



EGE ÜNİVERSİTESİ

DOKTORA TEZİ

**ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ELDE
EDİLEN VE İLAÇ SALIMI YAPABİLEN TEKSTİL
YÜZEYLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

Çiğdem AKDUMAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. E. Perrin AKÇAKOCA KUMBASAR

İkinci Danışmanı: Prof. Dr. Işık ÖZGÜNEY

Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Bilim Dalı Kodu : 621.01.02

Sunuş Tarihi : 10 Temmuz 2015

Bornova-İZMİR

2015

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

**ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ELDE
EDİLEN VE İLAÇ SALIMI YAPABİLEN TEKSTİL
YÜZEYLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

Çiğdem AKDUMAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. E. Perrin AKÇAKOCA KUMBASAR

İkinci Danışmanı: Prof. Dr. Işık ÖZGÜNEY

Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Bilim Dalı Kodu : 621.01.02

Sunuş Tarihi : 10 Temmuz 2015

Bornova-İZMİR

2015

Çiğdem Akduman tarafından Doktora tezi olarak sunulan “Elektrolif Çekim Yöntemi ile Elde Edilen ve İlaç Salımı Yapabilen Tekstil Yüzeylerinin Geliştirilmesi” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 10 Temmuz 2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı	: Ayşe Merih Saruşık	
Raportör Üye	: E.Perrin Akçakoca Kumbasar	
Üye	: Işık Özgüney	
Üye	: Güldemet Başal Bayraktar	
Üye	: Aysun Akşit	

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Doktora Tezi olarak sunduğum “Elektrolif Çekim Yöntemi ile Elde Edilen ve İlaç Salımı Yapabilen Tekstil Yüzeylerinin Geliştirilmesi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

10 /07 / 2015

Çiğdem Akduman

ÖZET**ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ELDE
EDİLEN VE İLAÇ SALIMI YAPABİLEN TEKSTİL
YÜZEYLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

AKDUMAN, Çiğdem

Doktora Tezi, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. E. Perrin AKÇAKOCA KUMABASAR

İkinci Danışmanı: Prof. Dr. Işık ÖZGÜNEY

10 Temmuz 2015, 233 sayfa

Bu çalışmanın amacı nonsteroidal antienflamatuar ilaç olan Naproksen yüklü elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş ilaç salımı yapabilen tekstil esaslı yüzeylerin geliştirilmesi ve elde edilen bu nanolifli yüzeylerin karakterizasyonları, ilaç salım özelliklerinin incelenmesidir. Bu amaçla biyolojik olarak parçalanmayan termoplastik poliüretan (TPU) ve biyolojik olarak parçalanabilen polivinilalkol (PVA) polimerlerinin tek başlarına elektrolif çekimleri, farklı konsantrasyonlarda Naproksen ve farklı siklodekstrinler ile Naproksen-siklodekstrin inklüzyon kompleksleri içerecek şekilde elektrolif çekimleri yapılmış, karakterizasyonları yapılarak salım profilleri belirlenmiştir. Naproxen içeren TPU ile yapılan çalışmalarda salım süresinin, biriktirme süresi, polimer ve ilaç konsantrasyonunun değiştirilmesine bağlı olarak elde edilen farklı yüzey kalınlıkları ile 5 güne kadar uzatılabildiği görülmüştür. Naproksen-siklodekstrin inklüzyon kompleksleri içeren TPU nanolifli yüzeylerde salım karakteristiğinin kullanılan siklodekstrin tipine bağlı olarak değiştiği görülmüştür. PVA ile yapılan çalışmalarda PVA nanolifli yüzeylerin suda çözünürlüğünü azaltmak amacı ile polikarboksilli asitler çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Çapraz bağlanmanın Naproksenin salımına olan etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca PVA çözeltisine siklodekstrinler eklenerek üretilen nanoliflerin morfolojileri incelenmiş, Naproksen-siklodekstrin inklüzyon kompleksleri yüklü polikarboksilik asit içeren PVA nanolif esaslı yüzeyler üretilmiştir. Elde edilen nanoliflerin karakterizasyonu SEM, DSC, TGA, FTIR, XRD metotları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: elektrolif çekim yöntemi, nanolifler, naproksen, TPU, PVA, siklodekstrin

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF

ELECTROSPUN TEXTILE

MATERIALS FOR DRUG RELEASE

AKDUMAN, Çiğdem

PhD. in Textile Eng.

Supervisor: Prof. Dr. E. Perrin AKÇAKOCA KUMABASAR

Co-Supervisor: Prof. Dr. Işık ÖZGÜNEY

10 July 2015, 233 pages

The main purpose of this study is to develop Naproxen, a nonstreoidal anti-inflammatory drug, loaded drug releasing textile based surfaces produced by electrospinning process, characterize these nanofibers and investigate their drug release properties. For this purpose nonbiodegradable thermoplastic polyurethane (TPU) and biodegradable poly(vinyl alcohol) (PVA) polymers were electrospun alone. They were also electrospun with different concentration of Naproxen, different cyclodextrins and Naproxen-cyclodextrin inclusion complexes. Characterization and release profiles of produced nanofibers were assessed. Studies performed with of Naproxen loaded TPU nanofibers have shown that drug release can be prolonged up to 5 days due to the thicknesses of the surfaces which depends on the collection period, polymer and the drug concentration. It was seen that drug release of naproxen-cyclodextrin inclusion complex loaded TPU nanofibers can be modified with the selected cyclodextrin type. In the studies with PVA nanofibers, polycarboxylic acids were used as crosslinking agents to decrease the water solubility of the PVA nanofibers. The effect of the crosslinking on Naproxen release properties were evaluated. Besides, cyclodextrin loaded PVA solutions were electrospun, their morphologies were investigated and Naproxen-cyclodextrin inclusion complex loaded nanofibers containing polycarboxylic acids were produced. The resulting nanofibers were characterized by using SEM, DSC, TGA, FTIR, XRD methods.

Keywords: Electrospinning process, nanofibers, naproxen, TPU, PVA, cyclodextrin

TEŞEKKÜR

Danışmanım Prof. Dr. E. Perrin AKÇAKOCA KUMBASAR’a tüm doktora eğitimim süresince göstermiş olduğu destek için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. En karamsar olduğum anlarda beni motive etmesi, çözümcü yaklaşımları, önümde açılmayacak hiçbir kapı bırakmayışı bu çalışmayı mümkün kılmıştır.

İkinci Danışmanım Prof. Dr. Işık Özgüney’e ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Kendisinin yol göstericiliğinde bir araştırmacı olarak çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissediyorum.

Gerek danışmanımın gerekse ikinci danışmanımın çalışmaya gösterdiği titizlik, bilgi ve deneyimlerini aktarmaları bu tez çalışmasına büyük katkı yapmıştır.

Tez izleme komitesi üyelerim Prof. Dr. Merih SARIİŞİK’a, Doç. Dr. Güldemet BAŞAL BAYRAKTAR’a ve aynı proje ekibinde bulunduğumuz Doç. Dr. Ahmet ÇAY’a bu tez çalışması boyunca verdikleri destekten ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Ders aşamasından itibaren doktora tez çalışmalarına başlamamla birlikte 10-MÜH-068, 10-TKUAM 005 nolu projelerle tez konumun temel çalışmalarını ve devamında detay çalışmaları 13-MÜH-051 numaralı proje ile destekleyen Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu’na ve E.Ü. Tekstil ve Konfeksiyon Araştırma Uygulama Merkezine teşekkür ederim.

Tezim kapsamında çalışma imkanı bulduğum Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi FABAL ve çalışanlarına çok teşekkür ederim. Elektrolif çekimi hakkında ki deneyimlerini benimle cömertçe paylaşmasından dolayı Yrd. Doç. Dr. Gamze DOĞAN’a teşekkür ederim. Ayrıca bu uzun süreçte yardımlarını ve manevi desteğini hiç eksik etmeyen arkadaşım Arş. Gör. Seniha ELEMEN’e ne kadar teşekkür etsem azdır.

Destekleri ile hep yanımda olduklarını hissettiren aileme, eşime, yanında olamadığım, zaman ayıramadığım günler için sabırlı olan, biricik kızıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
TEŞEKKÜR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xviii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxxiii
1. GİRİŞ	1
2. TEKNİK TEKSTİLLERE GENEL BAKIŞ	5
2.1. Teknik Tekstiller Pazar Durumu	6
2.2. Teknik Tekstiller Gelecek Trendleri	9
2.3. Medikal ve hijyenik tekstiller	9
2.3.1. Vücut içine yerleştirilemeyen (implante edilemeyen) ürünler	10
2.3.2. Vücut içine yerleştirilen (implante edilen) ürünler	11
2.3.3. Vücut dışı ürünler	12
2.3.4. Bakım ve hijyen tekstilleri	12
2.3.5. Medikal tekstil pazarı	13
3. ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ	15

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.1. Elektrolif Çekimi Tanımı ve Tarihçesi	15
3.2. Yöntemin Gelişimi.....	21
3.3. Elektrolif Çekim Sürecini Etkileyen Parametreler	24
3.3.1. Polimer çözelti parametreleri.....	25
3.3.2. Proses koşulları	30
3.3.3. Ortam koşulları	35
4. ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER	36
4.1. İlaç Taşıyıcı Sistemler	36
4.1.1. İlaç salım sistemleri	37
4.1.2. İlaç veriliş yöntemleri	40
4.1.3. Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler	40
4.2. İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Polimerlerin Rolü.....	41
4.3. Elektrolif Çekimi ile Elde Edilen İlaç Taşıyıcı Sistemler	43
4.3.1. İlaç yükleme metotları	44
5. SEÇİLEN MODEL SİSTEM VE ÖZELLİKLERİ	47
5.1. Naproksen (NAP)	47
5.2. Termoplastik Poliüretan (TPU)	48

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
5.3. Polivinil Alkol (PVA).....	49
5.4. Polikarboksilik Asitler	52
5.5. Siklodekstrinler.....	55
5.5.1. Siklodekstrinlerin yapısı	55
5.5.2. Siklodekstrin türevleri	58
5.5.3. Siklodekstrin inklüzyon kompleksleri	61
5.5.4. Siklodekstrinlerle inklüzyon kompleksi oluşturma yöntemleri.....	64
5.5.5. Siklodekstrinlerin uygulama alanları.....	68
5.5.6. Nanolifli yüzeylerin Siklodekstrinler ile fonksiyonelleştirilmesi.....	69
6. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	71
7. MATERYAL VE YÖNTEM	83
7.1. Kullanılan malzemeler.....	83
7.1.1. Termoplastik Poliüretan.....	83
7.1.2. Polivinil alkol	84
7.1.3. Çözgenler.....	85
7.1.4. Model ilaç (Naproksen)	85
7.1.5. Siklodekstrinler.....	86

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
7.1.6. Polikarboksilik asitler	86
7.2. Yöntem	87
7.2.1. TPU esaslı lif çekim çözeltilerinin hazırlanması	88
7.2.2. PVA esaslı lif çekim çözeltilerinin hazırlanması.....	89
7.2.3. NAP/CD inklüzyon komplekslerinin hazırlanması	91
7.2.4. Çözelti karakterizasyonu	92
7.2.5. Elektrolif çekimi	94
7.2.6. TPU çözeltilerinin elektrolif çekimi	96
7.2.7. PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi.....	101
7.2.8. Nanoliflerin ve inklüzyon komplekslerinin karakterizasyonu.....	105
7.2.9. PVA nanoliflerinin şişmelerinin ve ağırlık kayıplarının değerlendirilmesi	108
7.2.10. Salım çalışmaları	108
7.2.11. İstatiksel analiz	111
8. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	112
8.1. TPU Çözeltileri ile Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	112
8.1.1. Yalın TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	112
8.1.2. NAP yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	127

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

8.1.3. CD yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	145
8.1.4. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	148
8.2. PVA Çözeltileri ile Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	161
8.2.1. Yalın PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular.....	161
8.2.2. Çapraz bağlayıcı yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	166
8.2.3. NAP yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	176
8.2.4. CD yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular	192
8.2.5. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanoliflerine ait bulgular	198
9. SONUÇ.....	203
10. ÖNERİLER	207
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	209
ÖZGEÇMİŞ.....	233

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2. 1. Teknik tekstillerin milyar € olarak tüketimi (2005) (S.Partner grupa Syndex, 2011).....	7
2. 2 Teknik tekstiller 2007–2008 (a) ve 2012–2013 (b) yılları tahminlenen dünya tüketimi (Kumar, 2008)	8
2. 3 Sargı bezleri, bandajlar, gazlı bezler, pamuk.....	10
2. 4. (a) Ameliyat iplikleri, (b) yapay damarlar, (c) yapay eklemler	11
2. 5. Boşluklu liflerin kullanıldığı oksijeneratör membran (Perfünyonistler Derneği, 2014)	12
2. 6. Cerrahi önlükler, maskeler, hijyen ürünleri ve bebek bezleri.....	13
2. 7. Medikal tekstil dünya tüketimi öngörülleri (Kumar, 2008).....	14
3. 1. Elektrolif çekim yönteminin şematik görünümü	16
3. 2. Elektrolif çekimi sırasında oluşan Taylor konisi ve polimer jeti (Han, et al., 2008).....	20
3. 3. Formhals tarafından önerilen aparat (Stanger et al., 2005)	22
3. 4. Polimer çözeltisi viskozitesinin elde edilen lif özelliklerine etkisi (Fong et al., 1999).....	26
4. 1. Tek ve tekrarlanan doz kullanımlarında zamana karşı ilaç konsantrasyonunun grafiği (Barich et.al., 2005).....	37
4. 2. Farklı salım sistemlerinin zamana karşı ilaç konsantrasyonlarının grafiği (Barich et.al., 2005)	38

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5. 1. Naproksen kimyasal formülü (Pubchem, 2013)	47
5. 2. TPU genel formül (Huntsman, 2013)	49
5. 3. (a) PVA genel formül (Sigma Aldrich, 2013a), (b) Poli(vinil asetat)'ın asidik veya alkali hidrolizi ile PVA'nın elde edilmesi (Sakurada, 1985)	49
5. 4. Isıl işlemin PVA'nın kristalinitesine etkisi (Finch, 1983)	51
5. 5. PVA ve maleikasit arasındaki reaksiyonun şematik gösterimi (Gohil et. al., 2006)	52
5. 6. (a) Sitrik asit (CA) (b) 1,2,3,4-bütantetrakarboksilik asit (BTCA) (Sigma Aldrich, 2013b, Sigma Aldrich, 2013c)	53
5. 7. (a) Asit katalizatörlerin varlığında karboksilik asitler ile selülozun çarpaz bağlanma mekanizması (R selülozu temsil etmektedir) (Reddy and Yang, 2010) (b) PVA molekülünün BTCA veya CA ile esterleşme reaksiyonu (Li W. et al., 2008)	54
5. 8. Siklodekstrinin molekül yapısı (Becue et al., 2007)	56
5. 9. α - β - γ - siklodekstrinin yapısal birimleri (Szejtli, 1997)	57
5. 10. β - siklodekstrinin 3 boyutlu ve moleküler yapısı (Ritter and Tabatabai, 2003)	57
5. 11. CD halkalarının a) kanal, b) çarpaz ve c) briket tipi yerleşim (Szejtli, 1988)	58
5. 12 HP- β -CD (Sigma Aldrich, 2013d)	60
5. 13. CD kavitesinin boyutunun inklüzyon kompleksi oluşumuna etkisi (Duchene, 2011)	62

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5. 14. İnküzyon kompleks oluşumu (Uekama et al., 1998).....	62
5. 15. α -CD ile p-nitrofenol arasındaki ev sahibi-misafir etkileşimi (Harata, 2006)	63
5. 16. (a) 1:1 ve (b) 1:2 inküzyon kompleksine örnekler (Duchene, 2011).....	64
7. 1. 4,4'-metilen bis (fenil isosiyanat) (MDI).....	83
7. 2. Politetrametilen oksit (PTMO) (Sigma Aldrich, 2013e)	83
7. 3. 1,4 (bütandiol) (Sigma Aldrich, 2013f)	84
7. 4. Pellethane 2103-80AE granülleri	84
7. 5. PVA polimerleri Mw: (a) 89.000- 98.000, (b) ~125.000 ve (c) 146.000-186.000 g/mol.....	84
7. 6. Çalışma deney planı.....	87
7. 7. Velp Arex, Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı.....	88
7. 8. NAP/CD inküzyon komplekslerinin elde edilişi	91
7. 9. (a) Nuaire derin dondurucu (Glacier 86°C Ultralow Temperature Freezer) (b) Labconco liyofilizatör (Freezone 6)	92
7. 10. Wilhelmy plate metodu, platinyum plaka.....	93
7. 11. Kruss Easy Dyne (Model:K20) (Orbit Research Associates, 2014).....	93
7. 12. Brookfield DV-III Viskozimetre (Can-Am Instruments Ltd, 2014)	94

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
7. 13. J.P. Selecta (CD-2004) portatif elektrik iletkenliği ölçüm aleti (JP Selecta S.A, 2014).....	94
7. 14. Elektrolif çekim yönteminde kullanılan a) şırınga pompası b) güç kaynağı ve c) düzenek	96
7. 15. TPU ile ideal lif çekim koşullarını belirlemek amacı ile yapılan çalışmalar 1.kısım	97
7. 16. TPU ile ideal lif çekim koşullarını belirlemek amacı ile yapılan çalışmalar 2.kısım	98
7. 17. NAP yüklü TPU ile yapılan çalışmalar	99
7. 18. β -CD yüklü TPU ile yapılan çalışmalar	100
7. 19. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU ile yapılan çalışmalar	100
7. 20. PVA ile ideal lif çekim koşullarını belirlemek için yapılan çalışmalar	101
7. 21. PVA lifleri ile çapraz bağlayıcı çalışmaları.....	102
7. 22. NAP yüklü PVA ile yapılan çalışmalar	103
7. 23. CD yüklü PVA ile yapılan çalışmalar	104
7. 24. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA ile yapılan çalışmalar.....	105
7. 25. Mitutoyo mikrometre	107
7. 26 . a) Nanolifli yüzeylerden salım testi için 3x3 cm boyutunda numunelerin alınması b) Numunelerden kalınlık ölçümlerinin yapıldığı kısımlar.....	107
7. 33. Thermo Scientific MAXQ 6000 yatay çalkalayıcı	110

8. 1. %6 TPU konsantrasyonunda 7kV potansiyel fark ile 1.5mL/h besleme hızı (a) 8, (b) 10, (c) 12, (d) 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)	113
8. 2. %6 TPU konsantrasyonunda 10 kV potansiyel fark ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 1.5, (b) 2.5, (c) 3.5 mL/h besleme hızları kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)	114
8. 3. %6 TPU konsantrasyonunda 1.5 mL/h besleme hızı ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 7kV, (b) 10 kV, (c) 13kV potansiyel fark kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)	115
8. 4. %8 TPU konsantrasyonunda 7kV potansiyel fark ile 1.5mL/h besleme hızı (a) 8, (b) 10, (c) 12, (d) 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)	116
8. 5. %8 TPU konsantrasyonunda 10 kV potansiyel fark ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 1.5, (b) 2.5, (c) 3.5 mL/h besleme hızları kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)	117
8. 6. %8 TPU konsantrasyonunda 1.5 mL/h besleme hızı ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 7kV, (b) 10 kV, (c) 13kV potansiyel fark kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)	118
8. 7. %10 TPU konsantrasyonunda 7kV potansiyel fark ile 1.5mL/h besleme hızı (a) 8, (b) 10, (c) 12, (d) 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe kullanılarak yapılan çalışmalar	119
8. 8. %10 TPU konsantrasyonunda 10 kV potansiyel fark ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 1.5, (b) 2.5, (c) 3.5 mL/h besleme hızları kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)	120
8. 9. % 10 TPU konsantrasyonunda 1.5 mL/h besleme hızı ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 7kV, (b) 10 kV, (c) 13kV potansiyel fark kullanılarak yapılan çalışmalar	121

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil

Sayfa

8. 10. % 10 TPU konsantrasyonunda 0.3 mL/h besleme hızı ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve 7, 10, 13kV potansiyel kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)	122
8. 11. % 12 TPU konsantrasyonunda 0.3 mL/h besleme hızı ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve 7, 10, 13kV potansiyel kullanılarak yapılan çalışmalar	124
8. 12. % 14 TPU konsantrasyonunda 0.3 mL/h besleme hızı ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve 7, 10, 13kV potansiyel kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)	126
8. 13. TPU, NAP yüklü TPU nanoliflerinin ve toz NAP'ın FT-IR spektrumları	129
8. 14. (a) TPU, NAP yüklü TPU nanoliflerinin ve toz NAP'ın, (b) TPU ve NAP yüklü TPU nanoliflerinin DSC termogramları	130
8. 15. TPU, NAP yüklü TPU nanoliflerinin ve toz NAP'ın TGA termogramları	131
8. 16. 20 saat biriktirilen (a) %10, (b) %20 NAP yüklü TPU yüzeylerin SEM görüntüleri.....	133
8. 17. NAP yüklü TPU yüzeylerin dissolüsyon öncesi ve sonrası SEM görüntüleri	135
8. 18. (■) 5 saat , (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- NAP yüklü %8 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafikleri; (a)NAP10, (b) NAP20	137
8. 19. (■) 5 saat , (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- %10 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafikleri; (a) 0-8, (b) 0-24, (c) 0-120 saat ...	139

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
8. 20. (■) 5 saat, (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- %20 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafikleri; (a) 0-8, (b) 0-24 saat.....	140
8. 21. 20 saat biriktirilen- (▲) %10 NAP ve (■) %20 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafiği	141
8. 22. 20 saat biriktirilen %10 NAP yüklü (◆) 8% TPU, (●) 10% TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafiği (a) 0-24 (b) 0-120 saat.....	142
8. 23. TPU ve β -CD/TPU nanoliflerine ait SEM görüntüleri.....	147
8. 24. (a) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi, (b) β -CD, (c) NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi, (d) HP- β -CD, ve (e) NAP, FTIR spektrumu.....	149
8. 25. (a) NAP, (b) NAP/HP- β -CD, (c) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi ve (d) NAP yüklü (e) yalnız TPU nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumu	150
8. 26. (a) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi (b) β -CD, (c) NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi, (d) HP- β -CD, ve (e) NAP, XRD grafikleri	151
8. 27. (a) NAP/HP- β -CD, (b) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü (c) yalnız TPU nanolifli yüzeylerin XRD grafikleri	152
8. 28. (a) NAP, (b) β -CD, (c) HP- β -CD, (d) NAP/ β -CD ve (e) NAP/HP- β -CD inklüzyon komplekslerinin SEM görüntüleri	154
8. 29. (a) NAP-TPU, (b) NAP/ β -CD-TPU, (c) NAP/HP- β -CD-TPU nanolifli yüzeylerin disolüsyon öncesi ve (d) NAP-TPU, (e) NAP/ β -CD-TPU, (f) NAP/HP- β -CD-TPU disolüsyon sonrası SEM görüntüleri.....	156
8. 30. 5 saat biriktirilen (■) NAP10/10 TPU -, (●)NAP10/ β -CD-10 TPU, (▲) NAP10/HP- β -CD-10 TPU- yüzeylerden yüzde salım grafiği	158

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil

Sayfa

8. 31. 10 saat biriktirilen (■) NAP10/10 TPU -, (●)NAP10/β-CD-10 TPU, (▲) NAP10/HP-β-CD-10 TPU- yüzeylerden yüzde salım grafiği 158
8. 32. 20 saat biriktirilen (■) NAP10/10 TPU -, (●)NAP10/β-CD-10 TPU, (▲) NAP10/HP-β-CD-10 TPU- yüzeylerden yüzde salım grafikleri (a) 0-8 (b) 0-48 (c) 0-120 saat..... 160
8. 33. Ortalama molekül ağırlığı 89.000-98.000 g olan PVA polimeri ile 8-10 ve 12% polimer konsantrasyonunda, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı, 12-15-18 kV potansiyel fark uygularak çekilen liflere ait görüntüler..... 162
8. 34. Ortalama molekül ağırlığı ~125.000 g olan PVA polimeri ile 8-10 ve 12% polimer konsantrasyonunda, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı, 12-15-18 kV potansiyel fark uygularak çekilen liflere ait görüntüler 163
8. 35. Ortalama molekül ağırlığı 146.000-186.000 g olan PVA polimeri ile 6-8 ve 10% polimer konsantrasyonunda, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı, 12-15-18 kV potansiyel fark uygularak çekilen liflere ait görüntüler..... 164
8. 36. Ortalama molekül ağırlığı ve konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak ortalama lif çapları, (◇) Mw 89.000-98.000, (✱) Mw~125.000 ve (△) Mw146.000-186.000 (g/mol) uygulanan potansiyel fark15 kV. 166
8. 37. (a) PVA, (b) %5, (c) %10 ve (d) %20 BTCA, (e) %5, (f) %10, (g) %20 CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri 169
8. 38. 110 °C’de 60 dakika fikse yapılan (a) %5 (b) %10 ve (c) %20 ve 130 °C’de 40 dakika fikse yapılan (d) %5 (e) %10 ve (f) %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri..... 173

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
8. 39. % 20 CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin (a) 110 °C’de ve (b) 130 °C’de 60 dakika fikse sonrasında 24 saat destile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri.....	174
8. 40. 150 °C’de 20 dakika fikse yapılan (a) %5 (b) %10 ve (c) %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri	175
8. 41. Çapraz bağlanmamış PVA nanoliflerinin (a) 20 dakika, (b) 40 dakika, (c) 60 dakika, %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin (d) 20 dakika, %20 CA ile çapraz bağlanmış (e) 20 dakika, (f) 40 dakika, (g) 60 dakika 150 °C’de fikse yapılp24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri .	176
8. 42. NAP, Yalnız PVA, NAP yüklü PVA, ısıf fikse sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin FTIR spektrumları	178
8. 43. Yalnız PVA, ısıf fikse sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin FTIR spektrumları.....	179
8. 44. NAP, Yalnız PVA, NAP/PVA, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin DSC grafikleri	181
8. 45. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, nanolifli yüzeylerinin TGA grafikleri....	182
8. 46. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin TGA grafikleri.....	183
8. 47. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin TGA grafikleri	184
8. 48. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, ısıf fikse sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin XRD grafikleri	185

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
8. 49. (a) Yalnız PVA, (b) çapraz bağlanmamış NAP yüklü, (c) BTCA ve (d) CA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri.....	186
8. 50. NAP yüklü, çapraz bağlanmamış, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları	188
8. 51. (a) NAP yüklü, çapraz bağlanmamış, (b) BTCA ve (c) CA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin 24 saat disolüsyon ortamı içerisinde bekletildikten sonraki görüntüleri.....	189
8. 52. (a) Yalnız PVA, (b) NAP yüklü çapraz bağlanmamış, NAP yüklü (c) BTCA ve (d) CA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin 24 saat dissolüsyon ortamı içerisinde bekletildikten sonraki SEM görüntüleri.....	189
8. 53. (■) Çapraz bağlanmamış NAP yüklü, (●) BTCA ve (▲) CA ile çapraz bağlanmış 10 saat biriktirilen PVA yüzeylerden % salınan ilaç miktarı	190
8. 54. (■) Çapraz bağlanmamış NAP yüklü, (●) BTCA ve (▲) CA ile çapraz bağlanmış 20 saat biriktirilen PVA yüzeylerden % salınan ilaç miktarı	191
8. 55. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çaplarının CD konsantrasyonuna bağlı grafiği	194
8. 56. (a)Yalnız PVA, (b) %10, (d) %20, (f) %30 ve (h) %49.5 β -CD, (c) %10, (e) %20, (g) %30 ve (i) %63 HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri.....	195
8. 57. (a) Yalnız PVA, (b) %30 β -CD ve (c) %30 HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinin ve 150 °C’de 20 dakika fikse edilen nanoliflerin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri (d)Yalnız PVA, %30 (e) β -CD ve (f) HP- β -CD	197

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil

Sayfa

8. 58. (a) Yalnız, (b) çapraz bağlanmamış NAP yüklü (c) BTCA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü, (d) BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve (e) BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri..... 199
8. 59. Dissolüsyon sonrası (a) Yalnız PVA, (b) NAP yüklü çapraz bağlanmamış PVA, (c) NAP yüklü BTCA ile çapraz bağlanmış (a) NAP/ β -CD- ve (b) NAP/ HP- β -CD- PVA nanolifleri PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri 201
8. 60. BTCA ile çapraz bağlanmış, 5 saat süre ile elektrolif çekimi yapılmış ($\blacktriangle$) NAP, ($\blacksquare$) NAP/ β -CD ($\bullet$) NAP/ HP- β -CD yüklü PVA nanoliflerinden % salınan ilaç miktarı 202

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2. 1 Teknik tekstillerin dünya tüketim miktarları (000 ton olarak) (S.Partner gruba Syndex, 2011).....	7
3. 1. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı biyolojik olarak parçalanmayan polimerler	18
3. 1. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı biyolojik olarak parçalanmayan polimerler (devamı)	19
3. 2. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı biyolojik olarak parçalanmayan polimerler.....	19
3. 3. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı doğal polimerler	20
3. 4. Düzgün ve boncuklu nanolifler için bazı polimer konsantrasyonları ve elektrolif çekim parametreleri.....	27
3. 5. Bazı çözgenlerin iletkenlikleri (Ramakrishna et al., 2005)	29
5. 1. CDler ve karakteristik özellikleri (Ahujada et al., 2011).....	55
6. 1. Elektrolif çekim yöntemine göre elde çekilmiş biyolojik uyumlu malzemeler (Wang, B. et al., 2010).....	80
7. 1. Kullanılan PVA'nın özellikleri (Sigma Aldrich, 2013g).....	85
7. 2. Kullanılan DMF, Etanol ve DMSO'nun özellikleri (Sigma Aldrich, 2013h; Reichardt, and Welton 2011).....	85
7. 3 Kullanılan NAP'ın özellikleri (Sigma Aldrich, 2013i).....	86
7. 4. Kullanılan CDlerin özellikleri (Sigma Aldrich, 2013j; Wacker, 2103; Sigma Aldrich, 2013k).....	86

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
7. 5. Kullanılan BTCA, CA ve siyanamid'in özellikleri.	86
8. 1. TPU çözeltilerinin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri.	112
8. 2. %10 TPU konsantrasyonunda, 0,3 mL/h besleme hızı ile yapılan çalışmalarda elde edilen nanoliflerinin ortalama lif çapları (nm).	123
8. 3. %12 TPU konsantrasyonunda, 0,3 mL/h besleme hızı ile yapılan çalışmalarda elde edilen nanoliflerinin ortalama lif çapları (nm).	125
8. 4. NAP yüklü TPU lifleri ile yapılan çalışmalar.	127
8. 5. NAP yüklü TPU çözeltilerinin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri.	128
8. 6. NAP yüklü TPU liflerinin ortalama lif çapları (nm).	133
8. 7. Toplama süresine göre naproksen yüklü TPU yüzeylerin, ortalama yüzey kalınlığı, ortalama ağırlık ve teorik naproksen içerikleri.	134
8. 8. NAP yüklü TPU yüzeylerinin toplama sürelerine göre ortalama kalınlıkları, t50 ve t80 değerleri.	144
8. 9. CD/TPU nanolifleri için çalışılan konsantrasyon değerleri.	145
8. 10. TPU ve CD/TPU çözeltilerinin özellikleri ve elde edilen nanoliflerinin ortalama lif çapları.	146
8. 11. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU lifleri ile yapılan çalışmalar.	148
8. 12. NAP-TPU, NAP/β-CD-TPU, NAP/HP-β-CD-TPU nanolifleri ve yüzeylerinin ortalama lif çapları ve yüzey kalınlıkları.	157

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
8. 13. Elektrolif çekim yöntemine göre çekilen PVA nanoliflerin Ortalama Lif çapları, Std. Sapma, Minimum ve Maksimum Değerleri.	165
8. 14. Yalnız PVA, BTCA ve CA eklenmiş PVA çözeltilerinin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri.....	167
8. 15. Yalnız PVA, BTCA ve CA eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları.	170
8. 16. Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş BTCA ve CA ile çapraz bağlanan ve çapraz bağlanmayan PVA nanolifli numunelerin % şişme değerleri.	171
8. 17. Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş BTCA ve CA ile çapraz bağlanan PVA nanolifli numunelerin % ağırlık kayıpları.	172
8. 18. NAP yüklü PVA çözeltilerinin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri.....	177
8. 19. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin verilen sıcaklıklardaki % Ağırlıkları.	183
8. 20. Elektrolif çekimi ile elde edilmiş 10 saat biriktirilmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları, elde edilen PVA yüzeylerin ortalama kalınlıkları ve biriktirme alanı çapları.....	187
8. 21. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA çözeltilerinin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri.	192
8. 22. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları.	193
8. 23. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çaplarının alt grupları.....	194

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

Çizelge

Sayfa

8. 24. β -CD ve HP- β -CD eklenen ve eklenmeyen PVA nanolifli yüzeylerin % şişme ve ağırlık kayıpları.....	196
8. 25. Yalnız PVA, BTCA ilave edilmiş NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD yüklü PVA çözeltilerinin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri	198
8. 26. Yalnız PVA, BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları	200

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
USP	United States Pharmacopoeia
CA	Selüloz asetat
CD	Siklodekstrin
CDR	Kontrollü ilaç salımı
DMAc	Dimetilasetamid
DMF	Dimetilformamid
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetre
FBF	Fenbufen
FITC	Fluoresin izotiyasiyanat
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi
HPMC	Hidroksipropilmetilselüloz
IBU	İbuprofen
IND	İndometazin
LSCM	Lazer taramalı eş-odaklı mikroskop
MDI	Metilen bis (fenil isosiyanat)
MX	Meloksikam
NAP	Naproksen
NSAID	Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
PCL	Polikaprolaktan
PEVA	Poli(etilen-ko-vinilasetat)
PLA	Poli(laktik asit)
PLGA	Poli(d,l-laktik-ko-glikolit)
PLLA	Poli(l-laktik)asid
PTMO	Politetrametilen oksit
PU	Poliüretan
PVA	Polivinil alkol
SEM	Taramalı elektron mikroskopu
SUL	Sulindac
Tg	Camsı geçiş sıcaklığı
TGA	Termal gravimetrik analiz
TPP	Tripolifosfat
TPU	Termoplastik poliüretan

1. GİRİŞ

Nano kelime anlamı ile herhangi bir fiziksel büyüklüğün bir milyarda biri anlamına gelmektedir. Nano yapılar uzunluk olarak bakıldığında yaklaşık 10-100 atomluk sistemlere (10^{-9} metre) karşılık gelmektedirler (Schaefer, 2010). Bu boyutlardaki sistemlerin beklenmedik fizikokimyasal özellikleri, yüksek yüzey alanı hacim oranlarından kaynaklanmaktadır (Andrady, 2008). Nanobilim ve nanoteknoloji olarak nitelendirilen bu farklılıklar yaklaşık 10 seneden beri dünya ülkelerinin sivil-askeri bilim ve teknoloji stratejilerini belirler hale gelmiştir (EMO BBM, 2004; Gulseren, 2005).

Son yıllardaki önemli gelişmelerden birisi de nanoteknoloji uygulamaları ve daha özel olarak nanoliflerin üretimi ve medikal teknik tekstiller alanındaki uygulamalar üzerinedir. Nanoteknoloji her geçen yıl daha fazla uygulama alanı bulmakta ve dünya çapında önemi giderek artmaktadır (Wiederrecht, 2010). Bu nedenle, tekstil sektörünün de günümüzün zorlu rekabet koşullarında nanoteknoloji uygulamalarına ağırlık vermesi ve bilgi yoğun teknik ve fonksiyonel tekstil malzemelerinin üretilmesinin sağlanması konusunda araştırmaları yoğunlaştırması gerekmektedir.

Nanolif esaslı malzemeler üzerine yoğunlaşan çalışmalar çerçevesinde ilaçların polimer nanolifli yüzeyler vasıtasıyla taşınması dikkat çekici bir konu olmuştur (Ramakrishna et.al., 2005; Andray, 2008). Bu kapsamda elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen nanolifli tekstil malzemeleri ile etkin madde salımı yapan yüzeylerin geliştirilmesi ve üretilmesi, bu sayede medikal teknik tekstil malzemelerinin topikal uygulamalarda kullanılabilmesi üzerine yapılan araştırmalar önem taşımaktadır.

İlaç taşıyıcı sistemler ilacın verimliliğini ve güvenirliliğini salım hızını ve vücutta yerleştirildiği bölgeyi kontrol ederek arttıran formülasyonlar veya araçlardır (Jain, 2008). Uygun taşıyıcı veya ev sahibi moleküller seçilerek ilaç taşıyıcı sistemlerin salım oranları ve/veya süreleri ayarlanabilmekte ve düzenlenebilmektedir (Nierstrasz, 2007). Polimerlerin elektrolif çekim yöntemine göre çekilmesi ile elde edilen ilaç yüklü nanolifli yüzeyler, ilaç salımı yapabilen nanolifli tekstiller olarak düşünülebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı nonsteroidal antienflamatuar ilaç olan Naproksen yüklü elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş ilaç salımı yapabilen nanolif esaslı

medikal tekstil yüzeylerin geliştirilmesi ve elde edilen bu nanolifli yüzeylerin karakterizasyonları, ilaç salım özelliklerinin incelenmesidir.

Bu amaçla gerçekleştirilen çalışmalar; biyolojik olarak parçalanmayan hidrofob bir polimer olan termoplastik poliüretan (TPU) ve biyolojik olarak parçalanabilen hidrofil bir polimer olan polivinilalkol (PVA) polimerlerinin tek başlarına elektrolif çekimlerini, farklı konsantrasyonlarda Naproksen (NAP) veya farklı siklodekstrinler (CDler) ile hazırlanmış NAP/CD inklüzyon komplekslerini içerecek şekilde elektrolif çekim yöntemi ile nanoliflerin elde edilmesini, bu liflerin karakterizasyonunu ve salım profillerinin belirlenmesini kapsamaktadır.

- TPU ile yapılan çalışmaların birinci bölümünde, yüzey kalınlıklarının, polimer ve ilaç konsantrasyonunun salım profiline etkileri in vitro salım testleri ile incelenmiştir. Polimer ve ilaç konsantrasyonunun değiştirilmesine bağlı olarak elde edilen farklı yüzey kalınlıkları ile ilaç salımının 5 güne kadar uzatılabildiği görülmüştür.
- Çalışmanın ikinci bölümünde NAP/CD inklüzyon kompleksleri içeren TPU nanolif esaslı yüzeyler elektrolif çekim yöntemi ile başarılı bir şekilde üretilmiştir. Elde edilen yüzeylerde, salım karakteristiğinin kullanılan CD nin tipine bağlı olarak değiştiği görülmüştür.
- Çalışmanın üçüncü bölümünde PVA ile çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen PVA nanolifli yüzeylerin suda çözünürlüğünü azaltmak amacı ile polikarboksilli asitler çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Çapraz bağlanmanın PVA nanolifli yüzeylerde NAP'ın salımına olan etkisi ve elde edilen yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları değerlendirilmiştir.
- Çalışmanın dördüncü bölümünde PVA çözeltisine farklı konsantrasyonlarda CDler eklenerek üretilen nanoliflerin morfolojileri incelenmiştir. Bu bölümünde ayrıca NAP/CD inklüzyon kompleksleri yüklü polikarboksilik asit içeren PVA nanolif esaslı yüzeyler üretilmiştir. Bu yüzeylerin salım özellikleri, üçüncü bölümde elde edilen yüzeyler ile karşılaştırılmıştır.

Ayrıca elde edilen nanoliflerin karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), termogravimetrik analiz (TGA), Fourier dönüşülü kızılötesi spektrofotometresi (FTIR), X-ışını kırınımı (XRD) metotları kullanılarak değerlendirilmiştir..

2. TEKNİK TEKSTİLLERE GENEL BAKIŞ

Tekstil endüstrisi nihai ürünlerin son kullanım alanlarına göre basitçe giyim, ev tekstili ve teknik tekstiller olmak üzere sınıflandırılabilir (Kumar, 2003). Bu sınıflandırma aynı zamanda ürünlerde kullanılan teknolojinin seviyesini de yansıtmaktadır. Teknik tekstiller söz konusu olduğunda göz önünde bulundurulacak en önemli nokta ürünlerin estetik kaygılarından ziyade fonksiyonellikleridir (Chapman, 2010).

“Tekstil” kelime anlamı ve genel kullanım olarak bakıldığında giysi için kullanılan kumaşları çağrıştırmakla birlikte, bunun çok daha ötesindedir. İnsanoğlunun ihtiyaçları gün geçtikçe artmakta, endüstrinin gelişmesine ve büyümesine bağlı olarak da fonksiyonel ürünlere olan ihtiyaç artmaktadır. Teknik tekstiller geleneksel tekstillerden farklıdır. Teknik tekstiller kısmen ya da tam anlamıyla özel terbiye işlemleri uygulanmış ve performans özellikleri için üretilen tekstillerdir (Byrne, 2000). Geleneksel tekstiller, ev tekstili ya da giysi olarak kullanıldıkları halde teknik tekstiller esas olarak spesifik fiziksel ve fonksiyonel özellikleri için çoğunlukla başka bir endüstri alanında kullanılmaktadır. Bu alanlarda en sık karşılaşılan tekstil ürünleri, yüksek performanslı lifler, halatlar, liflerden üretilen tülbent yüzeyler, şeritler, filtrasyon malzemeleri, kağıt üretimi için keçeler ve kumaşlar, ısı ve ses izolasyon malzemeleri, kaplanmış kumaşlar, koruyucu giysiler, kompozitler, agro tekstiller (zirai amaçla kullanılan tekstiller), jeotekstiller ve medikal ve hijyen ürünleridir.

Teknik tekstil endüstrisi yoğun yatırım, ileri teknoloji, daha az çalışan ihtiyacı, ancak daha kalifiye iş gücü ve oldukça büyük bir pazar talebini beraberinde getirmektedir ve kalabalık çalışan grubu ve düşük teknoloji ile üretilen geleneksel tekstil endüstrisinden tamamen farklıdır. Son yıllarda teknik tekstiller her geçen gün artan büyüme eğilimleri ile çok hızlı bir büyüme göstermektedir.

Teknik tekstiller gelişmekte olan ülkelerde büyük bir potansiyele sahiptir. Bunun yanı sıra Asya teknik tekstillerin hem üretiminin hem de tüketiminin merkezi olarak görülmektedir (Kumar, 2008). Teknik tekstillerin global pazar hacmi uygulamaların son kullanımlarına ve tiplerine bağlı olarak değişmektedir. Barındırdıkları özellikler olarak daha değerli olan ürünler fiyat olarak en ucuca hacim olarak en altta bulunmaktadır ve bunlar daha özel alanlarda kullanılmaktadır ve tercih edilmelerinde fiyatlarından çok performans özellikleri

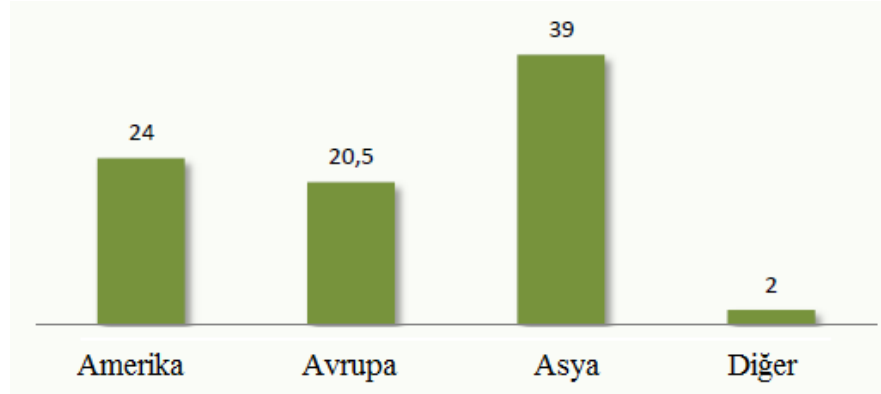
belirleyici faktör olmaktadır. Teknik tekstil sektörü filtre kumaşları, hortumlar, ipler ve halatlar, kemerler, ses izolasyon malzemeleri, baskılı devre panelleri (PCBs), kompozit malzemeler vb. üzerine yoğunlaşmaktadır (Kumar, 2008). Medikal tekstiller olarak bakıldığında ise teknik tekstillerin medikal alandaki potansiyel yararları tekstil yüzeylerinin fonksiyonellendirilmesi, vücudu daha konforlu hissettirecek giysi veya çarşaf, nevresim gibi ürünlerin geliştirilmesi, hastanın hareket halinde görüntülenmesine olanak veren malzemelerin elde edilmesi, doku büyümesini destekleyen, ilaç salımı yapabilen tekstillerin, renk değişimi yapabilen bandajların geliştirilmesi olarak örneklendirilebilmektedir (Black, 2007).

Özet olarak teknik tekstil ürünleri 12 ana uygulama alanına göre: **agrotech** (tarım, bahçe ve orman); **buildtech** (bina ve inşaat); **clothtech** (giysi ve ayakkabılar için teknik komponentler); **geotech** (jeotekstiller ve yol inşaat malzemeleri); **hometech** (mobilya komponentleri, ev tekstilleri ve yer kaplamaları); **indutech** (filtrasyon, temizlik ve diğer endüstriyel uygulamalar); **meditech** (medikal ve hijyen tekstilleri); **mobiltech** (otomotiv endüstrisi, deniz araçları inşaatları, demiryolları ve havacılık uygulamaları); **oekotech** (çevre koruma ürünleri); **packtech** (paketleme ürünleri); **protech** (koruyucu ürünler); **sporttech** (spor ve serbest zaman ürünleri) olarak sınıflandırılmaktadır (Byrne, 2000; Kumar, 2008).

Bu tez çalışmasında bir medikal tekstil uygulaması olarak elektrolif çekim yöntemi ile ilaç salımı yapabilen tekstil malzemesinin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

2.1. Teknik Tekstiller Pazar Durumu

Teknik tekstiller global tekstil endüstrisinin en hızlı büyüyen sektörlerinden birisidir. Dünya tekstil endüstrisi medikal tekstiller, koruyucu tekstiller ve akıllı tekstiller gibi yüksek katma değerli tekstil yapılarına ve ürünlerine doğru hızla ilerlemektedir. 2000 yılında dünya teknik tekstil tüketiminin pazar payı, lif ve polimer olarak 16.7 milyon ton; bitmiş ürün olarak nonwoven ürünler de dahil olmak üzere 92.9 milyar \$ civarında olmuştur. David Rigby Associates (2012) verilerine göre “Teknik Tekstiller Dünya Pazarı Tahminleri”nde 2013 yılında yıllık %3.5’luk bir büyüme ile 127 milyar \$’a ulaşacağı tahminlenmiştir (Kumar, 2008).



Şekil 2. 1. Teknik tekstillerin milyar € olarak tüketimi (2005) (S.Partner grupa Syndex, 2011)

Teknik tekstiller devamlı artan hacmi ve değeri ile özellikle Avrupa’da dikkat çekicidir. Bu pazar 1995’den 2005 yılına, 65 milyar €’dan 85 milyar €’ya büyümüştür. Yaklaşık teknik tekstil üretiminin yarısı (8.5 milyon ton) Asya’da tüketilmektedir (Şekil 2.1.). Bu tüketim miktarını 5.8 ve 4.8 milyon ton ile sırasıyla Amerika ve Avrupa izlemektedir (Çizelge 2.1). Avrupa’da tüketilen teknik tekstillerin yaklaşık yarısı dört ülke; Almanya, Fransa, Birleşik Krallık ve İtalya tarafından paylaşılmaktadır (S.Partner grupa Syndex, 2011).

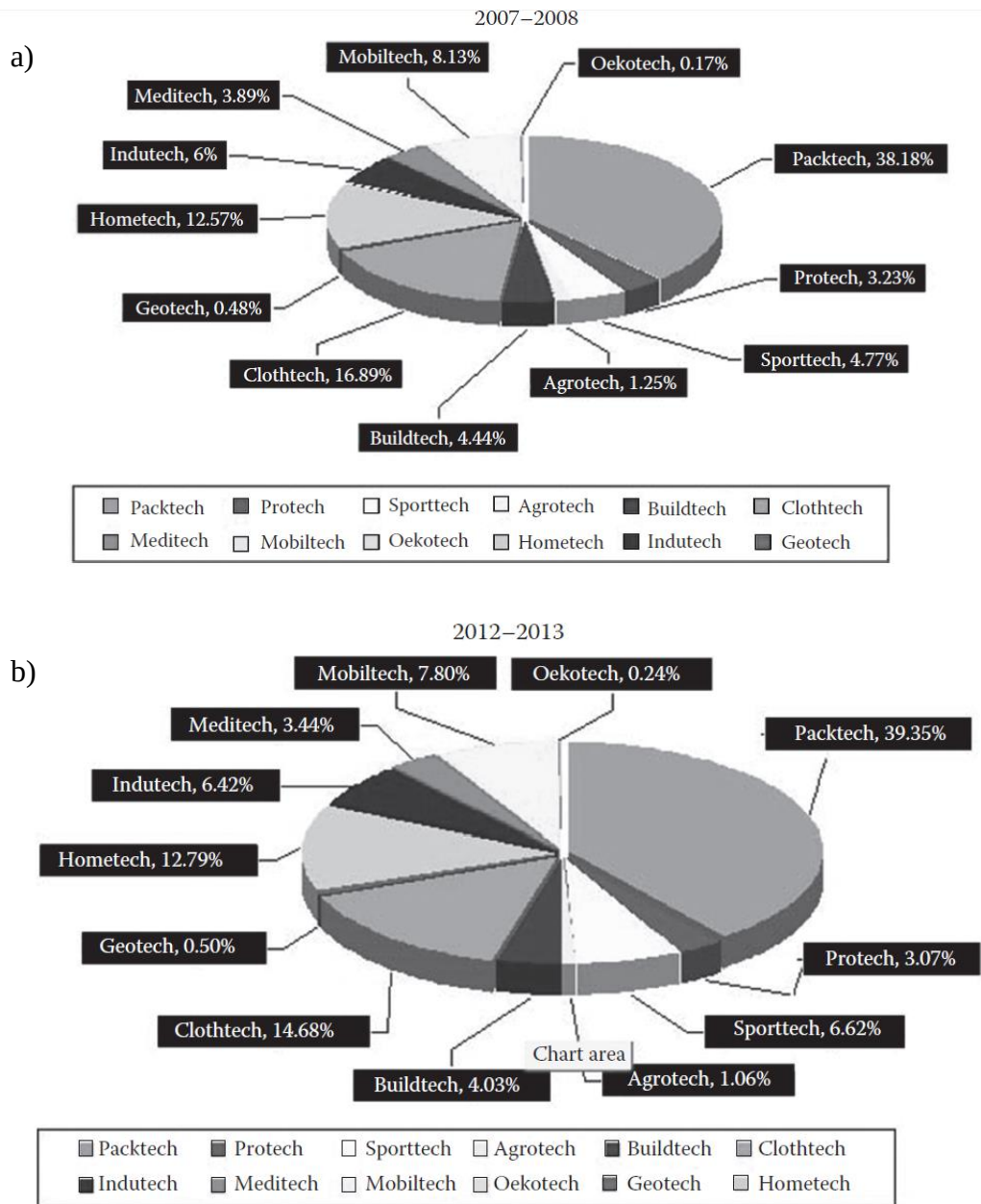
Çizelge 2. 1 Teknik tekstillerin dünya tüketim miktarları (000 ton olarak) (S.Partner grupa Syndex, 2011)

	1995	2000	2005	1995/2005 değişimi
Amerika	4 288	5 031	5 777	35%
Avrupa	3 494	4 162	4 773	37%
Asya	5 716	6 963	8 504	49%
Diğer	473	558	628	33%
Toplam	13 971	16 714	19 682	41%

Avrupa dünyanın önde gelen tekstil ihracatçılarından; EURATEX’e göre Avrupa’nın yıllık tekstil ihracatı cirosu 2008’de 203 milyar €’nın üzerindedir ve 145,000 firma ile sektör çalışanı 2.3 milyondur. Medikal tekstiller söz konusu olduğunda, pazara giriş ve yayılma oldukça yavaştır (toplam pazar payının %1’inden daha az). Medikal tekstiller pazarının potansiyeli çok yüksektir ancak

günümüzde bu alandaki nanoteknoloji kullanımı nano-gümüş kullanılan ürünler (örneğin, yara bakım ürünleri ve antibakteriyel özelli olan küçük uygulamalar) ile sınırlıdır. Medikal tekstiller spor/outdoor tekstillerine benzer olarak, değer zincirindeki toplam maliyetinden çok daha fazla ücreti ödemeye hazır olan alıcılara sunulmaktadır (Kumar, 2008).

2007–2008 yıllarında teknik tekstillerin alt sınıflarına göre dünya tüketimi ve tahminlenen 2012–2013 tüketimi Şekil 2.2 (a) ve (b)’de verilmektedir (Kumar, 2008).



Şekil 2. 2 Teknik tekstiller 2007–2008 (a) ve 2012–2013 (b) yılları tahminlenen dünya tüketimi (Kumar, 2008)

2.2. Teknik Tekstiller Gelecek Trendleri

Teknik tekstiller pazarındaki büyümenin esas itici gücü ise teknolojik gelişmelerden kaynaklanmaktadır. Yeni malzemeler ve tekstil prosesleri ürünlerin performanslarını artırıcı niteliktedir ve ürün yapılabirlikleri en uç noktalara ulaşmaktadır. Ürün geliştirmedeki teşvik edici nokta ise mevcut teknolojiler ile üretilen ürünlerden daha çok insanların neye ihtiyacı olduğu haline gelmiştir.

Yüksek mukavemetli, kopma anında düşük uzamalı, yüksek modüllü, düşük termal büzülmeli, yüksek termal stabiliteye sahip, korozif kimyasallara yüksek dayanımlı vs. teknik iplikler ve liflerin kullanılması ile ancak ulaşılabilen beklentiler, lif üretici firmalarının bünyesinde bulunan AR&GE çalışanları için hedef haline gelmiştir. Birçok ülkede yaşanan petrol-esaslı polimerlerin çevre yükü oluşturmaları konusundaki sıkıntılar ise malzeme ve ürün geliştirme çalışmalarını çevreye ve insan sağlığına duyarlı olarak gerçekleştirme çabalarına doğru yöneltmektedir. Sonuç olarak teknik tekstillerde itici teknolojik güç lif, polimer ve kimyasal teknolojisinin öncülüğünde gerçekleşen malzeme geliştirmeleridir.

Bu çalışmanın amacı ilaç yüklü medikal tekstil yüzeylerinin salım özelliklerinin incelenmesi olduğu için aşağıda medikal tekstiller hakkında daha detaylı bilgi verilecektir.

2.3. Medikal ve hijyenik tekstiller

Medikal tekstiller teknik tekstiller pazarında dinamik olarak en çok genişleyen sektörlerden birisidir (Kennedy and Knill, 2010). Asyadaki gelişmekte olan ülkelerde medikal ve hijyenik tekstillerin kullanımının artması ve Avrupa pazarının büyüme hızının bir sonucu olarak bu sınıfın büyüme hızı teknik tekstiller büyüme hızı ortalamasının üzerindedir (Kumar, 2008). Medikal tekstiller için büyüme beklentisi özellikle nonwoven malzemeler ve ameliyathanede kullanılan tek kullanımlık medikal tekstiller için daha da yüksektir.

Medikal tekstiller “ilk yardımda kullanılan veya bir yaranın ya da medikal durumun klinik olarak tedavisinde kullanılan lif esaslı ürünler ve yapılar” olarak tanımlanmaktadır. Hijyenik tekstiller ise “vücut atık sıvılarının absorpsiyonu ile ilgili tekstiller” olarak tanımlanmaktadır (Kumar 2008). Medikal ve hijyenik tekstil ürünleri için kullanılan tekstil malzemeleri basit gazlı bez veya bandaj

materyallerini, doku iskelelerini ve çok çeşitli kalıcı vücut implantları için protezleri içeren oldukça geniş bir yelpazedir. Cerrahi giysiler, yara örtüleri, bandajlar, yapay ligamentler, dikiş iplikleri, yapay organlar, çocuk bezleri, hijyenik mendiller, damar greftleri/kalp kapakçıkları, yapay bağlar, kontakt lensler ve yapay kornealar medikal tekstillere verilebilecek örneklerdir. Akıllı medikal tekstillerin kullanılmalarındaki anahtar özellik, vücuda konfor sağlayan esneklikleri, tutumları, yumuşaklıkları ve giyilebilirlikleri ve buna ek olarak hastanın tekstillere olan aşinalığıdır (Black, 2007).

Medikal tekstiller fonksiyonel özellikleri ve teknik performanslarına göre “vücut içine yerleştirilemeyen (implante edilemeyen) ürünler”, “vücut içine yerleştirilen (implant edilen) ürünler”, “vücut dışı (ekstrakorporal) ürünler” ve “bakım ve hijyen ürünleri” olarak sınıflandırılabilir (Rigby and Anand, 2000; Kennedy and Knill, 2010).

2.3.1. Vücut içine yerleştirilemeyen (implante edilemeyen) ürünler

Vücut içine yerleştirilemeyen ürünler (Şekil 2.3) sargı bezleri, gazlı bezler, bandajlar, plasterler (ortopedik bandajlar, kompresyon çorapları vs.), tamponlar gibi ürünlerdir ve bu malzemelerde pamuk, viskon, lyocell, polyester, polietilen gibi klasik lifler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu liflerin medikal uygulamalarda kullanımını belirleyen en önemli karakteristik özellikleri nem ve sıvı absorpsiyonları, antistatik davranışları, yüksek mekanik dayanımları ve yıkamaya ve/veya sterilizasyona uygun olmalarıdır (Rigby and Anand, 2000).



Şekil 2. 3 Sargı bezleri, bandajlar, gazlı bezler, pamuk

Sargı bezleri fonksiyonlarına göre aşağıdaki gruplara ayrılabilir (Mao and Russell, 2004).

*Birincil sargı bezleri; yara ile doğrudan temas eden malzemelerdir ve yarada oluşan sıvıyı emer, dış kontaminasyonlara karşı koruma sağlarlar.

*Sargı paketleri; steril yara bakım malzemeleridir.

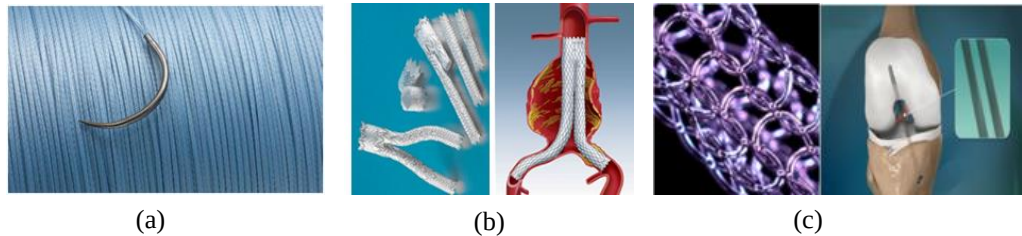
*Cerrahi absorbanlar; ikincil tabaka olarak yaranın aşırı derecede sulanması gibi durumlarda kullanılırlar.

*Esnek sargılar/bandajlar; cerrahi bant ve bandajlar bu gruba dâhil edilebilir.

Ortopedik bandajlar ve kompresyon çorapları da günlük hayatımızda sıkça karşımıza çıkan ürünler arasındadır. Özellikle kompresyon çorapları bacaklara dışarıdan basınç uygulayarak, sorunlu bölgelerdeki damarlarda basıncı azaltmakta ve kanın sağlam toplardamarlara yönlendirilmesiyle toplardamarların desteklenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle sadece yeni varis oluşumunun önlenmesi amacı ile kullanılmasının yanında ameliyat öncesi ve sonrası hastaların kan dolaşımının desteklenmesi amacı ile de kullanılmaları önerilmektedir. Bacaklardaki kaslara yardımcı olarak, kanın geriye dönüşünü arttırmakta ve doku içinde görülen kılcal damar genişlemelerine engel olmaktadır (Oğlakcıoğlu ve Marmaralı, 2009).

2.3.2. Vücut içine yerleştirilen (implante edilen) ürünler

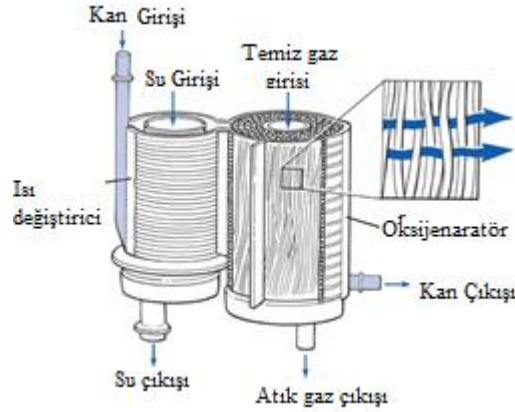
Vücut içersine yerleştirilen medikal tekstil malzemelerini ameliyat iplikleri (biyolojik olarak çözülebilen ve çözünemeyen), yumuşak doku implantları (yapay tendon, ligament, kıkırdak, kas, deri ve kontak lens, yapay kornea), ortopedik implantlar (yapay eklemler/kemikler), kardiyovasküler implantlar (damar greftleri, kalp kapakçıkları) oluşturmaktadır (Şekil 2.4). Bu ürünlerde kitin, polilaktik asit, kollajen, poliamid, polipropilen, polietilen, polimetilmetakrilat gibi lifler kullanılabilmektedir (Rigby and Anand, 2000).



Şekil 2. 4. (a) Ameliyat iplikleri, (b) yapay damarlar, (c) yapay eklemler

2.3.3. Vücut dışı ürünler

Vücut dışı ürünler arasında boşluklu viskon, polipropilen, selüloz asetat liflerinin ve membranların kullanılabildiği yapay organ destek sistemleri sayılabilmektedir (Rigby and Anand, 2000). Bu yapıların temel unsurları ise membranlardır (Şekil 2.5). Membran teknolojisi ekstrakorporal medikal uygulamalarda temel öge durumundadır.



Şekil 2. 5. Boşluklu liflerin kullanıldığı oksijeneratör membran (Perfüzyonistler Derneği, 2014)

2.3.4. Bakım ve hijyen tekstilleri

Bakım ve hijyen tekstilleri medikal tekstillerin önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Ürün çeşitlikleri oldukça fazladır. Ameliyat odalarında kullanılan cerrahi önlükler, maskeler, hasta önlükleri ve çeşitli örtüler bu grup içerisinde yer almaktadır (Şekil 2.6). Bu ürünlerin kullanımları önceleri sadece hastanelerde ve ameliyat odalarında hijyen sağlamak, kolay bakım, hastaların ve hastane çalışanlarının güvenliği amacı iken günümüzde, büyüyen dünya nüfusu, daha uzun yaşam döngüsü ve artan hijyen ve bakım standartları bu alanda kullanılan tekstil malzemelerinin önemini artırmıştır. Bu tür ürünler son yıllarda evlerimizde de sıkça kullanılır hale gelmiştir. Hijyen ürünleri tek kullanımlık olan ve olmayan havlular, çocuk bezleri, bayan hijyen pedleri, tamponlar, pantolon koruyucuları, mendiller, bakım ürünleri ve daha ziyade hastanelerde kullanılan antimikrobiyal tekstiller gibi bir çok ürünü kapsamaktadır (Jassal, 2011).

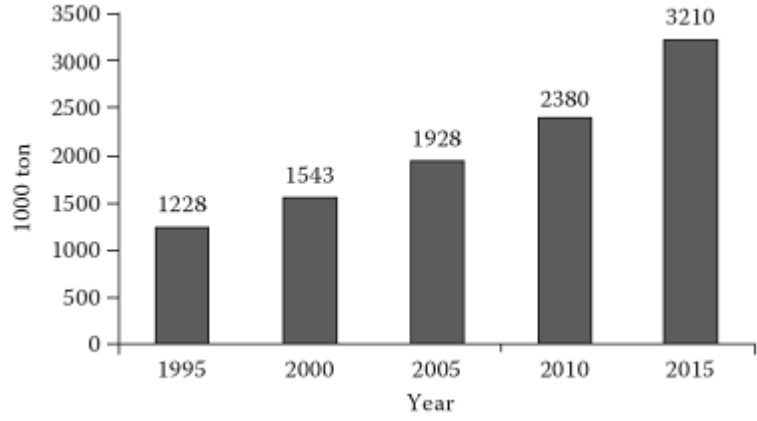


Şekil 2. 6. Cerrahi önlükler, maskeler, hijyen ürünleri ve bebek bezleri

2.3.5. Medikal tekstil pazarı

Tüm dünyada 2000 yılında 1.5 milyon tondan fazla tekstil malzemesi 5.4 milyar \$ değerindeki medikal ve hijyen ürünlerinin üretilmesi için kullanılmıştır (Kumar, 2008). Bu hacmin yıllık %4-6 oranında artış ile 2015 yılında 3.2 milyon tona, değer olarak da 12.4 milyar \$'a ulaşması beklenmektedir (Kumar, 2008). Medikal tekstil sektörü, niş uygulamalar için spesifik ve yüksek değerdeki tekstillerin geliştirilmesini kapsamaktadır. Basit bandajlar, biyolojik olarak uyumlu implantlar ve dokular, antibakteriyel yara tedavi malzemeleri, protezler ve akıllı tekstiler gibi medikal ve bakım ürünlerinin çeşitliliği oldukça dikkat çekicidir. Bu kategorilerden her birisi çok geniş bir uygulama alanını kapsamaktadır ve birçok son kullanıcının farklı farklı beklentilerine lifler, mono-veya multifilamentli iplikler, dokuma, örme, nonwoven, saç örgüsü ve kompozit kumaşlar ile cevap verilebilmektedir.

Kullanılan lif tonajı göz önüne alındığında nonwovenlar sektörün büyük bir kısmını oluşturmaktadır. En önemli nonwoven üreticilerinden birisi olan Ahlstorm verilerine göre nonwoven pazarı yıllık 1.4 milyar €'nın üzerindedir (Anand, 2010). Ayrıca medikal tekstil pazarının diğer bir göze çarpan özelliği de yara örtüsü ürünlerinde kullanılan kompozit malzemelerin oranındaki artıştır. Kompozit malzemelerde filmler, köpükler ve, yara ve bakım ürünleri için kullanılan bantlar gibi malzemeler, tekstiller ile birleştirilmektedir. Kompozit uygulamalardaki tekstil kullanımının artışının hacimsel olarak lif tüketimindeki esas artışa yansıtacağı öngörülmektedir. Medikal tekstiller için dünya tüketimindeki artış Şekil 2.7'de verilmiştir.



Şekil 2. 7. Medikal tekstil dünya tüketimi öngörülleri (Kumar, 2008).

Medikal tekstillerin dünya ticareti ve medikal tekstil pazarı, popülasyon büyüme hızı, demografik değişkenler, yaşam standartlarındaki değişiklikler, hayati risk durumları, ürün performanslarında elde edilen ilerlemeler, ürün kullanımları ve farkındalıklar, nonwovenların artan payı, gibi faktörler tarafından şekillenmektedir (Kumar, 2008).

3. ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ

3.1. Elektrolif Çekimi Tanımı ve Tarihçesi

Nanoteknoloji uygulamaları ve nanolif üretimi, fonksiyonel tekstil malzemesi üretimi açısından gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Tüm dünyada birçok alanda nanoteknoloji uygulamaları kullanılmaktadır (Bhushan, 2004; Gogotsi, 2006; Laurencin and Nair, 2008; Van der Schueren and De Clerck 2011). Tekstil sektöründe de kullanım alanı bulan nanoteknoloji uygulamaları, günümüzün zorlu rekabet koşullarında teknik ve fonksiyonel tekstil malzemelerinin üretilmesinin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır (Lee, et al., 2003; Özdoğan, et al., 2006; Salem, 2007; Black, 2007).

Nanoliflerin üretimi elektrolif çekim yöntemi (electrospinning), melt-blown, spunbond, fibrilasyon ve bikomponent lifler yoluyla gerçekleştirilebilse de, elektrolif çekim yöntemi uygulama kolaylığı, düşük maliyet ve bir çok polimerden lif elde edilebilme esnekliği açısından en fazla tercih edilen metottur (Ramakrishna, et al., 2005).

Elektrolif çekim yöntemi ile nano boyutlarda çapa sahip lif üretimi özellikle son yıllarda gündemde olan araştırma konusu olmakla birlikte teorik alt yapısı oldukça eskidir (Stanger et al., 2005).

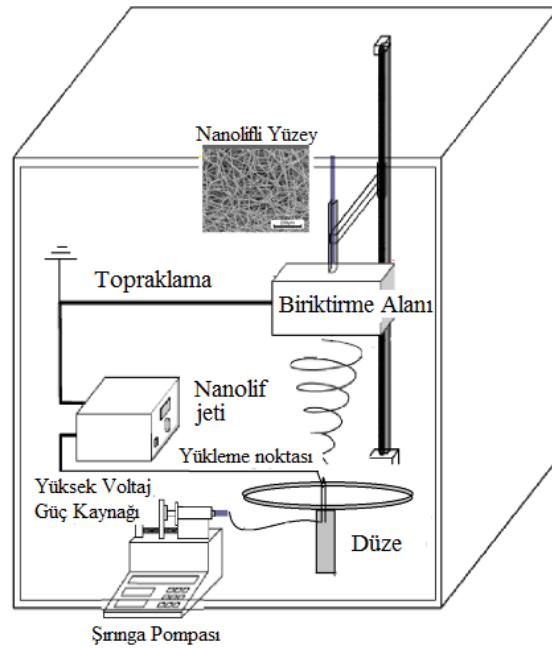
Elektrolif çekim yönteminde, polimer çözeltisi ya da polimer eriyiği yüksek bir potansiyel gerilime maruz bırakılmakta ve polimerlerin elektriksel olarak yüklenmesi sağlanmaktadır. İnce bir düzeden çıkan polimer çözeltisi jeti, düzenin karşısına yerleştirilmiş olan ters yük ile yüklenen hedefe doğru gitmektedir. Bu akım sırasında çözgen buharlaşmakta (veya eriyikten elektrolif çekimi uygulanıyorsa katılaşmaya başlamakta), polimer jeti çok ince lifler halinde saçılmakta ve bu sayede nano seviyede çapa sahip lifler elde edilebilmektedir (Doshi and Reneker, 1995; Stanger, et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006; Andradý, 2008).

Elektrolif çekim yöntemi kullanılarak elde edilen liflerle ilgili çalışmalar Doshi ve Reneker'in çalışmalarından sonra hızlanmıştır. Bu yöntemi diğer geleneksel yöntemlerden ayıran temel özellik üretilen liflerin çaplarının mikron metre mertebelerinin altında olmasıyla beraber polimer eriyiği ya da polimer çözeltisi ile çalışabilmenin mümkün olmasıdır.

Biyolojik açıdan bakıldığında tüm insan dokuları ve organları nanolifimsi formlardan ya da yapılardan oluşmaktadır. Tüm bunlar düzenli lif yapısının nanometre boyutunda yönlenmesi ile karakterize edilirler. Elektolif çekim yöntemi ile elde edilen polimer nanolif çalışmalarının bazıları bu konu üzerine odaklanmış durumdadır (Venugopal and Ramakrishna, 2005).

Nanoliflerden elde edilen tekstil malzemeleri çok büyük yüzey alanı, yüksek gözeneklilik ve oldukça düşük gözenek boyutları nedeniyle özellikle biyomedikal ve biyoteknoloji uygulamalarında yenilikçi yaklaşımların oluşmasına öncülük etmektedir. Nanolifler, medikal implantlar, doku mühendisliği, diş hekimliği uygulamaları, biyosensörler ve yara tedavisi gibi alanlarda kullanılabilmektedir (Skundric, et al., 2002; Stanger, et al., 2005; Agarwal, et al., 2008; Anand, et al., 2010; Wang, et al, 2010; Meng, et al., 2011).

Elektrolif çekim yönteminin temellerini incelerken malzeme özelliklerini, çözelti özelliklerini ve elektrostatik kavramları incelemek gerekmektedir. Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş liflerin uygulama alanları oldukça fazladır, malzeme özellikleri de kullanılacak uygulama alanına göre değişmektedir. Elektrolif çekim yönteminin şartları istenilen morfoloji ve özellikleri sağlamak için kolayca modifiye edilebilmektedir. Nanolifler kendileri ya kompozit olarak ya da kompozit matriksi içerisinde güçlendirici olarak kullanılabilmektedir (Li and Xia, 2004).



Şekil 3. 1. Elektrolif çekim yönteminin şematik görünümü

Şekil 3.1’de elektrolif çekim yöntemlerinden tek iğneli dikey yönteme ait çalışma şekli şematik olarak gösterilmektedir.

Yüksek moleköl ağırlıklı bileşiklerin, yani makromoleküllerin varlığı ilk olarak 1920’li yıllarda Hermann Staudinger tarafından öne sürülmüş ve geçen 80 sene içinde polimerler günlük yaşamımızın hemen her safhasında kullanılır hale gelmiştir. Polimerlerin başlıca avantajları, hafif oluşları, korozyona karşı dayanıklı oluşları ve kolay işlenebilirlikleridir (Young and Lovell, 1991).

Polimerler tekrarlayan ve birbirlerine genellikle kovalent bağlarla bağlı monomer adı verilen birimlerden oluşan uzun zincir molekölüne sahip bileşiklerdir. Monomerlerin amino grupları ($-NH_2$) gibi reaktif bir gruba sahip olmaları ya da uygun koşullar altında tekrar eden birimler arasında kovalent bağ oluşumunu sağlayacak çift bağ içermeleri gerekmektedir. Bu tip kuvvetli köprüler polimer zincirinin belkemiğini oluşturmaktadır. Birçok polimer pahalı olmayan basit hammaddeler içerdikleri için ekonomiktir ve nispeten sentezlenmeleri kolaydır. Polimerler düşük yoğunlukları sayesinde kolayca şekillendirilebilir ve giysi, yiyecek paketlenme malzemesi, medikal aletler, uçak sanayi gibi oldukça geniş alanlarda kullanım alanı bulabilmektedir (Young and Lovell, 1991; Chanda, 2006).

Günümüze kadar elektrolif çekim yönteminde kullanılmış 100’e yakın polimer vardır (Ramakrishna, et al., 2005). Kullanılan polimerler, genel olarak biyolojik olarak parçalanmayan ve parçalanabilen polimerler olarak sınıflandırılabilir. Çizelge 3.1’de elektrolif çekim yönteminde kullanılmış biyolojik olarak parçalanmayan bazı sentetik polimerler, lif çekiminde kullanılan çözgenler ve polimer konsantrasyonları listelenmektedir.

Çizelge 3. 1. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı biyolojik olarak parçalanmayan polimerler

Polimer	Çözgen	Konsantrasyon	
Poliamid 4,6	Formik Asit	%10 (w/w)*	(Bergshoef and Vancso, 1999)
Poliamid 6, Mw:43300	1,1,1,3,3,3 hegzaflo-2- propanol	%15 (w/w)	(Stephens, et al., 2004)
Poliamid 6, Mw:17000	Formik asit	%34 (w/w)	(Mit-uppatham, et al., 2004)
Poliamid 6,6	Formik Asit	%12,1 (w/w)	(Buchko, et al., 1999)
Poliamid 12, Mw:32000	1,1,1,3,3,3 hegzaflo-2- propanol	%15 (w/w)	(Stephens, et al., 2004)
Poliakrilik asit, Mw:250000	Etanol	%6 (w/w)	(Ding, et al., 2005)
Poliakrilonitril (PAC), Mw:114000	Dimetilformamid	%15 (w/w)	(Fennessey and Farris, 2004)
Polietilen oksit (PEO), Mw:400000	Su	%10 (w/w)	(Deitzel, et al., 2001)
Polietilen tereftalat (PET)	Trifloroasetik asit	0,2 (w/v)**	(Ma, et al., 2005)
Polistiren (PS), Mw:299000 Da	t-Butilasetat	%20 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Klorobenzen	%30 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Kloroform	%30 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Dikloretan	%30 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Dimetilformamid	%30 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Etilasetat	%20 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Metiletilketon	%20-%30 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
	Tetrahidrofuran	%20 (w/v)	(Jarusuwannapoom, et al., 2005)
Poliüretan (PUR)	%60 Tetrahidrofuran: %40 N,N- Dimetilformamid	%13 (w/w)	(Lee, et al., 2003)

Çizelge 3. 1. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı biyolojik olarak parçalanmayan polimerler (devamı)

Polivinilklorür (PVC)	%60 Tetrahidrofuran: %40 N,N- Dimetilformamid	%13 (w/w)	(Lee, et al., 2003)
Polivinilpirolidin	Etanol	%4 (w/w)	(Yang, et al., 2004)
Poliviniliden florür (PVDF)	N,N- Dimetilasetamid	%25 (w/w)	(Choi S.S. et al., 2004)
*Ağırlıkça yüzde ** Hacimde ağırlıkça yüzde			

Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş lifler, çok ince lif çapları sayesinde doğal hücre dışı matriksini taklit edebilmekte ve bu nedenle doku mühendisliğinde kullanılması yönünde birçok araştırma yapılmaktadır. Genel olarak bu amaçla kullanılabilen polimerler biyolojik olarak parçalanabilen polimerler ve doğal polimerler olmaktadır (Ramakrishna, et al., 2005). Bu gruplara ait birçok polimer ile elektrolif çekim yöntemine göre lif elde edilmiştir. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış biyolojik olarak parçalanmayan polimerler ve kollajen, kitosan, ipek proteini gibi doğal polimerler ve bunların karışımlarına ait örnekler sırasıyla Çizelge 3.2 ve 3.3’de verilmektedir.

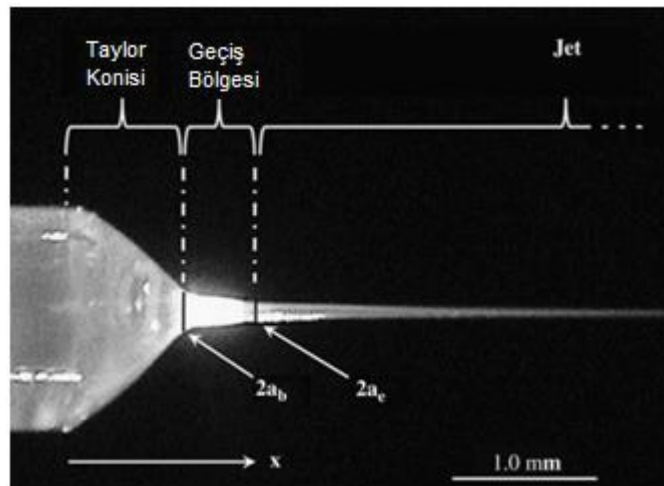
Çizelge 3. 2. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı biyolojik olarak parçalanmayan polimerler

Polimer	Çözgen	Konsantrasyon	
Poliesterüretan, (DegraPol)	Kloroform	%30 (w/w)	(Riboldi, et al., 2005)
Poli (ε-kaprolaktam), Ma: 80.000	Kloroform	%10 (w/w)	(Yoshimoto, et al., 2003)
Polglikolit Ma: 14.000-20.000	1,1,1,3,3,3 hegzaflora-2- propanol	%8 (w/w)	(You, et al., 2005)
Poli(L-Laktik asit) Ma: 450.000	1,1,1,3,3,3 hegzaflora-2- propanol	%5 (w/w)	(You, et al., 2005)
Poli(D,L-laktik-ko- glikolit) [85: 15, PLGA]	%50 Tetrahidrofuran/ %50 Dimetilformamid	0,05(w/v)	(Li, et al., 2002)
Poli(D,L-laktik-ko- glikolit) [10: 90, PLGA] Ma: 108,000	Kloroform	%15(w/w)	(You, et al., 2005)
Polivinil alkol (PVA) Mw: 13,000-50,000	Su	%25 (w/w)	(Ding, et al., 2004)

Çizelge 3. 3. Elektrolif çekim yönteminde kullanılmış bazı doğal polimerler

Polimer	Çözgen	Konsantrasyon	Ref
İpek fibroini	Formik asit	%9-12 (w/w)	(Ayutsede, et al., 2005)
%80 İpek fibroini %20 Polietilen oksit	Su	%7.1 (w/w)	(Wang, et al., 2004)
%20 Kazein %80 Polietilen oksit	%5 sulu trietanolamin	%5 (w/w)	(Xie and Hsieh, 2003)
%30 Kazein, %70 Polivinil alkol	%5 sulu trietanolamin	%10 (w/w)	(Xie and Hsieh, 2003)
Selüloz Asetat	% 85 aseton : %15 su	%17 (w/w)	(Son, et al., 2004)
Kitosan	%70 Triflorikasit %30Metilenklorür	%8 (w/w)	(Ohkawa, et al., 2004)
Kollajen Tip I	1,1,1,3,3,3 hegzaflora- 2-propanol	0.083(w/v)	(Matthews, et al., 2002)
Kollajen Tip III	1,1,1,3,3,3 hegzaflora- 2-propanol	0.04 (w/v)	(Matthews, et al., 2002)
50% Kollajen Tip I- 50% Kollajen Tip III	1,1,1,3,3,3 hegzaflora- 2-propanol	0.06 (w/v)	(Matthews, et al., 2002)

Elektrolif çekim yönteminde bir polimer çözeltisi ya da eriyiğine, yüksek voltaj uygulanarak çözelti içerisinde yüklerin indüklenmesi sağlanmaktadır. Çözelti içerisinde yükler kritik seviyeye ulaştığında, düzenin (genellikle düze olarak iğne kullanılmaktadır) ucundaki damladan Taylor konisi oluşacak şekilde bir jet çıkmakta ve bu jet, daha düşük potansiyele doğru gitmektedir (düşük potansiyel tarafı olarak çoğu durumda topraklanmış bir metal toplayıcı plaka ya da silindir kullanılmaktadır) (Doshi and Reneker, 1995; Ramakrishna, et al., 2005; Stanger, et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006; Andradý, 2008). Şekil 3.2’de (Han, et al., 2008) Taylor konisi ve oluşan polimer jeti görülmektedir.



Şekil 3. 2. Elektrolif çekimi sırasında oluşan Taylor konisi ve polimer jeti (Han, et al., 2008)

3.2. Yöntemin Gelişimi

Elektrolif çekim yönteminin teorik alt yapısı 1900’lü yıllara dayansa da ilgi çekmesi ve bu konuda yapılan araştırmaların artması 90’lı yıllardan sonra olmuştur.

Elektrolif çekim yöntemi ile ilişkilendirilebilen fiziksel olayların araştırılması ilk kez İngiliz fizikçi William Gilbert tarafından yapılmıştır. 1600’lü yıllarda sürtünme ile elektrostatik olarak yüklenen cam bir çubuğun kuru bir yüzeyde bulunan bir su damlasına yeterince yaklaştırılması ile, damlanın konik bir hal aldığı görülmüştür. Gilbert bu yıllarda manyetik maddeler ve elektriksel çekimler ile ilgili çalışmalarını yayınlamıştır (Stanger et al., 2005; Lukáš et al., 2009). Elektrolif çekim yöntemi ile yakından ilgili diğer bir çalışma da ise, Nollet 1749’da elektriksel olarak yüklenen bir su jetinin nasıl parçalandığını göstermiştir (Stanger et al., 2005; Lukáš et al., 2009). Ancak o yıllarda Gilbert ve Nollet’in, damlaların hareketlerini daha güçlü elektrostatik alanlarda araştırarak yüksek güç kaynakları bulunmaması nedeniyle çalışmaları sınırlı kalmıştır.

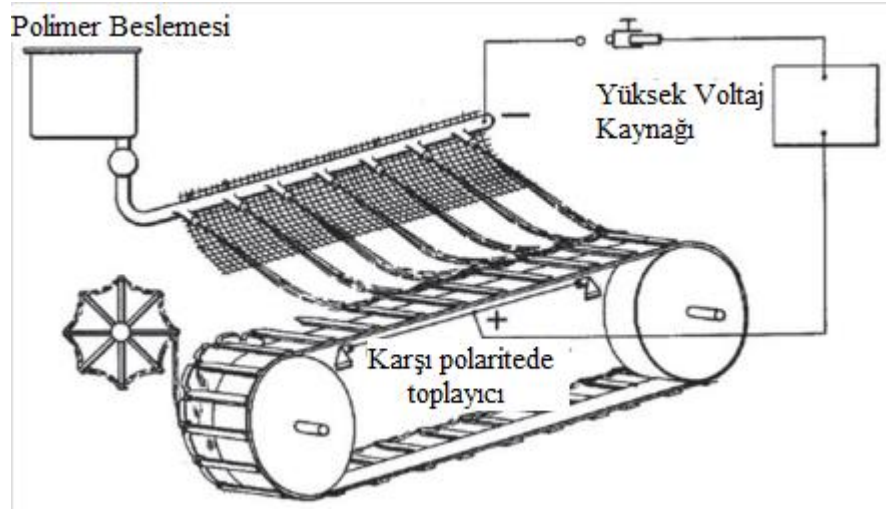
1900 yılında Morton (Lukáš et al., 2009), lifimsi yapıları oluşturmak için yüksek gerilim statik elektrik kaynakları kullanarak ince liflerin çekilebileceğine dair bir patent almıştır.

1902 yılında J. F. Cooley, “Elektriksel olarak dağıtılan sıvılar için cihaz” başlıklı patentinde (US 692631) iplik oluşturmak için yüksek voltaj güç kaynağı kullanılan metodu tarif etmiştir. Ayrıca (i) sıvının yeterince viskoz, (ii) çözgenin buharlaşarak katı polimer oluşumuna izin verecek kadar uçucu, ve (iii) belirli aralıkta yüksek gerilimin gerekli olduğunu belirtmiştir (Cooley, 1902; Taylor, 1969). Cooley’in patenti ile birlikte elektrolif çekim yönteminin temel parametreleri ilk kez tanımlanmış olmuştur.

Zeleny, 1914 yıllarında bir cihaz tasarlayarak sıvılarda elektriksel yüklenme üzerine çalışmış 1917 yılında “Elektriklenmiş sıvı yüzeylerdeki kararsızlık” başlıklı bir yazı yayınlamıştır (Ramakrishna et al., 2005; Lukáš et al., 2009).

Formhals patentleri ile günümüz elektrolif çekim teknolojisinin babası olarak tanınmaktadır (Lukáš et al., 2009). 1934’den 1944’e kadar Formhals, elektrostatik güç kullanarak polimer filamentler üreten deneysel bir düzeneği açıklayan bir seri patent yayınlamıştır (Formhals, 1934; Formhals, 1939;

Formhals, 1940; Reneker and Fong, 2006) ve elektrolif çekim yöntemi ile ilk kez tekstil lifleri üretimini tanımlamıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3. 3. Formhals tarafından önerilen aparat (Stanger et al., 2005)

Formhals, elektriksel alan ve geleneksel çekim yöntemlerindeki çekme silindirine benzer şekilde gererek lifleri toplayan hareketli lif toplayıcı kullanarak yapay lifler elde etmiştir (Formhals, 1934).

Formhals ilk patentinde, selüloz asetatın aseton çözeltisinden lif elde edilmesini anlatmıştır (Formhals, 1934). Ancak çekim ve toplama arasındaki mesafenin kısa olmasından dolayı bazı kuruma problemleri olduğunu belirtmiştir (Huang et al., 2003). Bir sonraki patentinde, besleme düzesi ve lif toplayıcı değiştirilerek daha uzun kuruma süresi verilerek elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş lifler elde etmiştir (Formhals, 1939).

Formhals 1940 yılında, birçok polimer ve liften kompozit lif üretim patentini almıştır. Bu düzenekte lifler, liflerle zıt polaritede yüksek potansiyel ile yüklü hareketli bir kolektörde toplanmıştır (Formhals, 1940). Ancak Formhals'ın patentleri elektrolif çekim yönteminin esasları üzerinde durmamıştır.

İlk prototipin ardından 1931 yılında elektron mikroskobunun ortaya çıkması ile araştırmacılar elektrolif çekim yöntemine göre elde edilmiş nano boyuttaki lifleri inceleyebilmişlerdir.

1960'larda jet oluşumu ile ilgili esaslara dair çalışmalara Taylor tarafından başlanmıştır. 1964 yılında Gilbert'ın damla deneyi teorik olarak incelenmiş ve

iletken bir sıvının bir elektrik alanı içerisinde iken yarı dik açısı 49,3'e çok yakın olan bir konik oluşturarak dengede bulunabileceği gösterilmiştir. Taylor 1966'da, bir damlanın uniform bir elektrik alanına maruz bırakıldığında, damlanın iletkenlik, viskozite ve dielektrik sabiti ve çevresi arasında bir denge oluştuğunu bildirmiştir (Huang et al., 2003).

Daha sonra Taylor iğne ucunda oluşan polimer damlanın şeklini çalışmış ve yüksek voltaja maruz bırakılan damlanın bir koni şeklini aldığını ve koninin tepesinden jetlerin çıktığını göstermiştir (Taylor, 1969). Bu jetin konik şekli daha sonraları literatürde araştırmacılar tarafından "Taylor Konisi" olarak adlandırılmıştır (Lukáš et al., 2009). Ancak Taylor'ın asıl ilgi alanı ve çalışmaları meteoroloji alanında olmuştur ve lif çekimi ile ilgilenmemiştir (Taylor, 1966; Taylor, 1969; Larrondo and Manley, 2003; Lukáš et al., 2009).

1966'da, Simons desenli ve dokusuz yüzeylerin üretimi için bir cihaz patenti almıştır. Bu patentte elektrik ile çekilen filamentlerin ultra ince ve ultra hafif farklı yoğunlukta demetler oluşturacak şekilde toplandığı belirtilmektedir. Pozitif elektrot çözeltinin duvarına bağlanmakta ya da polimer çözeltisi içerisine daldırılmaktadır ve toplama alanı topraklanmıştır. Böylece negatif yüklenen toplama alanında dokusuz yüzeyin toplanması sağlanmıştır (Simons, 1966). Düşük viskoz çözeltilerden elde edilen liflerin daha kısa ve ince, aynı zamanda daha viskoz çözeltilerin ise nispeten daha devamlı lifler oluşturduklarını bulmuştur (Simons, 1966, Huang et al., 2003).

Baumgarten (1971) çapı 0,05-1,1 mikron arasında olan akrilik lifleri elektrolif çekim yöntemine göre üretmiştir. Çözelti infüzyon pompası ile besleme oranı ayarlanarak kapılar tüpe gönderilmiş, bir yüksek voltaj kaynağı kapılar tüpe bağlanarak, topraklanmış metal bir levhaya liflerin toplanması sağlanmıştır. Poliakrilnitril/dimetilformamid (PAN/DMF) çözeltisi için çözelti parametreleri belirlenmiş ve lif çapının çözeltinin viskozitesi ile alakalı olarak değiştiği gözlenmiştir.

Hayati ve arkadaşları kapılar bir uç boyunca devam eden damlaya uygulanan elektriksel alanın etkisini, damlanın profilini uygulanan voltajın fonksiyonu olarak gözlemlemiş ve jet içindeki sıvının hareketini gözleyerek stabil jet oluşumunu sağlayan mekanizma üzerinde çalışmalar yapmışlardır (Hayati et al., 1987). Uygulanan voltaj, sıvı iletkenliği ve akış hızının, stabil jetlerin oluşumunda önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Nanobilim ve nanoteknolojinin ve geniş açılı X-ışını saçılması (WAXD), taramalı elektron mikroskobu (SEM), transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) gibi ileri analiz yöntemlerinin gelişmesi ile araştırmacıların nanolifleri karakterize etmeleri mümkün olmuş ve nanolif üretimine karşı olan ilgi artmıştır (Subbiah et al., 2005).

Elektrolif çekim yöntemi, Doshi ve Reeneker'in (1995) bu yöntemle oluşturulan liflerin nanometre boyutunda olduğunu bulmaları ile nano yapıda malzemelerin oluşturulması için bir potansiyel olması ile tekrar keşfedilmiştir.

Doshi ve Reeneker (1995), polietilen oksit (PEO) nanolifleri ile çözelti konsantrasyonunu ve uygulanan elektriksel potansiyeli değiştirerek çalışmışlardır. Koninin tepesi ile mesafenin fonksiyonu olarak jet çapını lazer difraksiyonu metodu ile ölçmüşler ve artan mesafe ile jet çaplarının düştüğünü gözlemlemişlerdir. 800 cP'den düşük viskozitedeki PEO çözeltilerinin stabil jetler oluşturamayacak kadar az viskoz, 4000 cPden viskoz çözeltilerin de kapılar uçtaki kuruma problemi nedeniyle lif oluşturamayacak kadar kalın olduğu sonucuna varmışlardır. Başlama voltajını ve stabilliğin bozulduğu noktayı belirlemişlerdir.

Doshi ve Reeneker'in çalışmalarından sonra nanolifler üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. "Electrospinning" terimi ile 1995-2000 yılları arasında Google'da akademik arama (www.scholar.google.com) yapıldığında 546 civarında makale yayınlandığı, 2000'den günümüze ise yayınlanan makale sayısının 32.000'in üzerinde olduğu bulunmuştur. Bu da elektrolif çekim yöntemine artan ilgilinin bir göstergesidir (Google Akademik, 2015).

3.3. Elektrolif Çekim Sürecini Etkileyen Parametreler

Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş lifi ve morfolojisini etkileyen birçok parametre vardır. Her ne kadar eriyik haldeki polimerlerden (Larrondo and Manley, 2003) elektrolif çekimi yapılabilse de, çalışmaların geneli polimer çözeltisi kullanarak gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle polimer çözeltisi parametrelerinin elektrolif çekim yöntemine etkisinin incelenmesi birçok araştırmamanın konusu olmuştur. Elektrolif çekim yöntemi ve elde edilen lifleri etkileyen parametreler polimer çözeltisinin özellikleri, uygulanan voltaj, sıcaklık ve kolektörün etkisinin dâhil olduğu süreç koşulları ve ortam koşulları olarak incelenebilmektedir.

3.3.1. Polimer çözelti parametreleri

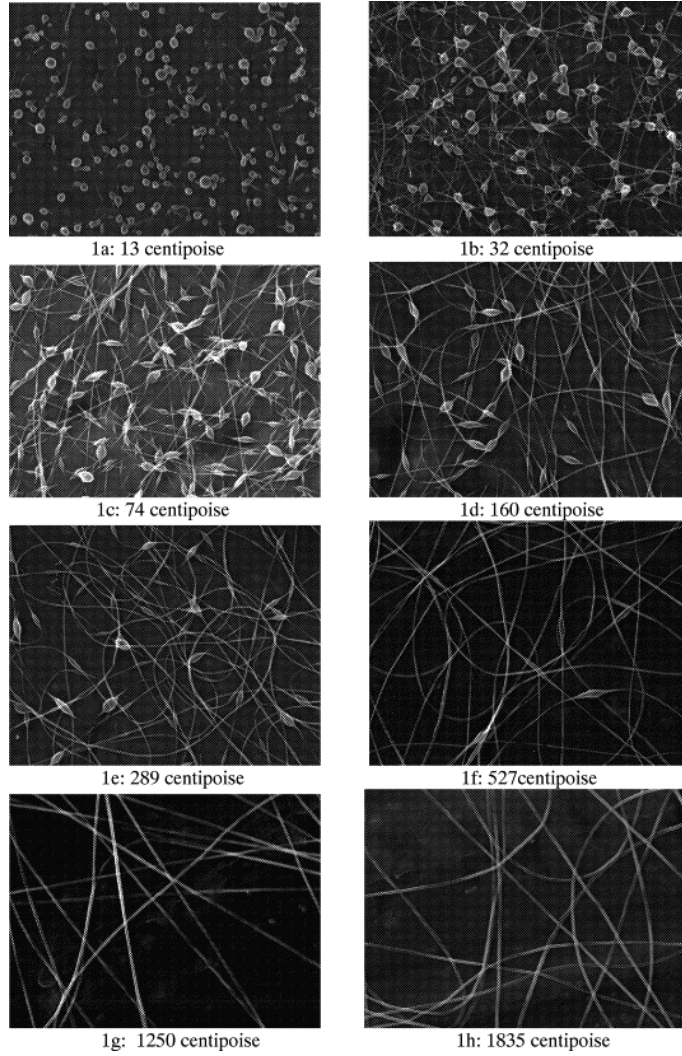
Elektrolif çekim sürecinde ve oluşan lif morfolojisine en önemli etki polimer çözeltisinin özellikleridir. Lif boyunca boncukların oluşumunda yüzey gerilimi rol oynamaktadır. Çözeltinin viskozitesi ve çözeltinin elektriksel özellikleri çözeltinin gerilme miktarını belirlemektedir (Ramakrishna, et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006). Tüm bu parametreler oluşan lifin çapını etkilemektedir.

3.3.1.1. Molekül ağırlığı ve çözelti viskozitesi

Çözeltinin viskozitesini etkileyen parametrelerden birisi polimerin molekül ağırlığıdır. Bir çözücü içerisinde yüksek moleküler ağırlıklı bir polimer çözöldüğünde daha düşük moleköl ağırlıklı aynı polimerin çözölmesi ile elde edilen çözeltiden daha yüksek viskoziteli bir çözelti elde edilmektedir. Polimer çözeltisi jeli, iğnenin ucundan kolektöre doğru giderken gerilmektedir. Bu gerilme sırasında, moleküler zincirlerin sarmallığı devamlı bir çözelti jeli oluşumuna olanak vermektedir. Dolayısıyla elektrolif çekim sürecinin ve lif oluşumunun gerçekleşmesi için gerekli koşullardan bir tanesi çözeltinin yeterli moleküler ağırlığı olan polimer içermesi ve bu çözeltinin belirli bir viskozitesinin olmasıdır. Örneğin monomerlerin kullanıldığı bir çözelti ile elektrolif çekimi genellikle gerçekleştirilememektedir (Koski, et al., 2004; McKee, et al., 2004a).

Polimerin molekül ağırlığı, çözeltinin viskozitesine etki eden polimer zincirinin uzunluğu ile ilişkilidir. Çözücü içerisindeki polimer zincirlerinin sarmallığını polimerin uzunluğu belirlemektedir. Viskoziteyi artırmanın diğeri bir yolu da polimer konsantrasyonunu artırmaktır. Molekül ağırlığının artmasına benzer olarak polimer konsantrasyonunun artması da jetin devamlılığını sağlayan zincir sarmallığını sağlamaktadır.

Minimum polimer zincir sarmallığı ve buna bağılı olarak belirli bir viskozitenin olması elektrolif çekimi için gerekli iken viskozitenin çok yüksek olması çözeltinin pompalanmasında sıkıntılara neden olmaktadır. Diğeri yandan, viskozite çok yüksek olduğunda henüz elektrolif çekimi başlamadan polimer çözeltisinin çıktığı kapılar uça kuruma ve tıkanıklılık problemleri de oluşabilmektedir (Zhong, et al., 2002).



Şekil 3. 4. Polimer çözeltisi viskozitesinin elde edilen lif özelliklerine etkisi (Fong et al., 1999)

Polimer zincirinin sarmallığı boncuklu lif yapılarının ortaya çıkmaması açısından önemlidir (Shenoy et al., 2005). Birçok araştırmacı çalışmalarında uniform lif oluşumu için gerekli olan minimum viskoziteyi ve polimer konsantrasyonunu belirtmişlerdir (Çizelge 3.4). Şekil 3.4’de (Fong et al., 1999) farklı çözelti viskozitelerinde elde edilen nanoliflerin görünümüne örnek gösterilmektedir. Düşük viskoziteli polimer çözeltisi ile çalışıldığında, biriktirme alanında toplanan lifler üzerinde boncukların olduğu gözlenmektedir. Viskozite arttıkça boncukların şekilleri giderek uzamakta ve uygun viskozite değerinde düzgün lifler elde edilebilmektedir (Fong et al., 1999). Viskozitenin artması çözelti içerisindeki polimer zincirlerinin sarmallığının artması anlamına gelmektedir ki, elektrolif jeti üzerindeki yükler polimer zinciri boyunca dağıtılan çözücü molekülleri ile çözeltiyi tamamen gerdirebilmektedir (Baumgarten, 1971; Deitzel et al., 2001; Jarusuwannapoom et al., 2005).

Çözelti ve jet üzerindeki yüklerin etkileşimi elde edilen lif çaplarının dağılımını etkilemektedir. Elektrolif çekim süreci boyunca ana jetten kopan, daha ince lifler oluşturabilen ikincil jetler oluşabilmektedir (Reneker et al., 2000). Ancak viskozite yeterince yüksek ise esas jetten kopuşlar azalmaktadır bu da lif çapının artmasına neden olmaktadır.

Çizelge 3. 4. Düzgün ve boncuklu nanolifler için bazı polimer konsantrasyonları ve elektrolif çekim parametreleri

Polimer	Molekül ağırlığı	Çözgen	Polimer konsantrasyonunun sınırları	
Polietilen oksit, PEO	900,000	Su	Düzgün lifler: % 3.8-4.3 a/a Boncuklu lifler: % 1-3 a/a	(Fong et al., 1999)
Poli(ε-kaprolaktam), PCL	80,000	Diklormetan Dimetilformamid (DMF)	Düzgün lifler: %13 a/a Boncuklu lifler: %10 a/a	(Lee et al., 2003a)
Poly(D,L-Laktik asit), PDLA		Dimetilformamid	Düzgün lifler: %35 a/a Boncuklu lifler: %20-30 a/a	(Zong et al., 2002)
Poly(methyl methacrylate, PMMA	210,000	Kloroform / DMF (%40/%60)	Düzgün lifler: 8~10 wt% Boncuklu lifler: %5-7 a/a	(McKee et al., 2004b)
Polystyrene, PS	140,000	THF/DMF (%50/%50)	Düzgün lifler: 15 wt% Boncuklu lifler: %7-13 a/a	(Lee et al., 2003b)

Daha yüksek viskozitenin diğer bir sonucu da daha küçük birikme alanıdır. Artırılan konsantrasyon, çözeltinin bükülme kararsızlığını azaltarak iğne ucundan çıktıktan sonra jet boyunun uzamasına neden olmaktadır. Sonuç olarak jet yolu kısalmakta ve bükülme kararsızlığı daha küçük alana dağılmaktadır. Bu azalan jet yolu aynı zamanda daha az gerdirme ve dolayısıyla daha kalın lifler anlamına gelmektedir (Ramakrishna, et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006). Bazı durumlarda da kısalan mesafe nedeni ile çözücünün yeterince uzaklaştırılamaması sorunu ile karşılaşmakta, bu da toplanan liflerde yapışmalara neden olabilmektedir.

3.3.1.2. Yüzey gerilimi

Elektrolif çekim sürecinin başlaması için daha önce de bahsedildiği gibi yüksek voltaj uygulanarak çözeltinin yüzey geriliminin üstesinden gelinmesi

gereklidir. Ancak jet kolektöre doğru yol alırken, çözeltinin mevcut yüzey gerilimi nedeniyle jet boyunca boncuklar oluşturabilmektedir. Özellikle çözgen molekülleri yüksek konsantrasyonda olduklarında, küresel şekil alma eğilimleri yüksektir. Daha yüksek viskozite, çözgen ve polimer molekülleri arasında daha fazla etkileşim olduğu anlamına gelmektedir. Çözelti yüklerin etkisi ile gerdirildiğinde çözgen moleküllerinin sarmal polimer molekülleri üzerinde dağılma eğilimi olmaktadır. Böylece çözgen moleküllerinin, yüzey gerilimi etkisi ile bir araya gelme eğilimi azalmaktadır (Ramakrishna et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006; Andradý, 2008).

Etanol gibi düşük yüzey gerilimi olan çözgenler daha düzgün lif elde etmek için çözeltiye eklenebilmektedir (Fong et al., 1999). Yüzey gerilimini düşürmenin diğer bir yolu da çözeltiye yüzey aktif bir madde eklemektir. Yüzey aktif maddenin eklenmesi ile daha uniform lifler elde edilmiştir. Hatta çözünmeyen yüzey aktif maddelerin ince toz dispersiyonlarının da lif morfolojisine olumlu etki yaptığı görülmektedir (Zeng et al., 2003).

3.3.1.3. Polimer çözeltisinin iletkenliği

Elektrolif çekim yöntemi, çözeltinin yüzeyinde oluşan yüklerin birbirini itmesi ile çözeltinin gerdirilmesi prensibine dayanmaktadır. Bu nedenle eğer çözeltinin iletkenliği artırılırsa elektrolif jeti tarafından daha fazla yük taşınacaktır. Çözeltinin iletkenliği iyonlar eklenerek de artırılabilir. Daha önce belirtildiği gibi çözelti yeterli ölçüde gerdirilemezse boncuklar oluşmaktadır. Bu nedenle az miktarda tuzun veya polielektrolitin çözeltiye eklenmesi ile çözelti tarafından taşınan yükler artacağından çözeltinin gerdirilmesi artacaktır. Sonuç olarak daha düzgün lifler elde edilmesi sağlanmış olacaktır. Ayrıca daha fazla gerdirmeye maruz kalan liflerin çapları incelenecektir (Zong et al., 2002).

İyonların varlığı bir yandan çözelti iletkenliğini artırırken, diğer yandan elektrolif çekiminin başlaması için gerekli olan kritik voltaj değerini azaltmaktadır (Son et al., 2004a). Artan yüklerin diğer bir sonucu da artan bükülme kararsızlığıdır. Sonuç olarak liflerin toplanma alanı genişlemektedir (Choi J.S. et al., 2004). Artan jet yoluna paralel olarak lif çapları da incelmektedir.

Çizelge 3.5’de elektrolif çekim yönteminde kullanılan bazı çözücülerin iletkenlikleri verilmektedir. Organik çözücülerin birçoğunun belirli seviyede iletkenlikleri vardır. Daha yüksek iletkenlikleri olan çözücüler kullanılarak

hazırlanan çözeltilerden genelde daha homojen ve boncuksuz lifler elde edilirken sıfır iletkenliği olan çözeltilerde lif oluşumu gözlenmemektedir (Jarusuwannapoom et. al., 2005).

Çizelge 3. 5. Bazı çözenlerin iletkenlikleri (Ramakrishna et al., 2005)

Çözen	İletkenlik (mS/m)	Ref.
1,2-Dikloretan	0,034	(Jarusuwannapoom et. al., 2005)
Aseton	0,202	(Theron et al., 2004)
Bütanol	0,0036	(Prego et al., 2000)
Diklormetan/ Dimetilformamid (40/60)	0,505	(Theron et al., 2004)
Diklormetan/ Dimetilformamid (75/25)	0,273	(Theron et al., 2004)
Dimetilformamid	1,09	Jarusuwannapoom et al., 2005
Su	0,447	(Theron et al, 2004)
Etanol	0,0554	(Prego et al., 2000)
Etanol/Su (40/60)	0,0624	(Theron et al., 2004)
Etilasetat	0,15	(Theron et al., 2004)
Metanol	0,1207	(Prego et al., 2000)
Propanol	0,0385	(Prego et al., 2000)
Tetrahidrofuran/Etanol (50/50)	0,037	(Theron et al, 2004)

Farklı tuzlar kullanılarak yapılan çalışmalarda iyonların boyutunun lif çapına etkisi olduğu gözlenmiştir (Zong et al., 2002). Diğer bir çalışmada, hem çözeltinin iletkenliğini artırmak hem de yüzey gerilimini düşürmek için iyonik yüzey aktif madde olan trietil benzil amonyum klorür eklenmiştir (Zeng et al., 2003). Çözeltinin iletkenliğini değiştirmenin bir diğer yolu da çözeltinin pH'ını değiştirmektir. Yapılan bir çalışmada, selülozasetatın elektrolif çekiminin bazik koşullar altında yapılmasıyla, nötr koşullara göre daha ince liflerin elde edilmesinin sağlandığı bildirilmektedir (Son et al., 2004b).

3.3.1.4. Çözgenin dielektrik özellikleri

Genel olarak daha yüksek dielektrik özelliği olan çözeltiler kullanıldığında daha ince lifler elde edilmekte ve boncuk oluşumu azalmaktadır (Son et al., 2004a). N,N, Dimetilformamid (DMF) gibi çözenler, çözeltinin dielektrik sabitini artırmak ve lif morfolojisini geliştirmek için lif çekim çözeltilerine eklenebilmektedir (Lee et al., 2003a).

3.3.2. Proses koşulları

Elektrolif jetine etki eden birçok dış faktör elektrolif çekim sürecini etkilemektedir. Bunlar voltaj, besleme hızı, çözeltinin sıcaklığı, kolektör tipi, iğnenin çapı ve iğne ile kolektör arasındaki mesafedir. Bu parametrelerin lif morfolojisi üzerine belirgin etkileri vardır ancak çözelti parametreleri daha baskındır.

3.3.2.1. Potansiyel fark (voltaj)

Elektrolif çekim yönteminde en kritik parametrelerden birisi çözeltiye uygulanan yüksek voltajdır. Yüksek voltaj çözeltide gerekli yükleri indüklemekte ve dış elektrik alan ile birlikte çözelti içerisindeki elektrostatik güç, yüzey gerilimini yendiğinde elektrolif çekim süreci başlamaktadır. Genel olarak 6 kV'un üzerindeki pozitif veya negatif voltaj, jet oluşumu sırasında iğne ucundaki çözelti damlasını bozarak Taylor konisi şeklini almasına neden olmaktadır. Çözeltinin besleme hızına, viskozitesine bağlı olarak Taylor konisi stabil kalacak şekilde daha yüksek voltaj değerlerinin uygulanması gerekebilmektedir. Jet içerisinde Coloumb itici güçleri viskoelastik çözeltiyi germektedir. Eğer daha yüksek voltaj uygulanırsa, daha fazla miktardaki yük jeti hızlandırarak, daha fazla miktarda çözeltinin iğnenin ucundan çekilmesini sağlayacaktır. Bu daha az stabil ve küçük Taylor Konisi oluşturacaktır (Zong et al., 2002). İğne ucundan kolektöre doğru çekim, çözelti besleme debisinden daha yüksek olursa Taylor konisi iğne içerisine doğru çekilecektir (Deitzel et al., 2001).

Hem voltajın hem de oluşan elektriksel alanın polimer çözeltisinin gerdirilmesine ve jetin hızlanmasına etkisi vardır ve bu ikisi de elde edilen liflerin morfolojisini etkilemektedir. Birçok durumda daha yüksek voltaj daha güçlü elektriksel alanın oluşması ve jetteki Coulomb kuvvetlerinin artışı ile çözeltinin daha fazla gerdirilmesi demektir. Bu etkiler lif çaplarının incelmeye neden olmaktadır (Megelski et al., 2002; Lee et al., 2004). Düşük viskozitede bir çözelti

kullanıldığında, yüksek voltaj, elektrolif çekimi sırasında ikincil jetlerin oluşmasına neden olabilmektedir. Bu durumda lif çaplarının incelenmesi söz konusu olmaktadır. Diğer yandan liflerin kalınlığına etki eden diğer bir faktör de elektrolif jetinin kolektöre varış süresidir. Daha uzun bir varış süresi liflerin kolektörde toplanmadan önce daha fazla gerdirilmesini ve uzamasını sağlamaktadır. Bu nedenle düşük bir voltaj, yavaşlamış bir jet ve zayıf bir elektriksel alan oluşumu ve varış süresinin uzaması anlamına gelmektedir. Böylece daha ince lifler elde edilebilmektedir.

Yükseltile voltaja bağlı olarak artan gerdirme daha az boncuk oluşumu göstermiştir (Jarusuwannapoom et al., 2005). Diğer yandan bazı çalışmalarda yüksek voltajlarda boncuk oluşumunda artış olduğu görülmüştür (Deitzel et al., 2001; Zong et al., 2002). Boncukların şekillerinin artan voltaj ile birlikte iğimsi şekilden daha küresel şekle doğru değiştiği tespit edilmiştir. Artan voltaja bağlı olarak boncukların yoğunluğunun artmasının, Taylor konisinin iğnenin içerisine çekilmesi ile artan kararsızlığın bir sonucu olabileceği ifade edilmektedir (Deitzel et al., 2001; Zong et al., 2002).

Voltajın artması sadece fiziksel görünüşte değil polimer liflerinin kristalinitesinde de değişikliklere neden olmaktadır. Elektrostatik alan elektrolif çekimi sırasında polimer moleküllerinin daha düzenli olmasını sağlayabilmekte ve lifin kristalinitesini etkileyebilmektedir. Yine voltajın artması ile lif hızlanmakta, uçuş süresi azalmaktadır. Polimer moleküllerinin düzenlenmesi zaman aldığı için azalan uçuş süresi polimer moleküllerinin yönlenmesi için gerekli zamanın azaldığı anlamına gelmektedir. Diğer yandan yeterli uçuş süresinin verilmesi lifin kristalinitesini geliştirmektedir (Zong et al., 2002).

Bazı çalışmalarda biriktirme alanının şeklinin veya oryantasyonunun değiştirilmesi ile biriktirme alanı ile iğne ucu arasındaki elektriksel alanın profili değiştirilmeye çalışılmıştır. Bu sayede yönlenmiş veya desenlendirilmiş nanoliflerin eldesi mümkün olmuştur (Huang et al., 2003).

Elektrolif çekim yönteminde en yaygın kullanılan güç kaynağı DC voltaj kaynakları olsa da AC potansiyelleri de kullanılabilir. Jetin başlaması, gerdirilmesi ve bükülme kararsızlığı çözeltide bulunan yükler ile oluşmaktadır. Jet kolektöre doğru yol alırken jetin düzenli segmentleri üzerinde pozitif veya negatif yük içerecektir. Bükülme kararsızlığı jet içerisindeki Coulomb güçlerinin bir sonucu olduğu için jet içindeki düzenli segmentler pozitif ya da negatif voltaj itici

güçleri azaltacaktır ve bükülme kararsızlığının azalmasına neden olacaktır. Daha az bükülme kararsızlığı olduğunda daha az gerdirme nedeni ile oluşan lifler daha kalın olmaktadır (Kessick et al., 2004).

3.3.2.2. Besleme hızı

Besleme hızı elektrolif çekimi için kullanılacak çözelti miktarını belirlemektedir. Kullanılan voltaj için, stabil Taylor konisinin oluşabileceği bir besleme hızı mevcuttur. Besleme hızı artırıldığında voltaja bağlı olarak lif çapında veya oluşabilecek boncukların boyutunda bir artış meydana gelebilmektedir (Rutledge et al., 2000; Zong et al., 2002).

Ancak besleme hızına bağlı olarak lif çapındaki artışın bir sınırı vardır. Besleme hızı aynı zamanda yüklenmenin etkisi ile elektrolif jetinin taşıdığı çözelti miktarı anlamına da geldiği için, uygulanan voltajın da benzer oranlarda artırılması gerekmektedir. Bu nedenle artan hacim ile artan lif çapına karşılık çözeltinin gerdirilmesinde voltajın artırılması ile ilişkili bir artış meydana gelecektir.

Genelde besleme hızının artması ile ana jetin boyu uzamakta, toplama alanı ile aradaki mesafenin kısalmasından kaynaklanan yetersiz uçuş süresi, çözücünün buharlaşması için yeterli olamayabilmektedir. Fazla miktarda çözeltinin iğnenin ucundan çekilmesine bağlı olarak, jetin kuruması için gerekli süre artmaktadır. Sonuç olarak, kolektörde toplanan liflerden çözücünün uzaklaşması için yeterli uçuş süresi sağlanmamış olmaktadır. Kalan çözücü liflerin toplandığı alanda yapışmalara neden olmaktadır. Düşük besleme hızlarının kullanılması çözücünün uçması için yeterli süreyi sağlayacağı için tercih edilen bir durumdur.

3.3.2.3. Sıcaklık

Çözeltinin sıcaklığı çözeltinin buharlaşmasını artırdığı ve viskoziteyi azalttığı için oluşan lifler üzerine etkisi olmaktadır. Örneğin poliüretanın elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen nanoliflerinde artan sıcaklığa bağlı olarak daha düzgün lif elde edildiği gözlenmiştir (Demir et al., 2002). Buharlaşmanın fazla olması iğne ucundan çıkan çözeltinin yüklerin etkisi ile çekilmesine fırsat vermeden katılaşmasına da sebep olabilmektedir. Hızlı kuruyan liflerin gerdirilmeleri gereken kuvvet arttığı için oluşan lif çapları daha kalın olabilmektedir (Ramakrishna, et al., 2005).

3.3.2.4. Biriktirme alanının (kolektörün) etkisi

Elektrolif çekim sürecinin başlaması için biriktirme alanı ve kaynak arasında bir elektriksel alan olması gereklidir. Bu nedenle tüm elektrolif çekim sistemlerinde, kaynak ile biriktirme alanı arasında stabil bir potansiyel fark oluşmasını sağlayan topraklanmış biriktirme alanı iletken bir malzemeden yapılmıştır. İletken olmayan bir malzeme biriktirme alanı olarak kullanıldığında elektrolif jeti üzerindeki yükler biriktirme alanı üzerinde hızlıca birikerek daha az lif toplanmasına neden olmaktadır (Liu and Hsieh, 2002; Kessick et al., 2004). İletken olmayan malzeme üzerine toplanan liflerin toplanma (paketlenme) yoğunluğu iletken yüzey ile kıyaslandığında daha düşüktür.

İletken olmayan bir biriktirme alanı kullanıldığında yüklerin birikmesinden kaynaklanan üç boyutlu lif yapıları oluşabilmektedir. Ancak iletken bir biriktirme alanı kullanıldığında da fazla miktarda lif toplandığında ve membran yeterince kalın bir seviyeye geldiğinde polimer nanolifler de iletken olmadığından yük birikmesi söz konusu olabilmektedir. Bu da oluşan yüzey üzerinde gözeneklerin oluşmasına neden olabilmektedir.

Biriktirme alanının gözenekliliğinin toplanan lifler üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Kâğıt ya da metal ağımsı yüzeyler kullanıldığında oluşan liflerin paketlenme yoğunluklarının, alüminyum folyo gibi düzgün yüzeyler kullanılmasına nazaran daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun kalan çözgenin difüzyonuna ve buharlaşma oranına bağlı olduğu düşünülmektedir. Düzgün yüzeylerde yavaş buharlaşma nedeni ile liflerin çevresinde çözgen birikmesi olabilirken gözenekli biriktirme alanında daha geniş yüzey alanından dolayı daha hızlı bir kuruma söz konusu olmaktadır. Kalan çözgenin emilmesi ve difüzyonu nedeni ile lifler daha sıkı bir paketleme vermek üzere daha iyi bir araya gelmektedirler (Liu and Hsieh, 2002). Gözenekli yüzeyde lifler daha iyi kururken kalan yükler nedeniyle, daha sonra gelen liflerin itilmesi söz konusu olabilmektedir. Buna karşın düzgün yüzeylerde kalan çözgen yüklerin kolektörden uzaklaşmasına da yardım etmektedir.

Biriktirme alanının statik veya hareketli olmasının da elektrolif çekim süreci üzerine etkisi olmaktadır. Dönen kolektörler yönlenmiş lifleri toplamak için kullanılmaktayken liflerin kurummasını da desteklemektedir. DMF (dimetil formamid) gibi çok kullanılan ama yüksek kaynama noktası olan çözgenler

liflerin toplanması sırasında ıslaklık yaratabildiği için, kurumayı destekleyen dönen silindirler faydalı olmaktadır (Ramakrishna, et al., 2005).

3.3.2.5. İğne çapı

İğnenin ya da çözeltinin çıktığı ucun iç çapının elektrolif çekimi üzerine bazı etkileri olmaktadır. İnce çaplarda havayla temas eden çözelti miktarı azaldığı için kurumanın ve tıkanıklığın azaldığı gözlenmiştir (Choi J.S. et al., 2004). İğnenin incilmesi ile liflerin de incelendiği söylenmektedir. İğne ucunda damlanın boyutu küçüldüğünde damlanın yüzey gerilimi artmaktadır. Aynı miktarda voltaj uygulandığında jetin başlaması için daha fazla Coulomb kuvvetine ihtiyaç olacaktır. Bu nedenle daha yavaş bir jet oluşmakta ve bu oluşan jet yavaş ilerlediği için gerdirilmek için fazla süresi olmakta, bu durum lifleri inceltmektedir. Ancak iğne çapı çok ince olduğunda damlanın çıkışında sıkıntılar yaşanabilmektedir (Zong et al., 2002).

3.3.2.6. İğne ucu biriktirme alanı arası mesafe

Uçuş süresi elektriksel alan kuvvetini ve oluşan lifleri etkilemektedir. Uç ile biriktirme alanı arasındaki mesafeyi değiştirmek uçuş süresini ve elektriksel alan şiddetini etkilemektedir. Bağımsız liflerin oluşması için jetin uçuş süresinin çözgenin tamamının buharlaşmasına yetecek kadar olması gereklidir. Mesafe azaltıldığında jetin biriktirme alanına ulaşma süresi azalmakta, bu da çözgenin uzaklaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Bunun yanı sıra elektriksel alan arttığı için jetin hızlanması ve uçuş süresinin kısalması söz konusu olmaktadır. Aradaki mesafe çok kısaldığından oluşan liflerin üzerinde kalan uzaklaştırılamayan çözgen, liflerin birleşme noktalarında yapışmalara neden olmaktadır (Ramakrishna, et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006).

Çözeltinin özelliklerine bağlı olarak, mesafenin değiştirilmesinin lif morfolojisi üzerine etkisi az ya da çok olabilmektedir. Bazı durumlarda değiştirilen mesafe lif çapı üzerine belirgin bir etki yapmamaktadır. Ancak mesafe çok düşürüldüğünde boncukların oluşumunda da artışlar söz konusu olabilmektedir (Megelski et al., 2002). Boncukların oluşumu biriktirme alanı ile ucun arasında artan elektriksel alandan kaynaklanabilmektedir. Daha önce belirtildiği gibi mesafenin azaltılması voltajın artırılması ile aynı anlama gelmektedir ve bu da jetin kararsızlığını artırmakta ve boncuk oluşumunu desteklemektedir (Deitzel et al., 2001; Zong et al., 2002). Ancak uygun elektriksel alanı sağlayacak optimum mesafe ayarlandığında, yeterli gerdirme de

olacağı için boncuk oluşumu azalacaktır (Jarusuwannapoom et al., 2005). Bunun dışında genel olarak mesafeyi artırmak, uçuş süresini artırdığı ve gerdirmе süresini uzattığı için lif çapını azaltmaktadır.

3.3.3. Ortam koşulları

Elektrolif çekim sürecindeki ortam koşulları diğer parametreler kadar araştırma konusu olmamıştır. Polimer çözeltisi ile çevre arasındaki etkileşimin lif morfolojisi üzerine etkisi vardır. Örneğin yüksek nem gözenekli liflerin elde edilmesine neden olabilmektedir (Ramakrishna, et al., 2005; Teo and Ramakrishna, 2006). Diğer yandan ortam sıcaklığı çözgenin uçuculuğuna ve lif çekim çözeltisinin viskozitesine de etki etmektedir. (De Vrieze et al., 2009).

Elektrolif çekimi elektriksel alandan etkilendiği için, ortamdaki elektriksel alanı etkileyen her değişiklik süreci elde edilen lifleri etkilemektedir.

4. ELEKTROLİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

4.1. İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmektir. Bu temel amaca son yıllarda hastanın tedavisinin yanısıra yaşam kalitesini de arttırmak eklenmiştir. İlaç dozunu ve yan etkilerini azaltma, doz aralığını uzatma, hatta ilacı doğrudan hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir.

20. yüzyılın başlarında ilaç taşıyıcı sistemler Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmıştır (1854–1915; 1908 yılında Nobel ödülü almıştır). Araştırmacı; eğer bir ajan, organizmaların neden olduğu hastalığı seçerek hedef alabiliyorsa, o organizma için gerekli olan toksinin, ajanın seçiciliği ile birlikte iletilebileceğini öne sürmüştür. Günümüzde potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler bu amaçla kullanılabilen mikro- ve nanopartiküllerdir. Bu sistemlerin önemli avantajları arasında vücuttaki spesifik bölgelerin hedeflendirilebilmesi; hedefteki belirli konsantrasyonu yakalamak için gerekli olan ilaç miktarının azaltılabilmesi, hedeflenmeyen bölgelerdeki ilaç konsantrasyonunun azaltılabilmesi ve yan etkilerin minimize edilebilmesi gibi özellikler sayılabilmektedir (Schaefer, 2010).

İlaç iletimi, diğer bir deyişle ilaç taşıyıcı sistemler, terapötik ajanın etkisini ya da faydalılığını artırmak için dizayn edilen bir taşıyıcı, yol ve hedefi dikkate alan geliştirilmiş stratejiler veya araçlardır (Ranade, 2004a).

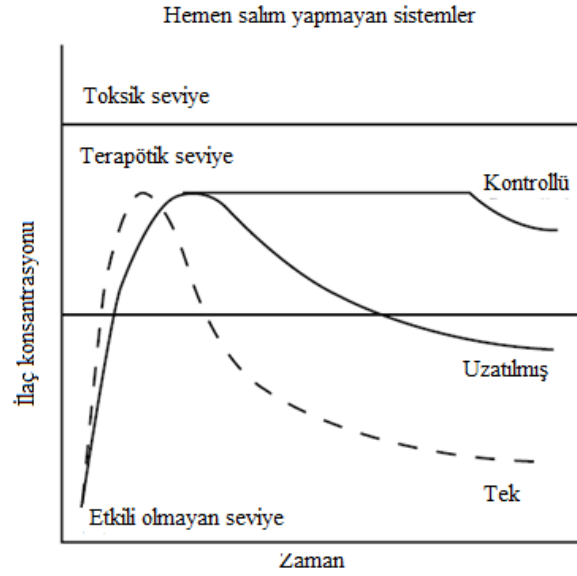
İlaç taşıyıcı sistemler “bir bileşenin bir başka kimyasal ile, bir ilaç uygulama aygıtı ile ya da ilaç uygulama süreci ile salım hızını, dokulara salımı ya da her ikisini de kontrol eden” sistemler olarak tanımlanırlar. Birçok ilaç taşıyıcı sistem polimerik malzemeler kullanılarak mikro- veya nanopartiküller, hidrojeller veya miseller formunda geliştirilmişlerdir. Bu polimerik ilaç taşıyıcı malzemeler terapötik efekti (etkin maddenin etkili olduğu plazma aralığı) iyileştirmekte ve yan etkileri azaltmaktadır (Çapan, 2002). Konvansiyonel ürünlerin ya da yeni moleküllerin güvenlik ve etkinliğini artırmak, yan ve istenmeyen etkileri azaltıp, biyoyararlanımı artırarak hasta uyumluluğunu artırmak gibi amaçlar ilaç taşıyıcı yeni sistemler üzerindeki çalışma nedenlerindendir.

4.1.1. İlaç salım sistemleri

İlaç taşıyıcı sistemlerin amacı belirli bir zaman süresince uygun terapötik seviyenin yakalanmasıdır. Bu amaca ulaşmak için birçok yöntem vardır, bunlardan bazıları Şekil 4.1’de verilmektedir. İlki, ilacın istenilen bölgeye etki etmesi için hemen salımı şeklinde uygulanan tek doz kullanımıdır. Bu metot kısa sürede etki istenen tedaviler istendiğinde yararlı olmaktadır. Kronik sorunlar söz konusu olduğunda, amaç ilacın plazma içerisindeki konsantrasyonunu belirli seviyede tutmaktır. Bunun için uygulanan yöntemlerden birisi tekrarlanan doz kullanımıdır. Ancak, tekrarlanan doz kullanımının, ilaç konsantrasyonu seviyesinde ve hastanın doz alım zamanına uymaması gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır. Hastaların yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması için, daha uzun sürelerde ilaç taşıyan hemen salım yapmayan sistemler tercih edilmektedir (Barich et.al., 2005).



Şekil 4. 1. Tek ve tekrarlanan doz kullanımlarında zamana karşı ilaç konsantrasyonunun grafiği (Barich et.al., 2005)



Şekil 4. 2. Farklı salım sistemlerinin zamana karşı ilaç konsantrasyonlarının grafiği (Barich et.al., 2005)

İlaç salım sistemleri hemen ve değiştirilmiş salım sistemleri olarak sınıflandırılabilir.

USP XXVII’de değiştirilmiş salım sistemleri (modified release systems) olarak isimlendirilen bu sistemler iki grup altında toplanmıştır (Gürsoy, 2002).

- i) Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems)
- ii) Uzatılmış salım sistemleri (extended release systems)
 - a) Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)
 - b) Sürekli salım sistemleri (sustained release systems)

4.1.1.1. Hemen salım

Bu tip salım ilacın absorpsiyon veya farmakolojik etki için hemen hazır olması anlamına gelmektedir. Burada ilacı içeren ürün ilacın dissolüsyonu veya absorpsiyonunu geciktirme veya uzatma eğiliminde değildir (Roy et al., 2011). Konsantrasyon ani olarak yükselir ve bunu hızlı keskin bir düşüş izler. Bir başka deyişle, ilacın konsantrasyonu ilk başta toksik ve/veya yan etkilere neden olabilecek şekilde yüksektir, sonrasında terapötik seviyenin altına hızlıca düşmektedir. Terapötik etkinin verimliliği ilacın kullanım sıklığına, ilacın yarılanma ömrüne ve dozaj formundan salım hızına bağlı olmaktadır. Hemen salım hızlı bir etkiye ihtiyaç duyulması halinde tercih edilmektedir (Nierstras, 2007).

4.1.1.2. Değiştirilmiş salım

Değiştirilmiş salım sistemleri adı altında tanımlanan, değişik isimlerle ifade edilebilen ve etkin madde salımları birbirlerinden farklı olan başlıca sistemler şunlardır:

Tekrarlanan doz içeren sistemler: Dozaj içinde etkin maddenin birden fazla (iki veya üç) dozu vardır ve bu dozlar belli zaman aralıkları ile salınmaktadırlar (Gürsoy 2002).

Geciktirilmiş salım sistemleri: Etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılmaktadırlar (Gürsoy 2002).

Uzatılmış salım sistemleri: İlaç dozlama sıklığında en az iki kat azalma veya konvansiyonel dozaj formu (bir çözelti veya hemen ilaç salan dozaj formu) ile kıyaslandığında terapötik performansta veya hastanın uyumluluğunda belirgin bir artışın olması olarak tanımlanmaktadır (Tiwari and Rajabi-Siahboomi, 2008).

Sürekli salım sistemleri: Bu sistemler etkin maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre çok daha uzun süre devam ettirebilmektedir. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür (Gürsoy 2002).

Kontrollü salım sistemleri: Konvansiyonel dozaj şekillerinde, ilaç konsantrasyonunun terapötik olarak etkin aralığını yakalamak ve devam ettirmek için günde genellikle birden çok doz uygulanması gerekli olmaktadır (Şekil 4.4). Kontrollü salım dozaj formlarında, sadece terapötik seviyenin dar dalgalanmalarla yakalanması değil, ilaç kullanım sıklıklarının da azaltılması mümkün olmaktadır (Kumar et al., 2003).

Kontrollü salım sistemlerinin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etkin madde salımını gerçekleştirebilmeleri sürekli etkili sistemlerden ciddi farklarını gösterir.

İlaç kan konsantrasyon profilleri, farklı salım kinetiklerinin oluşmasına neden olan hazırlama teknolojisine bağlıdır. Kontrollü salım sistemleri vücut ile uyumlu olması gerektiği için seçilen ilacın ve polimerin istenilen özelliklere

uyuması kontrollü salım sistemlerinin tasarlanmasında en önemli noktadır (Kumar et al., 2003).

Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında farklı polimerler kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan polimerlerin aşağıdaki şartları yerine getirmesi gereklidir (Tiwari and Rajabi-Siahboomi, 2008; Kumar et al., 2003):

1. *Güvenlik; Zararlı/ toksik kalıntılar kullanılmadan önce polimer üzerinden uzaklaştırılmalıdır.*
2. *Fiziksel ve mekanik özellikler; Polimerler istenilen mekanik özellikleri yerine getirmelidir.*
3. *Biyolojik uyumluluk; Polimerler biyolojik olarak uyumlu olmalı herhangi bir tahrişe neden olmamalıdır.*

4.1.2. İlaç veriliş yöntemleri

Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler çoğunlukla hasta bir organa ya da dokuya hedeflendirilen sistemlerdir ve sistemik olarak verilen ilacın toksik veya sağlığa zararlı etkileri söz konusu ise kullanılırlar. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler için yaklaşımlardan birisi, özellikle taşıyıcı sistem kontrollü salım yapıyor ise, sistemin etkinin istendiği bölgeye yakın bir yere yerleştirilmesidir. Diğer yaklaşım ise ilacın hedeflenen dokuya yönlendirilmesidir (Barich et. al., 2005).

İlaç taşıyıcı sistemlerin verilişi için birçok sistem mevcuttur. Bunlar sistemik etki veya çeşitli organların ve hastalıkların hedeflenmesi amacıyla kullanılırlar. İlacın veriliş şekli hastalığa, istenilen etkiye ve ilacın fizyokimyasal özelliklerine, istenen etki yerine, etkinin süresine ve ilacın iletilmesinde üstesinden gelinmesi gereken biyolojik bariyerlere göre şekillenmektedir. En yaygın kullanılan ilaç veriliş yollarından bazıları, tabletler (oral), parenteral, transdermal ve aerosol sistemlerdir (Barich et. al., 2005; Jain, 2008).

4.1.3. Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler terapötik verimliliği maksimuma ulaştırmak için kontrol edilebilen hızlarda ilacı deri içersinden ileten sistemlerdir. Transdermal sistemler biyoyararlanımı, hasta konforunu iyileştirmek, ilaç absorpsiyonunu artırmak, uygulama kolaylığı sağlamak, dozaj sıklığını azaltmak

ve kontrollü ilaç iletimini sağlamak için dizayn edilirler. Bugün kullanılan en basit transdermal sistemler ilaçların topikal formülasyonlarıdır. Bu sistemler, deriye direk uygulanmak üzere bir sıvı, jel veya kremi taşıyıcı olarak kullanılabilirler. Bu sistemlerden ilaç çoğunlukla kısa süreli etki oluşturmak için deriye penetre olur (Barich et. al., 2005).

Modern anlamda transdermal sistemler ise sistemik etki amacı ile yamaya benzer küçük yapışkan bir bandajın deri ile temas halinde yüzeye yerleştirilerek ilaç salım hızının kontrolünü sağlayabilen uygulamalardır. Bu sistemin fonksiyonelliği devamlı damara veya deri altı infüzyonuna benzemektedir. Dizaynları ilaç verilisindeki ihtiyaçlara göre şekillenmektedir ancak çoğu sistem, taşıyıcı bir tabaka ile birleştirilmiş bir seri ince, esnek membran, bir ilaç rezarvuarı, ilaç salım hızının kontrolünü yapan polimer bir membrandan ve bir yapıştırıcıdan oluşmaktadır (Padmanabhan et. al., 2002).

Transdermal sistemlerin belli başlı iki tipi bulunmaktadır, bunlar:

a. Membran-Kontrollü Sistemler: Bu sistemler geçirgen olmayan sırt tabakası, bir ilaç deposu, hız kontrolü yapabilen bir membran ve sıyrılabilen koruyucu bir tabaka ile kapatılmış yapışkandan oluşmaktadır. İlaç rezarvuarı ilacı sıvı veya jel halde içerebilmektedir ya da ilaç polimerik bir materyal içerisinde dağıtılabilir (Padmanabhan et. al., 2002).

b. Matriks Sistemler: Bu sistemler yine bir geçirgen olmayan sırt tabakası, polimerik bir ilaç deposu, sıyrılabilen koruyucu bir tabakadan oluşmaktadır. Bazı durumlarda bu sistem sadece bir sırt tabaka ve sıyrılabilen koruyucu bir tabaka ile kapatılmış yapışkan içerisinde bulunan ilaçtan oluşmaktadır. Matriks sistemler basit olmalarından dolayı üretim maliyetleri düşük olmaktadır ve sistem profillerinin ince olmaları nedeni ile kullanım sırasında rahatsız etmemektedirler (Ranade, 2004b; Padmanabhan et. al., 2002).

4.2. İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Polimerlerin Rolü

İlaç taşıyıcı sistemlerde polimerlerin kullanışlılığı oldukça iyi bilinmektedir. Polimerik malzemelerdeki devamlı iyileştirme ve hızlanan araştırma-geliştirme çalışmaları birçok kontrollü salım teknolojisinin ilerlemesinde çok önemli rol oynamıştır. Son 25 yılda, sentetik olduğu kadar doğal polimerik malzemelerin de kullanıldığı kontrollü ilaç salım sistemleri konusunda yayınlanan makalelerin ve

alınan patentlerin sayısı da gösterdiği gibi bu teknolojiye olan ilgi giderek artmaktadır (Ranade, 2004b).

İdeal olarak bütün ilaç taşıyıcı sistemler, etkin maddeyi vücutta istenen organ veya dokuya taşıyarak en kısa zamanda istenen kan konsantrasyonunu sağlamalı ve konsantrasyonu ön görülen süre zarfında devam ettirmelidir (Gürsoy, 2002). Kontrollü salım sistemleri erozyon, difüzyon veya kimyasal kontrollü olan salım mekanizmaları esaslıdır ve bu nedenle çeşitli başlıklar altında sınıflandırılabilir. Bu mekanizmalar ilacın polimerik kabuk içerisinde kapsüllemesi ve ilacın polimerik matriks içerisinde dağıtılması ile ilgilidir (Kumar et al., 2003)

Difüzyon-kontrollü Sistemler: Bu sistemlerde ilaç polimerik bir membran tarafından kaplanmış ve suda çözünmeyen bir polimer içerisinde homojen olarak dağılmış durumdadır. Kontrollü salım sağlayan membrandan difüzyonla etkin madde salımının kontrol edildiği bu sistemlerde; etkin maddenin dağılma ve difüzyon katsayıları, membranın kalınlığı saptanarak belirlenebilir. Difüzyon kontrollü sistemlerde, depo sistemleri (polimer membran ile kaplanmış ilaç) ve matriks sistemleri (polimer matriksi içerisinde dağılmış ilaç) kullanılmaktadır (Ranade, 2004b).

Çözünme-Kontrollü Sistemler: Yavaş çözünme hızına sahip etkin maddeler kendiliğinden kontrollü/sürekli salım sistemleri gibi davranış gösterirler. Prensip olarak suda yüksek oranda çözünen maddelerin çözünme hızını azaltarak kontrollü/sürekli salım sistemlerinin hazırlanması olası değildir. Bu durumda etkin maddenin suda daha az çözünen bir tuzu veya türevi hazırlanabilir. Membran kalınlıkları ve polimerin tipi membranın çözünürlük kinetiklerini belirlemektedir (Gürsoy, 2002).

Degradasyon/Erozyon Kontrollü Sistemler: İlaç fiziksel olarak polimer matriksi içerisinde hapsolmaktadır ve enzimatik, hidrolik olarak parçalanması sonucunda ya da polimerin difüzyon ve/veya erozyonunun kombinasyonu olarak salınmaktadır. Erozyon ve degradasyon kontrollü sistemlerde biyolojik olarak parçanabilen polimerler kullanılmaktadır ve blok kopolimer matriksi yavaşça erozyona veya degradasyona uğratılmaktadır. Polimer matriksi parçalanırken veya erozyona uğratılırken ilaç salımı gerçekleşmektedir. İlacı taşıyan matriksin erozyon veya degradasyon hızı ilaçların salım hızlarını belirlemektedir (Nierstras, 2007; Kumar et al., 2003).

Degradasyon, disolüsyon veya erozyon hızı ve oranı polimer matriksine bağlıdır ve bunun yanında geciktirilmiş salım sistemlerinde gecikme süresi genellikle pH, sıcaklık, iyonik kuvvet veya ışığın fonksiyonudur. (Nierstras, 2007)

Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Sistemler: Bu tip sistemlerde etkin madde salımı fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal işlemlerle veya ilaç taşıyıcı sisteme dışarıdan enerji verilerek gerçekleştirilen aktivasyonla sağlanmaktadır. Salım hızı, uygulanan işlemin veya verilen enerjinin ayarlanmasıyla kontrol edilmektedir. (Gürsoy, 2002): Aktivasyon kontrollü sistemler ozmotik kontrollü sistemler ve iyonizasyon ile aktive edilen sistemlerdir. Ozmotik kontrollü sistemlerde ilaç salımı ozmotik basınçla aktive edilmektedir. Burada etkin madde sıvı veya katı olabilir. Etkin madde deposu, su geçirgenliğini kontrol eden yarı geçirgen bir membranla çevrilmiştir. Salım için aktive edilen etkin madde sabit hızda özel bir delikten dışarı çıkar. Ozmotik basınç farkı kontrol altında tutularak salım hızı kontrol edilir. Tablet, partikül veya ilaç çözeltisi etrafına geçirilen yarı geçirgen membran ozmotik tabletin içi ve dışı arasındaki ozmotik basınç farkı oluşumunu sağlar. Bu basınç farkı sayesinde ilaç çözeltisinin delikten dışarı pompalanması ile kontrollü salım sağlanmış olmaktadır. İyonizasyon ile aktive edilen sistemlerde ilaç iyonik gruplara tuz oluşturarak bağlanmakta ve ortamdaki uygun yüklü iyon ile yer değiştirerek salınmaktadır (Gürsoy 2002). Suda çözünmez iyon-değişim reçineleri oluşturmak için polielektrolitler çapraz taşıyıcı olarak kullanılmaktadır.

4.3. Elektrolif Çekimi ile Elde Edilen İlaç Taşıyıcı Sistemler

Matriks tipi ilaç taşıyıcı sistemlerde, ilaç polimer matriksi içerisinde düzgün bir şekilde dağıtılmaktadır. Bu matriksten ilacın salınması ise matriks içerisinde çözünen maddenin difüzyonu ile sağlanmaktadır. İlaç salım hızı, ilacın polimer matriksi içerisindeki difüzyon katsayısına ve yüklenen ilaç miktarına bağlı olmaktadır. Materyal ve sistem parametreleri yanı sıra sıcaklık ve yüzey kalınlıkları ilaç salım hızına etki etmektedir. Hem biyolojik olarak parçalanabilen hem de parçalanmayan, ancak biyolojik olarak uyumlu birçok polimerik materyal ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir (Ranade, 2004b). Tedavi edici etkin maddelerin polimer çözeltisi içerisinde dağıtılarak kolayca liflerin içine yerleştirilebilmesi nedeniyle elektrolif çekim yöntemi ile ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanması kolay bir yöntemdir.

Elektrolif çekimi ile hazırlanan yüzeylerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilme olanaklarının araştırılması 2002 yılında Kenawy ve arkadaşlarının tetrasiklin hidroklorürü model ilaç olarak seçerek elektrolif çekim yöntemi ile ürettikleri yüzeylerin salım karakteristiklerini incelemeleri ile başlamıştır (Kenawy et al., 2002; Ramakrishna et al., 2005).

İlaç taşıyıcı nanoliflerin üretiminde genellikle elektrolif çekim öncesinde ilaç ve taşıyıcı polimerler karıştırılmaktadır. Karışımın çekiminden elde edilen nano liflerin özellikleri, ilaç ve taşıyıcı polimer arasındaki etkileşime bağlı olmaktadır. Elektrolif çekim yöntemi ile üretilmiş nanolif esaslı ilaç taşıyıcı sistemlerde,

- ilaçların sadece nano lif yüzeyine tutunduğu nanolif taşıyıcılar,
- ilaçların polimerin içine çekirdek olarak yerleştirildiği nanolif sistemleri ve
- kompozit nanolif yapılı ilaç taşıyıcı sistemleri elde etmek mümkündür (Zhang et al., 2005).

Etkin madde taşıyıcı olarak elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen nanolifler birçok avantaj ortaya koymaktadır. Etkin madde yüklemesi oldukça kolaydır ve uygulanan yüksek voltajın etkin madde aktivitesine etkisi oldukça düşüktür. Hacimli malzemelerle kıyaslandığında, geniş özgül yüzey alanı ile kısa difüzyon yolu sayesinde çok daha yüksek salım oranları sağlanabilmektedir (Wang, Y., et al., 2010). Etkin maddelerin ve polimerlerin hidrofilik-hidrofobik özellikleri, çözünürlükleri, etkin madde-polimer geçimliliği, yardımcı maddeler ve enzim varlığı gibi birçok parametre salım performansını etkilemektedir.

4.3.1. İlaç yükleme metotları

Kaplama, gömme, koaksiyel ve emülsiyon elektrolif çekim yöntemleri ile ilaç yüklü lifler elde edilebilmektedir. Bu teknikler uygun ilaç salım kinetiğinin elde edilmesinde kullanılabilir. Bu konuda yapılan araştırmalarda desorpsiyon mekanizmasına göre ilacın komple salımını sağlamak mümkün olabilmektedir. Bunun yanında salım hızı ilaç yükleme metoduna, nano gözenekliliğe ve desorpsiyon entalpisini etkileyen polimer içeriğine ve molekül

ağırlığına bağlı olmaktadır. Özellikle bu parametreler değiştirilerek, salım süresi kontrol edilebilmektedir (Wang, B., et al.,2010).

4.3.1.1. Kaplama

Diğer ilaç taşıyıcı formülasyonlar ile karşılaştırıldıklarında, elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş liflerin yüzey alanı/kütle oranı oldukça yüksektir ve bu nedenle ilaç moleküllerinin adsorbe edilebileceği ya da kaplanabileceği bölge daha çoktur. Kaplama metodunda ilaç molekülleri elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen liflerin yüzeyine adsorbe olur veya fiziksel, kimyasal metotlar ile çapraz bağlanarak ilaç yüklü lifler elde edilir (Wang, B., et al., 2010).

Chunder ve arkadaşları (Chunder et al., 2007) ilaç yükleme ve salım çalışmalarında model ilaç olarak metilen mavisi kullanmışlardır. Çalışmalarında poli(akrilik asit) (PAA), poli(alilaminhidroklorür) (PAH) kullanarak elektrolif çekim yöntemi ile nanolifli yüzeyler elde etmişlerdir. Elde ettikleri lif yüzeylerinin pH'ını 10'a ayarlamışlar ve %1'lik metilen mavisi içerisinde 1 saat boyunca bekletmişlerdir. Daha sonra sistemde zayıf olarak tutunan metilen mavisini, NaOH çözeltisi ile durulayarak uzaklaştırmışlardır. Bu şekilde metilen mavisi yüklü lifler elde etmişlerdir. Metilen mavisi, yüzeye absorbe olarak lifler üzerine iyonik bağlarla tutunmuştur. Metilen mavisinin salımını pH'ın ve sıcaklığın değiştirilmesi ile sağlamışlardır. pH 5.5'da ilk 40 dakika hızlı bir salım görülmüş ve azalan metilen mavisi miktarına da bağlı olarak salım hızı yavaşlamıştır. Azalan pH'a ile ilk başta salınan metilen mavisi miktarında da artış olduğunu gözlemişlerdir.

4.3.1.2. Gömme

Bu yöntemde ilaç içeren polimer çözeltisi direk olarak elektrolif çekim yöntemine göre çekilerek ilaç yüklü lifler elde edilmektedir. Gömme yönteminde ilaç çözeltisinin ve polimer çözeltisinin birbiri içerisinde karışabilir olması gereklidir ya da katı ilaç parçacıkları polimer çözeltisi içerisinde stabil ve kalıntı bırakmayacak şekilde dispersiyon oluşturabilmelidir. Bu yöntem ile tek adımda kolayca ilaç yüklü lifler oluşturabildiği için, yapılan güncel çalışmalarda antibiyotiklerin, ağrı kesicilerin (Kenawy et al., 2002; Zeng et al., 2003, 2005b; Taepaiboon et al., 2006; Tungprapa et al., 2007; Wang et al., 2007; Pornsopone et al., 2007), ve vitaminlerin (Taepaiboon et al., 2007a) içerisinde olduğu birçok küçük moleküllü ilaçların yüklenmesinde bu yöntemin kullanıldığı görülmektedir.

Bu yöntemde kaplamadan farklı olarak ilaç, lifler içerisine gömülür. Daha önce anlatıldığı gibi elektrolif çekim yönteminde lifler çözgenin buharlaştırılması ile elde edilmektedir. Bu nedenle ilacın çözünürlüğü ve ilaç-polimer-çözgen sisteminin kombine edilebilirliği önemli olmaktadır ve elde edilen sistemin özelliklerini etkilemektedir.

Elde edilen liflerin içerisine gömülen ilaçların salımı sadece difüzyon ile ya da difüzyon ve malzemenin degradasyonu ile gerçekleşmektedir. (Wang, B., et al., 2010).

4.3.1.3. Kapsülleme

İlacın iç katmana (kora) konulması ve etrafının kabuk ile kaplanmasından dolayı bu sistemlerde ilaç salım ortamından kabuk ile izole edilmiş durumdadır. Makromoleküler haldeki veya biyoaktif bir ilacın (örn. protein ve büyüme faktörlerinin) elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen lifler içerisine gömülmesi oldukça zor olmaktadır. Makromoleküler dispersiyonlardan elektrolif çekim yöntemine göre lif çekilmesi homojen polimer çözeltilerinin çekilmesinden daha zorlayıcıdır. Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen kor-kabuk ve boşluk yapıları lifler daha büyük moleküllü ilaç içeren taşıyıcı sistemler için daha uygun olmaktadır. Bovin serum albumin (BSA), sitokrom C, liyozom, proteinaz K gibi ilaçların bu şekilde başarı ile yüklendiğine dair çalışmalar mevcuttur (Xu et al., 2008; Maretschek et al., 2008; Huang et al., 2003; Chew et al., 2006; Nie et al., 2008; Yang et al., 2008; Qi et al., 2006; Jiang et al., 2005; Jiang et al., 2006; Li X. et al., 2008, Wang, Y., et al.,2010).

Kaplama ve gömme yöntemlerinden farklı olarak ilacın elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen lifler ile kapsüllenmesinde salım hızı tamamen kabuk malzemesinin parçalanma hızına bağlı olmaktadır. Çünkü polimerin parçalanması ile oluşan gözeneklerden difüzyon ile ilacın salımı gerçekleşmektedir.

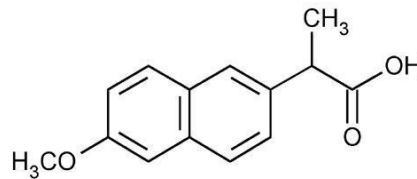
5. SEÇİLEN MODEL SİSTEM VE ÖZELLİKLERİ

Bu tez çalışmasında model ilaç olarak Naproksen (NAP), biyolojik olarak parçalanamayan polimer olarak termoplastik poliüretan (TPU), biyolojik olarak parçalanabilen polimer olarak polivinilalkol (PVA), çapraz bağlayıcı olarak polikarboksilik asitler, CDler, NAP, NAP içeren CD inklüzyon kompleksleri kullanılmıştır. Bu bölümde bunlar hakkında genel bilgiler verilecektir.

5.1. Naproksen (NAP)

NAP hafiften orta seviyeye kadarki ağrı, ateş, enflamasyon ve osteoartrit, romatoid artrit, psoriyatik artrit, gut, yaralanma gibi durumların tedavisinde kullanılabilmektedir. Bu amaçla tekstil esaslı topikal uygulamalar için kullanılabileceği düşünülmüştür. Ağrı ve ağrılı olaylar, doktora başvuru nedenleri arasında hemen ilk sırayı alan yakınmalardır. Analjezik ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID) ise antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlardandır (Hasçelik, 2001). Naproksen ilk kez 1976'da, Naprosyn ticari ismiyle satılmaya başlanmıştır. Naproksen, ağrı kesici, ateş düşürücü ve iltihap giderici olarak, çeşitli ticari isimler altında ülkemizde de yaygın olarak kullanılan bir ilaç etken maddesidir (örneğin: Apranax, Aprozol) (Wikipedia, 2013). Başlıca, nöroloji, jinekoloji, dis hekimliği, cerrahi ve travmatolojide, romatizmal hastalıklarda kullanılmaktadır.

NAP (Şekil 5.1) nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAID) aril asetik asit ailesinin bir üyesidir. Beyaz kristalize bir madde olan Naproksenin moleküler ağırlığı 230.259 g'dır. Kokusuzdur ve yağda çözünür. Pratik olarak düşük pH'lardaki suda çözünmez. Erime noktası 153°C'dır. Suda çözünürlüğü oldukça az olan ve bu nedenle kullanımında kısıtlamalar olan Naproksen'in molekül formülü $C_{14}H_{14}O_3$ olup, kimyasal adlandırılması ise (2S)-2-(6-metoksinaftalin-2-il) propiyonik asit'tir (Matijević, 2012; Pubchem, 2013)



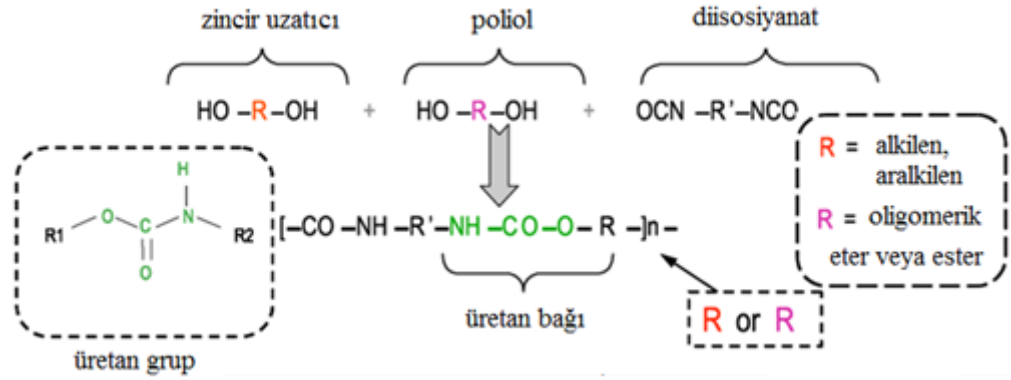
Şekil 5. 1. Naproksen kimyasal formülü (Pubchem, 2013)

5.2. Termoplastik Poliüretan (TPU)

Poliüretan, ilk kez Otto Bayer tarafından 1937 yılında keşfedilmiştir. Makromolekülün genelinin içeriğine bakılmaksızın moleküler zincirinde önemli miktarda üretan bağı bulunan bir polimerler (Petrovic, 2005). Üretan bağları bir isosiyanat ve bir hidroksil gruplarının reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır. İlk çalışmalar lineer poliüretanlar üzerine yoğunlaşsa da çok geniş özelliklere sahip polimerlerin elde edilebileceği anlaşılmıştır. Geliştirilmiş hidrolitik stabilite ve çok yönlülükleri polieter esaslı poliollerden poliüretan sentezini tercih edilir hale getirmiştir. Günümüzde poliollerin, izosiyanatların ve zincir uzatıcıların çeşitliliği poliüretanların, yumuşak termoplastik elastomerlerden, yapıştırıcılara, kaplamalara, esnek köpüklere, rijit termoset poliüretanlara kadar çeşitlenmesi olanak vermektedir. TPULAR lineer, birbirini izleyen sert ve yumuşak segmentlerden oluşan blok kopolimerleridir. Yumuşak bölgeler molekül ağırlığı 1000-4000 g/mol olan uzun zincirli diollerden (tipik olarak polyester, polieter veya polikaprolakton esaslı) oluşurken sert bölgeler genel olarak birbirini tekrar eden diizosiyanatlar ve kısa zincir uzatıcılardan oluşmaktadır (Martin et. al., 2012).

Esnek, amorf yumuşak kısımlar öncelikli olarak TPU'nun elastik yapısını etkilemektedir, ancak polimerin sertlik, yırtılma mukavemeti ve elastik modülü üzerine de etkileri bulunmaktadır. Aksine rijit ve tipik olarak yarı-kristalin yapıdaki sert kısımlar öncelikli olarak elastik modülü, sertliği, yırtılma mukavemetini ve eriyik halde işlenebilirliğini etkilemektedir. Ancak sert kısımlar ayrıca yumuşak kısımlara elastamolik özelliği sağlayan fiziksel çapraz bağlayıcı olarak davranmaktadır. Bu nedenle TPULARın mekanik özellikleri sert ve yumuşak kısımların morfolojisinden etkilenmektedir (Martin et. al., 2012).

Termoplastik poliüretanlar kullanımlarının nispeten kolaylığı, oldukça iyi biyolojik uyumlulukları, biyolojik stabiliteleri ve elektrik izolasyon özellikleri nedeniyle birçok biyomedikal uygulamalarda tercih edilen bir malzemedir. Polieter esaslı TPULAR ise belli başlı medikal implantlar için yıllardır kullanılmaktadırlar (Martin et. al., 2012). İmplant edilebilen cihazlar; vasküler greftlerde, kalp atışını düzenleyen cihazlarda, kan torbalarında, idrar torbalarında ve yapay kalplerde ve medikal uygulamalarda TPULAR kullanım alanı bulmaktadır (Huynh et al., 2010, Wang, B., 2010). Şekil 5.2'de termoplastik poliüretana ait genel formül verilmiştir.

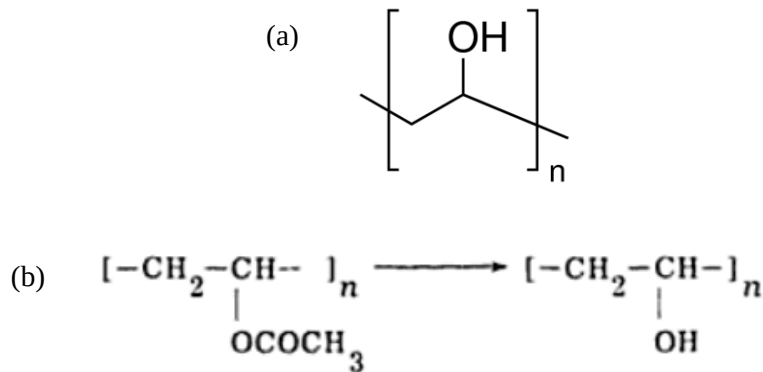


Şekil 5. 2. TPU genel formül (Huntsman, 2013)

Bunların dışında poliüretan filmler yarayı korumak ve yarayı nemli tutmak amacıyla kullanılabilen tipik sargı malzemeleridir. Su buharı ve oksijen ince poliüretan filmlerden geçebilmektedir. Yine poliüretan köpük esaslı malzemeler de yara örtücü olarak kullanılabilmektedir (Gupta and Edwards, 2009).

5.3. Polivinil Alkol (PVA)

Poli(vinil alkol) (PVA) (Şekil 5.3 (a)), bir polihidroksi polimeridir. Dünyada en çok üretilen sentetik suda çözünebilir polimerdir. Monomerik vinil alkol PVA'nın polimerizasyonunu mümkün kılacak miktarda ve saflıkta elde edilemediğinden ticari olarak poli(vinil asetat)'ın hidrolize edilmesi ile üretilmektedir (Şekil 5.3(b))



Şekil 5. 3. (a) PVA genel formül (Sigma Aldrich, 2013a), (b) Poli(vinil asetat)'ın asidik veya alkali hidrolizi ile PVA'nın elde edilmesi (Sakurada, 1985)

Yüksek kimyasal dayanımları ve fiziksel özellikleri PVA'nın endüstriyel olarak geniş bir alanda kullanılmasına olanak vermiştir. PVA polimeri oldukça iyi yapıştırma özelliği yanında çözümlere ve yağa karşı dayanıma sahiptir. PVA esas olarak, tekstilde haşıl maddesi olarak, yapıştırıcı, emülsiyon polimerizasyonu için koruyucu kolloid ve lif olarak kullanılabilir. Oldukça önemli miktarı da yapı konstrüksiyon malzemelerinde yapıştırıcı ve birleştirici olarak, suda çözünür filminden yapılan hastahane yıkama torbalarında ve ayrıca pestisit- herbesit olarak kullanılmaktadır (Marten, 2003).

PVA'nın kristalize olma özelliği sudaki çözünürlüğünün, suya hassasiyetinin, kopma mukavemetinin, oksijen bariyer özelliğinin ve termoplastik özelliklerinin kontrolü gibi birçok özelliğini belirleyen en önemli fiziksel özelliğidir. X-ışını kırınımı gibi yöntemlerle ölçülebilen kristalinite derecesi ürünün yoğunluğu veya çözünmeyen kısmın şişme karakteristiği ile direk olarak ilgilidir. Kristalinite arttıkça şişme miktarı azalmaktadır. Erime noktası (T_m) ticari hidrolize olmuş PVA için 255-267 °C arasında olmaktadır. Camı geçiş sıcaklığı (T_g) yüksek molekül ağırlığındaki PVA için 85 °C olarak bulunmuştur. Polimerizasyon derecesine göre T_g değişmektedir (Marten, 2003).

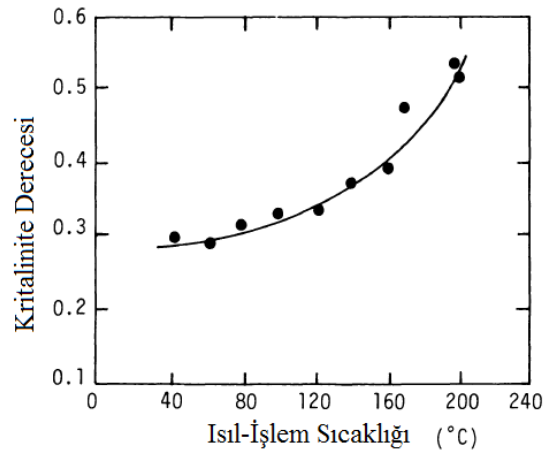
Poli(vinil alkol) sadece, su, dimetil sülfoksit, asetamid, glkol ve dimetilformamid gibi oldukça polar çözümler içerisinde çözünmektedir. Sudaki çözünürlük polimerizasyon derecesinin (DP) ve hidrolizin bir fonksiyonudur (Hassan and Peppas, 2000). Tamamen hidrolize olmuş PVA sadece sıcak-kaynar suda tamamen çözünmektedir. Kısmen hidrolize olmuş PVA oda sıcaklığında çözünürken %70-80'i hidrolize olan PVA'lar 10-40 °C sıcaklıktaki suda çözünmektedir. 40 °C'nin üzerindeki çözeltide bulanıklık oluşmakta ve PVA çökmektedir.

PVA'da bulunan hidroksil grupları, sudaki çözünürlüğü azaltan intra- ve intermoleküler olarak güçlü hidrojen bağlarının oluşmasını sağlamaktadır. PVA'nın hidrolize edilmesi sonrasında kalan asetat grupları hidrojen bağının gücünü azaltmaktadır ve daha düşük sıcaklıklarda çözünmesine imkan vermektedir.

Isıl işlem veya kurutma PVA'nın kristalinitesini artırırken çözünürlüğünü ve suya karşı hassasiyetini azaltmaktadır (Kumeta et. al., 2003). Uzatılan ısıl işlem süreleri kristaliniteyi daha fazla artırmamaktadır. Isı, küçük kristalitleri eritirken, uygulanan işlem sıcaklığından daha yüksek erime noktasına sahip kristalitlerin

oluşmasını sağlamaktadır. Asetat grupların varlığı kristalinitenin artmasına engel olmaktadır, bu nedenle ısıt işlemlerin etkisi hidrolize derecesi daha az olan PVA’larda daha az etki göstermektedir (Welch, 2000).

PVA’nın kristalinitesi kristalin bölgenin yoğunluğuna bağlı olmaktadır. Isıt işlemlerin etkisi ile çözünürlükte görülen ciddi düşüşün polimerin amorf bölgelerinde oluşan bağların suda çözünmeye engel olmasından kaynaklı olduğu öner sürülmektedir. Dolayısıyla çözünürlük kristalinite derecesine ve amorf bölgenin yapısına bağlı olmaktadır (Şekil 5.4) (Finch, 1983).

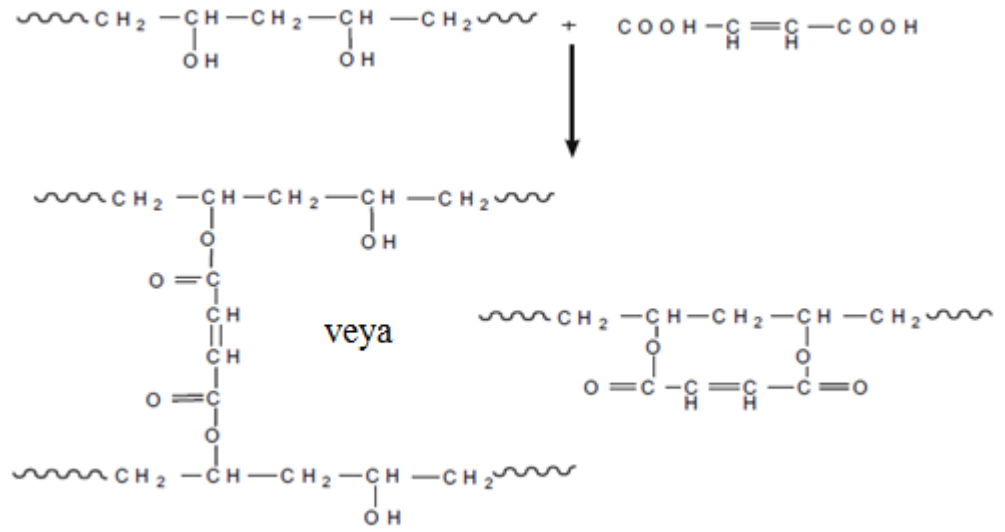


Şekil 5. 4. Isıt işlemin PVA’nın kristalinitesine etkisi (Finch, 1983)

PVA hidroksil grupları ile reaksiyona girebilen multifonksiyonel bileşikler kullanılarak çapraz olarak bağlanabilmektedir. Bu tip reaksiyonlar ile PVA’nın suya karşı dayanımı ve viskozitesi hızlı bir şekilde artırılabilirdi için endüstriyel öneme sahiptir. En yaygın kullanılan çapraz bağlayıcılar, üre-formaldehit, melamin-formaldehit, trimetilolmelamin sodyum borat veya borik asit ve izosiyanatlardır. Reaksiyonların çoğu ya asit ya da baz ile katalize edilmektedir (Marten, 2003). Ancak bu çapraz bağlayıcılardan bazıları çoğu zaman toksik özellik göstermektedir ve bu nedenle bunların biyomalzemelerde kullanımları sınırlıdır. Bu sorunun üstesinden gelmek için toksik olmayan polikarboksilik asitler gibi alternatifler kullanılabilmektedir (Ghanbarzadeh et.al., 2011).

Hidrojel oluşumu ve bunların özellikleri alanındaki çalışmalar akademik araştırma konuları arasında yer almaktadır (Alves et. al., 2011; Drury and Mooney, 2003; Varshosaz and Koopaie, 2002). PVA molekülü yukarıda söz edilen çapraz bağlayıcılar kullanılarak, çözünürlüğe engel olacak ama şişmeye izin verecek şekilde gevşek olarak çapraz bağlanır.

Şekil 5.5’de PVA’nın maleik asit ile reaksiyonu ve çapraz bağlanması şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5. 5. PVA ve maleikasit arasındaki reaksiyonun şematik gösterimi (Gohil et. al., 2006)

PVA, hidrofil olması, iyi kimyasal ve termal stabilite göstermesi biyolojik olarak uyumluluğu, toksik olmaması, hidrofilitesi ve kolay çalışılabilirliği nedeni ile elektrolif çekim yönteminde çok kullanılan polimerlerden birisidir ve biyoteknolojik uygulamalar için potansiyel aday olarak görülmektedir. Ancak sulu ortamda dayanıklılıklarının sınırlı olması nedeniyle PVA nanolifli yüzeylere çapraz bağlanma işlemi uygulanmalıdır. Bu tez çalışmasında PVA nanoliflerinin çapraz bağlanmasında polikarboksilik asitler (1,2,3,4 bütan tetra karboksilik asit (BTCA) ve sitrik asit (CA)) çapraz bağlayıcı olarak, nispeten düşük sıcaklıklarda fıkse olanağı sağlayan (Badulescu et al. 2008) siyanamid ise katalizatör olarak seçilmiştir.

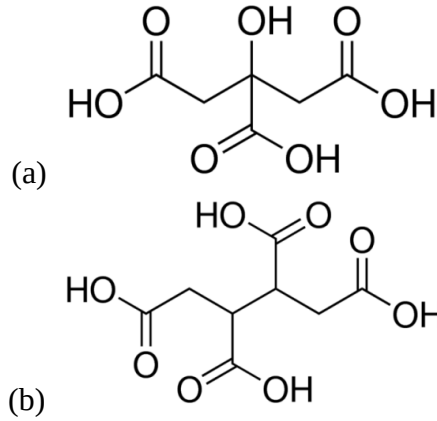
5.4. Polikarboksilik Asitler

Her bir molekülünde iki veya daha fazla karboksil grubu içeren bileşikler polikarboksilik asit olarak isimlendirilirler. Hidroksil grubu içeren yapılar ile esterleşme reaksiyonu ile çapraz bağ yapabilmektedirler (Welch, 2000).

Trikarboksilik veya tetrakarboksilik asitlerin dikarboksilik asitlerden daha etkin olduğu ispatlanmıştır. Kuvvetli mineral asitler esterleşme reaksiyonu için klasik katalizörlerdir ancak tekstillerin yüksek sıcaklıktaki ısıl fikselerinde,

özellikle selülozu degrede edeceklerinden kullanılamamaktadırlar. Bunun yerine polikarboksilik asitler, otokataliz gerçekleştirerek kendi hidrojen iyonlarını kullanır. Tekstil terbiye işlemlerinde buruşmayı engellemek amacı ile polikarboksilik asitlerin çapraz bağlama özelliklerinden yararlanılmaktadır. (Welch, 2000).

Sitrik asit (CA) bir hidroksil ve üç karboksil grubu ile meyvelerde bulunan önemli organik asitlerden birisidir. Selülozun ve proteinlerin performans özelliklerini artırmak amacı ile tekstilde kullanılabilen ucuz ve toksik olmayan bir kimyasaldır (Reddy and Yang, 2010). Multi-karboksilik yapısı, hidroksil grupları ile karboksil gruplarının reaksiyona girmesine imkan vermektedir. Bu interaksiyon boşta kalan hidroksil grubu sayısını azaltarak suya dayanımı artırmaktadır. FDA tarafından onaylanmış yiyecek alanında kullanılabilen zararsız bir bileşiktir (Ghanbarzadeh et al., 2011).

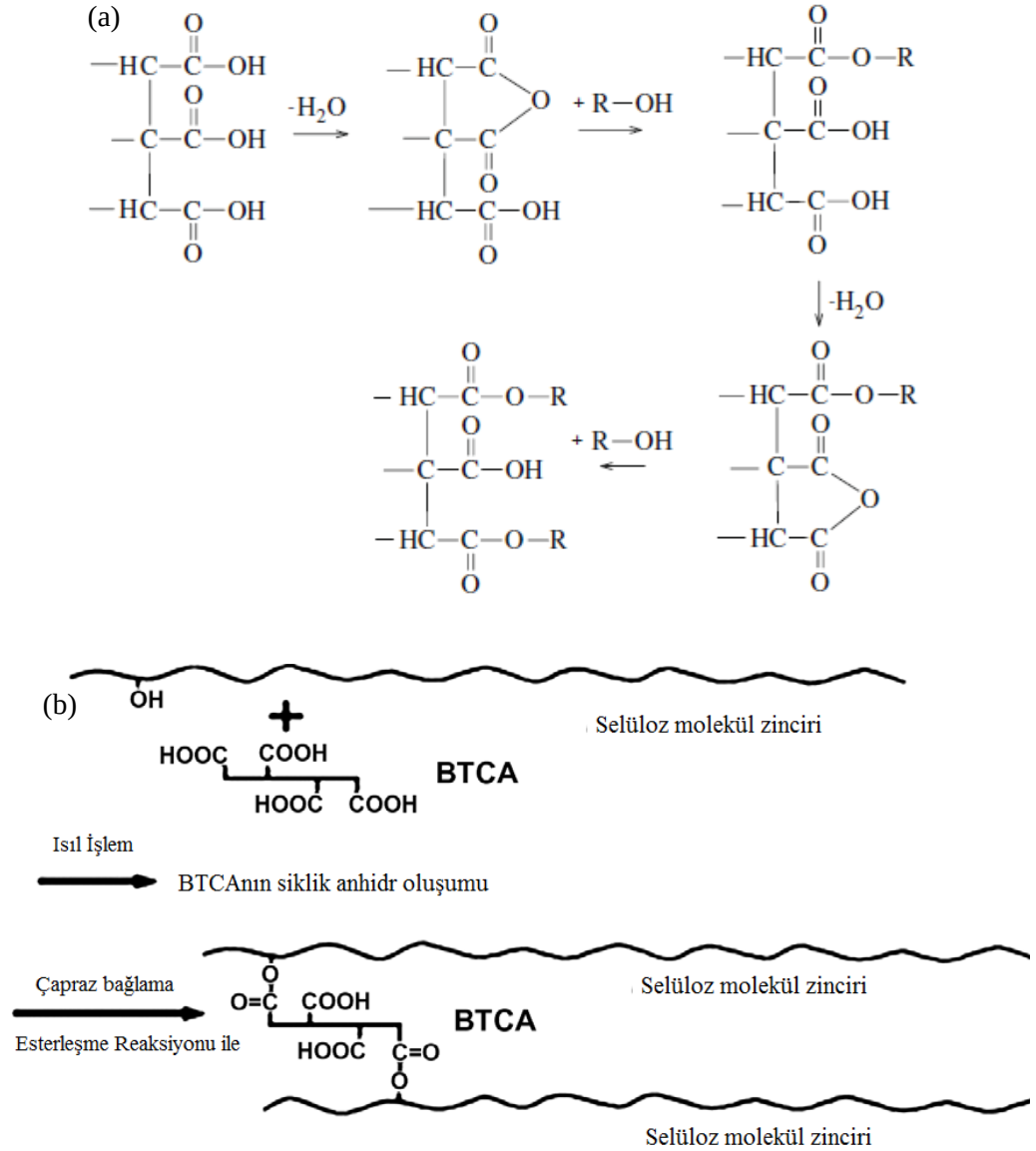


Şekil 5. 6. (a) Sitrik asit (CA) (b) 1,2,3,4-bütantetrakarbosilik asit (BTCA) (Sigma Aldrich, 2013b, Sigma Aldrich, 2013c)

1,2,3,4-bütantetrakarbosilik asit (BTCA) selülozik malzemelerin çapraz bağlanmasında kullanılan formaldehit içermeyen tüm polikarboksilik asitlerin arasında en dikkat çekici olanıdır. BTCA pamuğun buruşmazlık işlemlerinde kullanılabilmektedir. Selülozun BTCA ile esterleşme reaksiyonu; iki komşu karboksil grubunun reaksiyonu ile ara sıklık susuz bileşiğinin oluşması ve ester bağının oluşması şeklinde iki adımda gerçekleşmektedir. En önemli dezavantajı ise asit katalizörleri kullanıldığında yaşanan mukavet kayıplarıdır (Li W. et al., 2008).

Pamuk ve ipeklilerin çapraz bağlanması amacı ile kullanılabilen karboksilik asitler esas olarak kırılgılığa karşı kullanılırsalar da malzemelerin suya dayanımları ve mekanik özelliklerini geliştirmektedir. Karboksilik asitler selülozun hidroksil

grupları ile reaksiyona girmekte ve çapraz bağlanma ısıfiksaj ile gerçekleştirilmektedir (Reddy and Yang, 2010).



Şekil 5. 7. (a) Asit katalizatörlerin varlığında karboksilik asitler ile selülozun çapraz bağlanma mekanizması (R selülozu temsil etmektedir) (Reddy and Yang, 2010) (b) PVA molekülünün BTCA veya CA ile esterleşme reaksiyonu (Li W. et al., 2008)

Şekil 5.7 (a) ve (b)'den görüldüğü gibi polikarboksilik asitlerin selüloz ile yaptıkları çapraz bağlar hidroksil grupları üzerinden gerçekleşmektedir. PVA hidroksil gruplar içerdiğinden ve polikarboksilik asitler PVA çözeltilerine doğrudan ilave edilebildiğinden PVA'nın çapraz bağlanmasında polikarboksilik asitler çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilir (Bolto et al., 2009; Çay and Miraftab, 2013; Kumeta et al., 2003).

5.5. Siklodekstrinler

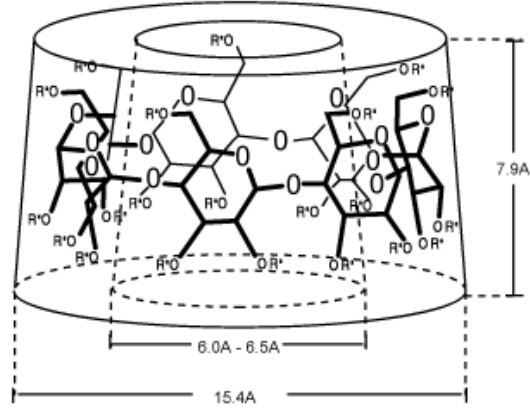
5.5.1. Siklodekstrinlerin yapısı

Siklodekstrinler (CDler), sikloamilozlar, siklomatozlar veya Schardinger dekstrinleri olarak da bilinen α -glikoz bağları ile bir arada bulunan D-glikoz birimlerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. CDler patates, mısır, pirinç veya diğer kaynaklardan elde edilebilen nişastanın enzimatik degradasyonu ile üretilmektedir. 1891 yılında Fransız bilim adamı Villiers tarafından tesadüfen bulunmuşlardır. Bulunan ürüne selüloza benzediği için selülozin denmiştir. Yaklaşık 10 yıl sonra mikrobiyolojist Schardinger *Bacillus macerans* bakterisinin ürettiği glikozil transferaz enziminin nişastayı parçalaması ile α ve β CDlerin elde edildiğini göstermiştir. Ayrıca β -CD'nin Villers tarafından bulunan selülozin olduğunu belirtmiştir (Duchene, 2011; Van de Manakker et al., 2009; Szejtli, 1998; Vyas et al., 2008). Sonraları çok daha fazla CD bulunmuştur ve bu CDlerin kimyasal yapılarına açıklık getirilmiştir.

Reaksiyon koşullarına bağlı olarak, 3 ana CD elde edilebilmektedir. Bunlar sırasıyla 6, 7 ve 8 $\alpha(1,4)$ bağlı D(+) glikopiranoz birimleri içeren- α -, β - ve γ -siklodekstrinlerdir. CDler halka yapısında moleküllerdir ancak glikopiranoz birimlerinin serbest rotasyon yapamamasından dolayı, silindirik değildirler (Şekil 5.8). Siklodekstrinlerin boşluğu sona doğru daralmaktadır ve tepesi kesik koni şeklindedir (Duchene, 2011; Loftsson et al., 2005). Sterik faktörler ve halkadaki gerilimler nedeni ile 6'dan daha az glikopiranoz birimi içeren CDler bulunmamaktadır. Diğer taraftan 9, 10, 11, 12 veya 13 glikopiranoz birimi içeren siklodekstrinler de (sırasıyla δ -, ϵ -, ζ -, η - ve θ -) tanımlanmaktadır, ancak sadece δ -CD tam olarak karakterize edilmiştir. Spiral biçimli bu CDler hızla daha küçük ürünlere parçanmaktadır (Duchene, 2011; Van de Manakker et al., 2009). En yaygın dört siklodekstrinin kimyasal ve fiziksel özellikleri Çizelge 5.1'da verilmektedir.

Çizelge 5. 1. CDler ve karakteristik özellikleri (Ahujada et al., 2011)

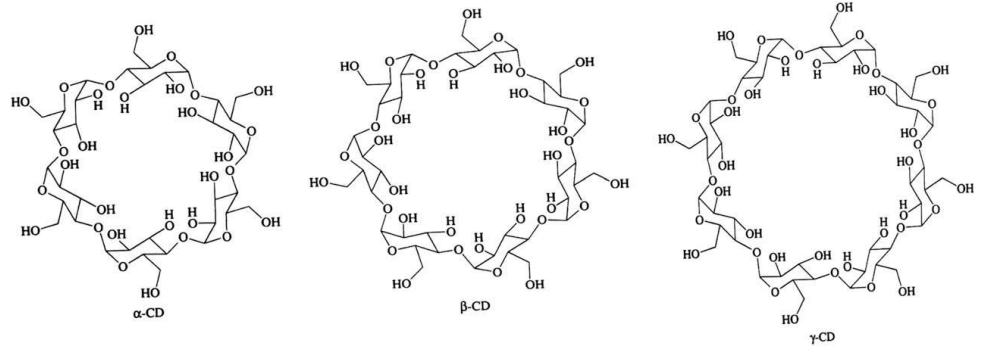
CD tipi	Glikopiranoz Birimi	Kavite Çapı °A (dıştan-içten)	Moleküler Ağırlık (Da)	Çözünürlük 25 °C'de, g/100 ml
α -CD	6	4.7-5.3	972	14.5
β -CD	7	6.0-6.5	1135	1.85
γ -CD	8	7.5-8.3	1297	23.2
δ -CD	9	10.3-11.2	1459	8.19



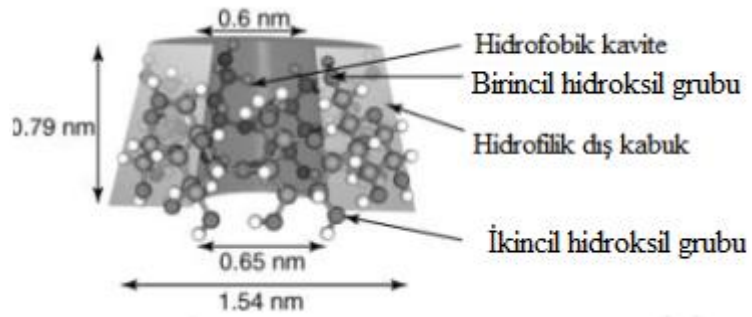
Şekil 5. 8. Siklodekstrinin molekül yapısı (Becue et al., 2007)

CD'nin hidroksil grupları molekülün dış yüzeyinde konumlanmıştır, birinci hidroksil grupları dar kısımda ve sekonder hidroksiller ise geniş kısımda bulunur. Bu nedenle CDler suda çözünürler ancak iç kaviteleri hidrofobiktir. Hidrofobik iç kaviteleri nedeni ile CDler lipofilik küçük moleküllü uygun molekülleri hatta polimerleri kısmen yada tamamen misafir edebilirler (Van de Manakker et al., 2009). CD moleküllerinin içindeki güçlü bağların sonucu olarak CDlerin sudaki çözünürlükleri benzer sakkaritlerden çok daha düşüktür (Loftsson and Brewster, 1996). Ayrıca β -CD için, tek olan glikopiranoz birimi sayısı ve hidroksil grupları arasındaki intramoleküler hidrojen bağları nedeni ile çevresindeki su molekülleri ile hidrojen bağı yapmasına engel olmaktadır, bu da suda çözünürlüklerinin diğer ana CDlere göre daha düşük olmasına neden olmaktadır (Duchene, 2011).

Her ne kadar CD halkasının gerginliğinin azalması, çözücü-yüzey gerilimlerinin değişmesi ve CD'nin hidroksil grupları ile hidrojen bağlarının oluşması ev sahibi-misafir inklüzyon kompleksi adı verilen oluşumda rol oynasa da, oluşumu sağlayan esas etken hidrofobik ve Van der Waals etkileşimleridir. Bir CD ve bir misafir molekülden oluşan komplekslerin yanında diğer misafir/CD stokiometrilere de söz konusu olabilmektedir. Bunlar misafir moleküllerinin birden fazla CD tarafından enkapsüle edildiği (örn. misafir/CD, 1:2) kompleksler ve bir CD'nin birden fazla misafir ile etkileşimi (örn. misafir/CD, 2:1) ile oluşan daha düşük düzenli komplekslerdir. Inklüzyon kompleksi oluşturabilme kabiliyetleri, düşük fiyatları ve kolay bulunabilirlikleri nedeni ile CDler sıkça farmakolojide, analitik bilimlerde, ayırma proseslerinde (örn. çevresel korumada), kozmetikte, tekstilde, yiyecek ve paketlenme endüstrilerinde kullanılabilmektedir (Loftsson and Brewster, 1996).



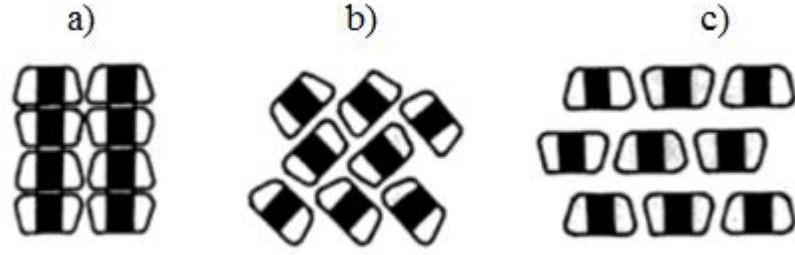
Şekil 5. 9. α - β - γ - siklodekstrinin yapısal birimleri (Szejtli, 1997)



Şekil 5. 10. β - siklodekstrinin 3 boyutlu ve moleküler yapısı (Ritter and Tabatabai, 2003)

En yaygın CDler ana CDler (parent CDler) olarak ifade edilen, α -siklodekstrin (α -CD), β -siklodekstrin (β -CD), γ -siklodekstrin (γ -CD) dir. Bunların arasında β -CD kavite boyutu, bulunabilirlik ve nispeten ucuz olması nedeni ile en çok kullanılan CD'dir (Roy et al. 2011). Şekil 5.9'da α - β - ve γ - siklodekstrinin yapısal birimleri ve Şekil 5.10'da β - siklodekstrinin 3 boyutlu yapısı gösterilmektedir.

CDler kristal haldeyken kanal ve kafes formu olmak üzere iki tip formda bulunmaktadır. Kanal formunda, CD molekülleri kafa-kuyruk veya kafa-kafa şeklinde birbirleri üzerine dizilmekte ve iç boşlukları aynı hizaya gelerek bir kanal oluşturmaktadır. Misafir moleküller bu kanal içerisine dizilmektedir. Kafes formunda ise bir siklodekstrin molekülünün boşluğu her iki taraftan komşu CDlerle kapatılarak izole edilmektedir. Kafes tipi kristal yapıda CD molekülleri, çapraz veya briket duvar formu halinde bulunmaktadır (Szejtli, 1988). Şekil 5.11'de bu formlar şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 5. 11. CD halkalarının a) kanal, b) çapraz ve c) briket tipi yerleşim (Szejtli, 1988)

Doğal CDlerin (α, β, γ) içerisinde, özellikle β -CD'nin oldukça düşük suda çözünürlüğü vardır. Bu, CDlerin lipofilik bir madde ile interaksiyon sonucu oluşan kompleksin de düşük çözünürlüğü olacağı ve bu katı CD kompleksinin suda veya sulu bir sistemde çökeceği anlamına gelmektedir. Dolayısıyla hidrofilik, hidrofobik ve iyonik türevler ana CDlerin fizikokimyasal özelliklerini ve inklüzyon kapasitesini genişletmek amacıyla geliştirilmişlerdir (Vyas et al., 2008).

5.5.2. Siklodekstrin türevleri

CDlerin sudaki düşük çözünürlükleri kendi hidroksil gruplarının arasındaki hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Hidroksil gruplarda gerçekleşen değişiklikler sudaki çözünürlüklerini ciddi şekilde artırmaktadır (Nitalikar et. al., 2012). Farklı CD türevleri kavimleri içerisinde molekülleri alabilmektedir ancak bu türevlerin afiniteleri temel CDlerden farklı olmaktadır.

CDler aşağıdaki şekillerde modifiye edilebilmektedir (Szejtli, 1988) :

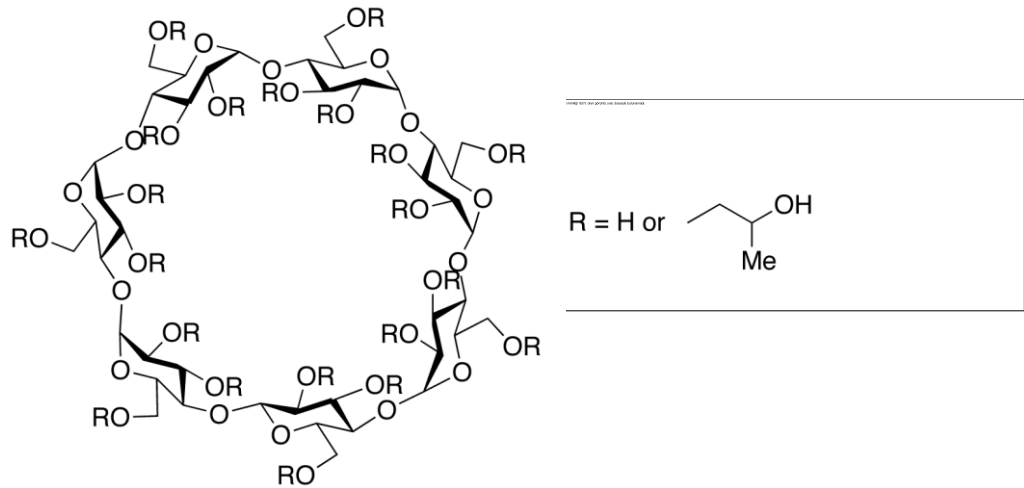
- Birincil ve/veya ikincil hidroksillerin bir veya daha fazla H-atomunun substitüsyonu ile (örn. esterler, eterler, glikozil-CDler)
- Birincil ve/veya ikincil hidroksillerin substitüsyonu ile (örn. deoksi-, halojen-, amino-vs.),
- $C_5-CH_2 OH$ grubundaki hidrojen atomunun elimine edilmesi ile (C_5-COOH)
- Bir veya daha fazla C_2-C_3 bağının periyodat oksidasyonu ile

Bunlardan en sık kullanılan CD türevleri ise; metilenmiş, hidroksipropillenmiş ve sülfobütillenmiş CDlerdir (Duchene, 2011). Suda çözünürlükleri ana CDlerden çok daha yüksektir.

5.5.2.1. **Hidrofilik Siklodekstrinler**

Yaygın kullanılan CD türevlerinden birisi hidroksil gruplarının alkillenmesi veya hidroksialkilenmesidir. Bu tip türevlerdeki çözünürlük artışının esas nedeni kristalin siklodekstrinin kimyasal işlemlerle izomerik türevlerin amorf bir karışıma dönüştürülmesidir. Örneğin (2-hidroksipropil)- β -siklodekstin, bir bazda çözünmüş β -CD çözeltisinin propilen oksit ile işlem yapılarak, sulu ortamda çözünürlüğü %60 (a/h) olan izomerik sisteme dönüştürülmesi ile elde edilmektedir. Rastgele substitüsyon ile türetilebilecek izomer sayısı çok fazladır. İstatistiksel olarak, örneğin, heptakis(2-o-(hidroksipropil)- β -CD türevleri için 130000 olasılık bulunmaktadır. Hem molar substitüsyon, örn. bir glikopiranoz birimi ile reaksiyona giren ortalama alkil veya hidroksialkil sayısı, hem de alkil veya hidroksialkil gruplarının CD molekülü üzerindeki konumları, elde edilen türevin fizikokimyasal özelliklerini etkilediği gibi oluşan kompleksin davranışlarını da etkilemektedir. Bazı ticari olarak üretilen türevlerde alkil veya hidroksialkil olarak; metil, bütıl, 2-hidroksipropil, glikozil sayılabilir (Vyas et al., 2008).

Metilenmiş β -CDler, hidroksipropillenmiş β -CDler ve dallanmış β -CDler gibi, hidrofilik CDler, doğal β -CDler ile karşılaştırıldıklarında suda çözünürlükleri yüksek olduğu için ilgi çekmektedirler. Metilenmiş CDler şu ana kadar bilinen en güçlü çözücülerdir ve üç tipi vardır; glikoz birimine bağlanan metil grubu sayısına (substitüsyon derecesi) bağlı olarak, rastgele-metillenmiş β -CDler (Me- β -CD), 2,6-di-metil- β -CD (DM- β -CD) ve 2,3,6-per-o-metil- β -CD (TM- β -CD). HP- β -CD parenteral bir ilaç taşıyıcısı olarak geliştirilen ilk CD türevidir (Uekama et al., 2006). Hidroksipropilleme birincil veya ikincil hidroksil gruplarında tamamen tesadüfi olarak gerçekleşmektedir ve amorf bir karışım oluşmaktadır. Sıkça β -CD söz konusu olduğunda, 2-hidroksipropilin β -CD'ne bağlandığı anlamına gelen 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP- β -CD) oluşur. Farklı üretici firmalar tarafından ürettildiğinden HP- β -CD için substitüsyon derecesi ifade edilmelidir (Duchene, 2011).



Şekil 5. 12 HP- β -CD (Sigma Aldrich, 2013d)

2-hidroksi propil- β -CD (HP- β -CD) (Şekil 5.12), daha iyi kompleks oluşturma, suda çözünürlük ve daha az toksik olma özellikleri ile ilgi çekmektedir. İlaçların daha iyi çözünürlükteki CD moleküllerinin kavimleri içerisinde moleküler kapsülasyon yolu ile inklüzyon kompleksi oluşturmaları ilaçların sulu ortamlardaki çözünürlüklerini artırmak amacıyla kullanılan bir yaklaşımdır.

5.5.2.2. Hidrofobik Siklodekstrinler

Asetillenmiş CDler suda çözünmezler ve bu nedenle organik çözenlerde kristalize edilmişlerdir (Harata, 2006). CDlerdeki hidroksil grupları etil, asetil veya daha uzun asil grupları (C1-C12) ile değiştirildiğinde, CDlerin çözünürlüğü, substitüsyon derecesi ve/veya alkil zincirinin uzunluğuyla orantılı olarak düşmektedir (Sinha et al., 2002). Perasetillenmiş β -CDlerin organik çözücülerdeki konsantr çözeltileri son derece viskoz ve yapışkandır ve çözenin buharlaşması sırasında jelleşme görülmektedir. Bu özellikler yavaş salım istenen suda çözünür ilaçların taşınmasında yararlı olmaktadır. Ancak uzun yan zincirler, perasetillenmiş β -CDlerin, inklüzyon kompleksi oluşturma kabiliyetlerini oldukça zorlaştırmaktadır (Uekama et al., 2006).

Asetillenmiş bir β -CD türevi olan triasetil- β -siklodekstrin (TA- β -CD), çok düşük çözünürlüğe sahiptir. İlaçın deriye olan afinitesini artırmak ve salım süresini uzatmak amacıyla lipofilik, yavaş çözünen ilaç kompleksi elde edilmek istenildiğinde taşıyıcı olarak kullanılabilir (Bettinetti et al., 2002; Bragagni et al., 2010, Fernandes et al., 2003).

5.5.3. Siklodekstrin inklüzyon kompleksleri

CDler polar hidrofilik bir dış yüzeye ve hidrofilik ortamda hidrofob bileşiklere ev sahipliği yapmalarını sağlayan hidrofobik bir iç yüzeye sahiptir. CD molekülünün içindeki boşluğun başka bir molekül tarafından doldurulmasıyla oluşan komplekse inklüzyon kompleksi adı verilmektedir. Ev sahibi ve misafir arasında çözeltideki birleşme-ayırılma dengesine farklı isimler verilebilmesine rağmen, kovalent bağ oluşumu söz konusu olmadığı için, en uygun isimlendirme inklüzyon kompleksi ya da CD inklüzyon kompleksi olmaktadır (Szejtli, 1988).

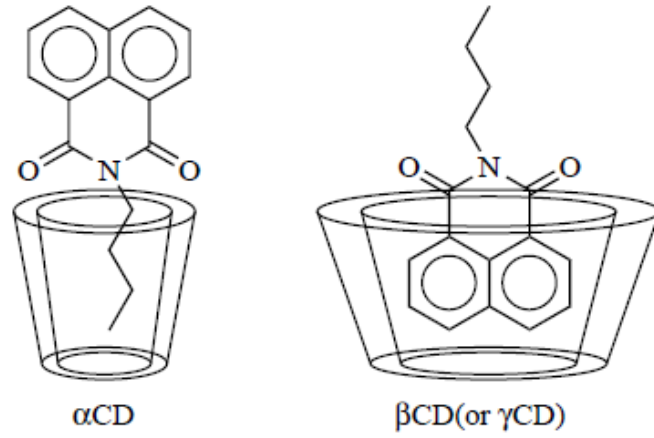
CD molekülünün kavitesi glikoz artıklarının çatisal karbonlarını ve eterik oksijenlerini içermektedir. Bu nedenle lipofiliktirler. Kavitenin polaritesinin sulu etanol çözeltisine benzer olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum uygun boyuttaki misafir ya da ilaç moleküllerinin içeriye girip, yapıya dahil olması için lipofilik bir mikroortam sağlamaktadır (Loftsson and Brewster, 1996). Inklüzyon kompleksi oluşması serbest haldeki misafirin ve CD moleküllerinin ve inklüzyonun arasındaki bir dengenin sonucudur:



Inklüzyon kompleksinin oluşması ve ayrılması K sabiti tarafından düzenlenir. K sabiti; afinite sabiti (misafir molekülün CD kavitesine olan afinitesi), stabilite sabiti (inklüzyon kompleksinin stabilitesi), birleşme sabiti veya bağlanma sabiti gibi farklı şekillerde adlandırılabilir (Duchene, 2011).

Yüksek K değeri, daha stabil inklüzyon ve daha az ayrılma oluşması anlamına gelmektedir. K değerinin bağlı olduğu faktörlerin arasında CD kavitesinin ve misafir molekülün (veya molekülün bir kısmının) boyutu önemli olmaktadır. Ayrıca CD kavitesinin içerisine misafir molekülün ne kadar iyi yerleştiğine ve uyumlu olmasına da bağlı olmaktadır (Şekil 5.13). Genel bir kural olarak misafir ve CD kavitesi arasında boyutsal tamamlayıcılık söz konusu ise kompleks güçlü olmaktadır (Duchene, 2011). Inklüzyon kompleksi oluşurken sulu ortamda, hafif apolar siklodekstrin kavitesi, enerjik olarak tercih edilmeyen (polar-apolar interaksyonu) su molekülleri tarafından doldurulur. Bu nedenle sudan daha az polar olan uygun misafir molekül ile kolayca yer değiştirebilir. Çözünen CD ev sahibi molekül ve kompleks oluşumunu sağlayan itici güç ise uygun misafir moleküllerinin yüksek entalpideki su molekülleri ile yer

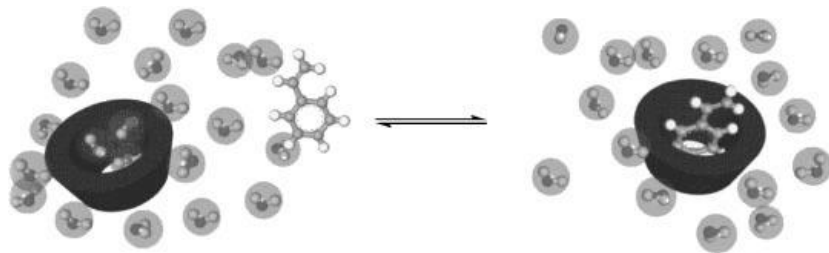
değiştirmesidir. Farklı oranlar kullanılabilirse de en sık kullanılan misafir:ev sahibi oranı 1:1'dir. Bu da moleküler enkapsülasyonun özüdür (Szejtli, 1998).



Şekil 5. 13. CD kavitesinin boyutunun inklüzyon kompleksi oluşumuna etkisi (Duchene, 2011)

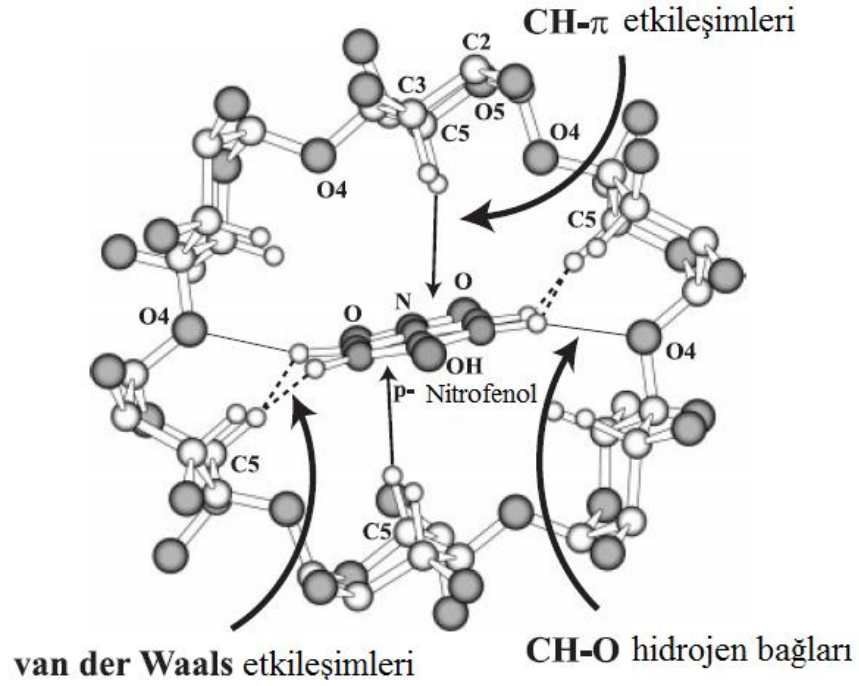
Kompleks oluşum sonrası misafir molekülün bazı fiziksel özellikleri değişebilmektedir. Örneğin oksidasyon, hidroliz ve fotokimyasal reaksiyonlara karşı dayanımı artabilmekte, uçucu maddelerin buharlaşma hızları önemli ölçüde azalabilmekte ve bunların daha kontrollü ve kademeli olarak serbest bırakılması sağlanabilmektedir. Ayrıca düşük çözünürlüğe sahip maddelerin, kompleks formundayken çözünürlükleri, kullanılan CDye bağlı olarak artabilmektedir. Sahip oldukları bu özellikler nedeniyle CDler gıda, ecza, kozmetik, çevre koruma, tekstil vb. birçok alanda değişik amaçlarla kullanılabilir (Buschmann et al., 1998; Girek et al., 2000; Chao-Xia and Shui-Lin, 2004; Del Valle, 2004, Savarino et al., 2004).

Şekil 5.14'de CDlerin inklüzyon kompleks oluşturma mekanizması görülmektedir (Uekama et al., 1998).



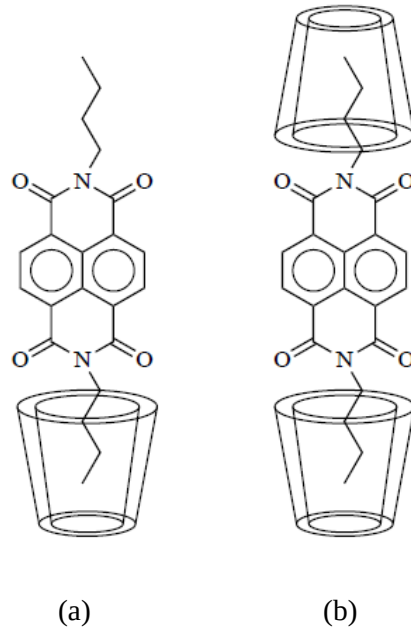
Şekil 5. 14. Inklüzyon kompleks oluşumu (Uekama et al., 1998)

Siklodekstrinler sulu ortamda boyarmadde, ilaç, küçük anyonlar, karboksilik asit ve alkoller gibi birçok maddeyle kompleks oluşturabilmektedir (Harata, 2006; Helena Dodziuk). Misafir moleküllerin CD ile bağlanması kalıcı değildir. CD ile misafir molekülleri arasında hidrojen köprüleri, van der Waals kuvvetleri ve elektrostatik etkileşimler gibi kovalent olmayan fiziksel etkileşimler (Şekil 5.15) meydana gelmekte ve çözeltide diassosiasyon- assosiasyon dengesi oluşmaktadır (Savarino et al., 1999; Tawarah and Khouri, 2000; Del Valle, 2004; Harata, 2006).



Şekil 5. 15. α -CD ile p-nitrofenol arasındaki ev sahibi-misafir etkileşimi (Harata, 2006)

Siklodekstrin inklüzyon kompleksi stokiometrik moleküler bir olaydır. Genellikle sadece bir misafir molekül siklodekstrin molekülünün kavitesi ile etkileşerek misafir olur. Van der Waals, kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler vb. dayanıklı kompleksin oluşmasından sorumludur. Bazı düşük molekül ağırlıklı moleküller söz konusu olduğunda kaviteye birden fazla misafir molekül yerleşebilir, yüksek molekül ağırlıklı moleküller söz konusu olduğunda ise birden fazla CD misafir molekülü bağlayabilir (Şekil 5.16) (Del Valle, 2004; Akçakoca ve Atav, 2006).



Şekil 5. 16. (a) 1:1 ve (b) 1:2 inklüzyon kompleksine örnekler (Duchene, 2011)

Kristalin formunda, sadece CD kristallerinin yüzey molekülleri kompleks oluşturabilir durumdadır. Çözelti halinde ise daha fazla siklodekstrin kompleks oluşturabilir. Isıtma, siklodekstrinlerin ve aynı zamanda misafirin çözünürlüğünü artırmaktadır ve bu da kompleks oluşma ihtimalini artırmaktadır. Misafir bileşik çözünür formda olduğunda ya da ince parçacıklar halinde disperse edilmiş durumda olduğunda kompleks oluşumu daha kolay gerçekleşmektedir (Del Valle, 2004). Sıcaklık kompleksin çözünürlüğünü arttırırken aynı zamanda stabilitesini düşürebilmektedir. Bu etkilerin genellikle dengelenmesi gerekmektedir.

Kompleks oluşturma reaksiyonlarının gerçekleştiği en yaygın olarak kullanılan çözücü sudur. Çözücü içerisinde ne kadar çok çözünmüş siklodekstrin varsa, o kadar çok kompleks oluşturabilecek uygun molekülün bulunması anlamına gelmektedir. Eğer çözücü siklodekstrin ile kompleks oluşturuyorsa, misafir ile siklodekstrinin kavitesindeki çözücünün yer değiştirebilir olması gereklidir (Stella et al., 1999).

5.5.4. Siklodekstrinlerle inklüzyon kompleksi oluşturma yöntemleri

CD kompleksleri oluşturmak için, fiziksel karışım/öğütme (grinding), yoğurma (kneading) ya da pasta (paste) kompleksleşmesi, birlikte çöktürme (co-precipitation), sulu hamur (slurry) kompleksleşmesi, nemli karıştırma ve ısıtma

(damp mixing and heating or sealed-heating) yöntemi, ekstrüzyon (extrusion) yöntemi, kuru karıştırma (dry mixing), birlikte buharlaştırma (co-evaporation), sprey kurutma (spray-drying) ve dondurarak kurutma (freeze-drying) yöntemi gibi birçok yöntem kullanılabilmektedir ((Del Valle, 2004; Nitalikar et al., 2012; Stella et al, 1999).

5.5.4.1. Fiziksel karışım/öğütme (grinding) yöntemi:

İnklüzyon kompleksleri havanda misafir ve CDnin basit öğütme/dövme yapılması ile küçük ölçekte yapılabilir. Misafir ve CDnin büyük ölçekli karışımı hazırlanacaksa hızlı bir ufalayıcıda 30 dakika boyunca karıştırılarak kompleks hazırlanmaktadır (Nitalikar et al., 2012).

5.5.4.2. Yoğurma (kneading)

Birçok proses yoğurma olarak isimlendirilse de CD inklüzyon kompleksi hazırlamada yoğurma metodunun kullanılması sınırlıdır. Laboratuvar ortamında havan ve havan eli kullanılarak gerçekleştirilebilir (Nitalikar et al., 2012). Kısaca misafir bileşik CD'ye, az miktarda su veya sulu etanol, asit veya baz, yavaş yavaş eklenerek hamur elde edilir. Hazırlanan ürün dengeye ulaşması için 24 veya 48 saat bekletilir veya tamamen su buharlaştırılana kadar yoğurmaya devam edilir veya 40 °C'de veya vakum altında kurutulur (Bettinetti et al., 2002). Yoğurma sonrasında amorf yapı oluşsa da bazı CD'ye ve misafir'e ait kristaller görülebilir. Fiziksel karışımdan daha iyi sonuçlar verir ancak sprey-kurutma veya dondurarak kurutmadan daha yavaştır. Sonuç CDden ve misafirden oluşan kompleksin kompozisyonuna bağlı olmaktadır (Duchene, 2011).

Pasta (paste) kompleksleşmesinde benzer olarak havan kullanılarak (veya büyük ölçekli üretimde yoğurma makinesi kullanılarak) CD ile misafir molekül karıştırılır, ancak az miktarda su eklenir. Elde edilen pasta kompleksi direkt kurutulabilir veya az bir suyla yıkanır. Ardından filtrasyon veya santrifuj işlemine tabi tutulabilir. Pastalar bazen ince toz yerine sert bir kütle oluşturacak şekilde kurutulmaktadır. Bu durum misafir moleküle ve pastada kullanılan su miktarına bağlıdır. Bu sert kütleler daha sonra toz formunu elde etmek için öğütülür. Elenerek tanecik boyutu kontrol edilir (Del Valle, 2004).

5.5.4.3. Birlikte çöktürme (co-precipitation) yöntemi:

Bu yöntem basit olması nedeni ile laboratuvarlarda en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisidir. Siklodekstrin su içerisinde çözülür ve bu çözelti karıştırılırken genellikle eşit molar misafir molekül çözeltiye eklenir (Duchene, 2011). CD-misafir molekül kompleksinin çözünürlük sınırı kompleksleşme reaksiyonu devam ederken veya soğutma işlemi uygulandığında aşılır. CD ve misafir molekül çözeltisi bir çökelti oluşmadan önce karıştırılarak soğutulmalıdır.

Çökelti, kaptan kaba aktarma, santrifüjleme ve filtrasyon yöntemleri ile ayrılabilir. Çökelti az miktarda su ile veya etil alkol, metanol, asetat gibi diğer suyla karışabilen çözümler ile yıkanabilir. Ancak çözelti yıkama bazı kompleksler için zararlı olabilmektedir ve CD'nin sınırlı çözünürlüğü nedeniyle fazla miktarda su kullanımı söz konusudur (Del Valle, 2004).

5.5.4.4. Sulu hamur (slurry) kompleksleşmesi:

Kompleks oluşumu için CD'nin tamamıyla çözünmesi gerekli değildir. % 50-60 oranında katı CD suya eklenip karıştırılır. Eklenen misafir moleküller çözeltide CD ile kompleks oluştururken, oluşan kompleks sulu fazı doyurduğunda kompleks kristalleşerek veya sulu fazın dışına çıkarak çökelti oluşturacaktır. CD kristalleri çözünmeye ve kompleks oluşumu için sulu fazı doyurmaya devam edecektir. Oluşan kompleks, birlikte çöktürme yöntemindekine benzer şekilde toplanabilmektedir.

Kompleksleşmenin tamamlanması için gerekli zaman misafir moleküle göre değişiklik göstermektedir. Sulu hamur kompleksleşmesi genellikle oda sıcaklığında gerçekleşmektedir. Pek çok misafir molekül için ısıyı biraz artırmak kompleksleşme oranını artırabilmekte, ancak artan sıcaklık kompleksleşme reaksiyonunun tamamlanmamasına ve kompleksin parçalanmasına neden olabilmektedir. Birlikte çöktürme yöntemi ile karşılaştırıldığında yöntemin avantajı çok büyük reaktöre gerek olmaması ve harcanan su miktarının azaltılmasıdır (Del Valle, 2004).

5.5.4.5. Nemli karıştırma ve ısıtma (damp mixing and heating veya sealed-heating) yöntemi:

Bu yöntemde su kullanılmamakta ya da çok az su kullanılmaktadır. Su miktarı CD içinde hidrat olmuş su miktarına bağlı olarak değişmekte ve misafire kuru ağırlığın % 20- 25'i kadar su eklenmektedir. Misafir ve siklodekstrin karıştırılmakta ve kapalı bir kaba konulmaktadır (Del Valle, 2004). Kapalı kap ve içindekiler 75-90 °C'de 10 ile 60 dakika veya çoğu zaman 3 saat boyunca bekletilmektedir. Kompleks oluşmasına rağmen bazı kristalinler kalabilmektedir (Duchene, 2011). Eklenen su miktarı, karıştırma derecesi ve ısıtma zamanı değişen misafir moleküle göre ayarlanmalıdır.

5.5.4.6. Ekstrüzyon (extrusion) yöntemi:

Bu yöntem, ısıtma ve karıştırma yöntemine benzemektedir ve sürekli bir sistemdir. CD, misafir ve su önceden veya ekstruder içine eklenirken karıştırılır. Ekstruder haznesindeki karıştırma miktarı, ısıtma derecesi ve süre kontrol edilebilmektedir. Su miktarına bağlı olarak ekstrude edilmiş olan kompleks kendi halinde kurur veya kurutma gerekli ise fırında kurutma işlemi yapılır. Ekstrüzyon yöntemi kesintisiz bir proses olma ve çok az su kullanılması avantajlarına sahiptir. Ancak uygulanan ısı nedeniyle bazı ısıya dayanıksız misafirlerin ve komplekslerin bozulma ihtimalleri bulunmaktadır (Del Valle, 2004).

5.5.4.7. Kuru karıştırma (dry mixing) yöntemi:

Bazı misafir moleküllerin kompleksleri, misafirin CD'ye eklenmesi ve birlikte karıştırılmasıyla kolayca elde edilebilmektedir. Bu yöntem yağlar veya sıvı misafir moleküllerde en iyi sonuç vermektedir. Yöntem oda sıcaklığında uygulanır ve pasta yöntemine benzer. Yöntemin en büyük avantajı, yıkama adımı olmadığı için su kullanılmasının gerekmemesidir. Ancak sıcaklığın yükseltilmesi sırasında pastalaşma oluşabilmekte ve karıştırmanın yetersiz olması durumunda kompleksleşme tamamlanamamakta ve çoğu misafir molekül için gerekli süre uzun olmaktadır (Del Valle, 2004).

5.5.4.8. Birlikte buharlaştırma (co-evaporation)

Birlikte buharlaştırma yöntemi sudaki misafir bileşiğin CD (genellikle eşit molaritede) ile gerekli ise diğer bileşenler ile karıştırılması şeklindedir. Karıştırma birkaç saat yapılabilir. Ürünün stabilitesi dikkate alınarak kullanılan çözgen sıcak hava veya vakumlu etüvde veya prosesi hızlandırmak için vakumlu etüvde dönen bir buharlaştırıcı kullanılarak yapılabilir. Ürün bileşenlere ve kullanılan yöntemeye göre az veya çok kristalin yapıdadır (Duchene, 2011).

5.5.4.9. Sprey kurutma ve dondurarak kurutma (spray-drying and freeze-drying)

Sprey kurutma ve dondurarak kurutma yöntemleri birlikte buharlaştırma yönteminin türevleridir. İyi kalitede çözelti elde edilip kurutma prosesleri adapte edilmiştir. CD ve misafir molekül kurutma öncesinde birgün ya da birkaç gün karıştırılır hatta sonik karıştırıcı kullanılabilir. Hazırlanan çözeltiden kullanılan çözgeni uzaklaştırmak direk olarak sprej kurutucuda yapılabilir. Dondurarak kurutmada, hazırlanan çözelti önce dondurulur, sonra kurutucuda içerisindeki çözgen vakum altında buharlaştırılır. Dondurarak kurutulan ürünler daha amorf yapıdadır ancak yine de bazı kristalin partiküller bulunabilmektedir (Duchene, 2011; Nitalikar et al., 2012).

5.5.5. Siklodekstrinlerin uygulama alanları

Siklodekstrinlerin veya türevlerinin özellikleri, onları analitik kimyada, tarımda, eczacılık, tekstil alanında, yiyecek ve kozmetik endüstrisindeki uygulamalar için dikkat çekici yapmaktadır. Siklodekstrin ile kompleks oluşturan misafir molekülün kimyasal ve fiziksel özelliklerinde aşağıda sıralanan avantajlar yaratılabilmektedir (Del Valle, 2004):

- Işığa veya oksijene hassas maddelerin stabilizasyonu
- Misafir moleküllerin kimyasal reaktivitelerinin modifikasyonu
- Çok uçucu maddelerin fiks edilmesi veya stabilizasyonu
- Maddelerin çözünürlüklerinin geliştirilmesi
- Sıvı maddelerin toza modifikasyonları
- Maddelerin mikroorganizmalar tarafından degradasyonuna karşı korunması

- Kötü kokuların veya tatların maskelenmesi
- Pigmentlerin veya maddelerin renklerinin maskelenmesi
- Misafir moleküller ile siklodekstrinlerin katalitik aktiviteleri

Kimyasal yapılarının çok iyi bilinmesinden, farklı kavite boyutlarının bulunmasından, düşük toksisitelerinden ve düşük farmakolojik aktivitelerinden, suda belirli çözünürlüklerinin olmasından, kompleks oluşturdıkları ilaçları biyodegradasyondan korudukları için siklodekstrinler (CDler) ilaç taşıyıcı sistemler olarak da kullanılabilmektedir (Uekama et al., 1998; Hirayama and Uekama, 1999).

5.5.6. Nanolifli yüzeylerin Siklodekstrinler ile fonksiyonelleştirilmesi

Siklodekstrin molekülü içeren nanolifler, yüksek yüzey alanı ile spesifik kompleks oluşturabilme özelliklerinin birleştirilmesi ile muhtemel ilaç taşıyıcı olarak ya da çeşitli moleküllerin absorblanması için kullanılabilir. Bu nedenle nanoliflerin siklodekstrinler ile fonksiyonelleştirilmesi oldukça ilgi çekici olabilmektedir. Siklodekstrinle fonksiyonelleştirilmiş nanolifler ile ilgili çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Uyar ve arkadaşları siklodekstrin ile fonksiyonelleştirilmiş polietilen oksit (PEO) (Uyar and Besenbacher, 2009), polimetilmetakrilat (PMMA) (Uyar et al., 2009a; Uyar et al., 2009b; Uyar et al., 2010) ve polistiren (PS) nanolifleri (Uyar et al., 2009c) üzerine çalışmalar yapmıştır. Nanoliflerin yüksek yüzey/hacim oranı avantajından yararlanarak hava filtrasyonunda kullanımını incelemişlerdir. Araştırmacılar, siklodekstrinlerin çevreden organik atık buharlarını hapsedebilme özelliklerini kullanarak filtre ve/veya nanofiltre hazırlamayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında siklodekstrin ile fonksiyonelleştirilmiş nano-membranların organik molekülleri (örn. stiren, anilin ve toluen) buhar fazında başarılı bir şekilde yakaladıklarını göstermişlerdir.

Kayaci ve Uyar (2012), vanilin/siklodekstrin inklüzyon kompleksi oluşturdıkları çalışmalarında, uçucu kokuların/tatların uzun süreli raf ömrü ve yüksek sıcaklık dayanımı kazandırılması için elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş siklodekstrinli polivinil alkol (PVA) nanoliflerinin etkili olabileceğini göstermişlerdir. Siklodekstrinler koku maddeleri, antimikrobiyal ve antioksidan malzemeler, ilaç ve biyoaktif maddeler gibi fonksiyonel bileşiklerle inklüzyon

kompleksleri oluşturabildikleri için, kompleks oluşturdıkları malzemenin cinsine göre gıda, biyomedikal, tekstil ve kişisel bakım endüstrilerinde uygulama alanı bulabileceklerdir. Bu nedenle, siklodekstrin kompleksleri ile fonksiyonelleştirilmiş nanolifler ile elde ettikleri sonuçların bu endüstriler için ilgi çekici olabileceği belirtilmektedir.

Manasko ve arkadaşları (2012) taşıyıcı bir polimer ilave etmeden siklodekstrin esaslı nanolifler üretmişlerdir. Lif çekimi için hidroksipropil β -siklodekstrin (HP- β -CD) yüksek konsantrasyondaki sulu çözeltisini kullanmışlardır. Elektrolif çekiminin yapılabilmesi için gerekli olduğu kabul edilen molekül sarmallığına karşı olarak lif oluşumunu mümkün kılan çözelti özelliklerini araştırmaya odaklanmışlardır. Bu çözeltiden elektrolif çekim yöntemine göre lif üretilmesi, yüksek konsantrasyonda HP- β -CD moleküllerinin arasında oluşan hidrojen bağlarının agregasyonuna dayandırılmıştır (Manasco et al. 2012).

Zhang ve arkadaşları (2011) homojen sulu β -CD ve PVA çözeltisinden elektrolif çekiminin yapmış ve moleküler yakalama fonksiyonu olan β -siklodekstrin/polivinil alkol nanoliflerini üretmişlerdir. β -CD/PVA çözeltilerinin viskozitesi artan β -CD konsantrasyonu ile artmıştır ve yüksek viskozitedeki β -CD/PVA çözeltisi ile daha düzgün liflerin elde edilmesi sağlanmıştır. Elektrolif çekim çözeltisinin reolojik değişimi, çözeltideki β -CD ve PVA arasındaki intermoleküler hidrojen bağlarına dayandırılmıştır. Yaptıkları elektrokimyasal ölçüm β -CD/PVA nanoliflerin inklüzyon kompleksi oluşturarak ferosen (Fc) gibi küçük hidrofobik molekülleri yakalayabildiğini göstermiştir. β -CD/PVA nanoliflerinin moleküler yakalama özellikleri membranda bulunan β -CD miktarı ile artış göstermiştir. Elde edilen nanolifli membranların saflaştırma/ayırma proseslerinde, elektrokimyasal sensör olarak ve ilaç salımında kullanılabilme potansiyellerinin olduğu belirtilmiştir.

6. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

İlaç salımı yapabilen elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş nanolifli tekstil malzemeleri ile ilgili yapılan çalışmalar bu bölümde özetlenmektedir.

Geleneksel dozaj formlarının terapötik etkilerini artırmak ve toksisitelerini azaltmak için birçok ilaç taşıyıcı sistem üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Lipozomlar, polimerik miseller, kompleksler ve nanolifler gibi nano boyuttaki formülasyonlar son yıllarda dikkat çekmektedir. Diğer formülasyonlar ile karşılaştırıldıklarında, elektrolif çekim yönteminin malzeme seçiminde ve ilaç taşıyıcı uygulamalarda büyük esneklik sağladığı son yıllarda tartışılmaya başlamıştır. Ayrıca elektrolif çekim yönteminin yüksek ilaç yükleme kapasitesi, yüksek enkapsülasyon verimliliği, farklı tedaviler için eş zamanlı ilaç iletimi, uygulama kolaylığı ve maliyet verimliliği gibi özellikleri bu yöntemi özellikle yara-sargı malzemesi ve ameliyat sonrası lokal kemoterapide kullanılan ilaç taşıyıcı sistemler için ilgi çekici hale getirmeye başlamıştır (Hu et al., 2014).

Doğal (Wang, B. et al., 2010; Lee et al., 2009; Bonino et al., 2011; Yu et al., 2013) ve sentetik (biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan) (Kenawy et al., 2002; Verreck et al., 2003a; Kim et al., 2004; Zeng et al., 2005a; Zeng et al., 2005b; Taepaiboon et al., 2006; Tungprapa et al. 2007) polimerler ve bunların karışımları gibi birçok taşıyıcı malzeme elektrolif çekim yönteminde kullanılabilmektedir. Antikanser ilaçları (Zeng et al., 2005b; Yan et al., 2014; Toshkova et al., 2010) ve antibiyotikler (Kim et al., 2004; Ngawhirupart et al., 2009), proteinler (Jiang et al., 2006; Maretschek et al., 2008; Wang, Y., 2010; Ji et al., 2010; Xiaoqiang et al., 2010), vitaminler (Taepaiboon et al., 2007a) gibi etken maddeler de elektrolif çekim yönteminde incelenmiştir. İlaç salım karakteristikleri, ilacın difüzyonu ve taşıyıcı polimerin zamanla parçalanması ile belirlenmektedir. Farklı elektrolif çekim yöntemi teknikleri kullanılarak ilacın lif içerisindeki dağılımı kontrol edilebilmekte, bu da ilaç salım kinetiklerinin iyileştirilmesine olanak vermektedir.

Bilinen elektrolif çekimi ile üretilmiş ilk ilaç taşıyıcı sistem olan Kenawy ve arkadaşlarının tetrasiklin hidroklorür etken maddesini kullandıkları çalışmada nanolifli taşıyıcı matriks poli(etilen-ko-vinilasetat) (PEVA), poli(laktik asit) (PLA) ve bunların (50:50) karışımlarından oluşturulmuştur. Lif çekim çözeltisi kloroform ve ilacı çözmek için kullanılan çok az metanol

içermektedir. Bu sistemden tetrasiklin hidroklorür salımının izlenmesi UV-VIS spektrofotometresi ile incelenmiştir. Salım profilleri ticari bir ilaç taşıyıcı sistem olan Actisite ile karşılaştırılmıştır (Kenawy et al., 2002). Çalışma sonucu elektrolif çekimi yapılmış PEVA liflerinin, 50/50 PLA/PEVA veya PLA liflerinden daha fazla salım yaptığı görülmüştür. PEVA lifleri ilaç içeriğinin %65'ini ilk 120 saat içerisinde salmıştır. 50/50 PLA/PEVA lifleri ise aynı sürede %50 civarında bir salım yapmıştır. PLA lifli yüzeyler ise ani salım göstermişlerdir. Bu sonucu tetrasiklin hidroklorürün daha ziyade yüzeyde kalmasına ve sulu ortamın polimer içerisine difüzyonunu engelleyen ve ilacın aynı şekilde dışarı çıkmasını engelleyen PLA'nın kısmi kristalinitesine bağlamışlardır. PLA'nın hidrolizi için yeterli sürenin geçmesi beklenmemiştir, dolayısıyla hidroliz ile salımı gözleyememişlerdir. %25 ilaç yüklenen yüzeyler %5 lik ilaç yüklenen yüzeylere göre daha hızlı salım yapmışlardır. Bu sonucun yüzeyde birikmiş ilaç kaynaklı olabileceğini düşünmüşler ve bundan sonraki çalışmalara %5'lik ilaç yüklemesi ile devam etmişlerdir. Genel olarak tüm çalışmalarda ilk 10-12 saat içerisinde hızlı salım oluştuğunu görmüşlerdir. Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen sistemleri, filmler ile kıyaslandıklarında toplam salınan ilaç miktarının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Verreck ve arkadaşları elektrolif çekim yöntemi ile elde edilmiş biyolojik olarak parçalanmayan ilaç yüklü sistemlerin topikal uygulamalarda ve yara iyileştirici malzemelerde kullanılabilme olanaklarını araştırmışlardır. Çalışmalarının öncelikli amacı suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar için taşıyıcı sistem olarak elektrolif çekim yöntemi ile hazırlanmış nanolifli sistemlerin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi olmuştur. Itrakonazol ve ketanserin model ilaç olarak seçilirken, biyolojik olarak parçalanamayan segmentli bir poliüretan (PU) polimer olarak seçilmiştir. Hem itrakonazol hem de ketanserin için amorf nanodispersiyonlar hazırlanmış, ilaç/polimer çözeltileri sırasıyla dimetilformamid (DMF) ve dimetilasetamid (DMAc) içerisinde çözülmüş ve elektrolif çekim yöntemine göre çekilmişlerdir. Elde edilen nanolifli membranlar, nanoliflerin morfolojisi ve ilaç içeriğine bağlı olarak farklı hızlarda ve profillerde salım göstermişlerdir. Düşük itrakonazol yüklemesinde, itrakonazol Fick kinetiğine uygun olarak zamanın karekökünün lineer bir fonksiyonu olarak salınmıştır. Ani salım görülmemiştir. Ketanserin için iki fazda, ardışık iki lineer bileşen şeklinde salım görülmüştür. Bu salım profillerini, polimer boyunca ilacın difüzyonu ve ilaçların lifler üzerinde oluşan gözenekler boyunca difüzyonu ile ilişkilendirmişlerdir.

Araştırmacılar ilaçların polimer içindeki fiziksel formunu analiz etmek için DSC çalışmaları yapmışlardır. Kristalin itrakonazol ve ketansarin'in, ilaç yüklenmemiş polimerin ve ilaç yüklü polimerin termal davranışlarını karşılaştırmışlardır. İşlem görmemiş PU polimerinin elektrolif çekimi sonrasında geniş erime endotermi kaybolmuş, bu da yarı kristalin materyalin amorf bir hale geldiğini göstermiştir. Itrakonazol ve ketansarinin amorf nanodispersiyonlarından elde edilen veriler amorf PU matriksi içerisinde de oluşmuştur. Kristalin ilaç ve yarı kristalin polimer ile ilgili erime pikleri ilaç yüklü liflerin DSC eğrilerinde görülmemiştir (Verreck et al., 2003a).

Verreck ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında suda çözünür bir polimer kullanarak elektrolif çekim yöntemi ile suda çözünürlüğü zayıf itrakonazol yükleyerek ilacın disolüsyon hızını değiştirmeyi amaçlamışlardır. Etanol/metilen klorür (40/60 w/w) içerisinde %12'lik (w/w) karışım konsantrasyonu olacak şekilde hazırlanan itrakonazol/hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) (%20 w/w ve %40 w/w oranlarında) çözeltileri, 16 ve 24 kV voltaj kullanılarak elektrolif çekim yöntemine tabi tutulmuştur. Elde edilen yüzeylerin SEM görüntüleri DSC ve salım profilleri analiz edilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde 1-4 mikronmetre ve 300-500 nm civarında uygulanan voltaja bağlı olarak değişen lif çapları elde edilmiştir. DSC ölçümlerine göre itrakonazola ait erime endotermi görmemişlerdir, bu durumun amorf bir katı dispersiyonu veya çözeltiyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Disolüsyon çalışmalarında direkt olarak disolüsyon ortamında, sert jelatin kapsüller içerisinde ve katlanan malzeme daldırıcı içerisinde olmak üzere üç yöntem denemişlerdir. Kontrol için filmler ve eriyikten lif çekimi ile elde edilen numuneler karşılaştırılmıştır. Sert jelatin kapsül ve daldırıcı kullanılan sistemde ıslanabilirlik daha az olduğu için salım süresi daha uzun olmuştur. Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen numuneler ilaç polimer oranına bağlı olarak zamanla tamamen çözünmüşlerdir (Verreck et al., 2003b).

Kim ve arkadaşları hidrofilik antibiyotik bir ilaç olan mefoksini (sefoksitin sodyum) elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen poli(laktik-koglikolit) (PLGA) içerisine başarılı bir şekilde yerleştirmişlerdir ve elde ettikleri yüzeylerden mefoksinin kontrollü salım yapmasını sağlamışlardır. Elektrolif çekim yönteminde önemli etkisi olduğu bilinen iyonik tuz konsantrasyonuna bağlı olarak elde ettikleri liflerin morfolojisinin ve yoğunluklarının ilaç konsantrasyonuna bağlı olduğunu görmüşlerdir. Elektrolif çekimi yapılarak elde

edilen dokulardan ilaç salım davranışı ve staphylococcus aureus kültürleri üzerindeki antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Test edilen tüm dokularda ilacın maksimum dozu 37°C'deki suda 1 saat içerisinde salınmıştır. Blok kopolimeri PEG-b-PLA'nın kullanılması kümülatif salınan ilaç miktarını azaltmış ve ilk başlardaki hızlı salımı uzatmıştır (1 haftaya kadar çıkartmıştır). Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen dokulardan antibiyotik ilacın salımı staphylococcus aureus enfeksiyonunun bakterilerinin üremesinin engellenmesinde (>%90) etkili olduğunu görmüşlerdir. Özellikle ameliyat sonrasında oluşabilen enfeksiyonların engellenmesinde biyolojik olarak parçalanabilen nanolifli malzemelerin mekanik bariyer özelliklerinin ve istenilen bölgeye antibiyotik ilaç taşıyıcı sistem olarak biyomedikal uygulamalarda kullanılabilme olanaklarının olduğunu belirtmişlerdir (Kim et al., 2004).

Bir diğer çalışmada Zeng ve arkadaşları ilacın, ilaç/polimer/çözgen sistemi içerisinde kombine edilebilirliğinin ve çözünürlüğünün etkisini incelemek için poli(l-laktik)asit (PLLA) kullanarak elektrolif çekim yöntemi ile lif çekimi yapmış ve ilacı polimer sistemi içerisine kapsüllemişlerdir. Çözgen olarak kloroform ve asetonu 2:1 oranında kullanmışlardır. Bu formülasyondan lipofilik paklitakseli, hidrofilik doksurubisin hidroklorürü ve yine lipofilik doksurubisini model ilaç olarak kullanarak salım davranışlarını incelemişlerdir. Paklitaksel suda düşük çözünürlüğü olan bir anti-tümör ajanıdır. Birçok kanser türünde etkilidir. Doksurubisin hidroklorür suda çözünür bir anti-tümör ajanıdır.

İlacın ani salımının kombine edilebilir ilaç ve polimer sistemleri kullanılarak engellenebileceğini ve sistemin PLLA'nın degradasyonuna bağlı olarak proteinaz K varlığında neredeyse sıfırıncı dereceden salım özelliği gösterdiğini görmüşlerdir (Zeng et al., 2005b).

Taepaiboon ve arkadaşları çalışmalarında elektrolif çekim yöntemi ile elde ettikleri nanoliflerin transdermal ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Sodyum salisilat (suda kolayca çözünebilir), diklofenak sodyum (suda çok az çözünür) naproksen (NAP) ve indometazin (her ikisinde suda çözünmez) olmak üzere suda farklı çözünürlüğe sahip dört tip nonsteroidal antienflamatuar ilacı model ilaç olarak seçmişlerdir. İlaç yüklü elektrolif çekimi yapılmış PVA yüzeylerinin morfolojik görüntülerinin model ilaçların yapılarına bağlı olduğunu görmüşlerdir. H-

nükleer manyetik rezonans sonuçları elektrolif çekim yönteminin ilaçların kimyasal bütünlüğüne etki etmediğini göstermiştir. İlaç yüklü elektrolif çekimi yapılmış PVA yüzeylerinin termal özellikleri diferansiyel tarama kalorimetresinde ve termogravemetrik analizler ile incelenmiştir.

Araştırmacılar verdikleri DSC termogramlarda NAP varlığının PVA matriksinin termal degradasyonunu geciktirdiğini belirtmişlerdir. Bu varsayımı doğrulaması için TGA termogramlarına baktıklarında ilaç yüklenmemiş PVA yüzeylerinin 3 adımlı ağırlık kaybı, ilaç yüklenmiş yüzeylerin 2 adımlı, toz NAP'nin 200-320°C civarında tek adımlı ağırlık kaybı gösterdiğini görmüşlerdir. TGA eğrilerinin pik değerlerini incelediklerinde DSC sonuçları ile uyumlu olarak, ilaç yüklenmemiş PVA yüzeylerinde bu sıcaklıklarının 250 ve 430°C civarındayken NAP yüklü PVA yüzeylerinde 350 ve 430°C civarında olduğunu görmüşlerdir.

İnsan derisinin pH 5.5 durumunu simüle etmek için asetat tamponu seçmişlerdir. Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen yüzeylere ve film tabakalarına toplam imersiyon yöntemi ve domuz derisinden transdermal difüzyon yöntemi uygulanarak salım karakteristiklerini incelemişlerdir. Domuz derisi ile yapılan çalışmaları insan derisine benzetilmesi amacıyla yapmışlardır. Toplam imersiyon yönteminde ilaç yüklü PVA yüzeyleri ve filmleri 2,8 cm çapında diskler olarak hazırlamışlar ve 37°C'deki 40 ml'lik asetat tamponu içerisine koymuşlardır. 0-24 saat arasında belirli aralıklar ile 0,5 ml tampon çözelti alarak ölçümleri yapmışlardır. Domuz derisinden transdermal difüzyon çalışmasında PVA yüzeyleri ve filmleri taze domuz derisi üzerine yerleştirmişler ve sonrasında bu yüzeyleri modifiye Franz difüzyon hücresi üzerine koyarak asetat tamponu üzerine yerleştirmişlerdir. 0-24 saat aralığında belirli aralıklar ile 0.3 ml tampon alarak yerine yeni tampon koymuşlardır. Alınan tampon çözeltilerdeki ilaç miktarı UV-Vis spektrofotometresinde ölçülmüş ve daha önce hazırlanan kalibrasyon eğrisi yardımı ile içerisindeki ilaç miktarı tespit edilmiştir. Toplam imersiyon yöntemine göre salınan toplam ilaç miktarı domuz derisinden difüzyon ile yapılan çalışmalarda görülen salım miktarından fazla olmuştur. Model ilacın moleküler ağırlığı hazırlanan ilaç yüklü PVA yüzeylerinden salınan toplam ilaç miktarı üzerinde etkili olduğunu görmüşlerdir. İlaçların artan molekül ağırlıkları ile salım hızı ve salınan ilaç miktarında düşüş gözlenmiştir. Son olarak ilaç yüklü PVA yüzeylerinin, bu model ilaçlar ile hazırlanan filmlerden daha iyi salım karakteristikleri gösterdiklerini belirtmişlerdir (Taepaiboon et al., 2006).

Tungprapa ve arkadaşları selüloz asetat (CA; Mw=30 000 Da; asetilasyon derecesi 2.4) kullanarak dört farklı ilaç içeren ultra ince lif yüzeyleri elde etmişlerdir. Naproksen (NAP), indometazin (IND), ibuprofen (IBU) ve sulindac (SUL) içeren %16 w/v CA çözeltisini 2:1 v/v aseton/N,N-dimetilasetamit (DMAc) içerisinde hazırlamışlardır. Çözeltiler içerisindeki ilaç miktarı toz CA miktarının %20'si olacak şekilde sabitlenmiştir. Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen CA yüzeylerinin morfolojisinin düzgün olduğunu ve ortalama lif çapının 263 ve 297 nm arasında değiştiğini görmüşlerdir. Elde edilen lif yüzeyleri üzerinde herhangi bir kalıntı ya da ilaç agregatlarına rastlamamışlar, bu sonucun da ilaçların liflerin içerisinde iyi bir şekilde kapsüllendiğini gösterdiğini belirtmişlerdir. 37°C'de 24 saat asetat tamponu içerisinde bekletildikten sonra, karşılaştırma olarak hazırladıkları filmler iyi bir şekilde şişmezken, ilaç yüklü CA lif yüzeyleri oldukça iyi bir şekilde şişmiştir (%570-630 civarında). Filmlerin ve elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen yüzeylerin salım karakteristiklerini 37° C'deki asetat tamponu çözeltisi içerisinde toplam imersiyon metotodu ile belirlemişlerdir. Verilen herhangi bir imersiyon zamanında elektrolif çekimi yapılmış CA yüzeylerinin daha yüksek salım yaptığı belirtilmiştir. 24 saat sonunda salınan maksimum ilaç miktarı, NAP, INDU, IBU ve SUL için sırasıyla %95, %79, %81 ve %78 olmuştur. NAP içeren elektrolif çekimi yapılmış yüzeylerden ilk 60 dakikada ani salım olmuş ve nanolifli yüzey ilacın %50'sini salmıştır. Salım 60-300 dakika arasında monoton bir şekilde artmış, 24 saat sonunda %95'e ulaşmıştır (Tungprapa et al., 2007).

Kenawy ve arkadaşlarının biyolojik olarak parçalanabilen poli(vinil alkol) (PVA) ve nonsteroidal antienflamatuar bir ilaç olan ketoprofen kullandıkları çalışmalarında kısmen ve tamamen hidrolize olmuş PVA ile ilaç taşıyıcı sistemler geliştirmişlerdir. Ayrıca PVA'nın metanol gibi alkoller kullanılarak sudaki parçalanması engellenerek stabilize edilebileğini belirtmişlerdir. Salım karakteristiklerini oda sıcaklığını temsilen 20° C ve vücut sıcaklığını temsilen 37°C'de UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak belirlemişlerdir. %10 (w/w) PVA konsantrasyonu ve polimer konsantrasyonu üzerinden %5 (w/w) ketoprofen kullanılmışlar ve elde edilen yüzeyleri stabilize etmek için metanol ile 1-24 saat arasında işlem yapmışlardır. Yüzeylerin kuruması için numuneler gece boyu oda sıcaklığında bekletilmiştir. Yüzeyler içerisindeki toplam ilaç miktarının bulunması için, numuneler pH 9'daki bazik çözelti içerisinde 60°C'de 24 saat bekletilmiştir. Hidroliz sonucu salınan toplam ketoprofen miktarı UV-Vis'de 260 nm dalga boyunda ölçülerek

hesaplanmıştır. Filmlerden ve elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen membranlardan salınan ketoprofen miktarı fosfat tamponu içerisinde yapılan salım çalışmaları ile belirlenmiştir. Absorbans ölçümleri 2.0'nin üzerinde olduğunda tampon çözeltisini değiştirmişlerdir. Metanol ile işlem yapılmasının ani salımı elimine ettiğini ancak toplam salınan ilaç miktarını da azalttığını bildirmişlerdir (Kenawy et al, 2007).

Kenawy ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olan polikaprolaktan (PCL) ve biyolojik olarak parçalanmayan poliüretan (PU) veya bunların karışımları, model ilaç olarak ise ketoprofen kullanılmıştır. Ketoprofen salımı UV-Vis spektrofotometresinde pH 7,4'de, 37°C'de, ve 20°C'de fosfat tamponu içerisinde ölçülerek izlenmiştir. Polikaprolaktan, poliüretan ve karışımlarından elde edilen yüzeylerden yapılan salım özellikleri birbirine benzediğini ancak poliüretanlı karışımlardan elde edilen yüzeylerin mekanik özellikleri geliştirdiğini belirtmişlerdir. Salım profillerini incelediklerinde 20°C'de dahi ani bir salım görüldüğünü söylemişlerdir. Film ve elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen yüzeyler karşılaştırıldığında ilaç salımı açısından iki yöntem arasında çok büyük bir fark gözlemlenmeseler de filminden yapılan salımın biraz daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (Kenawy et al., 2009).

Ngawhirunpat ve arkadaşları transdermal ilaç taşıyıcı sistemler için meloksikam (MX) yüklü PVA nanolifli yüzeylerin kullanılabileceğini bildirmişlerdir. PVA (%10 w/v) çözeltisine eklenen MX miktarı polimer miktarının %2,5, %5, %10 ve %20'si olarak ayarlanmıştır. Elde edilen nanoliflerin lif çapları 121-185 nm arasında değişmiştir. Hem şişme derecesinin hem de ağırlık kaybının film tabakalarından fazla olduğunu görmüşlerdir. Elektrolif çekimi ile elde edilen yüzeylerin kopma mukavemetleri filmlerden daha düşük olmasına rağmen kopma anındaki uzamaları altı kat daha fazla olmuştur. Salım çalışmaları yılan derisi ve Franz difüzyon hücreleri kullanılarak yapılmıştır. Deri nüfuz akısı olarak verilen sonuçlarda film tabakaları ile kıyaslandığında elektrolif çekimi ile elde edilen yüzeylerden MX nüfuzunun daha yüksek olduğu bulunmuş ve artan MX miktarı ile nüfuz miktarının arttığı söylenmiştir. Bu durumun yüksek gözeneklilik sayesinde sulu ortamın daha iyi matriks içerisine alınabilmesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Ngawhirunpat et al., 2009).

Wang ve arkadaşları birden fazla ilaç için kontrollü salım sisteminin geliştirilmesi üzerine çalışmışlardır. Sistem kor(öz)-kabuk yapısında kitosan nanopartikülleri/PCL kompoziti şeklindedir. Model madde olarak rodamin B ve naproksen seçilmiş ve sırasıyla kor ve kabuk bölgelerine başarılı bir şekilde yerleştirilmiştir. Araştırmacılar, kitosan nanoparçacıklarını tripolifosfat'ın (TPP) kitosan ile iyonik jelasyonu ile elde etmişlerdir. Kitosanı asetik asit içerisinde çözüp rodamin B ekledikten sonra pH'ı NaOH ile ayarlamışlardır. Daha sonra TPP ekleyerek santrifujlamışlar ve iyonik jelasyon ile kitosan nanoparçacıklarını elde etmişlerdir. Ağırlıkça %11 poli-ε-kaprolaktanı kloroform/metanol (3:1 v/v) içerisinde çözmüşlerdir. %1 naproksen ve %25 nanoparçacığı polimer ağırlığı üzerinden çözeltiye eklemişlerdir. Nanoparçacıkların dağılımını görmek için fluoresin izotiyasiyanat (FITC) ile işaretlemişlerdir. Floresan optik mikroskobu ve lazer taramalı eş-odaklı mikroskop (LSCM) kullanarak elektrolif çekim yöntemi ile elde ettikleri lifleri görüntülemişlerdir. Aldıkları görüntülerde nanoparçacıkların lifler içerisinde homojen olarak dağıldıklarının görülebildiğini bildirmişlerdir. Salım çalışmalarını fosfat tampon çözeltisi kullanarak yapmışlardır. Çalkalayıcı içerisinde 37°C'de sabitlenen salım ortamından uygun aralıklar ile 2 ml çözelti almışlar yerine taze tampon çözeltisi ilave etmişlerdir. Aldıkları numuneyi spektrofotometrede ölçerek salınan ilaç miktarlarını hesaplamışlardır. Rodamin B nin salımı için çevresinde bulunan kitosan ve PCL den oluşmuş çift bariyeri geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle toplam salınan Rodamin B miktarı düşük olmaktadır. İlk 1 saat içerisinde Rodamin B salımı %4,3 iken Naproksenin çevresinde sadece PCL olduğu için salımı %18 civarında gerçekleşmiştir. 4 saat sonra bu değer Rodamin için hala %11,6 iken, Naproksen için %39,6 civarına çıkmıştır. 72 saat sonra Naproksenin %60,5'i salınırken Rodamin B salımı %18,1 olmuştur (Wang, Y. et al., 2010).

Metil ester, etil ester ve izopropil ester naproksen ilaçları yüklenen selüloz asetat (CA) lifleri Wu ve arkadaşları tarafından aseton/N,N-dimetilasetamid(DMAc)/ etanol (4:1:1, v/v/v) çözgenleri kullanılarak elektrolif çekim yöntemine göre elde edilmişlerdir. Bu liflerin kimyasal ve morfolojik karakterizasyonları SEM, DSC, XRD ve FTIR analizleri ile yapılmış ve ilaç salım özellikleri belirlenmiştir. Liflerin morfolojileri ve çapları çekim çözeltisinin konsantrasyonundan, uygulanan voltajdan, kullanılan çözgenden ve yüzey aktif maddeden etkilenmiştir. Ortalama lif çapı 100 ve 500 nm arasında her üç ilaç için değişmiştir. CA ve üç ilaç arasında iyi uyumluluk vardır. İlaç salım çalışmaları ilacın salım hızının 6 gün boyunca sabit şekilde

devam ettiğini göstermiştir. Araştırmacılar kullanılan ön ilaçların lifler içerisine başarılı bir şekilde enkapsüle edildiğini ve bu sistemin salım verimliliği olarak sabit olduğunu söylemişlerdir (Wu et. al. 2010).

Meng et al., Fenbufen (FBF) yüklü poli(d,l-laktik-ko-glikolit) (PLGA) ve PLGA/jelatin nanolifli dokuları elektrolif çekim yöntemi ile elde etmiştir. Jelatin içeriğinin, lif yönlenmesinin çapraz bağlanma süresinin ve tampon çözeltinin pH değerinin FBF salım özelliklerine etkisini incelemişlerdir. FBF salımının artan jelatin içeriğine bağlı olarak arttığını ve lif yerleşiminin düzenli olduğu numunelerdeki salımın, rastgele yerleşen lifli numunelere göre daha az olduğunu görmüşlerdir. Bunun yanında PLGA/jelatin (9:1) nanolifli dokularda gözledikleri başlangıçtaki ani salımın çapraz bağlama ile bastırıldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca tampon çözeltinin pH değerinin polimerin fiziksel durumunu etkilediğini ve FBF salım hızını değiştirdiğini belirtmişlerdir (Meng et al., 2011).

Salisilik asit (SA) ve polietilen glikol (PEG) karışımı öz ve polilaktik asit (PLA) kabuk kullanan Nguyen ve arkadaşları gözenekli öz/kabuk yapıları kompozit nanoliflerin üretimi ve karakterizasyonunu iki kapılar uçlu elektrolif çekim sistemi kullanarak gerçekleştirmiştir. Su temas açısı, alan-emisyon taramalı elektron mikroskopisi ve transmisyon elektron mikroskopisi sonuçları, öz ve kabuk besleme hızlarının, elde edilen kompozit nanolifli yapının SA salım karakteristiğini belirgin bir şekilde etkileyen gözenek yoğunluğu ve öz/kabuk stabilitesini önemli bir şekilde belirlediğini göstermektedir. Öz ve kabuğun daha düşük besleme oranlarında, 5 günün üzerinde SA salımı yapan yüzeyde daha yüksek gözenekliliğe sahip daha stabil öz/kabuk yapıları elde edilmiştir. Gözenekli olmayan lifler, gözeneksiz kabuk tabakasının içinde bulunan öz yapıda gömülü ilacın daha az salımına neden olmuştur. Gözenekli öz/kabuk nanoliflerden SA salımı ilaç salımındaki asıl etkenin ilaç difüzyonu olduğunu gösteren tek-boyutlu Fickian difüzyon mekanizması esasına göre tanımlanmıştır. Sitotoksikite testi gözenekli öz/kabuk yapıları nanoliflerin toksik olmadığını ve hücre tutunmasını desteklediğini göstermiştir. Bu nedenle, üretilen yüzeylerin uzun süreli kullanımları için yara iyileştirici yamaların dizaynlarında kullanılabilme potansiyelleri olduklarını belirtmişlerdir (Nguyen et.al. 2012).

Elektrolif çekim yöntemi ile ilaç yüklü nanolifli yüzeyler hakkında birçok araştırmacı çalışmalar yapmaktadır. Bir fikir vermesi amacı ile

çalışmalarda kullanılan polimerler, etkin maddeler, kullanılan çözümler, biyolojik olarak parçalanma durumu Çizelge 6.1 de özet olarak verilmektedir.

Çizelge 6. 1. Elektrolif çekim yöntemine göre elde çekilmiş biyolojik uyumlu malzemeler (Wang, B. et al., 2010)

Malzeme tipi	Polimer	Çözgen	Biyolojik parçalanabilirliği	İlaçlar
Sentetik	PLA	a. Kloroform	Biyolojik olarak parçalanabilir	Antibiyotikler (tetrasiklin, klorotetrasiklin, hidroklorür, amfoterasin B, parasetamol, doksorubisin hidroklorür) Protein (Sitokrom C)
		b. DCM: DMF		
		c. HFP		
		d. DMF		
		e. DCM		
		f. DCM:MeOH		
		g. DCM:Pyr		
		h. FCM:DMF		
	PCL	a. THF:DMF	Biyolojik olarak parçalanabilir	Makromoleküller (heparin) Antibiyotikler (tetrasiklin, klorotetrasiklin, hidroklorür, diklofenac sodyum, Gentamisin sülfat, Resveratrol)
		b. Kloroform: MeOH		
		c. DCM: DMF		
		d. HFP,		
		e. DCM:Toluen		
		f. DCM		
	PEVA	a. Kloroform	Biyolojik olarak parçalanmaz	Tetrasiklin hidroklorür
		b. 2-propanol: su		
		c. DCM		
	PET	Triflorasetikasit	Biyolojik olarak parçalanmaz	
	PU	a. DMF	Biyolojik olarak parçalanmaz	
		b. THF		
		c. THF: IPA		
		d. Eriyik		
		e. THF:DMF		
	PEO/PEG	a. Kloroform b. Su	Biyolojik olarak parçalanabilir	Makromoleküller (heparin)
	PVA	a. Asetik asit tamponu	Biyolojik olarak parçalanabilir	
		b. Su		
	PHEMA	Su	Biyolojik olarak parçalanmaz	
	HPMC	EtOH:MC		
	PMMA/ PCL	DMF:MC		

Çizelge 6.1. Elektrolif çekim yöntemine göre elde çekilmiş biyolojik uyumlu malzemeler (Wang, B. et al., 2010) Devamı

Malzeme tipi	Polimer	Çözgen	Biyolojik parçalanabilirliği	İlaçlar
Sentetik ko-polimerler	PLGA	a. THF:DMF b. HFP c. DMF	Biyolojik olarak parçalanabilir	Antibiyotikler (Mefoksin(R), sefoksitin sodyum) Antikanser ilaçları (Paclitaxel) Makromoleküller (heparin, DNA)
	PEG-PLA	a. DMF b. HFP	Biyolojik olarak parçalanabilir	Antibiyotikler (Mefoksin(R), sefoksitin sodyum, parasetamol) Antikanser ilaçları (dokсорubisin hidroklorür, 1,3-bis(2-kloroetill)-1-nitrosoüre (BCNU)) Makromoleküller (DNA)
	PCLEEP	DCM	Biyolojik olarak parçalanabilir	
	PLA-PCL	a. DCM b. HFP c. Aseton d. HFP e. DCM:DMF f. THF g. Aseton :kloroform	Biyolojik olarak parçalanabilir	
Doğal	Kollojen Tip I, II, ve III	HFP	Enzimatik	
	Jelatin	TFE	Enzimatik	
	Kitin ve Kitosan	a. HFP b. Asetik asit	Enzimatik	
	İpek	a. HFP b. Su c. Formik asit	Enzimatik	
	Hiyalüronik asit	sulu HCl (pH 1.5), 1.3–2.5w=v%	Enzimatik	
	Selüloz asetat	Aseton:DMAc	Enzimatik	Asiaticoside Anticancer drugs (curcumin), vitamin A acid, vitamin E, naproxen (NAP), indomethacin (IND), ibuprofen (IBU)

Çizelge 6.1. Elektrolif çekim yöntemine göre elde çekilmiş biyolojik uyumlu malzemeler (Wang, B. et al., 2010) Devamı

Malzeme tipi	Polimer	Çözgen	Biyolojik parçalanabilirliği	İlaçlar
Sentetik/ Doğal Karışımı	Kolojen tip I= elastin=PLGA	HFP	Enzimatik	
	Kolojen Tip I= elastin=PEO	TFE	Enzimatik	
	Jelatin=PCL			
	Jelatin=PVA	HFP	Enzimatik	Ahududu keton
	Kolojen Tip I= PLCL			
	PGA=Kitin	HFP	Enzimatik	
	PLGA=Kitosan			

DCM: Diklormetan, DMAc:Dimetilasetamid, DMF:Dimetilformamid, DMSO: Dimetilsülfoksit, EtOH:Etanol, HFP:1,1,1,3,3,3-hegzafloro-2-propanol; HPMC: hidroksipropil metilselüloz; MtOH: metanol; PCL: poli(kaprolaktan);PCLEEP: poli(kaprolakton-ko-etil etilen fosfat); PEG: poli(etilen glikol); PEO: poli(etilen oksit); PET: poli(etilen tereftalat);PEVA: poli(etilen-ko-vinil asetat); PLA: poli(laktik asit); PLGA: poli(laktik-koglikolik asit); PU: poli(üretan); PVA: poli(vinil alko); Pyr: piridin; TFE: 2,2,2 trifloroetanol; THF: tetrahidrofuran.

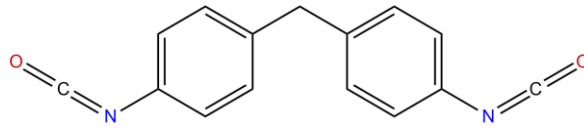
7. MATERİYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasının amacı elektrolif çekim yöntemi ile ilaç salımı yapabilen nanolif esaslı medikal tekstil yüzeylerin geliştirilmesidir. Bu amaçla biyolojik olarak parçalanmayan ve parçalanabilen iki polimer seçilerek, çalışmaların başlangıcında ideal lif koşulları belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda model ilaç ve farklı siklodekstrinler (CDler) ile ilaç-siklodekstrin (ilaç/CD) inklüzyon kompleksleri içerecek şekilde elektrolif çekimleri yapılmıştır, elde edilen yüzeylerin karakterizasyonları ve salım profilleri belirlenmiştir. Bu amaçla kullanılan tüm malzemeler ve elektrolif çekim düzeneği, polimer çözeltilerinin hazırlanması, PVA nanoliflerinin çapraz bağlama çalışmaları, model ilacın nanoliflere yüklenmesi, CDlerin nanoliflere yüklenmesi, ilaç/CD inklüzyon komplekslerinin hazırlanması, bu kompleksler ile lif çekim çalışmalarının yapılması, çözeltilerin ve elde edilen yüzeylerin karakterizasyonları ile ilgili tüm çalışmalar bu bölümde verilecektir.

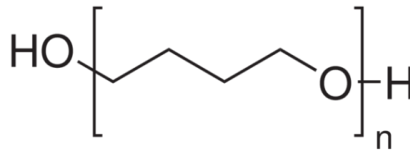
7.1. Kullanılan malzemeler

7.1.1. Termoplastik Poliüretan

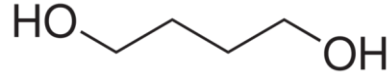
Çalışmalarda 4,4'-metilen bis (fenil isosiyanat) (MDI) (Şekil 7.1), politetrametilen oksit (PTMO) (Şekil 7.2) ve 1,4 bütandiol (Şekil 7.3) esaslı termoplastik bir poliüretan olan ticari Pellethane 2103-80AE (Velox-Lubrizol Advanced Materials) kullanılmıştır. Çalışmada TPU olarak isimlendirilmiştir. Polimer Şekil 7.4'de gösterilen granüller halindedir.



Şekil 7. 1. 4,4'-metilen bis (fenil isosiyanat) (MDI)



Şekil 7. 2. Politetrametilen oksit (PTMO) (Sigma Aldrich, 2013e)



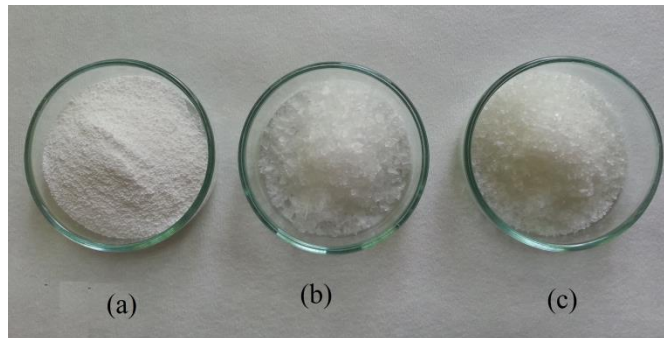
Şekil 7. 3. 1,4 (bütandiol) (Sigma Aldrich, 2013f)



Şekil 7. 4. Pellethane 2103-80AE granülleri

7.1.2. Polivinil alkol

Ortalama molekül ağırlıkları, 89.000- 98.000, ~125.000 ve 146.000-186.000 g/mol olan polivinil alkol polimerleri, Sigma Aldrich Firmasından temin edilmiştir. Polimer Şekil 7.5’de gösterilen şekilde tozdur. İdeal lif koşulları belirlendikten sonra ortalama molekül ağırlığı ~125.000 g, ticari ismi Mowiol 20-98 olan PVA polimeri ile çalışmalara devam edilmiştir. Çalışmanın bundan sonraki kısmında melekül ağırlığı 125.000 g olan polivinil alkol PVA olarak isimlendirilmiştir. Özellikleri Çizelge 7.1’de verilmektedir.



Şekil 7. 5. PVA polimerleri Mw: (a) 89.000- 98.000, (b) ~125.000 ve (c) 146.000-186.000 g/mol

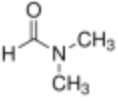
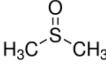
Çizelge 7. 1. Kullanılan PVA'nın özellikleri (Sigma Aldrich, 2013g).

Mowiol® 20-98	Kimyasal Formül	Moleküler Ağırlık (g/mol)	Hidroliz derecesi (%)	Polimerizasyon derecesi
Polivinil Alkol (PVA)	$[-CH_2CHOH-]_n$	~125,000	98.0-98.8 mol	~2800

7.1.3. Çözgenler

TPU çalışmalarında çözgen olarak, N,N Dimetilformamid (DMF $\geq$ 99.8%), PVA çalışmalarında ise distile su kullanılmıştır. İnklüzyon komplekslerinin hazırlanmasında ultra saf su ve etanol ($\geq$ 99.8%) kullanılmıştır. Etkin madde içeriğinin hesaplanmasında Dimetilsülfoksit (DMSO $\geq$ 99.9%) kullanılmıştır. DMF ve Etanol ve DMSO Sigma Aldrich Firmasından temin edilmiştir, özellikleri Çizelge 7.2'de verilmektedir. Çözgenler analitik saflıktadırlar, saflaştırma yapılmadan, temin edildikleri şekilde kullanılmışlardır.

Çizelge 7. 2. Kullanılan DMF, Etanol ve DMSO'nun özellikleri (Sigma Aldrich, 2013h; Reichardt, and Welton 2011)

Çözgen	Kimyasal Formül	Moleküler Ağırlık Mw (g/mol)	Kaynama Noktası (°C)	Yoğunluk (g/mL)	Dipol moment (Debye)	Çözünürlük parametresi δ (MPa ^{1/2})
N,N Dimetilformamid (DMF)	C_3H_7NO 	73.09	153	0,944	3,86	24.8
Etanol	CH_3CH_2OH	46.07	79	0.789	1.69	26
Dimetilsülfoksit (DMSO)	$(CH_3)_2SO$ 	78.13	189	1.092	3.96	24.5

7.1.4. Model ilaç (Naproksen)

NAP Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. NAP'ın özellikleri Çizelge 7.3'de verilmektedir.

Çizelge 7. 3 Kullanılan NAP'ın özellikleri (Sigma Aldrich, 2013i).

Etken Madde	Kimyasal Formül	Moleküler Ağırlık (g/mol)	Kaynama Noktası (°C)
Naproksen	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230.259	153

7.1.5. Siklodekstrinler

β-CD ve HP-β-CD Wacker Firmasından temin edilmiştir. Kullanılan CDlerin özellikleri Çizelge 7.4'de verilmektedir.

Çizelge 7. 4. Kullanılan CDlerin özellikleri (Sigma Aldrich, 2013j; Wacker, 2103; Sigma Aldrich, 2013k).

CD	Kimyasal Formül	Moleküler Ağırlık (g/mol)	25°C'deki Suda Çözünürlük (g/100 mL)
β-CD	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	1134.98	1.85
HP- β-CD	(C ₆ H ₉ O ₅) ₇ (C ₃ H ₇ O) _n	1380-1500	> 100

7.1.6. Polikarboksilik asitler

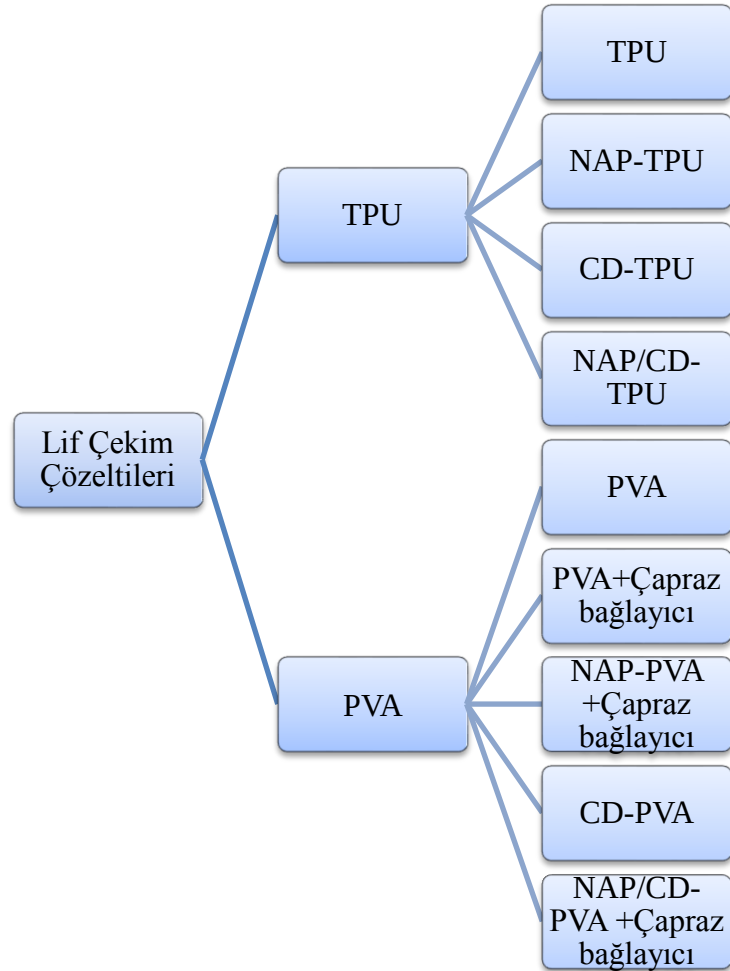
BTCA, CA ve siyanamid Sigma Aldrich Firmasından temin edilmiştir. BTCA, CA ve siyanamid'in kimyasal formülleri ve molekül ağırlıkları Çizelge 7.5'de verilmektedir.

Çizelge 7. 5. Kullanılan BTCA, CA ve siyanamid'in özellikleri.

	Kimyasal Formül	Moleküler Ağırlık (g/mol)
BTCA	[-CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H] ₂	234.16
CA	HOC(COOH)(CH ₂ COOH) ₂	192.12
Siyanamid	NCNH ₂	42.04

7.2. Yöntem

Gerçekleştirilen çalışmalar; biyolojik olarak parçalanmayan termoplastik poliüretan (TPU) ve biyolojik olarak parçalanabilen polivinilalkol (PVA) polimerlerinin tek başlarına elektrolif çekimlerini, farklı konsantrasyonlarda Naproksen (NAP) ve farklı siklodekstrinler (CDler) ile Naproksen-siklodekstrin (NAP/CD) inklüzyon kompleksleri içerecek şekilde elektrolif çekimlerini, karakterizasyonlarını ve salım profillerinin belirlenmesini kapsamaktadır. Hazırlanan çözeltiler Şekil 7.6'da özetlenmektedir. Tüm çalışmalar kullanılan polimer tipine göre ikiye ayrılmıştır. Hem TPU ile hem de PVA ile yapılan çalışmalar TPU ve PVA polimerlerinin tek başlarına ideal lif koşullarının belirlenmesi ile başlamaktadır. Bu amaçla farklı polimer konsantrasyonlarında ve farklı elektrolif çekim koşullarında çalışmalar yapılarak bu çalışma için ideal lif çekim parametreleri oluşturulmuştur.



Şekil 7. 6. Çalışma deney planı

Yukarıda verilen deney planı çerçevesinde NAP/CD inklüzyon komplekslerinin, yalın lif çekim çözeltilerinin, NAP yüklü lif çekim çözeltilerinin, β -CD ve HP- β -CD yüklü lif çekim çözeltilerinin, NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü lif çekim çözeltilerinin hazırlanması aşağıda verilmektedir.

7.2.1. TPU esaslı lif çekim çözeltilerinin hazırlanması

Yalın TPU çözeltileri ağırlıkça %6, %8, %10, %12 ve %14 konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Tartılan TPU granülleri üzerine DMF eklendikten sonra üzeri parafilm ile kapatılarak manyetik karıştırıcıda (Velp-Arex) oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır (Şekil 7.7). Elektrolif çekim çözeltilerinin kabarcıksız olmasına ve hazırlandıktan sonra hava ile mümkün olduğunca az temas ederek hemen kullanılmasına dikkat edilmiştir.



Şekil 7. 7. Velp Arex, Isıticılı Manyetik Karıştırıcı

NAP yüklü TPU çözeltileri, polimer ağırlığı üzerinden %10 ve %20 konsantrasyonlarında NAP'ın %8 ve %10 konsantrasyonlarındaki TPU çözeltilerine eklenmesi ile hazırlanmıştır. NAP eklenen çözeltiler manyetik karıştırıcıda 2 saat daha karıştırılmıştır ve daha sonra 2 saat dinlendirilerek elektrolif çekimi yapılmıştır.

β -CD yüklü TPU çözeltileri ise, TPU polimer ağırlığı üzerinden %10, %20 ve %30 oranında, %8 ve %10 konsantrasyonlarındaki TPU çözeltilerine ilave edilerek hazırlanmıştır. β -CD eklenen çözeltiler elektrolif çekimi yapılmadan önce NAP yüklü TPU çözeltilerinin çekilmesinde olduğu gibi 2 saat dinlendirilmiş ve hava kabarcıklarının uzaklaştırılması sağlanmıştır.

NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklenen çözeltilerde esas olan öncelikle NAP/CD inklüzyon komplekslerinin hazırlanmasıdır. Inklüzyon komplekslerinin hazırlanması Yöntem 7.2.4’de verilmiştir.

NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU çözeltileri hazırlanırken çözelti içerisindeki NAP miktarı, TPU polimer ağırlığının %10’u olacak şekilde belirlenmiştir. Bu NAP miktarını içeren CD inklüzyon kompleksi, yalın TPU çözeltilerine eklenerek manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırılmıştır ve elektrolif çekimi yapılmadan önce dinlendirilmiştir.

7.2.2. PVA esaslı lif çekim çözeltilerinin hazırlanması

Yalın PVA çözeltileri, molekül ağırlıkları, 89.000- 98.000, ~125.000 ve 146.000-186.000 g olan PVA polimerleri kullanılarak hazırlanmıştır. İlk olarak 89.000- 98.000 ve ~125.000 g molekül ağırlıklı PVA polimerleri ağırlıkça %8, %10 ve %12 konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Molekül ağırlığı 146.000-186.000 g olan PVA polimeri ile ise %12 konsantrasyonunda çalışmak mümkün olmamıştır. Bu nedenle çözeltiler %6, %8 ve %10 konsantrasyonlarında hazırlanmıştır.

Tartılan PVA polimeri üzerine distile su eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda üzeri alimünyum folye ve parafilm ile kapatılarak 100°C’de 6-12 saat arasında karıştırılmıştır. Polimer tamamen çözündükten sonra sıcaklık düşürülerek karıştırılmaya devam edilmiştir. PVA polimerinin molekül ağırlığı arttıkça, polimerin çözünmesi güçleşmiş, bu nedenle kullanılan PVA’nın molekül ağırlığı arttıkça çözelti daha uzun süre karıştırılmıştır. Elektrolif çekim çözeltilerinin kalıntısız ve kabarcıksız olması için hazırlanan çözelti 43 meç gözenekliliğine sahip PA gaze bezinden süzöldükten sonra kullanılmıştır. Lif çekimi polimer çözeltisi oda sıcaklığına soğutulduktan sonra gerçleştirilmiştir.

Molekül ağırlığı ~125.000 g olan PVA polimerinin %10 konsantrasyonundaki çözeltisi ile elektrolif çekiminde devamlı jetin elde edilmesi kolay olduğu ve düzgün lifler elde edildiği için PVA ile yapılan çalışmaların devamında bu PVA polimeri kullanılmıştır.

Çapraz bağlama çalışmalarında, polimer ağırlığı üzerinden %5, %10 ve %20 konsantrasyonlarında BTCA ve CA, bunların yarısı kadar

konsantrasyonda tartılan siyanamid (sırasıyla %2.5, %5 ve %10 konsantrasyonlarında) birkaç damla distile su ilave edilerek çözülmüştür. Daha sonra, üzerlerine %10 konsantrasyonundaki yalın PVA çözeltisi eklenmiştir. Çözelti oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 15 dakika karıştırılmıştır. BTCA, CA ve siyanamid yalın PVA çözeltisi içerisinde tamamen çözülmüş ve berrak bir elektrolif çekim çözeltisi elde edilmiştir.

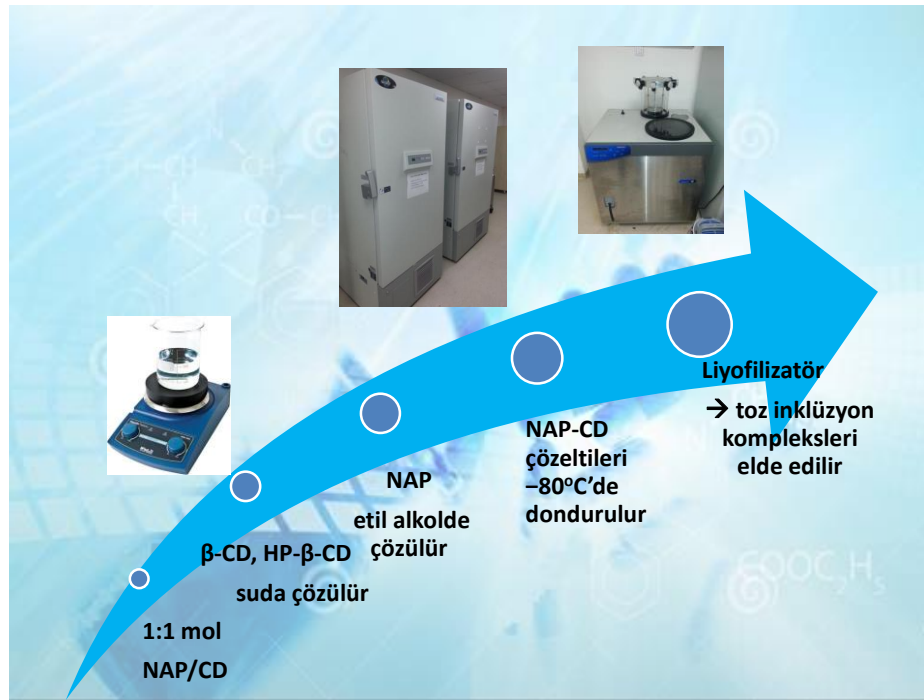
NAP yüklenen PVA çözeltileri, PVA polimer ağırlığı üzerinden %10 olarak hesaplanan NAP miktarı, %10 konsantrasyonundaki yalın PVA çözeltilerine eklenerek hazırlanmıştır. Hesaplanan miktarda tartılan NAP bir behere konmuştur ve üzerine PVA çözeltisi eklenmiş ve çözelti manyetik karıştırıcıda 4 saat daha karıştırılarak süspande edilmiştir. Çapraz bağlayıcısız NAP/PVA çekimleri bu çözelti ile yapılmıştır. BTCA ve CA eklenen çözeltiler için ise, önce polimer ağırlığı üzerinden %20 konsantrasyonda tartılan BTCA, CA ve bunların yarısı kadar konsantrasyonda tartılan siyanamid birkaç damla su ile çözülmüştür. Daha sonra NAP/PVA süspansiyonu behere eklenerek 15 dakika daha karıştırılmıştır. Elektrolif çekimi yapılmadan önce çözeltiler yaklaşık 2 saat dinlendirilmiştir.

PVA polimerinin %10'luk çözeltisine polimer ağırlığı üzerinden %10, %20, %30 ve %10 oranındaki NAP miktarının mol ağırlığına eşdeğer olacak şekilde β -CD için %49, HP- β -CD için %63 oranında ilave yapılmıştır. Manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırılmış ve elektrolif çekimi yapılmadan önce 2 saat dinlendirilmiştir.

NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklenen PVA çözeltilerinde çözelti içerisindeki NAP miktarı PVA polimer ağırlığı üzerinden %10 olacak şekilde hesaplanmıştır. Bu NAP miktarını içeren inklüzyon kompleksi tartılarak, yalın PVA çözeltilerine eklenmiştir. Çözelti manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırılarak süspande edilmiştir. Üretilcek yüzeylerin çapraz bağlanması için, polimer ağırlığı üzerinden %20 BTCA ve yarısı kadar siyanamid tartılıp birkaç damla su ile çözülmüş ve daha sonra NAP-CD/PVA süspansiyonu behere eklenmiştir. Çözelti 15 dakika daha karıştırılmış ve elektrolif çekimi yapılmadan önce dinlendirilmiştir.

7.2.3. NAP/CD inklüzyon komplekslerinin hazırlanması

İncelenen çalışmalar doğrultusunda (Mura et. al., 1995; Piao et. al., 2008; Mura et. al., 2001; Banik et. al., 2012) NAP/CD inklüzyon komplekslerinin oluşumu 1:1 mol olarak hedeflenmiştir. Bu amaçla NAP miktarının mol sayısına eş mol sayıda β -CD ve HP- β -CD yeterli miktarda ultra saf suda manyetik karıştırıcı kullanılarak çözülmüştür. CD çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan saf su miktarı kadar etil alkolde NAP çözülerek CD çözeltilerine ilave edilmiş, 10 dakika daha karıştırmaya devam edilmiştir (Şekil 7.8). Hazırlanan berrak NAP-CD çözeltileri -80°C 'de (Nuaire, Glacier -86°C Ultralow Temperature Freezer) dondurulmuştur (Şekil 7.9(a)). Dondurulan çözeltiler liyofilizatöre (Labconco, Freezone 6) konularak toz inklüzyon kompleksleri elde edilmiştir (Şekil 7.9(b)).



Şekil 7. 8. NAP/CD inklüzyon komplekslerinin elde edilişi



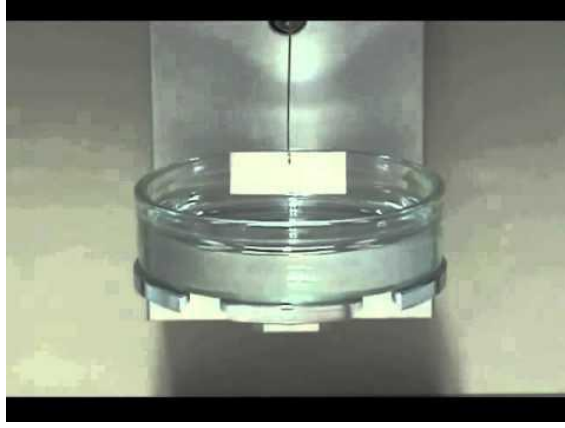
Şekil 7. 9. (a) Nuaire derin dondurucu (Glacier 86°C Ultralow Temperature Freezer)
(b) Labconco liyofilizatör (Freezone 6)

7.2.4. Çözelti karakterizasyonu

Elektrolit çekim çözeltilerinin nanoliflerin morfolojileri üzerinde önemli etkileri olmaktadır (Ramakrishna et al., 2005). Bu nedenle çözeltilerin karakterizasyonu için, yüzey gerilimleri, viskoziteleri ve elektrik iletkenlikleri ölçülmüştür.

7.2.4.1. Yüzey gerilimi ölçümü

Hazırlanan çözeltilerin yüzey gerilimi ölçümleri Wilhelmy Plate Metodu (Şekil 7.10) ile (Kruss Easy Dyne -Model:K20) gerçekleştirilmiştir (Şekil 7.11). Çözeltilerin içerisine konduğu beher, üzerlerindeki tüm yüzey aktif maddelerden arınması için etanol ile temizlenmiş, distile su ile yıkanarak 45 °C’de etüvde kurutulmuştur. Hazırlanan çözeltiler bu behere dökülerek cihazın haznesine yerleştirilmiştir. Çözelti içerisine uzunluğu 40,2 mm olan plaka daldırılarak ölçüm yapılmıştır. Yüzey gerilimi ölçümü plakaya uygulanan kuvvetin hesaplanması prensibine dayanmaktadır. Ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Cihaz ard arda yaptığı 10 ölçümün ortalamasını vermektedir. Sonuçlar mN/m olarak kaydedilmiştir.



Şekil 7. 10. Wilhelmy plate metodu, platinyum plaka



Şekil 7. 11. Kruss Easy Dyne (Model:K20) (Orbit Research Associates, 2014)

7.2.4.2. Viskozite ölçümü

Çözeltilerin dinamik viskoziteleri reometre (Brookfield DV-III Model) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 7.12). Reometrenin ceketli silindirik ölçüm haznesine 10 mL kadar çözelti doldurulmuştur. Kullanılan uç (spindle) türü SC4-27'dir. Tüm çözeltilerin viskozite değerleri cP cinsinden verilmiştir. Ölçümler oda sıcaklığında yapılmıştır.



Şekil 7. 12. Brookfield DV-III Viskozimetre (Can-Am Instruments Ltd, 2014)

7.2.4.3. İletkenlik ölçümü

Çözeltilerin elektrik iletkenlikleri portatif elektrik iletkenliği ölçüm aleti (J.P. Selecta, CD-2004) ile ölçülmüştür (Şekil 7.13). Ölçümden önce alet üretici tarafından temin edilen standart çözeltiler ile 23°C’de kalibre edilmiştir. İletkenlik ölçüm probu, çözelti içerisine daldırılarak elektrik iletkenlik değerleri $\mu\text{S}/\text{cm}$ cinsinden kaydedilmiştir.



Şekil 7. 13. J.P. Selecta (CD-2004) portatif elektrik iletkenliği ölçüm aleti (JP Selecta S.A, 2014)

7.2.5. Elektrolif çekimi

Elektrolif çekim yönteminde, pozitif polariteye sahip, 30 kV’a kadar güç (0.1 kV hassasiyetle ayarlanabilir şekilde) uygulayabilen, en yüksek 5 mA akım değerini sağlayabilen yüksek voltaj güç kaynağı (Simco, MP Series CM5 30 P, Charging Generator Output 30 kV DC) kullanılmıştır

(Şekil 7.14(b)). Çalışmalarda 7 kV ile 18 kV arasında değişen potansiyel farklar kullanılmıştır. Güç kaynağı iğne ucuna kablolu krokodiller ile bağlanmıştır. Bu şekilde polimerin pozitif yüklenmesi sağlanmaktadır. Besleme ünitesi olarak şırınga pompası (Syringe Top 5500) kullanılmıştır (Şekil 7.14(b)). Çalışmada çözeltiler 10 mL'lik plastik şırıngalara koyularak şırınga pompasına yerleştirilmiştir. Düze olarak 1.5 ve 2.5 cm uzunluğunda 22 gauge kalınlığında ucu küt iğneler kullanılmıştır. İğneler metal levhanın tam karşısında bulunan plastik bölgeye yerleştirilmiştir. Şırıngalar, uçlarına takılan 5x3 ve 4x2 mm polietilen borular yardımı ile iğneye birleştirilmiştir. Çekilen nanolifler, iletken dikdörtgen bir metal levha üzerine yerleştirilen alüminyum folyo üzerinde toplanmıştır. Metal levhanın negatif yüklenmesini sağlamak amacı ile levhaya bakır bir kablo bağlanarak topraklanmıştır. Levhanın iğne ucu ile arasındaki mesafe ayarlanabilmektedir (Şekil 7.14(c)). Çalışmada 8 ile 25 cm arasında değişen mesafeler kullanılmıştır.

a)

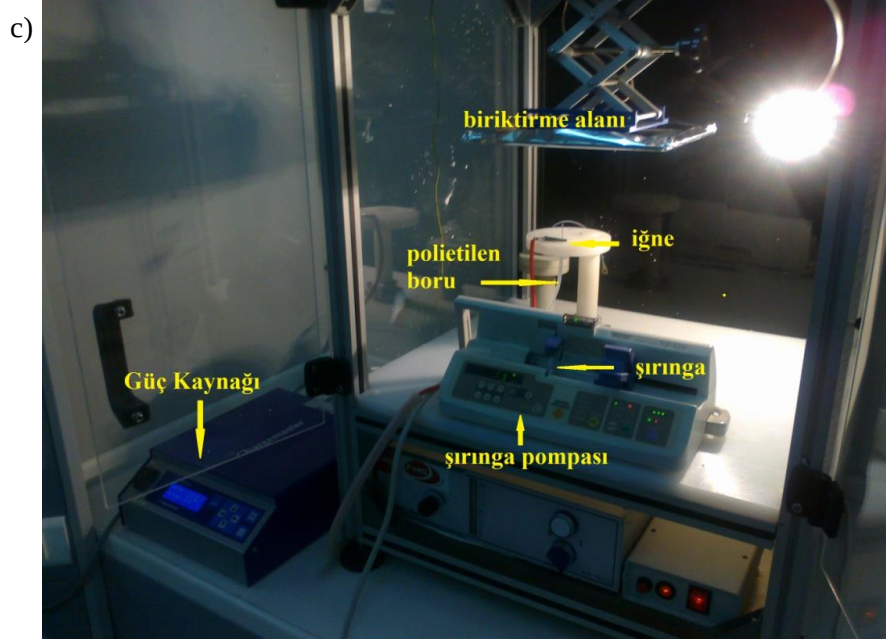


Yüksek voltaj güç kaynağı (Simco, MP Series CM5 30 P, Charging Generator
Output 30 kV DC

b)



Şırınga pompası (Syringe Top 5500)



Şekil 7. 14. Elektrolif çekim yönteminde kullanılan a) şırınga pompası b) güç kaynağı ve c) düzenek

7.2.6. TPU çözeltilerinin elektrolif çekimi

7.2.6.1. Yalın TPU çözeltilerinin elektrolif çekimi

TPU ile yapılan çalışmaların ilk bölümünde ideal polimer konsantrasyonu ve çalışma şartlarının belirlenmesi amacı ile çalışmalar yapılmıştır . İlk olarak %6, %8 ve %10 TPU konsantrasyonu seçilmiştir (Şekil 7.15).

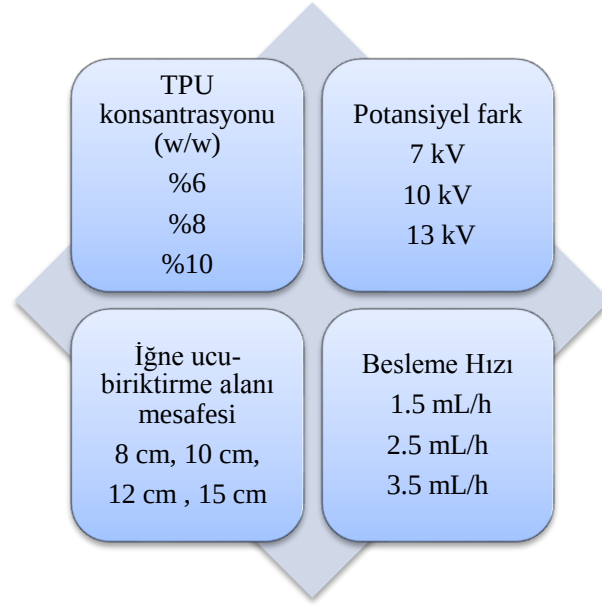
İğne ucu- biriktirme alanı mesafesinin etkisini incelemek için her bir TPU konsantrasyonu için 7kV potansiyel fark ve 1.5 mL/h besleme hızı kullanılarak, 8, 10, 12 ve 15 cm iğne ucu- biriktirme alanı mesafesi ile 5 dakika elektrolif çekimi yapılmıştır.

Besleme hızının etkisini incelemek amacı ile yine her bir TPU konsantrasyonu için, 10 kV potansiyel fark uygulanarak, 12 cm iğne ucu – biriktirme alanı mesafesi kullanılarak, besleme hızları 1.5, 2.5 ve 3.5 mL/h olarak değiştirilerek 5 dakika elektrolif çekimlerine devam edilmiştir.

Potansiyel farkın etkisini incelemek amacı ile ise 7, 10 ve 13 kV potansiyel fark uygulanarak, 1.5 mL/h besleme hızı, 12 cm iğne ucu–

biriktirme alanı mesafesi ile %6, %8 ve %10 TPU konsantrasyonları için 5 dakika elektrolif çekimi yapılmıştır.

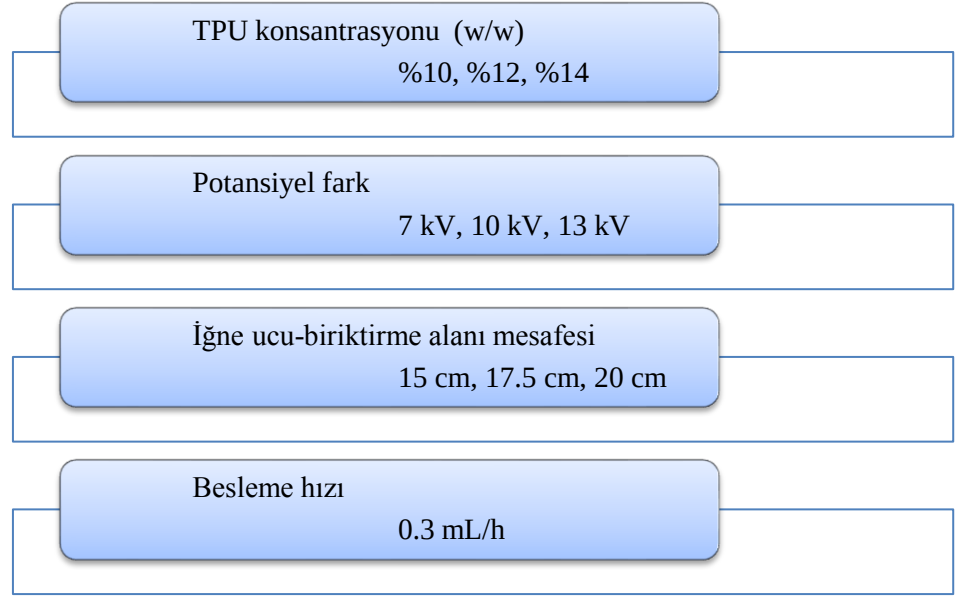
Yapılan çalışmalarda SEM görüntüleri tüm çalışma planı tamamlandıktan sonra alınmıştır. Bu nedenle uygun olmayan çalışma koşulları ancak seri tamamlandıktan sonra değiştirilmiştir.



Şekil 7. 15. TPU ile ideal lif çekim koşullarını belirlemek amacı ile yapılan çalışmalar 1.kısım

Elde edilen verilerde özellikle %6 ve %8 TPU konsantrasyonların yeterli olmadığı, çalışan mesafelerin düşük olduğu ve besleme hızlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle polimer konsantrasyonu, %10, %12 ve %14 olarak seçilmiş ve yeni bir çalışma planı hazırlanmıştır (Şekil 7.16).

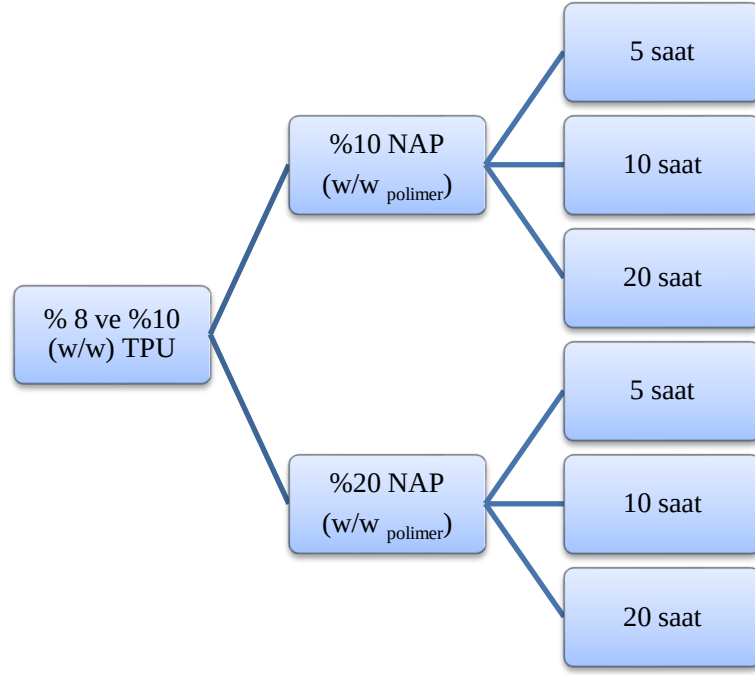
Her bir TPU konsantrasyonu için iğne ucu– biriktirme alanı mesafesi 15, 17.5 ve 20 cm olarak değiştirilmiş, 7, 10 ve 13 kV potansiyel fark uygulanmış, besleme hızı 0.3 mL/h olarak sabit tutulmuş ve 5 dakikalık elektrolif çekimleri yapılmıştır.



Şekil 7. 16. TPU ile ideal lif çekim koşullarını belirlemek amacı ile yapılan çalışmalar 2.kısım

7.2.6.2. NAP yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimi

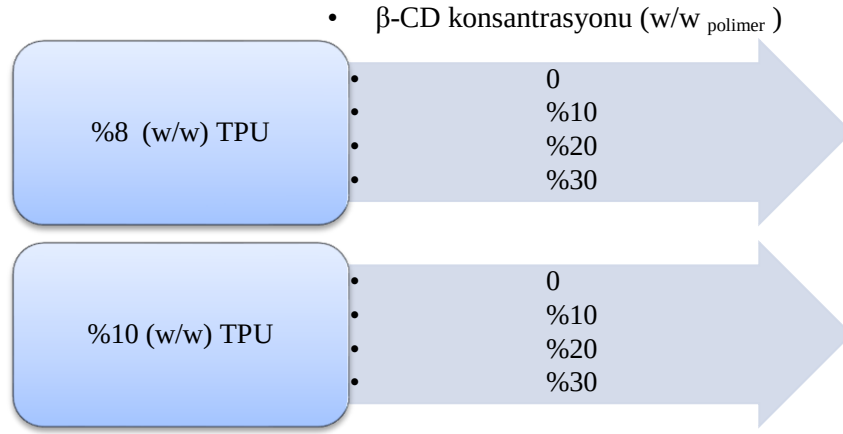
TPU için ideal lif çekim koşulları belirlendikten sonra, ağırlıkça %8 ve %10 TPU çözeltilerine polimer ağırlığı üzerinden %10 ve %20 NAP yüklenerek, 13 kV potansiyel fark, 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi kullanılarak 5, 10 ve 20 saat süre ile elektrolif çekimi yapılmıştır. TPU çözeltilerine NAP eklendiği için elektrolif çekimi sırasında 1 mL/h besleme hızı ile daha stabil, parçalanmayan jetler elde edilmiştir. Bu nedenle çalışmalara bu besleme hızı ile devam edilmiştir. Elde edilen yüzeylerin, biriktirme süresine, polimer ve ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak değişen kalınlıklarının salım profiline etkileri in-vitro salım testleri ile incelenmiştir (Şekil 7.17).



Şekil 7. 17. NAP yüklü TPU ile yapılan çalışmalar

7.2.6.3. CD yüklü TPU çözeltilerin elektrolif çekimi

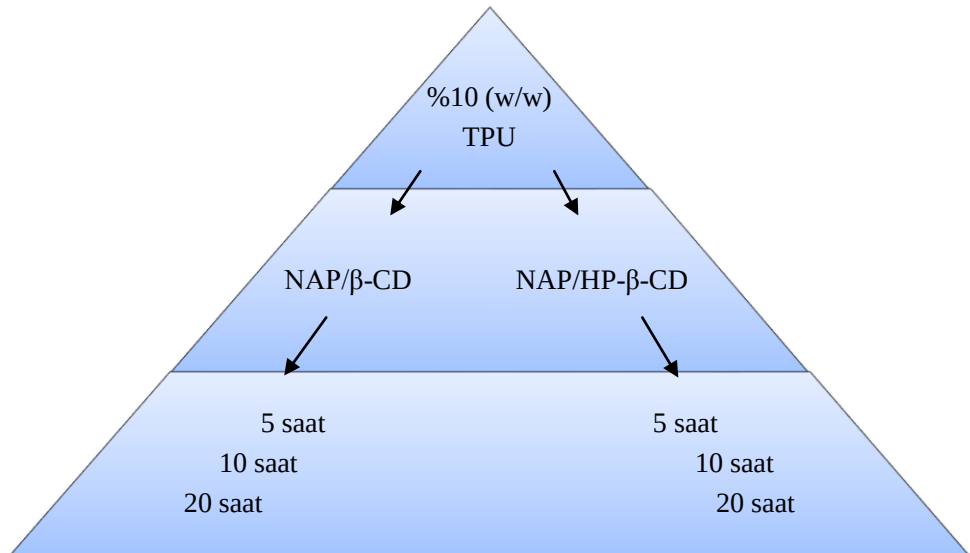
TPU ile yapılan çalışmaların CD yüklenen bölümünde %8 ve %10 konsantrasyonlarındaki TPU çözeltilerine polimer ağırlığı üzerinden %10, %20 ve %30 β -CD eklenerek ve β -CD eklenmeden nanolifler elde edilmiştir ve elde edilen nanoliflerin karakterizasyonları yapılmıştır. Elektrolif çekiminde 13 kV potansiyel fark, 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi ve 1.0 mL/h besleme hızı kullanılmıştır (Şekil 7.18). CD ile yapılan çalışmaların devamında NAP/CD inklüzyon kompleksleri hazırlanırken çalışmaya daha hidrofil bir CD olan HP- β -CD dahil edilmiştir. Asıl amaç bu CD'ler ile ilaç inklüzyon kompleksleri yüklenen nanoliflerin karakterizasyonu ve salım profillerinin incelenmesi olduğu için HP- β -CD tek başına TPU liflerine yüklenerek çekim yapılmamıştır.



Şekil 7. 18. β -CD yüklü TPU ile yapılan çalışmalar

7.2.6.4. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimi

TPU ile yapılan çalışmaların devamında NAP salımını hızlandırmak amacı ile NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksleri %10 TPU konsantrasyonundaki TPU çözeltilerine eklenmiştir. Çözeltiye yüklenecek olan NAP miktarı polimer ağırlığı üzerinden %10 olacak şekilde hesaplamalar yapılmıştır. Elektrolif çekiminde 13 kV potansiyel fark, 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi ve 1.0 mL/h besleme hızı kullanılmıştır (Şekil 7.19).

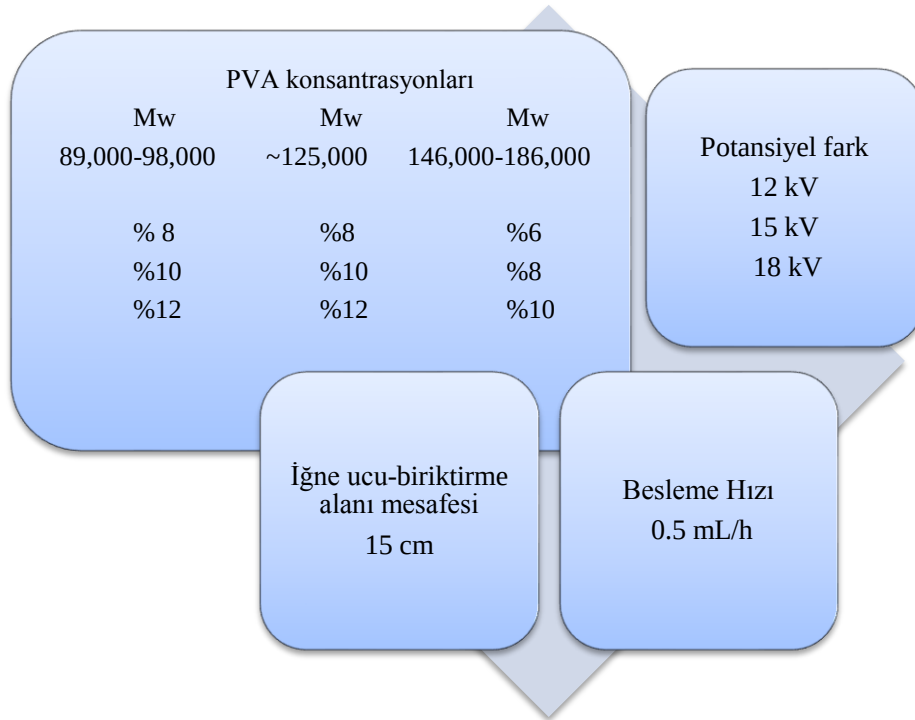


Şekil 7. 19. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU ile yapılan çalışmalar

7.2.7. PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi

7.2.7.1. Yalın PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi

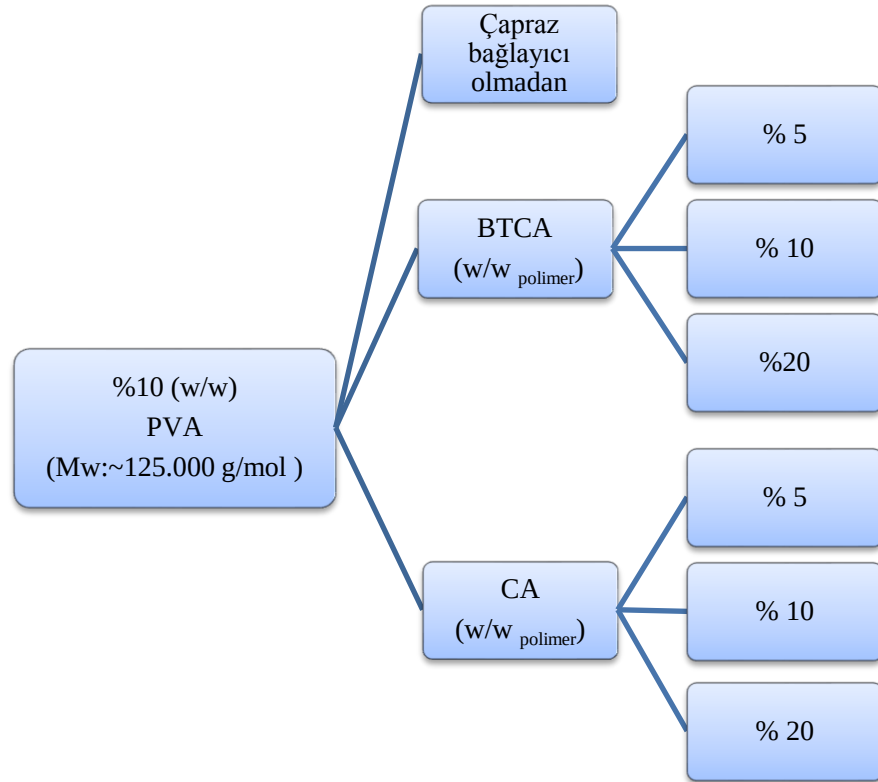
Çalışmaların bu bölümünde ilk olarak molekül ağırlıkları, 89.000-98.000, ~125.000 ve 146.000-186.000 g olan PVA polimerleri kullanılarak elektrolif çekimi için ideal polimer konsantrasyonu ve çalışma şartları belirlenmiştir. İlk olarak 89.000- 98.000 ve ~125.000 g molekül ağırlıklı PVA polimerleri ağırlıkça %8, %10 ve %12 konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. 146.000-186.000 g olan PVA polimeri ile ise %12 konsantrasyonunda çalışmak mümkün olmamıştır. Bu nedenle çözeltiler %6, %8 ve %10 konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Potansiyel fark 12 kV, 15 kV ve 18 kV, iğne ucu- biriktirme alanı mesafesi 15 cm, 0.5 mL/h besleme hızı kullanılarak 5 dakika civarında kısa süreli çekimler yapılmıştır (Şekil 7.20).



Şekil 7. 20. PVA ile ideal lif çekim koşullarını belirlemek için yapılan çalışmalar

7.2.7.2. Çapraz bağlayıcı yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi

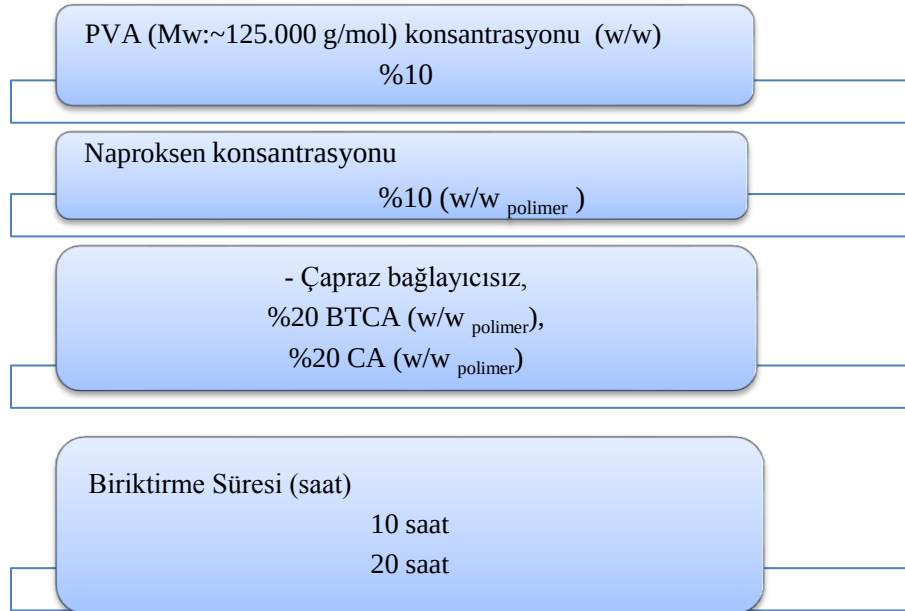
PVA ile yapılan çalışmaların bu bölümünde elde edilen PVA nanolifli yüzeylerin suda çözünürlüğünü azaltmak amacı ile polikarboksilli asitler çapraz bağlayıcı olarak kullanılmışlardır (Şekil 7.21). PVA nanolifli yüzeylerin suya dayanıklılığını incelemek amacı ile elde edilen yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları değerlendirilmiştir. BTCA ve CA polimer ağırlığı üzerinden %5, %10 ve %20 konsantrasyonlarında ve bunların yarısı kadar konsantrasyonda siyanamid %10 konsantrasyonundaki PVA çözeltilerine ilave edilmiştir. Çözeltiler ile 18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/saat besleme hızı kullanılarak 5 saat elektrolif çekimi yapılmıştır. Elde edilen nanolifli yüzeyler 110, 130 ve 150 °C’de 20, 40 ve 60 dakika süre ile fikse edilmişlerdir.



Şekil 7. 21. PVA lifleri ile çapraz bağlayıcı çalışmaları

7.2.7.3. NAP yüklü çapraz bağlayıcı ilave edilen PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi

İdeal çapraz bağlama koşulları belirlendikten sonra, NAP yüklü PVA nanolifli yüzeylerin elde edilmesi amacıyla %10 konsantrasyonundaki PVA çözeltisi kullanılarak 10% NAP yüklü, çapraz bağlayıcı kullanılan ve kullanılmayan PVA nanolifli yüzeyler üretilmiştir (Şekil 7.22). Çözeltiler, 18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu- biriktirme alanı mesafesi, polimer jetlerinin daha stabil olduğu 0.5-0.6 mL/h besleme hızı kullanılarak 10 ve 20 saat süre ile elektrolif çekimi yapılmıştır. Çapraz bağlayıcı ilave edilen nanolifli yüzeyler 110°C’de 20 dakika fikse edilmişlerdir. Fikse etme sıcaklığı seçiminde denenen 110, 130 ve 150°C’ler arasında, etkin maddenin stabilitesini etkilememesi amacı ile 110°C fikse etme sıcaklığının seçilmesine karar verilmiş ve çalışmanın bundan sonraki kısmına bu sıcaklıkla devam edilmiştir.

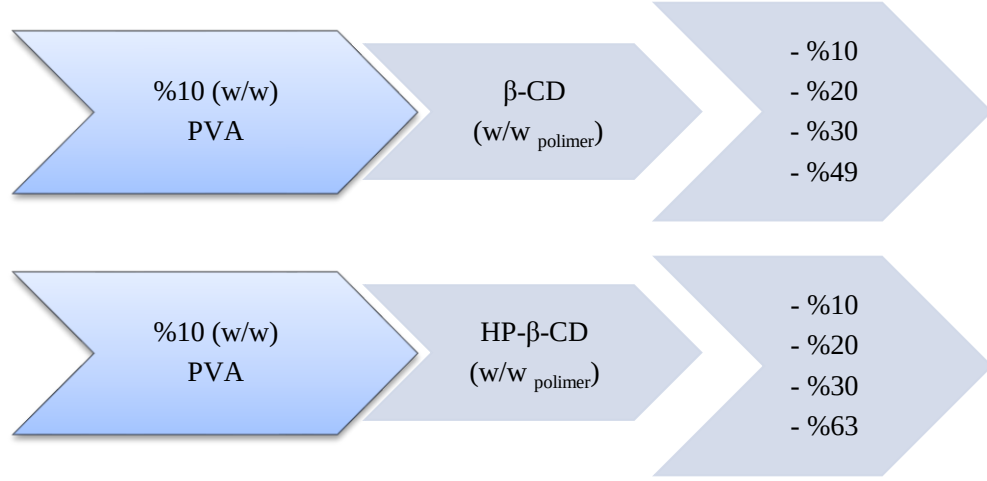


Şekil 7. 22. NAP yüklü PVA ile yapılan çalışmalar

7.2.7.4. CD yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi

PVA ile yapılan çalışmaların bu bölümünde, %10 konsantrasyonundaki PVA çözeltisine polimer ağırlığı üzerinden %10, %20, %30 β -CD ve HP- β -CD ilave edilmiştir. Bu konsantrasyonlara ek olarak polimer ağırlığı üzerinden %10 oranındaki NAP miktarının molüne eşdeğer olacak şekilde β -CD için %49, HP- β -CD için %63 oranında ilave yapılmıştır (Şekil 7.23). Hazırlanan bu çözeltiler ile 16-18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 mL/h besleme hızı kullanılarak 5

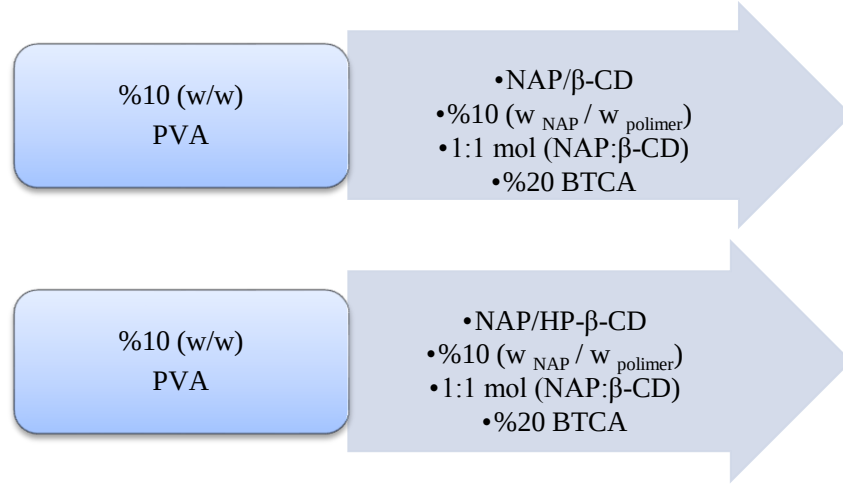
saat süre ile elektrolif çekimi yapılmıştır. Elde edilen PVA nanolifleri 110, 130 ve 150 °C’de 20 dakika fikse edilmiştir.



Şekil 7. 23. CD yüklü PVA ile yapılan çalışmalar

7.2.7.5. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü çapraz ilave edilen PVA çözeltilerinin elektrolif çekimi

PVA ile yapılan çalışmaların beşinci bölümünde, NAP/β-CD ve NAP/HP- β-CD inklüzyon kompleksleri %10 konsantrasyonundaki PVA çözeltilerine eklenmiştir (Şekil 7.24). Çözeltiye yüklenecek olan NAP miktarı polimer ağırlığı üzerinden %10 olacak şekilde hesaplamalar yapılmıştır. Yapılan ağırlık kaybı çalışmaları sonuçlarına dayanarak, çapraz bağlayıcı olarak BTCA ile çalışmaya devam edilmesine karar verilmiştir. Çözeltilere %20 konsantrasyonunda BTCA, %10 konsantrasyonunda siyanamid eklenmiştir. Eklenen NAP/CD inklüzyon kompleksi miktarı çözeltinin ve çekilebilirliğini olumsuz etkilediği için sadece 5 saat süre ile 16-18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 mL/h besleme hızı kullanılarak elektrolif çekimi yapılmıştır. Elde edilen NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanolifleri 110°C’de 20 dakika fikse edilmişlerdir.



Şekil 7. 24. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA ile yapılan çalışmalar

7.2.8. Nanoliflerin ve inklüzyon komplekslerinin karakterizasyonu

Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen liflerin ve hazırlanan NAP/CD inklüzyon komplekslerinin karakterizasyonları Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR), Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC), Termogravimetrik Analiz (TGA), X-Işını Kırınımı (XRD), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Bunların dışında elde edilen nanolifli yüzeylerin kalınlıkları ölçülmüştür.

7.2.8.1. FTIR

Nanolifli yüzeylerin NAP'ın, CDlerin ve NAP/CD inklüzyon komplekslerinin Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR) çalışmaları (Perkin Elmer FTIR, Spectrum 100) yapılmıştır. FTIR spektrumları 650 ile 4000 cm^{-1} arasında 1 cm^{-1} çözünürlük ile kaydedilmiştir.

7.2.8.2. DSC

Nanolifli yüzeylerin NAP'ın, CDlerin ve NAP/CD inklüzyon komplekslerinin hal değişimlerini ve erime sürecine bağlı olarak malzeme karakterizasyonunu ve camsı geçiş sıcaklıklarını analiz etmek amacı ile DSC çalışmaları gerçekleştirilmiştir (TA Instrument, Q10). Numuneler ağırlıkları alındıktan sonra alimünyum pan içerisine yerleştirilerek preslenmiştir.

Ölçümler 0-350°C sıcaklık aralığında 50 ml/dk azot gazı akış hızı ve 10°C/dk sıcaklık artışı ile yapılmıştır.

7.2.8.3. TGA

Nanolifli yüzeylerin termal davranışlarını incelemek, sıcaklığa ya da zamana bağlı kütlelerinin ölçülmesi için termogravimetrik analizler (TGA) (Perkin Elmer TGA-4000) yapılmıştır. Numuneler cihazın hassas terazisine yerleştirilmiştir. TGA termogramı 20 mL/m azot gazı akışı ile 25-600°C arasında 10°C/dk sıcaklık artış hızı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

7.2.8.4. XRD

Nanolifli yüzeylerin, NAP'ın, CDlerin ve NAP/CD inklüzyon komplekslerinin, XRD görüntüleri (Philips X'Pert Pro) Cu K α ışıması kullanılarak 2 θ : 5 ile 50° arasında alınmıştır.

7.2.8.5. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Elektrolif çekim yöntemi ile üretilen liflerinin morfolojik görünüşleri, yoğunlukları ve inklüzyon komplekslerinin görüntüleri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir (FEI-Quanta 250 FEG). Görüntüler 5 kV altında alınmıştır. Ancak iletkenliğin düşük kaldığı bazı numunelerde 5 kV'ın altına inilmiştir. Numuneler stub adı verilen numune tutucuları üzerine karbon çift yüzlü bant ile yapıştırılmıştır. Örnek boyutları yaklaşık 0.5 cm x 0.5 cm civarındadır. Her bir numune iyon püskürtme cihazı (Emitech K550X) ile 15mA akım, 7×10^{-2} mbar vakum kullanılarak argon atmosferinde 2 dakika altın kaplama işlemine tabi tutulmuştur.

Örneklerin SEM görüntüleri genel olarak 1000, 5000, 10000 büyütme oranları ile alınmıştır. Alınan görüntülerden lif çapları Image J Görüntüleme ve Ölçümleme Yazılımı kullanılarak ölçülmüştür. Lif çapları ölçülen 50 lifin ortalaması ve standart sapması (SD) olarak verilmiştir.

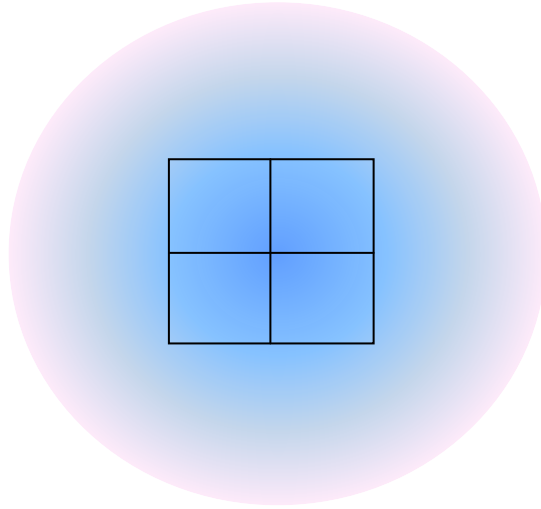
7.2.8.6. Kalınlık

Salım testleri için kullanılacak olan nanolifli yüzeylerin kalınlıkları mikrometre (Mitutoyo, Şekil 7.25) ile ölçülmüştür. Kullanılan elektrolif çekim yöntemi tek iğneli ve düz toplama alanlı bir sistem olduğu için

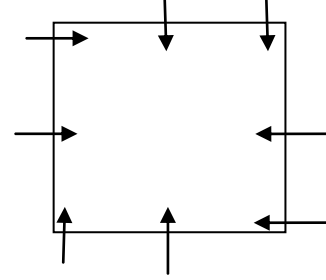
biriktirme süresi sonunda elde edilen yüzeyler daireseldir. Kalınlıkları orta bölgede yüksek kenarlara gidildikçe azalmaktadır. Üretilen bu dairesel numunelerden salım testleri için numuneler Şekil 7.26'da gösterildiği gibi yüzey tam ortalanarak alınmıştır. 3x3 cm boyutundaki 4 numune kalınlık ve ağırlık ölçümleri için alimünyum folyeden ayrılmıştır. Kalınlıklar numunelerin 4 köşe ve 4 orta kısımlarından yapılmıştır ve ortalamaları alınmıştır.



Şekil 7. 25. Mitutoyo mikrometre



a)



b) 3x3 cm

Şekil 7. 26 . a) Nanolifli yüzeylerden salım testi için 3x3 cm boyutunda numunelerin alınması b) Numunelerden kalınlık ölçümlerinin yapıldığı kısımlar

7.2.9. PVA nanoliflerinin şişmelerinin ve ağırlık kayıplarının değerlendirilmesi

Çapraz bağlayıcı olarak üç konsantrasyonda BTCA ve CA eklenerek ve çapraz bağlayıcı eklenmeden elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen nanolifli yüzeyler 110, 130 ve 150 °C’de 20, 40 ve 60 dakika süre ile fikse edilmişlerdir. Hazırlanan yüzeyler tartıldıktan sonra, oda sıcaklığındaki distile su içerisinde 24 saat bekletilmiş de daha sonra, çıkartılarak kurutma kağıdı ile üzerlerindeki fazla su dikkatli bir şekilde uzaklaştırılıp, tartılmışlardır. Numuneler, 37 °C’deki etüvde kurutulmuşlardır. Numunelerin sulu ortamdaki şişme dereceleri, Eşitlik 7.1’e göre, yüzeylerin şişmiş ağırlıklarının son ağırlıklarına oranlanması ile, ağırlık kayıpları ise Eşitlik 7.2’ye göre, son ağırlıklarının ilk ağırlıklarına oranlanması ile hesaplanmıştır.

$$\text{Şişme derecesi(\%)} = \frac{M - M_d}{M_d} \times 100 \quad (7.1)$$

ve

$$\text{Ağırlık kaybı (\%)} = \frac{M_i - M_d}{M_i} \times 100 \quad (7.2)$$

M_i numunelerin ilk ağırlıkları, M , numunelerin sulu ortamdan alındıktan sonraki şişmiş halinin ağırlığı ve M_d numunelerin kurutulduktan sonraki son ağırlıklarıdır.

Nanolifli yüzeylerin distile su içerisine konmadan önceki ve kuruduktan sonraki son hallerinin SEM görüntüleri alınarak gerçekleşen değişimleri de değerlendirilmiştir.

7.2.10. Salım çalışmaları

Nanoliflere yüklenen NAP’ın salım profilinin belirlenmesi amacı ile in-vitro dissolüsyon testleri yapılmıştır. Bu amaçla dissolüsyon ortamı olarak pH 7.4 fosfat tamponu USP (XXII) hazırlanmıştır. Salım testlerinde ve etkin maddenin standart eğri çiziminde bu çözelti kullanılmıştır.

7.2.10.1. Fosfat tamponunun hazırlanması

pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisinin hazırlanması için 6,805 g KH_2PO_4 tartılmış ve 1000 mL'ye distile su ile tamamlanmıştır. NaOH ilave edilerek çözelti istenilen pH değerine getirilmiştir. Hazırlanan çözelti renkli cam şişe içerisine konularak $+4^\circ\text{C}$ 'deki buzdolabında saklanmıştır.

7.2.10.2. NAP'a ait standart eğrinin çizilmesi

25 mg NAP, mezurde 3mL etanolde çözüldükten sonra tamponla hacmi 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan bu stok çözeltiden 2.5 μL 'den başlayıp 200 μL 'ye kadar Ependorf otomatik pipet ile çekilip 10 mL'ye kapaklı mezurlerde pH 7.4 fosfat tamponu ile tamamlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbansları pH 7.4 fosfat tamponu kör olarak kullanılarak, 263 nm'de UV spektrofotometresinde ölçülmüştür. Her bir konsantrasyon için 3 kez ölçüm yapılmıştır. Bilgisayar yardımı ile okunan absorbans değerleri konsantrasyona karşı grafiğe konularak standart eğri denklemi çıkarılmıştır.

$$Y = 37.66 X - 0.6528 \quad r^2 = 0.9991 \quad (7.3)$$

Y= konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)

X=absorbsiyon

7.2.10.3. Salım testleri

Numuneler 3x3 cm boyutunda kesilerek, folyelerden ayrılmış, kalınlıkları ölçülmüş ve daha sonra tartılmıştır. Her dissolüsyon testi 3 tekrarlı olarak yapılmıştır. Dissolüsyon ortamı pH 7.4 fosfat tamponudur. Kullanılan dissolüsyon ortamı miktarı yüzeyin içermiş olduğu NAP miktarına göre belirlenmiş ve 20 mL ile 90 mL arasında değişmektedir. Fosfat tamponu renkli cam şişelere konmuştur. Kapakları kapatılan şişeler, 37°C 'ye ayarlanmış yatay çalkalayıcıya (Thermo Scientific MAXQ 6000) yerleştirilmişlerdir (Şekil 7.33).



Şekil 7. 27. Thermo Scientific MAXQ 6000 yatay çalkalayıcı

Dissolüsyon ortamı 37°C'ye ulaştıktan sonra numuneler 60 rpmde çalkalanmaya başlanmıştır.

Bir saate kadar 15 dakika aralıklar ile iki saate kadar 30 dakika aralıklar ile ve sekiz saate kadar her saat başı, sekiz saatten uzun süren salımlarda ise 24 saatte bir 500 µL dissolüsyon ortamından numune alınmıştır ve yerine fosfat tamponu koyularak, şişeler çalkalayıcıya geri yerleştirilmiştir. Alınan 500 µL numune, 10 mL'ye fosfat tamponu ile tamamlanmıştır. Seyreltilmiş numune UV-Vis spektrofotometresinde 263 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Kör olarak fosfat tamponu kullanılmıştır. Ölçülen absorbans değerleri standart eğriye yerleştirilerek salınan NAP miktarı hesaplanmıştır. Zamana bağlı olarak salınan NAP yüzdesinin grafikleri çizilerek salım profilleri elde edilmiştir.

NAP yüzdesi, TPU ile yapılan çalışmalarda salınan NAP miktarının sisteme verilen NAP miktarına oranlanması ile, PVA ile yapılan çalışmalarda ise salınan NAP miktarının DMSO içerisinde çözölen NAP yüklü PVA numunesinin absorbansı okunarak hesaplanan NAP miktarına (Ngawhirunpat et al., 2009; Taepaiboon et al., 2006; Tungprapa et al., 2007) oranlanması ile hesaplanmıştır.

NAP salımını tamamlayan numuneler dissolüsyon ortamından saat camı üzerine alınarak 37°C’de etüvde kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan numunelerin ağırlıkları kaydedilmiş ve salınan NAP miktarı ile teorik olarak yüzeyin içermesi gereken NAP miktarı karşılaştırılmıştır.

7.2.11. İstatiksel analiz

Yapılan çalışmalarda elde edilen liflerin çapları ve NAP yüklü TPU yüzeylerinin salım çalışmaları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen liflerin çapları SEM görüntüleri kullanılarak Image J programı ile ölçülmüştür. 30 ile 50 arasında lifin ölçümü yapılmıştır. 5-10-20 saat süreyle çekim yapılarak elde edilmiş yüzeylerin kalınlıkları 8 ayrı yerinden ölçülmüştür. Bu ölçümlerin ortalama değerleri ve standart sapmaları verilmiştir.

TPU ile yapılan çalışmalarda, NAP’ın %50 ve %80’inin salındığı sürelerle (sırasıyla t50 ve t80), polimer ve ilaç konsantrasyonunun ve biriktirme süresinin etkisi istatistiksel olarak analiz edilmiştir. t50 ve t80 değerleri interpolasyon yolu ile en yakın iki değerden hesaplanmıştır. Yüzey kalınlıkları ve t50, t80 arasındaki korelasyon 0.01 önem düzeyinde Pearson korelasyonu ile analiz edilmiştir. 3 tekrarlı yapılan çalışmalarda bu değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile test edilmiştir ve farklılık bulunduğu taktirde Tukey post-hoc testi ile ileri analiz yapılmıştır. $p < 0.05$ önem düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak önemli olarak değerlendirilmiştir.

8. BULGULAR VE TARTIŞMA

8.1. TPU Çözeltileri ile Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

8.1.1. Yalnız TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

Bu bölümde TPU polimerinin ideal lif çekim koşullarını bulabilmek için polimer konsantrasyonlarının, elektrolif çekim koşullarının değiştirildiği bir dizi çalışmalar yapılmıştır. İlk kısımda Yöntem 7.2.2’de anlatıldığı gibi hazırlanan %6, %8 ve %10 polimer konsantrasyonları denenmiştir, ikinci kısımda ise iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe artırılarak polimer konsantrasyonu %10, %12 ve %14 olarak denenmiştir.

Çizelge 8.1’de %6, 8, 10, 12 ve 14 (w/w) konsantrasyonlarındaki TPU çözeltilerinin Yöntem 7.2.5’de anlatıldığı gibi ölçülen yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri verilmektedir. Artan polimer konsantrasyonu yüzey geriliminde ve iletkenlikte önemli bir değişikliğe neden olmazken, beklenildiği gibi çözeltilerin viskozitelerinde önemli artışlar görülmüştür.

Çizelge 8. 1. TPU çözeltilerinin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri.

Çözelti Konsantrasyonu (w/w)	Yüzey Gerilimi m/Nm	İletkenlik $\mu\text{S/cm}$	Viskozite (cp)
%6 TPU	37.8	1.00	200
%8 TPU	38.6	1.55	866.7
%10 TPU	40.3	1.34	2667
%12 TPU	39.1	1.31	3457
%14 TPU	40.5	1.54	8200

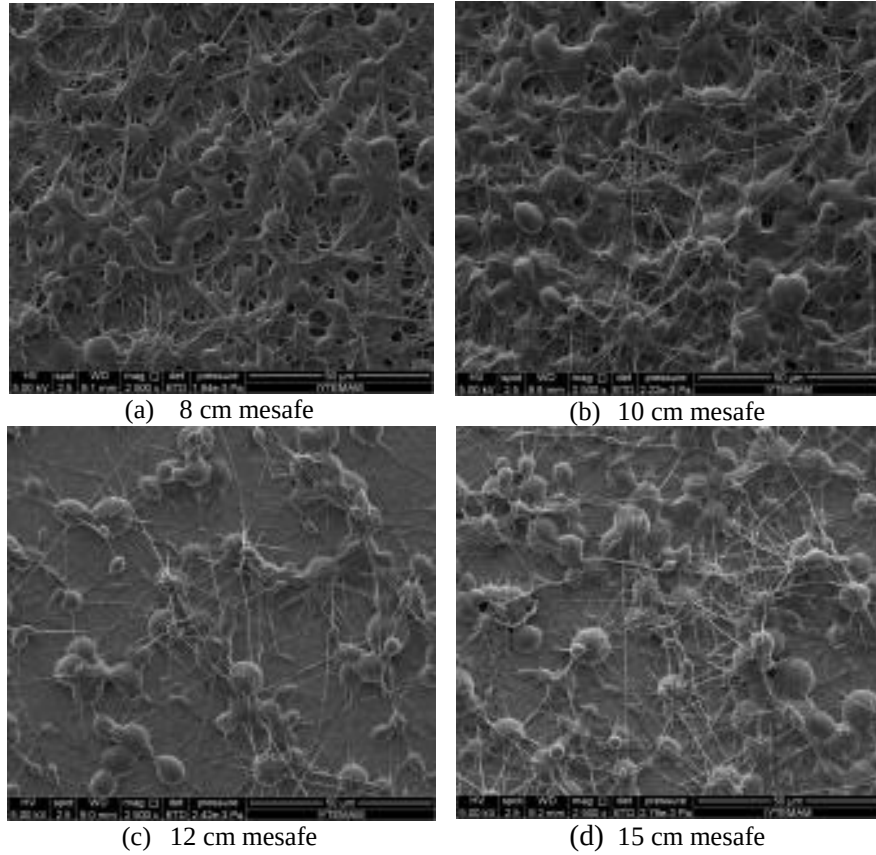
TPU polimer konsantrasyonunun değişiminin, potansiyel farkın ve iğne-ucu biriktirme alanı mesafesinin etkisini inceleyebilmek için, Yöntem 7.2.7.1’de anlatıldığı şekilde, ilk olarak %6, %8 ve %10 TPU konsantrasyonu, 7, 10 ve 13 kV potansiyel fark, 8, 10, 12 ve 15 cm iğne ucu- biriktirme alanı mesafesi ve 1.5, 2.5 ve 3.5 mL/h besleme hızı kullanılarak, 5 dakika civarında elektrolif çekimi yapılmıştır (Bkz. Şekil 7.15). Çalışmaların sonuçları %6, %8 ve %10 TPU konsantrasyonları için ayrı ayrı verilmiştir.

8.1.1.1. Yalın TPU nanoliflerinin SEM çalışmalarına ait bulgular

Nanoliflerin SEM çalışmaları Yöntem 7.2.9.5’de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir.

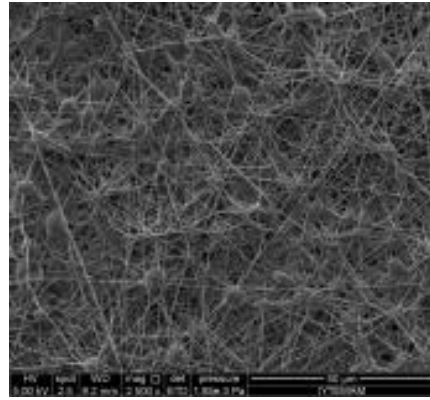
İğne ucu- biriktirme alanı mesafesinin etkisini %6 TPU konsantrasyonunda incelemek için 7kV potansiyel fark ve 1.5 mL/h besleme hızı kullanılarak, 8, 10, 12 ve 15 cm iğne ucu- biriktirme alanı mesafesi ile 5 dakika elektrolif çekimi yapılmıştır.

%6 TPU konsantrasyonu için, 1.5 mL/h besleme hızı, 7 kV potansiyel fark uygulanan, farklı iğne ucu-biriktirme alanı mesafelerinde yapılan çekimler Şekil 8.1’de verilmektedir. Ancak bu konsantrasyonda çalışıldığında polimer konsantrasyonu lif oluşumu için yeterli olmamıştır ve tüm mesafelerde boncuk oluşumu gözlenmiştir. Biriktirme alanı ile iğne ucu arasındaki mesafe azaltıldığında, çözgenin uzaklaşması için yeterli süre sağlanamamış, boncuklar ve ağımsı yapılar birbirlerine değdikleri noktalarda yapışmışlardır.

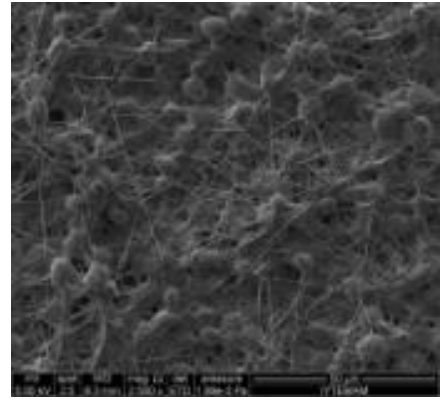


Şekil 8. 1. %6 TPU konsantrasyonunda 7kV potansiyel fark ile 1.5mL/h besleme hızı (a) 8, (b) 10, (c) 12, (d) 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)

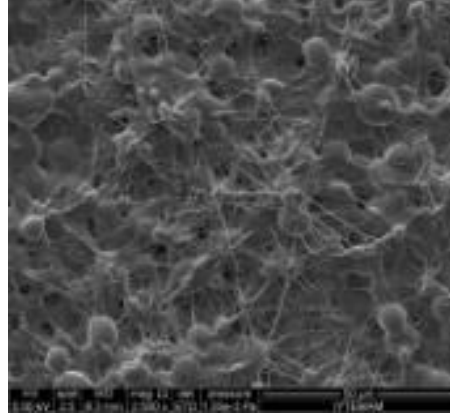
%6 TPU konsantrasyonu için besleme hızının etkisinin gözlenmeye çalışıldığı çalışmalar 12 cm iğne ucu-birikirme alanı mesafesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar Şekil 8.2’de verilmektedir. 10 kV ile yapılan çalışmalarda, besleme hızının artırılması ile lif oluşumun azaldığı, beslenen polimer miktarının artırılmasının daha fazla yapışmaya neden olduğu görülmüştür. 1.5, 2.5 ve 3.5 mL/h kullanılarak yapılan çalışmalara bakıldığında kullanılan besleme hızlarından 1.5 mL/h besleme hızının en uygun olduğu görülmüştür.



(a) 1.5 ml/h besleme hızı



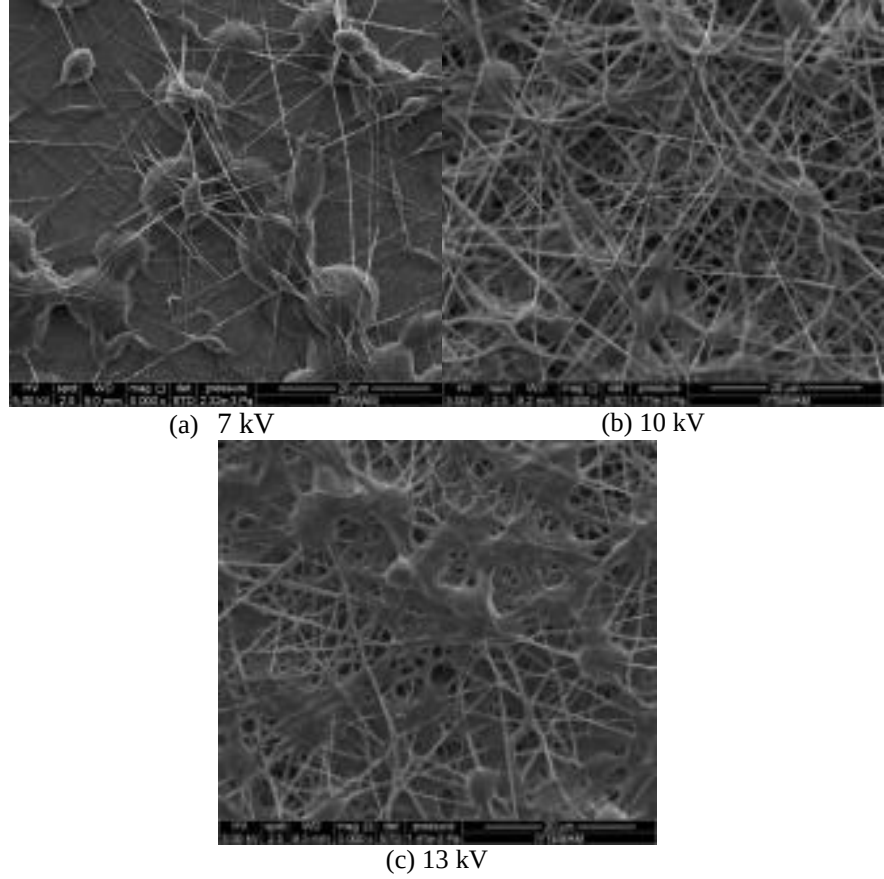
(b) 2.5 ml/h besleme hızı



(c) 3.5 ml/h besleme hızı

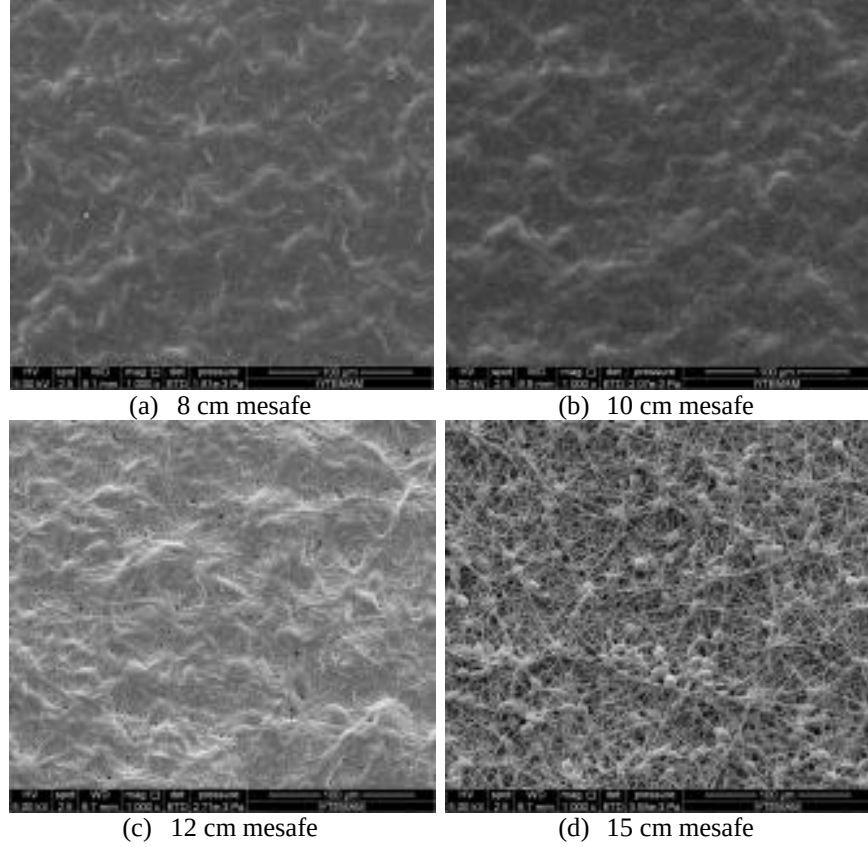
Şekil 8. 2. %6 TPU konsantrasyonunda 10 kV potansiyel fark ile 12 cm iğne ucu-birikirme alanı arası mesafe ve (a) 1.5, (b) 2.5, (c) 3.5 mL/h besleme hızları kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)

Potansiyel farkın etkisini incelemek amacı ile ise 5 dakika elektrolif çekimi yapılan, 7, 10 ve 13 kV potansiyel fark uygulanan, besleme hızının 1.5 mL/h, iğne ucu–biriktirme alanı mesafesinin 12 cm kullanıldığı çalışmalar %6 TPU konsantrasyonu için Şekil 8.3’de verilmiştir. Uygulanan potansiyel farkın değişmesi ile de lif oluşumlarında iyileşme gözlenmemiştir (Şekil 8.3). 13 kV ile yapılan çalışmada hızlanan jet biriktirme alanında daha çok yapışmıştır.



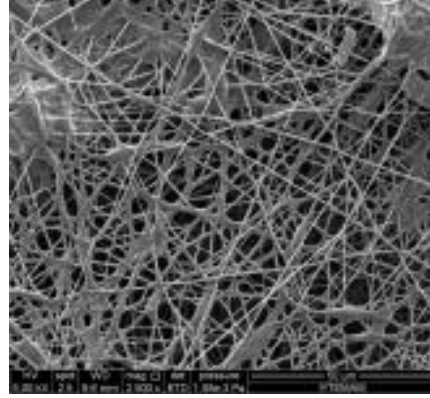
Şekil 8. 3. %6 TPU konsantrasyonunda 1.5 mL/h besleme hızı ile 12 cm iğne ucu–biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 7kV, (b) 10 kV, (c) 13kV potansiyel fark kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)

%8 TPU konsantrasyonu ile iğne ucu-biriktirme alanı mesafesinin incelendiği çalışmalarda, %6 TPU ile yapılan çalışmalara kıyasla, polimer konsantrasyonunun artması, düşük mesafelerde çok yoğun yapışmaya neden olmuş ve membran benzeri bir yapı elde edilmiştir (Şekil 8.4) Sadece iğne ucu-biriktirme alanı mesafesinin 15 cm'e çıkartıldığı çalışmada, polimer jetinin kat ettiği yolun artması sonucu, polimer jeti daha uzun süre gerdirilmiş ve lif oluşumu desteklenmiştir.

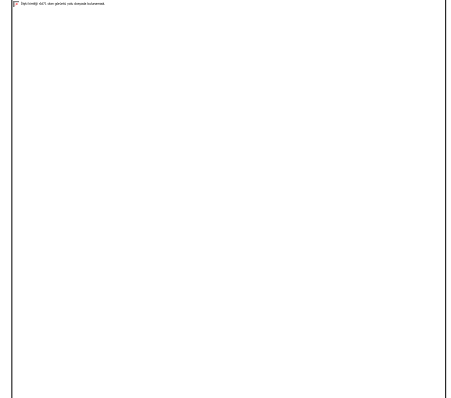


Şekil 8. 4. %8 TPU konsantrasyonunda 7kV potansiyel fark ile 1.5mL/h besleme hızı (a) 8, (b) 10, (c) 12, (d) 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)

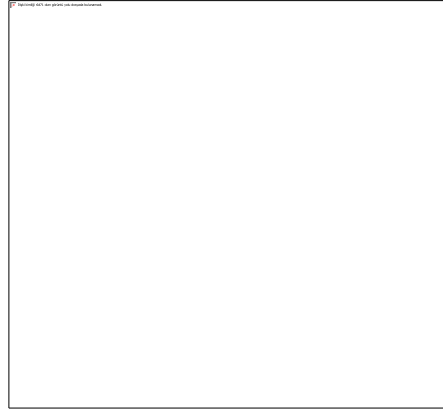
%8 konsantrasyonda TPU ile 10 kV potansiyel fark ve 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi kullanılarak hazırlanan yüzeylerin oluşumuna besleme hızının etkisini görmek için 1.5, 2.5 ve 3.5 mL/h olmak üzere üç farklı besleme hızı kullanılmıştır (Şekil 8.5). Uygulanan elektriksel gücün artması ile polimer jetinin gerdirilmesi artmış ve lif oluşumları gözlenmiştir. Oluşan lif formlarında kesişme noktalarında yapışmalar gözlenmiştir. Besleme hızının artması ile daha kalın lif formları oluşmuştur.



(d) 1.5 ml/h besleme hızı



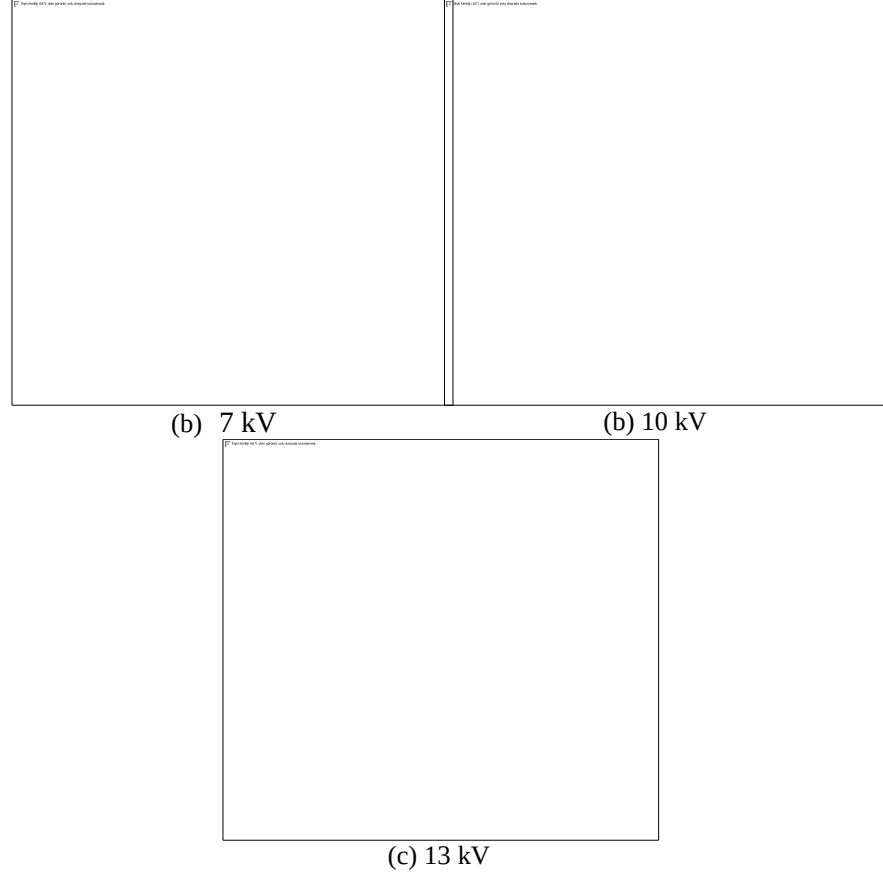
(e) 2.5 ml/h besleme hızı



(f) 3.5 ml/h besleme hızı

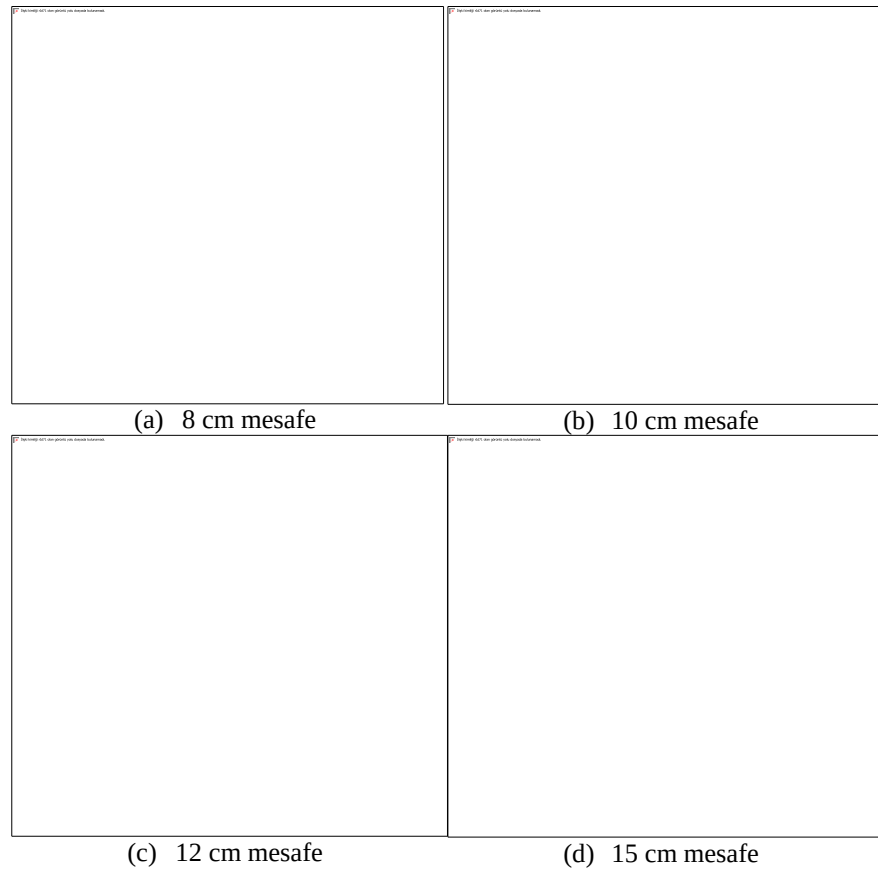
Şekil 8. 5. %8 TPU konsantrasyonunda 10 kV potansiyel fark ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 1.5, (b) 2.5, (c) 3.5 mL/h besleme hızları kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)

% 8 TPU konsantrasyonunda potansiyel farkın etkisini incelemek amacı potansiyel fark 7, 10 ve 13 kV olarak uygulanan besleme hızının 1.5 mL/h ve iğne ucu-biriktirme alanı mesafenin 12 cm olduğu çalışmalar yapılmıştır. Uygulanan potansiyel farkın artması ile polimer jetine uygulanan kuvvet artmış ve lif oluşumu desteklenmiştir. (Şekil 8.6).



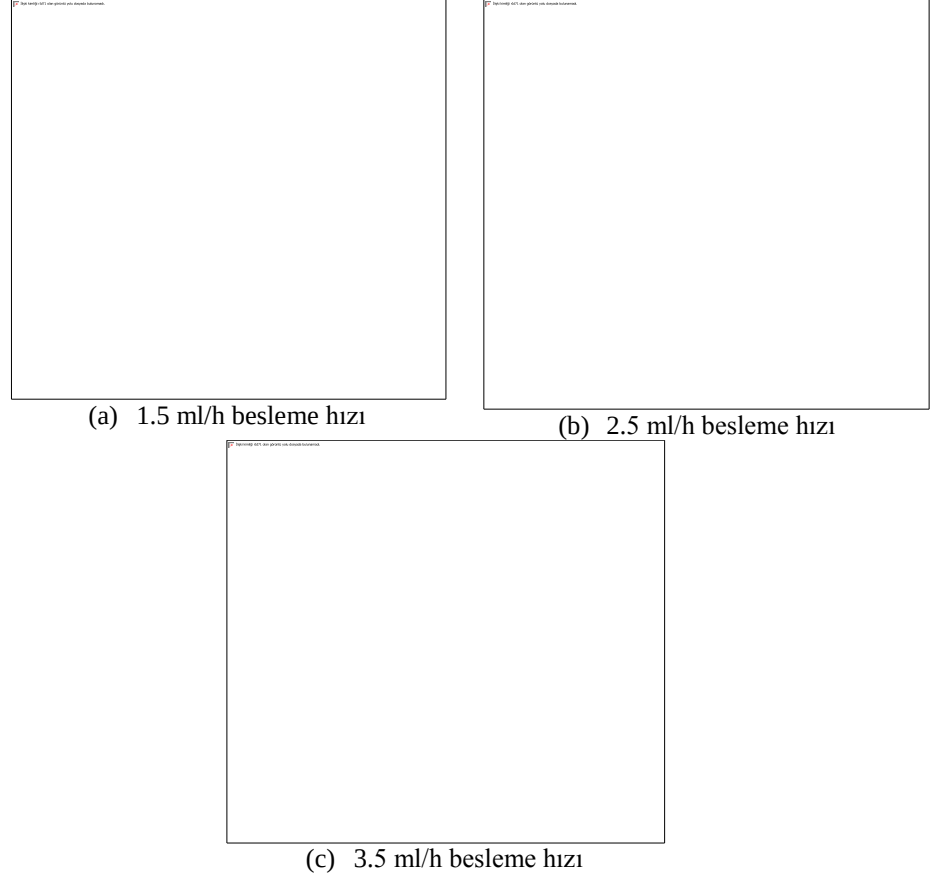
Şekil 8. 6. %8 TPU konsantrasyonunda 1.5 mL/h besleme hızı ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 7kV, (b) 10 kV, (c) 13kV potansiyel fark kullanılarak yapılan çalışmalar (5dk)

%10 TPU konsantrasyonu için, 1.5 mL/h besleme hızı, 7 kV potansiyel fark uygulanan, farklı iğne ucu-biriktirme alanı mesafelerinde yapılan çekimler Şekil 8.7'de verilmektedir. %6 ve 8 polimer konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında özellikle 15 cm'de yapılan çalışmada lif oluşumu için uygun konsantrasyona ulaşıldığı görülmektedir. İğne ucu- biriktirme alanı mesafesi 8, 10 ve 12 cm kullanılarak yapılan çalışmalarda çözgenin buharlaşması için yeterli süre sağlanamamış, bu nedenle lif oluşumu gerçekleşse bile toplandığı alanda yapışmalar olmuştur. Mesafenin artması ile jetin kat ettiği yol artmış, elektriksel çekim gücüne maruz kalan polimerin çekilme süresi uzamıştır. 15 cm'de yapılan çalışmalarda boncuksuz, düzgün lifler elde edilmiştir.



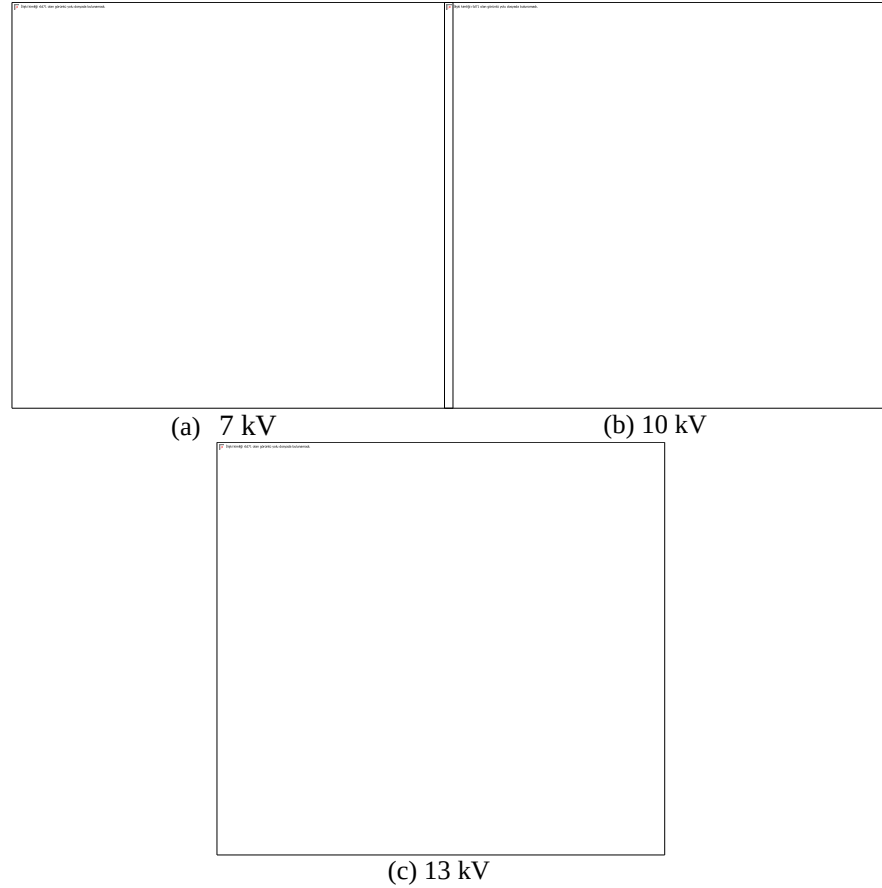
Şekil 8. 7. %10 TPU konsantrasyonunda 7kV potansiyel fark ile 1.5mL/h besleme hızı (a) 8, (b) 10, (c) 12, (d) 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe kullanılarak yapılan çalışmalar

%10 polimer konsantrasyonunda 1.5, 2.5 ve 3.5 olarak değiştirilen besleme hızları ile iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi 12 cm, potansiyel fark 10 kV olarak uygulandığı için, hem mesafenin yeterli olmaması hem de polimer jetinin hızlanması nedeni ile yeterli çekim ve kuruma sağlanamamıştır. Bu çalışmalarda düzgün liflerin çekimi mümkün olmamıştır (Şekil 8.8)



Şekil 8. 8. %10 TPU konsantrasyonunda 10 kV potansiyel fark ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 1.5, (b) 2.5, (c) 3.5 mL/h besleme hızları kullanılarak yapılan çalışmaları (5dk)

% 10 TPU konsantrasyonunda 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 1.5 mL/h besleme hızı kullanılarak yapılan 7, 10 ve 13 kV potansiyel fark uygulanan çalışmalarda mesafenin yetersiz oluşu sonucunda çözgenin buharlaşması için yeterli süre sağlanamamıştır ve bu durumda elde edilen yüzeylerde yoğun yapışma oluşmuştur (Şekil 8.9).

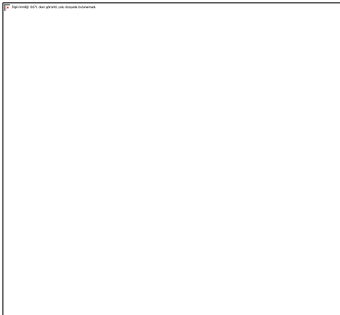
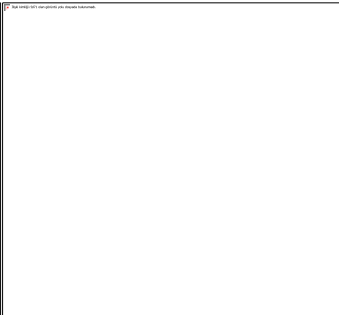
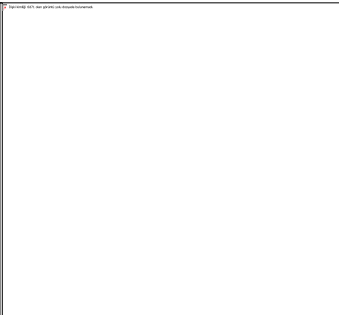
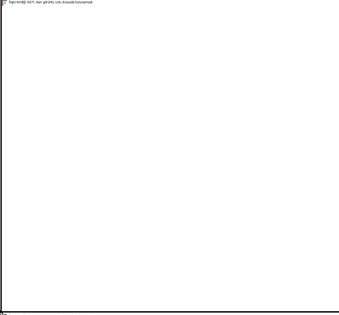


Şekil 8. 9. % 10 TPU konsantrasyonunda 1.5 mL/h besleme hızı ile 12 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve (a) 7kV, (b) 10 kV, (c) 13kV potansiyel fark kullanılarak yapılan çalışmalar

TPU ile ideal lif çekim koşullarının bulunması için yapılan çalışmalarda optimum çalışma koşulları sağlanarak tam düzgün lifler çekilememiştir. Ancak boncuksuz lifler için polimer konsantrasyonunun %10 olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca 1.5, 2.5 ve 3.5 mL/h olarak seçilen besleme hızlarının çok yüksek olduğu ve 8, 10, 12 ve 15 cm olarak çalışılan iğne ucu-biriktirme alanı mesafelerinden sadece 15 cm’de düzgün liflere yakın liflerin elde edilebildiği, diğerlerinin yeterli olmadığı görülmüştür. Bu nedenle ideal lif çekim koşullarının bulunması için yapılan ikinci bölüm çalışmalarda polimer konsantrasyonları %10, %12 ve % 14 olarak seçilmiş, iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi 15, 17.5 ve 20

cm, potansiyel fark 7, 10, 13 kV olarak ayarlanmış ve besleme hızı da 0.3 mL/h'e düşürülmüştür (Bkz. Şekil 7.16).

Şekil 8.10'da verilen sonuçlar incelendiğinde, besleme hızının düşürülmesinin lif oluşumuna olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Birinci bölümde yapılan %10 TPU konsantrasyonu, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi ve 7 kV potansiyel fark kullanılan çalışmalar ile kıyaslandığında, düşük besleme hızında gücün artırılması ile polimere daha fazla çekim uygulanabilmiş, daha düzgün, boncuksuz liflerin elde edilmesi mümkün olmuştur.

	15cm mesafe	17.5 cm mesafe	20 cm mesafe
7kV			
10kV			
13kV			

Şekil 8. 10. % 10 TPU konsantrasyonunda 0.3 mL/h besleme hızı ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve 7, 10, 13kV potansiyel kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)

Mesafenin ve gücün artırılması nanoliflerin oluşumuna olumlu etki yapmış, lifler oldukça uniform bir şekilde elde edilebilmiştir. Çizelge 8.2’de görüldüğü gibi, artan mesafe ve potansiyel fark ile birlikte daha düşük lif çapları elde edilmiştir. Polimer çözeltisine uygulanan potansiyel fark arttıkça, polimeri gerdiren kuvvet arttığı için lif çapı azalmıştır. İğne ucu ile biriktirme alanı arasındaki mesafenin artması ile elektrolif jetinin biriktirme alanına kadar kat etmesi gereken yol uzadığı ve böylece daha fazla gerdirmeye maruz kaldığı için lif çapları mesafe artışına bağlı olarak (artan potansiyel fark ile paralel olarak) azalmıştır.

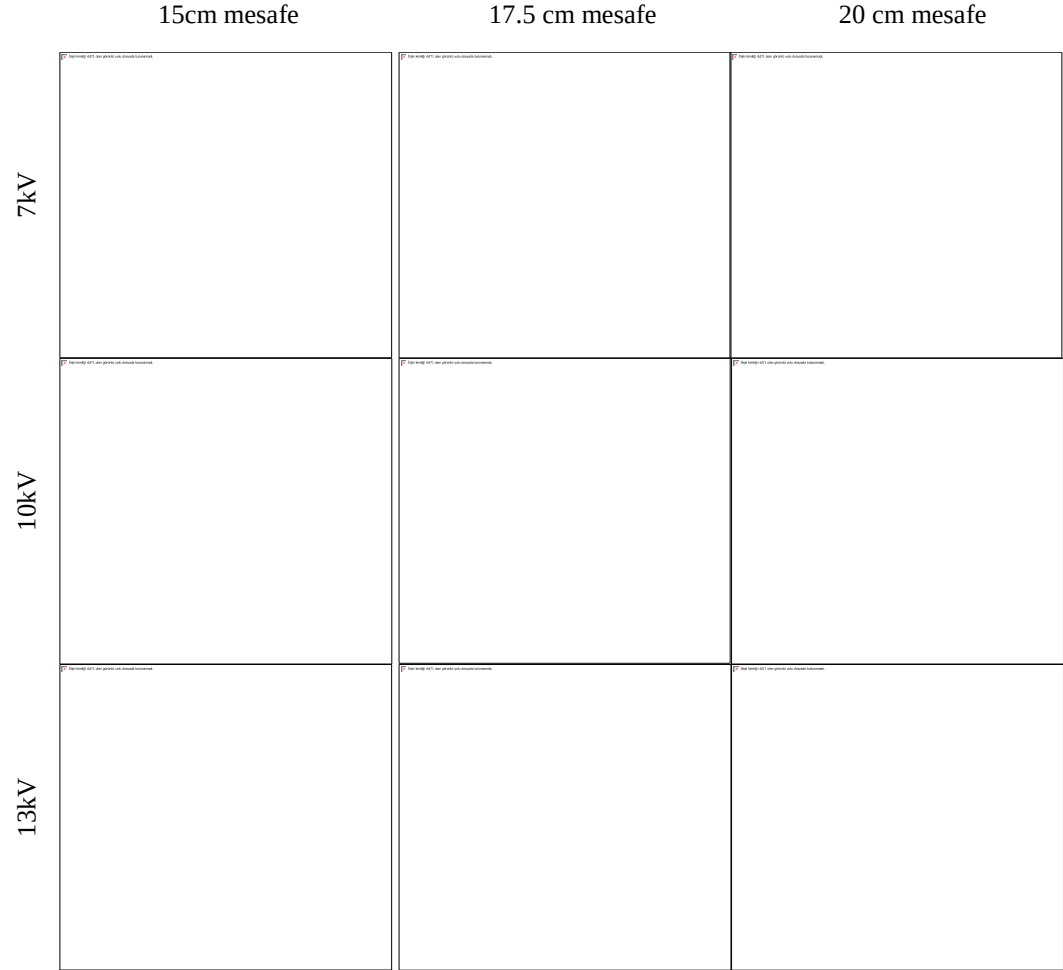
Çizelge 8. 2. %10 TPU konsantrasyonunda, 0,3 mL/h besleme hızı ile yapılan çalışmalarda elde edilen nanoliflerinin ortalama lif çapları (nm).

		Ortalama Lif Çapları (nm) ± S.D.		
Mesafe (cm)		15	17.5	20
Potansiyel fark (kV)	7	757.17 ± 89.03	714.62 ± 99.03	628.99 ± 127.01
	10	576.83 ± 51.56	532.52 ± 48.78	516.63 ± 68.18
	13	569.51 ± 46.11	510.83 ± 59.81	469.01 ± 60.34

Lif çapları arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile test edilmiştir ve Tukey post-hoc testi ile gruplar arasındaki farklılık karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ önem düzeyinde gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Tukey HSD testine göre 15, 17.5 ve 20 cm olarak kullanılan iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafelerde, her mesafe kendi içerisinde karşılaştırıldığında 10 ve 13 kV olarak uygulanan potansiyel farkta lif çapları arasında önemli farklılık yoktur ancak 7 kV potansiyel fark ile çalışıldığında elde edilen lifler diğer iki potansiyel farktan daha kalın olmaktadır. En kalın lifler 7 kV potansiyel fark uygulanan 15 ve 17.5 cm mesafe kullanılan çalışmalarda elde edilirken, en ince lifler, 20 ve 17.5 cm’de, 10 ve 13 kV potansiyel fark uygulanarak elde edilmiştir.

Lif çapına uygulanan potansiyel farkın ve iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafenin etkisini incelemek amacı ile tek değişkenli varyans analizi (Univariate Analysis of Variance) uygulanmıştır. $p < 0.05$ önem düzeyinde lif çapına mesafenin ve uygulanan potansiyel farkın etkisi önemlidir. Ancak mesafe ve potansiyel farkın etkisiyle oluşan etkileşimin önemli bir etkisi yoktur.

Polimer konsantrasyonunun %10'un üzerine çıkılması ile meydana gelen değişimleri incelemek için %12 ve %14 konsantrasyonlarında hazırlanan TPU çözeltileri ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafelerinde, 7, 10 ve 13 kV potansiyel fark uygulanan, besleme hızının 0.3 mL/h olarak sabit tutulduğu elektrolif çekimleri yapılmıştır.



Şekil 8. 11. % 12 TPU konsantrasyonunda 0.3 mL/h besleme hızı ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve 7, 10, 13kV potansiyel kullanılarak yapılan çalışmalar

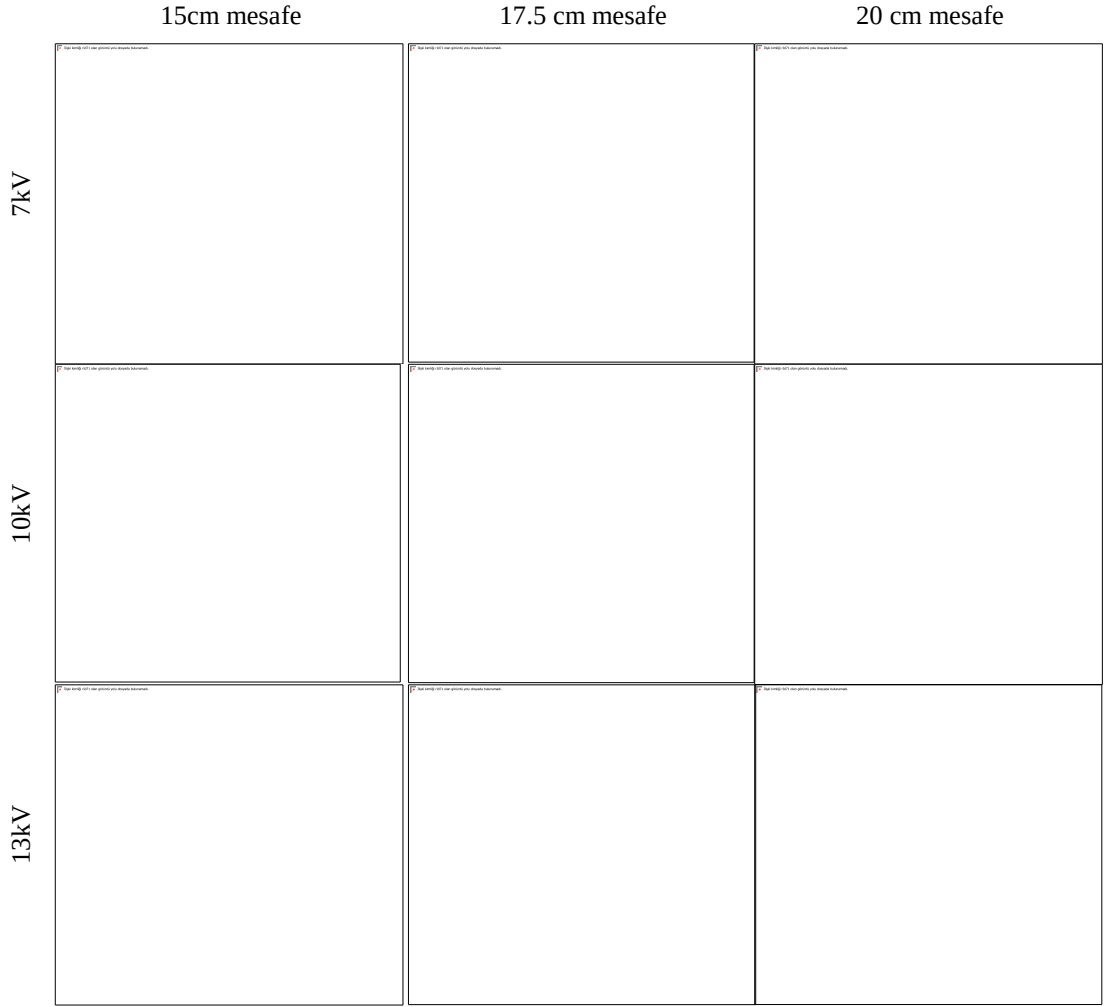
Şekil 8.11'de %12 TPU konsantrasyonları ile yapılan çalışmaların SEM görüntüleri verilmektedir. %10 TPU sonuçlarına kıyasla, polimer konsantrasyonu %12'ye çıkarıldığında, liflerin kalınlaştığı görülmüştür. Ölçülen lif çapları Çizelge 8.3'de verilmektedir. Gruplar arasındaki farklılık 15 cm ve 7 kV kullanılan çalışmalar ile 20 cm 13 kV kullanılan çalışmalar arasında $p < 0.05$ önem düzeyinde anlamlıdır. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. %12 TPU konsantrasyonu, %10 TPU konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında elde edilen

liflerin çaplarının artan polimer konsantrasyonuna bağlı olarak arttığı görülmüştür.

Çizelge 8. 3. %12 TPU konsantrasyonunda, 0.3 mL/h besleme hızı ile yapılan çalışmalarda elde edilen nanoliflerinin ortalama lif çapları (nm).

		Ortlama Lif çapları (nm) ± S.D.		
Mesafe (cm)		15	17,5	20
Potansiyel fark (kV)	7	1268.93 ± 235.85	1225.07 ± 219.29	1095.48 ± 314.32
	10	1137.40 ± 103.17	1038.72 ± 365.22	964.80 ± 122.06
	13	1046.87 ± 287.61	989.61 ± 196.41	892.89 ± 111.12

Şekil 8.12’de %14 TPU konsantrasyonu ile yapılan çalışmalar verilmiştir. Polimer konsantrasyonunun %14’e çıkarılması ile çözelti viskozitesi artmış, polimer çözeltisinin hazırlanmasında (polimerin çözünmesinde) ve şırıngadan pompalanmasında sıkıntılar yaşanmıştır. Elde edilen liflerin oldukça kalın olduğu ve ağımsı yapılar oluşturacak şekilde biriktirme alanında toplandığı ve %14 TPU konsantrasyonunun elektrolif çekimine uygun olmadığı görülmüştür.



Şekil 8. 12. % 14 TPU konsantrasyonunda 0.3 mL/h besleme hızı ile 15, 17.5 ve 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı arası mesafe ve 7, 10, 13kV potansiyel kullanılarak yapılan çalışmalar (5 dk)

Bu iki bölümde yapılan çalışmalar sonucunda, TPU polimeri için en uygun polimer çözeltisi konsantrasyonunun, elektrolif çekimi süresince stabil polimer jetinin sağlanabildiği, düzgün ve ince liflerin elde edilebildiği, %10 konsantrasyonu ve en uygun elektrolif çekim koşullarının 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi ve 13 kV potansiyel fark olduğuna karar verilmiştir.

8.1.2. NAP yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

TPU esaslı nanolifli NAP içeren ilaç taşıyıcı sistemlere ait deney planı Çizelge 8.4’de verilmektedir. %8 ve %10 konsantrasyonlarında hazırlanan TPU çözeltilerine polimer ağırlığı üzerinden %10 ve %20 NAP yüklenerek, Yöntem 7.2.7.2’de anlatıldığı gibi 13 kV potansiyel fark, 20 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi ve 1 mL/h besleme hızı kullanılarak 5, 10 ve 20 saat süre ile elektrolif çekimi yapılmıştır (Bkz. Şekil 7.17). Elde edilen nanolifli yüzeylerin karakterizasyonları yapılmış, salım sonuçları ise kalınlık, NAP konsantrasyonu ve TPU konsantrasyonu esas alınarak karşılaştırılmıştır.

Çizelge 8. 4. NAP yüklü TPU lifleri ile yapılan çalışmalar.

TPU konsantrasyonları w/w	NAP Konsantrasyonları (w/w polimer)	Biriktirme Süreleri
8%	10%	5 saat
		10 saat
		20 saat
8%	20%	5 saat
		10 saat
		20 saat
10%	10%	5 saat
		10 saat
		20 saat
10%	20%	5 saat
		10 saat
		20 saat

Hazırlanan çözeltilerin Yöntem 7.25’de anlatıldığı gibi yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri yapılmıştır ve sonuçları Çizelge 8.5’de verilmektedir. Çözeltilere eklenen NAP, çözeltilerin yüzey gerilimlerinde, iletkenliklerinde ve viskozitelerinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

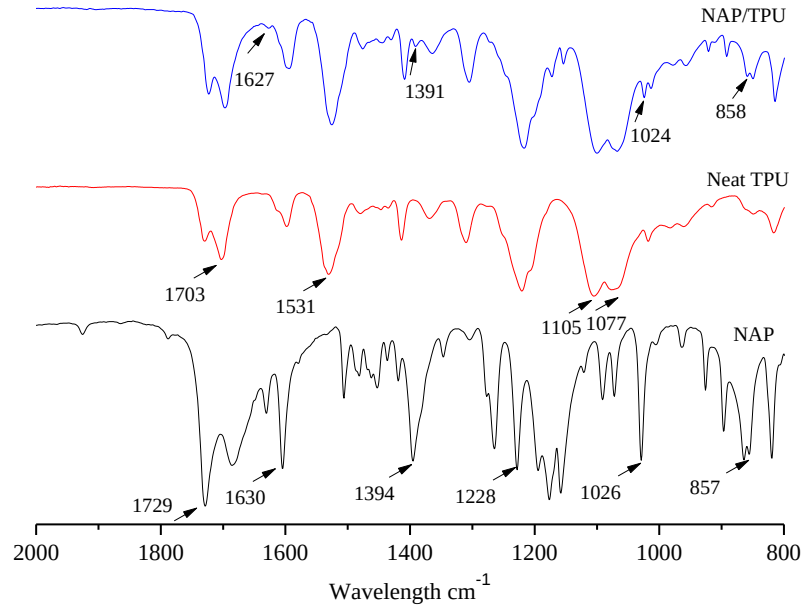
Çizelge 8. 5. NAP yüklü TPU çözeltilerinin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri.

Çözelti Konsantrasyonu (w/w)	Yüzey Gerilimi m/Nm	İletkenlik $\mu\text{S/cm}$	Viskozite (cp)
%8 TPU	38.6	1.55	866.7
%8 TPU/NAP10	38.5	2.24	866.7
%8 TPU/NAP20	38.4	3.62	866.7
%10 TPU	40.3	1.34	2667
%10 TPU/NAP10	39.6	2.05	2933
%10 TPU/NAP20	39.5	3.05	2733

8.1.2.1. NAP yüklü TPU nanoliflerin FTIR çalışmalarına ait bulgular

NAP, TPU ve NAP yüklü TPU nanoliflerinin FTIR spektroskopisi Yöntem 7.2.9.1’de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Şekil 8.13’de, TPU nanoliflerinin (TPU), NAP yüklü TPU nanoliflerinin (NAP/TPU), toz haldeki NAP’ın spektrumları verilmektedir. NAP’a ait, 1729 cm^{-1} $-\text{C}=\text{O}$ (karbonil) gerilimleri, 1630 cm^{-1} aromatik grupların $\nu(\text{C}-\text{C})$ modları (Del Arco et al., 2004), 1228 cm^{-1} $-\text{O}-$ gerilimi (Grandelli et al, 2012; Junco et al., 2002; Machin et al., 2012) ve 1394 cm^{-1} CH_3 bükülmesi (Javadzadeh et al., 2010) gibi belirleyici pikler, $800\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görülmektedir. Ayrıca 1026 ve 857 cm^{-1} bölgesinde NAP’ın $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ bağlarından dolayı titreşim modları (Wie et al., 2004) tespit edilmektedir. TPU’ya ait FTIR spektrumunda ise 1703 cm^{-1} ‘de ürethan bağlarını gösteren (Tanzi et al., 1996), 1531 cm^{-1} ’de N-H gerilimleri (Huynh 2010), 1105 ve 1077 cm^{-1} ’de C-O bağlarını gösteren pikler bulunmaktadır.

NAP’ın nanolifli TPU yüzeyleri ile birleştirilmesinden sonra alınan spektrum ilaçsız TPU spektrumuna çok benzemektedir. Ancak NAP’ın karakteristik pikleri, karbonil bağlarına ithaf edilebilen 1728 cm^{-1} , 1627 cm^{-1} ‘de aromatik grupların $\nu(\text{C}-\text{C})$ modları, 1391 cm^{-1} ‘de CH_3 , 1024 ve 858 cm^{-1} C-O-C bandlarının varlığını gösteren pikler elektrolif çekim yöntemine göre elde edilmiş NAP yüklü yüzeylerde NAP varlığını göstermektedir.

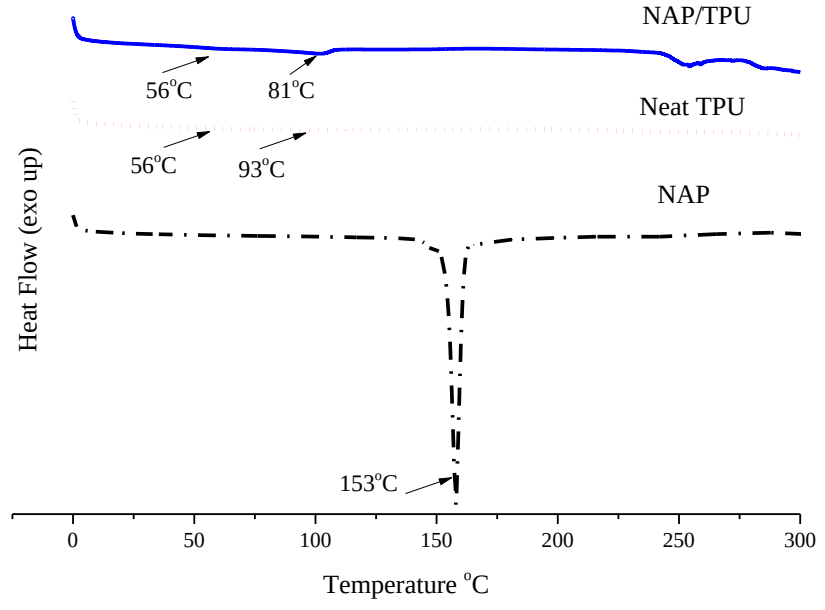


Şekil 8. 13. TPU, NAP yüklü TPU nanoliflerinin ve toz NAP'ın FTIR spektrumları

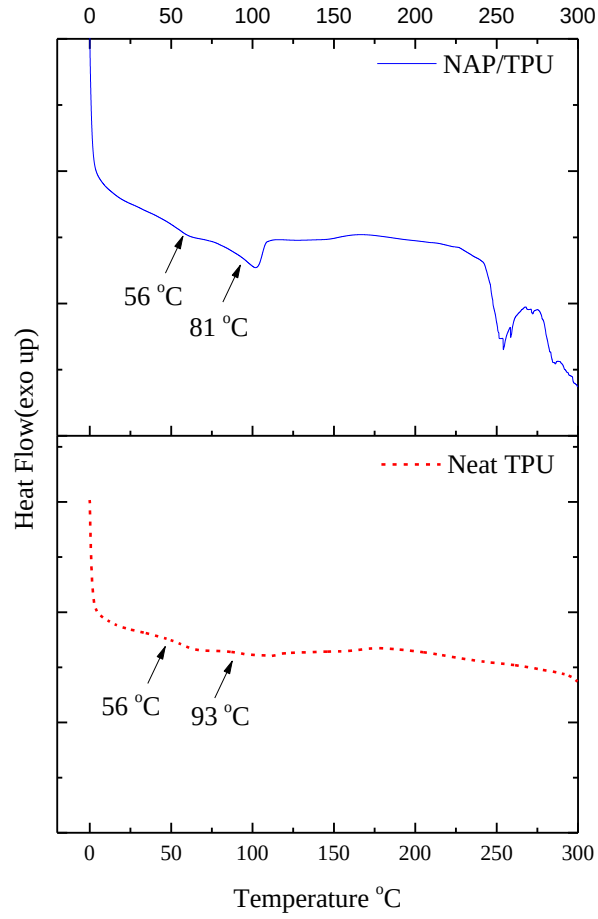
8.1.2.2. NAP yüklü TPU nanoliflerin DSC çalışmalarına ait bulgular

DSC çalışmaları Yöntem 7.2.9.2'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. TPU nanoliflerinin (TPU), NAP yüklü TPU nanoliflerinin (NAP/TPU), toz haldeki NAP'ın (NAP) DSC eğrileri Şekil 8.14 (a)'da verilmektedir. TPU yüzeyinin DSC eğrisi 56.08°C ve 93.12°C'de iki camısı geçiş (T_g) göstermektedir (8.14 (b)) ve bu endotermik pikler sırasıyla yumuşak ve sert bölgeler ile ilgilidir (Barick and Tripathy, 2010). İncelenen sıcaklık aralığında NAP, NAP'ın erime sıcaklığına bağlı olarak ~153°C'de görülen pik ile tek bir endotermik termal geçiş göstermektedir. Bu pik, ilaç yüklü TPU nanolifli yüzeylerin DSC termogramlarında görülmemektedir, camısı geçiş sıcaklıkları yalnız TPU nanoliflerine benzer olarak 56.28 ve 81.78°C'de görülmektedir. Ne ilaç kristallerinin, ne de diğer ilaç agregatlarının liflerin yüzeyinde görülmemesi nedeni ile ilacın lifler ile bütünlük sağladığı, lif içerisinde kristalin ilaç agregatları oluşmadığından ilaca ait erime pikinin belirgin bir şekilde görülmediği kabul edilmektedir (Tungpara et al., 2007).

(a)



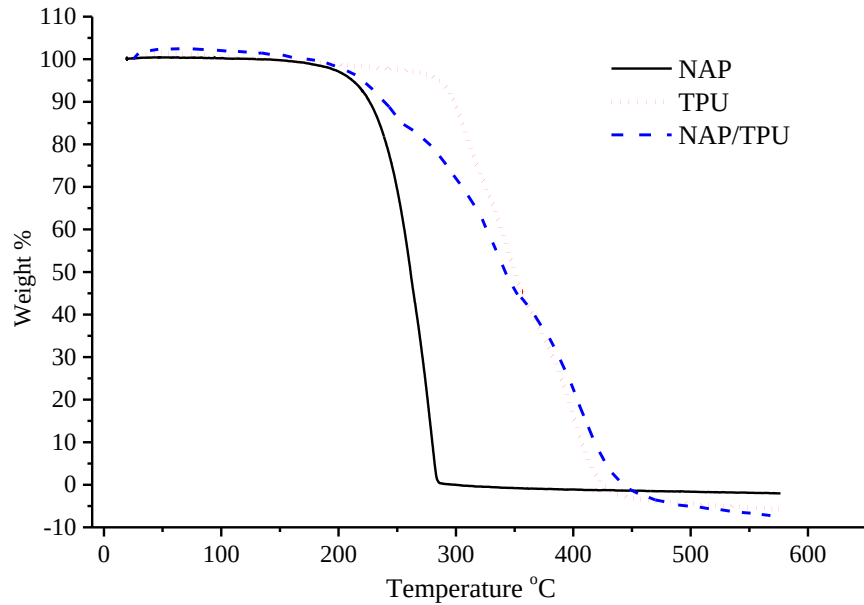
(b)



Şekil 8. 14. (a) TPU, NAP yüklü TPU nanoliflerinin ve toz NAP'ın, (b) TPU ve NAP yüklü TPU nanoliflerinin DSC termogramları

8.1.2.3. NAP yüklü TPU nanoliflerin TGA çalışmalarına ait bulgular

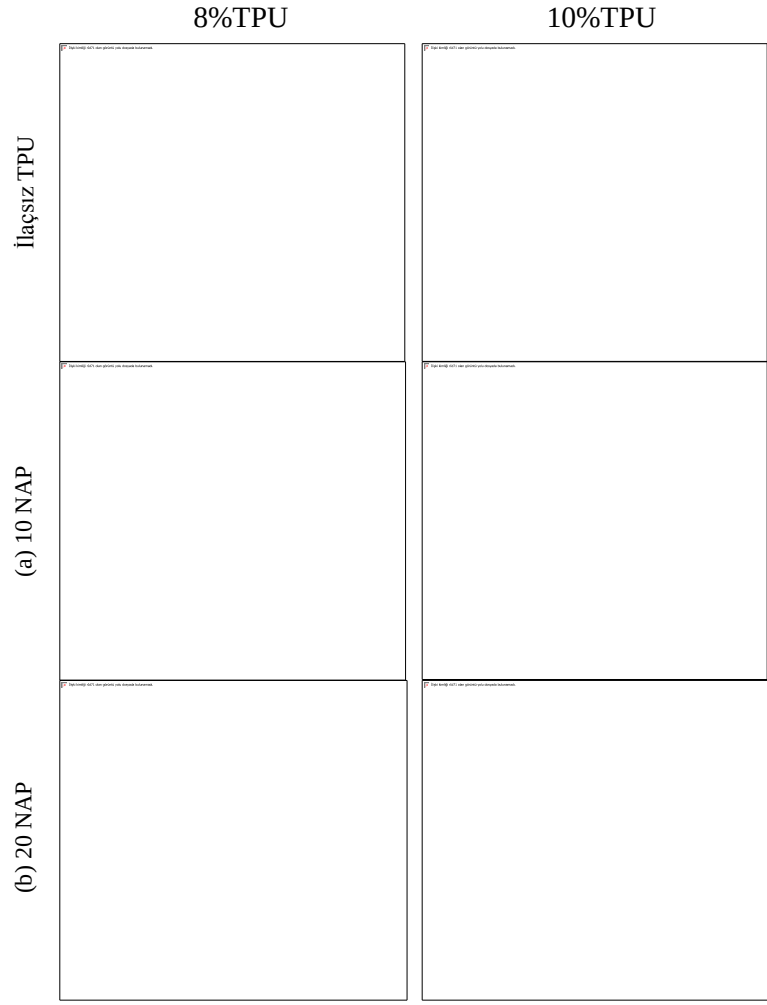
TGA çalışmaları Yöntem 7.2.9.3’de anlatıldığı gibi yapılmıştır. TPU nanoliflerinin (TPU), NAP yüklü TPU nanoliflerinin (NAP/TPU), toz haldeki NAP’ın (NAP) TGA termogramları Şekil 8.15’de verilmektedir. TGA eğrilerinden NAP’ın 180 ve 285°C aralığını kapsayan sıcaklık bölgesinde esas degradasyona bağlı olarak tek adımlı ağırlık kaybı gösterdiği görülmüştür. TPU nanolifleri için termal degradasyon 270°C civarında başlayıp, 425°C civarında bitmiştir. Diğer taraftan NAP/TPU nanolifleri iki degradasyon adımlı ağırlık kaybı göstermektedir. TPU nanolifleri için TPU matriksi içerisinde bulunan ilacın termal degradasyonuna bağlı olarak ağırlık kaybında iki adım daha gözlenmiştir. İlk ve ikinci termal degradasyonun başlangıcı sırasıyla 190°C ve 350°C civarında olmuştur. Ayrıca NAP/TPU nanolifleri ağırlıklarının yarısını 340°C civarında kaybetmiştir, bu değer yalın TPU nanolifleri ile kıyaslandığında (350°C) daha düşüktür. Bu sonuçlar TPU matriksi içerisindeki NAP TPU’nun termal degradasyonunu geciktirmektedir.



Şekil 8. 15. TPU, NAP yüklü TPU nanoliflerinin ve toz NAP’ın TGA termogramları

8.1.2.4. NAP yüklü TPU nanoliflerin SEM çalışmalarına ait bulgular

Yöntem 7.2.9.5 ve Yöntem 7.2.9.6’da anlatıldığı gibi NAP yüklü TPU esaslı nanoliflerin SEM çalışmaları ve yüzey kalınlık ölçümleri yapılmış, SEM görüntüleri Şekil 8.16’de, ortalama lif çapları ve kalınlıkları ise Çizelge 8.6 ve 8.7’de verilmektedir. %10 NAP, NAP10 ve %20 NAP yüklemeler NAP20 olarak kodlanmıştır. Polimer konsantrasyonun ve yüklenen NAP miktarının lif çapına olan etkisi tek değişkenli varyans analizi (Univariate Analysis of Variance) ile incelendiğinde $p < 0.05$ önem düzeyinde polimer konsantrasyonunun lif çapı üzerine etkisinin önemli olduğu ($F(1, 286) = 91.110, p < .001$) ancak NAP ilavesinin lif çapında önemli bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür ($F(2, 286) = 1.301, p = 0.274$). %10 TPU konsantrasyonunda NAP olmadan (665,12 nm), polimer ağırlığı üzerinden %10 NAP yüklenerek (723.50 nm) ve %20 NAP (707,47 nm) yüklenerek elde edilen liflerin ortalama lif çapları arasındaki fark önemli değildir. Bu sonucun NAP’ın iyonik karakterli olmamasına bağlı olarak çözeltinin iletkenliğinde herhangi bir değişiklik yapmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 8. 16. 20 saat biriktirilen (a) %10, (b) %20 NAP yüklü TPU yüzeylerin SEM görüntüleri

Çizelge 8. 6. NAP yüklü TPU liflerinin ortalama lif çapları (nm).

	%8 TPU yüzeylerinin ortama lif çapları (nm) $\pm SD$	%10 TPU yüzeylerinin ortama lif çapları (nm) $\pm SD$
İlaçsız	523.66 $\pm$ 124.65	665.12 $\pm$ 134.41
NAP10	527.98 $\pm$ 109.63	723.50 $\pm$ 212.32
NAP20	537.95 $\pm$ 134.04	707.47 $\pm$ 165.78

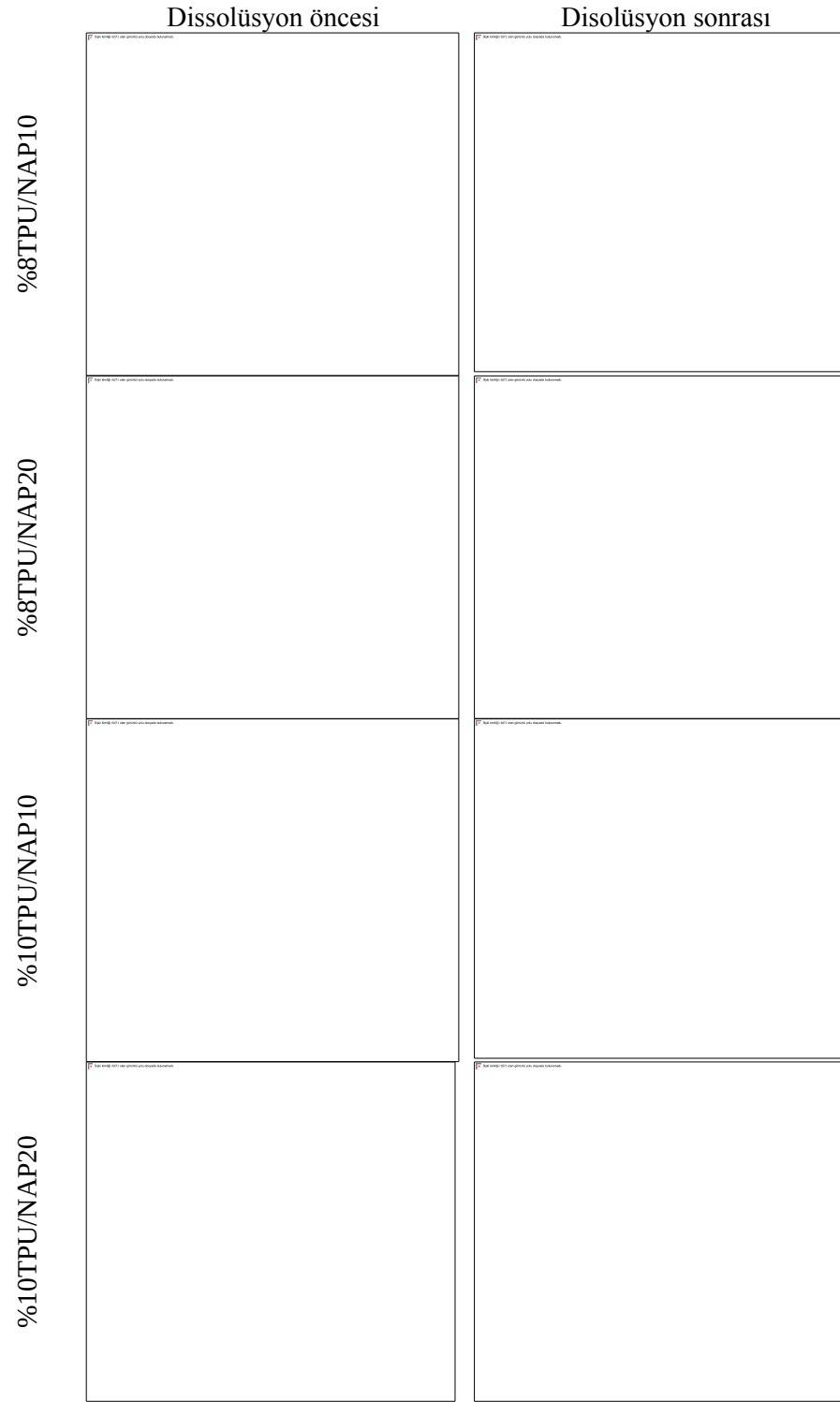
NAP yüklü TPU yüzeylerin kalınlık ve ortalama ağırlık ve teorik naproksen miktarları Çizelge 8.7’de verilmektedir. Polimer konsantrasyonuna ve biriktirme süresine bağlı olarak elde edilen yüzeylerin kalınlıkları artmaktadır. Ancak %10 TPU konsantrasyonunda çalışıldığında polimer jeti artan viskoziteye ve azalan bükülme kararsızlığına bağlı olarak daha dar alana toplanmaktadır. Bu durum

daha yoğun ve kalın yüzeylerin elde edilmesini sağlamıştır. Yüzeylerin ağırlıkları da bu kalınlıklar ile orantılı olarak artmaktadır. Teorik naproksen içeriği yüzeylere polimer ağırlığı üzerinden eklenen NAP miktarıdır.

Çizelge 8. 7. Toplama süresine göre naproksen yüklü TPU yüzeylerin, ortalama yüzey kalınlığı, ortalama ağırlık ve teorik naproksen içerikleri.

	<i>Ortalama yüzey kalınlığı (mm) $\pm$SD</i>	<i>Ortalama ağırlık (mg) $\pm$SD</i>	<i>Teorik naproksen ağırlığı (mg) $\pm$SD</i>
8%TPU/NAP10-5h toplama	0.03 $\pm$ 0.012	29.40 $\pm$ 4.39	2.67 $\pm$ 0,40
8% TPU/NAP10 10h toplama	0.09 $\pm$ 0.016	57.70 $\pm$ 4.39	5.25 $\pm$ 0,40
8% TPU/NAP10 20h toplama	0.30 $\pm$ 0.062	169.87 $\pm$ 20.60	15.44 $\pm$ 1,87
8% TPU/NAP20 5h toplama	0.02 $\pm$ 0.009	21.90 $\pm$ 3.05	3.65 $\pm$ 0,51
8% TPU/NAP20 10h toplama	0.07 $\pm$ 0.014	46.40 $\pm$ 6.10	7.73 $\pm$ 1.02
8% TPU/NAP20 20h toplama	0.22 $\pm$ 0.038	127.37 $\pm$ 15.75	21.23 $\pm$ 2.62
10 % TPU/NAP10 5h toplama	0.145 $\pm$ 0.046	91.80 $\pm$ 27.34	8.35 $\pm$ 2,49
10 % TPU/ NAP10 10h toplama	0.341 $\pm$ 0.093	180.27 $\pm$ 27.88	16.39 $\pm$ 2.53
10 % TPU/ NAP10 20h toplama	0.773 $\pm$ 0.221	380.17 $\pm$ 54.65	34.56 $\pm$ 4.97
10% TPU/NAP20 5h toplama	0.173 $\pm$ 0.042	102.07 $\pm$ 4.65	17.01 $\pm$ 0.78
10% TPU/NAP20 10h toplama	0.399 $\pm$ 0.097	200.67 $\pm$ 39.64	33.44 $\pm$ 6.61
10% TPU/NAP20 20h toplama	0.91 $\pm$ 0.233	462.00 $\pm$ 19.94	77.00 $\pm$ 3.32

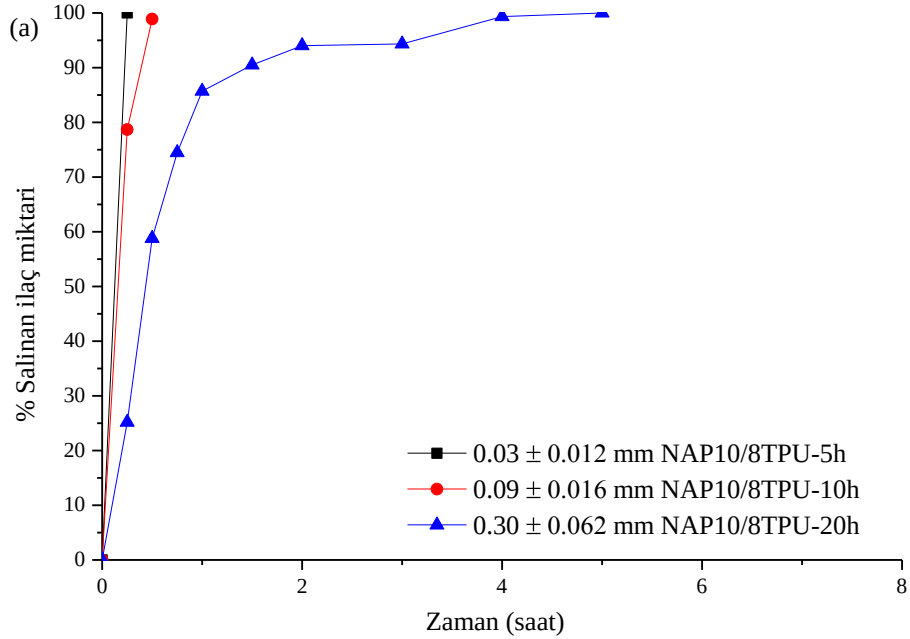
NAP yüklü TPU yüzeylerin dissolüsyon öncesi ve sonrası SEM görüntüleri Şekil 8.17’de verilmektedir. Dissolüsyon öncesi lifler daha düz görünmektedirler. Dissolüsyon sonrasında ise yüzey içinde bulunan NAP’ın dissolüsyon ortamına geçmesi, yüzeylerin ıslanıp kuruması sonucu lifler daha karışık olarak görünmektedir.

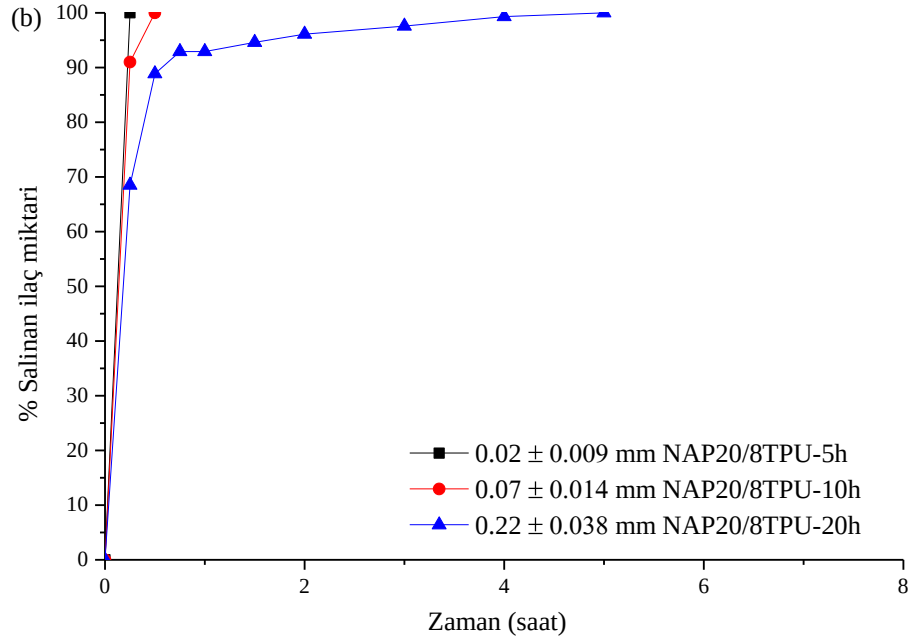


Şekil 8. 17. NAP yüklü TPU yüzeylerin dissolüsyon öncesi ve sonrası SEM görüntüleri

8.1.2.5. NAP yüklü TPU nanolifli yüzeylerin salım çalışmalarına ait bulgular

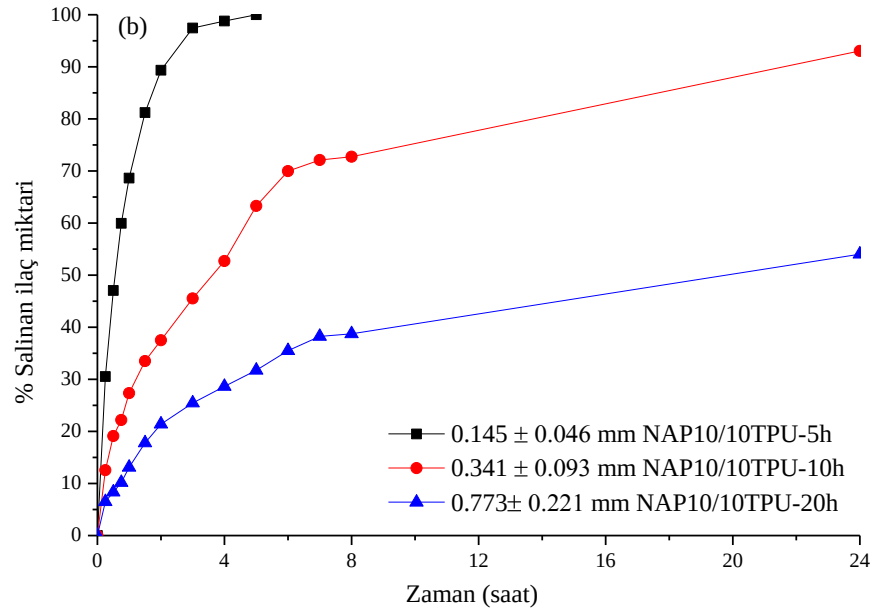
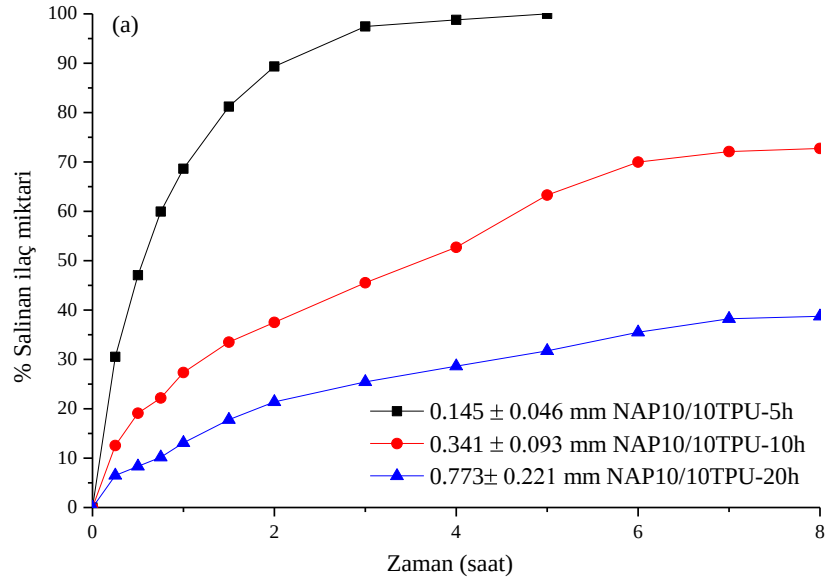
Bu bölümdeki salım çalışmaları Yöntem 7.2.11’de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. NAP yüklü TPU yüzeylerin salım çalışmaları sonuçları her iki polimer ve ilaç konsantrasyonunda, farklı biriktirme sürelerine ait salım eğrileri verilerek karşılaştırılmıştır. %8 TPU konsantrasyonunda yapılan çalışmalar Şekil 8.18 (a) ve (b)’de verilmektedir. %8 TPU konsantrasyonu ile elde edilen yüzeylerin maksimum kalınlığı 20 saatlik toplama sonunda dahi 0.30 ± 0.062 ve 0.22 ± 0.038 mm olmuştur. 5 ve 10 saatlik toplamalarda yüzey kalınlığı çok düşük olduğu için yüklenen NAP’ın yüzeye çok yakın konumlandığı düşünülmektedir. Bu nedenle dissolüsyon ortamına konulan yüzey, içermiş olduğu NAP miktarını çok hızlı bir şekilde salmaktadır. Kalınlık artışı ile 20 saatlik çalışmalarda salım süresi 5 saate kadar uzamış gözükse de ilk 45-60 dakikada yüklenen NAP miktarının %90’ını salınmaktadır (Şekil 8.18 (a) ve (b)). %10 ve %20 NAP yüklenen 5 ve 10 saat süre ile biriktirilen yüzeylerin salım hızının çok yüksek olması nedeni ile NAP konsantrasyonları arasında fark görülmemektedir. 20 saatlik çalışmalarda ise NAP konsantrasyonunun %10 olduğu numunelerin salımlarının, %20 NAP yüklenen numunelere göre daha yavaş olduğu görülmektedir.

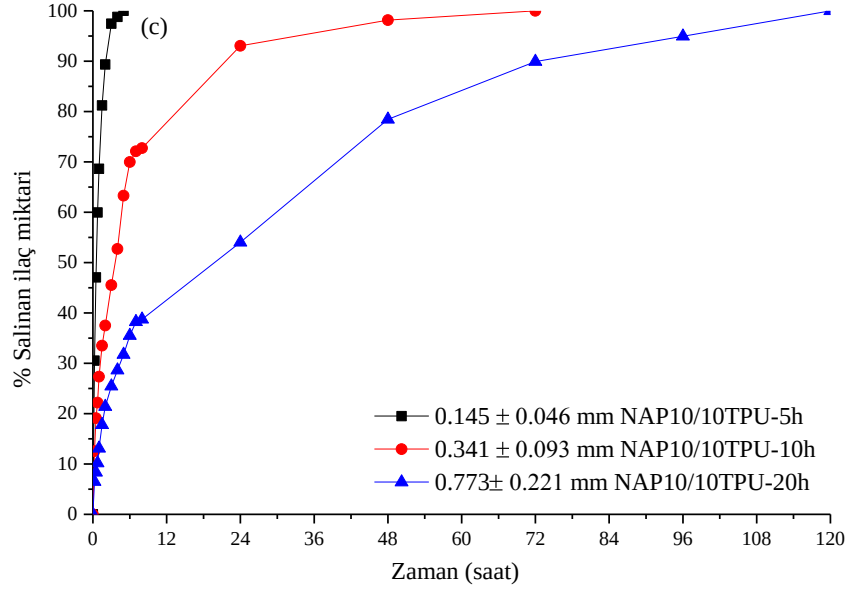




Şekil 8. 18. (■) 5 saat , (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- NAP yüklü %8 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafikleri; (a)NAP10, (b) NAP20

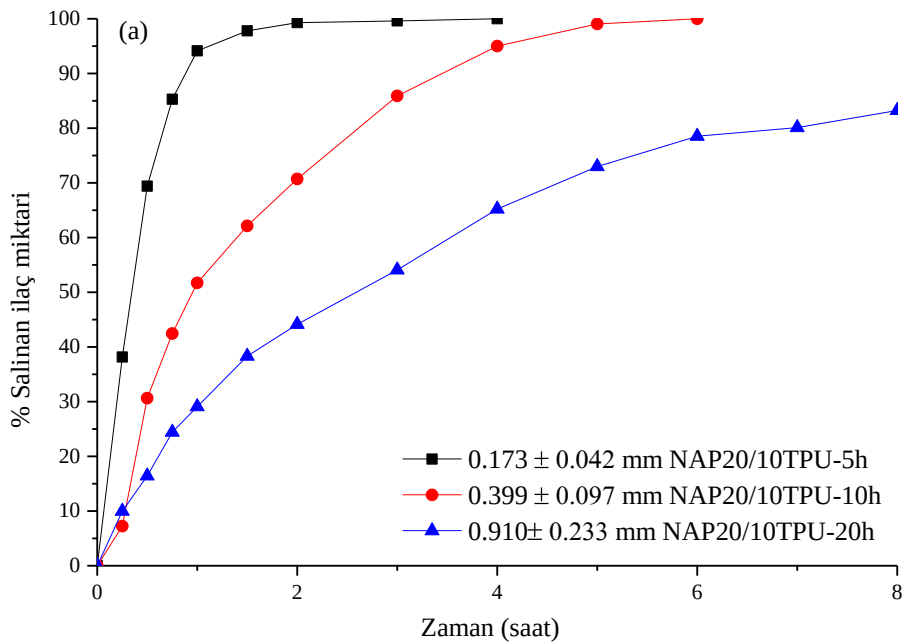
Polimer konsantrasyonu %10'a çıkartıldığında artan viskoziteye bağlı olarak biriktirme alanı daralmıştır. Hem polimer konsantrasyonun artmasına bağlı olarak artan lif çapı kalınlığı hem de biriktirme alanının daralması sonucu daha kalın ilaç yüklü yüzeyler elde edilmiştir (Çizelge 8.7). %10 NAP yüklenen %10 TPU yüzeylerin salım eğrileri Şekil 8.19 (a), (b) ve (c)'de sırasıyla 0-8 saat, 0-24 saat ve 0-120 saat zaman aralıkları ile verilmektedir. Artan kalınlığa bağlı olarak yüzeylerde bulunan ilacın dissolüsyon ortamına geçmesi için kat etmesi gereken difüzyon mesafesi artmıştır. 0.145 ± 0.046 mm kalınlığında olan 5 saat biriktirilen numunede salınan naproksen miktarı %100'e 5 saatte ulaşırken, 20 saat biriktirilen ve 0.773 ± 0.221 mm kalınlığında olan numune %100'e 120 saat sonunda ulaşmıştır. Kalınlık artışıyla yüzey daha sıkı bir hale gelmiş, yüzeyin şişmesi yavaşlamış ve ilacın difüzyon mesafesi artmıştır. Bu durum da ilaç salım hızının yavaşlamasına neden olmuştur.

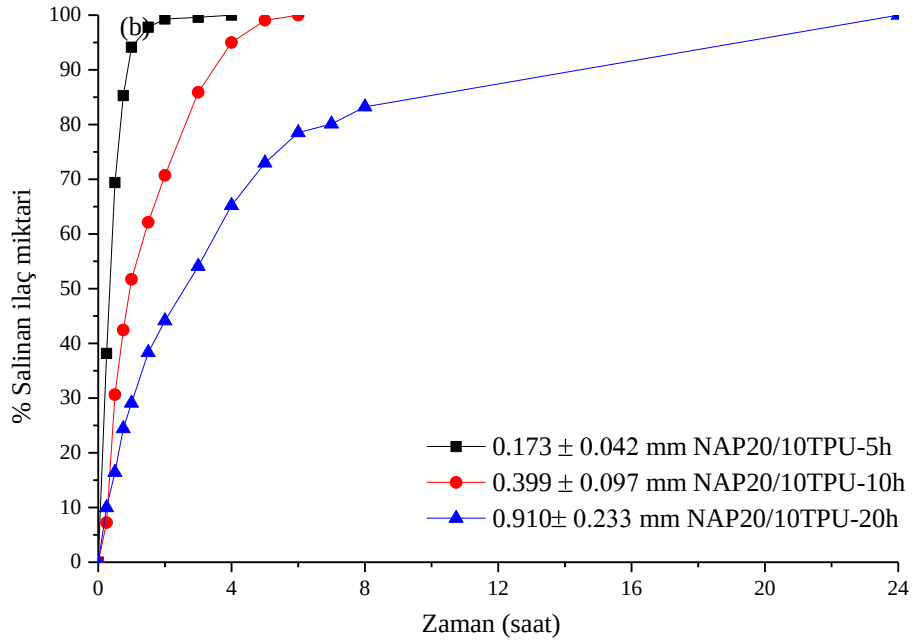




Şekil 8. 19. (■) 5 saat , (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- %10 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafikleri; (a) 0-8, (b) 0-24, (c) 0-120 saat

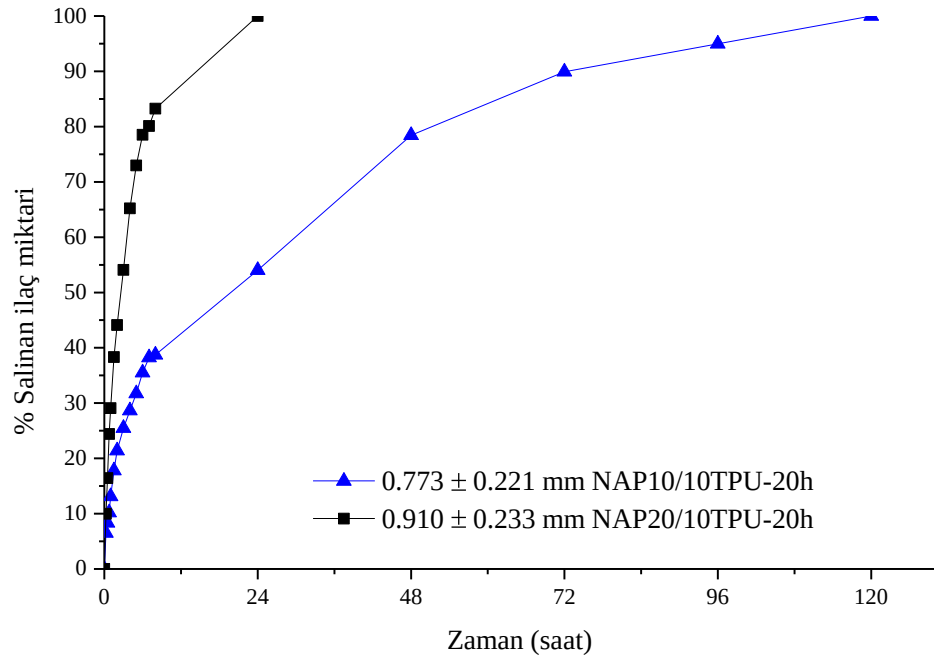
%20 NAP yüklenen %10 TPU yüzeylerin salım eğrileri Şekil 8.20 (a) ve (b)'de sırasıyla 0-8 saat ve 0-24 saat zaman aralıkları ile verilmektedir. 0.173 ± 0.042 mm kalınlığında olan 5 saat biriktirilen numuneden salınan NAP miktarı %100'e 4 saatte, 10 saat biriktirilen, 0.399 ± 0.097 mm numune 6 saatte ulaşırken, 20 saat biriktirilen ve 0.910 ± 0.233 mm kalınlığında olan numune %100'e 24 saat sonunda ulaşmıştır.





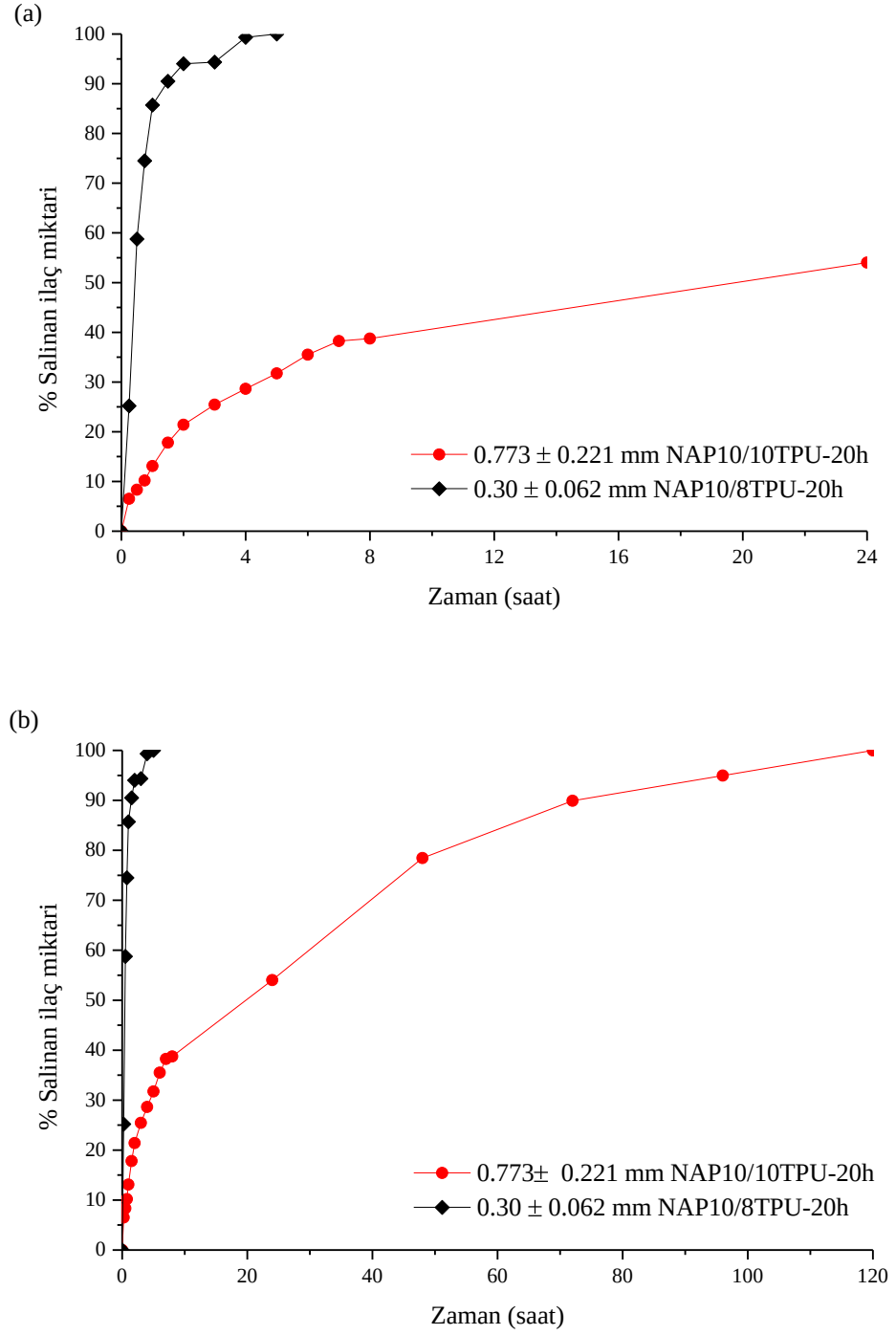
Şekil 8. 20. (■) 5 saat, (●) 10 saat, (▲) 20 saat biriktirilen- %20 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafikleri; (a) 0-8, (b) 0-24 saat

Şekil 8.21’de 20 saat biriktirilen %10 ve %20 NAP yüklenen %10 TPU yüzeylerin salım çalışmaları karşılaştırılmıştır. NAP konsantrasyonunun %10’dan %20’ye çıkartılması ilk 8 saatte salınan ilaç yüzdesini yaklaşık 2 katına çıkartmıştır. Genel olarak bakıldığında da her durumda %20 NAP yüklenen yüzeylerden salınan toplam ilaç miktarları daha yüksek olmuştur. Daha fazla NAP yüklenmesi sonucunda daha fazla ilaç yüzeye yakın konumlanmaktadır. Bu ilk aşamada yaşanan daha yüksek salıma neden olmaktadır. Muhtemel diğer bir neden de monolitik matriks sistemlerde polimer içindeki ilacın doyma noktası ile ilgilidir (Siegel, 2012; Ranade, 2004b). Kritik nokta aşıldığında çözünen ve polimer içerisinden uzaklaşan ilaç molekülleri polimer matriksi içerisinde gözenekler (porlar), kanallar oluşturmaktadır. Bu gözenekler kalan ilaçlar için daha kolay geçilebilen difüzyon yolunu oluşturmaktadır. Bu nedenle de gözenekli yapıya dönüşen TPU matriksten ilacın çıkması daha hızlı olmaktadır. Şekil 8.15’de her iki polimer ve ilaç konsantrasyonuna ait dissolüsyon öncesi ve sonrası SEM görüntüleri verilmektedir.



Şekil 8. 21. 20 saat biriktirilen- (▲) %10 NAP ve (■) %20 NAP yüklü %10 TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafiği

Şekil 8.22 (a) ve (b)'de %8 TPU ve %10 TPU yüzeylerin NAP salımları sırasıyla 0-24 saat ve 0-120 saat aralığında karşılaştırılmıştır. %8 TPU yüzeyinden salınan NAP miktarı ilk 30 dakikada %60'a ulaşmıştır. %10 TPU yüzeyinden salınan naproksen ise 30 saat sonunda %60 civarına ulaşmıştır. %8 TPU yüzeyinde lif çaplarının incelmeye bağlı olarak yüzey daha gözenekli bir hale gelmiştir. Bu da difüzyonun daha elverişli hale gelmesi anlamına gelmektedir. %10 TPU söz konusu olduğunda ise yüzey daha sıkı bir yapıdadır, bu durum ilaç salımını yavaşlatmaktadır.



Şekil 8. 22. 20 saat biriktirilen %10 NAP yüklü (♦) 8% TPU, (●) 10% TPU nanolifli yüzeylerden yüzde salım grafiği (a) 0-24 (b) 0-120 saat

8.1.2.6. NAP yüklü TPU nanolifli yüzeylerin salım çalışmalarının istatistiksel analizine ait bulgular

İstatistiksel çalışmalar Yöntem 7.2.12’de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

NAP yüklü TPU nanolifli yüzeyler ile yapılan salım çalışmalarını istatistiksel olarak değerlendirebilmek için öncelikle ilacın %50 (t50) ve %80 (t80)’sinin salındığı zamanlar her tekrar için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Ortalama kalınlık değerleri ve t50 ve t80 sonuçları Çizelge 8.8’de verilmektedir. %8 ve %10 TPU konsantrasyonlarının, %10 ve %20 NAP yüklenen çözeltilerinin 5, 10 ve 20 saatlik çekimleri olmak üzere oniki grubun t50 ve t80 (h) değerleri arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) testi ile incelenmiş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak $p < 0.05$ önem düzeyinde anlamlı bulunmuştur (t50 için $F(11,24) = 35.097$, $p < .001$, t80 için $F(11, 24) = 124.710$, $p < .001$ olarak hesaplanmıştır). Ardından yapılan Tukey post-hoc testine göre NAP10/10TPU-20h yüzeyinin t50 değeri (20.681 ± 5.902 h, $p < .001$) istatistiksel olarak diğer tüm yüzeylerden daha uzundur. t80 değerleri analiz edildiğinde ise, NAP10/10TPU-20h yüzeyinden ilacın %80’ninin salınması (51.63 ± 5.081 h, $p < .001$), NAP10/10TPU-10h yüzeyinden ilacın salınmasından daha uzundur (13.49 ± 5.971 h, $p < .001$) ve bu iki yüzey diğer tüm yüzeylerden ilacı, istatistiksel olarak daha geç salmaktadır ($p < 0.05$).

NAP yüklü 36 grup (3 tekrarlı olarak) TPU yüzeyinin salım karakteristikleri ve kalınlıkları arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile Pearson korelasyon testi uygulanmıştır ve t50 ve t80 değerleri ile yüzeylerin kalınlıkları (mm) arasındaki korelasyonun önemli olduğu görülmüştür ($r_{t50} = .612$, $r_{t80} = .630$, $n = 36$, $p < .001$).

Çizelge 8. 8. NAP yüklü TPU yüzeylerinin toplama sürelerine göre ortalama kalınlıkları, t50 ve t80 değerleri.

	Ortalama yüzey kalınlıkları (mm) $\pm$ SD	t50 (h) $\pm$ SD	t80 (h) $\pm$ SD
NAP10/8TPU -5h	0.03 $\pm$ 0.012	0.125 $\pm$ 0.000	0.20 $\pm$ 0.000
NAP10/8 TPU 10h	0.09 $\pm$ 0.016	0.135 $\pm$ 0.024	0.279 $\pm$ 0.070
NAP10/8 TPU 20h	0.30 $\pm$ 0.062	0.402 $\pm$ 0.072	0.937 $\pm$ 0.267
NAP20/8 TPU 5h	0.02 $\pm$ 0.009	0.125 $\pm$ 0.000	0.20 $\pm$ 0.000
NAP20/8 TPU 10h	0.07 $\pm$ 0.014	0.133 $\pm$ 0.011	0.213 $\pm$ 0.017
NAP20/8 TPU 20h	0.22 $\pm$ 0.038	0.104 $\pm$ 0.075	0.387 $\pm$ 0.023
NAP10/10 TPU 5h	0.145 $\pm$ 0.046	0.565 $\pm$ 0.158	1.453 $\pm$ 0.207
NAP10/10 TPU 10h	0.341 $\pm$ 0.093	3.754 $\pm$ 0.300	13.495 $\pm$ 5.972
NAP10/10 TPU 20h	0.773 $\pm$ 0.221	20.681 $\pm$ 5.901	51.628 $\pm$ 5.081
NAP20/10 TPU 5h	0.173 $\pm$ 0.042	0.346 $\pm$ 0.052	0.657 $\pm$ 0.058
NAP20/10 TPU 10h	0.399 $\pm$ 0.097	0.958 $\pm$ 0.102	2.599 $\pm$ 0.167
NAP20/10 TPU 20h	0.91 $\pm$ 0.233	2.597 $\pm$ 0.212	6.567 $\pm$ 0.991

Eğer ilacın %80'inin yaklaşık 13.5 saat sonra salınması isteniyorsa TPU ve NAP konsantrasyonunun %10, biriktirme süresinin 10 saat civarında, 51 saat sonra salınması isteniyorsa TPU ve NAP konsantrasyonunun %10, biriktirme süresinin 20 saat civarında olması gerekmektedir. %8 TPU konsantrasyonu ile yapılan çalışmalarda salım çok hızlı gerçekleştiği için salım süresinin uzatılması istendiği durumlarda TPU konsantrasyonunun %10 olarak alınması gerekmektedir. Biriktirme süresi elde edilen yüzeylerin kalınlıklarını etkilemektedir, artan biriktirme süresine bağlı olarak yüzeylerin kalınlıkları artmakta, salım süreleri uzamaktadır.

Bu sonuçlar elektrolif çekim yöntemine göre elde edilmiş ilaç yüklü TPU lifleri ile biriktirme süresi, yüklenen ilaç konsantrasyonu ve polimer konsantrasyonu değiştirilerek salım profilleri değiştirilebilen ilaç taşıyıcı nanolif esaslı yüzeylerin üretilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir.

8.1.3. CD yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

CD/TPU nanoliflerin eldesi için yapılan çalışmalarda, ön çalışmalarda belirlenen optimum konsantrasyon olan %10 TPU konsantrasyonunda ve daha düşük polimer konsantrasyonlarında da lif eldesinin mümkün olup olmayacağını incelenmesi amacı ile %8 TPU konsantrasyonunda, çalışmaların gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Çizelge 8.9'da seçilen polimer konsantrasyonu ile polimer çözeltisine eklenen β -CD konsantrasyonları verilmektedir.

CD ile yapılan çalışmaların devamında NAP/CD inklüzyon kompleksleri ile çalışılmıştır ve çalışmaya sonradan dahil edilen HP- β -CD tek başına TPU liflerine yüklenerek Yöntem 7.2.7.3'de anlatıldığı gibi elektrolif çekimi yapılmamıştır.

Çizelge 8. 9. CD/TPU nanolifleri için çalışılan konsantrasyon değerleri.

TPU konsantrasyonu (%, w/w)	β -CD konsantrasyonu (%, w/w _{polimer})
%8	0
	10%
	20%
	30%
%10	0
	10%
	20%
	30%

Hazırlanan elektrolif çekim çözeltilerine ait yüzey gerilimi, iletkenlik, viskozite ve elde edilen liflerin ortalama lif çapları Çizelge 8.10'da özetlenmiştir. Çözeltilerin yüzey geriliminin polimer konsantrasyonu ile arttığı ancak β -CD ilavesinden fazla etkilenmediği görülmüştür. Çözeltilerin iletkenliğinin β -CD konsantrasyonunun artması ile çok az yükseldiği görülmüştür. Ancak bu değerler yine de oldukça düşük iletkenlik değerleridir. β -CD eklenmesi ile çözelti viskozitesinde ilk etapta az da olsa düşüş gözlemlense de, konsantrasyonun artması ile viskozitelerde de artış göstermiştir.

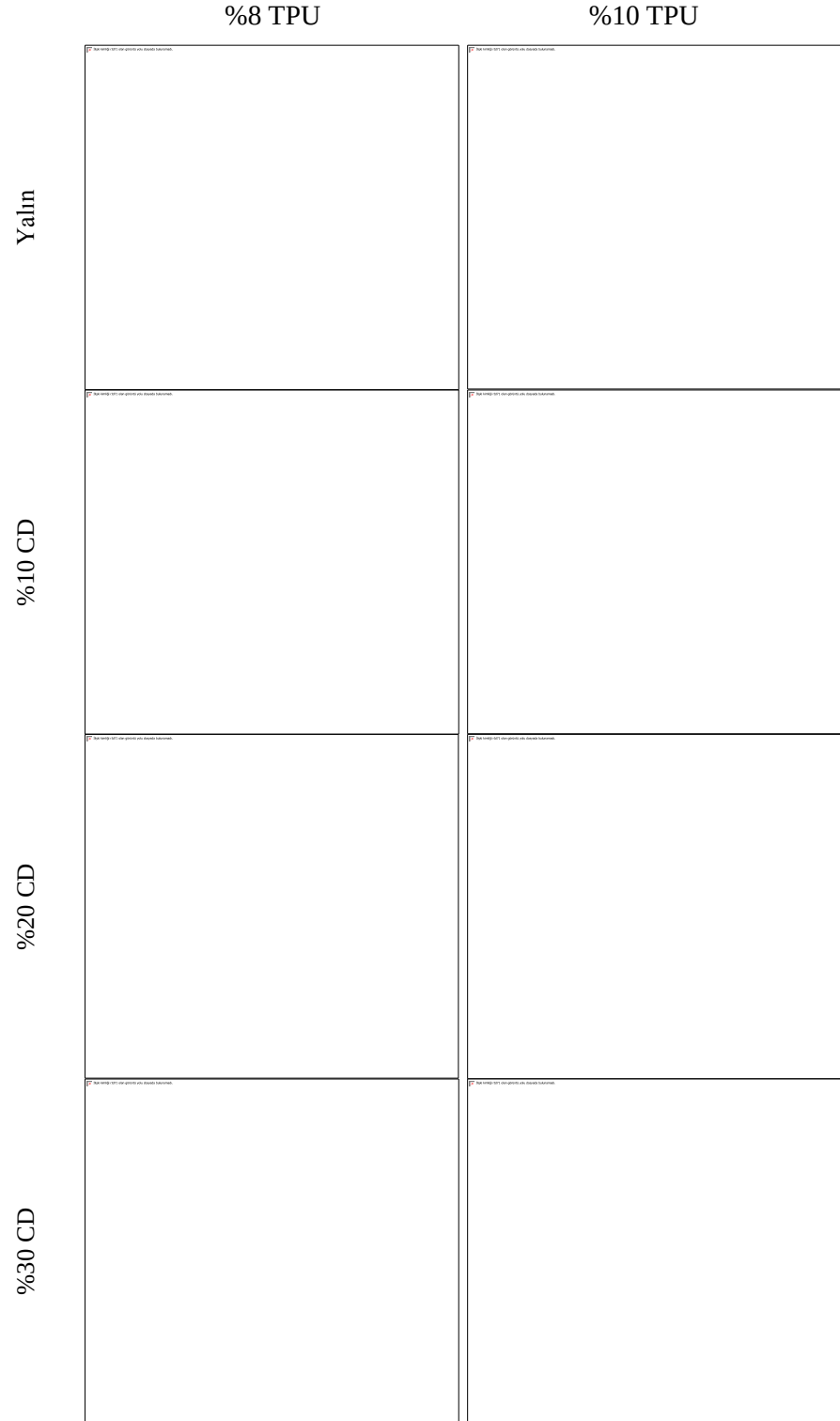
Çizelge 8. 10. TPU ve CD/TPU çözeltilerinin özellikleri ve elde edilen nanoliflerinin ortalama lif çapları

Çözelti	Yüzey Gerilimi m/Nm	İletkenlik $\mu\text{S/cm}$	Viskozite (cp)	Ortalama Lif Çapları $\pm$ SD nm
%8 TPU	37.7	1.09	658	414.39 $\pm$ 32.72
%8 TPU %10 β -CD	38	1.31	626	440.85 $\pm$ 143.46
%8 TPU %20 β -CD	37.9	1.67	649	487.85 $\pm$ 132.50
%8 TPU %30 β -CD	37.9	1.72	675	529.05 $\pm$ 125.20
%10 TPU	39.1	1.07	2155	538.70 $\pm$ 84.42
%10 TPU %10 β -CD	38.3	1.34	2111	634.30 $\pm$ 130.76
%10 TPU %20 β -CD	38.9	1.56	2133	665.55 $\pm$ 78.35
%10 TPU %30 β -CD	39.4	1.86	2244	726.95 $\pm$ 199.05

8.1.3.1. CD yüklü TPU nanoliflerinin SEM görüntülerine ait bulgular

Şekil 8.23’de TPU ve β -CD/TPU nanoliflerine ait SEM görüntüleri verilmektedir. Her iki polimer konsantrasyonu için de, β -CD ilavesinin liflerde herhangi bir boncuk oluşumuna neden olmadığı görülmüştür. Diğer yandan β -CD ilavesi ile lif çaplarında artış olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 8.10’daki standart sapma değerleri incelendiğinde, β -CD ilavesi ile lif çapındaki artışa bağlı olarak, lif çapı kalınlıklarındaki varyasyonun arttığı ve β -CD ilavesi ile lif çaplarının daha geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir.

Bu aşamada, elektrolif çekim süreleri 10 saat olarak belirlenerek, daha kalın nanolifli membranların elde edilmesi sağlanmıştır. Yapılan görsel değerlendirmelerde, %8 TPU ile gerçekleştirilen lif çekimleri sonucunda, biriktirme alanı üzerinde oluşan yüzeyin daha geniş bir alana yayıldığı ve %10 TPU konsantrasyonuna kıyasla oluşan yüzeyin çapının daha büyük olduğu görülmüştür. %8 ve %10’luk TPU konsantrasyonu ve farklı β -CD konsantrasyonları ile yapılan çekimler sonunda elde edilen yüzeylerin çapları sırasıyla 30 cm ve 18 cm civarında olmuştur. Polimer çözeltileri viskozitelerinin farklılığından dolayı farklı bükülme kararsızlığına sahiptir. Uygulanan gücün aynı olmasından dolayı %8’lik polimer çözeltisi daha fazla bükülerek daha geniş bir yüzey alanında birikme oluşturmıştır. Bu nedenle aynı elektrolif çekim süresi için elde edilen membran kalınlıkları farklılık göstermektedir.



Şekil 8. 23. TPU ve β -CD/TPU nanoliflerine ait SEM görüntüleri

Bu sonuçlar doğrultusunda, TPU nanoliflerine β -CD eklenerek düzgün β -CD/TPU nanolifleri elde edilmiştir. Bu malzemelerin başta hijyenik ve medikal

tekstiller grubu olmak üzere bir çok alanda uygulama olanağı bulabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla NAP/CD inklüzyon kompleksi içeren TPU yüzeylerin elde edilmesi planlanmıştır.

8.1.4. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

TPU liflerine yüklenen NAP/CD inklüzyon kompleksleri ile yapılan çalışmalar Çizelge 8.11’de verilmektedir. CD inklüzyon komplekslerinin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır ve salım özellikleri üzerine etkisi sadece NAP yüklenen lifler ile karşılaştırılmıştır.

İnklüzyon kompleksleri Yöntem 7.2.4’de anlatıldığı gibi hazırlanmıştır. İnklüzyon komplekslerinin oluşumunda NAP/CD mol oranı 1:1 olarak hedeflenmiştir. Bu amaçla kullanılacak NAP miktarının mol sayısına eş mol β -CD ve HP- β -CD alınmıştır. inklüzyon komplekslerinin, FTIR, XRD çalışmaları yapılmış ve SEM görüntüleri alınmıştır.

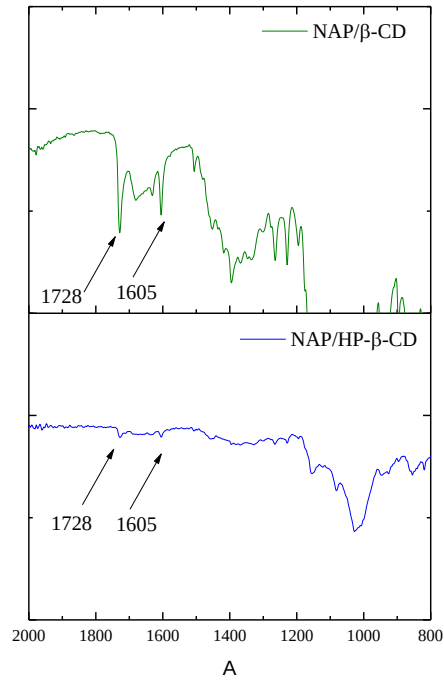
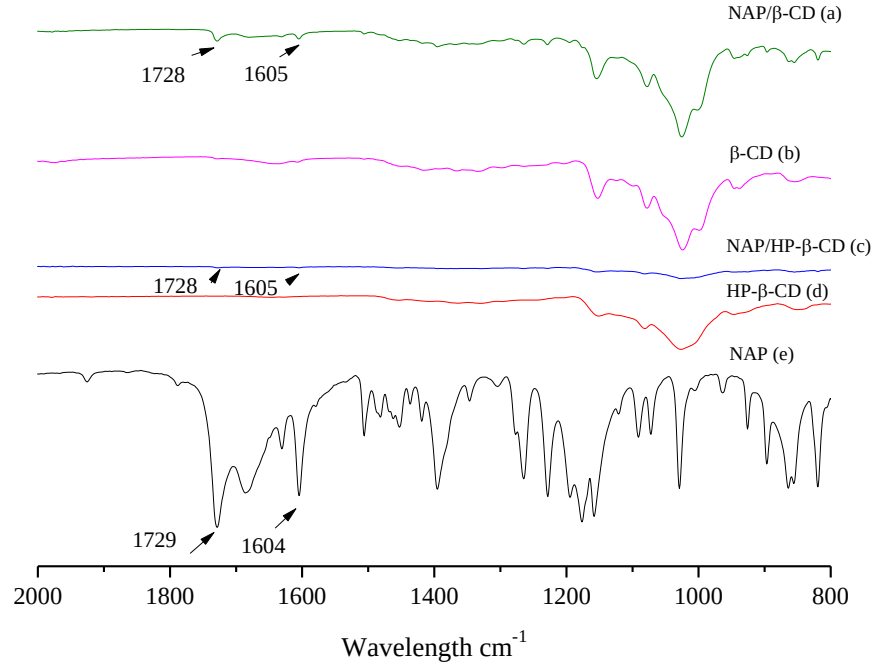
Çizelge 8. 11. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU lifleri ile yapılan çalışmalar.

	TPU konsantrasyonu w/w	Naproksen Konsantrasyonları (w/w _{polimer})	Biriktirme Süreleri (h)
β -CD	10 %	10%	5 saat
			10 saat
			20 saat
HP- β -CD	10%	10%	5 saat
			10 saat
			20 saat

8.1.4.1. NAP/CD inklüzyon komplekslerinin ve NAP/CD yüklü TPU nanoliflerinin FTIR çalışmalarına ait bulgular

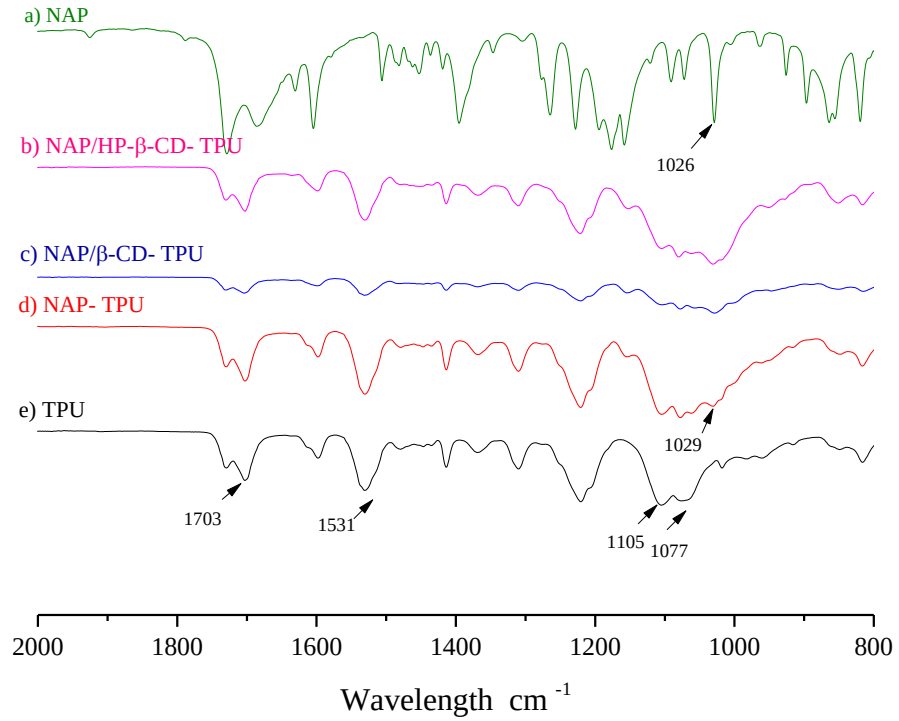
NAP-CD komplekslerinin FTIR spektrumları sadece NAP, β -CD ve HP- β -CD tozlarının spektrumları ile karşılaştırılmıştır (Şekil 8.24). 800-2000 cm^{-1} bölgesinde incelenen NAP spektrumundaki 1729 cm^{-1} ’deki pik, C=O (karbonil) gerilimlerini, 1630 cm^{-1} ’de aromatik grupların $\nu(\text{C}-\text{C})$ modlarını (Del Arco et al., 2004), 1228 cm^{-1} ’deki pikler -O- gerilimlerini (Grandelli et al., 2012; Junco et al., 2003; Machín et al., 2012) ve 1394 cm^{-1} ’deki pikler ise CH_3 eğilmesini

(Javadzadeh et al., 2010) göstermektedir. 1026 ve 857 cm^{-1} 'de saptanan vibrasyonlar NAP'da bulunan C–O–C bağları ile ilgilidir (Wei et al., 2004).



Şekil 8. 24. (a) NAP/β-CD inklüzyon kompleksi, (b) β-CD, (c) NAP/HP-β-CD inklüzyon kompleksi, (d) HP- β-CD, ve (e) NAP, FTIR spektrumu

İnklüzyon kompleksleri söz konusu olduğunda özellikle 1729 cm^{-1} 'de görülen karbonil gerilimleri NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon komplekslerinde 1728 cm^{-1} 'ye kaymıştır ve yoğunlukları neredeyse görülemeyecek kadar azalmıştır. Saf ilacın 1604 cm^{-1} 'de görülen karakteristik absorpsiyon bandı ise inklüzyon komplekslerinin spektrumunda 1605 cm^{-1} 'de çok düşük yoğunlukta görülmüştür. Inklüzyon komplekslerine ait spektrumlar, β -CD ve HP- β -CD spektrumlarına benzemektedir ve NAP'a ait piklerin çoğu kaybolmuştur. İlaça ait karakteristik bandlarda görülen değişme yeni bir oluşum olan komplekslerin varlığını göstermektedir (Pralhad, and Rajendrakumar, 2004).



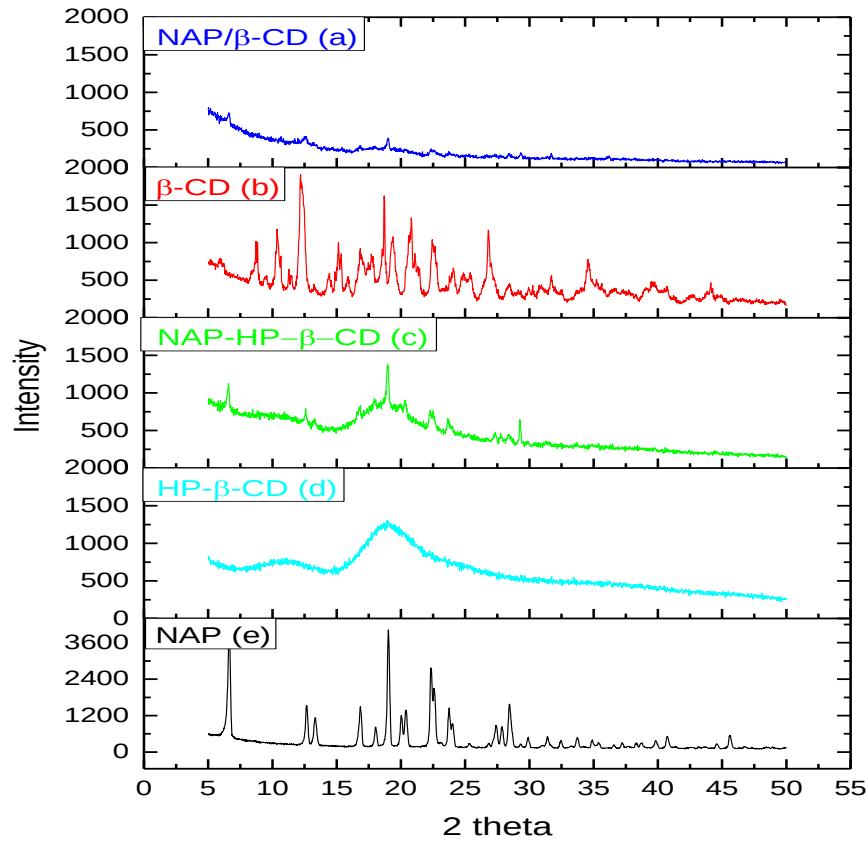
Şekil 8. 25. (a) NAP, (b) NAP/HP- β -CD, (c) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi ve (d) NAP yüklü (e) yalnız TPU nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumu

Şekil 8.25'de toz NAP, elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen NAP/HP- β -CD, NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi, NAP yüklü TPU nanolifli yüzeylerin ve yalnız TPU nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumu verilmektedir. Inklüzyon kompleksi yüklenen yüzeylerde NAP'a ait karakteristik piklerin görülmemesi serbest NAP moleküllerinin yüzeylerde bulunmadığını göstermektedir. Bu spektrumlarda, yalnız TPU yüzeyleri ile karşılaştırıldığında $1000\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ 'de

görülen değişiklik NAP/CD inklüzyon komplekslerinin TPU yüzeyleri ile birleşmesinden kaynaklanmaktadır.

8.1.4.2. NAP/CD inklüzyon komplekslerinin ve NAP/CD yüklü TPU nanoliflerinin XRD çalışmalarına ait bulgular

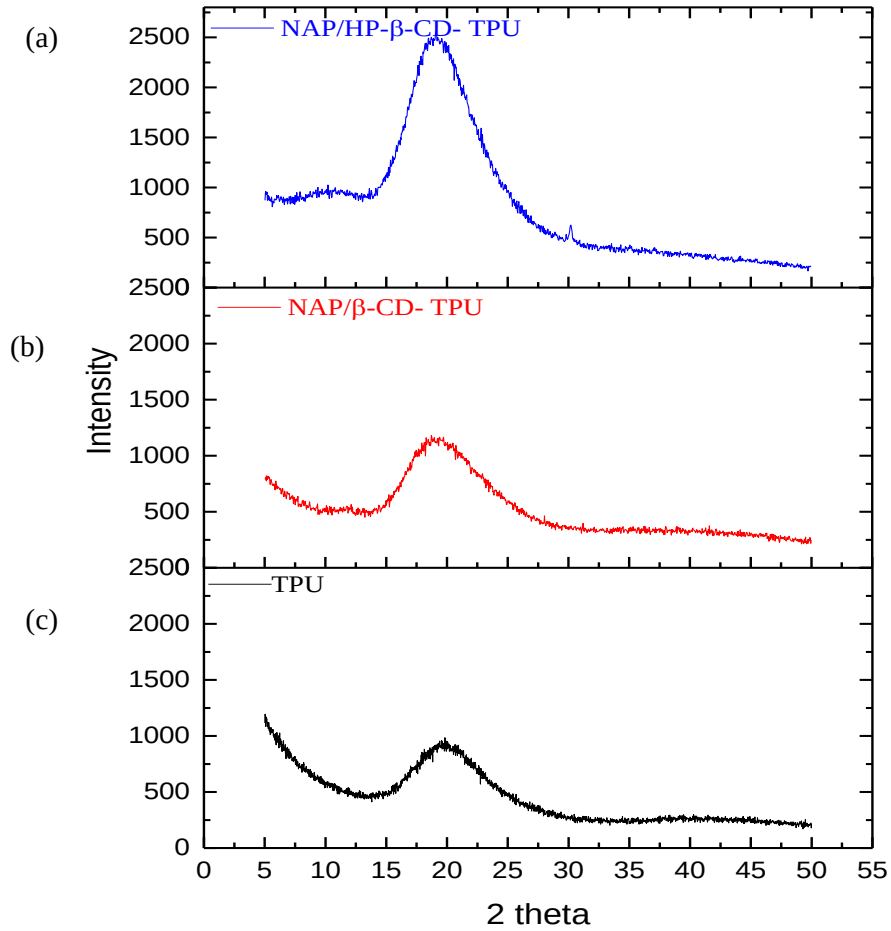
Şekil 8.26’da verilen toz NAP, β -CD ve HP- β -CD, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon komplekslerine ait XRD grafikleri yapılar arasındaki muhtemel kristalinite farklılıklarını incelemek amacıyla yapılmıştır.



Şekil 8. 26. (a) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi (b) β -CD, (c) NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi, (d) HP- β -CD, ve (e) NAP, XRD grafikleri

Şekil 8.26 (e)’de verilen NAP’a ait X-ışını kırınımında, 2θ 6.5, 12.5, 13, 16.5, 18, 19, 20, 22, 23.5, 27 ve 28.2 kırınım açılarında, ilacın kristalin bir malzeme olduğunu gösteren belirgin karakteristik pikler bulunmaktadır (Adibkia et al., 2013). NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksinin X-ışını kırınım görüntüsünün (Şekil 8.26 (c)) başlangıç materyalleri ile karşılaştırıldığında, HP- β -

CD görüntüsüne benzediği görülmektedir. NAP’da görülen özellikle 7, 19 ve 29° (2 θ)’deki piklerin yoğunluklarının azaldığı birçoğunun da genişlediği ve kaybolduğu söylenebilir. Bu da konuk NAP ile ev sahibi HP- β -CD arasındaki etkileşimin varlığını göstermektedir. Oluşan yeni katı sistem NAP ile karşılaştırıldığında düşük kristalinitededir. Ancak hala bazı karakteristik piklerin görülebilmesi bir miktar serbest kristalin ilacın bulunduğunu işaret etmektedir. NAP/ β -CD için Şekil. 8.26 (a)’da verilen kırınım görüntüsünde ise oluşan sistemin amorfliğini gösterir bir şekilde NAP ve β -CD’ye ait, hemen hemen tüm pikler kaybolmuştur. Bu da yeni katı sistemin başarılı bir şekilde elde edildiğini göstermektedir ki bu durum NAP ve β -CD arasında başarılı bir şekilde inklüzyon kompleksi oluştuğunu kanıtlamaktadır (Fernandes and Veiga, 2002)

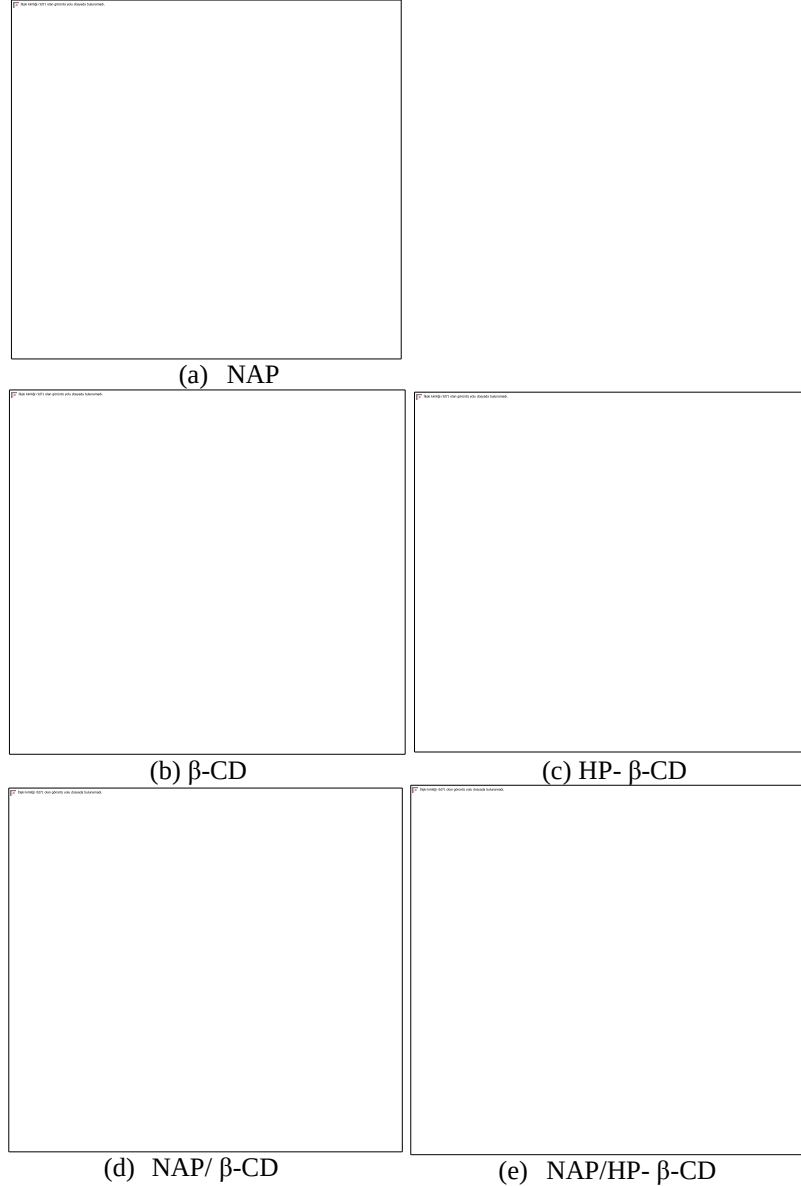


Şekil 8. 27. (a) NAP/HP- β -CD, (b) NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü (c) yalnız TPU nanolifli yüzeylerin XRD grafikleri

Şekil 8.27’de elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen NAP/HP- β -CD, NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU nanolifli yüzeylerin ve yalnız TPU nanolifli yüzeylerin XRD grafikleri verilmektedir. Grafiklerde belirgin hiçbir pik görülmemektedir, bu da elde edilen yapının amorfliğini göstermektedir.

8.1.4.3. NAP/CD inklüzyon komplekslerinin ve NAP/CD yüklü TPU nanoliflerinin SEM görüntülerine ait bulgular

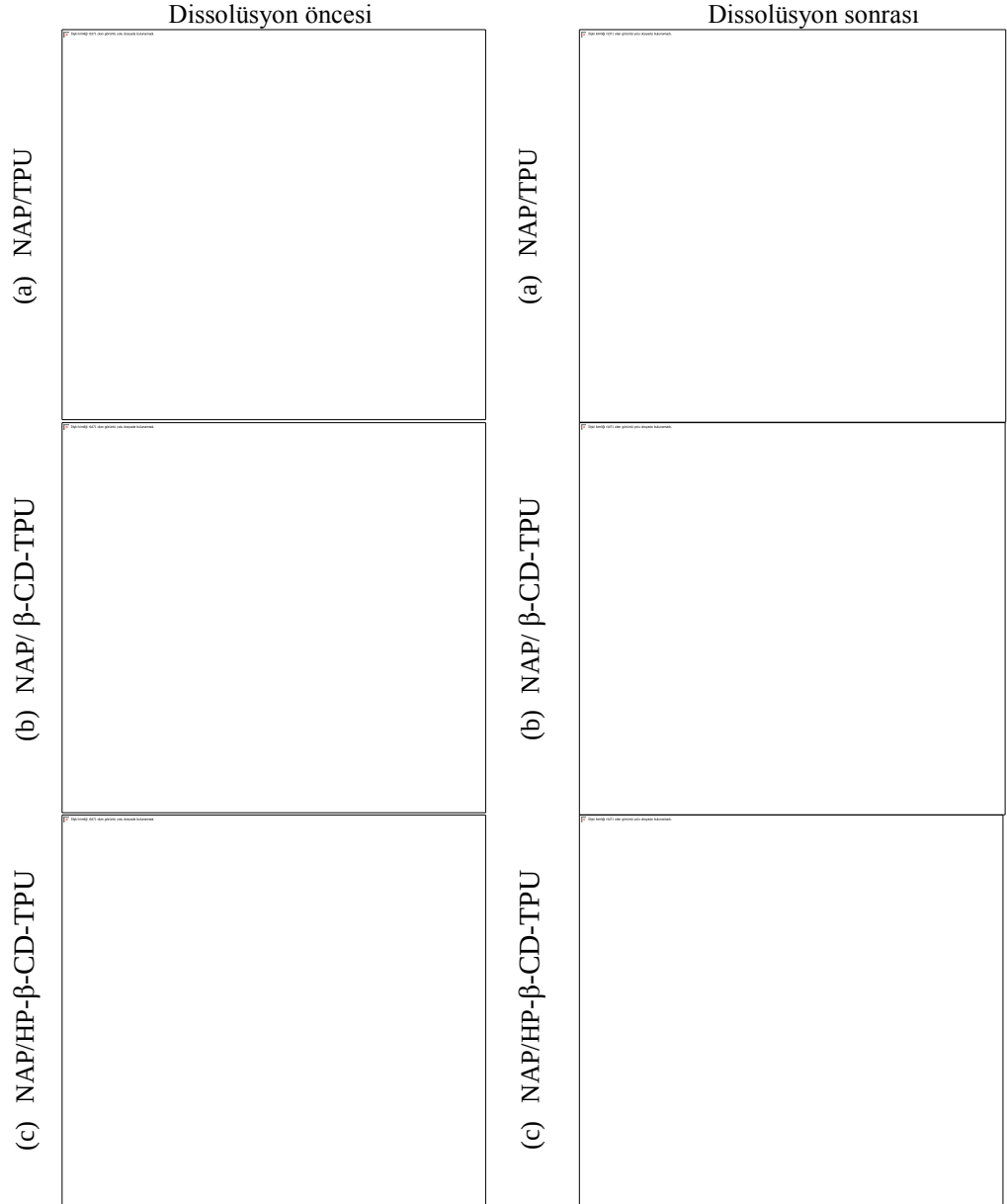
Şekil 8.28’de verilen SEM görüntüleri incelendiğinde (d) ve (e)’de elde edilen NAP/ β -CD ve HP- β -CD inklüzyon komplekslerinin (a) NAP, (b) β -CD ve (c) HP- β -CD’den farklı olduğu ve sadece NAP’ın veya CD’lerin görüntülerine benzer görüntülerin olmadığı gözlenmektedir.



Şekil 8. 28. (a) NAP, (b) β -CD, (c) HP- β -CD, (d) NAP/ β -CD ve (e) NAP/HP- β -CD inklüzyon komplekslerinin SEM görüntüleri

Sadece NAP, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü elektrolif çekimi ile üretilmiş TPU nanoliflerin morfolojisi SEM görüntüleri ile

incelenmiştir. SEM görüntüleri Şekil 8.29’de ilaç salım testlerinin gerçekleştiği dissolüsyon ortamına konulmadan önce ve sonra olarak verilmiştir. Tüm lifler Çizelge 8.12’de verilen lif çaplarında, boncuksuz olarak başarılı bir şekilde üretilmiştir. Ancak sadece NAP yüklü TPU lifler, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü liflere göre daha düzgündürler. Özellikle NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü lifler üzerinde iğimsi yapılar ve nanolif eksenî boyunca inceli kalınlı yerler göze çarpmaktadır. Bu inceli kalınlı yerlerin, lifler ile inklüzyon komplekslerinin birleşmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Salım testleri sonrasında, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü liflerin görüntüleri ilk hallerinden tamamen farklıdır. Liflerin düzgünlüğü tamamen kaybolmuştur. Girintili çıkıntılı bu görünüm muhtemelen lifler içindeki kompleksin dissolüsyon ortamında çözünmesinden ve lif yapısından uzaklaşmasından kaynaklanmıştır. Bu sonuç inklüzyon komplekslerinin lif yapısına dâhil olduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 8. 29. (a) NAP-TPU, (b) NAP/β-CD-TPU, (c) NAP/HP-β-CD-TPU nanolifli yüzeylerin disolüsyon öncesi ve (d) NAP-TPU, (e) NAP/β-CD-TPU, (f) NAP/HP-β-CD-TPU disolüsyon sonrası SEM görüntüleri

Elektrolif çekimi ile elde edilmiş liflerin ortalama lif çapları ve yüzeylerin kalınlıkları Çizelge 8.12’de özetlenmiştir. Üç grubun ortalama lif çapları one-way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($F(2,147) = 8.292, p < .001$) görülmüştür. Ardından gerçekleştirilen Tukey post-hoc testi NAP/β-CD ($879.68 \pm 159,12 \text{ nm}, p < .001$) ve NAP/HP-β-CD ($834.34 \pm 215.37 \text{ nm}, p = .016$) yüklenen liflerin ortalama lif çaplarının sadece NAP yüklü TPU liflerden ($723.50 \pm 212.32 \text{ nm}$) istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. NAP/β-CD ve NAP/HP-β-CD yüklü lifler arasında ise

anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p = .486$). Kalınlıklar söz konusu olduğunda, lif çaplarına benzer bir şekilde NAP, NAP/ β -CD veya NAP/HP- β -CD yüklü yüzeylerin kalınlıkları arasındaki fark, $p < 0.05$ önem düzeyinde anlamlı bulunmuştur [$F(2,69) = 32.34, p < .001$].

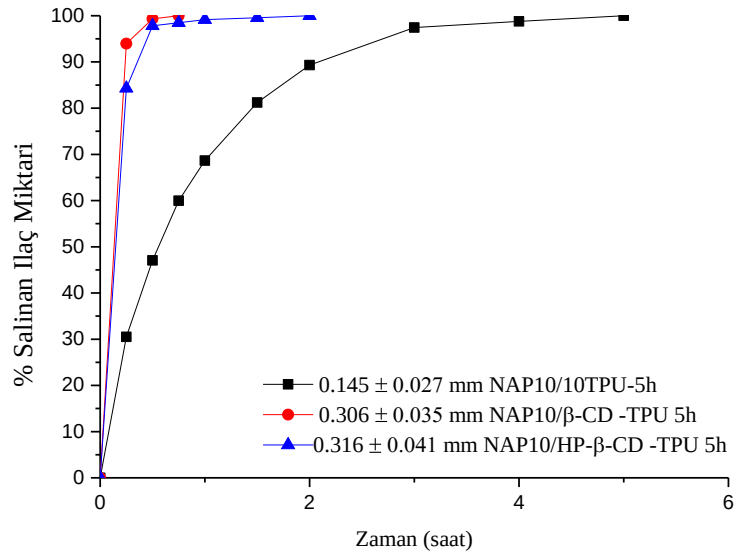
Çizelge 8. 12. NAP-TPU, NAP/ β -CD-TPU, NAP/HP- β -CD-TPU nanolifleri ve yüzeylerinin ortalama lif çapları ve yüzey kalınlıkları

	Ortalama Lif Çapı $\pm$ S.D. (nm)	Ortalama Yüzey kalınlıkları $\pm$ S.D. (mm)
NAP-TPU	723.50 $\pm$ 212.32	0.77 $\pm$ 0.22
NAP/ β -CD-TPU	879.68 $\pm$ 159.12*	1.37 $\pm$ 0.37
NAP/HP- β -CD-TPU	834.34 $\pm$ 215.37 *	1.05 $\pm$ 0.13

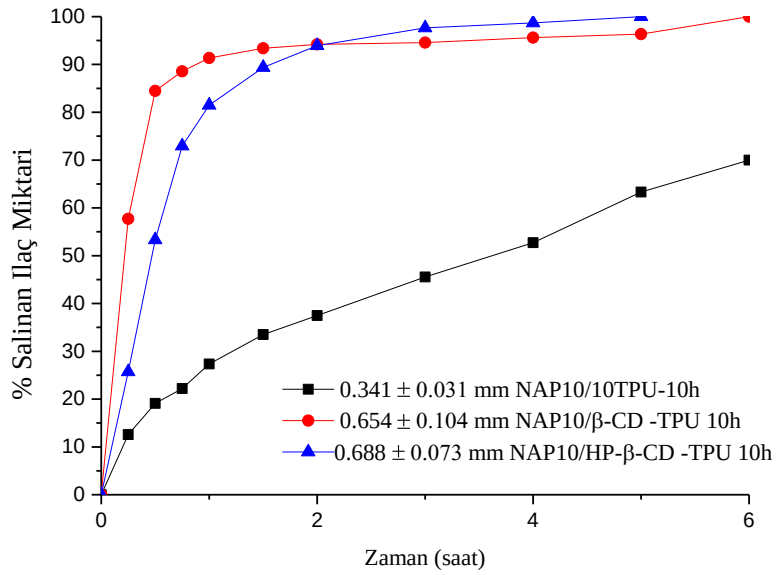
* $P < 0.05$. One Way ANOVA, Tukey HSD post hoc testi

8.1.4.4. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU nanolifli yüzeylerin salım çalışmalarına ait bulgular

Salım çalışmaları Yöntem 7.2.11’de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. Şekil 8.30 ve 8.31’de NAP/CD inklüzyon kompleksleri yüklenen, 5 ve 10 saat süre ile biriktirilen TPU yüzeylerine ait salım çalışmaları sırasıyla verilmektedir. 5 saat süre ile biriktirilen numunelere bakıldığında oluşan komplekslerin NAP’ın çözünürlüğünü artırması sonucunda, inklüzyon kompleksi yüklenmiş yüzeylerin salım hızları sadece NAP yüklenmiş yüzeyler ile karşılaştırıldığında ilk 15 dakikada yaklaşık 3 katına çıkmıştır. Her iki numune de ilk 15-30 dakika içerisinde yüklenen NAP’ın tamamına yakını salmıştır. 10 saatlik numunelerde ise 1.5 saat sonunda sadece NAP yüklü numunelerdeki NAP salımı %33 civarında iken, inklüzyon kompleksi yüklü numuneler içerdikleri NAP’ın tamamına yakını salmışlardır.



Şekil 8. 30. 5 saat biriktirilen (■) NAP10/10 TPU -, (●)NAP10/β-CD-10 TPU, (▲) NAP10/HP-β-CD-10 TPU- yüzeylerden yüzde salım grafiği

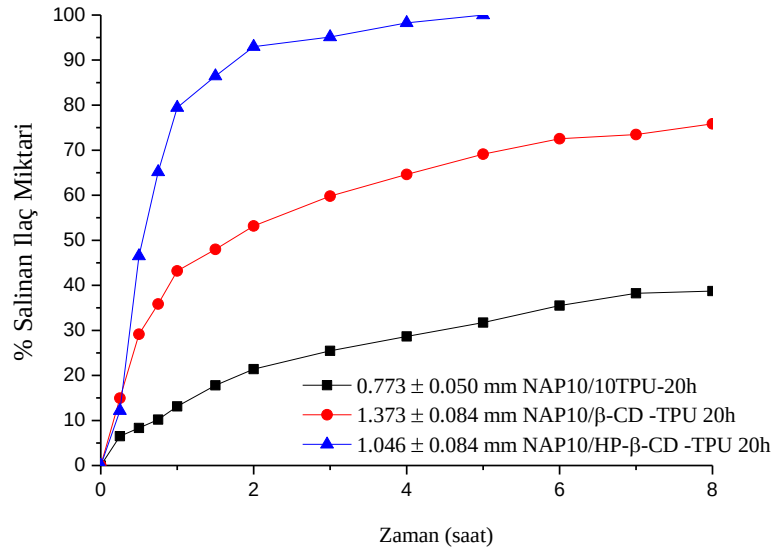


Şekil 8. 31. 10 saat biriktirilen (■) NAP10/10 TPU -, (●)NAP10/β-CD-10 TPU, (▲) NAP10/HP-β-CD-10 TPU- yüzeylerden yüzde salım grafiği

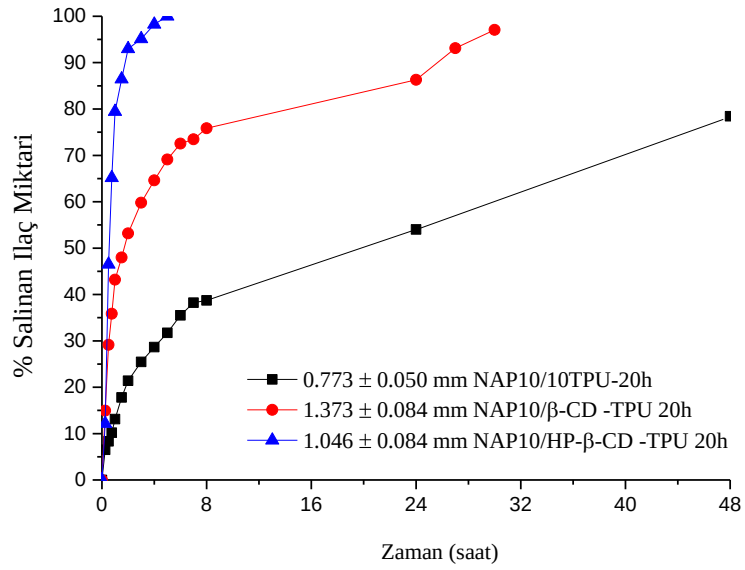
20 saat süre ile biriktirilen sadece NAP, NAP/β-CD ve NAP/HP-β-CD inklüzyon kompleksi yüklü TPU yüzeylerine ait salım grafikleri Şekil 8.32 a,b,c' de 8, 48 ve 120 saat olarak verilmiştir. Sadece NAP yüklenen liflerden salınan NAP miktarı 24 saat içerisinde %54 olmuştur ve salınan ilaç miktarı 96 saat (4

gün) sonunda %94'e ulaşmıştır. NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü yüzeylerin salım hızı, NAP/ β -CD ve sadece NAP yüklenen yüzeyler ile karşılaştırıldığında en yüksek olmuştur ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü numuneler 30 dakika içerisinde içerdiği NAP'ın %50'sini, 1 saat sonra ise %80'inini salmıştır ve 4 saat sonra NAP salımı %98'e ulaşmıştır. Diğer taraftan NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklenen yüzeylerden salınan NAP miktarı 1.5-2 saat arasında (~105 dk) %50'ye, 8 saat sonra ise %75'ine ulaşmıştır ve 30 saat sonra salımını tamamlamıştır. NAP/HP- β -CD yüklü TPU nanolifli sisteminin salım hızı NAP/ β -CD yüklü TPU nanolifli sisteminin yaklaşık iki katıdır. NAP/ β -CD yüklü TPU nanolifli sistemi ise sadece NAP yüklü TPU sisteminin iki katı hızlı salım yapmaktadır. Hidrofilik siklodekstrinlerin ilaç salım hızını artırdığı bilinmektedir (Pralhad and Rajendrakumar, 2004). Çalışmanın bu bölümünde elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen ilaç salım sistemlerinden ilacın salım hızının β -CD ve HP- β -CD inklüzyon kompleksleri kullanılarak hızlandırılabilceği sonucuna varılmıştır.

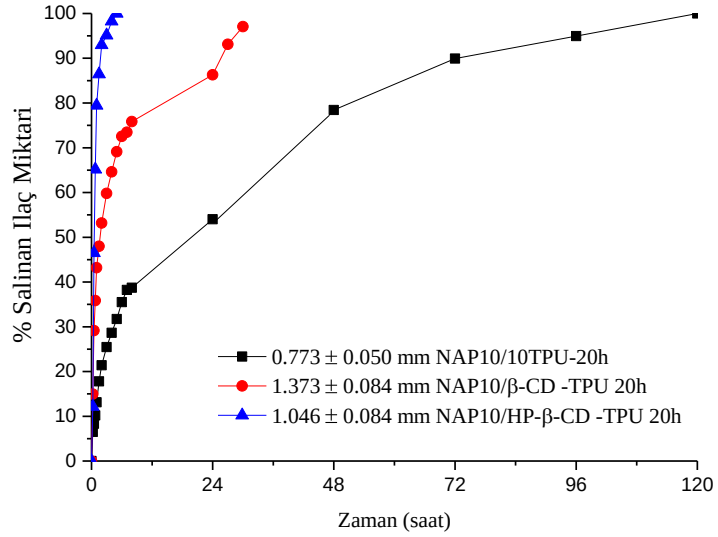
(a)



(b)



(c)



Şekil 8. 32. 20 saat biriktirilen (■) NAP10/10 TPU -, (●)NAP10/β-CD-10 TPU, (▲) NAP10/HP-β-CD-10 TPU- yüzeylerden yüzde salım grafikleri (a) 0-8 (b) 0-48 (c) 0-120 saat

Bu tez çalışmasının birinci ve ikinci bölümlerinde elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, elektrolif çekim yöntemi ile hazırlanan ilaç yüklü nanolifli yüzeylerden ilaç salımının polimer konsantrasyonu, yüklenen ilaç miktarı ve biriktirme süresine bağlı olduğu görülmektedir. Uzayan biriktirme süresi ve artan polimer konsantrasyonu elde edilen yüzeyin kalınlığını arttırmaktadır (Bkz. Çizelge 8.7). Yüzey kalınlıklarının artması ilaç salımını yavaşlatmaktadır. %10 TPU konsantrasyonunda %10 NAP yüklenen ve 20 saat süre ile biriktirilerek elde

edilen nanolifli yüzeylerin ilaç salımı 24 saat sonunda %54'e, 96 saat sonunda ise %94'e ulaşmıştır.

β -CD ve HP- β -CD suda çözünürlüğü düşük ilaçların ilaç salım hızını artırmak amacı ile ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir. NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklenen nanolifli TPU yüzeylerde NAP'ın inklüzyon kompleksleri ile liflere yüklenmesi sonucunda NAP'ın çözünürlüğü artmıştır ve aynı süre ile biriktirilen numuneler ile karşılaştırıldığında çok hızlı salım yaptığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksleri yüklenerek elde edilen nanolifli ilaç taşıyıcı sistemlerin hemen salım yapılmasının istendiği durumlarda kullanılabilecekleri söylenebilir.

8.2. PVA Çözeltileri ile Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

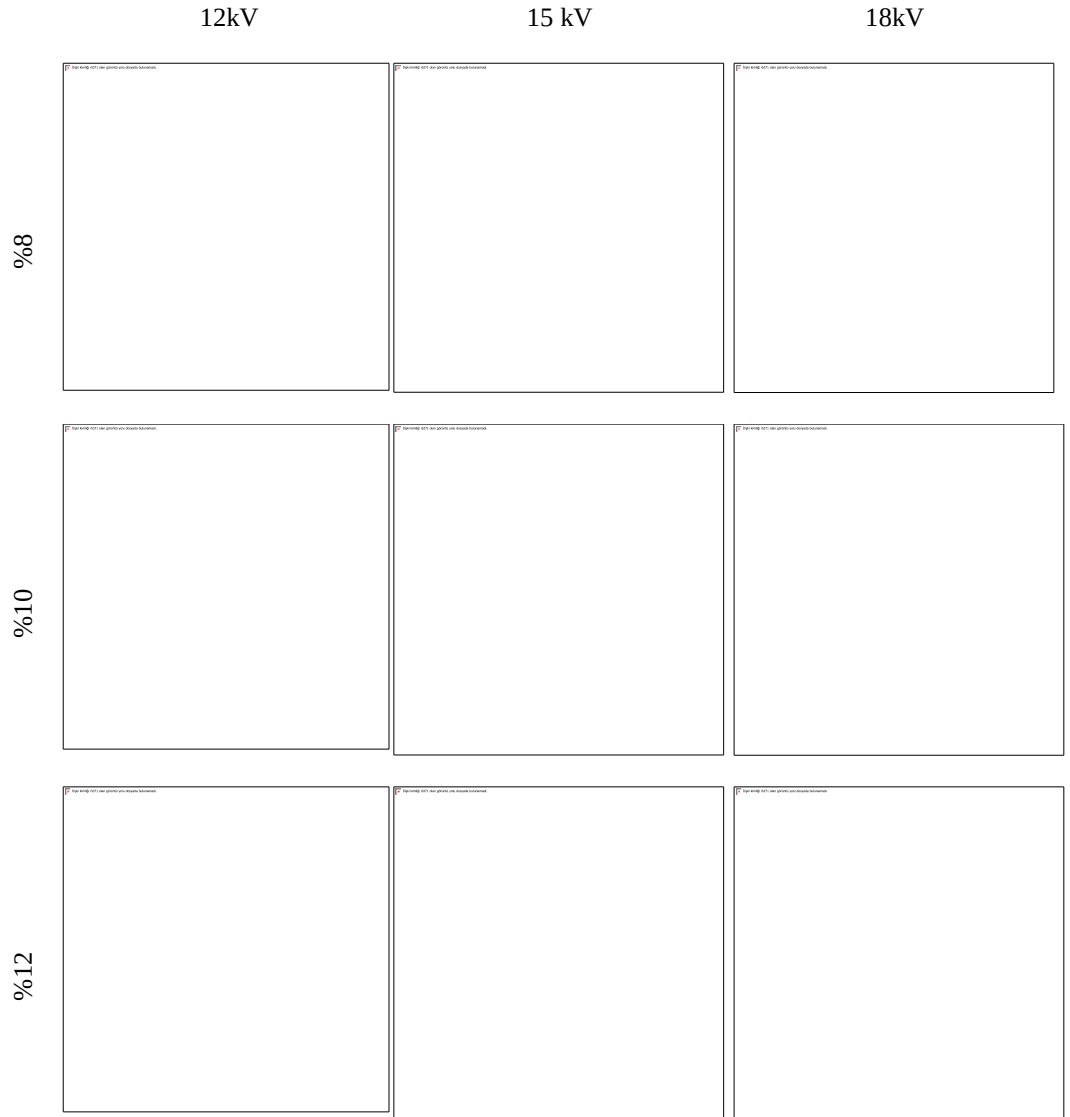
Biyolojik olarak parçalanabilen PVA polimeri ile PVA çözeltileri Yöntem 7.2.3'de anlatıldığı gibi hazırlanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda elde edilen PVA nanolifli yüzeylerin suda çözünürlüğünü azaltmak amacı ile polikarboksilli asitler çapraz bağlayıcı olarak kullanılmışlardır. Çapraz bağlanmanın PVA nanolifli yüzeylerden NAP'ın salım profiline etkileri in vitro salım testleri ile ve elde edilen yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları incelenmiştir. Bu amaçla üç farklı molekül ağırlıklı PVA polimeri seçilerek ideal lif çekim koşullarını bulabilmek için farklı polimer konsantrasyonlarında ve Yöntem 7.2.7.1'de anlatılan elektrolif çekim koşullarında bir dizi çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar Şekil 7.18'de verilmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre seçilen molekül ağırlığı ile PVA çözeltileri hazırlanarak NAP yüklenerek ilaç salım özellikleri incelenmiştir.

8.2.1. Yalın PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

PVA polimeri ile uygun lif çekim koşullarının belirlenmesi amacıyla 89.000- 98.000 g ve ~125.000 g molekül ağırlıklı PVA polimerleri ağırlıkça %8, %10 ve %12 konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Molekül ağırlığı 146.000-186.000 g olan PVA polimeri ile ise %12 konsantrasyonunda çalışmak mümkün olmamış, bu nedenle çözeltiler %6, %8 ve %10 konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Potansiyel fark olarak 12, 15 ve 18 kV uygulanmış, iğne ucu- biriktirme alanı mesafesi 15 cm, besleme hızı 0.5 mL/h kullanılmıştır. 5 dakika civarında kısa süreli çekimler yapılmıştır.

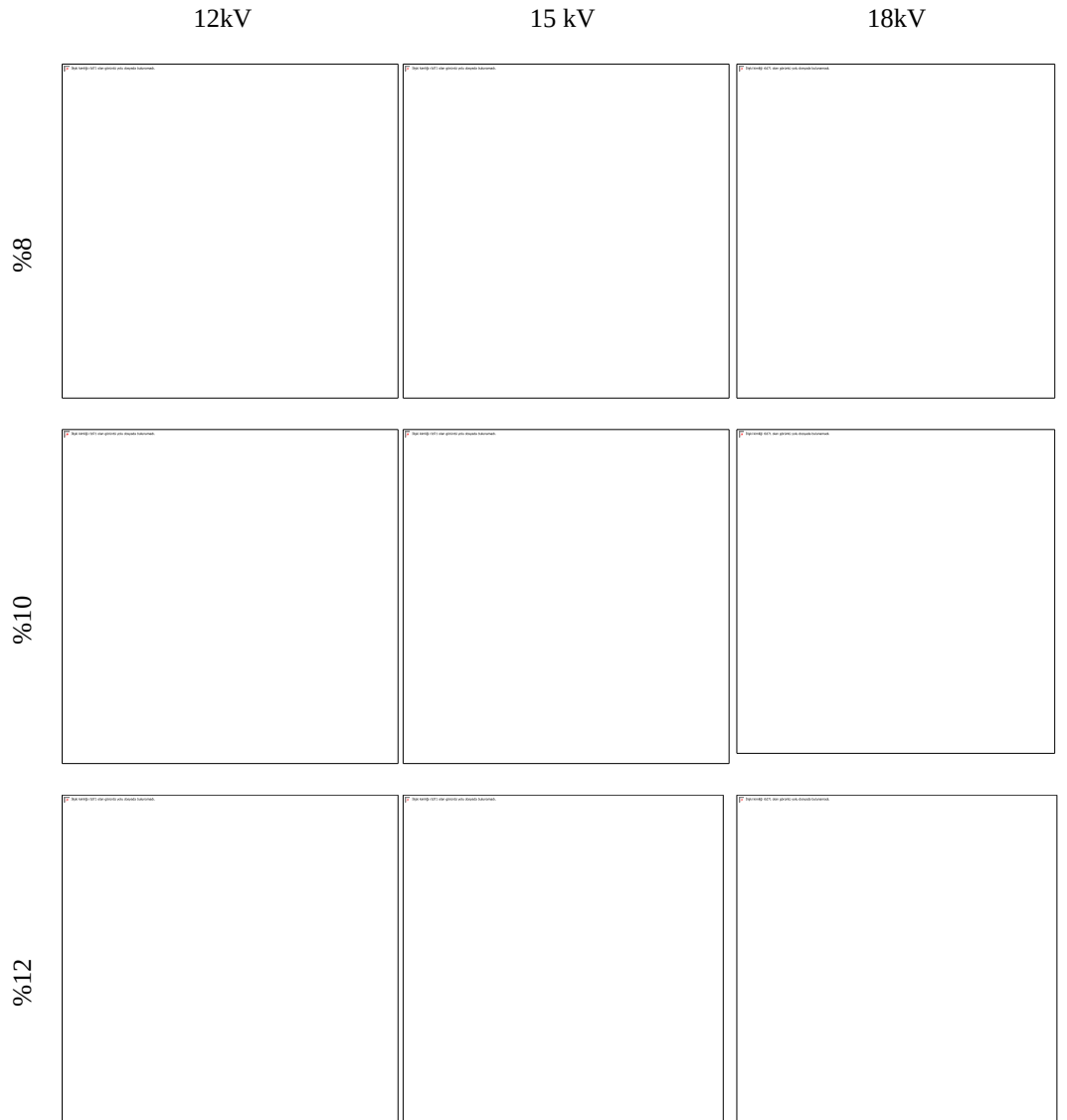
8.2.1.1. Yalın PVA nanoliflerinin SEM çalışmalarına ait bulgular

Yapılan çalışmalara ait SEM görüntüleri Şekil 8.33, 8.34 ve 8.35’de verilmektedir. Ortalama molekül ağırlığı 89.000-98.000 g olan PVA ile yapılan çalışmalarda %10 polimer konsantrasyonu ile düzgün lifler elde edilmeye başlanmıştır. Polimer konsantrasyonunun ve uygulanan potansiyel farkın artması ile de daha düzgün lifler elde edilmiştir



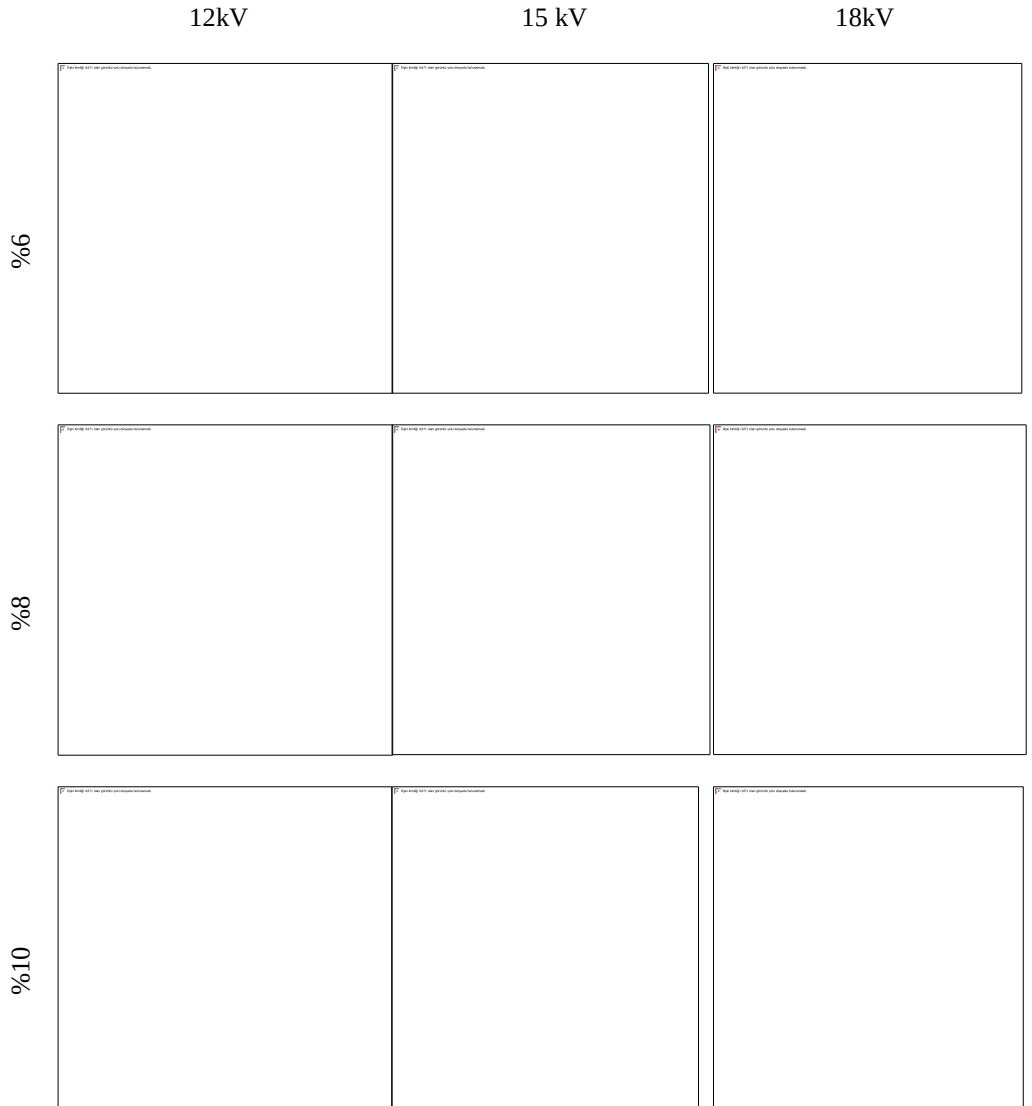
Şekil 8. 33. Ortalama molekül ağırlığı 89.000-98.000 g olan PVA polimeri ile 8-10 ve 12% polimer konsantrasyonunda, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı, 12-15-18 kV potansiyel fark uygulanarak çekilen liflere ait görüntüler

Şekil 8.34’de ortalama molekül ağırlığı ~125.000 g olan PVA polimerine ait SEM görüntüleri verilmektedir. Şekil 8.33. ile karşılaştırıldığında molekül ağırlığının artması ile daha düzgün liflerin elde edildiği görülmüştür. Uygulanan potansiyel farkın artması lif çapında az da olsa artışa neden olmuştur. Bu durum polimer jetinin iğne ucundan biriktirme alanına giderken hızının artmasına bağlı olarak daha kısa süre ile elektrostatik alan tarafından gerdirilmiş olması ile açıklanabilmektedir. Daha az gerdirilen lifler daha kalın olmaktadır. Beklendiği gibi polimer konsantrasyonun %12’ye çıkartılması ile lif kalınlığı artmıştır.



Şekil 8. 34. Ortalama molekül ağırlığı ~125.000 g olan PVA polimeri ile 8-10 ve 12% polimer konsantrasyonunda, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı, 12-15-18 kV potansiyel fark uygulanarak çekilen liflere ait görüntüler

Şekil 8.35’de molekül ağırlığı 146.000-186.000 g olan liflerin SEM görüntüleri verilmektedir. Molekül ağırlığı 146.000-186.000 g olan PVA polimeri ile %12 PVA konsantrasyonunda çekim yapılamamıştır. Molekül ağırlığının yüksek olması nedeni ile hazırlanan çözeltilerin viskozitelerinin oldukça yüksek olmuştur ve bu çözeltiyi şırınga pompasından beslemek mümkün olamamıştır. Bu nedenle bu deney serisinde PVA konsantrasyonu %6, 8 ve 10 olarak çalışılmıştır. %6 PVA konsantrasyonunda dahi düzgün liflerin eldesi mümkün olmuştur. Ancak PVA konsantrasyonu %10’a çıkartıldığında çekim yapmak güçleşmiştir. Sadece 12 kV potansiyel farkta düzgün lifler elde edilebilmiştir.



Şekil 8. 35. Ortalama molekül ağırlığı 146.000-186.000 g olan PVA polimeri ile 6-8 ve 10% polimer konsantrasyonunda, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı, 12-15-18 kV potansiyel fark uygulanarak çekilen liflere ait görüntüler

SEM görüntülerinden alınan ortalama lif çapları Çizelge 8.13’de verilmektedir. Özellikle ortalama molekül ağırlığı 89.000-98.000 g olan PVA ile yapılan çalışmalarda yoğun boncuk oluşumu gözlenen %8 ve %10 konsantrasyonlardaki çalışmalarda, lif çapı ölçümleri boncukların ve lifli bölgelerin ayrı ayrı ölçülmesi ile verilmiştir.

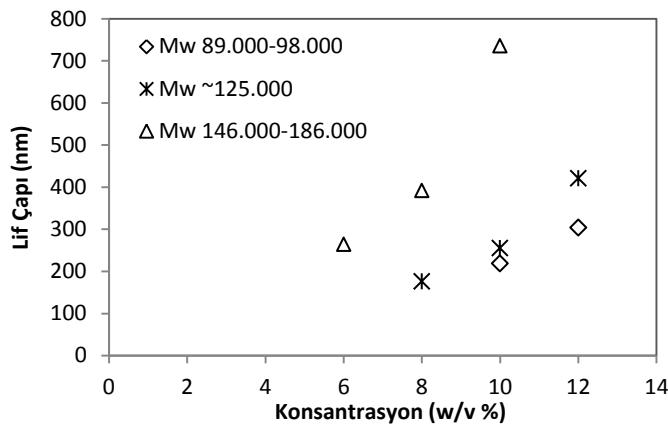
Çizelge 8. 13. Elektrolif çekim yöntemine göre çekilen PVA nanoliflerin Ortalama Lif çapları, Std. Sapma, Minimum ve Maksimum Değerleri.

Mw 89.000-98.000									
	8%			10%			12%		
	12 kV	15 kV	18 kV	12 kV	15 kV	18 kV	12 Kv	15 kV	18 kV
Ortalama Boncuk Çapı	556.21	695.19		787.92					
Ortlama Lif Çapı	184.69	112.39	243.69	159.77	218.55	172.08	426.30	303.95	239.63
Std. Sapma	207.49	311.07	80.20	283.24	78.39	33.29	75.89	80.55	34.47
Minimum	81.41	71.19	125.00	79.26	90.36	99.21	314.03	196.24	194.45
Maksimum	707.75	895.12	388.10	1080.31	446.22	241.40	551.95	482.65	323.82
Mw ~125.000									
	8%			10%			12%		
	12 kV	15 kV	18 kV	12 kV	15 kV	18 kV	12 kV	15 kV	18 kV
Ortlama Lif Çapı	157.10	175.83	182.43	242.81	254.98	263.52	403.03	421.14	438.00
Std. Sapma	30.98	33.79	70.50	50.57	60.14	33.14	60.45	49.54	51.03
Minimum	116.23	107.05	104.97	144.10	168.83	199.72	286.48	305.16	347.31
Maksimum	244.08	295.78	436.60	368.17	411.41	387.44	539.47	509.90	550.82
Mw 146.000-186.000									
	6%			8%			10%		
	12 kV	15 kV	18 kV	12 kV	15 kV	18 kV	12 kV	15 kV	18 kV
Ortlama Lif Çapı	248.12	264.17	288.25	357.02	392.13	916.78	542.42	735.69	796.38
Std. Sapma	52.29	44.43	78.69	39.85	74.62	337.25	49.21	179.25	200.31
Minimum	154.59	158.74	182.03	269.21	270.42	586.70	460.98	490.21	476.68
Maksimum	396.36	377.00	546.08	447.87	665.67	1524.50	651.92	1161.97	1169.64

Tüm çalışmalar ortalama lif çapı 157.10 ile 796.38 nm arasındadır ve verilen molekül ağırlıklarında konsantrasyonun artması ile artmaktadır. Molekül

ağırlığındaki artış, daha yüksek zincir sarmallığı ve buna bağlı olarak viskozitenin artması nedeni ile elde edilen liflerin çaplarının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca polimerin elektrolif çekimi sırasındaki uzaması artan molekül ağırlığı ile zorlaşmakta, kopuşlara, damla sıçramalarına neden olmaktadır. Dolayısıyla lif çapının artmasına yol açmaktadır.

15 kV potansiyel fark uygulanarak çekilen PVA liflerinin ortalama lif çapı, PVA'nın ortalama molekül ağırlığı ve konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak Şekil 8.36'de verilmiştir. Ortalama molekül ağırlığı 89.000-98.000 g/mol olan PVA'nın %6 konsantrasyonu ile lif elde edilemediği için değeri belirtilmemiştir.



Şekil 8. 36. Ortalama molekül ağırlığı ve konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak ortalama lif çapları, (◇) Mw 89.000-98.000, (*) Mw~125.000 ve (△) Mw146.000-186.000 (g/mol) uygulanan potansiyel fark 15 kV.

PVA polimerleri ile yapılan bu çalışmalar sonucunda, bundan sonraki çalışmalara, elektrolif çekim çözeltisinin en rahat hazırlandığı, lif çekiminin sorunsuz yapıldığı ve düzgün liflerin elde edilebildiği molekül ağırlığı ~125.000 g olan PVA polimerinin %10 konsantrasyonu ile devam edilmeye karar verilmiştir. Potansiyel fark olarak elektrolif çekimi sırasında polimer jetinin en stabil olduğu 18 kV seçilmiştir.

8.2.2. Çapraz bağlayıcı yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

PVA ile yapılan çalışmanın bu bölümünde, Yöntem 7.2.8.2'de anlatıldığı gibi, PVA nanolifli yüzeylerin suda çözünürlüğünü azaltmak amacı ile polikarboksilli asitler çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. BTCA ve CA polimer ağırlığı üzerinden %5, %10 ve %20 konsantrasyonlarında ve bunların

yarısı kadar konsantrasyonda siyanamid, %10 konsantrasyonundaki PVA çözeltilerine ilave edilmiştir. Çözeltiler ile 18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-birikirme alanı mesafesi, 0.5 ml/saat besleme hızı kullanılarak 5 saat elektrolif çekimi yapılmıştır. Elde edilen nanolifli yüzeyler 110, 130 ve 150 °C’de 20, 40 ve 60 dakika süre ile fikse edilmişlerdir. PVA nanolifli yüzeylerin suya dayanıklılığını incelemek amacı ile elde edilen yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları değerlendirilmiştir.

Polimer ağırlığı üzerinden %5, 10 ve 20 BTCA ve CA ilave edilen çözeltilerin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite değerleri Çizelge 8.14’de verilmiştir. BTCA ve CA eklenmesi çözelti viskozitesinde değişikliğe neden olmamıştır. Yüzey gerilimlerinde de çok önemli farklılıklar gözlenmemesine rağmen CA eklenen numunelerin yüzey gerilimlerinin az da olsa düştüğü görülmüştür. Çözeltilerin iletkenliklerine bakıldığında; BTCA ve CA eklenmesi ile 511 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olan PVA çözeltisinin iletkenliği önemli miktarda arttırmıştır. Her üç konsantrasyon için CA ilavesi, çözeltinin iletkenliğini BTCA’dan daha çok arttırmıştır. Bu durumun sonucu olarak CA eklenerek hazırlanan çözeltiler elektrolif çekim yöntemi ile çekilirken daha düşük bükülme kararsızlığı göstermişlerdir. Saçılan polimer jeti daha az bükülerek dar bir alanda birikmiştir.

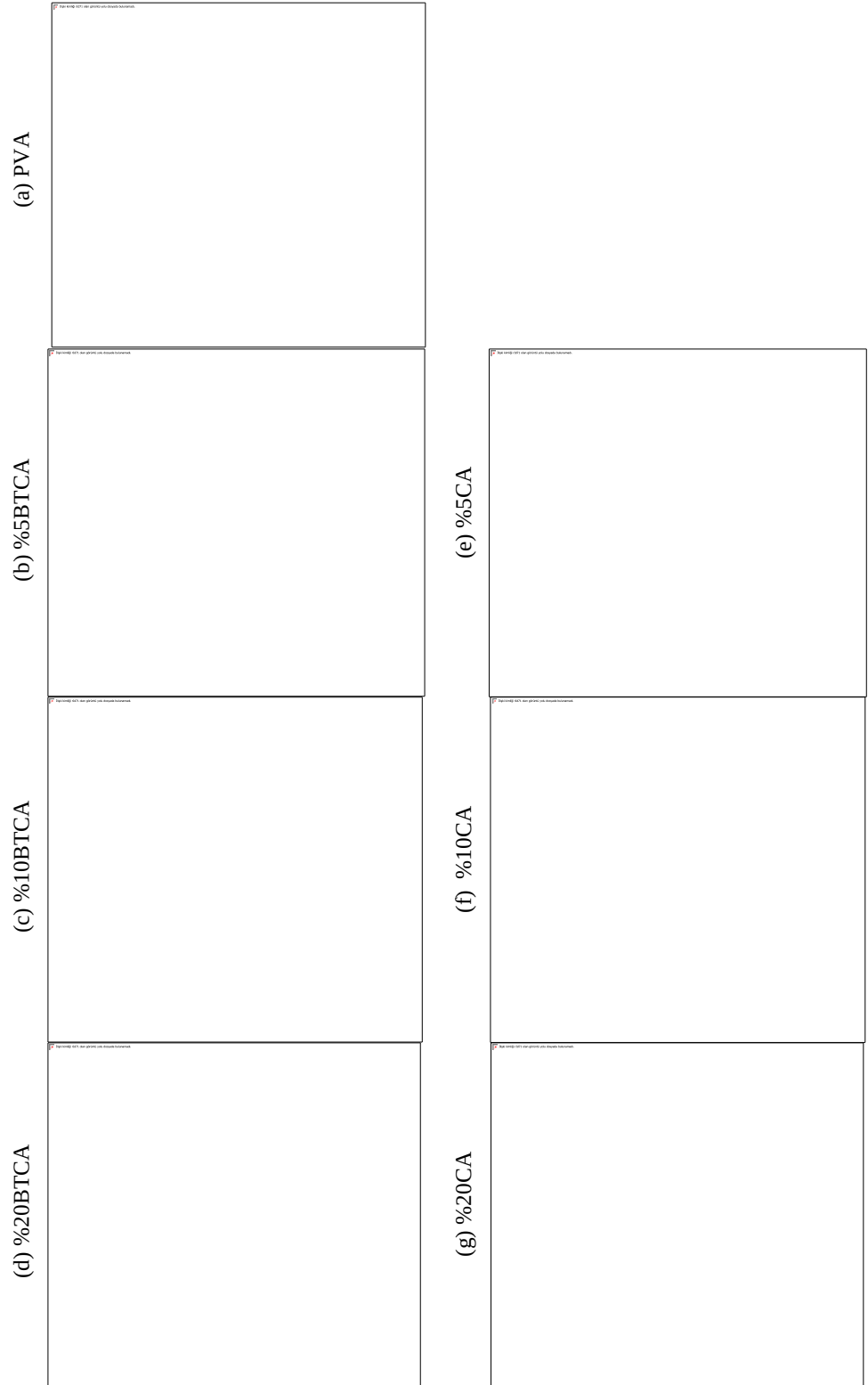
Çizelge 8. 14. Yalnız PVA, BTCA ve CA eklenmiş PVA çözeltilerinin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri.

PVA (Mw:~125.000 g/mol) + Çapraz bağlayıcı	Çapraz bağlayıcı Konsantrasyonu	Yüzey Gerilimi mN/m	İletkenlik $\mu\text{S}/\text{cm}$	Viskozite cP
10 %PVA	-	59.3	356	333.3
10%PVA + BTCA	%5	59.8	511	266.7
	%10	59.0	703	333.3
	%20	58.7	1128	333.3
10%PVA +CA	%5	57.6	756	333.3
	%10	56.9	1179	333.3
	%20	57.7	1776	333.3

8.2.2.1. Çapraz bağlayıcı yüklü PVA nanoliflerinin SEM görüntülerine ait bulgular

Çapraz bağlayıcı içermeyen, BTCA ve CA eklenen nanoliflerin SEM görüntüleri Şekil 8.37’de, bu görüntülerden ölçülen ortalama lif çapları Çizelge 8.15’de verilmektedir. Çalışılan tüm konsantrasyonlarda düzgün nanolifler elde edilmiştir. Lif çapları arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile $p < 0.05$ önem düzeyinde test edilmiştir ve gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Grupları tek tek birbiri ile karşılaştırmak yerine Duncan post-hoc testi ile grup ortalamaları arasındaki fark karşılaştırılmıştır. Ortalama lif çapı 291.60 ± 38.70 nm olan çapraz bağlayıcı ilave edilmeden üretilen PVA nanolifleri ile %5 ve %10 BTCA ilave edilen nanolifler aynı grupta yer alırken, %10 ve %20 CA ve %20 BTCA ilave edilen lifler bu liflerden daha ince olmuşlardır. Hem CA hem de BTCA’nın %5 ve %10 konsantrasyonları ile çalışılan çözeltilerden elde edilen PVA nanoliflerinin çapları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir. Ancak bu konsantrasyonlar için CA eklenen çözeltilerden elde edilen lifler BTCA eklenen liflerden daha incedirler. %20 BTCA ve CA konsantrasyonu arasında fark önemli değildir. CA ve BTCA ile yapılan çalışmalarda en ince lifler çapraz bağlayıcıların %20 konsantrasyonları ile elde edilmiştir.

Lif çapları arasındaki istatistiksel olarak farklılıklar gözlenmesine rağmen elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen lifler arasındaki 30-40 nm’lik lif çapı farklılıkları büyük farklılık olarak görülmemektedir. Ancak eklenen çapraz bağlayıcının konsantrasyonuna bağlı olarak artan iletkenliğin bir sonucu olarak liflerin incelendiği görülmektedir.



Şekil 8. 37. (a) PVA, (b) %5, (c) %10 ve (d) %20 BTCA, (e) %5, (f) %10, (g) %20 CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri

Çizelge 8. 15. Yalnız PVA, BTCA ve CA eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları.

	Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu	Ortalama Lif Çapı $\pm$ S.D. (nm)
%10 PVA	-	291.60 $\pm$ 38.70
	%5	290.72 $\pm$ 47.11
%10 PVA+ BTCA	%10	282.56 $\pm$ 47.47
	%20	235.92 $\pm$ 64.41
	%5	260.30 $\pm$ 47.46
%10 PVA+ CA	%10	253.37 $\pm$ 58.15
	%20	223.72 $\pm$ 62.08

8.2.2.2. Çapraz bağlayıcı yüklü PVA nanoliflerinin şişme ve ağırlık kayıplarına ait bulgular

Çapraz bağlayıcı yüklenen PVA nanoliflerinin şişme ve ağırlık kayıplarının değerlendirmeleri Yöntem 7.2.10'da anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. BTCA ve CA ile çapraz bağlama çalışmalarında elde edilen nanolifli yüzeyler 110, 130 ve 150 °C'de 20, 40 ve 60 dakika süre ile fikse edilmişlerdir. Hazırlanan yüzeyler distile su içerisinde 24 saat bekletildikten sonra Eşitlik 6.1'e göre şişme dereceleri, Eşitlik 6.2'ye göre ağırlık kayıpları hesaplanmıştır. Bu numunelerin % şişme değerleri ve % ağırlık kayıpları Çizelge 8.16 ve 8.17'de verilmektedir. Çapraz bağlayıcı olarak CA kullanılan numunelerin şişme miktarı BTCA kullanılan numunelerden daha yüksek olmuştur. Bu durum CA ile çapraz bağlanmanın daha az olduğunu göstermektedir. Fikse sıcaklıkları 110 °C'den 150 °C'ye doğru artırıldıkça BTCA ve CA kullanılan numunelerde şişme miktarı azalmıştır. Sıcaklık artışı hem kristalinite artışına neden olmuştur hem de çapraz bağlanma derecesini artmıştır. Çapraz bağlayıcı ilave edilmeyen numunelerde sudaki çözünürlüğe bağlı olarak ağırlık kayıpları oluşmaktadır. Polimer yüzey bütünlüğünü koruyup şişmemektedir. Bu numunelerin şişme miktarı BTCA ve CA eklenen numunelere göre daha düşük olmuştur. Kullanılan çapraz bağlayıcının konsantrasyonunu %5'den %10'a ve %20'ye artırılması yüzeyin su alma miktarını azaltmıştır ve numunelerde gözlenen şişme miktarı düşmüştür. Bu durumun liflerin çapraz bağlanmasının artmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çapraz bağlayıcı ilave edilmeyen PVA yüzeyleri fikse süresinin uzatılmasından BTCA ve CA eklenen numunelere göre daha az etkilenmiştir.

Çapraz bağlayıcı ilave edilmeyen PVA liflerinde artan sıcaklık dereceleri şişme derecesinin azalmasına neden olmuştur.

Çizelge 8. 16. Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş BTCA ve CA ile çapraz bağlanan ve çapraz bağlanmayan PVA nanolifli numunelerin % şişme değerleri.

	20'	40'	60'
BTCA			
110 °C			
%5 BTCA	1621.79	1319.79	1078.41
%10 BTCA	1536.57	1389.78	1314.71
%20 BTCA	896.67	789.92	817.35
130 °C			
%5 BTCA	1349.50	1519.64	1110.13
%10 BTCA	1483.93	1352.44	915.89
%20 BTCA	863.99	883.59	806.70
150 °C			
%5 BTCA	1229.29	864.44	735.80
%10 BTCA	890.94	881.53	646.51
%20 BTCA	640.94	573.98	580.00
CA			
110 °C			
%5 CA	2800.00	2747.76	1276.92
%10 CA	2276.19	1349.08	1304.61
%20 CA	2226.67	1180.0	1127.78
130 °C			
%5 CA	2311.78	2863.64	1430.00
%10 CA	1638.02	1580.28	1084.83
%20 CA	1301.01	1248.05	1008.33
150 °C			
%5 CA	1929.94	1635.85	1396.22
%10 CA	1067.02	1251.75	882.76
%20 CA	886.67	819.31	816.67
Çapraz bağlanmamış PVA			
110 °C	1460.32	1303.70	1205.88
130 °C	1201.90	1030.91	873.83
150 °C	770.18	739.02	690.42

Çizelge 8.17’de numunelerin ağırlık kayıpları verilmektedir. Sonuçlar incelendiğinde BTCA kullanılan çalışmaların ağırlık kayıplarının daha az olduğu görülmüştür. Fikse sıcaklıklarının artırılması ağırlık kaybını azaltmıştır. Çapraz bağlayıcı eklenmeyen numunelerde fikse sıcaklığının 150 °C’ye çıkartılması ile ağırlık kaybının %15 civarında olduğu görülmüştür. Bu durum sıcaklığın etkisi ile PVA’nın kristalinitesinin artmasından kaynaklanmaktadır (Marten, 2003). Artan kristaliniteye bağlı olarak sudaki çözünürlük düşmektedir. BTCA ilave edilen numunelerde %20 BTCA konsantrasyonunda 110 °C’de 20 dakika fikse ile %13.22 oranında bir ağırlık kaybı gerçekleşmiştir. %20 CA kullanılması durumunda ise 130 °C’de 60 dakika %5.26 oranında, %20 CA konsantrasyonu ile

110 °C’de 20 dakika fikse yapılması ile %11.02 oranında ağırlık kaybı gerçekleşmiştir.

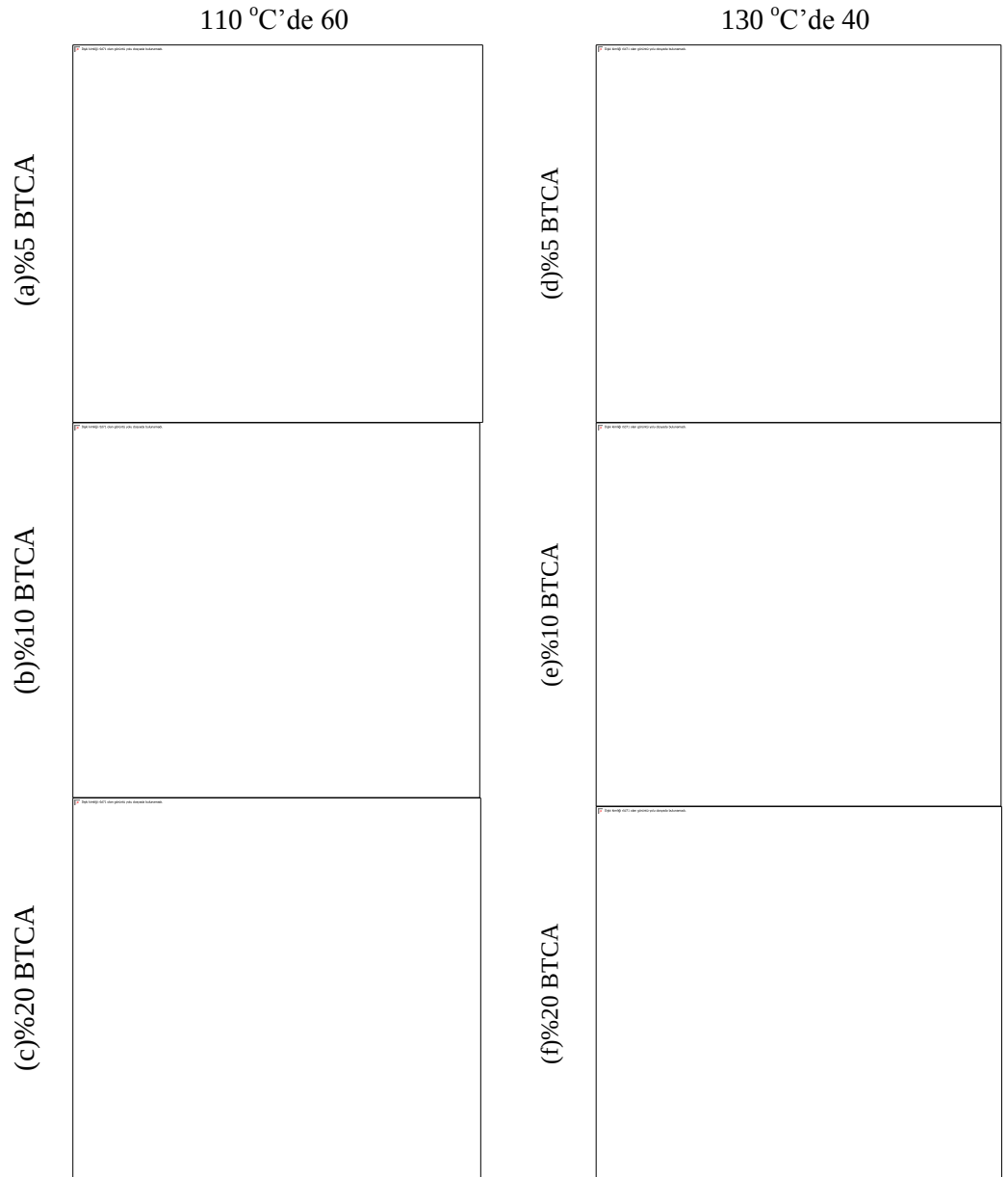
Çizelge 8. 17. Elektrolif çekim yöntemine göre üretilmiş BTCA ve CA ile çapraz bağlanan PVA nanolifli numunelerin % ağırlık kayıpları.

	20'	40'	60'
BTCA			
110 °C			
%5 BTCA	77,71	69,40	58,49
%10 BTCA	70,98	59,49	40,16
%20 BTCA	13,22	12,42	10,49
130 °C			
%5 BTCA	59,66	56,44	3,66
%10 BTCA	33,64	22,24	2,01
%20 BTCA	8,35	4,24	0,44
150 °C			
%5 BTCA	7,38	3,66	0
%10 BTCA	0,56	2,01	0
%20 BTCA	0,26	0,44	0
CA			
110 °C			
%5 CA	85,56	70,17	56,21
%10 CA	83,14	55,64	43,61
%20 CA	79,79	47,54	40,50
130 °C			
%5 CA	72,17	64,23	43,18
%10 CA	48,27	45,95	16,08
%20 CA	35,67	28,72	5,26
150 °C			
%5 CA	41,13	38,55	13,15
%10 CA	13,55	22,46	3,33
%20 CA	11,02	8,81	0
Çapraz bağlanmamış PVA			
110 °C	71,93	69,49	61,36
130 °C	62,25	63,33	52,89
150 °C	14,93	13,43	11,17

Şekil 8.38, 8.39, 8.40 ve 8.41’da çapraz bağlanmamış ve BTCA- CA ile çapraz bağlanmış PVA yüzeylerinin ısıtılış ve 24 saat distile su içerisinde bekletildikten sonraki SEM görüntüleri verilmektedir. Numunelerin SEM görüntülerinin alınıp alınmamasına % ağırlık kaybı verileri dikkate alınarak karar verilmiştir. Ağırlık kaybı yüksek olan yüzeyler büyük ölçüde eridiği için lif yapısını korumamıştır. Bu nedenle, bu numunelerin SEM görüntülerinin alınmasına gerek duyulmamıştır. Aynı sıcaklıkta ısıtılış yapılan ve ağırlık kaybı birbirine çok yakın olan yüzeylerin ise SEM görüntülerinin birbirine benzer olacağı düşünülmüştür.

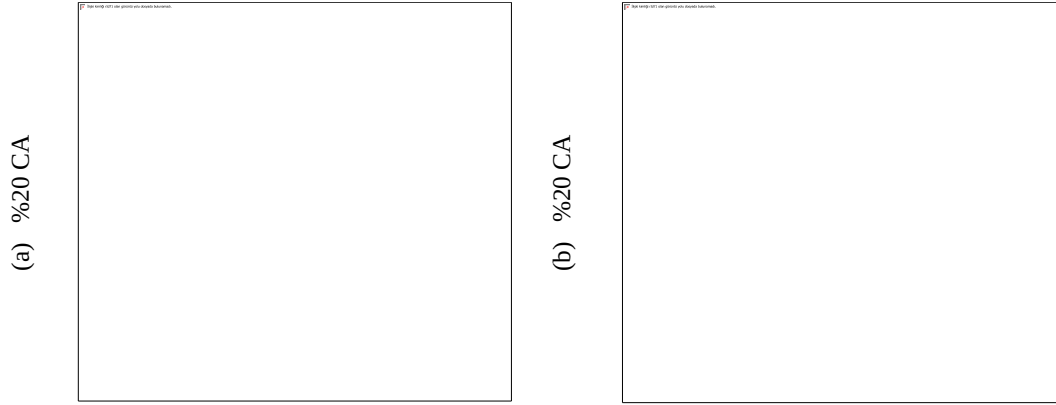
Şekil 8.38’da 110 °C’de 60 dakika fikse yapılan ve 130 °C’de 40 dakika fikse yapılan %5, %10 ve %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin ve 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri verilmektedir. Bu

görüntüler incelendiğinde ancak %20 BTCA eklenen numunelerin yeterli derecede çapraz bağlandığı ve lif formlarını koruduğu söylenebilir. Bu sonuçlara göre %5 ve %10 BTCA konsantrasyonunda, 110 °C’de yapılan 20 ve 40 dakikalık fikselerde de Şekil 8.38 (a) ve (b)’de verilen görüntülere benzer, lif yapısının tamamen kaybolduğu görüntüler elde edileceği için SEM görüntüsü almaya gerek duyulmamıştır. 130°C’ye çıkıldığında ise %22 ağırlık kaybı olan %10 BTCA ile 40 dakika fikse uygulanan nanoliflerin de lif formunu koruyamadığı görülmektedir.



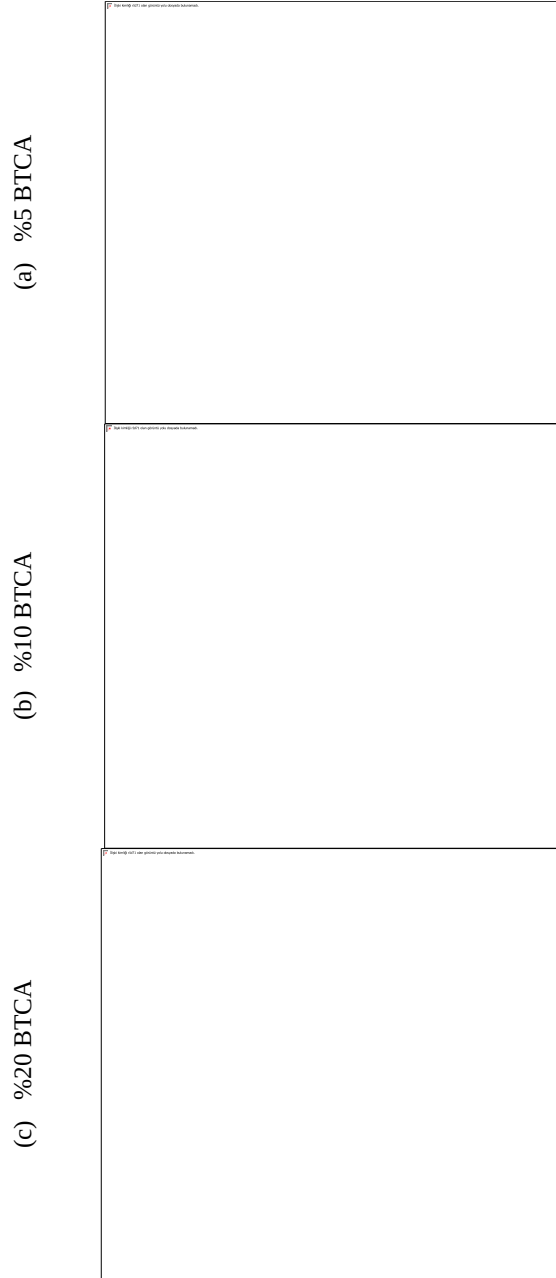
Şekil 8. 38. 110 °C’de 60 dakika fikse yapılan (a) %5 (b) %10 ve (c) %20 ve 130 °C’de 40 dakika fikse yapılan (d) %5 (e) %10 ve (f) %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri

% 20 CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin 110 °C’de ve 130 °C’de 60 dakika fikse sonrasında 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 8.39 (a) ve (b)’de verilmektedir. Her iki yüzeyde ağırlık kaybı %30 civarındadır ve tam olarak lif yapısı korunamamıştır. Sadece 130 °C’de fikse edilen yüzeyde lifimsi yüzey yapışmış ve kısmen birleşmiş olarak görülmektedir.



Şekil 8. 39. % 20 CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin (a) 110 °C’de ve (b) 130 °C’de 60 dakika fikse sonrasında 24 saat destile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri

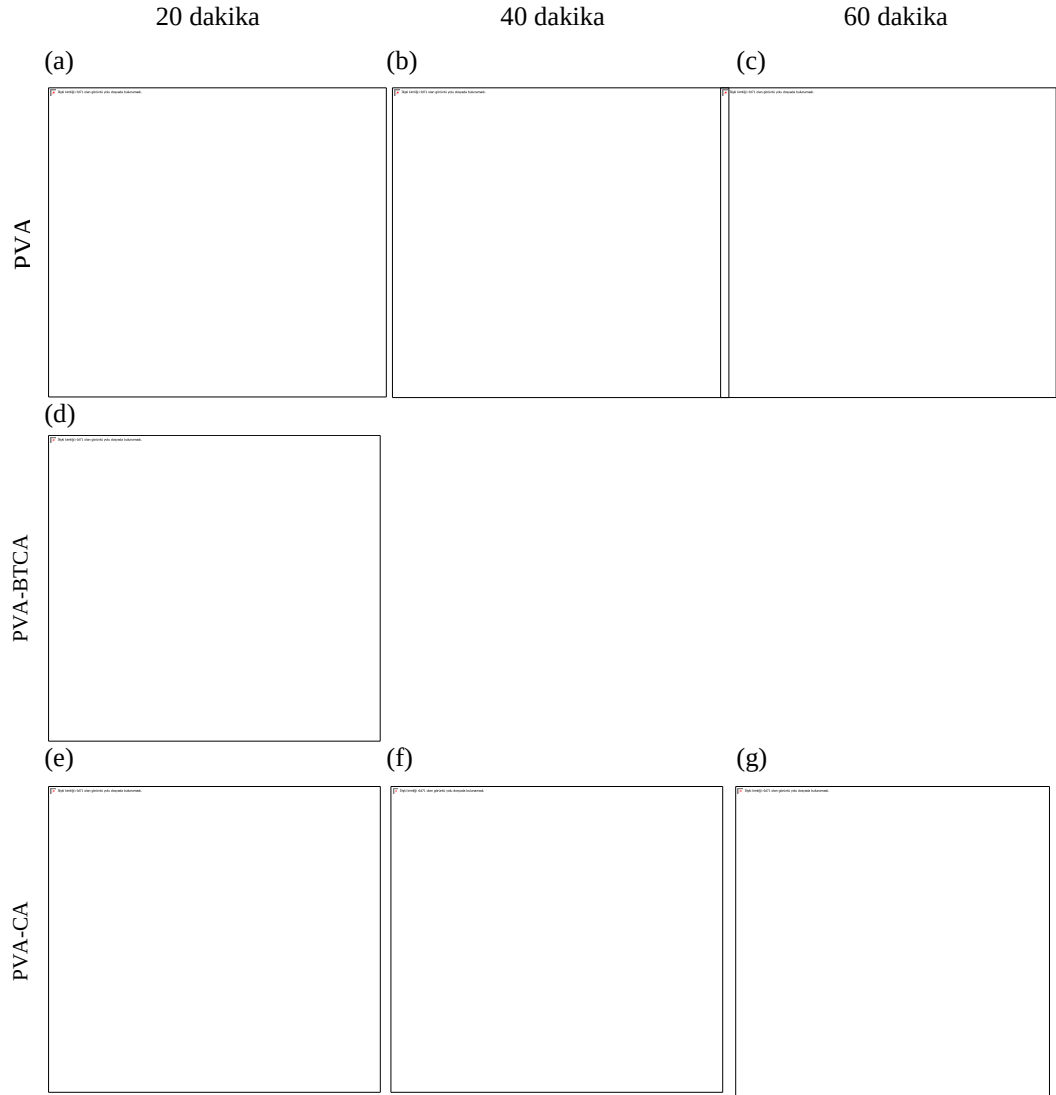
Şekil 8.40’de ise 150 °C’de 20 dakika fikse yapılan %5, %10 ve %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri verilmektedir. Bu görüntüler incelendiğinde %5 BTCA eklenen numunelerin %7 civarında ağırlık kayıpları olmasına rağmen çok az lif yapısını koruduğu ve yeterli derecede çapraz bağlanmadığı söylenebilmektedir. %10 ve %20 BTCA konsantrasyonlarında ise neredeyse hiç ağırlık kaybı olmamıştır ve nanolifler lif yapılarını tamamen korumuşlardır. Bu numuneler, Şekil 8.41 (a)’da verilen 150 °C’de 20 dakika fikse yapılmış çapraz bağlanmamış PVA nanolifleri ile karşılaştırıldığında burada sağlanan çapraz bağlama etkisinin ve lif formlarının korunmasının BTCA kaynaklı olduğu söylenebilmektedir. %10 ve %20 BTCA konsantrasyonlarında 150 °C’de yapılan fikse işlemlerinde 20 dakika fikse süresinin yeterli olduğu görülmektedir.



Şekil 8. 40. 150 °C’de 20 dakika fikse yapılan (a) %5 (b) %10 ve (c) %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri

Şekil 8.49’da 150 °C’de 20, 40 ve 60 dakika fikse yapılan çapraz bağlanmamış, %20 BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin ve 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri verilmektedir. Çapraz bağlanmamış PVA nanoliflerinin, ancak 60 dakika fikse yapıldıktan sonra kısmen lif oluşumlarını koruyabildiği görülmektedir. %20 BTCA ile 20 dakika sonunda yeterli çapraz bağlanmanın sağlanabildiği söylenebilmektedir. 40 ve 60 dakika fikse yapılan nanoliflerin benzer SEM görüntülerinin olacağı beklenmektedir, bu nedenle SEM görüntüleri alınmamıştır. %20 CA ile çapraz bağlanan numunelerde

ise 60 dakika sonunda hiç ağırlık kaybı görülmemesine rağmen lif yapısının tam olarak korunmadığı görülmektedir. Bu duruma CA ile çapraz bağlanan nanoliflerin, BTCA ile çapraz bağlanmış nanoliflere göre daha yüksek şişme değerleri göstermesinin neden olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 8. 41. Çapraz bağlanmamış PVA nanoliflerinin (a) 20 dakika, (b) 40 dakika, (c) 60 dakika, %20 BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin (d) 20 dakika, %20 CA ile çapraz bağlanmış (e) 20 dakika, (f) 40 dakika, (g) 60 dakika 150 °C’de fikse yapılp24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri

8.2.3. NAP yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

Çapraz bağlama çalışmalarından sonra Yöntem 7.2.8.3’de anlatıldığı gibi, %10’luk PVA çözeltisine polimer ağırlığı üzerinden 10% NAP yüklenmiştir. Hazırlanan ilaç yüklü polimer çözeltisine yine polimer ağırlığı üzerinden %20

BTCA ve CA eklenmiştir. Fikse etme sıcaklığı seçiminde denenen 110, 130 ve 150°C'ler arasında, etkin maddenin stabilitesini etkilememesi amacı ile 110°C fikse etme sıcaklığının seçilmesine karar verilmiş ve çalışmanın bundan sonraki kısmında bu sıcaklıkla devam edilmiştir. Çözeltilerin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri Çizelge 8.18'de verilmektedir. Çözeltilere eklenen BTCA ve CA sonrasında yüzey gerilimlerinde önemli sayılabilecek bir değişiklik görülmemiştir, benzer şekilde viskoziteler de aynı kalmıştır. Ancak çözeltilerin iletkenlikleri 229 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 'den BTCA için 1040'a, CA için 1729 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 'ye çıkmıştır.

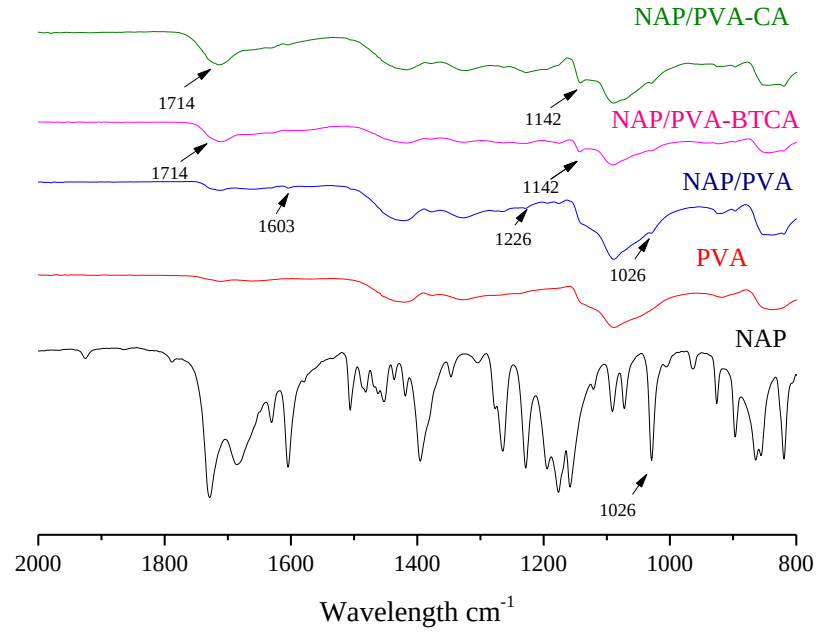
Çizelge 8. 18. NAP yüklü PVA çözeltilerinin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri.

Çözelti Konsantrasyonu (w/w)	Yüzey Gerilimi m/Nm	İletkenlik $\mu\text{S}/\text{cm}$	Viskozite (cp)
%10 PVA	58.7	356	200
%10 PVA/NAP	58.5	229	266.7
%10 PVA/NAP-BTCA	49.6	1040	266.7
%10 PVA/NAP-CA	54.3	1729	266.7

Hazırlanan çözeltiler ile 10 ve 20 saat biriktirme süreleri ile çalışmalar yapılarak nanolifli yüzeyler elde edilmiştir. Çapraz bağlama çalışmaları dikkate alınarak, ısıtma işlemi olarak 110 °C'de 20 dakika süre ile çalışmanın yeterli olacağı düşünülmüştür.

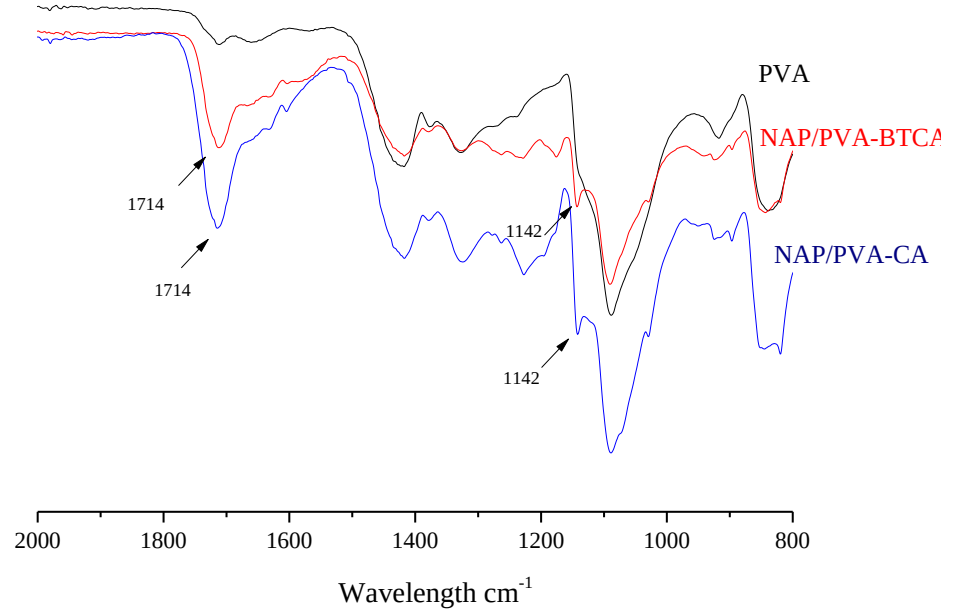
8.2.3.1. NAP yüklü PVA nanoliflerin FTIR çalışmalarına ait bulgular

Şekil 8.42'de, NAP'ın, yalnız PVA nanoliflerinin, NAP yüklü PVA nanoliflerinin, ısıtma işlemi sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin FTIR spektrumları verilmektedir. NAP'a ait aromatik grupların $\nu(\text{C}-\text{C})$ modları (Del Arco et al., 2004) 1603 cm^{-1} bölgesinde, $-\text{O}-$ gerilimi 1226 cm^{-1} bölgesinde (Grandelli et al, 2012; Junco et al., 2002; Machin et al., 2012) ve ayrıca 1026 cm^{-1} bölgesinde NAP'ın $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ bağlarından dolayı titreşim modları (Wie et al., 2004) çok düşük piklerle NAP/PVA nanoliflerinde tespit edilmektedir. NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA spektrumlarında 1714 cm^{-1} civarında $-\text{COO}-$ ester gruplarının oluşumuna yorumlanabilen yeni vibrasyonlar ve 1142 cm^{-1} 'de $\text{C}-\text{O}$ ester grubu içerisindeki gerilimden kaynaklanan yeni pik oluşumları görülmektedir (Cay and Miraftab 2013; Rhim et al., 2004). Bu pikler liflerde oluşan çapraz bağlamayı kanıtlayan ester bağlarını göstermektedir.



Şekil 8. 42. NAP, Yalnız PVA, NAP yüklü PVA, ısıfı fıkse sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin FTIR spektrumları

Şekil 8.43'de ise, yalnız PVA nanoliflerinin, ısıfı işlem sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin FTIR spektrumları verilmektedir. NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA spektrumlarında 1714 cm^{-1} civarındaki vibrasyonlar ve 1142 cm^{-1} 'deki yeni pik oluşumları daha net görölmektedir (Cay and Miraftab 2013; Rhim et al., 2004).



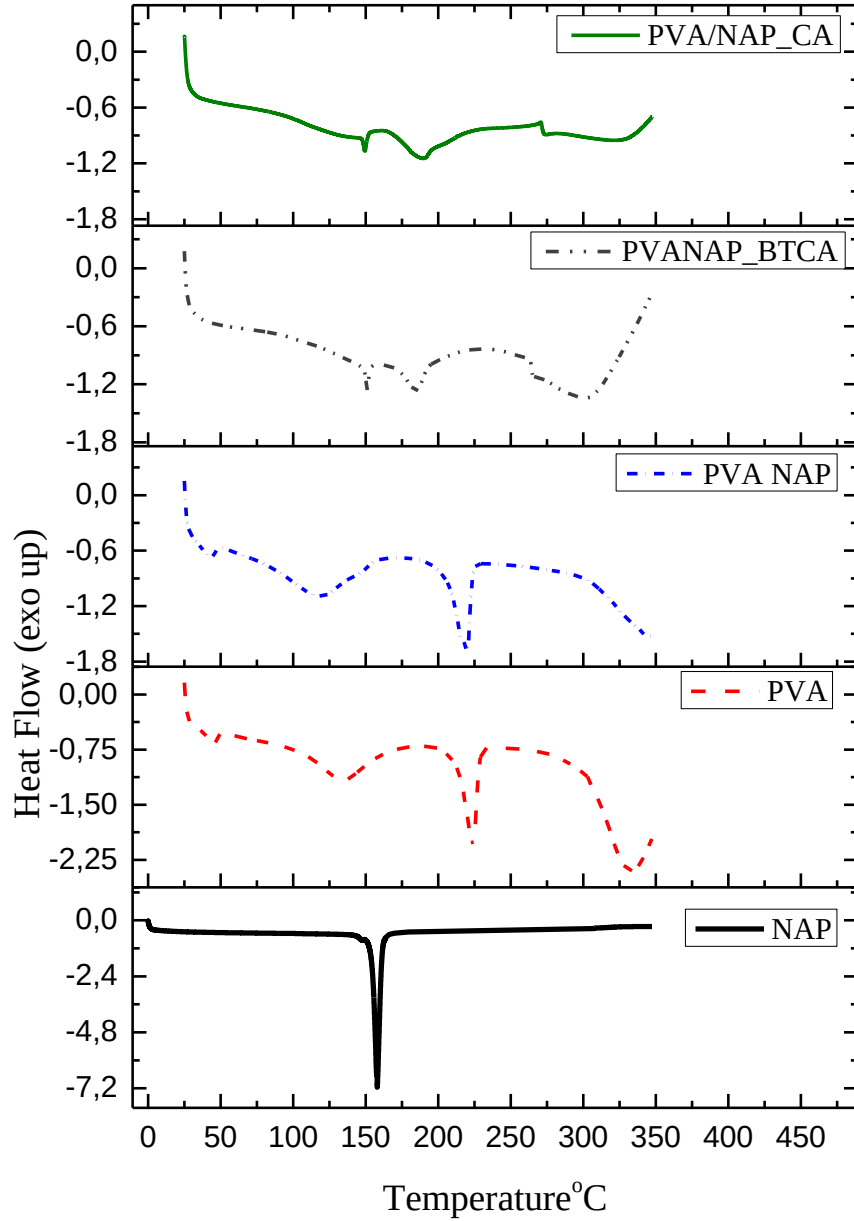
Şekil 8. 43. Yalnız PVA, ısıtılma sonrası NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin FTIR spektrumları

8.2.3.2. NAP yüklü PVA nanoliflerin DSC çalışmalarına ait bulgular

Şekil 8.44’de, ilaç yüklenmemiş, NAP yüklü PVA ve BTCA, CA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanoliflerinin DSC termogramları verilmiştir. İlaç yüklenmemiş PVA yüzeylerinin termogramlarında camsı geçiş sıcaklığı T_g :121.83 °C, erime sıcaklığı ise T_m : 214.97 °C ve erime entalpisi ΔH_m 85.63 J/g olarak görülmektedir. NAP yüklenmiş yüzeyin termogramı ilaç yüklenmemiş yüzeye benzemektedir, camsı geçiş sıcaklığının T_g :98.63°C, erime sıcaklığının ise T_m : 207.30 °C ve erime entalpisi ΔH_m 75.05 J/g olduğu görülmektedir. Erime sıcaklığı, ilaç yüklenmemiş yüzeyde 214.97 °C iken NAP yüklü yüzeyde 207.30 °C’ye düşmüştür. Çok fazla bir değişikliğin görülmemesi NAP ile PVA arasında herhangi bir etkileşim olmadığını göstermektedir. NAP yüklenmemiş PVA nanoliflerinin 121.83 °C olan T_g ’sinin, NAP yüklenen PVA nanoliflerinde 98.63 °C’ye düşmüş olması ve erime için gerekli entalpinin azalması, yüzey içerisinde bulunan NAP’ın PVA zincirleri arasında gerçekleşen hidrojen bağlarının sayısının azaltılmasından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (Krumova et al., 2000).

BTCA veya CA ile çapraz bağlanmış ve NAP yüklenmiş PVA nanoliflerinin DSC termogramları, çapraz bağlanmamış NAP yüklü ve NAP içermeyen PVA nanoliflerinin DSC termogramlarından farklılık göstermiştir. Herhangi saf bir polimer için T_g zincir rijitliğine bağlıdır, ancak çapraz bağlanmış polimerlerde çapraz bağlayıcı maddenin kimyasal yapısına bağlı olduğu kadar çapraz bağlama yoğunluğuna da bağlı olmaktadır (Krumova et al., 2000). Saf PVA'nın sertliği esas olarak PVA zincirleri arasında gerçekleşen hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Polimere çapraz bağlayıcı olarak yabancı bir materyal girdiğinde, hidroksil grupları ile reaksiyona girerek hidrojen bağlarının yerini almaktadır. Bu hidrojen bağ oluşumunun zayıflamasına neden olmaktadır bu da zincirlerin sertliğini etkilemektedir. Aynı zamanda çapraz bağlayıcı sayesinde zincirler arasında yeni köprüler kurulmaktadır, bu nedenle T_g 'nin oluşan yeni bağların durumuna bağlı olarak etkilenmesi beklenmektedir (Krumova et al., 2000; Gohil et al., 2006).

BTCA ile çapraz bağlanan yüzeylerde net bir T_g gözlenmemesine rağmen CA ile çapraz bağlanan yüzeylerde 106.45 °C'de T_g görülmektedir. Bu değer NAP yüklü PVA nanoliflerinden yüksektir, yeni oluşan bağlar T_g 'nin artmasına neden olmuştur. BTCA ile çapraz bağlanan yüzeylerde T_g 'nin görülmemesine, çapraz bağlanma derecesinin çok yüksek olması ve bu nedenle PVA zincirinin rijitliğinin çok artmış olmasının neden olduğu tahmin edilmektedir (Li et al., 2001). BTCA ile çapraz bağlanan yüzeylerde erime sıcaklığı T_m : 172.24 °C ve erime entalpisi ΔH_m 23.64 J/g, CA ile çapraz bağlanan yüzeylerde ise erime sıcaklığı T_m : 172.25 °C ve erime entalpisi ΔH_m 22.91 J/g olmuştur. Bu lifler için erime sıcaklıkları ve gerekli enerji yalnız PVA ve NAP yüklü PVA nanoliflerinden düşük olmuştur. Bu durum çapraz bağlanan PVA polimerinin kristalinitesinin düşmüş olduğu ile açıklanabilmektedir (Ding et al., 2002; Krumova et al., 2000). BTCA ve CA ile çapraz bağlanan yüzeylerin DSC termogramlarında 149.16 (ΔH_m :4.321 J/g) ve 147.58 °C (ΔH_m : 2.9555 J/g) olarak görülen erime piklerinin ise ısıtılma sonrası oluşan NAP'a ait erime pikleri olduğu düşünülmektedir.

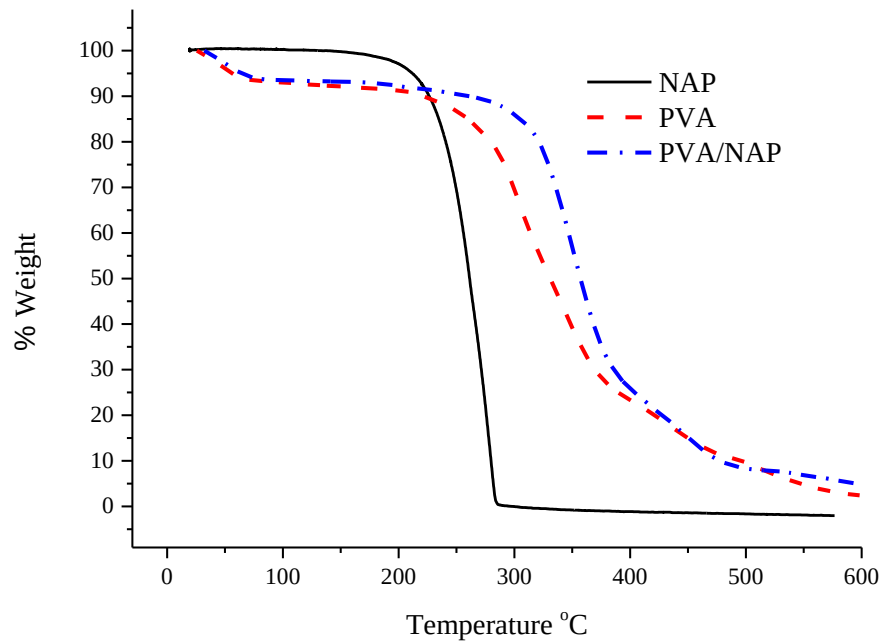


Şekil 8. 44. NAP, Yalnız PVA, NAP/PVA, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin DSC grafikleri

8.2.3.3. NAP yüklü PVA nanoliflerin TGA çalışmalarına ait bulgular

Şekil 8.45’de toz NAP ve yalnız PVA ve NAP yüklü PVA nanoliflerin TGA grafikleri verilmektedir. Bu termogramlarda yalnız PVA’nın ve NAP/PVA yüzeyleri, içermiş oldukları nem miktarına bağlı olarak ağırlıklarının yaklaşık

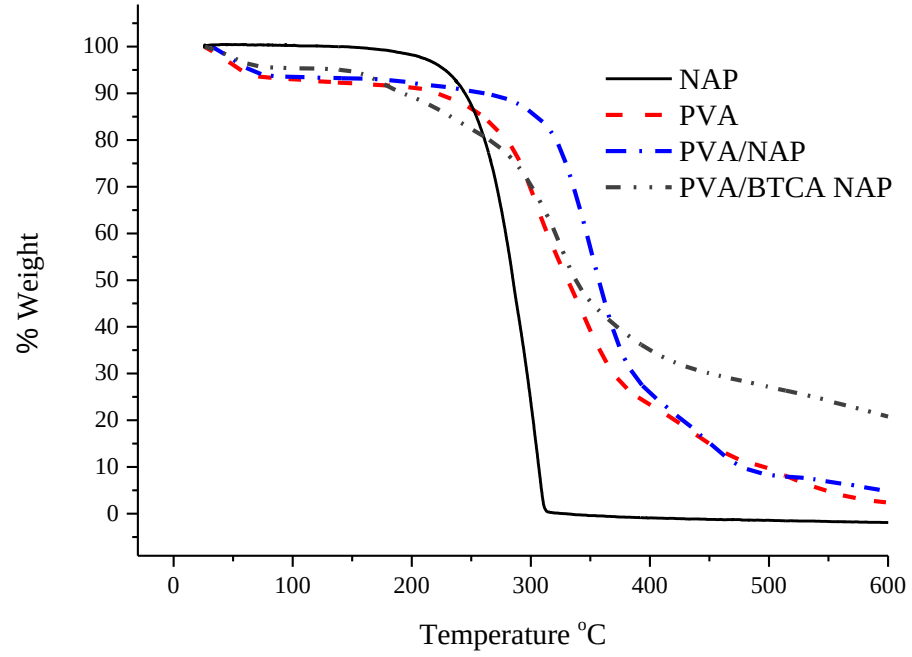
%6'sını 80 °C civarında kaybetmişlerdir. İlaç yüklü PVA yüzeylerinin TGA eğrileri incelendiğinde iki adımlı termal degradasyon gösterdiklerini görülmektedir. PVA matriksinin termal degradasyonu model ilacın etkisi ile gecikmiştir. Bu sonuç literatürle de uyumludur (Taepaiboon et al., 2006). İlaç yüklenmeyen elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen PVA yüzeylerinin dekompozisyonu 270 °C civarında başlamıştır ve ağırlığının yarısını 330 °C civarında kaybetmiştir, 600 °C civarında %2.38 kadar bir kalıntı bırakmıştır. İki adımlı ağırlık kaybının yaşandığı sıcaklıklar 270 ve polimer zincirinde kopuşların başladığı 375 °C civarındadır (Cay and Miraftab, 2013) (%Ağırlıkları sırasıyla; ~%83 ve ~%28). Bu değerler NAP yüklenen PVA yüzeyleri için 306 ve 387 °C civarında gerçekleşmiştir (%Ağırlık sırasıyla; ~%84 ve ~%29). NAP/PVA yüzeyleri ağırlığının yarısını 360 °C civarında kaybetmiştir, 600 °C civarında %4.774 kadar kalıntı bırakmıştır. Bu sonuçlar NAP varlığının PVA matriksinin termal degradasyonunu geciktirdiğini göstermektedir (Taepaiboon et al., 2006).



Şekil 8. 45. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, nanolifli yüzeylerinin TGA grafikleri

BTCA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanoliflerinin termal degradasyonu belirgin farklılıklar göstermektedir (Şekil 8.46). İlk adım 270 °C civarında (%Ağırlık;~%70), ikinci adım ise 347 °C civarında (%Ağırlık; ~%46) görülmektedir. BTCA ile çapraz bağlanmanın bir sonucu olarak, ikinci adım

sonundaki polimer zincirinin parçalanmasına bağlı olarak gerçekleşen ağırlık kaybı %54 civarındadır ve 600 °C’de kalan miktar %20.799 olmuştur (Çizelge 8.19).



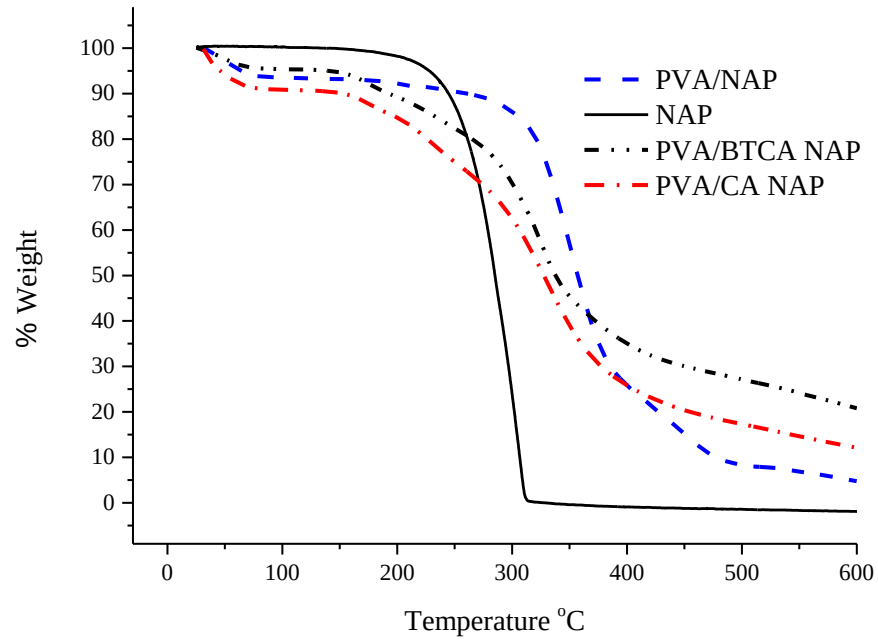
Şekil 8. 46. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin TGA grafikleri

Çizelge 8. 19. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin verilen sıcaklıklardaki % Ağırlıkları.

	1.Adım		2.Adım		600 °C’de
	Sıcaklık °C	Parçalanmadan Kalan %Ağırlık	Sıcaklık °C	Parçalanmadan Kalan %Ağırlık	Parçalanmadan Kalan %Ağırlık
PVA	270	% 83	375	%28	% 2.380
NAP/PVA	306	% 84	387	% 29	% 4.774
NAP/PVA_BTCA	270	% 70	347	% 46	% 20.799
NAP/PVA_CA	242	%76	366	%33	%12.104

CA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanoliflerinin termal degradasyon eğrisi BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin eğrisine benzemektedir. Ancak (Şekil 8.47) CA ile çapraz bağlanmış PVA nanoliflerinin termal

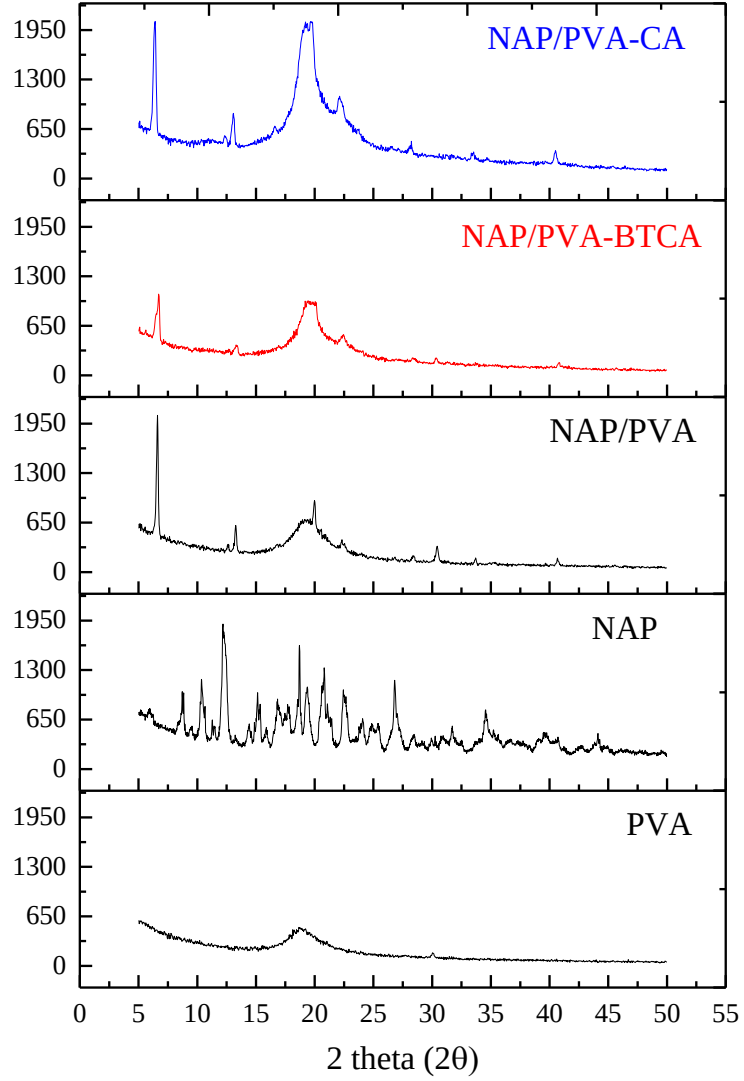
degradasyonun ilk adımı 242 °C civarında (%Ağırlık;~%76), ikinci adım ise 366 °C civarında (%Ağırlık; ~%33) görülmektedir. İkinci adım sonundaki polimer zincirinin parçalanmasına bağlı olarak gerçekleşen ağırlık kaybı %67 civarındadır ve 600 °C civarında kalan miktar %12.104 olmuştur. Bu sonuçlar CA ile çapraz bağlanmanın gerçekleştiğini ancak BTCA ile yapılan çapraz bağlanmanın daha etkili olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 8. 47. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış NAP/PVA nanolifli yüzeylerinin TGA grafikleri

8.2.3.4. NAP yüklü PVA nanoliflerin XRD çalışmalarına ait bulgular

Şekil 8.48'de yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, ısıtılma işlemi sonrasındaki NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin XRD grafikleri verilmektedir. Yalnız PVA nanoliflerinin XRD grafiğinde 19 kırınım açısı civarında amorf yapı nedeni ile yoğunluğu düşük geniş bir pik görülmektedir. NAP'ın kristalin yapısı ve karakteristik pikleri NAP/PVA nanoliflerinde 7, 13 ve 20 açılarında kısmen görülmektedir. NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin XRD grafiklerinde ise oluşan çapraz bağlar nedeni ile 20, 19-20 kırınım açılarında yükselen geniş pikler görülmektedir.

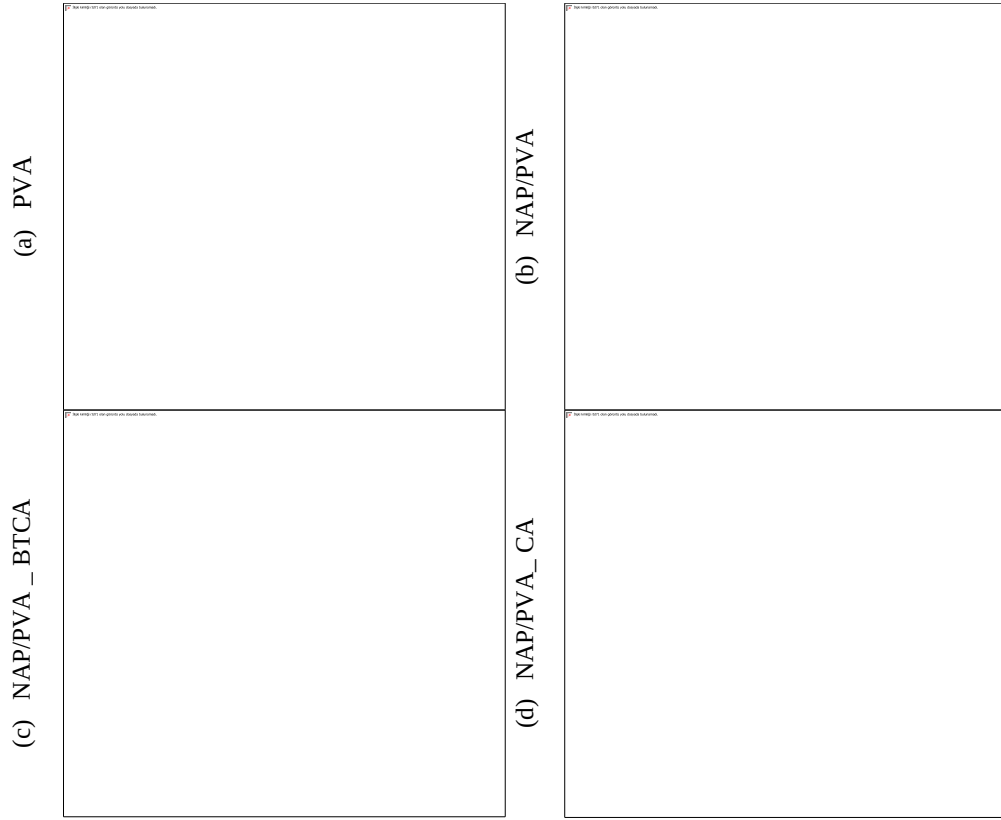


Şekil 8. 48. Yalnız PVA, NAP, NAP/PVA, ısıtılma sonrası NAP/PVA-BTCA ve NAP/PVA-CA nanoliflerinin XRD grafikleri

8.2.3.1. NAP yüklü çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin SEM çalışmalarına ait bulgular

10 saat süre ile elektrolif çekimi ile üretilen PVA nanoliflerin SEM görüntüleri ve ortalama lif çapları, yüzey kalınlıkları sırasıyla Şekil 8.49 ve Çizelge 8.20’de verilmektedir. Çapraz bağlayıcı olarak BTCA ve CA eklenen çözeltilerden NAP yüklü PVA nanolifleri başarılı bir şekilde üretilmiştir. SEM görüntülerinde yüzeylerin üzerinde ya da lifler arasında NAP kristalleri

görülmemektedir. Bu durum NAP'ın tamamen lifler içerisine gömüldüğünü göstermektedir.



Şekil 8. 49. (a) Yalnız PVA, (b) çapraz bağlanmamış NAP yüklü, (c) BTCA ve (d) CA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri

Lif çapları ve yüzey kalınlıkları arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile test edilmiştir ve Tukey post-hoc testi ile gruplar arasındaki farklılık birbirleri ile karşılaştırılmıştır. NAP eklenmesinin lif çapına önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür. Polikarboksilik asitlerin eklenmesi (BTCA: $228.80 \pm 46.66 \text{ nm}$, CA: $246.99 \pm 66.09 \text{ nm}$) çapraz bağlanmamış numuneler (PVA: 291.60 ± 38.70 , NAP/PVA: 274.26 ± 47.88) ile karşılaştırıldığında, elde edilen nanoliflerin çaplarının azalmasına neden olmuştur. Aradaki farklılık $p < 0.05$ önem düzeyinde anlamlıdır. Lif çapı olarak, hem PVA ve NAP/PVA arasındaki ve hem de BTCA ve CA eklenen NAP/PVA nanoliflerinin çapları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli değildir.

Nanolifli yüzeylerin kalınlıkları incelendiğinde lif çaplarına benzer şekilde NAP eklenmesi önemli bir kalınlık değişimine neden olmamıştır, ancak BTCA ve

CA eklenmesi istatistiksel olarak yüzey kalınlıklarının artmasına neden olmuştur. Bu durum biriktirme alanının daralması ile de ilgilidir. Hazırlanan çözeltilerin iletkenliğinin artmasına bağlı olarak azalan bükülme kararsızlığı biriktirme alanının daralmasına neden olmuştur. Çözeltilerin iletkenliğinin artması jete uygulanan kuvvetin de artmasına ve buna bağlı olarak jetin daha çok gerdirilmesine neden olmuştur. BTCA ve CA yüklenen lifler daha ince olmuşlardır (Çizelge 8.20).

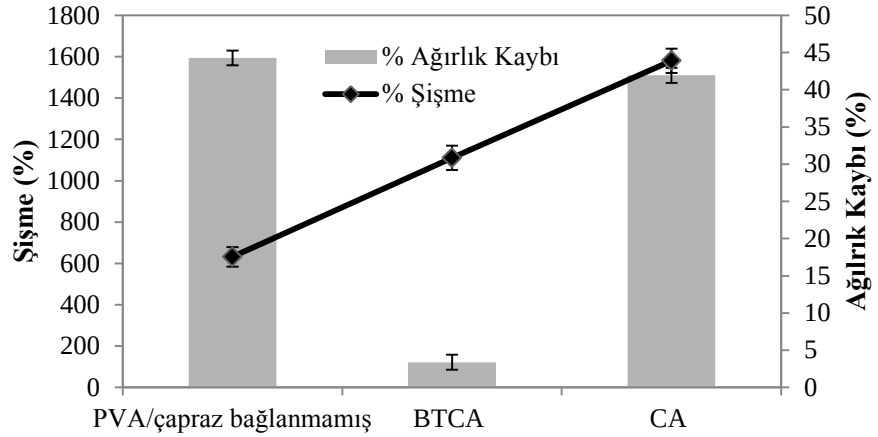
Çizelge 8. 20. Elektrolif çekimi ile elde edilmiş 10 saat biriktirilmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları, elde edilen PVA yüzeylerin ortalama kalınlıkları ve biriktirme alanı çapları.

	Ortalama Lif Kalınlıkları ± S.D.	Ortalama Yüzey Kalınlıkları ± S.D.	Biriktirme Alanı Çapı
10%PVA	291.60 ± 38.70	0.1271 ± 0.03 ^a	~20 cm
10%PVA-10% NAP çapraz bağlanmamış	274.26 ± 47.88	0.1829 ± 0.03 ^a	~20 cm
10%PVA-10% NAP-BTCA çapraz bağlanmış	228.80 ± 46.66**	0.3271 ± 0.07 ^b	~17 cm
10%PVA-10% NAP-CA çapraz bağlanmış	246.99 ± 66.09**	0.2417 ± 0.12 ^c	~17 cm

^{a,b,c}, ** $P < 0.05$. One Way ANOVA, TukeyHSD post hoc testi

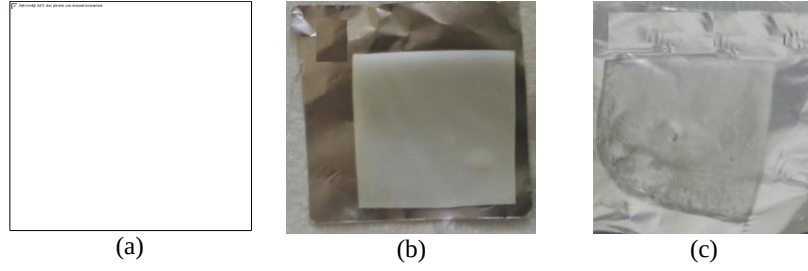
8.2.3.1. NAP yüklü çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıplarına ait bulgular

10 saat süre ile biriktirilmiş, NAP yüklü çapraz bağlanmamış PVA nanolifleri ve BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü yüzeylerin dissolüsyon ortamında 24 saat bekletildikten sonraki şişme ve ağırlık kayıpları Şekil 8.50’de verilmektedir. Çapraz bağlama olmadan NAP yüklü PVA nanoliflerinin ağırlık kaybı ~%44 civarında iken şişmesi ~% 631 oranında gerçekleşmiştir. BTCA ve CA ile çapraz bağlama, yüzeylerin şişme değerlerinin artmasına yol açmıştır. BTCA ile çapraz bağlanan numunelerin şişmesi ~%1110 ve CA ile çapraz bağlanan numunelerin şişmesi ise ~%1580 civarında gerçekleşmiştir. Diğer taraftan bu numunelerin ağırlık kayıpları sırasıyla ~ %3 ve ~%42 olarak belirlenmiştir. CA ile çapraz bağlanan numunelerde daha fazla ağırlık kaybı olmasına rağmen şişme değerleri daha yüksek olmuştur. BTCA’nın PVA lifleri arasında daha yoğun çapraz bağlar oluşturması nedeni ile CA ile çapraz bağlanan numuneler ile karşılaştırıldığında BTCA’lı numunelerin ağırlık kaybı ve şişme değerlerinin daha düşük gerçekleştiği görülmüştür.

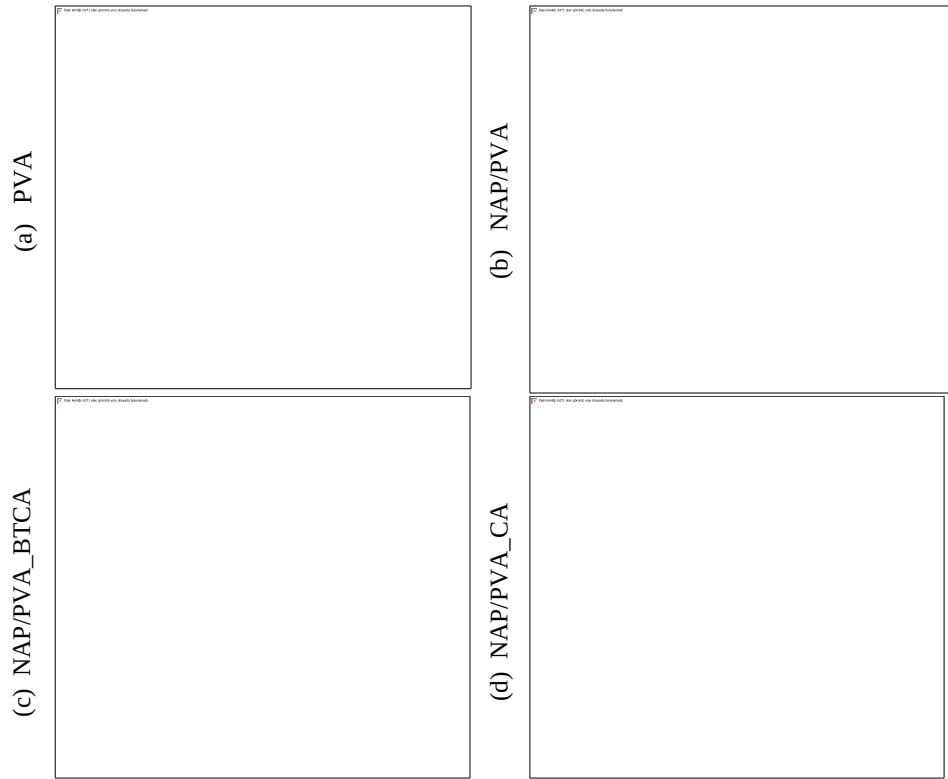


Şekil 8. 50. NAP yüklü, çapraz bağlanmamış, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları

Şekil 8.51’de 24 saat disolüsyon ortamı içerisinde bekletilen ve sonrasında kurutulan numunelerin görüntüleri verilmektedir. Başlangıçta opak olan çapraz bağlanmamış yalnız PVA ve NAP yüklü PVA nanolifli yüzeyleri disolüsyon ortamı içerisine bırakılır bırakılmaz aniden çekmiştir ve neredeyse tamamen saydam bir görüntü almıştır. Diğer taraftan BTCA ile çapraz bağlanmış numuneler şişerek daha hacimli bir hale gelirken opak renkleri değişmemiştir. Ancak CA ile çapraz bağlanan numuneler şişerek hacimli hale gelirken jel görünümü alarak şeffaflaşmışlardır. Şekil 8.52’de ise bu numunelerin SEM görüntüleri verilmektedir. Çapraz bağlanmamış PVA yüzeylerin nanolifli yapıları yüksek çözünürlük nedeni ile tamamen kaybolmuştur (Şekil 8.52 (a) ve (b)). BTCA ile çapraz bağlanan numuneler ise kısmen nanolifli yapılarını korumuştur ancak CA ile çapraz bağlanan numunelerde şişmiş ve yapışmış bir görüntü oluşmuştur. Muhtemelen bunun sebebi CA ile çapraz bağlanan numunelerin şişme derecesinin yüksek olmasıdır. Elde edilen yüzeylerin suya karşı dayanıklılıkları ağırlık kaybı olarak değerlendirildiğinde, BTCA ile başarılı bir şekilde elde edildiği söylenebilir. Ayrıca nanolifli yapının korunması hedefleniyorsa BTCA ile çapraz bağlanmanın daha uygun olduğu söylenebilir.



Şekil 8. 51. (a) NAP yüklü, çapraz bağlanmamış, (b) BTCA ve (c) CA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin 24 saat disolüsyon ortamı içerisinde bekletildikten sonraki görüntüleri

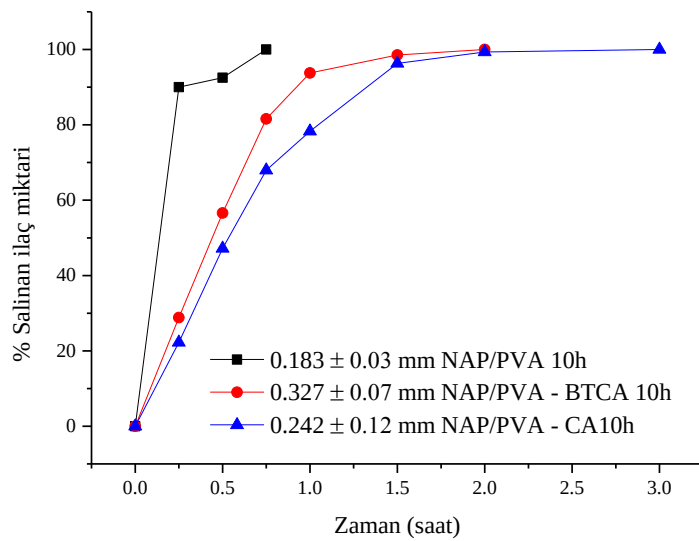


Şekil 8. 52. (a) Yalnız PVA, (b) NAP yüklü çapraz bağlanmamış, NAP yüklü (c) BTCA ve (d) CA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin 24 saat dissolüsyon ortamı içerisinde bekletildikten sonraki SEM görüntüleri

8.2.3.2. NAP yüklü çapraz bağlanmış PVA nanolifli yüzeylerin salım çalışmalarına ait bulgular

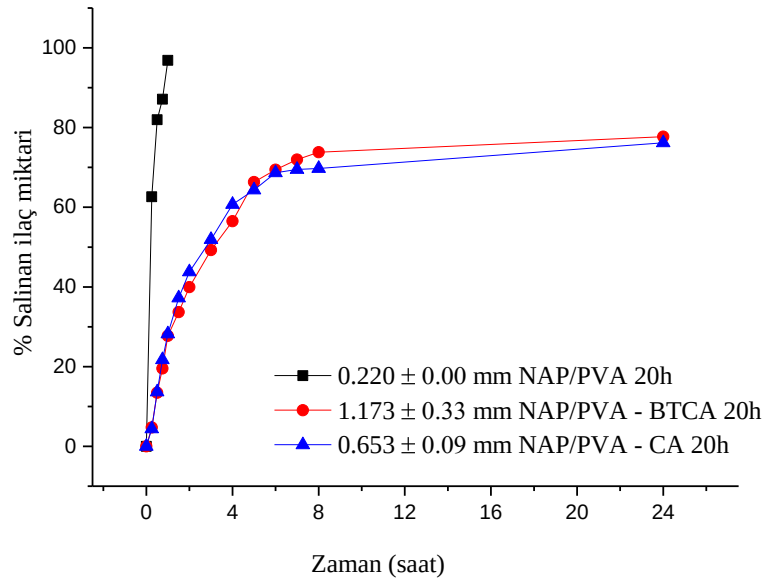
Salım çalışmaları Yöntem 7.2.11’de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. NAP yüklü çapraz bağlanmamış ve BTCA, CA ile çapraz bağlanmış PVA yüzeylerin salım karakteristikleri karşılaştırmalı olarak Şekil 8.53 ve 8.54’de

biriktirme sürelerine göre verilmektedir. 10 saat süre ile biriktirilerek yapılan çalışmalarda beklenildiği gibi çapraz bağlanmamış numunelerin su içerisinde çözünmeleri nedeni ile ilk 15-30 dakika içerisinde ani bir salım gerçekleşmiştir ve numuneler içerdikleri ilaç miktarının tamamını salmışlardır. İlaç taşıyıcı sistemler için ilacın salım davranışını kontrol eden en önemli faktörlerden birisi PVA matriksinin bulunduğu ortamda çözünmesidir. Diğer bir faktör ise hidrojel taşıyıcısının şişme özellikleridir (Taepaiboon et al., 2006). PVA matriksi şişmeye başlar başlamaz; NAP molekülleri matriksten hızlı bir şekilde dışarıya çıkmaktadır. Çapraz bağlanmamış numunelerdeki NAP'ın ani salımı PVA matriksinin çözünmesi ve şişmesinden kaynaklanmaktadır. PVA yüzeylerinin çapraz bağlaması suya karşı dayanıklılığını arttırmıştır ve ilaç yüklenen yüzeylerden NAP'ın salımı yavaşlamıştır. CA ile çapraz bağlanan numunelerin ağırlık kaybı BTCA ile çapraz bağlanan numunelere göre yüksek olsa da yüksek şişme derecesi, ilaç salım hızını yavaşlatmış ve ilacın ani salımı engellenmiştir. İlacın hidrojellerden salımı suyun polimer matriks tarafından absorbe edilmesi ve bunu takiben ilacın matriksten difüzyonu ile gerçekleşmektedir (Hamidi et al., 2008). BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış PVA yüzeylerin yüksek şişme derecelerine bağlı olarak ilacın geçmesi gereken difüzyon mesafesi artmıştır ve salım hızı yavaşlamıştır. BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanolifli yüzeylerden gerçekleşen NAP salımı 60 dakikada sırasıyla %82 ve %68 olmuştur. Çapraz bağlanmamış numuneler ise yüklenen NAP'ın tamamını 45 dakika içerisinde salmıştır.



Şekil 8. 53. (■) Çapraz bağlanmamış NAP yüklü, (●) BTCA ve (▲) CA ile çapraz bağlanmış 10 saat biriktirilen PVA yüzeylerden % salınan ilaç miktarı

NAP yüklü PVA yüzeylerinin kalınlıklarını artırmak amacı ile 20 saat biriktirme süresi ile elektrolif çekim yöntemine göre çapraz bağlanmamış, BTCA ve CA ile çapraz bağlanmış numuneler üretilmiştir. Çapraz bağlayıcı eklenmeyen PVA çözeltisinin iletkenliğinin nispeten düşük olması nedeni ile biriktirme alanı, süre uzadıkça dağılmış ve beklenen yüzey kalınlığı elde edilememiştir (0.220 ± 0.004 mm). BTCA ve CA eklenmesinin çözelti iletkenliğini artırması biriktirme alanını, 10 saatlik numunelerde daralttığı gibi 20 saatlik numunelerde de daraltmıştır. Çapraz bağlanmayan numunelerden salınan NAP miktarı 30 dakikada %81 olmuş ve 60 dakika sonunda %97 civarına ulaşarak tamamlanmıştır. Çekim süresinin uzamasına bağlı olarak, NAP, PVA çözeltisi içerisinde çözünmediği için polimer jetinin devamlılığı düşük olmuştur. Özellikle CA yüklenen numunelerde elektrolif çekiminde beklenen verim alınamamış ve üretilen yüzeyin kalınlığı BTCA ile üretilen numuneden düşük olmuştur (BTCA; 1.17 ± 0.33 , CA; 0.653 ± 0.09). BTCA ve CA ile çapraz bağlanan numuneler içerdikleri NAP'ın yaklaşık %50'sini 3 saat sonunda salmıştır. 8 saat sonunda NAP salımı BTCA ve CA için sırasıyla %74 ve % 70 olmuştur ve 24 saat sonra alınan ölçümlerde NAP salımı sırasıyla %77 ve %76'ya ulaşmıştır (Şekil 8.54). Bundan sonra salım durmuştur. Yüzeylerin kalınlık artışı ile NAP salımı yavaşlamıştır ancak yüklenen ilacın tamamı salınmamıştır. Yüzeylerin daha kalın ve sıkı bir yapı kazanması ile ilacın bir kısmının yüzeylerde sıkışıp kalmış olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 8. 54. (■) Çapraz bağlanmamış NAP yüklü, (●) BTCA ve (▲) CA ile çapraz bağlanmış 20 saat biriktirilen PVA yüzeylerden % salınan ilaç miktarı

8.2.4. CD yüklü PVA çözeltilerinin elektrolif çekimine ait bulgular

CD yüklü PVA çözeltileri ile yapılan çalışmalar Yöntem 7.2.8.4'de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. PVA polimerinin %10'luk çözeltisine polimer ağırlığı üzerinden %10, %20, %30 ve %10 oranındaki NAP miktarının molüne eşdeğer olacak şekilde β -CD için %49, HP- β -CD için %63 oranında ilave yapılmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler ile 16-18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 mL/h besleme hızı kullanılarak 5 saat süre ile elektrolif çekimi yapılmıştır.

CD ilave edilen çözeltilerin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite değerleri Çizelge 8.21'de verilmiştir. β -CD ve HP- β -CD eklenmesi çözelti viskozitesinde değişikliğe neden olmamıştır. Yüzey gerilimlerinde de çok önemli farklıklar gözlenmemesine rağmen HP- β -CD eklenen numunelerin yüzey gerilimlerinin az da olsa düştüğü görülmüştür. Çözeltilerin iletkenliklerine bakıldığında β -CD ve HP- β -CD eklenmesi ile 356 μ S/cm olan PVA çözeltisinin iletkenliğinin düşmesine neden olmuştur. HP- β -CD ilavesi, β -CD ilavesine göre çözeltinin iletkenliğinin daha çok düşmesine neden olmuştur.

Çizelge 8. 21. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA çözeltilerinin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri.

PVA (Mw:~125.000 g/mol) + CD	CD Konsantrasyonu	Yüzey Gerilimi mN/m	İletkenlik mV	Viskozite cP
10 %PVA	-	58.7	356	200
%10 PVA+ β -CD	%10	59.6	346	200
	%20	60.2	335	266.7
	%30	59.7	330	266.7
	%49	59.6	323	266.7
%10 PVA+ HP- β -CD	%10	57.7	338	266.7
	%20	57.5	332	266.7
	%30	57	326	266.7
	%63	55.9	299	266.7

8.2.4.1. CD yüklü PVA nanoliflerinin SEM görüntülerine ait bulgular

%10 PVA çözeltisine polimer ağırlığı üzerinden %10, %20, %30 ve %40 NAP mol ağırlığına eşdeğer olacak şekilde %49 β -CD ve %63 HP- β -CD eklenmiştir. Elektrolif çekim yöntemi ile 16-18 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-biriktirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı kullanılarak 5 saat çekim yapılmıştır. Elde edilen nanoliflerin ortalama lif çapları ve standart sapmaları Çizelge 8.22’de, lif çaplarının CD konsantrasyonlarına bağlı değişimi Şekil 8.55’de ve SEM görüntüleri Şekil 8.56’da verilmektedir.

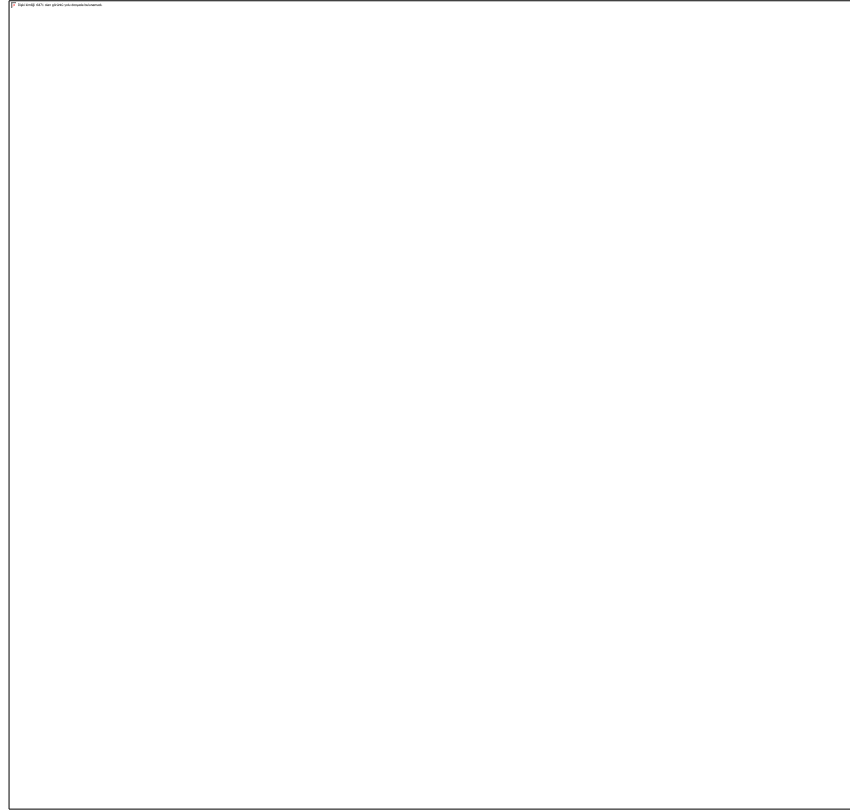
Çizelge 8. 22. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları.

	CD Konsantrasyonu	Ortalama Lif Çapı $\pm$ S.D. (nm)
%10 PVA	-	291.60 $\pm$ 38.70
%10 PVA+ β -CD	%10	187.76 $\pm$ 25.58
	%20	226.69 $\pm$ 35.92
	%30	278.23 $\pm$ 51.33
	%49	289.49 $\pm$ 40.64
%10 PVA+ HP- β -CD	%10	213.86 $\pm$ 47.46
	%20	213.58 $\pm$ 35.51
	%30	193.41 $\pm$ 22.53
	%63	204.91 $\pm$ 38.70

Çalışılan tüm CD konsantrasyonlarında düzgün nanolifler elde edilmiştir. Lif çapları arasındaki farklılık tek değişkenli varyans analizi (Univariate Analysis of Variance) ile test edilmiştir. $p < 0.05$ önem düzeyinde lif çapına CD tipinin, konsantrasyonun ve CD tipi ve konsantrasyon arasındaki etkisi önemlidir. Grup ortalamaları Tukey post-hoc testi ile birbirleriyle karşılaştırılarak incelenmiştir (Çizelge 8.23). Ortalama lif çapı 291.60 $\pm$ 38.70 nm olan CD ilave edilmeden üretilen PVA nanolifleri ile %30 ve %49 β -CD ilave edilen nanolifler aynı grupta yer alırken, bu lifler diğer tüm liflerden daha kalın olmuşlardır. HP- β -CD ilave edilen tüm lifler CD ilave edilmeden üretilen PVA nanoliflerinden daha ince olmuşlardır ve aralarındaki farklılık önemli değildir, aynı alt grupta yer almışlardır. %10 β -CD ilavesi lif çapının azalmasına neden olmuştur ancak artan β -CD konsantrasyonu ile lif çapı kalınlaşmıştır.

Çizelge 8. 23. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çaplarının alt grupları

	Alt Gruplar			
	1	2	3	4
%10 PVA+%10 β -CD	187.76			
%10 PVA+ %30 HP- β -CD	193.41	193.41		
%10 PVA+ %63 HP- β -CD	204.91	204.91	204.91	
%10 PVA+%20 HP- β -CD		213.58	213.58	
%10 PVA+ %10 HP- β -CD		213.86	213.86	
%10 PVA+%20 β -CD			226.69	
%10 PVA+%30 β -CD				278.23
%10 PVA+%49 β -CD				289.49
%10 PVA				291.60



Şekil 8. 55. Yalnız PVA, β -CD ve HP- β -CD eklenmiş PVA nanoliflerinin ortalama lif çaplarının CD konsantrasyonuna bağlı grafiği



Şekil 8. 56. (a)Yalnız PVA, (b) %10, (d) %20, (f) %30 ve (h) %49.5 β -CD, (c) %10, (e) %20, (g) %30 ve (i) %63 HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri

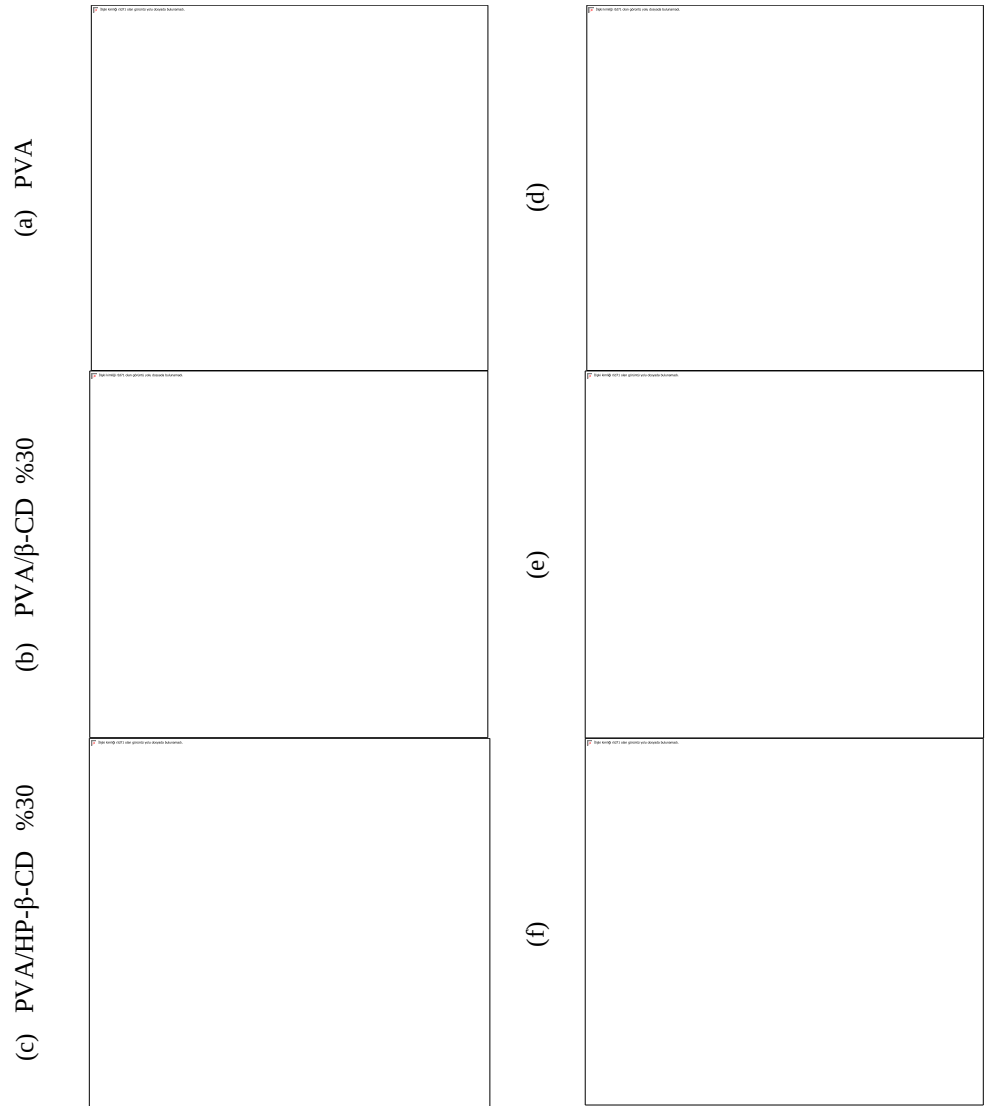
8.2.4.2. CD yüklü PVA nanoliflerinin şişme ve ağırlık kayıplarına ait bulgular

Bu nanolifler, içerdikleri CD'lerin ve ısıнын etkisi ile kendi kendilerine çapraz bağlanıp bağlanmadıklarını test etmek amacı ile 110, 130 ve 150 °C'de 20 dakika fikse edilmişlerdir ve ardından 24 saat distile su içerisinde bekletilmişlerdir. Şişen numunelerin ağırlık ölçümleri yapılarak kurutulmuşlardır. Nanolifli yüzeylerin şişme ve ağırlık kayıpları Çizelge 8.24'de verilmektedir.

Çizelge 8. 24. β -CD ve HP- β -CD eklenen ve eklenmeyen PVA nanolifli yüzeylerin % şişme ve ağırlık kayıpları.

	% Şişme	% Ağırlık Kaybı	% Şişme	% Ağırlık Kaybı	% Şişme	% Ağırlık Kaybı	% Şişme	% Ağırlık Kaybı
PVA/ β-CD	%10		%20		%30		%49	
110 °C	2645.18	93.11	1810.57	88.76	1736.27	89.44	1965.08	92.78
130 °C	2957.70	87.48	1978.39	86.33	1445.92	85.49	1944.44	91.05
150 °C	1947.59	85.38	1813.57	75.22	1533.87	76.56	1476.41	80.37
Fiksesiz	2816.21	94.33	2385.08	90.44	3261.51	93.62	2826.19	95.98
PVA/HP-β-CD	%10		%20		%30		%63	
110 °C	3011.83	93.25	3307.33	93.72	2905.11	92.37	2322.61	91.70
130 °C	2195.41	79.58	2720.73	83.30	2333.86	83.15	2282.29	89.36
150 °C	1478.04	68	1346.96	66.33	2113.70	77.78	1795.86	74.42
Fiksesiz	2276.10	91.49	2538.47	93.33	2914.11	92.89	3561.47	96.29
PVA								
110 °C					1460.32	71,93		
130 °C					1201.90	62,25		
150 °C					770.18	14,93		

β -CD ve HP- β -CD eklenen PVA nanolifli yüzeylerinin ısı fikse ile ağırlık kayıplarının, β -CD ve HP- β -CD eklenmeyen PVA nanolifli yüzeylerden daha yüksek olduğu görülmüştür. β -CD ve HP- β -CD'nin lifler içerisinde konumlanması ve hidrofilik yapılarının bu duruma yol açtığı düşünülmektedir. 150 °C'de fikse edilen HP- β -CD yüzeylerinin ağırlık kayıplarının β -CD yüzeylerine göre daha az olduğu görülmektedir. Ancak yeterli dayanıklılığın 110, 130 veya 150 °C'de 20 dakika fikse ile mümkün olmadığı görülmüştür. Ancak fikse işlemi uygulanmamış nanoliflerle, fikse işlemi uygulanmış nanolifler karşılaştırıldığında sıcaklık artışıyla ağırlık kaybının azaldığı da görülmüştür.



Şekil 8. 57. (a) Yalnız PVA, (b) %30 β -CD ve (c) %30 HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinin ve 150 °C’de 20 dakika fikse edilen nanoliflerin 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri (d)Yalnız PVA, %30 (e) β -CD ve (f) HP- β -CD

Şekil 8.57’de yalnız PVA, %30 β -CD ve %30 HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinin ve 150 °C’de 20 dakika fikse edildikten ve 24 saat distile suda bekletildikten sonraki SEM görüntüleri verilmektedir. Yalnız PVA nanolifleri lif yapısını tamamen kaybetmesine rağmen β -CD ve HP- β -CD eklenen nanolifler lif yapılarını kısmen korumuşlardır. Bu durum, yüksek ağırlık kayıpları söz konusu olmasına rağmen PVA’nın yapısında β -CD ve HP- β -CD ile bazı çapraz bağlanmaların oluştuğunu göstermektedir.

8.2.5. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanoliflerine ait bulgular

NAP yüklü PVA çalışmalarında, NAP'ın erime sıcaklığı göz önünde bulundurularak nanolifli yüzeyler 110 °C'de fikse yapılmışlardır. PVA-CD çalışmaları sonucunda, CD yüklenen PVA yüzeylerinin 110 °C'de yeterli suya karşı dayanıklılık kazanamamaları nedeni ile NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklenen numunelere polimer ağırlığı üzerinden %20 BTCA, %10 siyanamid ilave edilerek 16 kV potansiyel fark, 15 cm iğne ucu-birikirme alanı mesafesi, 0.5 ml/h besleme hızı kullanılarak 5 saat çekim yapılmıştır. Daha önce kullanılan 18 kV polimer jetinde parçalanmalara neden olmuş, bu nedenle uygulanan potansiyel fark 16 kV'a düşürülerek elektrolif çekimi yapılmıştır. Hazırlanan çözeltilerin yüzey gerilimleri, iletkenlikleri ve viskoziteleri Çizelge 8.25'de verilmektedir.

Çizelge 8. 25. Yalnız PVA, BTCA ilave edilmiş NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD yüklü PVA çözeltilerinin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite ölçümleri

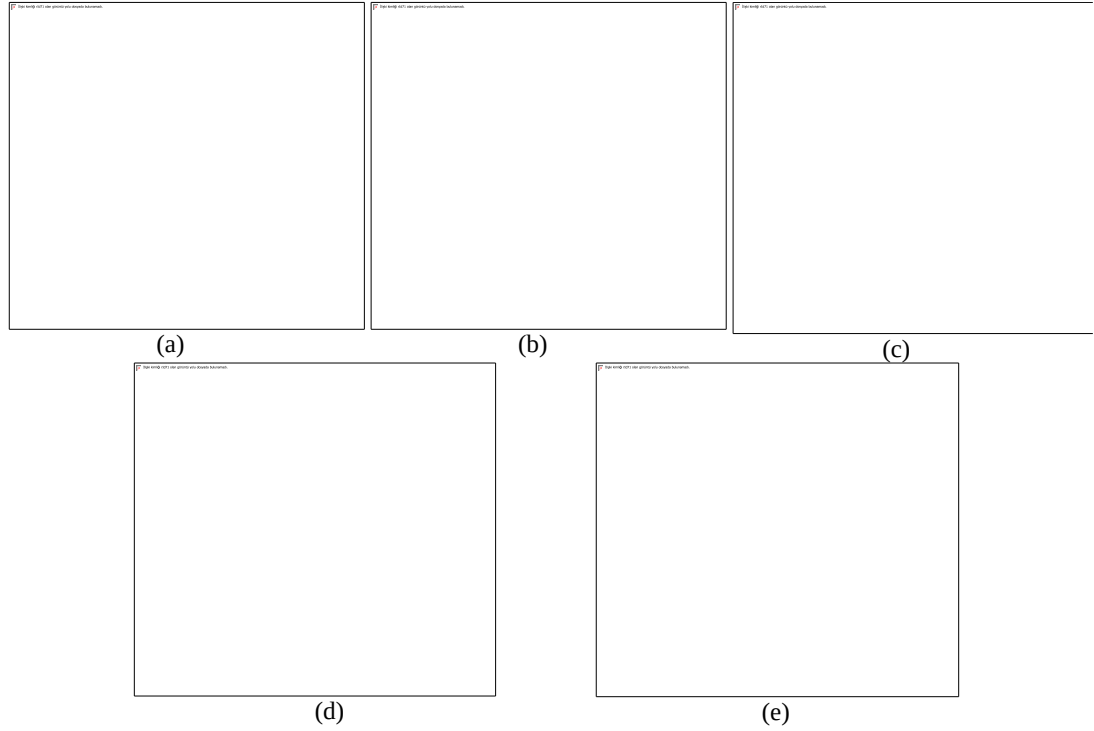
PVA (Mw:~125.000 g/mol) + NAP/CD	Yüzey Gerilimi mN/m	İletkenlik mV	Viskozite cP
PVA	58.7	356	200
NAP/ β -CD - PVA	52.6	789	266.7
NAP/HP- β -CD - PVA	58.1	938	266.7

Üretilen yüzeylere 110 °C'de 20 dakika fikse işlemi uygulanmıştır. Yüzeylere eklenen NAP/CD inklüzyon kompleksi miktarı polimer ağırlığı üzerinden %10 NAP esas alınarak belirlendiği için, toplam eklenen katı inklüzyon kompleksi miktarı %10 PVA çözeltisinin çekilebilirliğini olumsuz etkilemiştir. Bu nedenle çekimler sadece 5 saat olarak yapılmıştır.

8.2.5.1. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanoliflerinin SEM görüntülerine ait bulgular

NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD yüklenen PVA nanolifli yüzeylerinin SEM görüntüleri Şekil 8.58'da yalnız PVA, çapraz bağlanmamış NAP yüklü PVA, BTCA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA, NAP/ β -CD yüklü BTCA ile çapraz

bağlanmış PVA ve NAP/HP- β -CD yüklü BTCA ile çapraz bağlanmış PVA nanolifleri ile karşılaştırmalı olarak verilmektedir. Düzgün lifler elde edilmiştir.



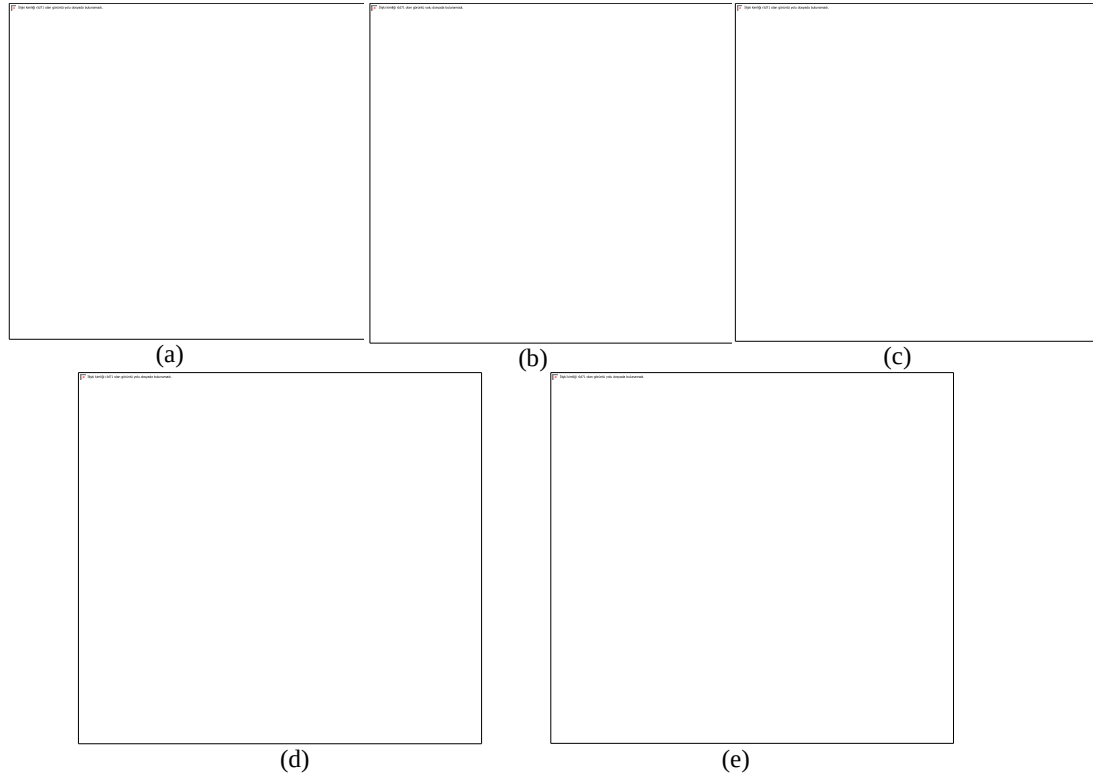
Şekil 8. 58. (a) Yalnız, (b) çapraz bağlanmamış NAP yüklü (c) BTCA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü, (d) BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve (e) BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri

Çizelge 8.26’da çapraz bağlanmamış NAP yüklü, BTCA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü, BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları, yüzeylerin ortalama kalınlıkları ve dissolüsyon ortamına konduktan sonraki ağırlık kayıpları verilmiştir. BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin ağırlık kayıpları sadece NAP yüklü BTCA ile çapraz bağlanan numunelerden daha yüksek olmuştur. Bu duruma, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon komplekslerinin liflere yüklenmesi ile BTCA’nın PVA nanoliflerini çapraz bağlama etkisinin azalmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

Çizelge 8. 26. Yalnız PVA, BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin ortalama lif çapları

PVA (Mw:~125.000 g/mol) + NAP/CD	Ortalama Lif Çapı $\pm$ S.D. (nm)	Kalınlıkları $\pm$ S.D (mm)	%Ağırlık Kaybı
NAP/PVA	274.26 $\pm$ 47.88	0.189 $\pm$ 0.03	~%44
NAP/PVA -BTCA	228.80 $\pm$ 46.66	0.3271 $\pm$ 0.07	~%3
NAP/ β -CD – PVA-BTCA	260.18 $\pm$ 59.14	0.3204 $\pm$ 0.06	~%27
NAP/HP- β -CD – PVA-BTCA	208.29 $\pm$ 59.74	0.1608 $\pm$ 0.02	~%47

Şekil 8.59(d) ve (e)'de 24 saat disolüsyon ortamı içerisinde bekletilen ve sonrasında kurutulan BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/ β -CD yüklü- ve BTCA ile çapraz bağlanmış NAP/HP- β -CD yüklü- PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri verilmektedir. Bu görüntüler, BTCA ile çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanoliflerinin disolüsyon ortamı içerisine bekletildikten sonraki SEM görüntüsü (Şekil 8.59 (c)) ile karşılaştırıldıklarında, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinin, nanolif yapılarını biraz daha çok kaybettikleri görülmektedir. Bu durum, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD yüklenen PVA nanoliflerinde, daha fazla ağırlık kaybı göstermelerine benzer olarak, çapraz bağlanmanın daha az gerçekleştiğini göstermektedir.

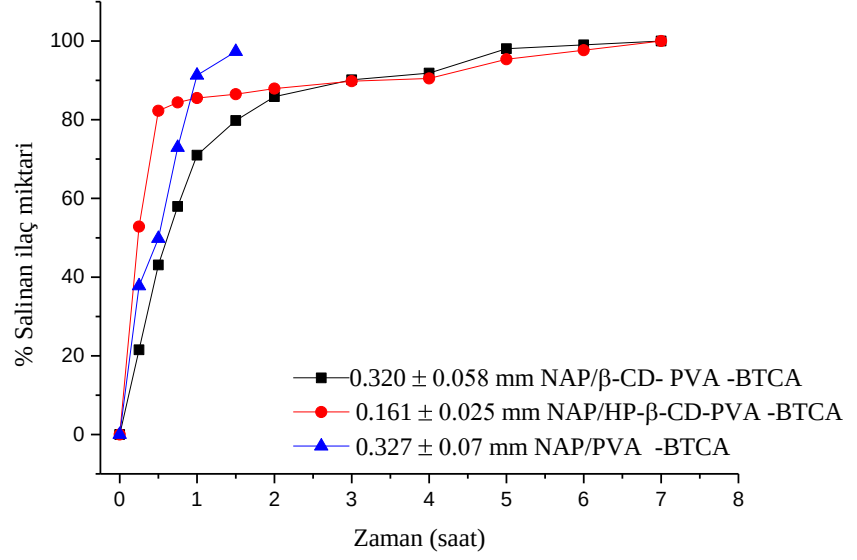


Şekil 8. 59. Dissolüsyon sonrası (a) Yalnız PVA, (b) NAP yüklü çapraz bağlanmamış PVA, (c) NAP yüklü BTCA ile çapraz bağlanmış (a) NAP/ β -CD- ve (b) NAP/ HP- β -CD- PVA nanolifleri PVA nanoliflerinin SEM görüntüleri

8.2.5.2. NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanolifli yüzeylerin salım çalışmalarına ait bulgular

Salım çalışmaları Yöntem 7.2.11’de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. BTCA ile çapraz bağlanmış NAP, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD yüklü PVA yüzeylerin salım karakteristikleri Şekil 8.60’de verilmektedir. NAP/ β -CD ve NAP/ HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklenen liflerden gerçekleşen NAP salımı 60 dakikada sırasıyla yaklaşık %60 ve %80 olmuştur. NAP/ HP- β -CD yüklü PVA nanoliflerinin salım hızı NAP/ β -CD yüklü ve NAP yüklü PVA nanoliflerinden daha yüksek olmuştur. Bu durum HP- β -CD’nin β -CD’den daha yüksek çözünürlüğe sahip olması ile ilgilidir. NAP/ β -CD yüklü PVA nanoliflerinden NAP salımı 7 saat sonunda %83, NAP/HP- β -CD yüklü PVA nanoliflerinden NAP salımı ise %92 civarında olmuştur. NAP/ β -CD ve NAP/ HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklenen PVA nanoliflerinde, BTCA’nın PVA liflerini çapraz bağlayarak, inklüzyon komplekslerinin matriks dışına çıkmasını

güçleştirdiği ve dolayısıyla NAP yüklü PVA nanoliflere kıyasla salım süresinin uzadığı düşünülmektedir.



Şekil 8. 60. BTCA ile çapraz bağlanmış, 5 saat süre ile elektrolif çekimi yapılmış (▲) NAP, (■) NAP/ β-CD (●) NAP/ HP-β-CD yüklü PVA nanoliflerinden % salınan ilaç miktarı

9. SONUÇ

Biyolojik olarak parçalanmayan TPU polimeri ile ideal lif çekim koşullarının bulunması için yapılan çalışmaların sonunda, ideal TPU konsantrasyonunun; %10, iğne ucu-biriktirme alanı mesafesinin; 20 cm, uygulanan potansiyel farkın; 13 kV olduğu ve besleme hızının; 0.3 ml/h ile 1 ml/h arasında yüklenen malzemeye bağlı olarak değişebileceği görülmüştür. İdeal lif çekim koşulları bulunduktan sonra, TPU ile yapılan ilaç yüklü çalışmalarda, yüzeylerin karakterizasyonları ve yüzey kalınlıklarının, polimer ve ilaç konsantrasyonunun salım profiline etkileri in vitro salım testleri ile incelenmiştir. NAP yüklü TPU nanolifli yüzeylerin FTIR çalışmalarında, 1728 cm^{-1} 'de karbonil bağlarının varlığını, 1627 cm^{-1} 'de aromatik grupların $\nu(\text{C-C})$ modlarını, 1391 cm^{-1} 'de CH_3 , 1024 ve 858 cm^{-1} C-O-C bandlarının varlığını gösteren NAP'a ait karakteristik pikler, yüzeylerdeki NAP varlığını göstermektedir. DSC çalışmalarında NAP'a ait endotermik pik, ilaç yüklü TPU nanolifli yüzeylerin DSC termogramlarında neredeyse yok olmuştur, 103°C 'de oldukça küçük bir endotermik pik olarak görülmektedir. Bu durumun ne ilaç kristallerinin, ne de diğer ilaç agregatlarının liflerin yüzeyinde görülmemesinden, ilacın lifler ile bütünlük sağlamış olduğundan ve lif içerisinde kristalin ilaç agregatlarının oluşmadığından kaynaklandığı kabul edilmektedir. TGA çalışmalarında ise TPU matriksi içerisindeki NAP, TPU'nun termal degradasyonunu geciktirmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde 523.66 ile 707.47 nm arasında lif çaplarına sahip düzgün lifler elde edilmiştir. NAP'ın TPU çözeltilerine eklenmesi lif çaplarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Salım çalışmalarında salım süresinin; biriktirme süresi, polimer ve ilaç konsantrasyonunun değiştirilmesine bağlı olarak elde edilen farklı yüzey kalınlıkları ile 5 güne kadar uzatılabildiği görülmüştür. Polimer konsantrasyonunun %8'den %10 artırılması elde edilen nanolifli yüzeyin daha yoğun hale gelmesine neden olmuş ve NAP salım hızını yavaşlatmıştır. Yüklenen NAP miktarının %10'dan %20'ye artırılması ise daha fazla ilacın yüzeye yakın konumlanmasına, matriks içerisinden ilacın gözenekler oluşturarak çıkmasına ve daha hızlı salınmasına neden olmuştur. Artan biriktirme süresi yapılan tüm çalışmalarda yüzeylerin kalınlaşmasına, buna bağlı olarak ilacın dissolüsyon ortamına geçmesi için kat etmesi gereken difüzyon mesafesinin artmasına ve NAP salımının yavaşlamasına neden olmuştur. Özellikle %10 NAP yüklenen %10 TPU konsantrasyonu ile elektrolif çekim yöntemine göre 20 saat süre ile biriktirilerek elde edilen nanolifli yüzeylerden NAP salımı 120 saat sonunda tamamlanmıştır. Bu sonuçlar elektrolif çekim yöntemine göre elde

edilmiş ilaç yüklü TPU lifleri ile biriktirme süresi, yüklenen ilaç konsantrasyonu ve polimer konsantrasyonu değiştirilerek salım profilleri değiştirilebilen ilaç taşıyıcı TPU nanolif esaslı yüzeylerin üretilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir.

β -CD eklenen TPU çözeltileri ile yapılan çalışmalarda, β -CD eklenmesi çözeltilerin yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite değerlerinde önemli bir artışa neden olmamış ve 414.39 ile 729.95 nm arasında lif çaplarına sahip düzgün nanolifler elde edilmiştir.

NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksleri ile yapılan çalışmalarda, inklüzyon komplekslerinin FTIR, XRD çalışmaları ve SEM görüntüleri komplekslerin başarılı bir şekilde hazırlandığını göstermiştir. NAP/HP- β -CD, NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü yüzeylerin FTIR spektrumlarında NAP'a ait karakteristik piklerin görülmemesi serbest NAP moleküllerinin yüzeylerde bulunmadığını, XRD grafiklerinde ise belirgin hiçbir pik görülmemesi elde edilen yapının amorfluğunu göstermiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde sadece NAP yüklü TPU lifler, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü liflere göre daha düzgün olmuşlardır. Özellikle NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü lifler üzerinde iğimsi yapılar ve nanolif ekseni boyunca inceli kalınlı yerler görülmüştür. Bu inceli kalınlı yerlerin, lifler ile inklüzyon komplekslerinin birleşmesinden kaynaklandığını düşünülmüştür. Salım çalışmalarında ise, NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklenen nanolifli TPU yüzeylerde NAP'ın inklüzyon kompleksleri ile liflere yüklenmesi sonucunda NAP'ın çözünürlüğü artmıştır ve aynı süre ile biriktirilen NAP içeren numuneler ile karşılaştırıldığında çok hızlı salım yaptığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda NAP/ β -CD ve NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksleri yüklenerek elde edilen nanolifli ilaç taşıyıcı sistemlerin ani etkiler istendiği durumlarda kullanılabilecekleri söylenebilmektedir.

Biyolojik olarak parçalanabilen PVA polimeri ile yapılan çalışmalarda molekül ağırlıkları 89.000- 98.000 g, ~125.000 g ve 146.000-186.000 g olan PVA polimerleri ile ideal lif çekim koşullarının bulunması için çalışmalar yapılmış, elektrolif çekimi olarak en rahat çalışılan molekül ağırlığının ~125.000 g, polimer konsantrasyonunun; %10, iğne ucu-biriktirme alanı mesafesinin; 15 cm, uygulanan potansiyel farkın; 18 kV olduğu ve besleme hızının; 0.5 ml/h ile 0.7 ml/h arasında değişebileceğine karar verilmiştir. PVA nanolifli yüzeylerin suda çözünürlüğünü azaltmak amacı ile polikarboksilli asitler çapraz bağlayıcı

olarak kullanılmışlardır. Bu amaçla 1,2,3,4-bütantetrakarbosilik asit (BTCA) ve sitrik asit (CA) lif çekim çözeltilerine ilave edilmişlerdir. BTCA ile çapraz bağlanan yüzeylerin suya karşı dayanıklılıkları CA ile çapraz bağlanan yüzeylere göre daha iyi olmuştur. Yüzeylere NAP yükleneceği de göz önüne alınarak ideal çapraz bağlama koşulları 110 °C ve 20 dakika olarak belirlenmiştir. Çapraz bağlayıcı olarak BTCA ve CA eklenen çözeltilerden NAP yüklü PVA nanolifleri başarılı bir şekilde üretilmiştir. NAP yüklü BTCA ve CA ile çapraz bağlanan yüzeylerin FTIR spektrumlarında 1714 cm⁻¹ civarında -COO- ester gruplarının oluşumuna yorumlanabilen yeni vibrasyonlar ve 1142 cm⁻¹'de C-O ester grubu içerisindeki gerilimden kaynaklanan yeni pik oluşumları görülmüştür. Bu pikler liflerde oluşan çapraz bağlamayı kanıtlayan ester bağlarını göstermiştir. DSC çalışmalarında NAP yüklenmemiş PVA nanoliflerinin 107.44 °C olan Tg'sinin, NAP yüklenen PVA nanoliflerinde 78.67 °C'ye düşmüş olması, yüzey içerisinde bulunan NAP'ın PVA zincirleri arasında gerçekleşen hidrojen bağlarının sayısını azalmasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. BTCA veya CA ile çapraz bağlanmış ve NAP yüklenmiş PVA nanoliflerinin DSC termogramlarında ise Tg'nin 106.45 °C çıktığı görülmüştür. TGA çalışmalarında ise NAP yüklü PVA nanoliflerinin termal degradasyonunu NAP varlığı geciktirmiştir. BTCA ile CA ile çapraz bağlanan NAP yüklü PVA nanoliflerinin TGA eğrileri incelendiğinde, BTCA ile çapraz bağlanmanın bir sonucu olarak, ikinci adım sonundaki (347 °C) polimer zincirinin parçalanmasına bağlı olarak gerçekleşen ağırlık kaybı %54 civarında ve 600 °C'de kalan miktar %20.799 olmuştur. Bu değerler CA ile çapraz bağlanan yüzeylerde ağırlık kaybı %67 civarındadır ve 600 °C'de kalan miktar %12.104 olmuştur. Bu sonuçlar CA ile çapraz bağlanmanın gerçekleştiğini ancak BTCA ile yapılan çapraz bağlanmanın daha etkili olduğunu kanıtlamıştır. BTCA ve CA ile çapraz bağlanan NAP yüklü PVA nanoliflerinin XRD grafiklerinde ise oluşan yeni bağlar nedeni ile liflerin kristalinelerinde değişiklik olmuştur. Yalnız PVA ve NAP/PVA nanoliflerinde görülmeyen 2θ, 19-20 kırınım açılarında yükselen pik, çapraz bağlanma nedeniyle oluşan kristalinite farklılığını göstermiştir. SEM çalışmaları ile ölçülen ortalama lif çapları ise BTCA ile çapraz bağlı NAP yüklü PVA nanolifleri için 228.80 nm ile CA ile çapraz bağlanan NAP yüklü PVA nanolifleri için 246.99 nm olmuştur. PVA yüzeylerinin çapraz bağlaması suya karşı dayanıklılığını arttırmıştır ve ilaç yüklenen yüzeylerden NAP'ın salımı yavaşlamıştır. Literatürde rastlanan diğer çapraz bağlama metotlarının (Taepaiboon et al., 2006; Ngawhirunpat et al., 2009) aksine, 10 saat süre ile biriktirilen çapraz bağlanmış NAP yüklü PVA nanoliflerinde çapraz bağlama salınan ilaç miktarının düşmesine neden olmamıştır. Ancak 20 saat

biriktirilen yüzeylerde sistemin daha kalın ve sıkı bir yapı kazanması ile ilacın bir kısmının yüzeylerde sıkışıp kalmış olabileceği düşünülmüştür.

Farklı konsantrasyonlarda β -CD ve HP- β -CD PVA çözeltilerine yüklenerek elektrolif çekimi yapılmıştır ve CD yüklü PVA nanolifleri elde edilmiştir. Çalışılan tüm CD konsantrasyonlarında 187.76 nm ile 289.49 nm arasında lif çapı olan düzgün nanolifler elde edilmiştir. Bu nanoliflerin içerdikleri CD'lerin ve ısıнын etkisi ile kendi kendilerine çapraz bağlanıp bağlanmadıkları test edilmiştir. Ancak PVA-CD çalışmaları sonucunda, CD yüklenen PVA yüzeylerinin 110 °C'de suya karşı yeterli dayanıklılık kazanamamaları nedeni ile NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklenen numunelere BTCA ilave edilerek çalışmalara devam edilmiştir. Elde edilen nanoliflerin lif çapı, NAP/ β -CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanolifleri için 260.18 nm, NAP/ HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklü PVA nanolifleri için 208.29 nm olmuştur. NAP/HP- β -CD yüklü PVA nanoliflerinin salım hızı NAP/ β -CD yüklü numunelerden daha hızlı olmuştur. Bu durum HP- β -CD'nin β -CD'den daha yüksek çözünürlüğe sahip olması ile ilgilidir. NAP/ β -CD ve NAP/ HP- β -CD inklüzyon kompleksi yüklenen PVA nanoliflerinde, BTCA'nın PVA liflerini çapraz bağlayarak, inklüzyon kompleklerinin matriks dışına çıkmasını güçleştirdiği düşünülmektedir. NAP/ β -CD yüklü PVA nanoliflerinden NAP salımı 7 saat sonunda %83 civarında olmuştur. NAP/HP- β -CD yüklü yüzeyler ise içerdikleri NAP miktarının yaklaşık %80'ini ilk 45-60 dakika içerisinde salmışlardır. Sonrasında NAP salımı 7 saat sonunda %92 civarına ulaşmıştır.

Elde edilen sonuçlar nonsteroidal antienflamatuar ilaç olan NAP'ın TPU ve PVA polimer çözeltilerine yüklenerek elektrolif çekim yöntemi ile ilaç salımı yapabilen nanolif esaslı medikal tekstil yüzeylerin geliştirilebileceğini göstermiştir.

10. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında NAP/PVA yüzeylerinin salımı tek bir molekül ağırlığı ve tek PVA konsantrasyonu için incelenmiştir. Farklı molekül ağırlıklarının ve artan PVA konsantrasyonunun NAP salımına etkileri merak edilmiştir ancak yapılacak çalışma, deney planını aşırı uzatacağı için farklı PVA molekül ağırlıklarının ve konsantrasyonlarının ilaç salımına etkisinin incelenmesinin bu tez çalışmasından sonra yapılmasının daha uygun olacağına karar verilmiştir.

BTCA ve CA ile çapraz bağlanan yüzeylerin salım süresinin daha uzun olması hedeflenmiştir, ancak NAP'ın suda çözünürlüğünün olmaması nedeni ile PVA çözeltisi içerisinde suspande edilen NAP, uzun çekim sürelerinde şırınga dibine çökme, jetin devamlılığını bozma gibi sıkıntılara neden olmuştur. Bu nedenle ileriki çalışmalarda, yapılan bu çalışmanın suda çözünürlüğü olan bir ilaç veya suda çözünür NAP'ın sodyum tuzunun kullanılması ile tekrar edilmesi BTCA ve CA'nın salım profiline etkilerini değerlendirmek açısından daha avantajlı olabileceği düşünülmüştür.

NAP/CD inklüzyon kompleksi yüklenen PVA çalışmalarında da özellikle β -CD inklüzyon komplekslerinin sudaki çözünürlüklerinin düşük olması ve PVA polimeri çözmek için kullanılan suyun çok az olması nedeni ile polimer çözeltiğinde, hazırlanan hem NAP/ β -CD hem de NAP/HP- β -CD inklüzyon kompleksleri çözülmemektedir. Bu nedenle inklüzyon kompleksleri PVA çözeltiğinde suspande edilmişlerdir. Yüklenen inklüzyon kompleksi miktarı, polimer ağırlığı üzerinden %10 NAP hedeflendiği için yüksek kalmış ve sistemin yani polimer jetinin devamlılığını bozmuştur. Ancak karşılaştırma yapılabilmesi için çalışmaya bu şekilde devam edilmiştir. Çalışmaların daha yüksek bir polimer konsantrasyonu kullanılarak ve yüklenen inklüzyon kompleksi miktarı düşürülerek yapılması suretiyle daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- 3DChem**, “Naproxen” <http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=190>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)
- Adibkia, K., Barzegar-Jalali, M., Maheri-Esfanjani, H., Ghanbarzadeh, S., Shokri, J., Sabzevari, A. and Javadzadeh, Y.**, 2013, Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology, *Powder Technology*, 246: 448-455pp.
- Agarwal, S., Wendorff, J.H. and Greiner, A.**, 2008, Use of electrospinning technique for biomedical applications, *Polymer*, 49: 5603–5621 pp.
- Ahuja, A., Baboota, S., Ali, J. and Mustafa, G.**, 2011, Cyclodextrins as Potential Excipients in Pharmaceutical Formulations: Solubilizing and Stabilizing Effects, 19-43, *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, Bilensoy, E. (Ed.), John Wiley & Sons, New Jersey, 395p.
- Akçakoca, E.P. ve Atav, R.**, 2006, Siklodekstrin İnküzyon Kompleksleri, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 2: 94-99ss.
- Alves, M. H., Jensen, B. E., Smith, A. A. and Zelikin, A. N.**, 2011, Poly (vinyl alcohol) physical hydrogels: new vista on a long serving biomaterial, *Macromolecular Bioscience*, 11(10): 1293-1313pp.
- Anand, S.C.**, 2010, Healthcare and hygiene products: an overview, 137-140, *Medical and Healthcare Textiles*, Anand, S. C., Kennedy, J. F., Mirafat, M. and Rajendran, S. (Eds.), Woodhead Publishing Limited, 529p.
- Anand, S.C., Kennedy, J.F., Mirafat, M. and Rajendran, S.**, (Eds) 2010, Preface, *Medical and Healthcare Textiles*, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, England, 523p.
- Andrady, A. L.**, 2008, *Science and Technology of Polymer Nanofibers*. John Wiley & Sons, New Jersey, 403p.
- Ayutsede, J., Gandhi, M., Sukigara, S., Micklus, M., Chen, H. E. and Ko, F.**, 2005, Regeneration of Bombyx mori silk by electrospinning. Part 3: characterization of electrospun nonwoven mat, *Polymer*, 46: 1625-1634 pp.
- Banik, A., Gogoi, P. and Saikia, M. D.**, 2012, Interaction of naproxen with β -cyclodextrin and its derivatives/polymer: experimental and molecular modeling studies, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 72(3-4): 449-458pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Barich, D. H., Munson, E. J. and Zell, M. T.,** 2005, Physicochemical properties, formulation, and drug delivery, 57-71, *Drug Delivery: Principles and Applications*, (Vol. 1), Wang, B., Siahaan, T. J., and Soltero, R. A. (Eds.), John Wiley & Sons, 448p.
- Barick, A. K. and Tripathy, D. K.,** 2010, Thermal and dynamic mechanical characterization of thermoplastic polyurethane/organoclay nanocomposites prepared by melt compounding, *Materials Science and Engineering: A*, 527(3): 812-823pp.
- Baumgarten, P. K.,** 1971, Electrostatic spinning of acrylic microfibers. *Journal of Colloid and Interface Science*, 36(1): 71-79pp.
- Becue, A., Champod, C. and Margot, P.,** 2007, Use of gold nanoparticles as molecular intermediates for the detection of fingerprints, *Forensic Science International*, 168(2): 169-176pp.
- Bergshoef, M. M. and Vancso, G.J.,** 1999, Transparent Nanocomposites with Ultrathin Electrospun Nylon-4,6 *Fiber Reinforcement*, *Adv. Mater*, 11: 1362-136 pp.
- Bettinetti, G., Mura, P., Faucci, M. T., Sorrenti, M. and Setti, M.,** 2002, Interaction of naproxen with noncrystalline acetyl β -and acetyl γ -cyclodextrins in the solid and liquid state, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1): 21-29pp.
- Bhushan, B.,** 2003, Introduction to Nanotechnology,1-5, *Handbook of Nano-Technology*, Bhushan, B. (Ed.), Springer, New York, 1189p.
- Black, S.,** 2007, Trends in Smart Medical Textiles, 3-26, *Smart Textiles for Medicine and Healthcare - Materials, systems and applications*, Van Langenhove, L. (Ed.), Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 312p.
- Bolto, B., Tran, T., Hoang, M. and Xie, Z.,** 2009, Crosslinked poly (vinyl alcohol) membranes, *Progress in Polymer Science*, 34(9): 969-981pp.
- Bonino, C. A., Krebs, M. D., Saquing, C. D., Jeong, S. I., Shearer, K. L., Alsberg, E. and Khan, S. A.,** 2011, Electrospinning alginate-based nanofibers: From blends to crosslinked low molecular weight alginate-only systems, *Carbohydrate Polymers*, 85(1): 111-119pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- BorsodChem**, “MDI chemistry and production”, <http://www.borsodchem-pu.com/Learn-about-PU/Basic-science/MDI.aspx>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)
- Bragagni, M., Maestrelli, F. and Mura, P.**, 2010, Physical chemical characterization of binary systems of prilocaine hydrochloride with triacetyl- β -cyclodextrin, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 68(3-4): 437-445pp.
- Buchko, C. J, Chen, L. C, Shen, Y. and Martin, D. C.**, 1999, Processing and microstructural characterization of porous biocompatible protein polymer thin films, *Polymer*, 40: 7397-7407 pp.
- Buschmann, H. J., Denter, U., Knittel, D. and Schollmeyer, E.**, 1998, The use of cyclodextrins in textile processes—an overview, *Journal of the Textile Institute*, 89(3): 554-561pp.
- Byrne, C.**, 2000, Technical textiles market—an overview, 1-23, Handbook of Technical Textiles, Horrocks, A. R. and Anand, S. C. (Eds.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 559p.
- Can-Am Instruments Ltd**, “Brookfield Accessories” <http://www.viscometers.org/Brookfield-Accessories.html>, (Erişim tarihi: 15 Aralık 2014)
- Chanda, M.**, 2006, Introduction to Polymer Science and Chemistry: A Problem-Solving Approach, Chanda, M. (Ed.), Taylor and Francis Group, New York, 640p.,
- Chapman, R.**, 2010, Preface, Applications of Nonwovens in Technical Textiles, Chapman, R., (Ed.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 212p.
- Chew, S. Y., Wen, Y., Dzenis, Y. and Leong, K. W.**, 2006, The role of electrospinning in the emerging field of nanomedicine, *Current Pharmaceutical Design*, 12(36): 4751–4770 pp.
- Choi, J. S., Lee, S. W., Jeong, L., Bae, S. H., Min, B. C., Youk, J. H. and Park, W. H.**, 2004, Effect of organosoluble salts on the nanofibrous structure of electrospun poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), *International journal of biological macromolecules*, 34(4): 249-256pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Choi, S. S., Lee, Y. S., Joo, C. W., Lee, S. G., Park, J. K. and Han, K. S.,** 2004, Electrospun PVDF nanofiber web as polymer electrolyte or separator, *Electrochimica Acta*, 50(2): 339-343pp.
- Chunder, A., Sarkar, S. and Yu, Y.,** 2007, Fabrication of ultrathin polyelectrolyte fibers and their controlled release properties, *Coll Surf B: Biointerf*, 58(2):. 172-179 pp
- Cooley, J.F.,** 1902, Patented Feb. 4, Apparatus for Electrically Dispersing Fluids, US692631,
- Çapan, Y.,** 2002, Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları, 41-60, Kontrollü Salım Sistemleri, Gursoy, A. Z.,(Der.), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 441p.
- Çay, A. and Mirafteb, M.,** 2013, Properties of electrospun poly (vinyl alcohol) hydrogel nanofibers crosslinked with 1, 2, 3, 4-butanetetracarboxylic acid, *Journal of Applied Polymer Science*, 129(6): 3140-3149pp.
- De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P. and De Clerck, K.,** 2009, The effect of temperature and humidity on electrospinning, *Journal of Materials Science*, 44(5): 1357-1362pp.
- Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J. D., Hirvonen, J. K. and Tan, N. C. B.,** 2001, Controlled deposition of electrospun poly(ethylene oxide) fibers, *Polymer*. 42: 8163-8170 pp.
- Del Arco, M., Gutiérrez, S., Martín, C., Rives, V. and Rocha, J.,** 2004, Synthesis and characterization of layered double hydroxides (LDH) intercalated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), *Journal of Solid State Chemistry*, 177(11): 3954-3962pp.
- Del Valle, E. M.,** 2004, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry*, 39(9): 1033-1046pp.
- Demir, M. M., Yilgor, I., Yilgor, E. E. A. and Erman, B.,** 2002, Electrospinning of polyurethane fibers, *Polymer*, 43(11): 3303-3309pp.
- Ding, B., Kim, H. Y., Lee, S. C., Lee, D. R. and Choi, K. J.,** 2002, Preparation and characterization of nanoscaled poly (vinyl alcohol) fibers via electrospinning. *Fibers and Polymers*, 3(2): 73-79pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Ding, B., Kimura, E., Sato, T., Fujita, S. and Shiratori, S.** , 2004, Fabrication of blend biodegradable nanofibrous nonwoven mats via multi-jet electrospinning, *Polymer*, 45(6), 1895-1902pp.
- Ding, B., Yamazaki, M. and Shiratori, S.**, 2005, Electrospun fibrous polyacrylic acid membrane-based gas sensors, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 106(1): 477-483pp.
- Doshi, J. and Reneker, D.H.**, 1995, Electrospinning Process and Application of Electrospun Fibers, *Journal of Electrostatic*, 35: 151-160 pp.
- Drury, J. L. and Mooney, D. J.**, 2003, Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications, *Biomaterials*, 24(24): 4337-4351pp.
- Duchene, D.**, 2011, Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, 3-19, Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications, Bilensoy, E. (Ed.), John Wiley & Sons, New Jersey, 395p.
- EMO BBM**, 2004, Nanobilim ve Nanoteknoloji Stratejeleri, TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası Bilgi Belge Merkezi Yayınlanmış Raporlar Kataloğu Kayıt No: 37, http://bbm.emo.org.tr/genel/katalog_detay.php?katalog=4&kayit=37, (Erişim Tarihi: 4 Mayıs 2014)
- Fennessey, S.F. and Farris, R.J.**, 2004, Fabrication of aligned and molecularly oriented electrospun polyacrylonitrile nanofibers and the mechanical behavior of their twisted yarns, *Polymer*, 45: 4217-4225 pp..
- Fernandes, C. M. and Veiga, F. J. B.**, 2002, Effect of the Hydrophobic Nature of Triacetyl-. BETA.-cyclodextrin on the Complexation with Nicardipine Hydrochloride: Physicochemical and Dissolution Properties of the Kneaded and Spray-dried Complexes, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(12): 1597-1602pp.
- Fernandes, C. M., Carvalho, R. A., da Costa, S. P. and Veiga, F. J.**, 2003, Multimodal molecular encapsulation of nicardipine hydrochloride by β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and triacetyl- β -cyclodextrin in solution. Structural studies by ^1H NMR and ROESY experiments, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(5): 285-296pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Finch, C. A.**, 1983, Some Properties of Polyvinyl Alcohol and their Possible Applications, 287-307 Chemistry and Technology of Water-soluble Polymers, Finch, C. A (Ed), Springer Science and Business Media, LLC, Cambridge, 358p.
- Fong, H., Chun, I. and Reneker, D. H.**, 1999, Beaded nanofibers formed during electrospinning, *Polymer*, 40(16): 4585-4592pp.
- Formhals, A.**, 1934, Patented Oct. 2, Process and Apparatus for Preparing Artificial Threads, US1975504
- Formhals, A.**, 1939, Patented June 6, Method and Apparatus For Spinning, US2160962
- Formhals, A.**, 1940, Patented Jan. 16, Artificial Thread and Method of Producing Same, US2187306
- Ghanbarzadeh, B., Almasi, H. and Entezami, A. A.**, 2011, Improving the barrier and mechanical properties of corn starch-based edible films: Effect of citric acid and carboxymethyl cellulose, *Industrial Crops and Products*, 33(1): 229-235pp.
- Girek, T., Shin, D. H. and Lim, S. T.**, 2000, Polymerization of β -cyclodextrin with maleic anhydride and structural characterization of the polymers, *Carbohydrate Polymers*, 42(1): 59-63pp.
- Gogotsi, Y.**, 2006, Preface, Nanotubes and Nanofibers, Gogotsi, Y.(Ed.), Taylor & Francis Group, CRC Press, New York, 244p
- Gohil, J. M., Bhattacharya, A. and Ray, P.**, 2006, Studies on the crosslinking of poly (vinyl alcohol), *Journal of Polymer Research*, 13(2): 161-169pp.
- Google** **Akademik**,
http://scholar.google.com.tr/scholar?q=Electrospinning&hl=tr&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2000&as_yhi=2016, (Erişim Tarihi: 15 Nisan 2015)
- Grandelli, H. E., Stickle, B., Whittington, A. and Kiran, E.**, 2013, Inclusion complex formation of β -cyclodextrin and Naproxen: a study on exothermic complex formation by differential scanning calorimetry, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 77(1-4): 269-277pp.
- Gupta, B. S. and Edwards, J. V.**, 2009, Textile materials and structures for wound care products, 48-97, Advanced textiles for wound care, Rajendran, S., (Ed), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 335p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Gürsoy, A.Z.**, 2002, Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları, 41-60 Kontrollü Salım Sistemleri, Gürsoy, A. Z.,(Ed), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 441p.
- Hamidi, M., Amir A. and Pedram R.**, 2008, Hydrogel nanoparticles in drug delivery, *Advanced drug delivery reviews* 60(15), 1638-1649pp.
- Harata, K.**, 2006, Crystallographic Study of Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, 147-198, Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications, Dodziuk, H. (Ed.), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, 489p.
- Hasçelik, Z.**, 2001, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, Ocak-2001.
- Hassan, C. M. and Peppas, N. A.**, 2000, Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods, 37-65, Biopolymers PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites, Advances in Polymer Science 153, Springer Berlin Heidelberg.
- Hayati, I., Bailey, A. I. and Tadros, T. F.**, 1987, Investigations into the mechanisms of electrohydrodynamic spraying of liquids: I. Effect of electric field and the environment on pendant drops and factors affecting the formation of stable jets and atomization, *Journal of Colloid and Interface Science*, 117(1): 205-221pp.
- Hirayama, F. and Uekama, K.**, 1999, Cyclodextrin-based controlled drug release system, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1): 125-141pp.
- Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z. and Jing, X.**, 2014, Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications, *Journal of Controlled Release*, 185: 12-21pp.
- Huang, Z.M, Zhang, Y.Z., Kotaki, M. and Ramakrishna, S.**, 2003, A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites, *Composites Science and Technology*, 63: 2223-2253 pp.
- Huntsman,** “A Guide to TPU”
http://www.huntsman.com/polyurethanes/Media%20Library/global/files/guide_tpu_screen.pdf, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Huynh, T. T. N., Padois, K., Sonvico, F., Rossi, A., Zani, F., Pirot, F., Doury, J. and Falson, F.,** 2010, Characterization of a polyurethane-based controlled release system for local delivery of chlorhexidine diacetate, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74(2): 255-264pp.
- Jain, K. K.,** 2008, Drug delivery systems-an overview , 1-50, Drug Delivery Systems, Jain, K. K. (Ed.) Humana Press, New Jersey, 251p.
- Jarusuwannapoom, T., Hongrojjanawiwat, W., Jitjaicham, S., Wannatong, L., Nithitanakul, M., Pattamaprom, C, Koombhongse, P., Rangkupan, R. and Supaphol, P.,** 2005, Effect of solvents on electro-spinnability of polystyrene solutions and morphological appearance of resulting electrospun polystyrene fibers, *European Polymer Journal*, 41: 409-421 pp.
- Jassal, M.,** 2011, The design of novel hygiene textile products, 3-10, McCarthy, B. J. (Ed.), Textiles for Hygiene and Infection Control, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 218p.
- Javadzadeh, Y., Ahadi, F., Davaran, S., Mohammadi, G., Sabzevari, A. and Adibkia, K.,** 2010, Preparation and physicochemical characterization of naproxen-PLGA nanoparticles, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 81(2): 498-502pp.
- Ji, W., Yang, F., Van den Beucken, J. J., Bian, Z., Fan, M., Chen, Z. and Jansen, J. A.,** 2010, Fibrous scaffolds loaded with protein prepared by blend or coaxial electrospinning, *Acta Biomaterialia*, 6(11): 4199-4207pp.
- Jiang, H. L., Hu, Y. Q., Li, Y., Zhao, P. C., Zhu, K. J. and Chen, W. L.,** 2005, A facile technique to prepare biodegradable coaxial electrospun nanofibers for controlled release of bioactive agents, *J. Control. Release*, 108: 237–243 pp.
- Jiang, H. L., Hu, Y. Q., Zhao, P. C., Li, Y. and Zhu, K. J.,** 2006, Modulation of protein release from biodegradable core-shell structured fibers prepared by coaxial electrospinning, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 79: 50–57 pp.
- JP Selecta S.A,** “pH-Meters”, <http://www.grupo-selecta.com/en/catalogo/productos/119/pH-Meters>, (Erişim tarihi: 15 Aralık 2014)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Junco, S., Casimiro, T., Ribeiro, N., Da Ponte, M. N. and Marques, H. C.,** 2002, A comparative study of naproxen–beta cyclodextrin complexes prepared by conventional methods and using supercritical carbon dioxide, *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, 44(1-4): 117-121pp.
- Kayaci, F. and Uyar,T.,** 2012, Encapsulation of vanillin/cyclodextrin inclusion complex in electrospun polyvinyl alcohol (PVA) nanowebs: Prolonged shelf-life and high temperature stability of vanillin, *Food Chemistry*, 133: 641–649pp.
- Kenawy E. R., Abdel-Hay, F.I., El-Newehy, M.H. and Wnek, G.E.,** 2007, Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers, *Materials Science and Engineering*, 459: 390–396 pp.
- Kenawy, E. R., Abdel-Hay, F.I., El-Newehy, M.H. and Wnek, G.E.,** 2009, Processing of polymer nanofibers through electrospinning as drug delivery systems, *Materials Chemistry and Physics*, 113:. 296–302 pp
- Kenawy, E. R., Bowlin, G.L., Mansfield, K., Layman, J., Simpson, D, G., Sanders, E. H. and Wnek, G.E.,** 2002, Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend, *Journal of Controlled Release*, 81: 57–64 pp.
- Kennedy, J. F. and Knill, C. J.,** 2010, Textilebased medical devices: an overview, 391-396 *Medical and Healthcare Textiles*, Anand, S. C., Kennedy, J. F., Miraftab, M. and Rajendran, S. (Eds.), Woodhead Publishing Limited, 529p
- Kessick, R., Fenn, J. and Tepper, G.,** 2004, The use of AC potentials in electrospraying and electrospinning processes, *Polymer*, 45(9): 2981-2984pp.
- Kim, K., Luu, Y.K., Chang, C., Fang, D., Hsiao, B.S., Chu, B. and Hadjiargyrou, M.,** 2004, Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds, *Journal of Controlled Release*, 98: 47– 56 pp.
- Krumova, M., Lopez, D., Benavente, R., Mijangos, C. and Perena, J. M.,** 2000, Effect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly (vinyl alcohol). *Polymer*, 41(26), 9265-9272 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Koski, A., Yim, K. and Shivkumar, S.,** 2004, Effect of molecular weight on fibrous PVA produced by electrospinning, *Materials Letters*, 58: 493-497 pp.
- Kumar, N., Chaubal M., , Domb A. J., Kumar, R. and Majeti, N.V,** 2003, Controlled Release Technology, Vol. 5., 697-721, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Kroschwitz, J. I. and Mark, H.F. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc. 776p.
- Kumar, R. S.,** 2008, Textiles for industrial applications. Taylor & Francis Group, CRC Press, New York, 369p.
- Kumeta, K., Nagashima, I., Matsui, S. and Mizoguchi, K.,** 2003, Crosslinking reaction of poly (vinyl alcohol) with poly (acrylic acid)(PAA) by heat treatment: Effect of neutralization of PAA, *Journal of Applied Polymer Science*, 90(9): 2420-2427pp.
- Larrondo, L. and Manley, R. St. J.,** 2003, Electrostatic fiber spinning from polymer melts. II. Experimental observations on fiber formation and properties, *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 19(6): 921–932pp.
- Laurencin C.T. and Nair L.S.,** 2008, Preface, Nanotechnology and Tissue Engineering, The Scaffold, Laurencin CT, (Eds.) Taylor and Francis Group, New York, 388p
- Lee, J. S., Choi, K. H., Ghim, H. D., Kim, S. S., Chun, D. H., Kim, H. Y. and Lyoo, W. S.,** 2004, Role of molecular weight of atactic poly (vinyl alcohol)(PVA) in the structure and properties of PVA nanofabric prepared by electrospinning, *Journal of Applied Polymer Science*, 93(4): 1638-1646pp.
- Lee, K. H., Kim, H. Y., Khil, M. S., Ra, Y. M. and Lee, D. R.,** 2003a, Characterization of nano-structured poly (ϵ -caprolactone) nonwoven mats via electrospinning, *Polymer*, 44(4): 1287-1294pp.
- Lee, K. H., Kim, H. Y., Bang, H. J., Jung, Y. H. and Lee, S. G.,** 2003b, The change of bead morphology formed on electrospun polystyrene fibers. *Polymer*, 44(14): 4029-4034pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Lee, K. Y., Jeong, L., Kang, Y. O., Lee, S. J. and Park, W. H.,** 2009, Electrospinning of polysaccharides for regenerative medicine, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(12), 1020-1032pp.
- Li, D. and Xia, Y.,** 2004, Direct fabrication of composite and ceramic hollow nanofibers by electrospinning, *Nano Letters*, 4(5): 933-938pp.
- Li, W., Xu, X., Chen, S., Zhou, X., Li, L., Chen, D. and Wang, X.,** 2008, Esterification crosslinking structures of rayon fibers with 1, 2, 3, 4-butanetetracarboxylic acid and their water-responsive properties, *Carbohydrate polymers*, 71(4): 574-582pp.
- Li, W.J., Laurencin, C.T., Catterson, E.J., Tuan, R.S. and Ko, F.K.,** 2002, Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research*, 60(4): 613-621 pp.
- Li, X., Zhang, H., Li, H., Tang, G., Zhao, Y. and Yuan, X.,** 2008, Self-accelerated biodegradation of electrospun poly (ethylene glycol)–poly (l-lactide) membranes by loading proteinase K, *Polymer Degradation and Stability*, 93(3): 618-626pp.
- Li, Y., Fan, Y. and Ma, J.,** 2001, Thermal, physical and chemical stability of porous polystyrene-type beads with different degrees of crosslinking. *Polymer degradation and stability*, 73(1): 163-167pp.
- Liu, H. and Hsieh, Y. L.,** 2002, Ultrafine fibrous cellulose membranes from electrospinning of cellulose acetate, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 40(18): 2119-2129pp.
- Loftsson, T. and Brewster, M. E.,** 1996, Pharmaceutical applications of cyclodextrins, 1. Drug solubilization and stabilization, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10): 1017-1025pp.
- Loftsson, T., Jarho, P., Masson, M. and Järvinen, T.,** 2005, Cyclodextrins in drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(2): 335-351pp.
- Lukáš, D., Sarkar, A., Martinová, L., Vodsed'álková, K., Lubasová, D., Chaloupek, J., Pokorný, P., Mikeš, P., Chvojka, J. and Komárek, M.,** 2009, 'Physical principles of electrospinning (Electrospinning as a nano-scale technology of the twenty-first century)', *Textile Progress*, 41: 2, 59-140 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Machín, R., Isasi, J. R. and Vélaz, I.,** 2012, β -Cyclodextrin hydrogels as potential drug delivery systems, *Carbohydrate Polymers*, 87(3): 2024-2030pp.
- Manasco, J.L., Saquing, C.D., Tang,C. and Khan, S.A.,** 2012, Cyclodextrin fibers via polymer-free electrospinning, *RSC Advances*, Vol 2: 3778–3784 pp.
- Mao, N. and Russell, S. J.,** 2004, Nonwoven wound dressings, *Textile Progress*, 36(4): 1-57pp
- Maretschek, S., Greiner, A. and Kissel, T.,** 2008, Electrospun biodegradable nanofiber nonwovens for controlled release of proteins, *Journal of Controlled Release*, 127(2): 180-187pp.
- Marten, F. L.,** 2003, Vinyl alcohol polymers, Vol. 8, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Kroschwitz, J. I. and Mark, H.F. (Eds.) Encyclopedia of polymer science and technology, John Wiley & Sons, 776p.
- Martin, D. J., Osman, A. F., Andriani, Y. and Edwards, G. A.,** 2012, Thermoplastic polyurethane (TPU)-based polymer nanocomposites, 321-350, Advances in polymer nanocomposites: types and applications, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 651p.
- Matijević, E.,** 2012, Preparation of Uniform Drug Particles, 25-57, Fine particles in medicine and pharmacy. Springer, New York, 348pp.
- Matthews, J.A., Wnek, G.E., Simpson, D.G. and Bowlin, G.L.,** 2002, Electrospinning of collagen nanofibers. *Biomacromolecules*, 3: 232-238 pp.
- McKee, M. G., Wilkes, G. L., Colby, R. H. and Long, T. E.,** 2004a, Correlations of solution rheology with electrospun fiber formation of linear and branched polyesters, *Macromolecules*, 37(5): 1760-1767pp.
- McKee, M. G., Elkins, C. L. and Long, T. E.,** 2004b, Influence of self-complementary hydrogen bonding on solution rheology/electrospinning relationships, *Polymer*, 45(26): 8705-8715pp.
- Megelski, S., Stephens, J. S., Chase, D. B. and Rabolt, J. F.,** 2002, Micro-and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers, *Macromolecules*, 35(22): 8456-8466pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Meng, Z. X., Zheng, W., Li L. and Zheng Y. F.,** 2011, Fabrication, characterization and in vitro drug release behavior of electrospun PLGA/chitosan nanofibrous scaffold, *Materials Chemistry and Physics*, 125: 606–611 pp
- Mit-uppatham, C, Nithitanakul, M. and Supaphol, P.,** 2004, Ultrafine Electrospun Polyamide-6 Fibers: Effect of Solution Conditions on Morphology and Average Fiber Diameter. *Macromol. Chem. Physic.* 205: 2327-2338 pp.
- Mura, P., Bettinetti, G., Melani, F. and Manderioli, A.,** 1995, Interaction between naproxen and chemically modified β -cyclodextrins in the liquid and solid state, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(6): 347-355pp.
- Mura, P., Faucci, M. T. and Bettinetti, G. P.,** 2001, The influence of polyvinylpyrrolidone on naproxen complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2): 187-194pp.
- Ngawhirunpat, T., Opanasopit, P., Rojanarata,, T. and Akkaramongkolporn, P.,** 2009, Development of Meloxicam-Loaded Electrospun Polyvinyl Alcohol Mats as a Transdermal Therapeutic Agent, *Pharmaceutical Development and Technology*, 14: 70-79 pp.
- Nguyen, T. T. T., Ghosh, C., Hwang, S. G., Chanunpanich, N. and Park, J. S.,** 2012, Porous core/sheath composite nanofibers fabricated by coaxial electrospinning as a potential mat for drug release system, *International Journal of Pharmaceutics*, 439(1): 296-306pp.
- Nie, H., Soh, B. W., Fu, Y. C. and Wang, C. H.,** 2008, Three-dimensional fibrous PLGA/ HAp composite scaffold for BMP-2 delivery, *Biotechnology and Bioengineering*, 99(1): 223-234pp.
- Nierstrasz, V. A.,** 2007, Textile-based drug delivery systems, 50-73, *Smart Textile for Medicine and Healthcare*, Van Langenhove, L. (Ed.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 312p.
- Nitalikar, M. M., Sakarkar, D. M. and Jain, P. V.,** 2012, The cyclodextrins: a review, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 10 (1): 01-06 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Oğlakcioğlu, N. ve Marmaralı, A.**, 2009, Kompresyon Çorapları ve Basınç Tedavisi. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3(3), 84-94 s.
- Ohkawa, K., Cha, K., Kim, H. Y., Nishida, A. and Yamamoto, H.**, 2004, Electrospinning of Chitosan, *Macromolecular Rapid Communications*, 25(18): 1600-1605pp.
- Orbit Research Associates**, “Surface Tensiometer”, <http://www.orbitresearch.org/surface-tensiometer.html>, (Erişim tarihi: 15 Aralık 2014)
- Özdoğan, E., Demir, A. ve Seventekin, N.**, 2006, Nanoteknoloji ve Tekstil Uygulamaları, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 3: 159-168s.
- Padmanabhan, R., Gale, R. M., Phipps, J. B., Van Osdol, W.W. and Young, W.**, 2002, D-TRANS Technology, 481-498, Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, 975p
- Perfüvizyonistler Derneği**, “Oksijenatörler” <http://www.perfuzyon.org.tr/TR,200/oksijenatorler.html>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)
- Petrovic, Z.S.**, 2005, Polyurethanes, 503-541, Handbook of polymer synthesis, Kricheldorf, H.R., Nuyken, O., Swift, G. (Eds.), Marcel Dekker, New York, 965p.
- Piao, Z. Z., Lee, M. K. and Lee, B. J.**, 2008, Colonic release and reduced intestinal tissue damage of coated tablets containing naproxen inclusion complex, *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1): 205-211pp.
- Pornsopone, V., Supaphol, P., Rangkupan, R. and Tantayanon, S.**, 2007, Electrospun methacrylate-based copolymer/indomethacin fibers and their release characteristics of indomethacin, *Journal of Polymer Research*, 14(1), 53-59pp.
- Pralhad, T. and Rajendrakumar, K.**, 2004, Study of freeze-dried quercetin-cyclodextrin binary systems by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34(2): 333-339pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Prego, M., Cabeza, O., Carballo, E., Franjo, C. F. and Jime, E.,** 2000, Measurement and interpretation of the electrical conductivity of 1-alcohols from 273 K to 333 K, *Journal of Molecular Liquids*, 89(1): 233-238pp.
- Pubchem,** Naproxen, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1302?from=summary#section=Top>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)
- Qi, H. X., Hu, P., Xu, J. and Wang, A. J.,** 2006, Encapsulation of drug reservoirs in fibers by emulsion electrospinning: Morphology characterization and preliminary release assessment, *Biomacromolecules*, 7: 2327–2330 pp.
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W., Lim, T. and Ma, Z.,** (Eds.), 2005, An Introduction to Electrospinning and Nanofibers, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 396p.
- Ranade, V.V.,** 2004a, Site-specific drug delivery using liposomes as carriers, Drug Delivery Systems 2nd Edition, Ranade, V. V. and Hollinger, M. A. (Eds.), CRC Press, New York, 448p.
- Ranade, V.V.,** 2004b, Role of polymers in drug delivery, Drug Delivery Systems 2nd Edition, Ranade, V. V. and Hollinger, M. A., (Eds.), CRC Press, New York, 448p.
- Reddy, N. and Yang, Y.,** 2010, Citric acid cross-linking of starch films, *Food Chemistry*, 118(3): 702-711pp.
- Reichardt, C. and Welton, T.,** 2011, Solvents and solvent effects in organic chemistry, Reichardt, C., and Welton, T., (Eds.), Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 692p.
- Reneker, D. H., Yarin, A. L., Fong, H. and Koombhongse, S.,** 2000, Bending instability of electrically charged liquid jets of polymer solutions in electrospinning, *Journal of Applied Physics*, 87(9): 4531-4547pp.
- Reneker, D.H. and Fong, H.,** (Eds) 2006, Preface, 2-3, Polymeric Nanofibers, *American Chemical Society*, Washington, 403p.
- Rhim, J. W., Park, H. B., Lee, C. S., Jun, J. H., Kim, D. S. and Lee, Y. M.,** 2004, Crosslinked poly (vinyl alcohol) membranes containing sulfonic acid group: proton and methanol transport through membranes, *Journal of Membrane Science*, 238(1): 143-151pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Riboldi, S. A., Sampaolesi, M., Neuenschwander, P., Cossu, G. and Mantero, S.,** 2005, Electrospun degradable polyesterurethane membranes: potential scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Biomaterials*, 26(22): 4606-4615pp.
- Rigby, A. J. and Anand, S. C.,** 2000, Medical textiles, 407-424, Handbook of Technical Textiles, Horrocks, A. R. and Anand, S. C. (Eds.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 559p.
- Ritter, H. and Tabatabai, M.,** 2003, Cyclodextrins, Vol 9, 498-518, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Kroschwitz, J. I. and Mark, H.F. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc. 776p.
- Roy, A., Bajpai, J. and Bajpai, A. K.,** 2011, Carbohydrate Polymers as Versatile Materials in Controlled Release Technologies, 1195-1225, Encyclopedia of Polymer Research, Jones, C. E. (Ed.), Nova Science Publishers, Inc. New York, 1627p.
- Rutledge, G. C., Li, Y., Fridrikh, S., Warner, S. B., Kalayci, V. E. and Patra, P.,** 2000, Electrostatic spinning and properties of ultrafine fibers, National Textile Center, Technical Report, (M98-D01).
- S.Partner grupa Syndex,** 2011, Fédération Syndicale Européenne Textile Cuir Habillement, Technical textiles, http://www.etuf-tcl.org/docs/rapports/rapport_technical_textil_20120221_120221.pdf, (Erişim tarihi: 3 Nisan 2013)
- Sakurada, I.,** 1985, Polyvinyl Acetate, 23-52, Polyvinyl alcohol fibers, Sakurada, I. (Ed.) Marcel Dekker, Inc., New York, 453p.
- Salem, D.R.,** 2007, Electrospinning of nanofibers and the charge injection method, 3-20, Nanofibers and nanotechnology in textiles, Brown, P., and Stevens, K. (Eds.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 518p.
- Savarino, P., Parlati, S., Buscaino, R., Piccinini, P., Degani, I. and Barni, E.,** 2004, Effects of additives on the dyeing of polyamide fibres. Part I: β -cyclodextrin, *Dyes and Pigments*, 60(3): 223-232pp.
- Savarino, P., Viscardi, G., Quagliotto, P., Montoneri, E. and Barni, E.,** 1999, Reactivity and effects of cyclodextrins in textile dyeing, *Dyes and Pigments*, 42(2): 143-147pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Schaefer, H. E.**, 2010, Nanoscience: The Science of the Small in Physics, Engineering, Chemistry, Biology and Medicine, Springer Science & Business Media, New York, 772p.
- Shenoy, S. L., Bates, W. D., Frisch, H. L. and Wnek, G. E.**, 2005, Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: good solvent, non-specific polymer–polymer interaction limit, *Polymer*, 46(10): 3372-3384pp.
- Siegel, R.A.**, 2012, Porous Systems, 229-251, Fundamentals and Applications of Controlled Release, Siepmann, J., Siegel, R. A., & Rathbone, M. J. (Eds.), Springer Science & Business Media, 592p.
- Sigma Aldrich**, “Poly(vinyl alcohol)”,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Poly%28vinyl+alcohol%29&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en®ion=TR&focus=product> (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013a)
- Sigma Aldrich**, “Citric acid”
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/c0759?lang=en®ion=TR>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013b)
- Sigma Aldrich**, “1,2,3,4-Butanetetracarboxylic acid”
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/257303?lang=en®ion=TR>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013c)
- Sigma Aldrich**, “(2-Hydroxypropyl)-β-Cyclodextrin”
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/h107?lang=en®ion=TR>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013d)
- Sigma Aldrich**, “Poly(tetrahydrofuran)”,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/345296?lang=en®ion=TR> (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013e)
- Sigma Aldrich**, “1,4-Butanediol”,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/493732?lang=en®ion=TR>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013f)
- Sigma Aldrich**, “Mowiol, 20-98”,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/11773?lang=en®ion=TR>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013g)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Sigma** **Aldrich** “N,N-Dimethylformamide”,
[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/227056?lang=en®ion=](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/227056?lang=en®ion=TR)
 =TR, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013h)
- Sigma** **Aldrich,** “Naproxen”,
[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/n8280?lang=en®ion=](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/n8280?lang=en®ion=TR)
 TR, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013i)
- Sigma** **Aldrich,** “ β -Cyclodextrin”
[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c4767?lang=en®ion=](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c4767?lang=en®ion=TR)
 n=TR (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013j)
- Simons, H.L.**, 1966, Patented Oct. 18, Process and Apparatus for Producing Patterned, US3280229
- Sinha, V. R., Nanda, A. and Kumria, R.**, 2002, Cyclodextrins as sustained-release carriers, *Pharmaceutical Technology*, 26(10): 36-47pp.
- Skundric, P., Medovic, A. and Kostic, M.**, 2002, Fibrous Systems with programmed application in medical practice, *AUTEX Research Journal*, 2(2): 78-84 pp.
- Son, W. K., Youk, J. H., Lee, T. S. and Park, W. H.**, 2004a, The effects of solution properties and polyelectrolyte on electrospinning of ultrafine poly(ethylene oxide) fibers, *Polymer*, 45: 2959-2966 pp.
- Son, W. K., Youk, J. H., Lee, T. S. and Park, W. H.**, 2004b, Electrospinning of ultrafine cellulose acetate fibers: studies of a new solvent system and deacetylation of ultrafine cellulose acetate fibers, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(1): 5-11pp.
- Stanger J, Tucker N. and Staiger M.**, (Eds.), 2005, Nanomaterials, Rapra Review Report, Smithers Rapra Technology, 16:10, 218p.
- Stella, V. J., Rao, V. M., Zannou, E. A. and Zia, V.**, 1999, Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1): 3-16pp.
- Stephens, J. S., Chase, D. B. and Rabolt, J. F.**, 2004, Effect of the Electrospinning Process on Polymer Crystallization Chain Conformation in Nylon-6 and Nylon-12, *Macromolecules*, 37: 877-881 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Subbiah, T., Bhat, G.S., Tock, R. W., Parameswaran, S. and Ramkumar, S.** S., 2005, Electrospinning of Nanofibers, *Journal of Applied Polymer Science*, 96: 557–569pp.
- Szejtli, J.**, 1998, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews*, 98(5): 1743-1754pp.
- Szejtli, J.**, 1997, Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes, *Journal of Materials Chemistry*, 7(4): 575-587pp.
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U. and Supaphol P.**, 2006, Drug-loaded electrospun mats of poly(vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs, *Nanotechnology*, 17: 2317-2329 pp.
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U. and Supaphol, P.**, 2007a, Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(2): 387-397pp.
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U. and Supaphol, P.**, 2007b, Effect of cross-linking on properties and release characteristics of sodium salicylate-loaded electrospun poly (vinyl alcohol) fibre mats, *Nanotechnology*, 18(17): 175102pp.
- Tanzi, M. C., Mantovani, D., Petrini, P., Guidoin, R. and Laroche, G.**, 1997, Chemical stability of polyether urethanes versus polycarbonate urethanes, *Journal of Biomedical Materials Research*, 36(4): 550-559pp.
- Tawarah, K. M. and Khouri, S.J.**, 2000, Determination of the stability and stoichiometry of p-methyl red inclusion complexes with γ -cyclodextrin, *Dyes and Pigments*, 45(3): 229-233pp.
- Taylor, G.**, 1969, Electrically driven jets. Proceedings of the Royal Society of London, A. *Mathematical and Physical Sciences*, 313(1515): 453-475pp.
- Taylor, G.**, 1964, Disintegration of water drops in an electric field. In Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 280(1382): 383-397 pp.
- Taylor, G.**, 1966, Studies in Electrohydrodynamics. I. The Circulation Produced in a Drop by Electrical Field, Proceedings of the Royal Society of London, Series A, *Mathematical Physical Sciences*, 291(1425) 159-166 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Teo W. E. and Ramakrishna S.**, 2006, A review on electrospinning design and nanofibre assemblies, *Nanotechnology*, 17: 89-106 pp.
- Theron, S. A., Zussman, E. and Yarin, A. L.**, 2004, Experimental investigation of the governing parameters in the electrospinning of polymer solutions, *Polymer*, 45(6): 2017-2030pp.
- Tiwari, S. B. and Rajabi-Siahboomi, A. R.**, 2008, Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems, 217-243, Drug delivery systems, Jain, K.K. (Ed), Humana Press, 255p.
- Toshkova, R., Manolova, N., Gardeva, E., Ignatova, M., Yossifova, L., Rashkov, I. and Alexandrov, M.**, 2010, Antitumor activity of quaternized chitosan-based electrospun implants against Graffi myeloid tumor, *International journal of pharmaceutics*, 400(1): 221-233pp.
- Tungprapa, S., Jangchud, I. and Supaphol, P.**, 2007, Release characteristics of four model drugs from drug-loaded electrospun cellulose acetate fiber mats, *Polymer*, 48(17): 5030-5041pp.
- Uekama, K., Hirayama, F. and Arima, H.**, 2006, Pharmaceutical applications of cyclodextrins and their derivatives, 381-422, Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications, Dodziuk, H. (Ed.), Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. Weinheim, 489p.
- Uekama, K., Hirayama, F. and Irie, T.**, 1998, Cyclodextrin drug carrier systems, *Chemical Reviews*, 98(5): 2045-2076pp.
- Uyar, T. and Besenbacher, F.**, 2009, Electrospinning of cyclodextrin functionalized polyethylene oxide (PEO) nanofibers, *European Polymer Journal*, 45(4): 1032-1037pp.
- Uyar, T., Nur, Y., Hacaloglu, J. and Besenbacher, F.**, 2009a, Electrospinning of functional poly(methylmethacrylate) nanofibers containing cyclodextrin-menthol inclusion complexes, *Nanotechnology*, 20: 125703pp.
- Uyar,T., Havelund, R., Nur,Y., Balan, A., Hacaloglu, J., Toppare, L., Besenbacher, F. and Kingshott, P.**, 2010, Cyclodextrin functionalized poly(methyl methacrylate) (PMMA) electrospun nanofibers for organic vapors waste treatment, *Journal of Membrane Science* 365: 409–417pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Uyar, T., Havelund, R., Nur, Y., Hacaloglu, J., Besenbacher, F. and Kingshott, P.,** 2009c, Molecular filters based on cyclodextrin functionalized electrospun fibers, *Journal of Membrane Science* 332: 129–137pp.
- Uyar. T., Balan, A., Toppare, L. and Besenbacher, F.,** 2009b, Electrospinning of cyclodextrin functionalized poly(methyl methacrylate)(PMMA) nanofibers, *Polymer*, 50: 475–480pp.
- Van de Manakker, F., Vermonden, T., van Nostrum, C. F. and Hennink, W. E,** 2009, Cyclodextrin-based polymeric materials: synthesis, properties, and pharmaceutical/biomedical applications, *Biomacromolecules*, 10(12): 3157-3175pp.
- Van der Schueren, L. and De Clerck, K.,** 2011, Nanofibrous textiles in medical applications, 547-566, *Handbook of medical textiles*, Bartels, V. (Ed.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 582p.
- Varshosaz, J. and Koopaie, N.,** 2002, Cross-linked poly (vinyl alcohol) hydrogel: study of swelling and drug release behaviour, *Iranian Polymer Journal*, 11: 123-131pp.
- Venugopal, J. and Ramakrishna, S.,** 2005, Applications of Polymer Nanofibers in Biomedicine and Biotechnology, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 125: 147-157 pp.
- Verreck, G., Chun, I., Rosenblatt, J., Peeters, J., Dijck A.V., Mensch, J., Noppe, M. and Brewster, M.E.,** 2003a, Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer, *Journal of Controlled Release*, 92: 349-360 pp.
- Verreck, G., Chun, I., Peeters, J., Rosenblatt, J. and Brewster, M.E.,** 2003b, Preparation and Characterization of Nanofibers Containing Amorphous Drug Dispersions Generated by Electrostatic Spinning, *Pharmaceutical Research*, 20(5): 810-817pp.
- Vyas, A., Saraf, S. and Saraf, S.,** 2008, Cyclodextrin based novel drug delivery systems, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 62(1-2): 23-42pp.
- Wacker,** “Cawasol W7 HP” http://www.cyclodextrin.org/cdpdf/cs_w7_hp.pdf , (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Wang, B., Wang Y., Yin, T. and Yu, Q.,** 2010, Applications of Electrospinning Technique in Drug Delivery, *Chemical Engineering Communications*, 197(10): 1315-1338 pp.
- Wang, M., Jin, H. J., Kaplan, D. L. and Rutledge, G. C.,** 2004, Mechanical Properties of Electrospun Silk Fibers, *Macromolecules*, 37: 6856-6864 pp.
- Wang, Y., Wang, B., Qiao, W. and Yin,T.,** 2010, A Novel Controlled Release Drug Delivery System for Multiple Drugs Based on Electrospun Nanofibers Containing anoparticles, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99: 4805-4811pp.
- Wei, M., Shi, S., Wang, J., Li, Y. and Duan, X.,** 2004, Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD, *Journal of Solid State Chemistry*, 177(7): 2534-2541pp.
- Welch, C. M.,** 2000, Formaldehyde-Free Durable Press Finishing, 1-33, Surface Characteristics of Fibers and Textiles, Pastore, C. and Kiekens, P. (Eds.), Marcel Dekker, New York, 298p.
- Wiederrecht, G.,** 2010, Handbook of Nanofabrication, Academic Press, Amsterdam, 296 p.
- Wikipedia,** “Naproxen”, <http://en.wikipedia.org/wiki/Naproxen>, (Erişim Tarihi: 3 Nisan 2013)
- Xie, J.B. and Hsieh, Y.L.,** 2003, Ultra-high surface fibrous membranes from electrospinning of natural proteins: casein and lipase enzyme, *Journal of Materials Science*. 38(10): 2125 - 2133 pp.
- Xu, X. L., Chen, X. S., Ma, P. A., Wang, X. R. and Jing, X. B.,** 2008, The release behavior of doxorubicin hydrochloride from medicated fibers prepared by emulsion-electrospinning, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 70:. 165-170 pp.
- Yan, E., Fan, Y., Sun, Z., Gao, J., Hao, X., Pei, S., Wang, C., Sun, L. and Zhang, D.,** 2014, Biocompatible core-shell electrospun nanofibers as potential application for chemotherapy against ovary cancer, *Materials Science and Engineering, C*, 41: 217-223pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Yang, Q. B., Li, Z. Y., Hong, Y. L., Zhao, Y. Y., Qiu, S. L., Wang, C. and Wei, Y.,** 2004, Influence of Solvents on the Formation of Ultrathin Uniform Poly(vinyl pyrrolidone) Nanofibers with Electrospinning, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(20): 3721-3726 pp.
- Yang, Y., Li, X., Qi, M., Zhou, S. and Weng, J.,** 2008, Release pattern and structural integrity of lysozyme encapsulated in core–sheath structured poly (DL-lactide) ultrafine fibers prepared by emulsion electrospinning, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1): 106-116pp.
- Yoshimoto, H., Shin, Y. M., Terai, H. and Vacanti, J. P.,** 2003, A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering, *Biomaterials*. 24: 2077-2082 pp.
- You, Y., Min, B. M, Lee, S. J., Lee, T. S. and Park, W. H.,** 2005, In Vitro Degradation Behavior of Electrospun Polyglycolide, Polylactide, and Poly(lactide-coglycolide), *Journal of Applied Polymer Science*, 95(2): 193-200 pp
- Young, R. J. and Lovell, P. A. (Eds.),** 1991, Introduction to polymers , Taylor and Francis Group, New York, 668p.
- Yu, C. C., Chang, J. J., Lee, Y. H., Lin, Y. C., Wu, M. H., Yang, M. C. and Chien, C. T.,** 2013, Electrospun scaffolds composing of alginate, chitosan, collagen and hydroxyapatite for applying in bone tissue engineering, *Materials Letters*, 93, 133-136pp.
- Zeng, J., Hou, H., Wendorff, J. H. and Greiner, A.,** 2005a, Photo-Induced Solid-State Crosslinking of Electrospun Poly (vinyl alcohol) Fibers, *Macromolecular rapid communications*, 26(19): 1557-1562pp.
- Zeng, J., Xu X., Chen X., Liang Q., Bian X., Yang L. and Jing, X.,** 2003, Biodegradable electrospun fibers for drug delivery, *Journal of Contorolled Release*, 92 (3): 227-231 pp.
- Zeng, J., Yang, L., Liang, Q., Zhang, X., Guan, H., Xu, X., Chen, X. and Jing, X.,** 2005b, Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation, *Journal of Controlled Release*, 105: 43–51 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Zhang Y, Lim C.T, Ramakrishna S. and Huang M.Z.,** 2005, Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications, *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine*, 16: 933-946pp.
- Zhang, W., Chen, M. and Diao, G.,** 2011, Electrospinning β -cyclodextrin/poly(vinyl alcohol) nanofibrous membrane for molecular capture, *Carbohydrate Polymers*, 86: 1410– 1416pp.
- Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S. and Chu, B.,** 2002, Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes, *Polymer*, 43(16): 4403-4412pp.

ÖZGEÇMİŞ

29.04.1979 yılında doğan ÇİĞDEM AKDUMAN ilk ve orta öğrenimini Burdur’da lise öğrenimini Isparta’da tamamladı. 1997 yılında Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi’ni bitirip, Ege Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Bölümüne girdi.

2002 yılında Tekstil Terbiyesi opsiyonundan mezun olduktan sonra kısa bir süre Gamatekstil A.Ş’de çalıştı. Aynı yıl eylül ayında E.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Tekstil Mühendisliği Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2002 Aralık-2004 Mayıs ve 2010 Aralık-2013 Şubat döneminde E.Ü. Tekstil Mühendisliği Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2004 Mayıs- 2010 Aralık döneminde Gamatekstil A.Ş ve Menderes Tekstil’de Tekstil Mühendisi olarak görev yaptı. 2012 Şubat ayında başladığı Pamukkale Üniversitesi Denizli Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okulu’nda halen öğretim görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.