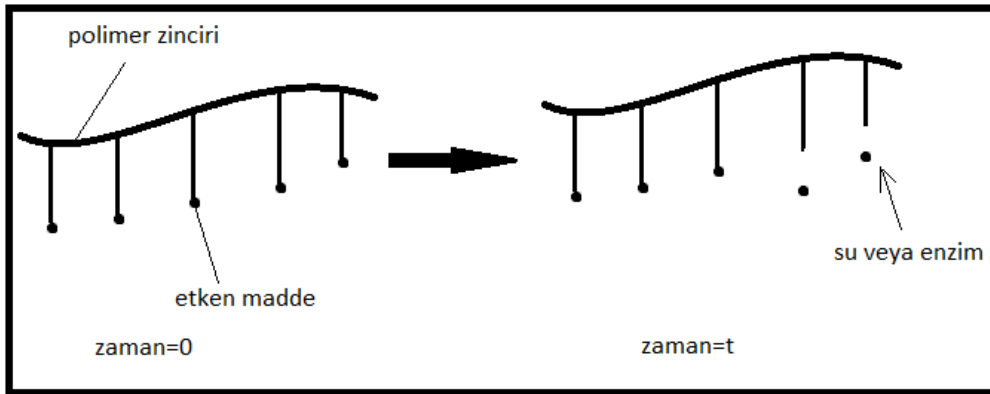
Biyobozunur olan bu sistemlerde ilaç matris sistemlerde olduğu gibi polimer içerisinde dağılır. Ancak matris sistemlerden farklı olarak ilaç salımıyla birlikte aşınmaya başlayan polimer faz zamanla yok olur. Bu sistemlerde salım hızını difüzyon ve aşınma belirler. Vücutta aşınan sistemlerde aşınmaya uğrayan polimer vücut tarafından adsorbe edildiği için cerrahi işlem gerektirmemesi en önemli tercih edilme sebebidir. Aşınan polimerlerin toksik, immunojenik ve kanserojen olmamaları da dikkat edilmesi gereken bir husustur (Sözmen 2008).



Şekil 2.4 Kimyasal kontrollü sistemlerden vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi.

2.5.3.2 Zincire Takılı Sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimer bir zincire kimyasal olarak bağlıdır ve polimer zincir bağının enzimatik ya da hidrolitik olarak kopması ile salım gerçekleşir. Zincire takılı sistemlerin diğer sistemlerden üstünlüğü ağırlıkça %80 ilaç içermesi sebebiyle ekonomik açıdan avantajlı olmasıdır (Sözmen 2008, Korkmaz 2017). Kısa süreli kullanıma yönelik implantlarda kullanılmaktadır (Kawaguchi 2000).



Şekil 2.5 Kimyasal kontrollü sistemlerden zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi.

2.5.4 Diğer Sistemler

2.5.4.1 Manyetik Kontrollü Sistemler

Manyetik kuvvet sayesinde aktive olan sistem formülasyonunda, ilaç ve manyetik tanecikler polimer matris içerisinde homojen bir şekilde dağılmıştır. Bu sistem biyolojik ortamda difüzyon yoluyla salım yapar. Manyetik kontrollü sistemlerin en büyük avantajı, dışarıdan manyetik uyarının kontrol edilmesi sayesinde salım hareketlerinin değiştirilmesidir (Tüylek 2017).

2.5.4.2 Ultrasonik Sistemler

Ultrasonik sistemler, ultrasonik enerjinin oluşturduğu titreşimle salım yapan sistemlerdir. Bu sistemlerde de manyetik kontrollü sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır (Kartal 1994).

2.5.4.3 Ortama Duyarlı Sistemler

İlaç taşıyan polimerin, yapısının değiştirilmesi ve pH, sistemin bulunduğu ortam, ortamdaki bileşenler gibi parametrelerin değiştirilmesiyle ilaç salımı kontrol edilebilir. Hidrojeller ortama duyarlı sistemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonları da mümkündür (Kartal 1994).

2.6 İlaç Salım Sistemlerinin Sahip Olması Gereken Özellikler

2.6.1 Biyouyumluluk

Biyouyumluluk, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal, biyolojik uyumdur. Biyouyumluluk, bir biyomalzemenin dayanımının yanında en önemli özelliğidir.

Biyouyumlu bir malzeme, etrafını saran dokular üzerinde iltihaplanma, pıhtı oluşumu vb. olumsuz etki yapmamalıdır (Güven 2014). Bu nedenle vücuda implante edilen kontrollü salım sistemlerinde aranan en önemli özelliklerden ilkidir. Sadece salım sistemi olarak kullanılacak biyomalzemenin salım öncesindeki durumu değil, bozunma ürünlerinin de biyouyumlu olması gerekmektedir (Öztekin 2017).

2.6.2 Biyobozunurluk

Nanopartiküllerin hazırlanmasında biyobozunur materyallerin kullanılması, doğal ya da sentetik polimerler kullanılarak üretilen nanopartiküllerin; ilaçlarla birlikte proteinler ve genlerin de istenen dokuya hedeflendirilmelerinde en önemli özellik olarak ortaya çıkmaktadır (Kamaly vd. 2016).

Biyobozunur materyaller olarak kullanılan polimerler yapılarına, molekül ağırlıklarına, morfolojilerine ve işlem koşullarına göre bulundukları bölgeden yavaş yavaş yok olurlar.

Biyobozunur polimerler kontrollü ilaç sistemlerinde önemli bir yer alır. Bu polimerler vücuda girdiklerinde taşıdıkları ilacın salımını sağlarken aynı zamanda vücuttan metabolik faaliyetlerle atılabilmektedirler (Vohlidal vd. 2021).

2.6.3 Uygun Bozunma Hızı

İlaç taşıyıcı sistemin bozunma hızı önceden ayarlaması oldukça zor bir durumdur. Bozunma süreci, ilaç dağıtım uygulamalarında kullanılan polimer ya da kompozit karışımlarının yanı sıra etken maddenin yani ilacı da içeren tüm yapının bozunmasını içerir. Bileşenlerin her biri farklı bozunma yollarına sahip olabilir. İstenilen kontrollü salım hızının sağlanması için ilaçların kimyasal yapıları değiştirilir. Böylece bozunma hızı ve ilaç salımı buna göre ayarlanabilir. Bu durum ise biyobozunur polimerler kullanılarak elde edilebilir (Vison vd. 2021).

2.7 Polimerler

Polimerler, birbirine kimyasal bağı monomerlerden oluşan, uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir.

Polimer bilimi ve mühendisliğindeki gelişmeler sayesinde yeni sentez yöntemleri ve yapıları iyi tanınan polimerler geliştirildi. Bu sayede modern ilaç teknolojisinde önemli ilerlemeler kaydedildi.

Çizelge 2.1’de ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan bazı polimer örnekleri verilmiştir.

Çizelge 2.1 İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler (Fung ve Saltzman 1997).

Polimerler	Polimer Grupları	Polimer Örnekleri
Doğal ve Biyolojik Olarak Parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, Dekstran, Kitosan, Kondroitin Sülfat, Aljinat, Nişasta, HA
	Poliamidler	Poliamino asit, Polipeptit
Sentetik ve Biyolojik Olarak Parçalanabilenler	Polyesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit) Poli((kaprolakton) Poli(dioksanon) Poli(hidroksibütirat)
	Polianhidritler Poliortoesterler Polifosfoesterler	Polifosfat, Polifosfonat, Polifosfit
Sentetik ve Biyolojik Olarak Parçalanamayanlar	Silikon elastomerler Poli(etilen-ko-vinil asetat) Poliakrilatlar	Poli(metil metakrilat)

2.7.1 Akıllı (Uyarı Duyarlı) Polimerler

Çevresel uyaranlara yapısında kimyasal ve fiziksel değişiklikler göstererek tepki veren polimerlerdir. Bu çevresel uyaranlar fiziksel, kimyasal veya biyolojik uyaranlar olabilir. Fiziksel uyaranlara sıcaklık, ses, ışık, manyetik alan, kimyasal uyaranlara pH, iyonik güç, biyolojik uyaranlara ise enzimler örnek verilebilir.

Akıllı polimerlerin en önemli özelliği uyaranlara duyarlılığı olan çok sayıda monomer olmasından dolayı farklı yollarla ayarlanabilir olmalarıdır (Kim vd. 2009).

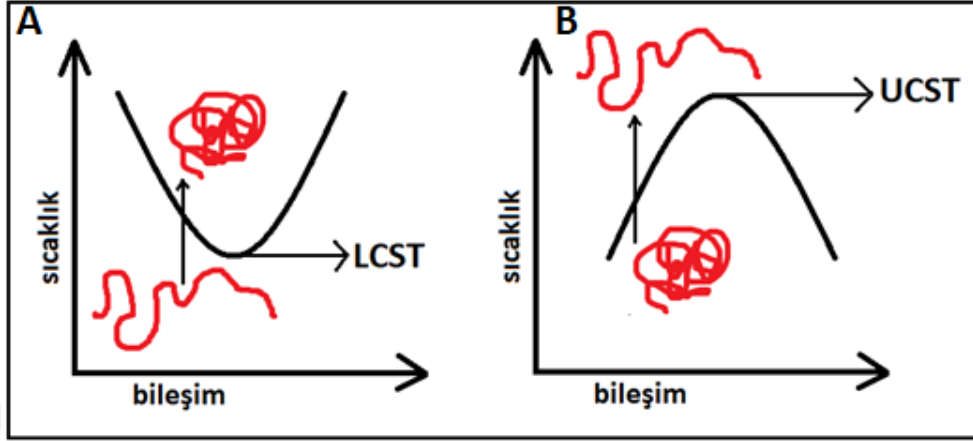
2.7.2 Sıcaklık Duyarlı Polimerler

Sıcaklık uyarana duyarlı polimer sistemlerinde en yaygın kullanılan değişkendir. Sıcaklık duyarlılığı hidrofobik ve hidrofilik kısımlar arasındaki dengeden kaynaklanır. Sıcaklığa duyarlı polimerler sıcaklıkla etkileşime girdiklerinde yapılarında geri dönüşümlü hacim değişiklikleri gösterirler (Ngadaonye vd. 2012).

Kritik çözelti sıcaklığı polimer çözeltisinin bir fazdan iki faza geçtiğı sıcaklığa denir (Hu vd. 2008). Birçok ısıya duyarlı polimer, düşük sıcaklıklarda suda çözünür, ancak alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) olarak adlandırılan değerin üzerine çıktıķa çözünmez hale gelir. Negatif sıcaklığa duyarlı bir polimerin hidrofilik grupları ile su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları polimerin suda iyi çözünmesini sağlar. Sıcaklığın artmasıyla hidrojen bağları zayıflar ve faz ayrımı görülür. Faz ayrımının gözlemlendiğı bu sıcaklığa LCST denir (Ngadaonye vd. 2012). Negatif sıcaklığa duyarlı kimyasal bağlanmış hidrojeller sol-jel geçişlerinden ziyade sıcaklık değişimi ile hacim değişimine uğrarlar (Ebara vd. 2014).

Pozitif sıcaklığa duyarlı polimerler ise üst kritik çözelti sıcaklığı olarak adlandırılan UCST değerine sahiptir. Bu hidrojeller UCST değerinin altında sıcaklık değişimi ile büzüşmeye başlarlar (Ebara vd. 2014).

Polimerin hidrofilik özelliği arttıkça LCST değeri de artar. Daha hidrofobik ve daha yüksek molekül ağırlıklı polimerler düşük LCST değerine sahiptir (Kim vd. 2009).



Şekil 2.6 Sıcaklığa duyarlı polimerleri faz geçişi şematik gösterimi. A) alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST), B) üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST).

2.7.3 pH Duyarlı Polimerler

Bulunduğu ortamın pH değişimine yanıt veren iyonlaşabilen fonksiyonel gruplar içeren polimerler, pH'a duyarlı polimerler olarak adlandırılır. Poliakrilik asit, polimetakrilik asit (PMMA), poli(etilen imin), poli(L-lizin) ve poli(N,N-dimetil aminoetil metakrilamid) pH'a duyarlı polimerlerin tipik örnekleridir. Gastrointestinal sistem pH'a duyarlı polimerlerin uygulanması için önemli bir bölgedir. Elektrostatik itme, polimer zinciri boyunca yük oluşturarak polimerik hidrodinamik hacminde artışa sebep olur (Jeong ve Gutowska 2002).

pH duyarlı polimerler, asidik ortamda şişebilen polibazik, bazik ortamda şişebilen poliasidik ve her iki ortamda da şişebilen poliamfolit jeller olmak üzere üçe ayrılırlar. pH duyarlı jeller iyonize olabilen gruplar da içerdiğinden polielektrolit jeller olarak da adlandırılmaktadırlar (Yalaz 2006).

Polielektrolit yapısındaki polimerler ortam pH'ına bağlı tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma, polimerin özelliklerini değiştirir. Bu özellikler, çözelti

viskozitesi, çözünürlük, polimerik membranın şişme ve geçirgenlik özellikleri olabilir (Katchalsky 1954, Kuhn vd. 1950).

Örneğin; Lee ve arkadaşları, pH duyarlı polimerik misel olan PEG-b-poli(L-histidin) (PEG-PHis)'e antikanser ilaç olan doksurubisin (DOX) yükledi. DOX yüklü PEG-PHis misel, meme tümörü dokusunun pH'ı nedeniyle in vivo koşullarda meme kanseri hücre dizilerini (MCF-7) etkili bir şekilde ortadan kaldıracabileceğini gösteri (Lee vd. 2005).

2.7.4 Birden Fazla Uyarıya Cevap Veren Polimerler

Birden fazla uyarıya cevap verebilen akıllı polimer sistemleri, birden fazla monomerin uyarı-cevap özelliklerinin birleştirilmesiyle oluşan kombine kopolimerlerdir. Tek bir akıllı kopolimerde, sıcaklık duyarlı özellik ile pH duyarlı özellik birleştirilirse kopolimerin LCST'si pH'a da duyarlı olacaktır (Yalaz 2006).

Birden fazla uyarıya cevap verebilen polimerler arasında, literatürde en çok, iyonize olabilen gruplar içeren monomerler ile sıcaklık duyarlı monomerlerden oluşan sıcaklık ve pH duyarlı kopolimerlere rastlanmaktadır (Fındık 2017).

Örneğin; Aoki ve arkadaşları, poli(N-izopropilakrilamid), 3-akrilamidofenilboronik ve N-(3-dimetilaminopropil)akrilamid kopolimerleşmesiyle sıcaklık ve glikoz derişimine duyarlı bir kompleks polimer elde etti. Bu kopolimerin değişen glikoz konsantrasyonuna karşı LCST davranışları incelendi (Aoki vd. 1996).

Birden fazla uyarana cevap veren polimerlerin bir diğer örneği ise Bromberg vd. (1996) tarafından geliştirilen iyon seçici jellerdir. Bu jellerin sıcaklık, pH ve metal iyonu varlığının etkileri incelenmiştir (Bromberg 1996).

2.8 Kitin ve Kitosan

Kitin ($C_8H_{13}O_5N$)_n, selülozdan sonra dünyada en yaygın bulunan ikinci doğal polimerdir. Yapı olarak selüloza benzer bir yapı gösteren kitin, uzun zincirli bir biyopolimer (poli(β -(1-4)-N-asetil-D-glukozamin)) olup, polikasyonik bir polisakkarittir. Yengeç, karides gibi kabuklu deniz canlılarının ana bileşeni olmakla birlikte, böceklerin iskeletinde ve mantarların hücre duvarlarında da bulunmaktadır. Doğada yıllık kitin üretiminin yaklaşık 150×130 ton civarında olduğu belirtilmektedir (Belli ve Çelik 2012).

Kitinin birçok türevi bulunur ve kitosan bunlar arasında en önemlisidir. 1811 yılında kitinin keşfi Henri Braconnot'a atfedilirken, kitosanın tarhi Charles Rouget'in çalışmalarıyla 1859 yılına dayanmaktadır. Kitosanın adı ise 1894 yılında Felix Hoppe-Seyler tarafından ortaya atılmıştır (Morin-Crini vd. 2019). Hoppe-Seyler, kitini potasyum hidroksit içerisinde 180°C'de deasetilasyona sokmuş ve asetil içeriği azaltılmış bir ürün olan "kitosan"ı elde etmiştir (Belli ve Çelik 2012).

Son zamanlarda kitosan alternatif bir kasyonik polimer olarak seçilmiştir. Biyobozunur olması, toksik olmaması, biyouyumlu olması, doğal yollarla elde edilebilmesi, antibakteriyel, antimikrobiyel olması gibi birçok özelliğinden dolayı kitosan, endüstriyel ve akademik birçok çalışmada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu anlamda kitosan, gıda ve tekstil endüstrisi, atık su arıtma ve farmasötik uygulamalar gibi çeşitli alanlarda oldukça uygundur (Safdar vd. 2019). Yapısında bulundurduğu fonksiyonel gruplar, kasyonik polimer olması ve nanoboyutta kitosan parçacıklarının hazırlanabilmesi avantajı özellikle; biyomedikal, kozmetik, farmasötik sektöründe oldukça dikkat çekmiştir (Gökçe 2008). Kitosanın biyomedikal uygulamalarına bir örnek olarak, FDA tarafından Japonda, İtalya ve Finlveiya'da diyet uygulaması ve yara pansumanında kullanılmak üzere onaylanmıştır (Ilium 1998). Çizelge 2.2'de kitosanın bazı endüstriyel uygulamaları verilmiştir.

Çizelge 2.2 Kitosanın bazı endüstriyel uygulamaları (Gökçe 2008).

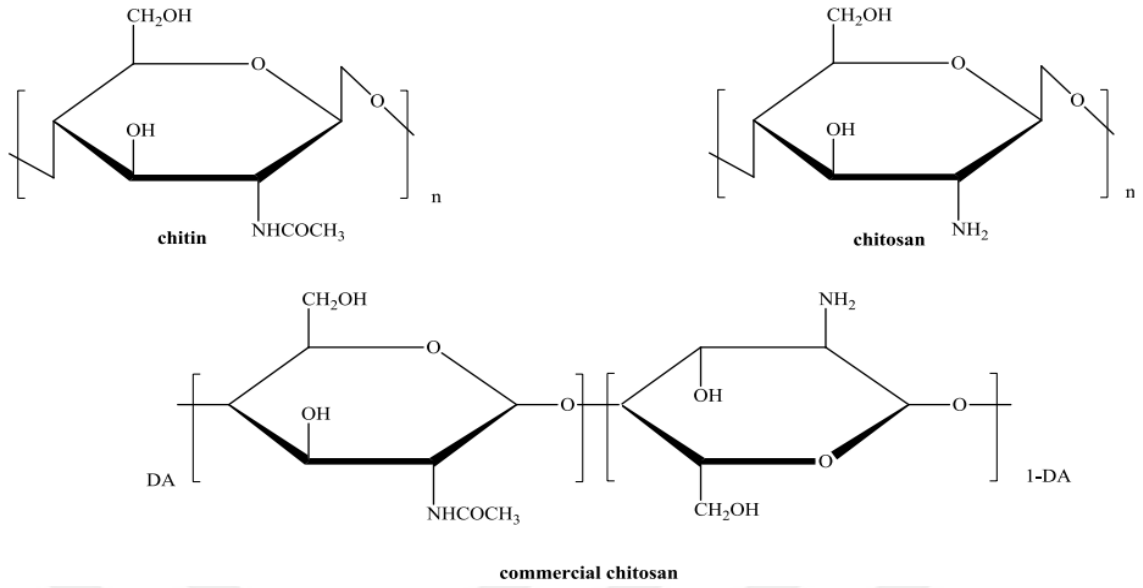
Endüstriyel Alan	Uygulama
Atık Su İyileştirme	-Metal iyonlarının uzaklaştırılması -Protein, boya, aminoasit, organik bileşikler tutulması
Su Arıtma	-Gıda prosesleri -Meşrubat/içme suyu
Tarım	-Tohum kaplama -Gübre -Kontrollü toprak kimyasalı salınım -Böcek öldürücüler -Parazit öldürücüler
Kağıt-Kağıt Hamuru	-Yüzey iyileştirme -Fotoğrafik kağıt -Kaplama ve fiber
Gıda Endüstrisi	-Besleyici ilaçlar -Boyar maddenin uzaklaştırılması -İçeceklerin temizlenmesi -Besin koruması -Renk dengesi -Koku ve tat dengesi -Besin dengesi -Yiyecek katkısı
Biyoteknoloji	-Enzim ve hücre immobilizasyonu -Protein ayrılması -Hücre geri kazanımı -Kramotografi
Kozmetik	-Nemlendirici -Saç bakımı -Cilt bakımı -Ağız bakımı -Banyo losyonu

Çizelge 2.2 Kitosanın bazı endüstriyel uygulamaları (Gökçe 2008).

Membran	-Geçirgenlik kontrolü -Ters ozmoz
Ürün Ayırımı ve Geri Kazanımı	-Membran ayırma -Koagülasyon -Kromatografik kolonlar -Kapsülleme adsorbentleri
Biyomedikal	-Yara iyileştirici -Antikanser tedavi uygulamaları -Cerrahi dikişler -Diş uygulamaları -İlaç salım sistemleri -Göziçi ve kontakt lensler -Pıhtılaşma etkeni -Eczacılık

2.8.1 Kitosan Kimyasal Yapısı

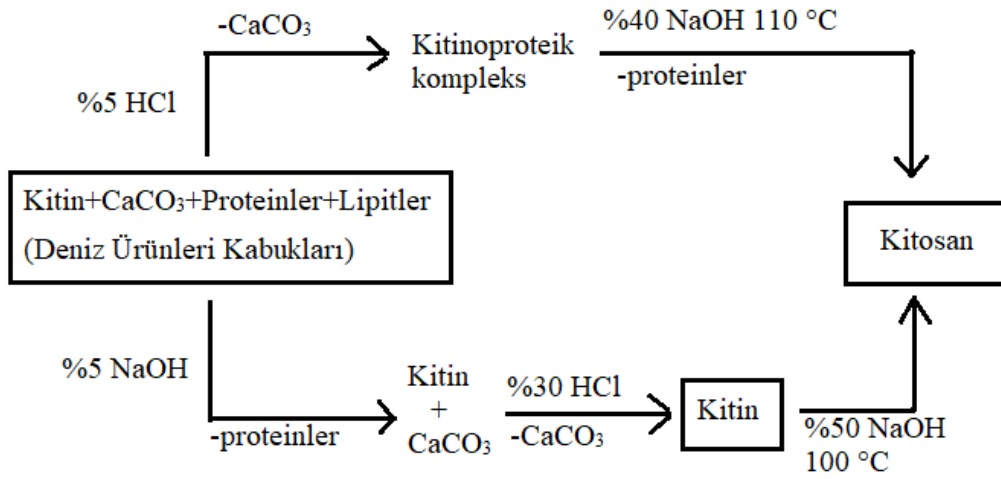
Kitin esas olarak poli- $[\beta-(1,4)\text{-}2\text{-asetamid-}2\text{-deoksi-}\beta\text{-D-glukopiranoz}]$ yapısına sahiptir. Kitosan ise kitinin alkali ortamda deasetilasyonu ile elde edilen 2-amino-2-deoksi-D-glukoz monomerlerinin birbirine $\beta\text{-}1,4$ bağlarıyla bağlandığı lineer yapılı bir biyopolimerdir.



Şekil 2.7 Tamamen asetillenmiş kitin, tamamen deasetillenmiş kitosan ve ortalama asetilasyon derecesi ile karakterize edilen bir kopolimer olan ticari kitosan şematik gösterimi (Morin-Crini vd. 2019).

Kitosan, kitinin alkali ortamda deasetilasyonu ile elde edilir. Bu deasetilasyon, 100-160°C’de %40-50 sulu alkali solüsyon kullanılarak meydana gelir ve 0,95’e kadar deasetilasyon derecesi sağlar (Safdar vd. 2019).

Deasetilasyon derecesi (DD); deasetilasyona uğramış N-asetil-D-glukozamin gruplarının sayısının toplam grup sayısına oranı şeklinde tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle, kitinin yapısında bulunan aminoasetil gruplarından asetil grubunun uzaklaştırılma derecesidir. Bu şekilde geriye sadece amin grubu kalmaktadır. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri deasetilasyon derecesi ve molekül ağırlığı ile değişir (Burkhanova vd. 2000). Şekil 2.8’de kitosan sentezi şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 2.8 Kitin izolasyonu ve kitinden kitosan sentezi (Demetgül 2008).

Kitinin aksine kitosan nötral ve alkali ortamlarda çözünmez, hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik sulu asidik ortamlarda çözünür. Çözünmenin başlamasıyla $-NH_2$ grupları protonlanır ve kitosan polielektrolite dönüşür. Böylece yüksek yük yoğunluğuna sahip olur ve negatif yüzeylerle güçlü bir şekilde etkileşime girer. Genellikle, kitosanın yük yoğunluğu arttıkça çözünürlüğü de azalmaktadır.

Kitosanın pH 7'nin üzerinde çözünmemesinin nedeni karalı kristal yapısıdır. Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları boyunca kristal yapıya sahip olan kitinin deasetilasyon derecesi %0 ve %100 olduğunda maksimum kristal yapı elde edilir. Kitosanın çözünürlüğü DD parametresine, iyonik derişimine, pH'a, kullanılan asidin yapısına, asetil gruplarının polimer zincirindeki dağılımına ve polimerdeki hidroksil gruplarının hidrojen bağlarına bağlıdır (Demetgül 2008). Çizelge 2.3'te kitosanın bazı fiziksel özellikleri verilmiştir.

Çizelge 2.3 Kitosanın bazı fiziksel özellikleri (Gökçe 2008).

Özellik	Değer
Molekül Ağırlığı	50-2000 kDa
DD	%40-100
Viskozite	<2000 mPas

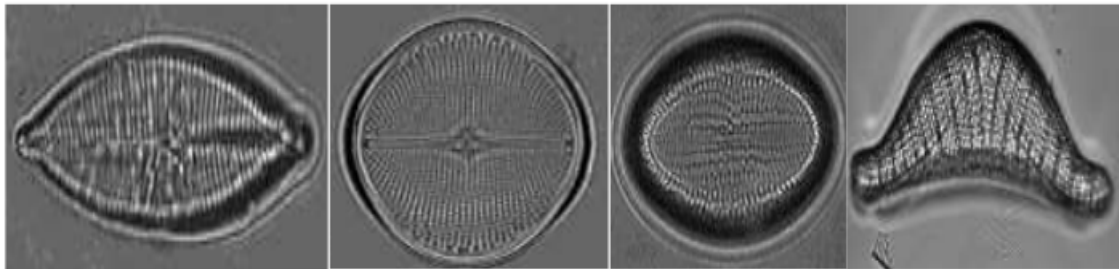
Çizelge 2.3 Kitosanın bazı fiziksel özellikleri (Gökçe 2008).

Su bağlama kapasitesi	%450-1150
Yağ bağlama kapasitesi	%314-535
Yığın yoğunluğu	0.06-0.39 g/cm ³
Renk	Donuk sarı-beyaz
Çözünürlük (suda)	pH<6.5

Kitosanın partikül boyutunun küçülmesiyle yüzey alanının arttığı görülmüştür. Daha fazla yüzey alanına sahip olan kitosanın bağlama kapasitesi de artar. Kitosanın toksik olmaması, biyoyumlu ve biyobozunur olması gibi özelliklerinin yanında kitosan nanopartiküllerinin sahip olduğu bu özellik, kitosanın ilaç salım sistemlerinde kullanılmasını sağlamıştır (Gökçe 2008).

2.9 Diatomit

Diatomlar, kendi iskeletlerini oluşturmak için sudan silis emen benzersiz özelliklere sahip mikroskobik su bitkileridir (Akyüz vd. 2017). Diatomit, yüksek doğal rezervlere sahip, göllerde veya denizlerde biriken diatom iskeletlerinden (früstüller) oluşan tortul bir fosil malzemedir. Diatom früstüllerinin 200 m²/g'a kadar özgül yüzey alanına sahip olduğu bilinmektedir. Doğada, boyutları (2 µm'den 2 mm'ye kadar) ve morfolojisi değişen farklı türde yaklaşık 110000 tür diatom vardır (Weng vd. 2013). Şekil 2.9'da doğada bulunan bazı diatomit türlerinin şekilleri görülmektedir.



Şekil 2.9 Doğada bulunan bazı diatomit türlerinin şekilleri (Yıldırım 2000).

2.9.1 Diatomit Yatakları

Avrupa diatomit rezervi bakımından en zengin kıtadır. İkinci sırada ise Amerika gelmektedir. Dünyada toplam potansiyel rezervin 2 milyar ton olduğu ve bunun yarısından fazlasının Avrupa kıtasında bulunduğu bilinmektedir. Diğer rezervler Amerika, Özbekistan ve Kazakistan'da yer almaktadır. Ülkemizde ise diatomit rezervi yaklaşık 125 milyon tondur (Taş ve Çetin 2012).

Çizelge 2.4 Dünyadaki diatomit rezervleri (Taş ve Çetin 2012).

Diatomit Yatakları	Rezervler (Milyon Ton)
Avrupa	1200
Kuzey Amerika	500
Güney Amerika	100
Asya	50
Afrika	20
Avusturalya	20
Diğer	100



Şekil 2.10 Türkiye diatomit maden yatakları haritası.



Şekil 2.11 Diatomit yatağı, Afyonkarahisar.

2.9.2 Diatomit Kullanım Alanları

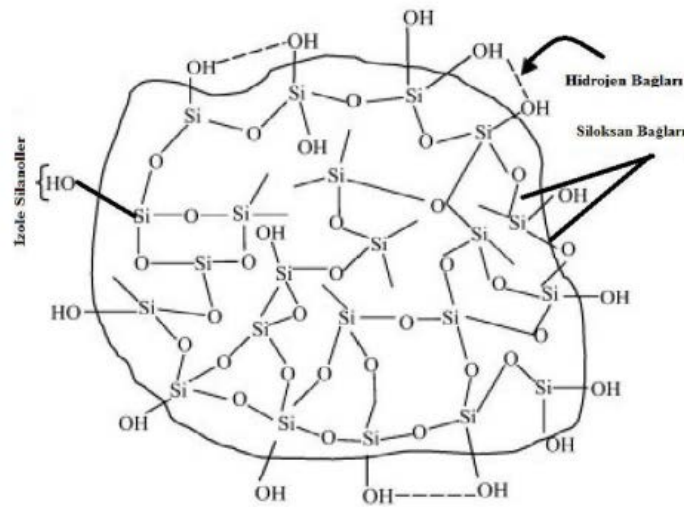
Diatomit, endüstriyel birçok alvea kullanılmaktadır ve bu alanlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Süzme,
2. Dolgu maddesi veya ilave madde,
3. Isı, ses, elektrik izolasyon malzemesi,
4. Katalizör taşıyıcı,
5. Adsorbent,
6. Kimyasal madde üretiminde silis kaynağı olarak,
7. İnşaat malzemesi,
8. Kimyasal gübreler için sertleşme önleyici (Kısa 2015, Ulus 2015).

2.9.3 Diatomitin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Diatomit; saf, kumlu, killi, kireçli, tüflü şekillerde gelişebilir. Renkleri açık bej, beyaz ve gri arası değişir. Tane boyut dağılımları diatomların cinsine ve iriliğine, kabuklarına, kil ve kum katkılarına göre değişebilir. Kayaç, yumuşak, hafif, ele alındığında kolayca dağılabilen tipte olmalıdır. Diatomit rezervden alındığında pH'ı 5-9 arası değişir. Diatomitin en önemli özelliği olan gözenekli yapısı %80-85 porozite sağlar. Sıvı emme kapasitesi oldukça yüksektir. İşlenmemiş halde ağırlığının 3-4 katı kadar su emebilen diatomit, kalsinasyon işleminden sonra ise ağırlığının 5-10 katı kadar su emebilmektedir. Isı iletkenliği çok düşüktür. Aynı zamanda birçok kimyasal maddeye karşı inerttir (Taş ve Çetin 2012).

Diatomit esas olarak amorf silikadan oluşur, ancak çevreden gelen organik bileşikler ve metal oksitler (MgO , Al_2O_3 , Fe_2O_3) gibi safsızlıklar içerebilir (Zhang vd. 2013). Bu nedenle jeolojik yatlardan çıkarılan diatomitin önce saflaştırılması gerekebilir. Bunun için termal kalsinasyon, HCl yıkama gibi işlemler kullanılmaktadır (M Rosenholm vd. 2011). Amorf silikanın yüzey özelliği silanol gruplarının varlığına bağlıdır. Bu grupların yeterli derişimi yüzeyi hidrofilik yapar. Hidroksil grupları adsorplayıcılarla belirli reaksiyonlar boyunca, moleküler adsorpsiyonun merkezleri gibi davranır. Bu nedenle silika yüzeyinden hidroksil gruplarının ayrılması adsorpsiyonun azalmasına neden olur ve yüzey daha fazla hidrofobik özellik kazanır (Özdemir 2019).



Şekil 2.12 Diatomitin yüzey yapısı (Kısa 2015).

Çizelge 2.5'te Türkiye'de bulunan 13 farklı diatomit yatakları üzerinde yapılmış olan araştırma sonucunda, diatomitin kimyasal özellikleri bakımından ana bileşenlerinin maksimum ve minimum değerleri verilmiştir.

Çizelge 2.5 Türkiye'de bulunan diatomit örneklerinin kimyasal bileşim değerleri (Taş ve Çetin 2012).

Kimyasal Bileşen	% Minimum	% Maksimum
SiO ₂	65.42	87.48
Al ₂ O ₃	0.81	3.42
Fe ₂ O ₃	0.64	2.48
CaO	0.71	9.37
MgO	0.39	7.20

2.9.4 Diatomitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı

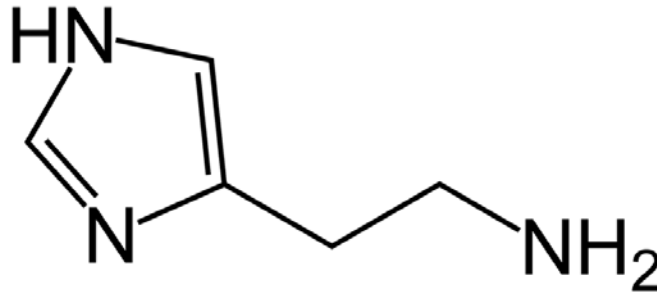
Mikro ve nano ölçekli ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi, düşük etkinlik, zayıf güvenlik gibi birçok geleneksel ilaç salımı problemlerini hafifleterek ilaç endüstrisini büyük ölçüde etkilemiştir (Goldberg vd. 2007). Oral ilaç uygulamaları düşük maliyetleri ve yüksek hasta uyumu sayesinde popüler bir uygulama yolu olmuştur. Fakat değişken pH koşulları, enzimatik etkiler ve gıda etkileri gibi gastrointestinal sistemin zorlukları oral uygulamayı karmaşık hale getirmektedir (Goldberg ve Gomez Orellana 2003).

Uygun ve etkili bir ilaç taşıyıcısının seçimi, yükleme kapasitesine, salım hızına, biyouyumluluğuna, güvenliğine ve üretim maliyetine bağlıdır. Son yıllarda diatomit, doğal zeolit gibi silika bazlı nano ve mikro parçacıklar biyomedikal uygulamalarda ilgi görmüştür. Biyobozunurluk, düşük toksisite, yüksek yüzey alanı ve yüzey modifikasyonları, yüksek absorpsiyon kapasiteleri, toksik olmamaları, termal stabiliteleri, düşük maliyetleri gibi özellikleri sayesinde hedefli ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde potansiyel malzemeler haline gelmişlerdir (M Roselholm vd. 2011, Ruggiero vd. 2014). Örneğin; Zhang ve arkadaşları, bir daldırma yöntemiyle mesalamin veya prednizolon ile yüklenen diatomların silika mikropartiküllerini hazırlamış ve elde edilen ilaç taşıyıcı sistemin 20 saat ilaç salımı gösterdiğini tespit etmiştir (Zhang vd.

2013). Başka bir çalışmada ise Jelena ve arkadaşları, fosfat tamponunda in vitro ilaç salım çalışmalarında modifiye diatomit üzerine adsorbe edilmiş diklofenak sodyumun, 8 saat üzerinde salım gösterdiğini tespit etmiştir, ayrıca fareler üzerinde yaptığı in vivo toksisite testi sonuçlarında diatomitin potansiyel güvenliğine işaret etmiştir (Janicijevic vd. 2015).

2.10 Histamin ve Antihistaminikler

Histamin (β -imidazol etilamin), 1907 yılında Dale tarafından sentez edilmiştir (Önal ve Demirci 2016). Bir imidazol halkası ve iki metilen grubuyla bağlanan bir amino grubundan oluşan hidrofilik bir moleküldür (Goodman ve Parker 2007).



Şekil 2.13 Histamin molekül yapısı.

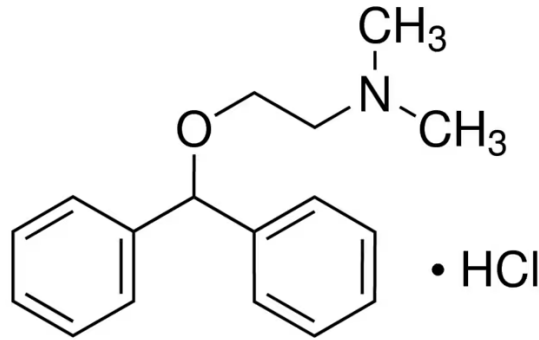
Histamin, alerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda, mide asidi sekresyonunda ve beynin belirli bölgelerinde sinirsel iletide aracılık eden bir kimyasal mediyatördür. Doğada bazı bitkilerde (Ergol alkaloidleri, Claviceps purpurea, ısırgan otu vb.) yaygın olarak bulunan histamin, insan organizmasında da cilt, karaciğer, akciğer, sindirim kanalı gibi çok sayıda dokuda bulunur (Önal ve Demirci 2016).

Antihistaminikler ise histaminik reseptörleri bloke ederek histaminin etkilerini inhibe eden ilaçlardır. H1 antihistaminikler, düşük konsantrasyonda H1 reseptörlerinde histaminin etkilerini, özellikle vazodilatör ve ödemlere neden olan kapiller geçirgenlik artışını bloke ederler. Tüm H1 antihistaminikler sindirim kanalından iyi absorbe olurlar

ve etkileri 1 saat kadar sonra ortaya çıkar ve 6 saate kadar devam eder (Önal ve Demirci 2016).

2.11 Difenhidramin Hidroklorür (DPH)

Difenhidramin, alerjik semptomlar ve kaşıntı, soğuk algınlığı, burun akıntısı, öksürük, saman nezlesi, diğer üst solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan kaşıntılı ve sulu gözlerin geçici rahatlatılması, uykusuzluk, hareket hastalığı gibi bir dizi durumu tedavi etmek için kullanılan birinci nesil antihistaminiktir (Gelotte vd. 2018). Etanolamin sınıfı antihistaminerjik ajanlardan biri olan difenhidramin, H1 reseptörünün antagonistidir, alerjik semptomların şiddetini azaltır (Yamashiro vd. 2001). Bazen ağız ve boğaz kuruluğu, kalp hızında artış, göz bebeği büyümesi, idrar retansiyonu, kabızlık ve yüksek dozlarda halüsinasyon ve deliryum gibi yan etkilere yol açar (Rezaeifar vd. 2016).



Şekil 2.14 Difenhidramin hidroklorür molekül yapısı.

Difenhidramin hidroklorürün; kimyasal adı 2-(difenilmetoksi)-N,N-dimetiletanamin hidroklorürdür ve kapalı formülü C₁₇H₂₁NO.HCl'dir. Molekül ağırlığı 291.816 g/mol'dür. Beyaz, kokusuz kristal yapıda tozudur. Suda ve alkolde çözünür. Erime sıcaklığı 168-172 °C arasındadır. Biyoyararlanımı %40-60 arasındadır (Önal ve Demirci 2016). Yarılanma ömrü çocuklarda 8 saat, yetişkinlerde 9-12 saattir (Simons vd. 1990).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

Bu çalışmada kitosan/diatomit nano-kompozit üretimi ve DPH yüklü kompozitlerin karakterizasyon çalışmaları yapıldı. Diatomit örneği İscehisar/Afyonkarahisar Seydiler Bölgesi'nden temin edildi. Kitosan polimeri ise Sigma-Aldrich'ten temin edildi.



Şekil 3.1 A) tane boyutu küçültülmüş diatomit örneği, B) kitosan polimeri örneği

Deneyisel çalışmalarda kullanılan diğer kimyasalların bazı özellikleri ve kullanım amaçları Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Deneyisel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları.

Kimyasal Adı	Kimyasal Formülü	Marka	Kullanım Amacı
Asetik Asit	CH ₃ COOH, glacial	Carlo Erba	Kitosan çözücü ortamı
Difenhidramin HCl (DPH)	C ₁₇ H ₂₁ NO.HCl, > %98	Sigma	İlaç yükleme ve salım çalışmalarında kullanılan etken madde (ilaç)

Çizelge 3.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları.

Hidroklorik Asit	HCl, %35-37	Sigma	pH ayarlama için kullanılan asit
Sodyum Hidroksit	NaOH, %96	Merck	pH ayarlama için kullanılan baz
Fosfat	Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH ₂ PO ₄ , >%99)	Sigma	İlaç (DPH) salım ortamı
Tamponu, pH:3.02	o-Fosforik Asit (H ₃ PO ₄ , %85)	Sigma	
Asetonitril	CH ₃ CN, %99.8	Sigma	HPLC ölçümlerinde mobil faz bileşeni

3.2 Karakterizasyon Testleri

3.2.1 X-Işınları Difraksiyonu (XRD)

Mineralojik bileşimlerin belirlenmesi için öncelikle ham diatomit öğütülerek parçacık boyutu küçültüldü. Ardından X-ışını kırınımı diyagramları Shimadzu marka XRD-6000 model cihazda (Şekil 3.2) Cu-K α radyasyonu ile 40 kV'da (λ : 1,544 Å) elde edildi. Diatomit numunesi 0.02/adım tarama hızı ile 2-70° açısal aralığında tarveı.



Şekil 3.2 Shimadzu XRD-6000 model X-ışını difraktometre cihazı.

3.2.2 X-Işınları Floresans Spektroskopisi (XRF)

Analizden önce 2 dakika boyunca halkalı değirmende öğütülen ve 24 saat 105oC’de kurutulan diatomit numunesinin kimyasal bileşimi Rigaku marka ZXS Primus II XRF cihazı ile elementel olarak belirlendi.

3.2.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü, yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektronların numune üzerine odaklanması ve bu elektron demetinin numune yüzeyinde taratılması ile elde edilir. Elektron ve numune atomları arasındaki etkileşimler sonucu yüzey topoğrafyası hakkında bilgiler veren sinyaller üretilir. SEM analizi için kullanılan cihaz LEO 1431 VP model SEM cihazıdır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 LEO 1431 VP model SEM cihazı.

3.2.4 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı (BET)

Numune yüzeyinin tek bir molekül tabaka ile kaplanması için gerekli olan gaz miktarının hesaplanması esasına dayanan Brunauer-Emmett-Teller (BET) denklemiyle ham ve kalsine diatomit numunelerinin spesifik yüzey alanları hesaplandı. Gözeneklerin boyut dağılımı ise Barrett, Joyner ve Halenda (BJH) yöntemi kullanılarak desorpsiyon izoterm verilerinden elde edildi. Bunun için -196°C 'de sıvı azot ortamında azot gazı adsorpsiyonu tekniğine dayanan Micromeritics marka Gemini VII 2390t model cihaz kullanıldı.

3.2.5 Tane Boyut Analizi

Tane boyut dağılımını belirlemek için Malvern Mastersizer 2000 cihazı kullanıldı. Analiz için öncelikle 1000 mL'lik bir behere 800 mL distile su eklendi ve cihazın yağ bölmesine yerleştirildi. 2000 rpm'de karıştırma başlatıldı ve arka plan sıfırlaması yapıldı. Ardından diatomit numunesinin uygun miktarı 400 W ve 1 dk süre ile Hielscher

UP400S cihazında disperse edildi. Dispersiyondan belirli miktarda numune alındı ve “laser obscuration” %3-6 seviyesine ulaşınca kadar behere eklendi. Otomatik ölçümler başlatıldı ve analiz 3 kez tekrar edilerek ortalama değerler kaydedildi (Çiftçi 2019).

3.2.6 Zeta Potansiyel

Zeta potansiyel (ζ), bir sıvı içerisindeki bir katı parçacığının yüzeyindeki elektrik yüküdür. Parçacıklar arasındaki elektrostatik itme kuvvetlerini belirler ve kolloidal sistemin stabilitesini tanımlar (Çelik 2004). ζ analizleri için Malvern marka Nano-Z model zeta-metre cihazı kullanıldı. İlk olarak 0,01 g 550°C’de kalsine edilmiş diatomit örneği alınarak 100 ml 10^{-3} M NaCl çözeltisine eklendi ve karışım 5 dk ultrasonik karıştırıcıda dağıtıldı. Ardından karıştırma iri tanelerin çökmesi için 5 dk beklendi. Dispersiyonlardan enjektör ile 1 mL alınarak ölçüm hücresine dolduruldu. ζ değerleri klasik Smoluchowski formülü ve tanelerin ölçülen elektroforetik hareketlilik değerleri kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Ölçümler üç kez tekrarlandı ve minimum standart sapmaya (%3-5) sahip olan sonuçlar kaydedildi. pH’ya bağlı ζ ölçümleri 0.1-5 M HCl ve 0.1-1 M NaOH çözeltileri ile pH değeri 2 ile 12 arasında ayarlanan örnekler hazırlanarak yapıldı (Çiftçi 2019).

3.2.7 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR)

FTIR, Fourier yöntemi ile molekül bağlarının üzerine düşürülen infrared ışınların soğurulması esasına dayanan bir kimyasal analitik yöntemdir. Moleküldeki farklı bağlar farklı enerjilerde titreşir ve infrared ışığın farklı dalga boylarını emer. Bu emilim bantlarının frekansı ve şiddeti ile oluşan spektrum, molekülün karakteristik yapısını belirler. Üretilen kitosan-diatomit kompozitlerinin ve bileşenlerinin kimyasal yapısı bir Perkin Elmer Spectrum cihazında incelenmiştir. Ölçümler 400-4000 cm^{-1} aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Diatomitin Zenginleştirilmesi

3.3.1 Öğütme

Tane boyutlarının küçültülmesi, katılara kolay işlenme imkanı sağlarken aynı zamanda katıların tepkimeye girme yeteneklerini de artırır. Küçük tanecikler gerek şekil ve boyutları dolayısıyla gerekse büyük yüzey alanına sahip olmaları sebebiyle istenirler.

Yer altından veya yer üstünden elde edilen malzemeler çok iri boyutlarda tanecikler içerirler. Bu nedenle istenilen tane boyutuna küçültülmeleri birkaç kademede kırma ve öğütme işlemiyle mümkün olmaktadır. Kırma işleminde kullanılan kırıcılar, birincil, ikincil, üçüncül ve dördüncül kırıcılar olarak gruplandırılabilir. Malzemenin kademeli küçültülmesi için farklı tipte kırıcılardan sırasıyla geçmesi gerekmektedir. Bunun için büyük taneli diatomit öncelikle birincil kırıcı olan laboratuvar tipi çeneli kırıcıya (Şekil 3.4) ardından ikincil kırıcı olan merdaneli kırıcıya (Şekil 3.5) beslenmiştir.



Şekil 3.4 Laboratuvar tipi çeneli kırıcı.



Şekil 3.5 Laboratuvar tipi merdaneli kırıcı.

Tane boyutları istenilen düzeyde küçültülen diatomit son olarak halkalı değirmende (Şekil 3.6) 2 dk boyunca öğütülmüştür.



Şekil 3.6 Laboratuvar tipi halkalı değirmen.

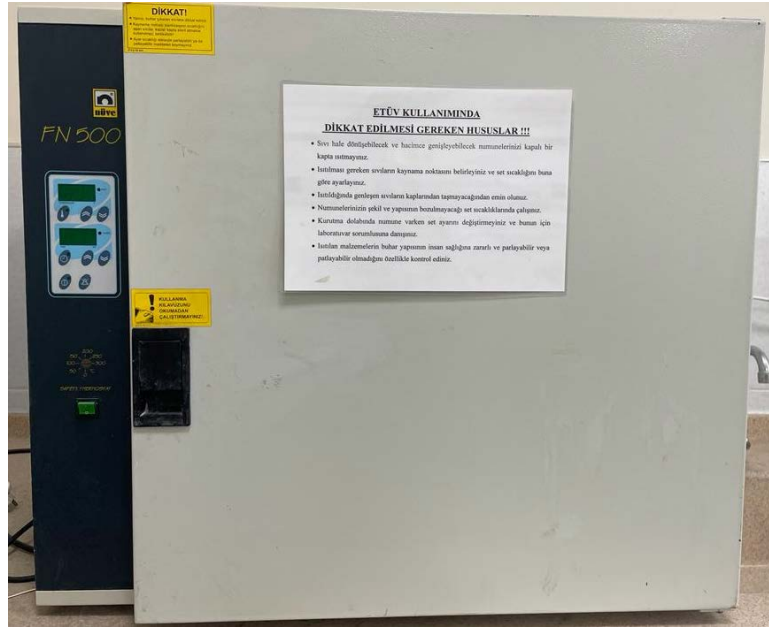
3.3.2 Kurutma ve Kalsinasyon

Su, malzeme yapısında; serbest su (nem), kristal suyu ve bileşik suyu şeklinde bulunabilir. Malzemelerin içerisindeki suyun istenmeme nedenleri:

- ✓ Bazı durumlarda su uzaklaştırıldıktan sonra malzeme daha reaktif hale gelebilir,
- ✓ Suyun bulunması bazı istenmeyen reaksiyonlara neden olabilir ve ürün kalitesini ve verimini düşürebilir.
- ✓ Tartımlarda doğru miktarda malzeme almak.

Bunun için malzemeler kurutma ve kalsinasyon işlemlerine tabi tutulmaktadır.

Kurutma işlemi, malzemenin içerdiği serbest suyun uçurulmasıdır. Kurutma, genellikle soğuk katı maddeleri sıcak hava veya gazlarla temas ettirmek suretiyle yapılmaktadır. İstenilen parçacık boyutunda elde edilen diatomit kurutma işlemi için etüvde (Şekil 3.7) 105°C’de 24 saat bekletilmiştir.



Şekil 3.7 Kurutma işlemi için kullanılan etüv.

Kalsinasyon, malzemenin parçalanma sıcaklığının üzerine ısıtılması veya belirlenen bir sıcaklıkta parçalanma reaksiyonu sırasında ortaya çıkan gaz ürünlerin uzaklaştırılması işlemidir. Kurutularak serbest suyu uzaklaştırılan diatomit, bünyesindeki kimyasal bağlı suyun ve organik safsızlıkların uzaklaştırılarak biyoyumluluğunu artırmak ve aynı zamvea yüzey alanını artırarak salım profilini iyileştirmek amacıyla kalsine edilmiştir. Bunun için diatomit numunesi laboratuvar tipi kül fırında 550°C’de 4 saat boyunca kalsine edilmiştir. Kalsine edilen numuneler daha sonra kullanılmak üzere kilitli poşetlerde muhafaza edilmiştir.

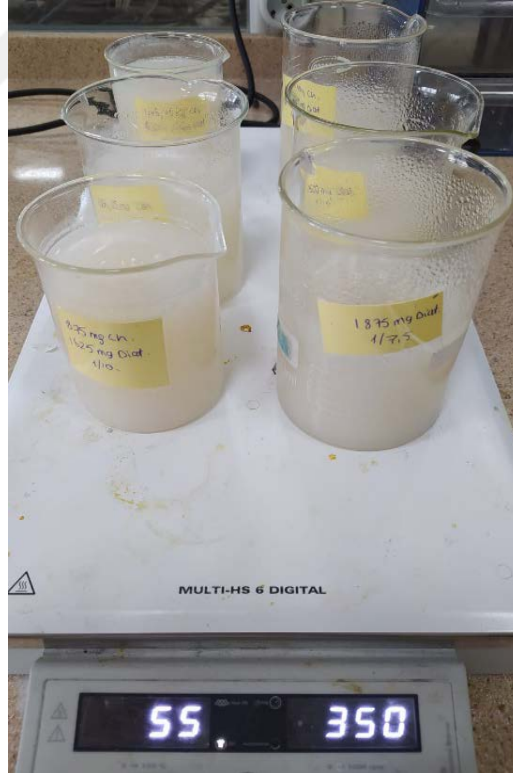
3.4. Diatomit/Kitosan Kompozit Üretimi

İlaç yükleme ve salım çalışmalarında taşıyıcı malzeme olarak kullanılan diatomit/kitosan kompozitlerinin üretimi için takip edilen prosedür aşağıda verilmiştir.

- Stok çözelti 1000 mL %2’lik asetik asit içerisinde 1000 mg difenhidramin HCl (DPH) etken maddesi çözündürülerek hazırlıveı.
- Hazırlanan stok çözeltisinden her bir diatomit/kitosan/DPH kompozitinin hazırlanması için 250 mL alınarak bir behere eklendi.
- Belirli miktarda diatomit çözeltisi içine eklendi.
- Hazırlanan karışım bir manyetik karıştırıcıda 25°C sıcaklıkla ve 350 rpm hızla 24 saat karıştırıldı.
- Bu karıştırma işlemi DPH moleküllerinin diatomit üzerine adsorplanması için yapıldı.
- Karıştırma sonrasında belirli miktarda kitosan çözeltiye eklendi.
- Kitosan içeren çözeltiler bir manyetik karıştırıcıda 55°C sıcaklıkla ve 350 rpm hızla 24 saat karıştırıldı (Şekil 3.8).
- İşlem sonunda elde edilen ürün 105°C’de 24 saat etüvde kurutuldu.
- Tüm formülasyonlar için aynı işlemler tekrar edildi.
- Her bir formülasyonun bileşim oranları Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.2 DPH salımı için hazırlanan formülasyonlar.

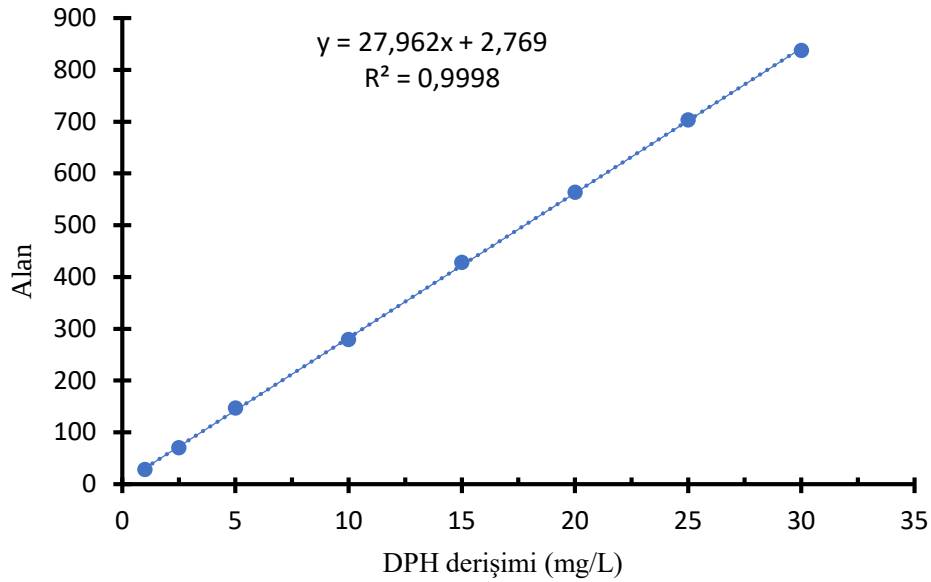
Formülasyon No	Etken Madde/Taşıyıcı Malzeme	Diatomit Miktarı (mg)	Kitosan Miktarı (mg)	Kitosan Oranı (%) (toplam taşıyıcı miktarına göre)	1000 mg/L DPH çözeltisi (mL)
F1	1/10	2500	0	0	250
F2	1/10	1625	875	35	250
F3	1/10	1875	625	25	250
F4	1/7,5	1875	0	0	250
F5	1/7.5	1218.75	656.25	35	250
F6	1/7.5	1406.25	468.75	25	250



Şekil 3.8 Diatomit/Kitosan kompozitlerinin üretiminden bir fotoğraf.

3.5 Etken madde (DPH) Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Doğrusallık, bir analitik prosedürün ölçülen analitin konsantrasyonu ile test sonuçlarının ne derece doğru orantılı olduğu ile belirlenir. 1000 mg/L DPH stok çözeltisinden 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0 ve 30.0 mg/L derişimlerinde 8 farklı DPH çözeltisi saf su ile seyreltilerek hazırlve ve HPLC cihazında ölçümler yapıldı. Elde edilen veriler ile kalibrasyon grafiğı çizilerek kalibrasyon denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) belirlendi (Şekil 3.9) (Çiftçi 2019).



Şekil 3.9 HPLC çalışmalarında kullanılan DPH etken maddesinin kalibrasyon eğrisi.

3.6 HPLC Metot

Difenhidramin HCl'ün miktar tayini için geliştirilen HPLC metodunda Agilent 1100 series HPLC cihazı kullanıldı. Doğrusallık, geri elde edilebilirlik, kesinlik, miktar tayin limiti (LOQ) ve teşhis edilebilirlik (LOD) gibi validasyon parametreleri değerlendirildi. İzlenen işlem basamakları aşağıdaki gibidir.

- UV dedektöre sahip cihazda analizler için C18 kolon (GC Sciences, InterSustain C18, 150 cm*4.6 mm, 5 µm) kullanıldı. Türk Farmakopesine (2017) göre geliştirilen yöntemde mobil faz olarak 35:65 ACN: pH fosfat tamponu (pH:3) kullanıldı.
- Akış hızı 1.2 mL/dk, dalga boyu 227 nm, enjeksiyon hacmi 20 µL ve kolon sıcaklığı 30 °C olarak ayarlandı.
- Her çalışma öncesinde cihaz mobil faz ile en az yarım saat şartlandırıldı.
- 100 mcg/mL konsantrasyonda olacak şekilde difenhidramin HCl 35:65 ACN:water içerisinde çözündürülerek stok çözelti hazırlandı.
- Bu stok çözeltiden 1-30 µg/mL konsantrasyonda olacak şekilde ACN:water çözeltisi ile seyreltilerek numuneler hazırlandı.
- Tüm numuneler membran filtre (pore size of 0.2 µm) kullanılarak filtre edildi.
- ICH kılavuzuna uygun olarak validasyon çalışmaları yapıldı (ICH,2005).

3.7. Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)

Tespit edilebilirlik sınırı olarak ifade edilebilen “teşhis sınırı” (limit of detection: LOD), bir maddenin tayin edilebileceği en düşük konsantrasyon değeri olarak tanımlanır. En düşük konsantrasyonlardaki numuneler ile boş numunelerin konsantrasyon ölçümleri yapılarak sinyal-gürültü oranı belirlenir. Bu oran genellikle 3:1 ya da 2:1 olarak kabul edilir. Teşhis sınırı hesaplamasında Eşitlik 2.1 kullanılır (ICH 2005).

$$LOD = 3.3 \times (\sigma/S) \quad (3.1)$$

“Tayin sınırı” (limit of quantification: LOQ), etken maddenin hesaplanabileceği en düşük konsantrasyon değeridir. Hesaplanabilirlik limiti olarak da tanımlanabilen

LOQ değeri testi ile detektörün hassasiyeti belirlenir. Tayin sınırı Eşitlik 2.2 ile hesaplanır (ICH 2005).

$$LOQ = 10 \times (\sigma/S) \quad (3.2)$$

Her iki eşitlikte de; σ , alınan yanıtın standart sapması ve S: kalibrasyon eğrişinin eğimini ifade eder.

Yapılan testler sonucunda teşhis sınırı değerinin 0.072 µg/mL ve tayin sınırı değerinin 0.241 µg/mL olduğu görülmüştür.

3.8 *In vitro* Salım Çalışmaları

İlaç yüklü formülasyonların salım çalışması UPS apparatus I basket metodu ile yapıldı. Kompozitlerin *in vitro* salım profilleri simüle edilmiş mide sıvısı (80 mL 1.0 N HCl, 2.0 g NaCl, k.m. 500 mL saf su: pH: 1.2) salım ortamlarında tespit edildi. Takip edilen prosedür özetle aşağıdaki gibidir.

- Öncelikle 25 mg difenhidramin HCl içerecek şekilde formülasyonlar tartıldı.
- Malzemenin yığın yoğunluğuna ve miktarına uygun 0 numaralı sert jelatin kapsüllere dolduruldu. Dolu kapsüllerin ağırlıkları kaydedildi.
- Çalışma hızı 50 rpm ve 37 °C olarak ayarlandı.
- Vessellara 900 mL pH: 1.2 asidik medium dolduruldu.
- Belirlenen zaman aralıklarında (5. 15. 30. 45. 60. 75. 90. 120. 150. 180. dk) 1 mL örnek alınıp membran filtreden (pore size of 0.2 µm) süzülerek viallere aktarıldı.
- Taze medium ile vessellar aynı miktara tamamlandı.
- Örnekler 227 nm’de HPLC cihazında analiz edildi.
- Her formülasyon için üç tekrarlı olarak çalışma yürütüldü ve sonuçların ortalama değerleri kaydedildi.



Şekil 3.10 Salım çalışmalarında kullanılan dissolution cihazı ve salım ortamı.

3.9 *In vitro* Salım Kinetikleri

Kitosan/Diatomit kompozit ürünlerinden DPH salımı kinetiğinin açıklanabilmesi için salım çalışmalarının sonuçları sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi, Hixson Crowel salım kinetikleri ve Kors Meyer salım eşitlikleri kullanılarak analiz edildi. Kullanılan modellere ait eşitlikler (Eşitlik 2.3-2.7) aşağıda verilmiştir. Bununla birlikte formülasyonların salım karakterleri arasında benzerlik olup olmadığı f2 benzerlik faktörü üzerinden tespit edildi. $f_2 > 50$ ise benzer olarak belirlendi (Arpa vd. 2021).

i. *Sıfırıncı dereceden eşitlik*

$$M_t/M_\infty = k_0 \cdot t \quad (3.3)$$

Burada, M_t ve M_∞ sırasıyla t zamanında ve ∞ salınan madde miktarıdır.

ii. *Birinci dereceden eşitlik*

$$\ln(1 - (M_t/M_\infty)) = -k_1 \cdot t \quad (3.4)$$

iii. *Higuchi eşitliği* (Goodman ve Parker 2007)

$$M_t/M_\infty = k_H \cdot t^{1/2} \quad (3.5)$$

iv. *Hixson-Crowell modeli* (Gelotte vd. 2018)

$$1 - (1 - M_t/M_\infty)^{1/3} = -k_{HC} \cdot t \quad (3.6)$$

v. *Korsmeyer-Peppas modeli* (Yamashiro vd. 2001)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP}(t)^n \quad (3.7)$$

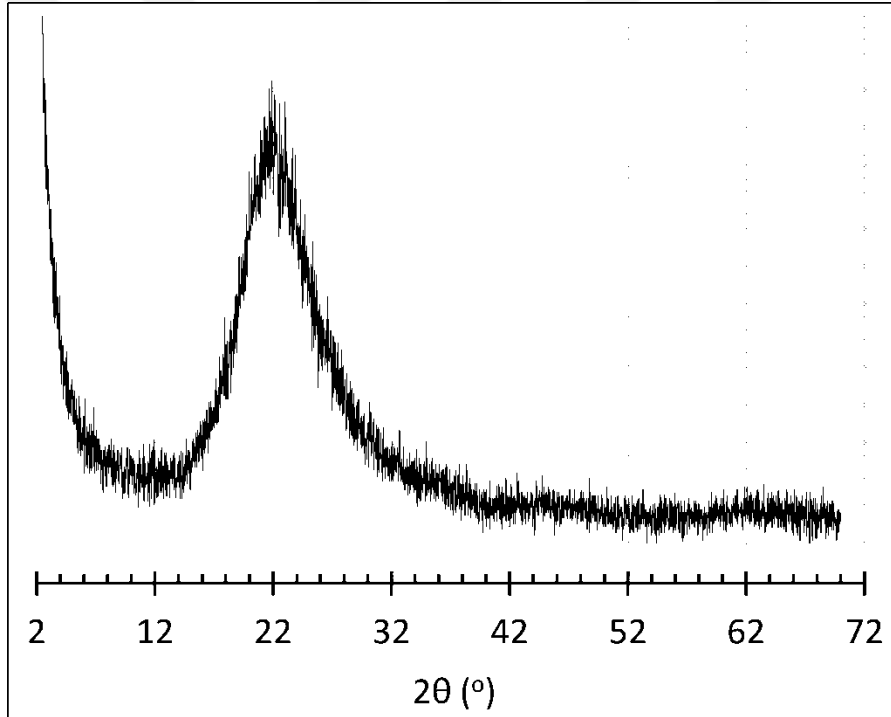
İfade edilen eşitliklerde, k_0 , k_1 , k_H , k_{HC} , k_{KP} ilgili salım hız sabitleridir. n ise salım mekanizmasını tanımlayan bir sabittir.

Polimerik kontrollü salım sistemleri için “ n ” değerine karşılık gelen mekanizmalar belirlenmiştir. $n > 1$ olduğu durumda ilaç taşıyıcı sistemin çözünmesi, $n < 0.5$ olduğunda polimer matriksten difüzyon yoluyla kontrollü salım, $0.5 < n < 1$ olduğunda ise ilaç difüzyonuyla birlikte aynı zamanda taşıyıcı sistemin çözünmesi mekanizmaları söz konusudur (Luo vd. 2016, Kevadiya vd. 2012).

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. X-Işınları Difraksiyonu (XRD)

Doğal diatomitin mineralojik analizleri X-ışını kırınımı (XRD) yöntemi ile belirlendi. XRD sonuçlarına göre Şekil 4.1’de görülen grafikte doğal diatomitin büyük orvea amorf silisten meydana geldiği görüldü. $2\theta=22^\circ$ ’de gözlemlenen geniş kırınım zirvesi, karakteristik diatomitin amorf silikasına atveı. Bununla birlikte numunede XRD yöntemi ile farklı bir kristal yapı saptanmadı.



Şekil 4.1 Doğal diatomitin XRD spektrumu.

4.2 X-Işınları Floresans Spektroskopisi (XRF)

Diatomitin kimyasal bileşimi ve kristal yapısı ilaç salımında önemli rol oynar. Yapılan XRF analizi verilerine göre (Çizelge 4.1) doğal diatomitin büyük orvea (% 94.5)

SiO₂'den meydana geldiği görülmektedir. Bu bileşen diatomitin endüstriyel anlamda belirleyici özelliğidir. XRD yöntemi ile belirlenen amorf faz ile SiO₂ miktarı arasındaki ilişki, diatomitin SiO₂ içeriğinin büyük bir kısmının amorf silisten kaynaklı olduğunu göstermektedir (Moradi ve Yıldız 2021). Kızdırma kaybı %3.3 olarak belirlenmiştir ve bu da yapı içerisindeki organik maddeler atfedilir. Elde edilen bu sonuç XRD verileri ile de uyum içerisinde dir.

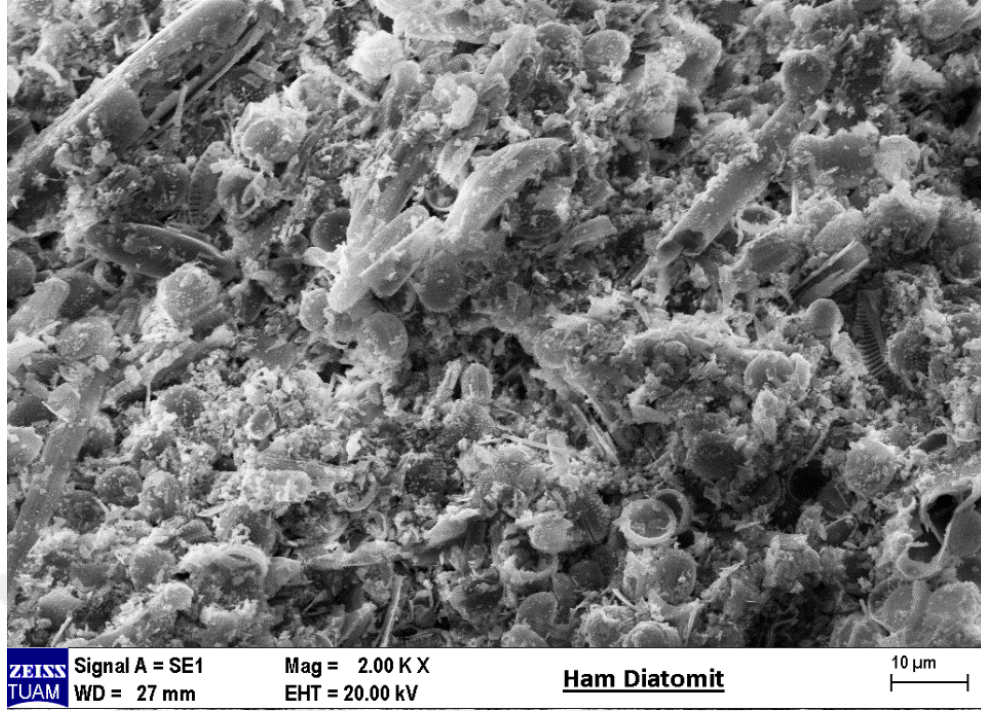
Çizelge 4.1 Doğal diatomitin kimyasal analiz (XRF) sonuçları.

Bileşen	Miktar (%)
SiO ₂	94.51
Al ₂ O ₃	0.98
CaO	0.42
Fe ₂ O ₃	0.30
K ₂ O	0.17
Na ₂ O	0.08
MgO	0.08
KK*	3.3

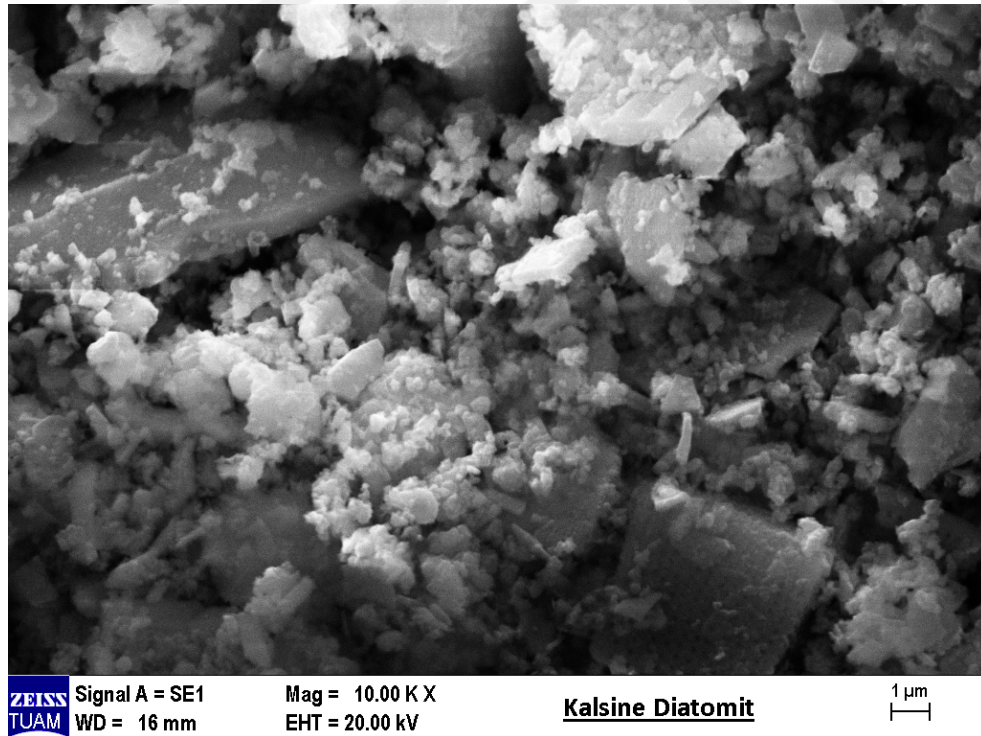
KK*: Kızdırma Kaybı

4.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-EDX)

Doğal ve kalsine diatomitin yüzey morfolojisindeki değişimler SEM görüntüleri temel alınarak incelendi.



Şekil 4.2 Doğal diatomitin SEM görüntüsü.



Şekil 4.3 Kalsine diatomitin SEM görüntüsü.

Doğal ve kalsine diatomitin SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verilmiştir. Diatomit tanelerinin dairesel, eliptik ve uzun şekilli olduğu görülmüştür. Hem boyut hem de şekil bakımından farklı yapılardan oluşan heterojen bir popülasyon görülmektedir. Ham diatomitin yapısındaki mikro ve mikron altı gözenek ve yarıkların çoğunlukta açık olduğu ve organik maddeler tarafından çok kapatılmadığı Şekil 4.2'den görülmektedir. XRF analizindeki %3.3'lük bir kütle kaybı da bunu desteklemektedir. Şekil 4.3'de ise bazı tanelerde kalsinasyon sonrası mikronaltı gözeneklerin açık olduğu yani kalsinasyon ile bu gözeneklerdeki organik yapıların uzaklaştırıldığı söylenebilir.

Doğal ve kalsine olmuş diatomitin EDX analiz sonuçları Çizelge 4.2'de verilmiştir. Kalsinasyon sonucunda oksijen atomu miktarının azaldığı görülmektedir. Bu sonuç kalsinasyon işleminin başarılı olduğunu göstermektedir.

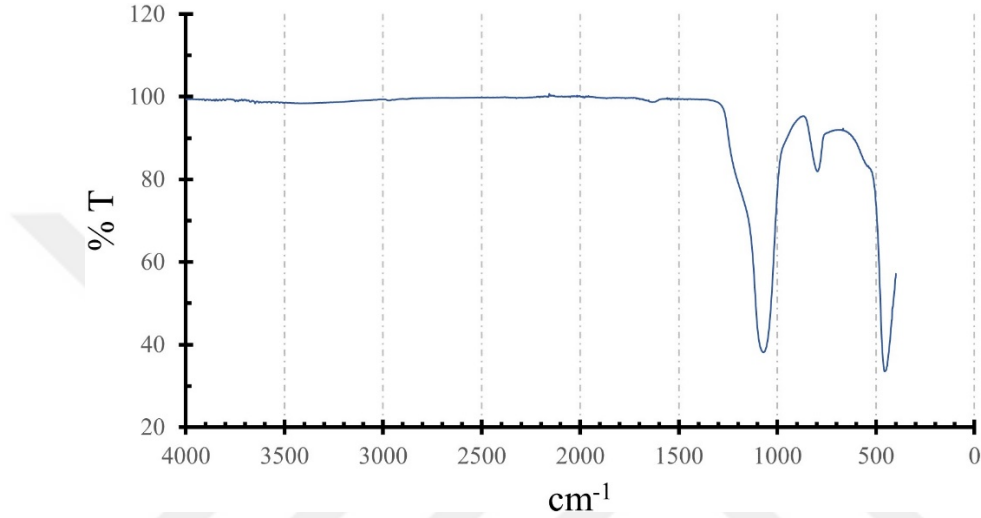
Çizelge 4.2 Doğal ve kalsine diatomitin EDX analiz sonuçları.

Madde	Doğal Diatomit		Kalsine Diatomit	
	% wt.	% at.	% wt.	% at.
Karbon	3.89	3.16	26.86	21.75
Alüminyum	0.40	0.33	0.26	0.21
Silika	33.01	26.85	28.48	23.05
Oksijen	85.64	69.66	67.93	54.99

4.4 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrumu (FT-IR)

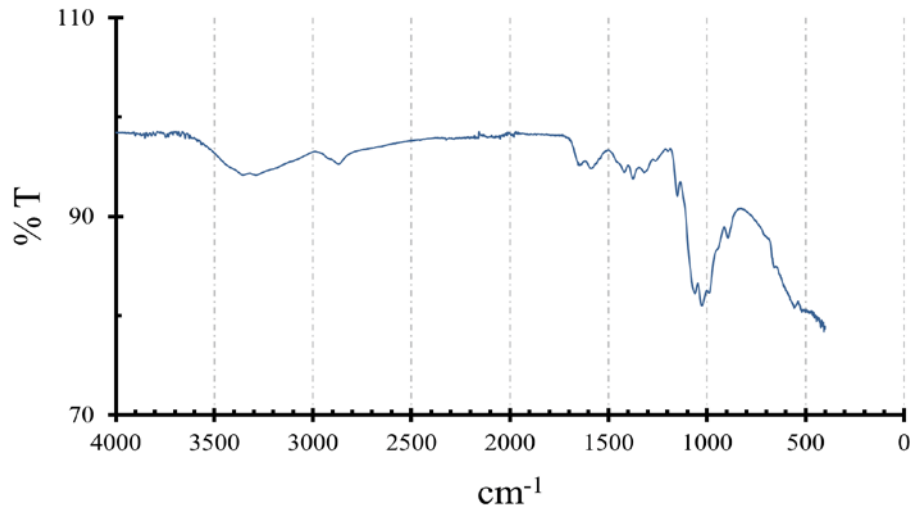
Tüm formülasyonların ve kompozit bileşenlerinin fonksiyonel grupları FT-IR spektrumları ile belirlenmiştir. Ölçümler $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.4 kalsine edilmiş diatomitin FT-IR spektrumunu

göstermektedir. Diatomitin 1065 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 454 cm^{-1} olmak üzere üç karakteristik geniş bvea sahip olduğu görülmektedir. Bu pikler sırasıyla Si-O-Si grubunun simetrik gerilme titreşimine, Si-OH bükülme titreşimine ve Si-O-Si bağının karakteristik bveına atanmıştır. 1624 cm^{-1} dalga boyundaki pik ise zayıf bir bükülme olan H-OH bükülmesine atanabilir (Gültürk ve Güden 2011).



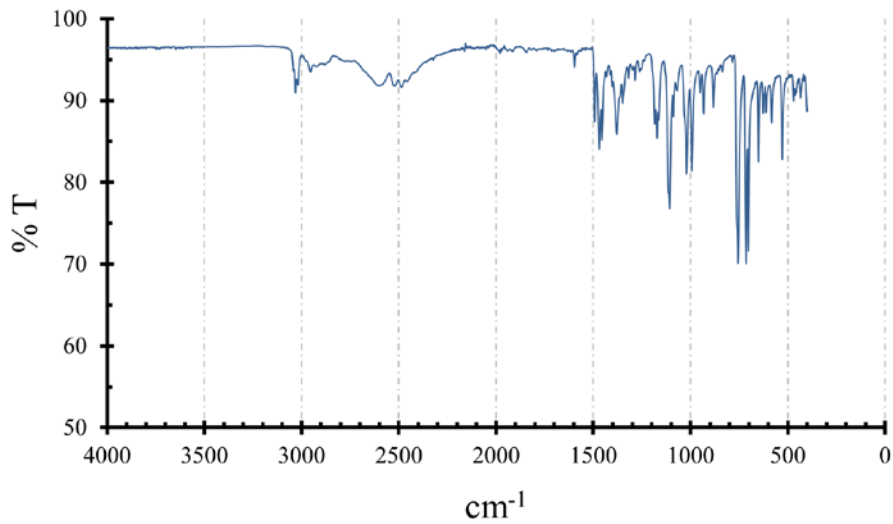
Şekil 4.4 Kalsine diatomitin FT-IR spektrumu.

Şekil 4.5'te kitosanın FT-IR spektrumu verilmiştir. Grafikte görülen $3600\text{ cm}^{-1} - 3000\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bant hidroksil (OH) gruplarının gerilmesine karşılık gelir ve hidrojen bağları nedeniyle geniş bir banttır (Zheng ve Wang 2009). 2948 cm^{-1} ve 2861 cm^{-1} absorpsiyon bantları sırasıyla C-H simetrik ve asimetrik gerilmeleri temsil eder. 1645 cm^{-1} C=O gerilmesini (Amin I), 1636 cm^{-1} ve 1318 cm^{-1} C-N gerilmesini (Amin III), 1582 cm^{-1} NH bükülmesini, 1377 cm^{-1} CH bükülmesini, 1028 cm^{-1} C-O gerilmesini göstermektedir (Queiroz vd. 2014, Thakur vd. 2016). 891 cm^{-1} dalga boyundaki pik ise kitosveaki sakkarit gruplarını temsil etmektedir (Thakur vd. 2016).



Şekil 4.5 Kitosanın FT-IR spektrumu.

Şekil 4.6’da difenhidramin hidroklorür etken maddesinin FT-IR spektrumu görülmektedir. 3033 cm^{-1} , 1172 cm^{-1} ve 1108 cm^{-1} absorpsiyon bantlarında sırasıyla aromatik C-H gerilmesi, amin C-N gerilmesi ve eter C-O gerilmesi görülmektedir (Abbas vd. 2020). Ayrıca 2953 cm^{-1} ve 1455 cm^{-1} dalga boylarına karşılık gelen pikler CH_2 gruplarındaki CH bağının gerilme titreşimlerini temsil etmektedir (Ghabaur vd. 2012, Zargarian vd. 2015). 756 cm^{-1} , 714 cm^{-1} ’deki titreşimler fenilin aromatik benzen halkası dışındaki C-H deformasyonunu ifade eder (Lu vd. 2017).



Şekil 4.6 Difenhidramin hidroklorürün FT-IR spektrumu.

4.5 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı (BET)

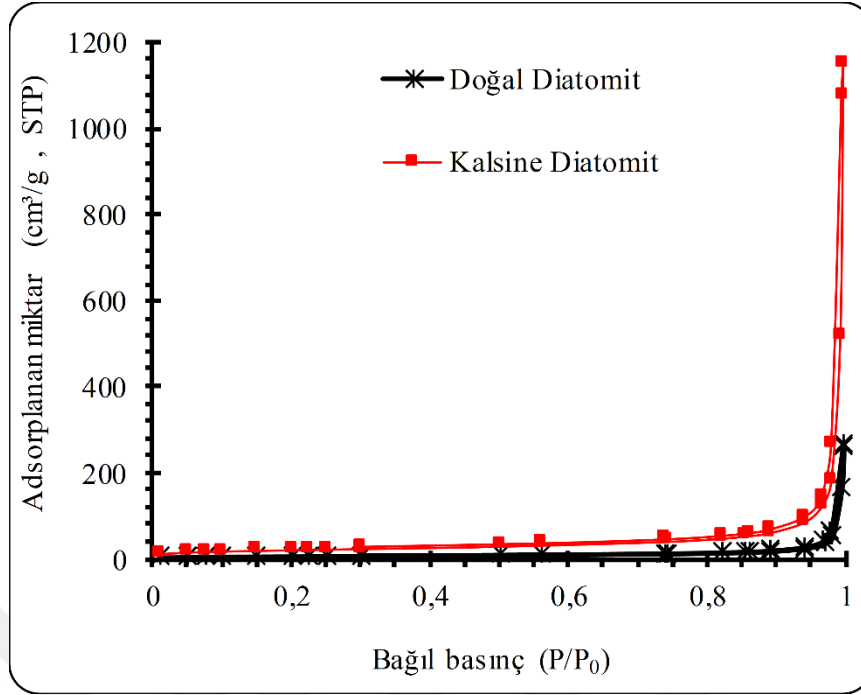
Çizelge 4.3 doğal ve kalsine diatomitin N₂ sorpsiyon metodu ile belirlenen özellikleri verilmiştir. Kalsinasyon işleminden sonra diatomitin morfolojik yapısı temelde değişiklik göstermemiştir ancak diatomit omurga yüzeyinde Si-O-Si köprülerinin açılması sonucunda yüzey alanının önemli orvea arttığı görülmüştür (Fowler vd. 2007). Literatürde, 1600°C üzerinde sıcaklıkların siloksan köprülerini kapattığı bildirilmiştir (Yusan vd. 2012). Bu çalışmada 550°C’de gerçekleştirilen kalsinasyon sonucu BJH yöntemiyle tayin edilen gözenek hacminde 0.24 cm³/g’dan 0.76 cm³/g’a yaklaşık 3 kat artış gözlenmiştir. Buradan düşük sıcaklıklarda yapılan kalsinasyon işlemlerinin yüzey alanı ve gözenek hacmini artırdığı sonucu çıkarılır.

Çizelge 4.3 Doğal ve kalsine diatomitin BET metodu ile tayin edilen morfolojik özellikleri.

Ürün	BET yüzey alanı (m ² /g)	Gözeneklerin toplam hacmi, BJH ads. ile (cm ³ /g)	Ortalama gözenek çapı, BJH ads. ile (nm)
DD*	21.69	0.24	52.18
CD*	75.11	0.76	49.0

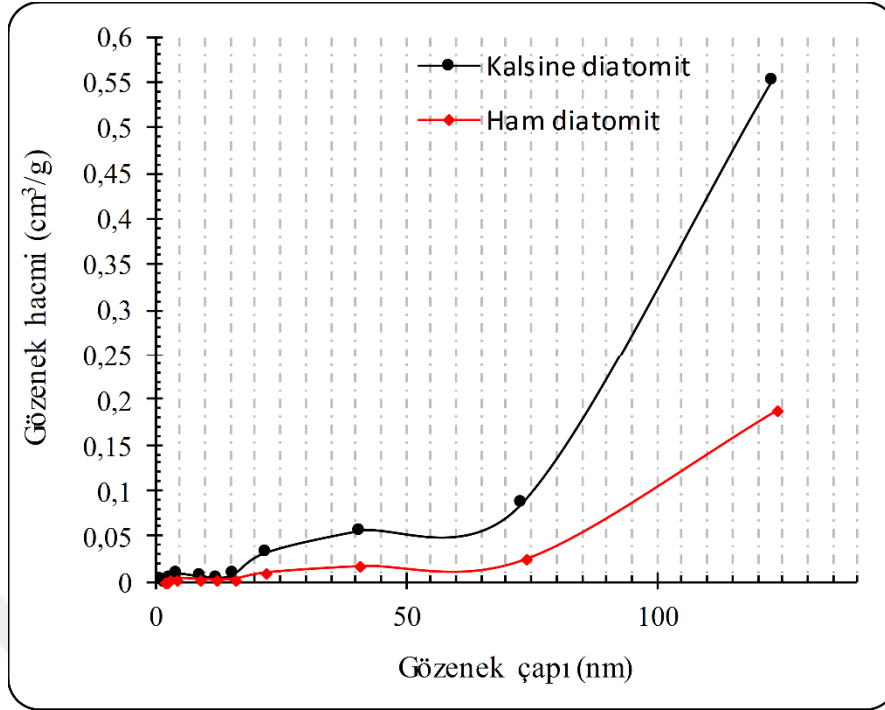
*DD: doğal diatomit, CD: kalsine diatomit

Şekil 4.8’de doğal ve kalsine diatomitin N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermeleri verilmiştir. Grafikte görüldüğü üzere kalsine diatomitin izotermi mezogözenekli malzemelerin karakteristik eğrilerine karşılık gelen, Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) sınıflıvırmasına göre H3 histerezis döngüsüne sahip tip III’e aittir (Zheng vd. 2019, Yusen vd. 2014). Bu tip izotermier plaka benzer parçalara sahip agregaların oluşumu ile ilişkilidir. P/P₀’ın 1’e yakın olduğu vea makro gözeneklerde meydana gelen adsorpsiyonun maksimum seviyede oluştuğunu gösterir (Garea vd. 2016, Tsai vd. 2006, Silvestri ve Foletto 2017)).



Şekil 4.8 Doğal ve kalsine diatomitin N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi.

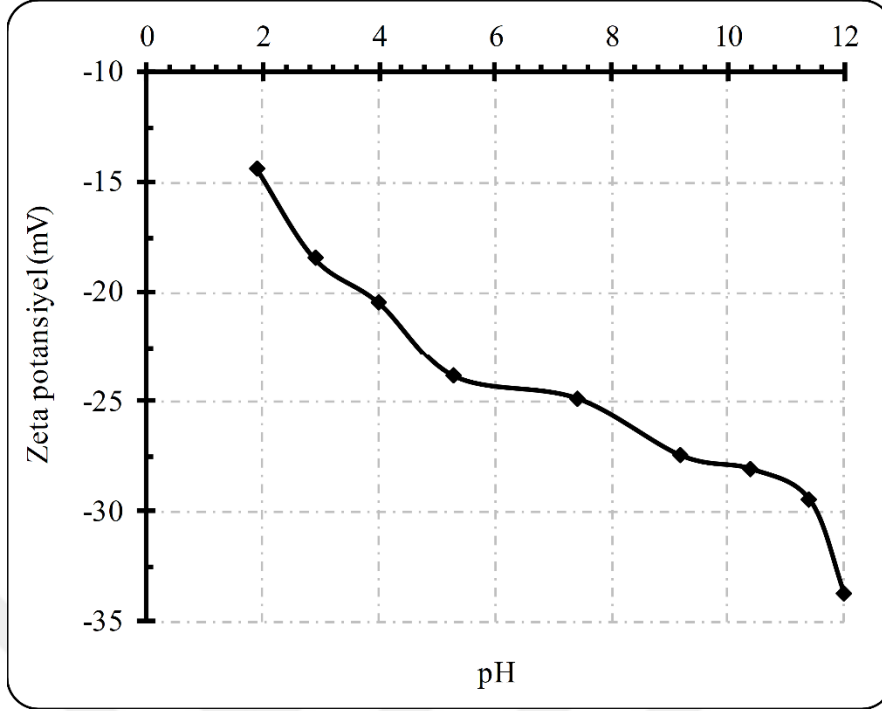
Şekil 4.9’da doğal ve kalsine diatomitin BJH gözenek boyut dağılımları verilmiştir. Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) tarafından önerilen gözeneklerin boyutlarına göre sınıflandırılmasına göre diatomit örneklerinin makro gözenekli (gözenek çapı $> 50 \text{ nm}$) yapıya sahip olduğu söylenebilir. Her iki diatomit numunesi de 125 nm ’nin altında gözenek dağılımları ile heterojen bir gözenek çapı dağılımına sahiptir. Ancak kalsine diatomitin gözenek hacmindeki artış açıkça görülmektedir. Buradan kalsinasyon işleminden sonra makro ve mezogözeneklerin açıldığı anlaşılmaktadır. BJH gözenek boyut dağılımları, BET analizleri ile elde edilen verilerle de örtüşmektedir. Bu durum diatomitin adsorpsiyon uygulamaları için yararlı olabilir.



Şekil 4.9 Ham ve kalsine diatomitin gözenek boyut dağılımları.

4.6 Zeta Potansiyel

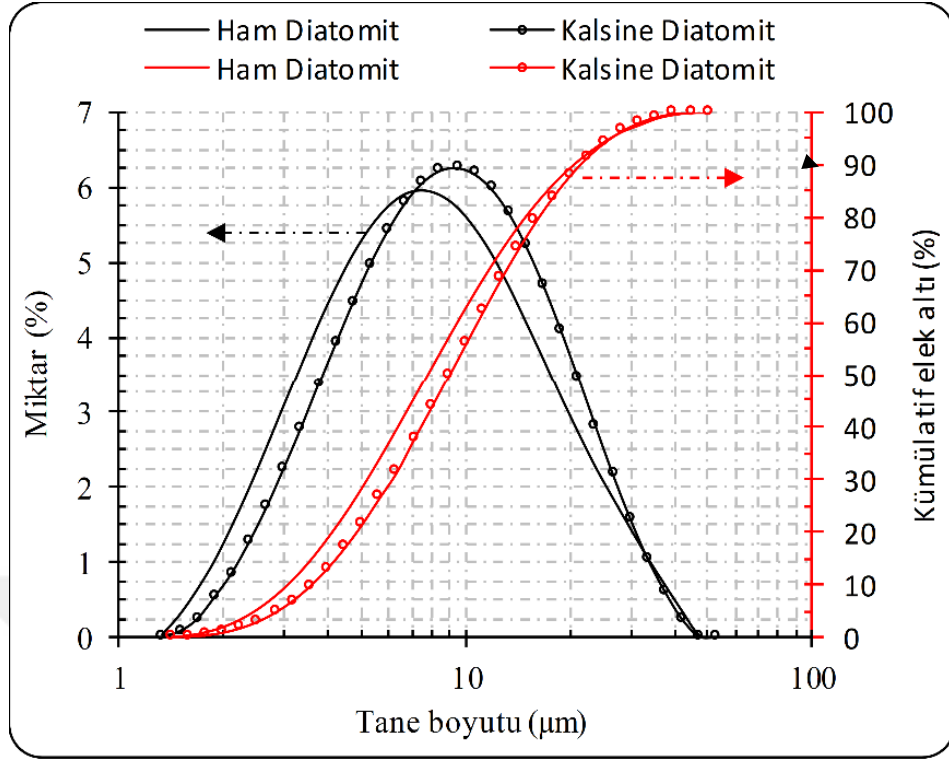
Zeta potansiyeli (ζ) ölçümleri, %0.01 katı oranında ve 10^{-3} M NaCl çözeltisi içinde yapıldı. Diatomit yüzeyinin farklı pH değerlerindeki zeta potansiyelleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Zeta potansiyelini ortamın pH değerine göre değiştiği açıkça görülmektedir. Bilindiği gibi, diatomit partiküllerinin zeta potansiyeli geniş pH aralığında negatiftir. Dolayısıyla diatomit partiküllerinin yüzeyi doğal olarak negatif yüklüdür (Gao vd. 2005). En düşük pH değerinde (1.9) ζ değeri -14.4 mV iken, ortam pH değeri 12 olduğunda ζ değeri -33.8 mV olarak ölçüldü. Grafikten artan pH ile negatif yükün azaldığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.10 Doğal diatomitin pH'ya göre zeta potansiyel (ζ) profili.

4.7 Tane Boyut Dağılımları

Şekil 4.11'de doğal ve kalsine diatomitin tane boyut dağılım grafiği verilmiştir. Grafikte görüldüğü üzere doğal ve kalsine diatomit örneklerinin tane boyutlarının 1.5-50 μm arasında olduğu ve homojen bir tane boyut dağılıma sahip oldukları tespit edildi. Ancak kalsinasyon işleminin ardından tane boyut dağılımında az miktarda artış olduğu görülmektedir. Bunun nedeni kalsinasyon işleminden sonra çok küçük boyuttaki taneciklerin fiziksel olarak birbirine yapışarak aglomera olması şeklinde açıklanabilir (Ediz vd. 2010).



Şekil 4.11 Doğal ve kalsine diatomitin tane boyut dağılımları.

Diatomit örneklerinin d_{10} , d_{50} ve d_{90} değerleri numunedeki belirli bir tane boyutundan daha küçük olan tanelerin kümülatif hacimlerini (%10-50-90) gösterir (Çizelge 4.4). Örneğin kalsine diatomitin d_{90} değeri numunenin %90'ının 21.3 μm 'den küçük olduğunu ifade eder. Doğal diatomitin d_{50} değeri 7.7 μm iken kalsine diatomitin d_{50} değeri 8.9 μm 'dir. Benzer şekilde doğal diatomitin d_{90} değerinin 20.3 μm ve kalsine diatomitin d_{90} değerinin 21.3 μm olduğu tane boyut analizi ile belirlenmiştir.

Çizelge 4.4 Doğal ve kalsine diatomitin tane boyut dağılımları.

Örnek	Doğal Diatomit	Kalsine Diatomit
d_{10} (μm)	3.1	3.6
d_{50} (μm)	7.7	8.9
d_{90} (μm)	20.3	21.3

4.8 İlaç (DPH) Yükleme Kapasiteleri

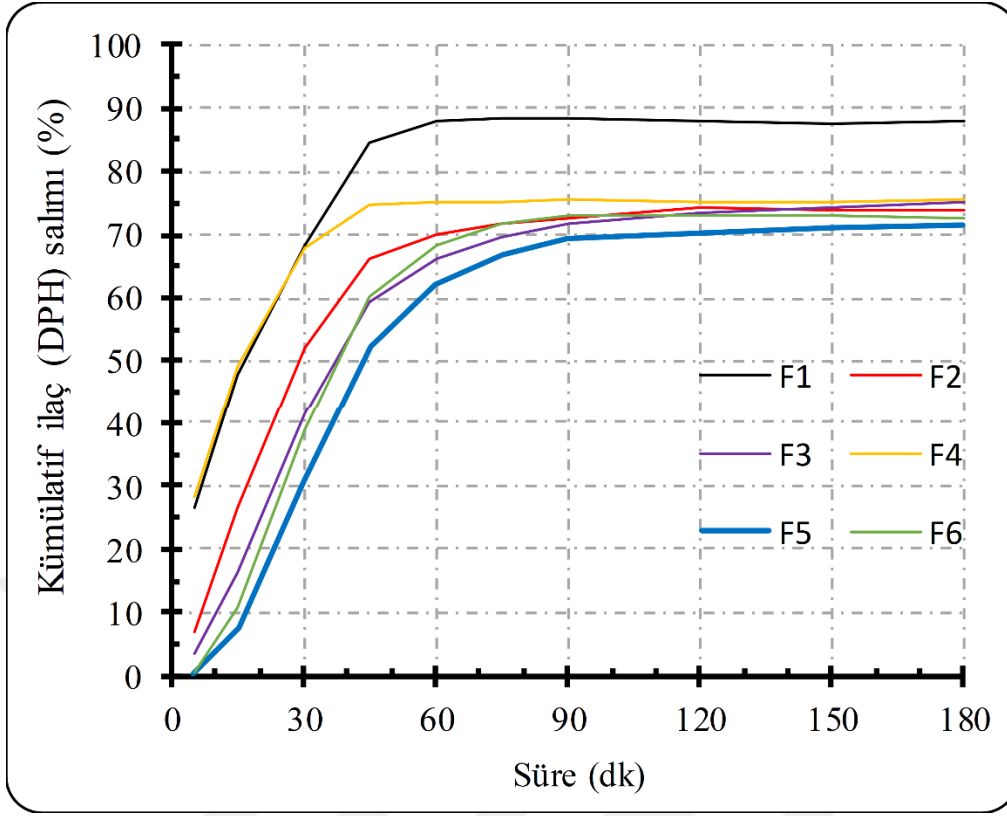
Çizelge 4.5'te tüm formülasyonlara ait maksimum DPH yükleme kapasiteleri verilmiştir. 600 mg toz DPH 200 mL suda disperse edildi ve 12 saat temas süresi sonunda en yüksek yükleme kapasitesine sahip formülasyon F1 ve en düşük yükleme kapasitesine sahip formülasyon F5 olarak belirlendi. Hazırlanan formülasyonlarda kitosan varlığının DPH yükleme kapasitesinde azalmaya sebep olduğu görüldü.

Çizelge 4.5 Tüm formülasyonlara ait maksimum DPH yükleme kapasiteleri.

Formülasyon	Maksimum DPH yükleme kapasitesi (mg/g)
F1	97.13
F2	56.15
F3	54.84
F4	85.48
F5	48.75
F6	51.28

4.9 İlaç (DPH) Salım Profilleri

DPH etken maddesi *in vitro* salım profilleri zamana karşı mide ortamında (pH 1.2) tüm formülasyonları ile incelendi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.12 Tüm kompozit ürünlerinin pH 1.2’deki DPH salım profilleri.

Hazırlanan ürünün hasta tarafından daha kolay kullanımını sağlamak amacıyla ilaç yüklü kompozit sert jelatin kapsül içerisine dolduruldu. Oral olarak kullanılan kapsül formülasyonları hasta uyumlu, kolay kullanıma ve düşük maliyete sahip formülasyonlardır (Hadi vd. 2013). Kapsül içerisine doldurulmuş formülasyonların salım çalışmalarında basket metodu (USP Apparatus I) kullanıldı. Bu yöntem kapsül formülasyonları için sıklıkla kullanılan bir dissolution yöntemidir (Lo vd. 2013, Kumar vd. 2012, Damian vd. 2022). Şekil 4.12’de görüldüğü gibi kapsül duvarının sıcaklık ve ortama bağlı olarak parçalanması ile birlikte DPH etken maddesi 5. dakikadan itibaren salım ortamına geçti. Bu durum kapsül duvarının 5. dakika içerisinde parçalanmaya başladığına işaret etmektedir. Aynı zamanda bu durum çalışma sırasında gözlemsel olarak da tespit edildi. Etken maddenin taşıyıcı sistemden hızlı bir şekilde salım ortamına geçmesi DPH etken maddesinin suda yüksek çözünürlüğe sahip bir etken madde olması ile ilişkilidir (Wang vd. 2017). Kitosan polimerini içermeyen formülasyonlar (F1 ve F4) 5. dakikadan itibaren diğer formülasyonlara göre daha hızlı ve fazla miktarda ilaç salımı gösterdiler. Biyoadeziv (Hamedli vd. 2022) ve bağlayıcı

özelliğe sahip kitosan (Tang vd. 2017) diatomit partiküllerinin yüzeyine gözeneklere adsorbe olarak ilaç salımının diğer formülasyonlarda daha yavaş olmasına neden oldu. İlk 45 dakika boyunca tüm formülasyonların %50'si veya daha fazlası hızlı bir şekilde salım ortamına geçti ve bunu takiben daha yavaş bir salım gözlemlendi. F1 formülasyonu kitosan içeren formülasyonlara göre (F2, F3, F5, F6) istatistiksel olarak tüm zaman noktalarında daha yüksek ilaç salımı gösterdi ($p < 0.05$). Kitosam içermeyen F1 ve F4 formülasyonları kendi aralarında değerlendirildiğinde F1'de oransal olarak F4'e göre daha yüksek salım miktarı görüldü. Bu durum F1 formülasyonunda etken maddeye göre daha yüksek miktarda taşıyıcı malzemenin ($1/10 = \text{DPH/Diatomit}$) olması ile alakalıdır. Yani ilaç yükleme sırasında ortamda bulunan etken madde DPH miktarı aynı iken F1 formülasyonunda daha çok diatomit olduğu için DPH moleküllerinin mikro ve mezo gözeneklere adsorplanması için yeterli kadar itici güç yoktu ve DPH molekülleri daha çok makro gözeneklerde yoğunlaştı. Bu da DPH moleküllerinin salımını kolaylaştırarak daha yüksek orvea gerçekleşmesinin sağladı. F4 formülasyonunda ise daha az miktarda diatomit olduğu ve görece daha fazla itici güç sağlveığı için DPH moleküllerinin mikro ve mezo gözeneklere doğru ilerlemesi sağlveı. Bu da özellikle mikro gözeneklerde ve yarıklarda yoğunlaşan DPH moleküllerinin salım ortamına tamamen geçememesi ile sonuçlveı. Aynı durum F2 ve F5 formülasyonlarında da görölmektedir. Sonuç olarak itici güç ifadesi adsorbatın adsorbent yüzeyine ve gözeneklerine doğru itilmesini sağlayan kuvvettir. Bunun yüksek olması hem yüksek adsorpsiyon miktarı hem de mikro gözenek/yarıklarda daha çok adsorbat yoğunlaşmasına sebep olur. İtici gücün yüksek olması ortamda bulunan adsorbat (DPH) derişiminin yüksek olması ya da adsorbent (diatomit) derişiminin düşük olması ile sağlanır. Ancak F3 ve F6 arasında bu açıdan anlamlı bir farklılık görölmemiştir ($p > 0.05$). Diatomit miktarı az olan F5 formülasyonu ise ilk 60 dakika içinde diğerlerine göre daha az etken madde salımı gerçekleştirdi. Bu durum neticesinde DPH'ün daha yüksek orvea iç gözeneklerde biriktiği anlaşılabilir ve bununla birlikte kitosan oranının fazla olması da salımın daha az ve daha yavaş olmasına sebep olmuştur. F3 ve F6 formülasyonları arasında salım yüzdesi ve kinetiği açısından anlamlı bir fark görölmedi. 90. dakikadan itibaren tüm formülasyonların salımı stabil hale geldi. 180 dakika sonunda maksimum DPH salım miktarları Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6 Tüm formülasyonlara ait maksimum salım miktarları.

Formülasyon	Max. DPH salım miktarı (%, 180. dk)
F1	88
F2	74
F3	75.10
F4	75.65
F5	71.62
F6	72.39

4.10. *İn Vitro* Salım Kinetikleri

Tüm formülasyonlara ait ürünlerin DPH etken maddesi salım kinetiğinin açıklanabilmesi için birkaç farklı kinetik modeline başvuruldu. *İn vitro* salım çalışmaları sonucunda elde edilen veriler ile kinetik modeller değerlendirildi. Çizelge 4.7’de kullanılan kinetik modeller, bu modeller sonucunda elde edilen korelasyon katsayıları (r^2) ve “n” değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.7 Kullanılan kinetik modeller ve elde edilen *in vitro* ilaç salım parametreleri.

Kinetik model Formülasyon	Sıfıncı derece (r^2)	Birinci derece (r^2)	Higuchi (r^2)	Hixson- Crowel (r^2)	Korsmeyer Peppas (r^2)	n
F1	0.9261	0.8436	0.9997	0.8756	0.9922	0.4983
F2	0.9219	0.7654	0.9963	0.8307	0.9696	0.9611
F3	0.9653	0.8132	0.9734	0.8867	0.9853	1.2136
F4	0.9228	0.7634	0.9991	0.7896	0.9679	0.4137
F5	0.9823	0.7272	0.9634	0.8888	0.9902	1.6581
F6	0.9705	0.7204	0.9734	0.8779	0.9787	1.6813

Çizelge 4.7’de gösterildiği gibi salım verileri üzerinden elde edilen denklemlerin r^2 değerleri en yüksek olan kinetik, en uygun olarak değerlendirilmiştir. Bulgulara göre r^2 değeri en yüksek model genel olarak Higuchi kinetiğidir. Higuchi, kontrollü salım yapan katı sistemler içinde disperse edilmiş etken maddelerin salım hızlarını belirleyen matematiksel bir kinetiktir. Elde edilen bulgular ve hazırlanan sisteme ait veriler bu kinetikle uyumlu olduğunu göstermektedir. Diğer yvean, Korsmeyer Peppas kinetiğinde denklemin eğimi yani “n” değeri kinetik değerlendirmesinde kullanılmıştır. F1 ve F4 formülasyonlarında n değerinin 0.5’ten küçük olması kontrollü ilaç difüzyonu (Fickian mekanizması) ile ilişkilidir. Bu formülasyonlarda kitosan bulunmamaktadır. Kitosanın eklenmesi salım karakterini etkilemiştir. Diğer formülasyonlarda $n > 1$ olup non Fickian difussion ve sıfırıncı derece kinetiği işaret etmektedir. Sıfırıncı derece kinetiklerinin Higuchi kinetiğinden sonra en yüksek r^2 değerlerine sahip olması etken madde salımının zamvean bağımsız olduğuna işaret etmektedir. Elde edilen salım verileri f2 benzerlik faktörü üzerinden incelendiğinde kitosan polimeri içermeyen formülasyonlar F1 ve F4, hem kendi aralarında hem de diğer formülasyonlara ikili eşleştirmelerde benzerlik göstermemiştir ($f2 < 50$). Kitosan içeren dört formülasyonun tüm ikili karşılaştırmalarında salım verileri benzerlik gösterirken ($f2 > 50$), sadece F2 ve F5 formülasyonlarının benzerlik faktörü 48.13 olarak bulunmuştur (dissimilar).

5. SONUÇLAR

Doğal diatomitin ön karakterizasyon testleri (XRD, XRF) sonucunda büyük orvea silisyum dioksitten oluştuğu, bununla birlikte eser miktarda alüminyum oksit, kalsiyum oksit ve demir (III) oksit içerdiği saptı. Yapılan XRD analizinde tespit edilen geniş yayvan pik doğal diatomitin amorf silikadan oluştuğunu kanıtladı. Ancak doğal diatomitlerde organik safsızlıkların olduğu bilindiği için kalsinasyon işlemi ile saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Böylece hem daha saf hem de daha yüksek yüzey alanına sahip diatomit başarılı bir şekilde elde edildi. Yapılan BET analizinde kalsine edilmiş diatomitin yüzey alanı doğal diatomite oranla yaklaşık %350 artarken toplam gözenek hacminin de yaklaşık %315 arttığı tespit edildi.

Zeta potansiyeli ile geniş pH aralığında diatomit yüzey yükünün negatif olduğu saptı. Bilindiği gibi difenhidramin HCl etken maddesi pozitif yüzey yüküne sahiptir. Bu sayede etken maddenin üretilen kompozite adsorpsiyonu için elektrostatik çekim kuvvetlerinden yararlanıldı. Hazırlanan DPH yüklü formülasyonlarda kitosan varlığının DPH yükleme kapasitesinde azalmaya neden olduğu tespit edildi. En yüksek yükleme kapasitesine sahip formülasyon F1 (97.13 mg/g), en düşük yükleme kapasitesine sahip formülasyon F5 (48.75 mg/g) olarak belirlendi.

In vitro salım çalışmaları için yüksek hasta uyumlu ve kolay kullanıma sahip kapsül formülasyonları tercih edildi. DPH yüklü kompozitlerin *in vitro* salım profilleri 37°C ortam sıcaklığında, pH: 1.2 fosfat tamponunda (mide ortamı) 3 tekrarlı olarak incelendi. Kitosan polimeri içeren formülasyonların (F2, F3, F5, F6) diğer formülasyonlara göre daha yavaş (kontrollü) salım yaptıkları gözlemlendi. Aynı zamanda diğer formülasyonlardan daha az diatomit miktarına sahip F5 formülasyonunun diğer formülasyonlara kıyasla daha az ve daha yavaş etken madde salımı gerçekleştirdiği tespit edildi. Bu durumda F5 formülasyonu için DPH etken maddesinin daha yüksek orvea diatomit iç gözeneklerine biriktiği ve bununla birlikte kitosanın salımı hem daha az hem de daha yavaş gerçekleştirdiği sonucuna varıldı.

Hazırlanan formülasyonların in vitro salım profilleri Higuchi kinetiği ile uyumlu çıktı. Korsmeyer Peppas kinetiğindeki n değeri F1 ve F4 (kitosan içermeyen) formülasyonları için $n < 0.5$ olup Fickian mekanizması ile ilişkilendirildi. Diğer formülasyonlarda $n > 1$ olduğu için bu durum non-Fickian difussion ve sıfırıncı derece kinetiği işaret etti.

Sonuç olarak yapılan tüm çalışma, diatomit-kitosan kompozitlerinin kontrollü salım yeteneğine sahip olabileceğini ve potansiyel taşıyıcı sistemler olarak kullanılabileceğini gösterdi. Özellikle diatomitin zenginleştirilmesi ve kitosan ile kompozit haline getirilmesi aşamasında yapılacak daha detaylı çalışmalar ile daha yavaş salım profili gösteren formülasyonlar elde edilebilir. Kitosan dışında diğer polimerik malzemelerin yalın ya da birlikte farklı bileşim oranlarında diatomit ile kompozizasyonları denenerek yine daha etkili ilaç formülasyonları elde edilebilir.

6. Kaynaklar

- Abbas H K, Abdulrazzaq I F, Salal Y A, & Shaheed D Q 2020, Preparation And Evaluation Of Proniosomal Gel Containing Diphenhydramine HCl, Drug Invention Today, 317-318.
- Akyuz L, Kaya M, Koc B, Mujtaba M, İlk S, Labidi J, Yildiz A 2017, Diatomite As A Novel Composite Ingredient For Chitosan Film With Enhanced Physicochemical Properties, International Journal Of Biological Macromolecules, 1401-1411.
- Aoki T, Nagao Y, Sanui K, Ogata N, Kikuchi A, Sakurai Y, Okano T, 1996, Glucose-Sensitive Lower Critical Solution Temperature Changes Of Copolymers Composed Of N-Isopropylacrylamide And Phenylboronic Acid Moieties. Polymer Journal, 371-374.
- Arpa M D, Ünükür M Z, Erim Ü C, 2021, Formulation, Characterization And In Vitro Release Studies Of Terbinafine Hydrochloride Loaded Buccal Films, Journal Of Research In Pharmacy, 673-674.
- Asmaz A, 2010, Polimer Kaplı Manyetik Nanopartiküller Üzerinde İlaç Salınımının İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 25s, İstanbul.
- Bankar A U, Bankar V H, Gaikwad P D, Pawar S P, 2012, A Review On Sustained Release Drug Delivery System, Pharma Science Monitor.
- Belli A, Çelik G Y, 2012, Biyopolimerik Kitosan Ve Kullanım Alanları.
- Bens E M, Drew C M, 1967, Diatomaceous Earth: Scanning Electron Microscope Of 'Chromosorb P'. Nature, 1046-1048.
- Berlinger W G, Goldberg M J, Spector R, Chiang C K, Ghoneim M M, 1982, Diphenhydramine: Kinetics Ve Psychomotor Effects İn Elderly Women, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 387-391.
- Bhowmik D, Gopinath H, Kumar B P, Duraivel S, Kumar K S, 2012, Controlled Release Drug Delivery Systems, The Pharma İnnovation, 24-25.

- Bromberg L, 1996, Gel Synthesis By Transesterification Of Glycol-Modified Poly (N-İsopropylacrylamide) With O, O-Diethyl Dithiophosphate, Macromolecular Rapid Communications, 481-486.
- Brunton L L, Parker K L, Blumenthal D, Buxton I, 2008, Manual Of Pharmacology Ve Therapeutics, The Macgrow Hill Company, Usa, 229.
- Burkhanova N D, Yugai S M, Pulatova K P, Nikonovich G V, Milusheva R Y, Voropaeva N L, Rashidova S S, 2000, Structural Investigations Of Chitin Ve İts Deacetylation Products, Chemistry Of Natural Compounds, 352-355.
- Çelik M S, 2004, Electrokinetic behavior of clay surfaces, In Interface Science and Technology, 57-89.
- Çitfçi H, 2019, Bir Taşıyıcı İlaç Sistemi Olarak Montmorillonit/Manyetit Nanokompozit Sentezi Ve Karakterizasyonu, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 29s, Afyonkarahisar.
- Damian F, Harati M, Schwartzenhauer J, Van Cauwenberghe O, Wettig S D, 2021, Challenges Of Dissolution Methods Development For Soft Gelatin Capsules, Pharmaceutics, 214.
- Danckwerts M, Fassihi A, 1991, Implantable Controlled Release Drug Delivery Systems: A Review, Drug Development Ve Industrial Pharmacy, 1465-1502.
- Demetgül C, 2008, Katı Desteğe Tutturulmuş Oksim Bileşiklerinin Ve Metal Komplekslerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Adana.
- Ebara M, Kotsuchibashi Y, Narain R, Idota N, Kim Y J, Hoffman J M, Hoffman J M, 2014, Smart Hydrogels, Smart Biomaterials, 9-65.
- Ediz N, Bentli İ, Tatar İ, 2010, Improvement In Filtration Characteristics Of Diatomite By Calcination, International Journal Of Mineral Processing, 129-134.
- Fan L, Singh S K, Fan L, Singh S K, 1989, Diffusion-Controlled Release In: Controlled Release; Springer Berlin Heidelberg, 9-88.
- Fındık N B, 2017, Sıcaklık Ve Ph Duyarlı Sodyum Aljinat-Aşı-Poli (N-İzopropilakrilamid) Ve Sodyum Aljinat/Hidroksipropil Selüloz Blend

Membranlardan İndometasin Geçişi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale.

- Fowler C E, Buchber C, Lebeau B, Patarin J, Delacôte C, Walcarius A, 2007, An Aqueous Route To Organically Functionalized Silica Diatom Skeletons, *Applied Surface Science*, 5485-5493.
- Fung L K, Saltzman W M, 1997, Polymeric Implants For Cancer Chemotherapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 209-230.
- Gao B, Jiang P, An F, Zhao S, Ge Z, 2005, Studies On The Surface Modification Of Diatomite With Polyethyleneimine And Trapping Effect Of The Modified Diatomite For Phenol, *Applied Surface Science*, 273-279.
- Gârea S A, Mihai A I, Vasile E, Nistor C, Sârbu A, Mitran R, 2016, Synthesis Of New Porous Clay Heterostructures: The Influence Of Co-Surfactant Type Materials *Chemistry And Physics*, 17-26.
- Gaware Shankar A, Kasturi A, Rokade and S N Kale, 2019, Silica-Chitosan Nanocomposite Mediated Ph-Sensitive Drug Delivery, *Journal Of Drug Delivery Science And Technology* 49, 345-351
- Gelotte C K, Zimmerman B A, Thompson G A, 2018, Single-Dose Pharmacokinetic Study Of Diphenhydramine HCl In Children And Adolescents, *Clinical Pharmacology In Drug Development*, 400-407.
- Ghebaur A, Garea S A, Iovu H, 2012, New Polymer-Halloysite Hybrid Materials—Potential Controlled Drug Release System, *International Journal Of Pharmaceutics*, 568-573.
- Goldberg M, Langer R, Jia X, 2007, Nanostructured Materials For Applications In Drug Delivery And Tissue Engineering, *Journal Of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 241-268.
- Goldberg M, Gomez-Orellana I, 2003, Challenges For The Oral Delivery Of Macromolecules, *Nature Reviews Drug Discovery*, 289-295.
- Goodman L S, Parker K, 2007, Goodman And Gilman's Manual Of Pharmacology And Therapeutics, McGraw Hill Professional.

- Gökçe Y, 2008, Kitosan Nanoparçacıklarının Sentezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Gültürk E, Güden M 2011, Thermal And Acid Treatment Of Diatom Frustules, Journal Of Achievements In Materials And Manufacturing Engineering.
- Güven Ş, 2014, Biyouyumluluk Ve Biyomalzemelerin Seçimi, Mühendislik Bilimleri Ve Tasarım Dergisi, 303-311.
- Hadi A, Rao N G, Rao A S, Shiva G, Akram J W, 2013, Impact Of Capsules As A Carrier For Multiple Unit Drug Delivery And The Importance Of Hpmc Capsules, Research Journal Of Pharmacy And Technology, 34-43.
- Hamed H, Moradi S, Hudson S M, Tonelli A E, King M W, 2022, Chitosan Based Bioadhesives For Biomedical Applications: A Review, Carbohydrate Polymers, 119.
- Higuchi T J J O P S, 1963, Mechanism Of Sustained-Action Medication. Theoretical Analysis Of Rate Of Release Of Solid Drugs Dispersed In Solid Matrices, Journal Of Pharmaceutical Sciences, 1145-1149.
- Hixson A W, Crowell J H, 1931, Dependence Of Reaction Velocity Upon Surface And Agitation, Industrial And Engineering Chemistry, 923-931.
- Hu S H, Liu T Y, Huang H Y, Liu D M, Chen S Y, 2008, Magnetic-Sensitive Silica Nanospheres For Controlled Drug Release, Langmuir, 239-244.
- Ilium L, 1998, Chitosan And Its Use As A Pharmaceutical Excipient, Pharmaceutical Research, 1326-1331.
- Janićijević, Jelena, 2015, Modified Local Diatomite As Potential Functional Drug Carrier—A Model Study For Diclofenac Sodium, International Journal Of Pharmaceutics, 466-474.
- Jeong B, Gutowska A, 2002, Lessons From Nature: Stimuli-Responsive Polymers And Their Biomedical Applications, Trends In Biotechnology, 305-311.
- Jethara S I, Patel M R, Patel A D, 2014, Aperi Journal Of Drug Designing And Pharmacology, 1-3.

- Karakuş D, 2021, Kontrollü İlaç Salımı İçin Enjekte Edilebilen Kitosan Kriyojel Mikrokürelerin Geliştirilmesi, Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 3s.
- Kartal A, 1994, Jelatin Matriksten Vitamin B2'nin İn-Vivo Kontrollü Salımı Ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Katchalsky A, 1954, Polyelectrolyte Gels, Progress In Biophysics And Biophysical Chemistry, 1-59.
- Kamaly N, Yameen B, Wu J, Farokhzad O C, 2016, Degradable Controlled-Release Polymers And Polymeric Nanoparticles: Mechanisms Of Controlling Drug Release, Chemical Reviews, 2602-2663.
- Kawaguchi H, 2000, Functional Polymer Microspheres, Progress In Polymer Science, 1171-1210.
- Kevadiya B D, Patel T A, Jhala D D, Thumbar R P, Brahmbhatt H, Pveya M P, Bajaj H. C, 2012, Layered İnorganic Nanocomposites: A Promising Carrier For 5-Fluorouracil (5-Fu), European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 91-101.
- Khraisheh M A M, Al-Ghouti M A, Allen S J, Ahmad M N, 2005, Effect Of OH And Silanol Groups In The Removal Of Dyes From Aqueous Solution Using Diatomite, Water Research, 922-932.
- Kısa H, 2015, Diatomitin Su Yalıtım Membranlarında Dolgu Malzemesi Olarak Kullanılmasıyla Elde Edilecek Performans Artışlarının Analiz Edilmesi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.
- Kim S, Kim J H, Jeon O, Kwon I C, Park K, 2009, Engineered Polymers For Advanced Drug Delivery, European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 420-430.
- Korkmaz O, 2017, Tamoksifen Yüklü Aljinat/Nişasta Kürelerin Üretimi Ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 142s, Aydın.

- Kuhn W, Hargitay B, Katchalsky A, Eisenberg H, 1950, Reversible Dilation And Contraction By Changing The State Of Ionization Of High-Polymer Acid Networks, *Nature*, 514-516.
- Kumar N, Sangeetha D, Sunil Reddy P, Malleswara Reddy A, 2012, Development And Validation Of A Dissolution Test For Delayed Release Capsule Formulation Of Duloxetine Hydrochloride, *Current Pharmaceutical Analysis*, 236-246.
- Lee E S, Na K, Bae Y H, 2005, Doxorubicin Loaded Ph-Sensitive Polymeric Micelles For Reversal Of Resistant MCF-7 Tumor, *Journal Of Controlled Release*, 405-418.
- Lin A Y, Muhammad N A, Pope D, Augsburger L L, 2003, A Study Of The Effects Of Curing And Storage Conditions On Controlled Release Diphenhydramine HCl Pellets Coated With Eudragit® Ne30d, *Pharmaceutical Development And Technology*, 277-287.
- Lo L, Lu X, Lloyd D, 2013, Dissolution Testing Of A Controlled-Release Capsule Formulation: Challenges And Solutions Using A Semi-Automated Dissolution System, *Dissolut, Technol*, 6-12.
- Lv G, Chang P H, Xing X, Jiang W T, Jean J S, Li Z, 2017, Investigation Of Intercalation Of Diphenhydramine Into The Interlayer Of Smectite By Xrd, Ftr, Tg-Dtg Analyses And Molecular Simulation, *Arabian Journal Of Chemistry*, 855-861.
- Luo H, Ji D, Li C, Zhu Y, Xiong G, Wan Y, 2016, Layered Nanohydroxyapatite As A Novel Nanocarrier For Controlled Delivery Of 5-Fluorouracil, *International Journal Of Pharmaceutics*, 17-25.
- M Rosenholm J, Sahlgren C, Lindén M, 2011, Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles For Combined Therapeutic, Diagnostic And Targeted Action In Cancer Treatment, *Current Drug Targets*, 1166-1186.
- Moradı A N, Yıldız A, 2021, Seydiler (Afyonkarahisar) Diyatomitleri İle Modifiye Edilmiş Bitümlerin Reolojik Özelliklerinin Araştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar.

- Morin-Crini N, Lichtfouse E, Torri G, Crini G, 2019, Applications Of Chitosan In Food, Pharmaceuticals, Medicine, Cosmetics, Agriculture, Textiles, Pulp And Paper, Biotechnology And Environmental Chemistry, Environmental Chemistry Letters, 1667-1692.
- Ngadaonye J I, Geever L M, Cloonan M. O, Higginbotham C L, 2012, Photopolymerised Thermo-Responsive Poly (N, N-Diethylacrylamide)-Based Copolymer Hydrogels For Potential Drug Delivery Applications, Journal Of Polymer Research, 1-15.
- Önal D A, Demirci S, 2016, Difenhidramin Ve Lidokainin Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Yöntemi İle Farmasötik Preparatlardan Yan Yana Analizi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Özdemir C, 2019, Diatomitin Dielektrik, Elektrokinetik Ve Viskoelastik Özelliklerinin Araştırılması, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Öztekin M, 2017, Kitosan Nanopartiküllerine Ve Kitosan-Halloysit Nanokompozitlerine Metronidazole Yüklenmesi, Salınımı Ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 8-9s, Ankara.
- Peppas N A, Bures P, Leobveung W S, Ichikawa H, 2000, Hydrogels In Pharmaceutical Formulations, European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 27-46.
- Qi X, Liu M, Chen Z, Liang R, 2007, Preparation And Properties Of Diatomite Composite Superabsorbent, Polymers For Advanced Technologies, 184-193.
- Queiroz M F, Teodosio Melo K R, Sabry D A, Sassaki G L, Rocha H A O, 2014, Does The Use Of Chitosan Contribute To Oxalate Kidney Stone Formation?, Marine Drugs, 141-158.
- Rezaeifar M, Mahmoudvve H, Amiria M, 2016, Formulation And Evaluation Of Diphenhydramine Gel Using Different Gelling Agents, Der Pharma Chemica, 243-9.

- Rea I, Martucci N M, De Stefano L, Ruggiero I, Terracciano M, Dardano P, Lamberti, A, 2014, Diatomite Biosilica Nanocarriers For Sirna Transport Inside Cancer Cells, *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-General Subjects*, 3393-3403.
- Ritger P L, Peppas N A, 1987, A Simple Equation For Description Of Solute Release II. Fickian Ve Anomalous Release From Swellable Devices, *Journal Of Controlled Release*, 37-42.
- Ruggiero I, Terracciano M, Martucci N M, De Stefano L, Migliaccio N, Tatè R, Rea I, 2014, Diatomite Silica Nanoparticles For Drug Delivery, *Nanoscale Research Letters*, 1-7.
- Safdar R, Omar A A, Arunagiri A, Regupathi I, Thanabalan M, 2019, Potential Of Chitosan And Its Derivatives For Controlled Drug Release Applications–A Review, *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, 642-659.
- Shahbazi M A, Herranz B, Santos H A, 2012, Nanostructured Porous Si-Based Nanoparticles For Targeted Drug Delivery, *Biomatter*, 296-312.
- Sharma D, Kumar D, Singh M, Singh G, Singh R, 2012, A Review On Novel Osmotically Controlled Drug Delivery System, *Indian Journal Of Pharmaceutics*, 97.
- Silvestri S, Foletto E L, 2017, Preparation And Characterization Of Fe₂O₃/TiO₂/Clay Plates And Their Use As Photocatalysts, *Ceramics International*, 14057-14062.
- Simons K J, Watson W T, Martin T J, Chen M X Y, Simons F E R, 1990, Diphenhydramine: Pharmacokinetics And Pharmacodynamics In Elderly Adults, Young Adults And Children, *The Journal Of Clinical Pharmacology*, 665-671.
- Sözmen N N, 2008, *Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması Ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler İle Geliştirilmesi*. Başkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 18-19s, Ankara.
- Tang C, Hu D, Cao Q, Yan W, Xing B, 2017, Silver Nanoparticles-Loaded Activated Carbon Fibers Using Chitosan As Binding Agent: Preparation, Mechanism And Their Antibacterial Activity, *Applied Surface Science*, 457-465.

- Taş B, Çetin M, 2012, Biyolojik Orijinli Tek Doğal Mineral: Diatomit, Tübbav Bilim
- Thakur G, Singh A, Singh I, 2016, Formulation And Evaluation Of Transdermal Composite Films Of Chitosan-Montmorillonite For The Delivery Of Curcumin. International Journal Of Pharmaceutical Investigation, 23.
- Tsai W T, Lai C W, Hsien K J, 2006, Characterization And Adsorption Properties Of Diatomaceous Earth Modified By Hydrofluoric Acid Etching, Journal Of Colloid And Interface Science, 749-754.
- Turhan Y, 2021, Hidroksipropil Selüloz-Aşı-Poliakrilamid/Kitosan Mikrokürelerden Amoksisilinin Kontrollü Salımı, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 4s, Afyonkarahisar.
- Tüylek Z, 2017, Drug Delivery Systems And Nanotechnological Interaction, Bozok. Med. J, 89-98.
- Ulus O, 2015, Polipropilen/Modifiye Diatomit İle Hazırlanan Kompozit Filmlerin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir.
- Visan A I, Popescu-Pelin G, Socol G, 2021, Degradation Behavior Of Polymers Used As Coating Materials For Drug Delivery—A Basic Review, Polymers, 1272.
- Vohlídal J, 2021, Polymer Degradation: A Short Review, Chemistry Teacher International, 213-220.
- Wang Y, Cai J, Jiang Y, Jiang X, Zhang D, 2013, Preparation Of Biosilica Structures From Frustules Of Diatoms And Their Applications: Current State Ve Perspectives, Applied Microbiology And Biotechnology, 453-460.
- Wang C, Hu S, Sun C C, 2017, Expedited Development Of Diphenhydramine Orally Disintegrating Tablet Through Integrated Crystal And Particle Engineering, Molecular Pharmaceutics, 3399-3408.
- Yalaz Y, 2006, Ph Duyarlı Lateksilerin Sentezi Ve Florometrik Karakterizasyonu Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Yamashiro K, Kiryu, J, Tsujikawa A, Nonaka A, Honjo M, Tanihara H, Ogura Y, 2001, Suppressive Effects Of Histamine H1 Receptor Antagonist Diphenhydramine

- On The Leukocyte İnfiltration During Endotoxin-İnduced Uveitis, Experimental Eye Research, 69-80.
- Yıldırım A, 2020, Kalsine Edilmiş Diyatomitli Harçların Özellikleri, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Niğde.
- Yusan S, Gok C, Erenturk S, Aytas S, 2012, Adsorptive Removal Of Thorium (Iv) Using Calcined And Flux Calcined Diatomite From Turkey: Evaluation Of.
- Yusan S, Korzhynbayeva K, Aytas S, Tazhibayeva S, Musabekov K, 2014, Preparation And Investigation Of Structural Properties Of Magnetic Diatomite Nanocomposites Formed With Different Iron Content, Journal Of Alloys Ve Compounds, 8-13.
- Zargarian S S, Haddadi-Asl V, Hematpour H, 2015, Carboxylic Acid Functionalization Of Halloysite Nanotubes For Sustained Release Of Diphenhydramine Hydrochloride, Journal Of Nanoparticle Research, 1-13.
- Zhang H, Shahbazi M A, Mäkilä E M, Da Silva T H, Reis R L, Salonen J J, Santos H A, 2013, Diatom Silica Microparticles For Sustained Release And Permeation Enhancement Following Oral Delivery Of Prednisone And Mesalamine, Biomaterials, 9210-9219.
- Zheng Y, Wang A, 2009, Enhanced Adsorption Of Ammonium Using Hydrogel Composites Based On Chitosan And Halloysite, Journal Of Macromolecular Science, Part A, 33-38.
- Zheng Y, Fang H, Wang F, Huang, H, Yang J, Zuo G, 2019, Fabrication And Characterization Of Mesoporous Si/Sic Derived From Diatomite Via Magnesiothermic Reduction, Journal Of Solid State Chemistry, 654-657.