

**POLİ(VİNİL ALKOL-aşı-İTAKONİK ASİT) VE POLİ(VİNİL ALKOL-
aşı-AKRİLAMİD) MEMBRANLARDAN SALİSİLİK ASİTİN
KONTROLLÜ SALIMI**

Didem TUNCEL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2006
ANKARA**

Didem TUNCEL tarafından hazırlanan POLİ(VİNİL ALKOL-aşı-İTAKONİK ASİT) VE POLİ(VİNİL ALKOL-aşı-AKRİLAMİD) MEMBRANLARDAN SALİSİLİK ASİTİN KONTROLLÜ SALIMI adlı bu tezin Yüksek Lisans olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Oya ŞANLI
Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek lisans olarak kabul edilmiştir.

Başkan: : Prof. Dr. Duygu Kısakürek

Üye : Prof. Dr. Oya Şanlı

Üye : Prof. Dr. Senay Taşcıoğlu

Üye : Prof. Dr. Mehmet Saçak

Üye : Prof. Dr. Mehlika Pulat

Tarih : 20/06/2006

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Didem TUNCEL

**POLİ(VİNİL ALKOL-aşı-İTAKONİK ASİT) VE POLİ(VİNİL ALKOL-aşı-
AKRİLAMİD) MEMBRANLARDAN SALİSİLİK ASİTİN KONTROLLÜ
SALIMI
(Yüksek Lisans Tezi)**

Didem TUNCEL

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HAZİRAN 2006**

ÖZET

Bu çalışmada salisilik asitin (SA) poli(vinil alkol) (PVA), poli(vinil alkol-aşı-itakonik asit) (PVA-g-IA) ve poli(vinil alkol- aşı-akrilamid) (PVA-g-AAm) membranlardan kontrollü salımı incelendi. Bu amaçla IA aşı yüzdesi, pH, derişim ve sıcaklığın salım üzerindeki etkileri incelendi. IA'nın aşı yüzdesi arttıkça SA geçişinin azaldığı belirlendi. pH'nın etkisi; alıcı bölmenin pH'sı 7,40'da tutularak, verici bölme pH'sı değiştirilerek araştırıldı. Verici bölme pH'sı arttıkça SA geçişinin azaldığı gözlemlendi. SA derişiminin etkisini araştırmak için pH 2,10 da doymamış ve doymuş SA çözeltileri geçirildi. Doymamış çözeltilerden SA salımının doymuş çözeltilerden daha yüksek olduğu bulundu. PVA, PVA-g-IA ve PVA-g-AAm membranların performanslarının karşılaştırılmasından, SA aktarımı için en uygun membranın PVA-g-AAm olduğu bulundu. Sıcaklığın SA aktarımı üzerine etkisi de incelendi ve sıcaklıktaki artışın SA aktarımını artırdığı gözlemlendi.

Bilim Kodu : 201.1.117

Anahtar Kelimeler : Poli(vinil alkol), Poli(vinil alkol-aşı-itakonik asit), Poli(vinil alkol-aşı-akrilamid), Salisilik Asit, Kontrollü Salım, Membran

Sayfa Adedi : 97

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Oya ŞANLI

**CONTROLLED RELEASE OF SALICYLIC ACID THROUGH
POLY(VINYL ALCOHOL-GRAFT-ITACONIC ACID) AND POLY(VINYL
ALCOHOL-GRAFT-ACRYLAMIDE) MEMBRANES
(M. Sc. Thesis)**

Didem TUNCEL

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

June 2006

ABSTRACT

In this study, controlled release of salicylic acid (SA) through poly(vinyl alcohol) (PVA), poly(vinyl alcohol-g-itaconic acid) (PVA-g-IA) and poly(vinyl alcohol-g-acrylamide) (PVA-g-AAm) membranes were investigated. For this purpose the effects of grafting percentage of IA, pH, SA concentration and temperature on the release were investigated. It was determined that as the grafting percentage of IA increased the released amount of SA decreased. The effect of pH of donor compartment was studied by setting the pH of the acceptor compartment to 7,40 while changing the pH of donor compartment. It was determined that as the pH of donor compartment increased the released percentage of SA decreased. To investigate the effect of the concentration of SA on the release characteristics, unsaturated and saturated solutions of SA were permeated at pH=2,10. The release of SA from unsaturated solutions was found to be higher than the saturated solutions.

From the comparasion of the performances of PVA, PVA-g-IA and PVA-g-AAm membranes, PVA-g-AAm membranes were found to be most suitable membranes for the relase of SA. The effect of temperature were also investigated and it was observed that increase in temperature increased the release.

Science code:201.1.117

Key Words : Poly(vinyl alcohol), Poly(vinyl alcohol-graft-itaconic acid), Poly(vinyl alcohol-graft-acrylamide), Salicylic Acid, Controlled Release, Membrane

Page number: 97

Adviser : Prof. Dr. Oya ŞANLI

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tezimin yönlendirilmesi ve yürütülmesi sırasında büyük emeği geçen sayın hocam Prof. Dr. Oya ŞANLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her konuda benden yardımlarını ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyip, desteğini hep hissettiğim çok kıymetli hocam Sayın Dr. Gülsen ASMAN'a şükranlarımı sunarım. Deneysel çalışmalarımındaki yardımları için laboratuvar arkadaşlarım; Dr Ebru KONDOLOT SOLAK, Gülşen TAŞKIN, Esra DEĞİRMENCİ ve Ziya KABAŞ'a ve en zor zamanlarımda beni yalnız bırakmayıp destekleyen ve dinleyen çok kıymetli arkadaşlarım; Haslet EKŞİ, Barış ZORLU ve Meliha ÇETİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında bana güvenen, maddi manevi desteğini esirgemeyen ve beni bugünlere getiren canım aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri.....	4
2.1.1. Tanım ve terminoloji	4
2.1.2. Kontrollü salım sağlayan sistemlerde formülasyonu etkileyen parametreler.....	9
2.1.3. Kontrollü salım yapan sistemlerin avantajları.....	11
2.1.4. Kontrollü salım yapan sistemlerin dezavantajları	12
2.1.5. Kontrollü salım yapan sistemlerin sınıflandırılması	13
2.1.6. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulama alanları.....	23
2.2. Polimerik Membranlar	23
2.1.1. Membranın tanımı ve sınıflandırılması	23
2.2.2. Membranların çökelme işlemleri.....	29
2.2.3. Membran yapısı ve geçirgenlik özelliklerine göre farklı hazırlama parametrelerinin etkileri	30

Sayfa

2.2.4. Membran karakterizasyonu	32
2.2.5. Membranlarla ayırma yöntemleri	37
2.3. Difüzyonun Temelleri	39
2.3.1. Makrogözenekli ve mikrogözenekli polimerlerden difüzyon ve geçirgenlik.....	40
2.3.2. Gözeneksiz membranlarda difüzyon	41
2.4. Kontrollü İlaç Serbestleşmesinde Kullanılan Polimerler	41
2.4.1. Aranılan özellikler.....	41
2.4.2. İlaç difüzyon mekanizmasının belirlenmesi.....	43
2.4.3. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler.....	43
2.5. Deneyde Kullanılan Kimyasal Madeler	46
2.5.1. Poli(vinil alkol) PVA	46
2.5.2. Akrilamid (AAm).....	48
2.5.3. İtakonik asit (IA)	48
2.5.4. Salisilik asit (SA).....	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM	51
3.1. Materyal.....	51
3.1.1. Deneyde kullanılan alet ve düzenekler.....	51
3.1.2. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	53
3.2. Yöntem	56
3.2.1. PVA-g-IA aşısı kopolimerlerinin sentezlenmesi	56
3.2.2. PVA-g-AAm aşısı kopolimerinin sentezlenmesi.....	59
3.2.3. PVA membranların hazırlanması	62

Sayfa

3.2.4. PVA-g-IA aşı kopolimerden membran hazırlanması.....	62
3.2.5. PVA-g-AAm aşı kopolimerden membran hazırlanması.	62
3.2.6. Membranların şişme yüzdelерinin belirlenmesi	63
3.2.7. Membranaların difüzyon işlemlerinde kullanılması	63
4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA	64
4.1. pH'ın ve Membran Türlerinin SA Aktarımı Üzerine Etkisi.....	65
4.1.1. pH'ın, PVA ve PVA-g-IA aşılı membranların SA aktarımı üzerine etkisi	65
4.1.2. pH'nın ve PVA-g-AAm aşılı membranların SA aktarımı üzerine etkisi	69
4.2. Farklı pH Değerlerindeki Salisilik Asitin Aynı pH Değerindeki Tampon Çözeltilere Karşı Geçileri	72
4.3. SA Çözeltisi Derişiminin Etkisi	74
4.4. SA Aktarımına Sıcaklığın Etkisi	80
5. SONUÇLAR	84
KAYNAKLAR	85
EKLER.....	93
EK-1 Sentezlenen PVA-g-IA (aşı-1, aşı-2) kopolimerlerin ve PVA 'nın FTIR spektrumu	94
EK-2 Sentezlenen PVA-g-AAm aşı kopolimerinin ve PVA 'nın FTIR spektrumu	95
EK-3 Hücrelerden sökülen kullanılmış PVA-g-IA (aşı-1)'in kullanılmış ve kullanılmamış membranın FTIR spektrumu	96
ÖZGEÇMİŞ	97

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kontrollü salım yapan sistemlerin sınıflandırılması	14
Çizelge 2.2 Membran proseslerinin çalışma prensipleri ve uygulama alanları	38
Çizelge 3.1. PVA-g-IA aşırı-kopolimerlerinin aşırı verimleri.....	57
Çizelge 3.2. PVA-g-AAm polimerinin element analizi sonuçları, kopolimer bileşimi ve % aşırı verimi.....	60
Çizelge 4.1. pH=2,10 da 2,0 mg/mL SA çözeltilerindeki PVA, PVA-g-IA (aşırı-1, aşırı-2) membranların şişme yüzdeleri	67
Çizelge 4.2. PVA membranların farklı pH değerlerinde 2,0 mg/mL derişimli SA çözeltisindeki % şişme değerleri.....	67
Çizelge 4.3. SA'nın farklı pH' larda iyonlaşma yüzdeleri.....	68
Çizelge 4.4. PVA-g-AAm membranların farklı pH değerlerinde 2,0 mg/mL derişimli SA çözeltilerindeki % şişme değerleri.....	70
Çizelge 4.5. Membran türlerinin pH=2,10 tamponunda 2mg/mL SA çözeltisindeki şişme yüzdeleri ve geçirgenlik sabitleri (32±1°C).....	71
Çizelge 4.6. En yüksek geçişlerin elde edildiği membran türlerinin alt-üst bölme pH'nın aynı değerde tutulması durumunda geçirgenlik sabitleri (32±1°C).....	74
Çizelge 4.7. pH=2,10 'da doygunluk derişiminde ve doygun olmayan SA çözeltilerinin farklı membranlardan pH=7,40 ve pH=2,10 tamponuna karşı geçişinde geçirgenlik sabitleri	77
Çizelge 4.8. Farklı sıcaklık değerlerinde aktarılan SA miktarı.....	81

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Standart dozaj şekillerinde ilaç plazma konsantrasyonunun Zamanla değişimi	5
Şekil 2.2. Çeşitli dozaj şekillerinin plazma konsantrasyonu-zaman grafikleri	6
Şekil 2.3. a) Suda çözünmeyen membranla, b) Suda kısmen çözünür bir membran yardımıyla etkin maddenin salımını difüzyonla kontrolü	15
Şekil 2.4. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü	16
Şekil 2.5. Difüzyon kontrollü matrik sistemlerin şematik görünümü	18
Şekil 2.6. Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü	18
Şekil 2.7. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü	20
Şekil 2.8. Su moleküllerinin polimer içine girmesiyle moleküler zincirlerde meydana gelen boyut değişikliği sonraki durum	20
Şekil 2.9. Şişme kontrollü sistemler	21
Şekil 2.10. Ozmotik kontrollü sistemin şematik görünümü	22
Şekil 2.11. Gözenekli ve gözeneksiz membranların gösterimi	24
Şekil 2.12. Membran kesitlerinin şematik görünümü	25
Şekil 3.1. Difüzyon hücresi	51
Şekil 3.2. PVA üzerine IA aşılama tepkimesi	56
Şekil 3.3. PVA üzerine AAm aşılama tepkimesi	61
Şekil 4.1. SA'in farklı pH'larda hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi	66
Şekil 4.2. SA'in farklı pH'lara hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi (32±1°C)	66

Şekil	Sayfa
Şekil 4.3. SA'in farklı pH'lara hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA-g-IA (aşı-2) membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi ($32\pm 1^\circ\text{C}$)	66
Şekil 4.4. SA'in farklı pH'lara hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi ($32\pm 1^\circ\text{C}$).....	69
Şekil 4.5. Amidlerin kuvvetli asidik ortamdaki hidrolizi.....	70
Şekil 4.6. pH=2,10 da 2,0 mg/mL SA çözeltisinin aktarımının farklı membran türlerindeki değişimi ($32\pm 1^\circ\text{C}$)	71
Şekil 4.7. 2,0 mg/mL SA çözeltileriyle, difüzyon hücresinin alt-üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak PVA membranlardan yapılan geçişler ($32\pm 1^\circ\text{C}$).	73
Şekil 4.8. 2,0 mg/mL SA çözeltileriyle, difüzyon hücresinin alt-üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak PVA-g-AAm membranlardan yapılan geçişler ($32\pm 1^\circ\text{C}$).	73
Şekil 4.9. 2,0 mg/mL SA çözeltileriyle, difüzyon hücresinin alt-üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan yapılan geçişler ($32\pm 1^\circ\text{C}$).	72
Şekil 4.10. pH=2,10 tamponunda doyumluk derişiminde ve 2,0 mg/mL 'de hazırlanan SA'in PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı $32\pm 1^\circ\text{C}$ 'daki geçişi	75
Şekil 4.11. pH=2,10 tamponunda doyumluk derişiminde ve 2,0 mg/mL 'de hazırlanan SA'in PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı $32\pm 1^\circ\text{C}$ 'daki geçişi	75
Şekil 4.12. pH=2,10 tamponunda doyumluk derişiminde ve 2,0 mg/mL'de SA'in PVA membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı $32\pm 1^\circ\text{C}$ 'daki geçişi.....	76
Şekil 4.13. pH=2,10 tamponunda doyumluk derişimindeki SA'in PVA-g-AAm, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA membranlardan pH=2,10 tamponuna karşı geçişi.....	77
Şekil 4.14. pH=2,10 tamponunda çözülen SA'in PVA-g-AAm, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA membranlardan pH=7,40 tamponuna $32\pm 1^\circ\text{C}$ daki Q-t grafiği	79

Şekil	Sayfa
Şekil 4.15. pH=2,10 tamponunda çözölen SA'in PVA-g-AAm, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA membranlardan pH=2,10 tamponuna 32±1°C daki Q-t grafiğı.....	79
Şekil 4.16. pH=2,10 tamponunda çözölen (2,0 mg/mL) SA'in PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı geğışleri (-■- 32±1°C, -▲- 37 ±1°C ve -◆-39±1°C)	80
Şekil 4.17. pH=2,10 tamponunda çözölen (2,0 mg/mL) SA'in PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı geğışleri (-■- 32±1°C, -▲- 37 ±1°C ve -◆-39±1°C)	81
Şekil 4.18. pH=2,10 tamponunda çözölen SA'in PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna farklı sıcaklıklara ait lnQ-1000/T grafiğı.....	83

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. PVA membranının 1500 büyütme SEM fotoğrafı.....	58
Resim 3.2. PVA-g-IA (aşı-1) membranının 1500 büyütme SEM fotoğrafı.....	58
Resim 3.3 PVA-g-IA (aşı-2) membranının 1500 büyütme SEM fotoğrafı.....	59
Resim 3.4. PVA-g-AAm membranının 1500 büyütme SEM fotoğrafı	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
PVA	Poli(vinil alkol)
IA	İtakonik Asit
AAm	Akrilamid
SA	Salisilik Asit
FTIR	Fourier Transform Infrared
UV	Ultraviole

1. GİRİŞ

Son yıllarda ilaçların kullanımında etkili bir teknik olan kontrollü ilaç serbestleşmesine ilgi artmıştır. Kontrollü ilaç serbestleşmesinde kullanılan polimer (doğal ya da sentetik) ilaç ile birlikte kullanıldığında etken madde önceden tasarlanan biçimde salınır. İlacın salımı, uzun bir zaman süresince sabit kalabilir veya birçok çevresel faktöre (sıcaklık, pH, konsantrasyon, basınç gibi) bağlı olabilir [1,2]. Kontrollü ilaç salımının amacı ilaçların yan etkilerini ve doz aşımını ortadan kaldırarak etkin tedavi şekline ulaşmaktır. Bununla beraber kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları da vardır: Toksikite veya kullanılan materyalin biyouyumlu olmaması, bozunması, implantın cerrahi yöntemle yerleştirilmesi gibi, bu nedenlerle ideal kontrollü serbestleşme sistemi, inert, biyouyumlu, mekanik dayanımı iyi, hasta için rahat, istenmeyen salım açısından güvenli olmalıdır ve ayrıca, nakil uygulamaları, sterilizasyonu ve fabrikasyonu da basit olmalıdır [3].

Polimerik membranların çeşitli tipleri, ilaç salım alanlarında kullanılabilir ve membranlar genel olarak salım mekanizmalarına göre; hidrofobik-gözeneksiz, mikrogözenekli ve su ile şişebilen hidrofilik membranlar olarak sınıflandırılabilirler [4]. Polimerik membranlar genellikle transdermal salım sistemlerinde kullanılır [5,6]. Membrandan salım hızı membranın kimyasal bileşimi ile kontrol edilebildiği gibi [7-9] membrandan salınan ilaçla etkileşimiyle de değişebilir [10]. Hidrojeller için salım hızı membranın hidrasyon değişimi ile kontrol edilebilir [11]. İlaçların membrandan transferi genelde moleküler difüzyon yoluyla gerçekleşir. İlacın moleküler difüzyonu ilacın moleküler boyutu veya polimerin özellikleri ile yaklaşık olarak ilişkilidir. Bu amaçla genellikle hidrofilik biyouyumlu olarak bilinen; poli(hidroksi etil metakrilat) (PHEMA), poli(vinil alkol) (PVA), poli(N-vinil-2-pirolidon) (PNPVP), poli(etilen glikol) (PEG) gibi polimerler kullanılmaktadır [12].

PVA toksik ve kanserojen olmamasından [13] dolayı 1924'de [14] keşfinden bu yana değişik alanlarda kullanılmıştır. PVA'nın biyomateryaller [2,13,15-18], kontak lensler, yapay kan damarları, yapay bağırsaklar [14] ve yapay böbrekler [17] gibi geniş uygulama alanları bulunmaktadır.

Ancak PVA'nın yüksek hidrofilik karakterli ve suda çözülebilen bir polimer olması nedeniyle sulu sistemlerde kullanılırken genellikle çapraz bağ yöntemi ile sudaki çözünürlüğünün azaltılması gerekir. Bu durum PVA membranların hidrofilik karakterlerinin de azalmasına neden olur dolayısıyla da PVA membranların hidrofilik karakterlerinin arttırılacak yönde modifiye edilmesi gerekir. Bu amaçla kullanılabilecek yöntemler, alaşım membranlar hazırlama, aşı kopolimer sentezlemek veya yapıya hidrofilik yapıların sokulmasıdır [19].

Salisilik asit ağrı kesici, ateş düşürücü ve kan sulandırıcı olarak kullanılan bir ilaçtır. Oral yolla kullanımı mide rahatsızlıklarına neden olabilmektedir bu nedenle transdermal yolla kullanımı bu yan etkileri ortadan kaldıracaktır. Literatürde bu amaçla gerçekleştirilmiş çalışmalar bulunmaktadır. 1982 yılında Toutou ve Donbrow [20] sodyum salisilatın bozunmayan hidrofilik matrikslerden salımını incelemişlerdir. 1987 yılında Walkow ve McGinity [21] SA'in in vitro ortamda domuz derisi, selüloz ve dimetil polisiloksan membranlardan salımını incelemiştir. 1994 yılında Takanaga ve arkadaşları [22] SA'in Caco-2 hücrelerinden SA'in geçişine pH'ın etkisini ve taşıyıcı katkısını, 1998 yılında Imanidis ve arkadaşları [23] polipropilen membranlarda SA aktarımına lipit taşıyıcıların etkilerini araştırmışlardır. Hosoya ve arkadaşları [24] fare derisinden, hidrofilik polimerlerin SA aktarımı üzerindeki etkisini araştırmışlar; ve deriden SA'in geçişini katyonik polimerlerin azalttığını, anyonik polimerlerin ise arttırdığını gözlemişlerdir. 2000 yılında, Smith ve Irwin [25] insan derisi ve silastik kauçuktan SA aktarımına pH'nın ve SA derişiminin etkilerini belirlemişlerdir. 2001 yılında Schmook ve arkadaşları [26] in vitro ortamda insan ve hayvan derilerinden SA salımını çalışmalar insan ve domuz derisinin benzer SA aktarımına sahip olduklarını belirlemişlerdir. 2002 yılında Ishikawa ve arkadaşları [27] SA'in fare derisinden transdermal geçişini pH=7,4 tamponuna karşı incelenmiştir. 2004 yılında Leveque ve arkadaşları [28] insan derisinden salınan SA salımını Franz difüzyon hücreleri ve mikrodializ yönteminin kullanarak karşılaştırmışlar, mikrodializ yöntemi kullanıldığında SA'in akı değerinin pH'ın azalmasıyla arttığını belirlemişlerdir. 2005 yılında Fitzpatrick ve Corish [29] sıvı kristalin jellerden SA'in salımını araştırmışlardır. Kamal ve arkadaşları [30] SA 'in pH'ya bağlı hintdomuzu derisinden geçişini incelemişler ve

asidik pH'lar da, SA geçirgenlik sabitinin iyonlaşan türlerin oranının artması ile (pH arttıkça) düştüğünü gözlemişlerdir. Neuhoff ve arkadaşları [31] tek katmanlı Caco -2 hücresinden SA'ın geçişine pH'ın, ilaç değişiminin ve sıcaklığın etkilerini araştırmışlardır.

AAM kontrollü salım sistemlerinin de geniş bir uygulama alanı vardır [32] IA ise kontrollü ilaç salım sistemlerinde denenmektedir [33,34].

Literatürde IA ve AAM aşılması ile ilgili çalışmalarda mevcuttur. 2000 yılında Pulat ve Babayiğit[35] poliüreten membranların ıslanabilirliğini arttırmak amaçlı benzoil peroksit başlatıcı varlığında AAM ve IA ile aşı kopolimerizasyonunu yapmışlardır. 2001 yılında Aminabhavi ve Naik [36] PVA üzerine AAM aşılama ve kopolimerden membran oluşturarak asetik asit-su karışımlarının pervoparasyon yöntemiyle ayrılmasında kullandılar. 2002 yılında Kumbar ve Aminabhavi [37] gluteraldehit ile çapraz bağlı AAM aşı PVA sodyum aljinat ağ yapılı boncuklardan sipermetrin pestitinin kontrollü salımını incelemişlerdir. 2004 yılında Işıklan ve Şanlı [38] IA'ı PVA üzerine aşılama asetik asit-su karışımlarının, 2006 yılında Asman ve Şanlı [39] 4-vinil pridin'i PVA üzerine aşılama ve membranları asetik asit su karışımlarının ayrılmasında kullanmışlardır.

Bu çalışmada PVA üzerine IA ve AAM aşılama ile elde edilen kopolimerlerden membran hazırlanmış, bu membranlardan SA'nın salımına, aşılama monomer cinsinin, pH'nın, derişimin ve sıcaklığın etkileri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

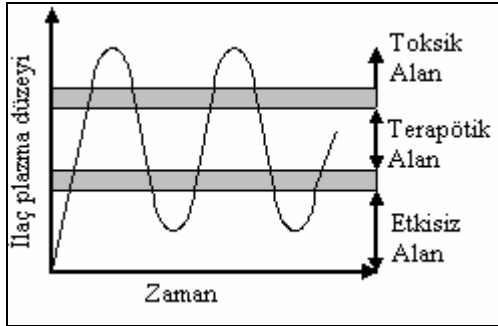
2.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

2.1.1. Tanım ve terminoloji

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni molekül geliştirmek olmuştur. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışlara yöneltmiştir. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisi yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve beklentilere en iyi yanıt veren kontrollü salım sistemleridir.

Kontrollü salım sistemlerinde; ilaç konsantrasyonunun kanda sabit tutulması hedeflenmekte böylece klasik yöntemlerle söz konusu olan doz aşımı yada yetersizliği gibi istenmeyen sonuçlar çok büyük ölçüde önlenmektedir.

Her ilacın terapötik aralığı denilen ve minimum ve maksimum kan konsantrasyonu aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç maksimum kan konsantrasyonu üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan konsantrasyonu altında ise kan konsantrasyonu etkisi için yetersiz olmaktadır. Konvansiyonel (geleneksel) ilaç şekilleri, etkin maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Bu ilaç şekilleri kısa zamanda maksimum kan konsantrasyonu düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyi düşmeye başlar (Şekil 2.1). Düzenli bir dozlama aralığı ile, ilacın uygulaması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlamaya çalışılır.



Şekil 2.1. Standart dozaj şeklinde ilaç plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi

Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan ve değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardı. Örneğin, uzatılmış salım sistemleri, sürekli salım sistemleri, tekrarlanan doz içeren ve geciktirilmiş salım sistemleri gibi

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

1.Geciktirilmiş salım sistemleri: Etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.

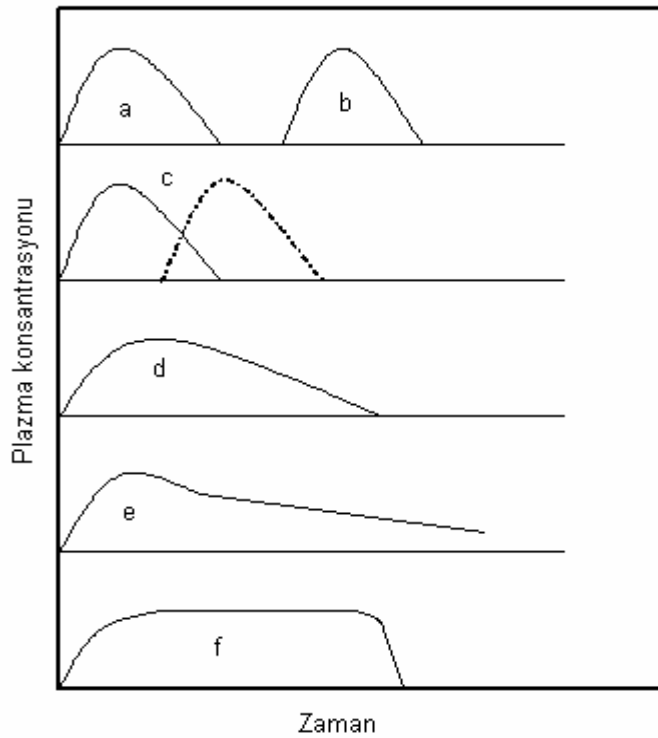
2.Sürekli salım sistemleri: Bu sistemler etkin maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre çok daha uzun süre devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Genelde salım hızı birinci derece kinetik uyumludur.

3.Kontrollü salım sistemleri: Kontrollü salım sistemleri; ideal olarak istenen farmakolojik etkiyi mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde oluşturmak üzere etkin maddeyi vücuda veren, yükleme dozu kısmı ile etkin maddeyi daha yavaş ve sabit hızla vücuda vererek, farmakolojik etkinin uzun süre devamını sağlayan, sürdürme kısmını içerir.

Bu sistemlerin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etkin madde salımını gerçekleştirebilmesi sürekli etkili sistemlerden farkını gösterir.

4.Uzatılmış salım sistemleri: Bu sistemler içerdikleri etkin maddeyi uzun bir süreç boyunca yavaş salıveren sistemlerdir.

Şekil 2.2’de çeşitli dozaj şekillerinin plazma konsantrasyonu-zaman grafikleri verilmiştir [40].



Şekil 2.2. Çeşitli dozaj şekillerinin plazma konsantrasyonu-zaman grafikleri (a. Hemen salım, b. Geciktirilmiş salım, c. Tekrarlanan etki, d. Uzatılmış salım,e. Sürekli salım, f. Kontrollü salım)

Kontrollü salım yapan sistemlerde aranan özellikler aşağıda verilmiştir.

➤ Sabit etkin düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için; önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etkin madde salımı gerçekleştirebilmelidir.

- İlacın etkisini lokalize etmek için, kontrollü salım sağlayan sistemin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olmalıdır.
- Uygun taşıyıcıların kullanımı ile etkin madde hedef bölgelere ulaştırılabilmelidir.

Etkin maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950’lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960’ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etkin madde diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüp içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen olarak dağıtılmıştır. 1970’lerde çalışmalar büyük moleküllü (M.A.600) ilaçların katı polimerlerden sürekli salımı yönünde olmuştur. Etilen vinil asetat kopolimerleri ve değişik hidrojenlerinin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı çalışmalardır. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli salımının gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir ve böylelikle ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azaltılmıştır. Değişik polimer sistemler kullanılarak veya polimer-ilac sistemini hazırlama yöntemi değiştirilerek çok farklı salım hızları elde edilmiştir. Sürekli etkili sistemlerde, ilaç bir polimer yapıda belli bir süre salınır. Kontrollü salım yapan sistemlerde ise, polimer taşıyıcı ilacın serbestleşme mekanizmasını ve hızını uzun süre kontrol eder. Polimer yapısı değiştirilerek salım mekanizması ve hızı ayarlanabilir. Kontrollü salım yapan sistemler salım hızına göre değişik gruplar altında incelenebilir.

Başarılı bir kontrollü salım preparatı hazırlamak isteniyorsa, kan düzeyi değişmez yapılmalı veya hiç olmazsa terapötik aralık içinde dalgalanacak şekilde tutulmalıdır.

Sıfırıncı derece salım hızında, Eş. 2.1’de görüldüğü gibi hız zaman bağılı değildir.

$$\frac{dM_t}{dt} = k \quad (2.1)$$

Burada: dM_t/dt salım hızı (g/s); M_t : t zamanında salınan ilaç miktarı (g) ; t: zaman (s) ve k: sıfırıncı derece hız sabitidir.

Hazırlanmış olan bir dozaj şeklinde salım sıfır derecesinde değil de, birinci dereceden gerçekleşebilir (aslında buna pratikte pek rastlanmamaktadır). Bu durumda kan düzeyleri değişmez kalmayıp, birinci derece kinetikle azalmaktadır.

Birinci dereceden kontrollü salımda hız süreye bağlıdır.

Bu kinetiğe göre hız ifadesi Eş.2.2'de verilmiştir.

$$\frac{dM_t}{dt} = k_1 M \quad (2.2)$$

Burada: k_1 : birinci dereceden hız sabiti ; M : salınan ilaç miktarıdır.

Hız belli bir süre sabit kalır, bunu hızın daha düşük veya daha yüksek olduğu bir süre izler.

Kontrollü salım yapan sistemlerin uygulamaları artık birçok alana yayılmıştır. Örnek olarak tıp, tarım, besin ve temizlik malzemesi alanları verilebilir. Günümüzde klinik tedavide de kullanılan çeşitli kontrollü salım yapan sistemler geliştirilmiştir. Bir gün veya daha uzun süreler etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum kontrolü, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, vb. gibi birçok uygulamada başarıyla kullanılmaktadır.

Kontrollü salım sistemlerinin geleceği protein kimyasının ve hücre biyolojisinin prensiplerinin yeterli derecede aydınlatılmasının yanı sıra değişik fonksiyonları olan polimerlerin geliştirilmesine de bağlıdır. Bugün ilaç araştırmalarında gelinen nokta, 21. yüzyılda hücre ve moleküler biyoloji alanlarındaki yeni gelişmelerin, protein ve peptit yapıların ve genlerin tedavide kullanımını önemli derecede arttıracaktır.

2.1.2. Kontrollü salım sağlayan sistemlerde formülasyonu etkileyen parametreler

Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri

Doz: Oral olarak verilecek olan etkin maddenin dozu 0,5 g veya daha fazla ise, kontrollü salım yapan sistemi hazırlaması zordur. Çünkü bu dozun üstüne, formülasyonda kullanılan birtakım yardımcı maddeler ve sürdürme dozunun eklemesi ile hazırlanan ilaç şekli oral yolla alınamayacak kadar büyük olur.

Sulu ortamdaki çözünürlük: Suda az çözünen veya çok çözünen, çözünürlüğü fizyolojik pH'ya bağlı olan maddelerin bu tür sistemlerin hazırlanması için uygun aday madde olmadığı tespit edilmiştir. En düşük çözünürlük limiti 0,1 mg/mL'dir.

Paylaşım katsayısı: Yağda veya suda çok çözünen etkin maddeler bu sistem için uygun değildirler. Çoğu vücut bölgesi (Gastrointestinal kanal, deri, göz) için optimum n-oktanal/su paylaşım katsayısı 1000'dir.

Molekül ağırlığı/büyüklüğü: Molekül ağırlığı da paylaşım katsayısı gibi etkin maddenin biyolojik membranlardan geçişinde matriksten veya hız kontrol edici membrandan difüzyonunda etkili olan faktörlerdendir. Biyolojik membranlardan geçiş açısından küresel moleküller için molekül ağırlığı (MA); 150, zincirli bileşikler için 400 olarak verilmektedir.

Etkin maddenin kararlılığı: Özellikle oral olarak verilecek olan kontrollü salım yapan sistemlerde bütün gastrointestinal kanal boyunca etkin maddenin salıverilmesi planlandığı için, maddenin tüm bu bölgedeki değişen pH ortamlarında kararlı halde kalması gerekmektedir. Bu ortamlarda kararlı olmayan maddelerle formülasyonun hazırlanması zordur.

Proteine bağlanma: Etkin maddenin proteine bağlanması ile sürekli olarak etkin madde veren bir sistem kendiliğinden oluşmuş olmaktadır (Kan proteinleri vücuttan

atılmayıp sürekli sirküle edildiğinden buralara bağı etkin maddeler uzatılmış etki gösterirler).

Biyolojik parametreler

Absorbsiyon: Yavaş veya değışik absorbsiyon hızına sahip maddeler kontrollü salım için uygun değıllerdir. Sabit doku ve kan konsantrasyonu seviyesi için, etkin maddelerin dozaj formunda sabit bir hızla salınması ve salınan maddenin düzenli şekilde absoblanması gerekir. Doza bağı absorbsiyon olması bu sistemlerde tehlikelidir. Aktif transport sistemi ile emilimi söz konusu olan etkin maddelerin de kontrollü sistemler haline getirilmesi zordur. Absorbsiyon mekanizması pasif difüzyon şeklinde olan maddeler uygun maddelerdir.

Dağılma: Etkin maddenin dokulara dağılımı eliminasyon kinetiğinde önem kazanmaktadır. Yüksek dağılım hacmine sahip etkin maddeler, eliminasyon hızı etkileneceğı için zayıf aday maddelerdir.

Metabolize olma: Etkin maddenin karaciğerdan ilk geçiş etkisine uğraması ve gastrointestinal kanalda metabolizasyonu söz konusu ise ya da etkin madde bazı enzimlerin sentezlenmesini azaltıyor ya da artırıyorsa bu maddeler kontrollü salım için zayıf aday maddelerdir.

Etkin maddenin biyolojik yarı ömrü: Biyolojik yarı ömrü düşük olan maddelerin kan konsantrasyonlarının istenen düzeyde tutulabilmesi için çok düşük dozlama önerilmektedir. Yarı ömrü iki saatten az olan ve özellikle de dozu yüksek olan maddeler, ya da yarı ömrü sekiz saatten fazla olan maddeler. Bu amaç için zayıf aday maddelerdir. İdeal olan etkin maddenin vücuttan atılma hızına eşit hızda vücuda verilmesidir. Genel olarak biyolojik yarı ömrü dört saat olan ve dozu 125-325 mg olan bir maddenin kontrollü salıma uygun bir aday madde olduğı örneğı verilmektedir.

Terapötik indeks: Ortalama toksik dozun, ortalama efektif doza oranı terapötik indeks olarak tanımlanmaktadır. Terapötik indeksi 10 ve 10'dan büyük olan etkin maddeler, güvenle kontrollü salıma hazırlanabilmektedir. Daha düşük terapötik indekse sahip maddelerin de kontrollü salım yapan dozaj formları hazırlanabilmektedir; ancak etkin madde salımlarının son derece düzgün olması şarttır.

2.1.3. Kontrollü salım yapan sistemlerin avantajları

Kontrollü salım yapan sistemlerin avantajları şöyle sıralanabilir:

1. Kandaki etkin madde düzeyinde iniş-çıkışları önlemekte ve böylece vücutta eşit düzeyde etkin madde konsantrasyonu sağlamaktadır.
2. Derhal salım yapan klasik preparatlar verildiğinde ortaya çıkabilen pik konsantrasyonların sebep olabildiği istenmeyen yan etkilerin şiddeti ve sıklığını azaltabilmektedir.
3. Hastada uzun süre ve uygun farmakolojik cevap sağlayan sürekli etkin madde terapötik kan düzeylerini sağlamaktadır.
4. Yüksek konsantrasyonlarda, dokuları tahriş edebilen etkin maddelerin gastrointestinal sistem mukozasındaki zararlı etkilerini azaltabilmekte veya önleyebilmektedir.
5. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenebilir.
6. Kullanılan toplam etkin madde miktarı azaltmaktadır.
7. Uzun süreli kullanımda, etkin maddenin birikimini minimuma indirmektedir.
8. Hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların

sayısı ve sıklığı azalmaktadır.

9. Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta, dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlamaktadır.

10. İlaç almasının unutulma olasılığı ortadan kalktığı için hastanın tedaviye uyumu daha rahat olmaktadır.

2.1.4. Kontrollü salım yapan sistemlerin dezavantajları

Kontrollü salım yapan sistemlerin dezavantajları şunlardır:

1. Bu tip ilaçların geliştirilmesi ve üretimi daha pahalı olmaktadır.
2. Formülasyonlarda kullanılan etkin madde miktarı yüksek olduğundan hızlı salım olduğunda, vücutta toksik düzeyler oluşabilmektedir.
3. Uzun süre etkili preparatların formülasyonu özellikle önemlidir. Eğer ilaç, gastrointestinal sistemi geçiş sırasında yararlanabilecek şekilde formüle edilmemişse, tedavi sağlanamayabilir
4. Sürekli etkili ilaçların formülasyonlarının kompleks oluşu, beklenenden daha hızlı veya yavaş salımla sonuçlanan stabilite problemlerine yol açabilmektedir.
5. Bu tip ilaçlarla tedavi sırasında, istendiğinde veya gerektiğinde tedavi kesilememektedir.
6. Dozaj seçimi, tek bir yararlı doz veya bunun katları olması nedeniyle sınırlıdır.
7. Kullanılan polimer maddenin toksikliği ve biyolojik açıdan uyumsuzluğu olabilmektedir.

8. Yerleştirilen sistem ağrıya sebep olabilir. Polimeri uygun bir bölgeye yerleştirmek için cerrahi işlem gerekebilir.

9. Aşağıdaki özelliklere sahip etkin maddelerin sürekli etkili preparat şekillerinin hazırlanması sorun oluşturmaktadır:

a- Kısa veya uzun eliminasyon yarı ömrü,

b- Dar terapötik indeks,

c- Büyük dozlar,

d- Zayıf absorbe edilme,

e- Güçlü absorpsiyon,

f- Düşük veya yavaş çözünürlük

g- Sirkülasyondaki etkin madde düzeylerinin zamanla değişiminin farmakolojik etki ile uyumlu olması,

h- Yoğun ilk geçiş metabolizması

2.1.5. Kontrollü salım yapan sistemlerin sınıflandırılması

Polimerik kontrollü salım yapan sistemler, ilaç salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir (Çizelge 2.1). Salım işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick yasası ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon kontrollü sistemler), polimer ile çözünme ortamı ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan kimyasal tepkime (kimyasal kontrollü sistemler) veya

polimer içine çözünme ortamının girmesiyle yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollü sistemler) olabilir [41].

Çizelge 2.1. Kontrollü salım yapan sistemlerin sınıflandırılması

Salım Mekanizmasına Göre	Uygulama Yerine Göre
Difüzyon Kontrollü Sistemler -Matriks Sistemler -Membran Sistemler	Oküler Sistemler Oral Sistemler Nazal Sistemler Transdermal Sistemler İmplant Sistemler Vajinal, Servikal İntrauterin Sistemler
Kimyasal Kontrollü Sistemler -Vücutta Aşınan Sistemler -Zincire Takılı Sistemler	
Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler -Şişme Kontrollü Sistemler -Ozmotik Kontrollü Sistemler	
Diğer Sistemler	

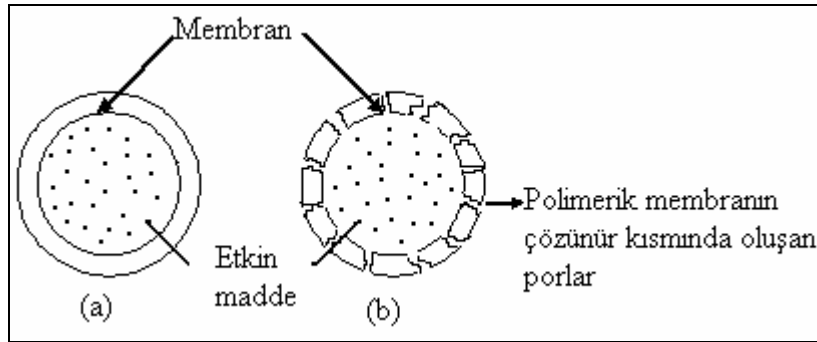
Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bu polimerlerden difüzyonuyla kontrol edilir. Membran ve matriks olmak üzere iki farklı şekilde hazırlanırlar. Bu sistemlere polimerik membrandan difüzyonla salım hızının kontrol edildiği sistemler denir. Eğer etkin madde inert polimerik bir matrikste çözünmüş veya dağıtılmışsa, bu sistemlerde salım hızı matriksten difüzyonla kontrol edilir.

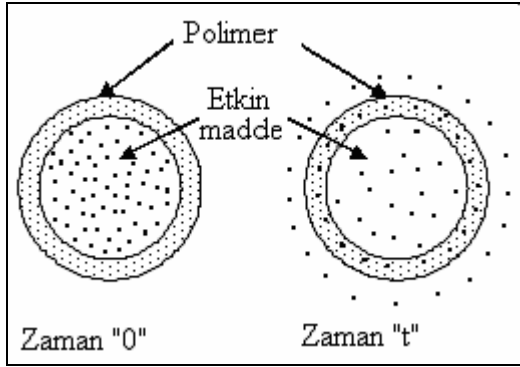
Membran sistemler (rezervuar sistemler)

Bu tip preparatlarda etkin madde bir polimer membran ile kaplıdır. Membran suda çözünen özellikte, gözeneksiz veya mikrogözenekli olabilir. Çözünen membranlar etkin madde geçişini önce tamamen engeller, sonra çözünerek ilacı salar. Bu çözünme pH'dan bağımsız olarak veya enterik kaplı preparatlarda olduğu gibi pH'ya bağlı olarak yürür. Membranın çözünmesinden sonra etkin maddenin tamamı açığa çıkar, dolayısıyla bu tip membranlar etkin maddenin geciktirilmesi amacıyla uygulanır. Gözeneksiz membranlardan geçiş etkin maddenin bu polimerde çözünebilir olmasını gerektirir.

Bu sistemlerde etkin maddenin polimerden difüzyonu hız sınırlayıcı olup; belli bir miktar etkin maddenin sistemde bulunduğu sürece (denge durumu) membranlardan salımı Fick difüzyon eşitliği ile tayin edilmektedir. Etkin madde, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir depo görünümündedir (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4.). Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Multipartiküler membran sistemler tablet, kapsül veya süspansiyon tipi preparatlar haline getirilebilir [42].



Şekil 2.3. a) Suda çözünmeyen membranla, b) Suda kısmen çözünür bir membran yardımıyla etkin maddenin salımının difüzyonla kontrolü [43]



Şekil 2.4. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü [43]

Membran sistemlerde membran hazırlamasında çeşitli doğal ve sentetik polimerler kullanılmıştır. Bunlardan ticari olarak üretilenlerin başında polihidroksietil metakrilat poli(HEMA), gibi çeşitli hidrojeller ve etilen-vinil asetat (EVA) kopolimerleri gelmektedir. Bu polimerler oldukça inerttir, biyolojik olarak parçalanmazlar ve doku uyuşabilirlikleri iyidir. Genellikle düşük molekül ağırlıklı ($M.A. < 600$) maddeleri geçirirler ve çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılmak üzere ilgili kuruluşlardan (Food and Drug Administration. FDA) kullanım izni alınmıştır. Membran sistemlerinin farmösetik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden kinetiğe, başka bir ifadeyle sabit salım hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bunun için sistemin ilaç taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması yeterlidir ve bu amaçla, depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur böylelikle fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Şüphesiz membran sistemlerin de sakıncaları vardır. Bu sistemler genellikle vücutta parçalanmazlar. Dolayısıyla deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılması gerekir. Genellikle insülin vb. gibi büyük molekülü ilaçların uzun süreli salımı için uygun değildir. Membranlar yapılarına göre, gözeneksiz (homojen) ve gözenekli (heterojen) membranlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Moleküllerin homojen membranlardan transferi, “çözünme-difüzyon” veya “dağılım” mekanizmasına göre olur. Membranlı salım sisteminde, ilaç önce membran yapısında çözünür, konsantrasyonunun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu yöne doğru, polimer molekülleri arasından difüze olur; membranın diğer

yüzeyinden dışa doğru salım gerçekleşir. Gözenekli membranlarda transfer tamamen farklıdır. İlaç genellikle polimer matriksle etkileşmez, yapıdaki gözenek içinden difüze olarak membranı geçer.

Matriks sistemler

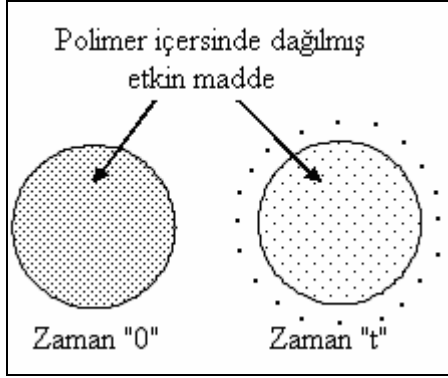
İlaçların homojen olarak dağılımını içeren bu tür sistemler, salım mekanizmalarına göre, suyla dolu gözeneklerden veya doğrudan matriksten difüzlenmeleri göz önüne alınarak sınıflandırılır. Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözünür veya dağılır. Matriksten önce yüzeye yakın kısımdan etkin madde salımı kolayca olurken, daha sonra matriksin derin tabakalarındaki maddenin salımı gerçekleşir. Etkin maddenin salımı için kat ettiği difüzyon mesafesi birbirinden farklı olduğundan salım sıfırıncı derece kinetikle gerçekleşmemektedir. Salım süresince difüzyon yolunun artması sonucu sabit salım hızı elde edilemez. Etkin maddenin salımı çözelti-difüzyon ya da matriksteki su dolu porlardan difüzyon mekanizması ile gerçekleşmektedir ve bu durumda salınan etkin madde miktarı, zamanın karekökü ile orantılıdır. Gözenekli matriksten salım ise, ilacın sıvı dolu gözeneklere difüzyonu ile gerçekleşir. Gözenekler şişen hidrojellere benzer olarak matriks yapısından kaynaklanacağı gibi, polimerik granüllerin sıkıştırılması veya ilaç içeren polimer çözücüsünün buharlaştırılması sonucunda da oluşabilir.

Matriksler tablet dışında mikrotablet, mikroküre, nanopartikül, pellet, boncuk, film şeklinde olabilir. Çapları 2 mm'den az olan mikrotabletler hem multipartiküler sistemlerin avantajlarını taşıdığı, hem de hazırlanışı pelletler kadar çok aşamalı olmadığı için önerilmiştir [44].

Matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında polietilen, poliamid, poli(vinil asetat), etilselüloz, polisiloksan, akrilat ve metakrilat polimer ve kopolimerleri, etilen-vinil asetat kopolimeri, poli(vinil klorür) gibi polimerler sayılabilir [42].

İyon değiştirici reçineler kullanılarak da matriks sistemler hazırlanabilir, etkin madde tuz oluşumu ile reçineye bağlanarak suda çözünmeyen bir kompleks oluşturur. İlaç-

reçine kompleksi sindirim sisteminden geçerken etkin madde iyonları fizyolojik ortamda bulunan iyonlar ile yer değiştirerek salınır [42].

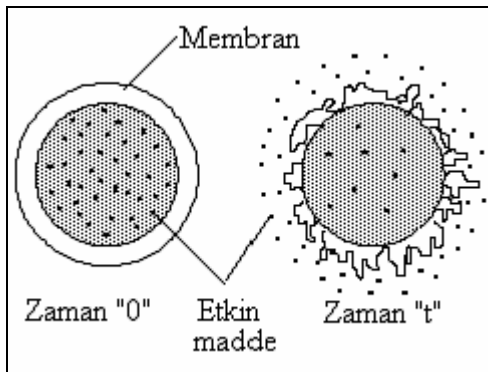


Şekil 2.5. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü [43]

Kimyasal kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler

Bu sistemlerde de, matriks sistemlerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağılır. Ancak matriks sistemlerde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp ilaç difüzyonla salınırken, vücutta aşınan sistemlerde polimer faz zamanla aşınmayla azalır.



Şekil 2.6. Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü

Bu özellik aşınmaya uğramayan sistemlere göre önemli bir üstünlük sağlar. Aşınmaya uğrayan polimer matriks vücut tarafından adsorbe edildiği için, bu tür

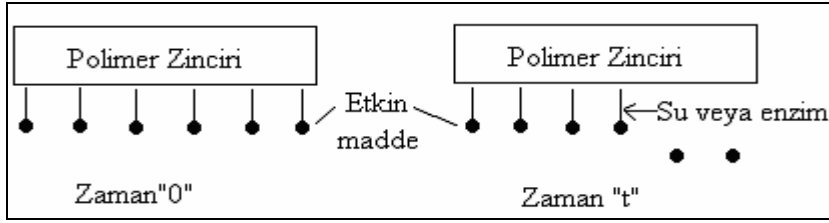
implantların kullanımında cerrahi işlem gerekmez. Ancak, parçalanma ürünlerinin toksik, immunojenik veya kanser yapıcı olabileceği göz önünde tutulmalıdır. İdeal durumda, ilacın salımını kontrol eden değişken yalnızca yüzey aşınmasıdır. Dolayısıyla, sıfırcı dereceden salıma ulaşabilmek için yüzey alanı zamanla değişmeyecek şekilde tasarlanmış sistemler gerekir. Yapılan sınıflandırmaya göre vücutta aşınan sistemler, aşağıda verilen üç mekanizmaya göre zamanla aşınmaya uğrarlar.

- Suda çözünmeyen polimerler, hidroliz, iyonlaşma veya ana zincirlere bağlı yan grupların protonlanmasıyla çözünür.
- Suda çözünmeyen polimerler ana zincirin kopmasıyla suda çözünen küçük moleküllere dönüşür.
- Suda çözünen polimerler, polimer matrikste ana zincirleri birbirine bağlayan çapraz bağların kopmasıyla çözünür hale geçer.

Vücutta aşınan sistemlerde en yaygın olarak kullanılan polimerlerden, poli(laktik asit) oral preparatlarda da kullanılmaktadır [45]. Laktik asit- glikolik asit kopolimerleri ile sentetik peptitlerin taşındığı oral aşı mikropartikülleri [46] hazırlanmıştır. Poli(ϵ -kaprolakton) hem lipofil hem de hidrofil etkin maddelerin mikropartiküllerini hazırlamada uygun sonuçlar vermiştir [47]. Oral yolla insülin verebilmek için hazırlanan mikropartiküllerde poli(fumarikkosebasik asit) [48], nanopartiküllerde poli(izobutylsiyano akrilat) [49] kullanılmıştır.

Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde, etkin madde bir polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır. Bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile etkin madde salınmaktadır (Şekil 2.7). polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Çözünür olanlar genellikle hücrelere hedeflemedeki gibi taşıyıcı amaçla, çözünür olmayanlar ise daha uzun süreli uygulamalar için hazırlanan kontrollü serbestleşme yapan implantlarda uygulanır. Ana polimer zinciri vücutta parçalanabilir veya parçalanmaz.

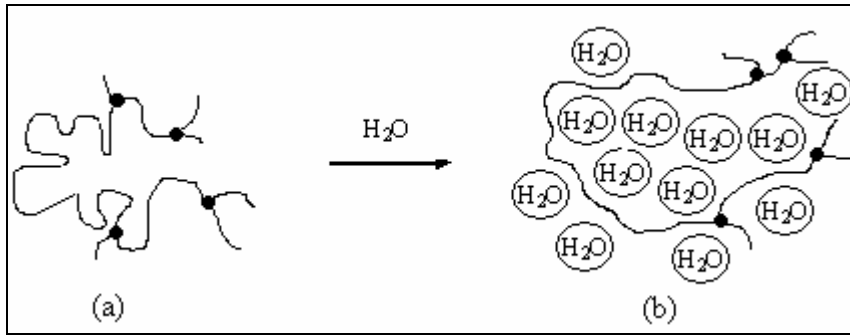


Şekil 2.7. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü [41]

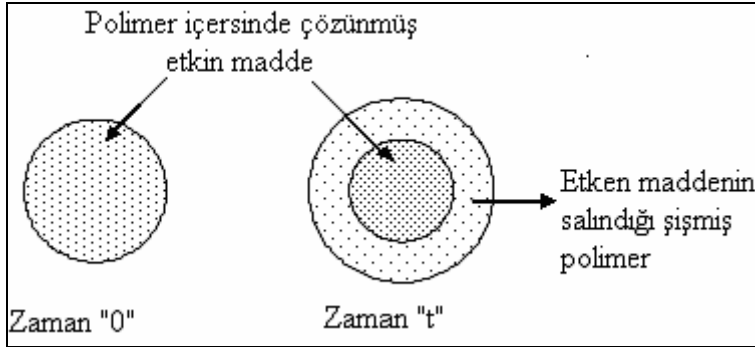
Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde etkin maddenin salımı; polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu gerçekleşir. Çözücü moleküllerinin camsı bölge içinde neden olduğu baskı sonucunda, polimer moleküllerinin uçtan uca uzaklığı ve dönme yarıçapında artış meydana gelmekte ve böylece çözücü molekülleri camsı bölge içine yerleşmektedir (Şekil 2.8) [50].



Şekil 2.8. Su moleküllerinin polimer içine girmesiyle makromoleküler zincirlerde meydana gelen boyut değişikliği a) Başlangıç durumu b) Şiştikten sonraki durum



Şekil 2.9. Şişme kontrollü sistemler

Bu sistemlerde, ilaç polimer çözeltisinde çözülür veya dağıtılır. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu polimer-ilâç bileşimi çözünme ortamına (kullanım ortamı genellikle sudur) konulunca, çözücünün polimer matriks içine girişi başlar, polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Şişmiş polimer kauçuğumsu durumdadır ve ilâç bu durumdaki polimer içinden difüze olarak dışarı doğru salınır. Şişmenin neden olduğu, camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makromoleküler gevşeme ve salım ortamının polimer içindeki derişimi bu sistemlerde salım hızını kontrol eder.

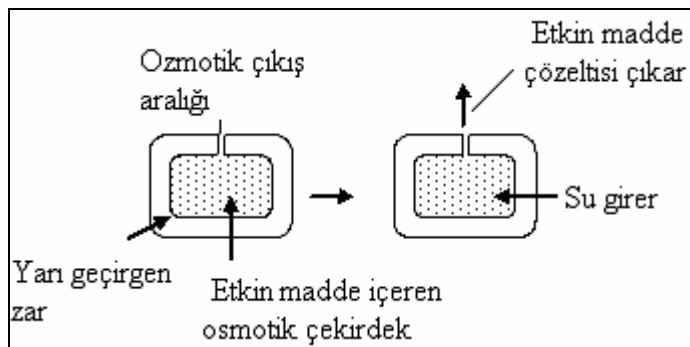
Çoğunlukla tablet şeklinde olan sistemlerde başta hidroksipropilmetil selüloz olmak üzere hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz gibi selüloz türevleri çok kullanılmaktadır. Poli(vinil alkol) de üstün şişme özelliği nedeniyle bu sistemlerde kullanılmaktadır.

Son yıllarda doğal polimerler toksik olmayışları nedeniyle tercih edilmeye başlanmıştır. Kitozan ile formaldehitte çapraz bağlı rifampisin tabletleri [51] hazırlanmıştır. Zamklardan ksantan zamkı, karaya zamkı tablet tipi sistemlerde kullanılmıştır [52,53].

Ozmotik kontrollü sistemler

Ozmotik kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde, ilaç salımı ozmotik basınçla aktive edilmektedir. Burada etkin madde sıvı veya katı olabilir. Etkin madde rezervuarı, suyun 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 arasında ozmotik basınç farkı oluşumunu sağlar. Bu basınç farkı, ilaç çözeltisini delikten dışarı pompalayarak kontrollü salım sağlar(Şekil 2.10). Ozmotik kontrollü sistemlerde rezervuarda yer alan ilaç çözeltisinin yarı-geçirgen membrandan ozmozla dış ortamdaki suyu çekmesi salım hızının kontrolüyle ilgili en temel özelliğdir. Suyun ozmozla rezervuara geçişi kontrol altında tutularak alım hızının kontrol edildiği bu sistemlerde rezervuar içinde salınacak miktarın çok üstünde etkin madde vardır. Ozmotik kontrollü sistemlerde sıfırıncı dereceden salım hızı elde edilebilmesi oranı, difüzyonla kontrol edile sistemlere nazaran daha yüksektir.

Ozmotik sistemlerde birden fazla etkin madde bulunabilir ve bunlar farklı hızlarla açığa çıkabilir. Ayrıca sistem başlangıç dozunu veya dozlarını içeren bir tabaka ile kaplanabilir.



Şekil 2.10. Ozmotik kontrollü sistemin şematik görünümü [41]

Ortama duyarlı sistemler

Kontrollü salım teknolojisindeki son gelişmeler, ilaçların polimer matrislerden ortam koşullarına bağlı olarak salımı ile ilgilidir. Bu yaklaşımlarda, pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortamın türü ve ortamdaki etkin maddeler, vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme-büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç serbestleşmesi kontrol edilmektedir.

2.1.6. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulama alanları

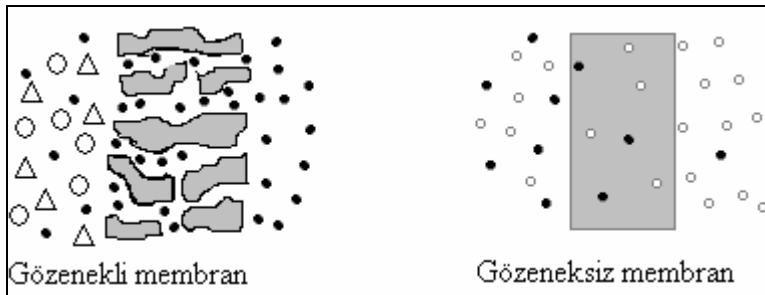
Kontrollü ilaç salım sistemleri vücuttaki uygulama yerine bağlı olarak Çizelge 2.1’de sınıflandırılmıştır. Bu tür sistemlerden ilaç salımı, farklı amaçlar için ve çeşitli şekillerde kontrol edilebilir. Böylelikle geciktirilmiş etkili; yinelenen dozlu, uzatılmış etkili ya da sürekli etkili türde çeşitli sistemler ortaya çıkar. Bu tip sistemlerin başarılı bir şekilde tasarlanabilmesi için, sindirim sistemi anatomisi ve fizyolojisi hakkında, ayrıca söz konusu ilacın absorpsiyon özellikleri hakkında bilgi sahibi olunması gerekir.

2.2. Polimerik Membranlar

2.2.1. Membranın tanımı ve sınıflandırılması

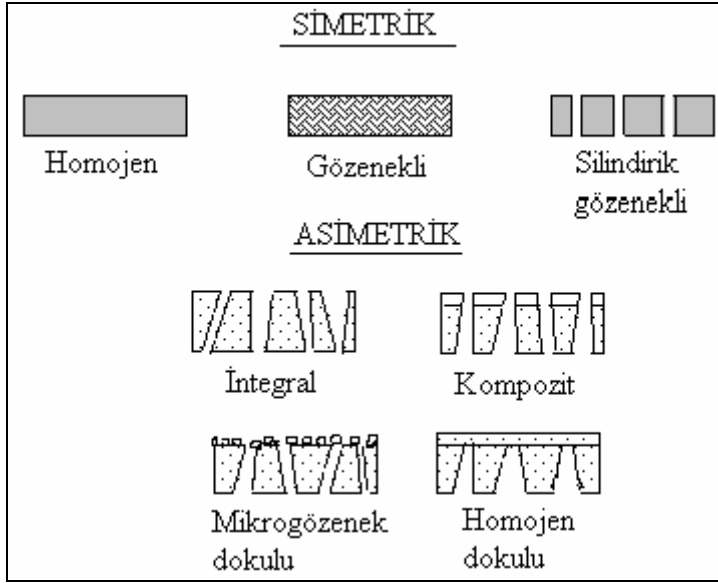
Membranlar, iki fazı birbirinden ayıran ve özel bir tarzda kimyasal ürünlerin taşınmasını sağlayan bir ara faz olarak tanımlanabilir. Membran proseslerinde ayırma, membran ara fazından kimyasal türlerin aktarma farkına dayanır. Aktarım hızı ise her parçacık üzerinde etkin olan sürücü kuvvetlerin, parçacıkların mobilitesi (hareketliliği) ve ara fazdaki konsantrasyonu tarafından tayin edilir. Ara fazdaki mobilite ve konsantrasyon, verilen bir sürücü kuvvet altında ne kadar büyük bir akım oluşturduğunu belirler. Mobilite çözünenin büyüklüğü ve ara fazın yapısı ile belirlenir. Ara fazdaki çözünen konsantrasyonu ise çözünen ile ara faz maddesi arasındaki uyumluluk ile belirlenir. Membranlardaki aktarım işlemi bir denge olayı değildir. Bu tür proseslerde aktarım bir orantı katsayısı ile verilir. Membranla ayırma

işlemlerinde önemli miktar madde aktarımına neden olan sürücü kuvvetler pratikte önemlidir, bu sürücü kuvvetler hidrostatik basınç farkı, konsantrasyon farkı, elektriksel potansiyel farkı olabilir. Sürücü kuvvetler ve kütle akıları arasındaki bağıntı geçirgenlik katsayıları ile verilir. Bunlar membranın kimyasal doğasına, fiziksel yapısına ve aktarılacak bileşenlere bağlıdır. Membranlar yapılarına göre homojen veya heterojen, morfolojik olarak ise simetrik ve asimetric olarak sınıflandırılırlar. Heterojen yapıdaki membranlar gözenekli membranlar, kompozit membranlar ve blend membranlar olarak ayrılırlar. Özellikle küçük moleküllerin polimer membranlardan geçişi sırasındaki ayırma mekanizmasının anlaşılabilmesi için membran yapılarının bilinmesi çok önemlidir. Membran yapılarına göre yapılan bir başka sınıflandırma da gözenekli ve gözeneksiz şeklindedir (Şekil 2.11). Gözeneksiz membranlar nispeten daha ince olmalarına rağmen küçük moleküllerin ayrılmasında önemli rol oynarlar.



Şekil 2.11 Gözenekli ve gözeneksiz membranların gösterimi

Membranlar morfolojik olarak simetrik ve asimetric yapıdadırlar. Şekil 2.12’de bu yapılar gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Membran kesitlerinin şematik gösterimi

Membranlar genel olarak 4 ana grupta toplanabilir;

- 1) Homojen membranlar,
- 2) Mikrogözenekli membranlar,
- 3) Asimetrik membranlar,
- 4) Elektrikle yüklü membranlar.

Homojen membranlar

Homojen membranlar belli bir sürücü kuvvet altında kimyasal türlerin taşındığı gözeneksiz membranlardır. Aktarım hızı türleri difüzlenebilirliği ve membran fazındaki derişimi tarafından belirlenir. Bu membranlarda kütle aktarımı difüzyonla gerçekleştiğinden geçirgenlikleri oldukça küçüktür ve olabildiğince ince hazırlanır. Homojen membranlar; homojen metal veya polimer membranlar ve sıvı membranlar olarak gruplanabilir.

- a) Homojen metal veya polimer membranlar: Levhalar veya içi boş lifler şeklinde hazırlanırlar. Levha şeklinde olanlar çözeltiden döküm yapılarak veya presleme ile

elde edilir. İçi boş lifler şeklinde olanlar, eritilen polimerlerin içinden hava üflenerek elde edilir. Bu tür membranların en önemli uygulama alanı gaz ayırma ve membranlı destilasyondur. Homojen membranlar ayrıca metal ve alaşımlardan da yapılabilirler. Örneğin; hidrojenin ayırma ve saflaştırılmasında paladyum-gümüş, paladyum-yitrium alaşım membranları kullanılır.

b) Homojen sıvı membranlar: Oldukça seçimli, yüksek aktarım hızına sahip membranlardır. Emülsiyon tipi membranlarda membran olarak etkileyecek madde sıvı veya diğer emülsiyon yapıcı madde ile emülsiyon yapılır. Ayrıca emülsiyonu kararlı kılacak maddeler eklenir ve bu emülsiyon üçüncü bir faza dağıtılır.

Bu tür membranlar organik maddeleri (aromatik ve parafinik hidrokarbonları) veya metal iyonlarını ayırmada veya değiştirmede kullanılır. İkinci tür sıvı membranlar sabit sıvı membranlardır. Bu tür membranlar da sıvı membran, gözenekli bir yapı içinde doldurularak kullanılır.

Mikro gözenekli membranlar

Mikrogözenekli membranlar bir katı matriksinde 5 µm'den 50 µm kadar çaplı oyuklar ve gözenekler içerir. Kütle aktarımında kullanılan en basit membranlardır. Çeşitli kimyasal türlerin ayrılması gözenek çaplarına ve parçacık büyüklüklerine bağlı olarak eleme mekanizması üzerinden yürür.

Bu tür membranlar hazırlanış yöntemlerine göre 4' ayrılır;

a) Gerilmiş membranlar: Bu membranlar hazırlanırken polimerlerden membran çekilir ve çekme yönüne dik olarak gerilir. İşlem polimer filminin çatlamasına neden olur ve gözenekler oluşur. Gerilmiş membranların yüksek porozitelerinden dolayı gazlara karşı geçirgenlikleri fazladır. Bu yöntem poliolefinlere ve politetrafloroetilene uygulanır.

b) Kapiler gözenekli mebranlar: Eşit dağılımlı hemen hemen yuvarlak silindirik gözenekli membranlar izleme -aşındırma (track-etching) adı verilen yöntemle iki basamakta hazırlanır. Birinci işlem 10-20 mm kalınlıkta polimer filmi nükleer reaktörden çıkan yüklü parçacıklara maruz bırakılır. Parçacıklar filmde geçtikçe kimyasal bağların kırıldığı yerde izler bırakır ve bu yerlerden ana polimerin bağları kopar. İkinci işlemde film aşındırma banyosuna alınır. Banyoda madde izler boyunca silindirik gözenekler oluşturur. Bu yöntemle elde edilen membranların gözenek yoğunluğu, radyoaktiviteye maruz kalma süresine, gözenek çapı ise banyoda kalma süresine bağlıdır. Kapiler gözenekli membranlar hazırlamada çoğunlukla polikarbonat ve poliestere filmler kullanılır. Dar gözenek dağılımı ve gözeneklerin silindirik olmalarından dolayı bu tür membranlar laboratuvarlarda tıbbi teşhis ve tedavide, analitik kimyada, endüstriyel düzeyde analitik saflıkla su üretiminde kullanılmaktadır.

c) Mikrogözenekli faz dönüşüm membranlar: Ticari olarak en önemli faz dönüşüm membranları selülozik polimerlerden elde edilir. Genellikle uygun bir çözücüde çözölen polimer, sıvı bir film halinde döküldükten sonra bir çöktürücü sistemine daldırılır. Çöktürücü katı polimerin ayrılmasına ve çözücünün sıvı faza geçmesine neden olur. Polimer derişimi, çöktürücü ortamı, çöktürücü sıcaklığını değiştirerek çeşitli gözenek boyutlarında farklı kimyasal, mekanik, termal özelliklere sahip pek çok mikrogözenekli membranlar elde edilir. Bulanık çözeltilerin arıtılmasında, enzimlerin bakterilerin uzaklaştırılmasına, yapay böbrekte, kanın toksik maddelerden arıtılmasında, patojenik bileşenlerin tutulmasında kullanılır.

d) Sinterlenmiş membranlar: Bu yolla membran hazırlamada çok ince toz polimer 50-100 mm kalınlıktaki bir film halinde preslenir, daha sonra bu film polimerin erime noktasının hemen altına kadar ısıtılarak sinterlenir. Bu yöntemle % 10-40 poroziteli ve daha ziyade düzgün olmayan ve geniş bir gözenek dağılımına sahip membranlar elde edilir. Kullanılan maddenin partikül büyüklüğü oluşan membranın gözenek büyüklüğünü belirleyen önemli bir parametredir. Sinterlenmiş membranlar özellikle koloidal çözeltilerin, süspansiyonların, korrosif çözeltilerin örneğin; asit ve bazların yüksek sıcaklıklarda filtrasyonunda, ince gözenekli olanların gaz ayırma

işlemlerinde kullanılır. Son zamanlarda radyoaktif izotopların ayrılmasında da kullanılmaktadır.

Asimetrik membranlar

Asimetrik membranlar yüksek kütle aktarım hızına ve yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptirler. Bu tür membranlarda 100-200 μm kalınlığında oldukça gözenekli bir alt tabaka üzerinde, 0,1-1 μm kalınlığında bir deri tabakası vardır.

İnce deri tabakası gerçek membranı temsil eder. Gözenekli alt tabaka ince ve hassas olan deri tabakası için destek görevi yapar. Kütle aktarımında etkili değildir, ters osmoz, ultrafiltrasyon, gaz ayrımı gibi basınçlı sistemlerde yararlanır. Bu yöntemle membran elde etmek için polimer çözücü veya çözücü-çöktürücü karışımlarında çözülür, cam veya metal tabaka üzerine dökülür ve polimeri çöktürmek için özel bir yöntemle başvurulur.

Elektrikle yüklü membranlar

Bu tür membranlar sabit pozitif ve negatif yükler taşıyan oldukça şişmiş jellerdir. Sabit pozitif yük taşıyanlar anyon değiştirici membranlar olarak çalışırlar ve çevresindeki akışkan anyonu bağlarlar. Sabit negatif yük taşıyanlar da katyon değiştirici olarak görev yaparlar. Yüklü membranlarda ayırma karşıt iyonların uzaklaştırılması ile olur. Ayırma gerek membranlarda gerekse membran etrafında bulunan akışkan içindeki iyonların yükü ve konsantrasyonu ile belirlenir. Elektrikle yüklü bu membranlar polimer matriksinde iyon değiştirici bir maddenin dağılmasıyla veya iyonik monomerden film oluşturacak şekilde polimerleşmesi ile elde edilir. Bir iyon değiştirici membran işlevi ters yüklü iyonlara karşı seçiciliği, mekanik ve kimyasal kararlılığı ile belirlenir. Bu özellikler polimer matriksinde iyonik grupların doğası ve yoğunluğuna bağlıdır, fakat bu membranlar kolayca şişmezler ve çevre iyonunun mobilitesi azdır. Diğer taraftan az çapraz bağlı membranlar kolayca şişerler, iyonik mobiliteleri fazladır, fakat mekanik dayanıklılıkları azdır. Bu nedenle yüklü grup yoğunluğu ve çapraz bağ derecesi iyi bir şekilde dengelenmelidir.

2.2.2. Membranların çökelme işlemleri

Çökelme işlemleri dört yolla yapılabilir;

Kontrollü buharlaştırma ile çökelme

Polimer kolayca buharlaşabilen iyi bir çözücü ve zayıf bir çözücü karışımında çözülür. Buharlaştırma esnasında karışım, daha yüksek çöktürücü içeriğine kaydıgında polimer çöker. Gözenekli bir membran elde etmek isteniyorsa çözeltiye bir veya birkaç çöktürücü eklenebilir. Kullanılan çözücülerin kaynama noktası çöktürücünün kaynama noktasından en az 30°C düşük olmalıdır. Membranın asimetrisi polimer çözeltisinin üst tabakasından çözücünün hızla buharlaşması sonunda sağlanır ve deri tabakalı bir membran oluşur.

Daldırarak çöktürme

Çöktürücü banyoya, döküm yapılarak hazırlanan filmin daldırılmasıyla yapılır. Polimer, çözücü kaybı ve çöktürücü difüzyonu ile çöker. Deri oluşumu, film üst tabakasinda polimer derişiminin artışı ile belirlenir.

Buhar fazında çökelme

Polimer çözeltisi üzerine çöktürücünün buhar fazında difüzyonu ile membran elde edilir. Gözenekli membran deri tabakası içermez, gözenekler rastgele dağılmış durumdadır. Gözenek büyüklüğü, sıcaklığın değiştirilmesiyle veya polimer derişiminin değiştirilmesiyle düzenlenir.

Termal çökelme

Polimer yüksek sıcaklıkta bir çözücü-çöktürücü karışımında çözülür, sıcaklığın düşmesiyle çözelti kararsız hale gelir ve gözenekli bir yapı oluşur. Polimer

karışımından, çözücünün buharlaşması önlenemezse membran üzerinde bir deri tabakası oluşur.

Faz dönüşümü ile elde edilen membranlar parmaksı, süngersi ve geçirgen olmayan bir yapı gösterirler. Daldırarak çöktürmede çöktürücü, döküm yapılmış film içine çözücünün difüzyonundan daha hızlı girer ve parmaksı yapıya sahip membranlar oluşur. Parmaksı yapılar tuz tutmazlar, hidrodinamik geçirgenlikleri fazladır. Buharlaştırma ile çöktürme işlemlerinde süngersi yapıda membranlar oluşur. Çözücünün dışarı difüzyonu hızından daha yüksek olduğundan bu yapılar oluşur. Süngersi yapılar iyi tuz tutma yeteneğine sahiptir ve mekanik açıdan daha sağlamdır. Deforme olmadan, sıvı geçirgenlikleri değişmeden 100 atm basınca kadar çalışabilirler.

2.2.3. Membran yapısı ve geçirgenlik özelliklerine farklı hazırlama parametrelerinin etkileri

Membranların faz dönüşüm özelliklerini belirleyen parametreler aşağıdaki gibi incelenebilir.

Polimer derişimi

Polimerin döküm çözeltisindeki derişimi çoğunlukla %5-20 arasında tutulur. Düşük polimer derişimleri çözücü-çöktürücü derişiminin yavaş olduğu bir faz dönüşümü verir, parmaksı yapıya sahip oldukça gözenekli membran oluşur. Yüksek derişimler jel halinde çözelti verir ve membran dökmek için uygun değildir. Genel olarak polimerin derişimi arttıkça geçirgenlik, gözeneklilik, çökelme hızı azalır ve tuz tutma oranı artar.

Çöktürücü

Membran üretimi işlemlerinden çöktürücü işleminde polimer-çözücü sistemi buharlaşma işlemi ile çözücü kaybettiği zaman polimerleşme artar ve jelleşme olur.

Bu şekilde gözenekli polimer filmleri elde edilir. Gözenekli yapılar ise çöktürücü veya çöktürücü karışımı, döküm çözeltisine eklendiğinde oluşur.

Çözücü

Membran hazırlama işleminde çözücü seçiminde bir fikir vermek üzere çözünürlük parametrelerinden yararlanılır. Bir polimer için en iyi çözücü, çözünürlük parametresi kendine en yakın olanıdır. Eğer çözücü karışımı kullanılmak istenirse karışım için çözünürlük parametresi hesaplanır ve elde edilen değerin polimerin kine en yakın olması istenir. Membran oluşumu işlemi bir çok parametrelerden etkilendiği için çözünürlük parametresi daha çok polimer-çözücü uyumu konusunda fikir verir.

Çökelme hızı

Membran yapısının oluşumu sırasında yüksek çökelme hızları daima parmaklı yapıda sonuçlanır. Düşük çökelme hızları süngersi yapılarda asimetrik membranları meydana getirir.

Polimer çözücü-çöktürücü karışımı

Çözücü ve çöktürücü hem karışımdaki polimerlerin aktiflik katsayılarını hem de çökme katılma noktasındaki polimerin derişimini belirler. Fakat polimer çözücü-çöktürücü için aktiflik katsayısı değerlerini aktifliklerin bileşimine bağımsızlığını elde etmek güçtür. Bununla beraber polimer çözücü etkileşimi çözücülük parametrelerinin karıştırılmasıyla tahminen ifade edilebilir. Aynı polimer için farklı çözücü ve çöktürücüler kullanarak değişik gözenek yapılarına sahip membranlar elde edilebilir.

Sıcaklık

Çöktürme işlemi sırasında sıcaklık, çöktürücü girişi ve çözücünün çöktürücüden ayrılma hızını etkileyen bir etkindir. Gözenek büyüklükleri ve sayısı da böylelikle değiştirilmiş olur. Bu nedenle işlem sırasında sıcaklık sabit tutulmalıdır.

Buharlaşma süresi

Çözücü karışımı uçuculuk sırasına göre döküm filminden buharlaşarak uzaklaşır. Buharlaşma sırasında yüzeyde polimer derişimi artar. Ortamda çöktürücü olmadığı zaman buharlaştırma yoluyla jelleşme olur ve gözeneksiz polimer filmler elde edilir. Buharlaşma süresi deneylerle belirlenir.

Plastikleştirici

Bir polimer materyalin yapısal düzenlemesi için katı veya sıvı haldeki bazı katkı maddeleri kullanılabilir. Plastikleştirici denilen bu maddeler membranların dayanıklılıklarını, esnekliklerini, iyi işlenebilme gibi mekanik özelliklerini değiştirir. Küçük miktarda plastikleştirici kullanımının gerçekte mekanik dayanıklılığı artırdığı bulunmuştur.

2.2.4 Membran karakterizasyonu

Membranların birbirleriyle karşılaştırılabilmeleri ve verilen bir çözüne göstereceği tutma davranışını belirlemeye yarayacak bazı parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreler aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- 1) Geçirgenlik
- 2) Tuz tutma
- 3) Su absorpsiyonu
- 4) Gözenek büyüklüğü dağılımı
- 5) Mekanik özellikler

Geçirgenlik

Membranların geçirgenlikleri ayırma tekniğine göre farklılık gösterir. Çözücü ve belli büyüklükteki çözünen türler, basınç farkı altında membranlardan geçirilirler. Proseslerde tutulan parçacıklar küçük makromoleküllerden (MA:500) 0,2 µm çapındaki koloidal parçacıklara kadar uzanır. Mikroskobik seviyede gerçek ayırma molekülleri şekil ve büyüklüklerine göre birbirinden ayrıldığı bir eleme mekanizması gibi düşünülebilir. Çözücü ve çözünen geçişi için ayrı ayrı inceleme yapmak yararlıdır. Membranların sıvı geçirgenliği sürücü kuvvetlerle orantılıdır.

Membranların organik çözücülere dayanıklı olmalarının elde edilmesi ile susuz ortamlarda çalışmak mümkündür.

İlaç salımında, membran materyalinden ilacın geçirgenliği Crank [54] tarafından öne sürülen eşitlikle bulunabilir.

İlacın salımında kararlı halde madde transferi;

$$M_t = \frac{ADC_0}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right) \quad (2.3)$$

eşitliği ile verilir.

M_t = t zamanında aktarılan madde miktarı (g)

C_0 = Besleme tarafındaki ilaç derişimi (mol/cm³)

D = Difüzyon sabiti (cm²/s)

A = Membran alanı (cm²)

L = Membran kalınlığı (cm)

$$Q_t = \frac{M_t}{A} \text{ ile tanımlanırsa Eş.2.3;}$$

$$Q_t = \frac{DC_0}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right) \text{ şeklini alır.} \quad (2.4)$$

Eğer Q_t nin t 'ye karşı grafiği alınır, Q_t ekseninin ekstrapolasyonla kesim noktasında okunan değer $(L^2/6D)$ ifadesini de içerir ; bu değer lag time olarak tanımlanır.

Geçirgenlik sabiti [55] difüzyon sabitine bağlıdır ve,

$$P = K \cdot D \text{ şeklinde ifade edilir.} \quad (2.5)$$

Burada K dağılma sabiti olup,

$$K = \frac{C_0}{C_0^D} = \frac{C_1}{C_1^R} \quad (2.6)$$

C_0^D ve C_1^R besleme, ürün tarafının derişimleridir.

C_0 = Başlangıç derişimi

Eş. 2.5 ve Eş.2.6, Eş. 2.4'de yerine konulursa;

$$Q_t = \frac{P \cdot C_0^D}{L} \left(t - \frac{L^2}{6D} \right) \text{ halini alır.} \quad (2.7)$$

Q_t 'nin t 'ye karşı grafiği çizildiğinde eğim $P \cdot C_0^D / L$ değerine eşit olur ve bu eşitlikten $P(\text{cm}^2/\text{s})$ geçirgenlik sabiti bulunur.

Tuz tutma oranı

Basınçla çalışan membran sistemlerinde bir çözünenin gözlemlenen tuz tutma oranı katsayısı “R” olarak tanımlanır.

$$R = 1 - \frac{C}{C_0} = \frac{(C_0 - C)}{C_0}, \quad (2.8)$$

$$\frac{C}{C_0} = Q \quad (2.9)$$

R= Tuz tutma katsayısı

C= Son konsantrasyon

C₀= Başlangıç konsantrasyonu

Q= Eleme katsayısı

Membran üretiminde çözünen geçişi için bir üst molekül ağırlığı sınırı bulunur. Bu kabaca bir değer olup % 5-10 oranında esnekliğe sahiptir. Membranın çeşitli çözünenlere karşı gösterdiği geçirgenlik genellikle saflaştırılmış proteinlerle belirlenir. Tutmanın %95 olduğu sınır “nominal geçirgenlik sınırı” olarak adlandırılır.

Membranlar gözenek boyutları açısından bir dağılım gösterdikleri için kesin bir geçirgenlik sınırı elde etmek zordur. Aynı zamanda çözünen geçişi, molekül ağırlığı kadar şekline de bağlıdır. İnce uzun bir molekül küçük kapılar bir gözenekten dik olarak geçebilir. Ayrıca akış hızı, basınç, çözünen membran etkileşimlerinin de bu sınırı belirlemede etkili oldukları görülmüştür.

Membranlarla ayırma uygulamalarında tutulan maddeler yüzeyde birikme eğilimindedirler. Bu eğilim gözeneklerin tıkanmasına ve membranın bozunma sürecinin hızlanmasına yol açar. Derişim polarlığı denilen bu olayın en önemli sonucu başlangıçtaki bir artışa karşılık membranın geçirgenliğinde yeterli artışın gözlenmeyişidir. Derişim polarlığı, geri yıkama, karıştırma, membran yüzeyine paralel akış, küçük derişimlerde çalışma gibi önlemlerle giderilebilir.

Su absorpsiyonu

Membranların su absorpsiyonu, membran morfolojisine göre değişiklik gösterir. Süngerimsi yapıdaki membranlar parmaklı yapılarına göre, daha fazla su absorplar. Membranda su absorpsiyonu, H_w ; Eş. 2.10 ile verilir.

$$H_w = \frac{W - W_0}{W_0} \times 100 \quad (2.10)$$

Eşitlikteki;

H_w = Membranın içerdği % su miktarı

W_0 = Kuru membranın kütlesi

W = Islak membranın kütlesidir.

Gözenek büyüklüğü dağılımı

Bir membranın yüzeyindeki gözenek büyüklüğü dağılımının değerlendirilmesi bir çok araştırmaya konu olmaktadır. Değişik teknikler arasında en çok kullanılanlardan biri olarak tarama elektron mikroskobundan yararlanmaktadır. Bu mikroskopla alınan yüzey fotoğraflarındaki gözenekler doğrudan sayılabilir.

Mekanik özellikler

Membranlarla genellikle basınç altında çalışıldığından, membranların belli mekanik özelliklere sahip olmaları gerekir. Sistemin üzerine uygulanan sürücü kuvvetlerle uzun süreli direnç gösterecek bir membran bileşimi hazırlamak için uygun polimer çözücü-çöktürücü derişimi seçilir.

Membranların mekanik özellikleri çeşitli yönlerde ölçüldüğünde değişmiyorsa izotropik membranlar olarak adlandırılır. Anizotropik membranlarda üretim yöntemine bağlı olarak mekanik özellikler değişir.

2.2.5. Membranlarla ayırma yöntemleri

Membran ayırma yöntemleri gaz, buhar ve sıvıları içeren bir çok alanda kullanılmaktadır. Düşük enerji ihtiyaçlarından dolayı önemli bir avantaja sahiptirler. Birçok endüstriyel proseste uygulanan bu yöntemlerin fiziksel ya da kimyasal temellere dayalı spesifik özellikleri vardır. Yaygın olarak kullanılan membran prosesleri; ters osmoz, ultrafiltrasyon, mikrofiltrasyon, gaz geçişi, pervaporasyon, diyaliz, elektrodializ şeklinde sıralanabilir. Çizelge 2.2’de membran proseslerinin çalışma prensipleri, kullanılan membran tipi ve uygulama alanları verilmektedir.

Mikrofiltrasyon; sürücü kuvvetin basınç farkı olduğu en eski filtrasyon yöntemidir. Tuttuğu partikül boyutu ile ultrafiltrasyon ve ters ozmozdan ayırt edilebilmektedir.

Ters ozmoz; hidrostatik basınç farkı altında yarı geçirgen bir membran üzerinde buluna derişik çözeltinin ozmotik akışın tersi yönünde bir akış sağlanarak çözeltinin saflaştırıldığı bir membran yöntemidir.

Ultrafiltrasyon; hidrostatik basınç farkı ile çalışan sıvı-sıvı sistemlerde küçük molekül ağırlıklı moleküller ile büyük molekül ağırlıklı olanları ayırmakta kullanılan bir membran ayırma tekniğidir.

Gaz ayırımı; basınç farkıyla çalışan bir membran ayırma yöntemidir. Gazların ayrılması bir absorpsiyon olayıdır.

Pervaporizasyon; membranın bir tarafına konulan sıvı karışımının membranlardan geçen kısmın buhar fazına alınması ile ayırmanın yapıldığı bir ayırma tekniğidir.

Elektrodializ; iyon değıştirici membranların bir elektriksel potansiyel farkı ile çalıştığı, yüklü taneciklerin ortamdaki uzaklaştırılmasında kullanıldığı bir yöntemdir.

Dializ;değişim farkına ve difüzyon esaslarına göre ayırmanın yapıldığı bir yöntemdir.

Çizelge 2.2. Membran proseslerinin çalışma prensipleri ve uygulama alanları

Ayırma İşlemi	Membran Tipi	Sürücü Kuvvet	Ayırma Yöntemi	Uygulama Alanı
Mikrofiltrasyon	Simetrik mikrogözenekli membranlar	Hidrostatik basınç farkı	Gözenek çapı ve absorpsiyondan kaynaklanan eleme mekanizması	Steril filtrasyon, temizleme
Ultrafiltrasyon	Asimetrik mikrogözenekli membranlar	Hidrostatik basınç farkı	Eleme mekanizması	Makromoleküler çözeltilerin ayrılması
Ters Ozmoz	Asimetrik deri tipi membranlar	Hidrostatik basınç farkı	Çözelti-difüzyon mekanizması	Tuzların ve çözeltilerdeki mikro çözünenlerin ayrılması
Dializ	Simetrik, mikrogözenekli membranlar	Derişim farkı	Difüzyon	Tuz ve mikro çözünenlerin makro moleküler çözeltiden ayrılması
Elektrodializ	Katyonik ve anyonik membranlar	Elektriksel potansiyel farkı	Parçacıkların elektriksel yükü ve büyüklüğü	İyonik çözeltilerin ayrımı
Gaz Ayrımı	Homojen veya gözenekli membranlar	Hidrostatik basınç farkı	Çözünürlük difüzyon	Gaz karışımlarının ayrılması
Pervaporasyon	Gözeneksiz homojen membranlar	Hidrostatik basınç farkı	Çözelti-difüzyon mekanizması	Organik çözeltilerin dehidrasyonu

2.3. Difüzyonun Temelleri

Kontrollü serbestleşme sistemlerinde seçilen materyal belirli bir ilaç veya biyoetkin madde için istenen serbestleşme hızını verebilecek özelliğe sahip olmalıdır. Bu nedenle polimerlerde difüzyon olayı, ilaç ve transfer mekanizmasının anlaşılması kontrollü serbestleşmenin analizi açısından önem taşır. Genel olarak aktarım mekanizması etkin maddenin serbestleşme türünü belirler. Ayrıca etkin maddenin boyutu ve polimer yapısı da difüzyon katsayısını ve dolayısıyla serbestleşme hızını etkiler. Kontrollü serbestleşme sistemlerinde ilaç transferi genellikle moleküler difüzyon ve bazı durumlarda da konveksiyon yoluyla gerçekleşir.

İlacın moleküler difüzyonu, molekül büyüklüğü, polaritesi, polimer fazındaki çözünürlüğü ve polimerin yapısı ile yakından ilgilidir.

Genellikle ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan polimer ince polimer filmler veya mikroskobik gözenekler içeren veya içermeyen çeşitli formlarda membran sistemleri şeklindedir. Aktarım analizi açısından polimer film ve membranlar üç grupta incelenir.

1. Makrogözenekli filmler ve membranlar: Bu sistemler genellikle ortalama çapları 0,1 μm ile 1,0 μm civarında olan büyük gözeneklere sahiptir. Gözenek içerisindeki yol dolambaçlı ve düzensizdir. Polimerin morfolojik özellikleri ilaç serbestleşmesi açısından fazla önemli değildir ve genellikle gözeneklerin büyüklüğü ve dağılımı ile gözenek şebekesinin bükümlülüğü ilaç difüzyonunu etkiler.

2. Mikrogözenekli filmler ve membranlar: Bu sistemler genellikle 100 $\text{\AA}$ ile 500 $\text{\AA}$ arasında değişen bazı durumlarda 1 μm 'a kadar çıkabilen daha büyük gözenekler içerir. Burada da gözenek yapısı ilaç geçirgenliğini etkileyen temel parametredir.

3) Gözeneksiz filmler ve membranlar: Gözeneksiz polimer filmlerde diğerlerinden farklı olarak bir gözenek yapısı tanımlanamaz. İlacın serbestleşmesi makro moleküler zincirler arasındaki, genellikle 10-100 $\text{\AA}$ büyüklüğündeki boşluklardan

oluşan örgü açıklığı üzerinden gerçekleşir. Polimer yapısı ve morfolojisi belirli bir serbestleşme hızının elde edilmesi açısından önem taşır. Bu membranlar polimer liflerden veya elastomerlerden hazırlanabilir.

2.3.1. Makrogözenekli ve mikrogözenekli polimerlerden difüzyon ve geçirgenlik

Gözenekli polimerlerde ilaç geçirgenliği gözenek yapısı ve difüzyon yolunun bükümlülüğü yakından ilgilidir. Özellikle makrogözenekli membranlar için polimer yapısı ilaç transferinde fazla etkili değildir; ancak polimer ile ilaç arasında kuvvetli etkileşimlerin varlığında önem kazanır.

Gözenekli sistemlerde ilaç transferi, ilaç moleküllerinin gözenekleri dolduran sıvı faz içerisinden difüzyonu şeklinde gerçekleşir. Gözenekli yapının varlığı ve yapısı ilaç moleküllerinin biribiri ile veya gözenek duvarı ile çarpışmaları şeklinde ortaya çıkan ve difüzyonu engelleyen olaylara neden olur.

Gözenekli membranlardan difüzyon Eş. 2.11 ve Eş. 2.12’de verildiği gibi, genel olarak, Fick Yasası ile tanımlanabilir.

$$J = -D_E (dc/dx) \quad (2.11)$$

$$(\partial c / \partial t) = -D_E (\partial^2 c / \partial x^2) \quad (2.12)$$

Burada;

D_E : Etkin difüzyon katsayısı (cm^2/s)

c : İlaç konsantrasyonu (mol/cm^3 veya g/cm^3)

J : İlaç akısı ($\text{mol}/\text{cm}^2.\text{s}$ veya $\text{g}/\text{cm}^2.\text{s}$)

x : Geçiş mesafesi

t : Difüzyon süresi

2.3.2. Gözeneksiz membranlarda difüzyon

Polimerlerden ilaçların geçişi taşıyıcının makromoleküler zincirleri arasındaki boşluklardan moleküler difüzyonla olur [56]. Çapraz bağlı polimerlerde bu boşluk şebekenin örgü açıklığına eşdeğerdir. Çapraz bağlı olmayan polimerlerde boşluklar birbirinin içine girmiş makromolekül zincirleri tarafından oluşturulur. Yarı kristalin polimerlerde, kristalin bölümler fiziksel çapraz bağlar gibi davranırlar ve bunlar için örgü açıklığı tanımlanır.

Bu tür membran ve polimer filmlerden ilaç difüzyonu Fick Yasası aşağıdaki iki şekli ile ifade edilebilir.

$$J = -D_m \left(\frac{dc}{dx} \right) \quad (2.13)$$

$$\left(\frac{\partial c}{\partial t} \right) = -D_m \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) \quad (2.14)$$

Burada; D_m : Polimer taşıyıcının moleküler özelliklerine bağlı olan, polimer membranlarda ilaç difüzyon katsayısını gösterir. Bu parametre ilacın konsantrasyonuna ve sıcaklığa da bağlıdır.

2.4. Kontrollü İlaç Serbestleşme Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

2.4.1. Aranılan özellikler

Kontrollü ilaç serbestleştirme sistemlerde hem taşıyıcı olarak hem de sistemden serbestleşme hızını kontrol etmek üzere en yaygın kullanılan materyaller doğal ve sentetik polimerlerdir. Vücudun dış yüzeyinden uygulanan bazı örnekler dışında, polimer bazlı kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerin birçoğu vücut içine yerleştirilerek kullanılır. Bu nedenle bu sistemlerde yer alan polimerler başta

biyolojik çevreyle uyum olmak üzere çeşitli özelliklere sahip olmalıdır. Aranılan özellikler, polimerin yapısından (kimyasal ve mekanik koşullar) veya kullanılacakları fizyolojik ortamdan (biyolojik koşullar) kaynaklanır. İstenilen biyolojik özellikler ilaç taşıyıcı sistemin uygulama yerine göre değişir. Genel olarak aranılan biyolojik özellikler; polimerin biyolojik çevreyle iyi uyuşması, dokuyla temas ettiğinde iltihaba yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmamasıdır [57].

Toksitite sorunu genellikle polimerin üretimi ve işlenmesi sırasında kullanılan (katalizörler, emülsifiyan maddeler, stabilizörler, vb. gibi) veya yapıya katılan (plastikleştiriciler ve diğer katkı maddeleri) maddeler, çevreden karışan kirlilikler ve yapıda polimerleşmeden kalan monomerden kaynaklanır. Bir polimerizasyon reaksiyonundan arta kalan monomerin, bazı örneklerde milyonda bir düzeyde bulunması dahi toksik etki yaratacağı not edilmelidir. Biyolojik çevrede kullanılan polimerlerin, oldukça saf ürün elde edilen yığın polimerizasyon tekniğiyle üretilmesi tercih edilmelidir. Çözelti, süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyon tekniğinde, polimerizasyonun başarılması için gerekli katkı maddeleri nedeniyle kirlilik daha fazla olacaktır. Plazma polimerizasyonu ile çok saf polimerler üretilebilir. Polimer hazırlanmasında UV, elektron veya (γ) ışınlarının uyandırdığı polimerizasyon ve çapraz bağlama teknikleri uygulanarak kirlilikten önemli ölçüde kaçınılabılır.

Vücutta aşınan türden polimerlerin kullanıldığı sistemlerde parçalanma ürünlerinin biyolojik çevrede olumsuz etkilere yol açmayacak maddeler olması gerekir. Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlamak için polimerin fiziksel ve mekanik özellikleri de göz önünde tutulmalıdır. İlaç serbestleştiren sistemlerdeki hatalar çoğu kez yapının mekanik zayıflığından kaynaklanır. Dikkate alınması gereken değişkenler sistemin geometrik şekli, elastik özellikleri, şişme derecesi, durgun ve hareket halinde uygulanan çekme, sıkıştırma ve kayma gerilimlerine karşı direnci, yırtılma özelliği ve yorulmaya dirençlidir. Biyolojik çevrede sıcaklık değişimleri az olduğundan ısı parçalanmanın önemi fazla değildir. Oysa mekanik parçalanma ve ortamın neden olduğu yaşlanma dikkate alınmalıdır. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılanların

dışındaki polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri biyolojik çevre etkisi ile değişmemelidir.

2.4.2 İlaç difüzyon mekanizmasının belirlenmesi

Standart ilaç serbestleştirme deneyleri su, tuzlu su veya tamponlanmış sulu çözünme ortamlarında gerçekleştirilir. Serbestleşme ortamında çok iyi karıştırma sağlanması ön koşuldur. Çünkü serbestleşme hızını veren ifadeler, Fick difüzyon denkleminin çözünme ortamında, taşıyıcı ortam ara yüzeyinde ilaç konsantrasyonunun sıfır veya sabit varsayıldığı modellerin çözümü ile elde edilir.

Yeni ve modifiye kontrollü ilaç-serbestleştirme uygulamaları için yeni ve modifiye polimer taşıyıcıların geliştirilmesinde polimerden difüzyon biçimlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Bunun için ilaç difüzyon katsayısının bulunması ve difüzyon mekanizmalarının araştırılması gerekir. İlaç difüzyon katsayısının tayini için polimerlerde etkin madde difüzyonunu bulunmasında kullanılan, sürekli akış, sabit hacim, integral geçirgenlik, diferansiyel geçirgenlik ve zaman gecikmesi gibi standart teknikler uygulanır. Difüzyon mekanizmasının Fick Kanununa uyup uymadığının belirlenebilmesi için polimer içinde ilaç konsantrasyon profilinin zamanla değişmesinin dikkatle izlenmesi gerekir. Bu amaçla uygulanan deneysel tekniklerin en başarılılarından biri de radyoaktif olarak işaretlenmiş ilacın kullanılmasıdır [58]. Burada, polimer matriksten belli zaman aralıklarıyla kesilen ince dilimlerde radyoaktivite ölçülerek, konsantrasyon dağılımı bulunur ve difüzyon mekanizması analiz edilir.

2.4.3. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler

Polimerler, en basit tanımı ile çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifade ile yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir.

Eğer polimer zinciri üzerinde dizili atomların hepsi aynı türden ise bu polimerler “homozincir”, farklı atomlar ise “heterozincir” polimerler olarak adlandırılırlar. Polimerler, tek bir monomer biriminin tekrarlanması ile oluşuyorsa “homopolimer”, iki monomerin karışımından oluşuyorsa “kopolimer” olarak tanımlanır.

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin seçiminde, kullanılış yolu, etkin maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınır. Öncelikle kullanılış yolu değerlendirilir. Etkin maddeler değişik yollarla vücuda verilirler. Oral, nazal, bukal, oküler, rektal ve vajinal yollar dışında enjeksiyon ve transdermal yollar kullanılır.

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler biyoparçalanabilenler ve biyoparçalanmayanlar olarak başlıca iki grup altında incelenebilir.

Biyoparçalananan polimerler

Biyoparçalananan polimerler suda çözünmezler fakat biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğrarlar. Biyolojik parçalanmada özellikle yığın parçalanmada iki aşama vardır. Birinci aşama, moleküler bağların rasgele kopmasıdır ve bunun sonucunda değişen molekül ağırlığı, polimerin mekanik özelliklerinde ve morfolojisinde değişmelere neden olur ama kütle kaybı olmaz [59]. İkinci aşama, zincir kopması yanı sıra ölçülebilir kütle kaybıdır. Bu aşamada polimerin molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birimler olan oligomerler oluşur. Bu oligomerler en yakın dokuya difüze olacaklarından biyolojik olarak uyumlu olmaları istenir.

Poli(laktik asit) (PLA) ve Poli(glikolik asit) (PGA): Poliester grubunun en önemli örnekleri PLA ve PGA ve bunların kopolimerleridir. PGA yaklaşık 20 yıldır absorbe edilebilen cerrahi iplik olarak kullanılmaktadır.

Poli(-ε-kaprolakton) (PCL): PCL ilaç taşıyan polimer olarak ilk in vivo incelenen polimerlerden biridir. PCL biyolojik olarak geçimli ve yavaş parçalananan kısmen kristal yapı, yüksek molekül ağırlıklı ve oldukça hidrofobik bir polimerdir.

Poli(ortoester) (POE): POE'ler biyolojik olarak aşınabilen hidrofobik polimerlerdir ve belli şartlarda yüzeyden heterojen aşınmaya uğrarlar.

Poliamidler: Vücutta enzimatik olarak parçalanabilirler. Doğal poliamitlerden jelatin, kollajen kontrollü salım sistemlerinde başarı ile uygulanmıştır.

Dekstran: Dekstran bir polisakkarittir. Vücutta parçalananan dekstran yapıya PEG bağlanarak (PEG-Dex) hazırlanmış ve bu polimerik yapıdan insülin salımı yüzey aşınma ile gerçekleştirilmiştir [60].

Kitozan: Kitozan bir polisakkarittir. Kitozan ve suda çözünen türevi hidroksipropil kitosan toksik olmayan ve vücutta enzimatik olarak parçalanabilen bir polimerdir.

Biyoparçalanmayan polimerler

Biyoparçalanmayan polimerler biyolojik ortamlarda parçalanmazlar. Bu polimerler hidrofilik veya hidrofobik yapıda olurlar. Hidrofilik polimerler hidrojeller olarak adlandırılırlar, suda çözünmez ama suda şişerler. Hidrofobik polimerler suda çözünmez ve şişmezler.

Hidrofil (hidrojel) polimerler

Hidrojeller üç boyutlu, çok miktarda su veya biyolojik sıvı tutabilen hidrofil polimer yapılarıdır [61].

Poli(2-hidroksi etil metakrilat)(PHEMA): Hidrojellerin ilk biyomedikal uygulaması 1950 yılında yumuşak kontakt lens yapımında PHEMA'nın kullanılması ile başlar.

Poli(vinil alkol) (PVA): PVA, toksik olmayan, hidrofilik, mukozaya yapışabilen önemli bir polimerdir. Polipeptit etkin maddelerin taşıyıcısı ve kontrollü salımı için PHEMA ve PVA kopolimerleri kullanılmaktadır.

Poli(etilen oksit) (PEO) ve poli(etilen glikol) (PEG): PEO ve PEG hidrojelleri son yıllarda kontrollü salım sistemlerinde çok önem kazanmıştır. PEG'ler suda çözünebilen, toksik olmayan, immünojenik olmayan ve biyoadezif polimerlerle birlikte kullanıldığında adezif özelliği artıran hidrojel polimerdir.

Poli(akrilik asit) (PAA): PAA veya Carbopol, akrilik asitten oluşmuş bir polimerdir. Mukozaya yapışma özelliği vardır dolayısıyla çapraz bağlı mukozaya yapışan polimerlerin üretilmesinde kullanılır.

Hidrofob polimerler

Vücutta aşınmayan bu polimerler suda çözünmez ve şişmezler. Hidrofob polimerler genellikle çapraz bağ taşımayan matrisler veya membranlar şeklinde kullanılır. Bunlar toz halindeki polimerlerin sıkılaştırılması ile veya toksik olmayan bir çözücü içinde çözülüp sonra bu çözücünün buharlaştırılması ile hazırlanır. Bu gruba başlıca örnekler, silikonlar ve poli (etilen vinil asetat) kopolimerleridir.

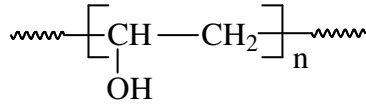
2.5. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.5.1. Poli(vinil alkol) (PVA)

Poli(vinil alkol); hidrokarbon çözücülere oldukça dayanıklı olan film, tüp ve lif olarak şekillendirilebilen, beyazımsı sert bir polimerdir. Zincirinde hidrofilik gruplar bulunduğu için suyun ve sulu çözeltilerin etkisi büyüktür. Bu yüzden PVA suda çözünebilen bir polimerdir. Su ile karışmayan çözücülere de dikkate değer bir şekilde dirençlidir.

Hidrokarbon çözücülerden ve yağlardan etkilenmez. PVA çözeltileri non-Newtonian sıvılardır.

Bütün organik tuzlar, bilhassa sülfat ve fosfatlar PVA çözeltilerinde çöktürücü olarak rol alırlar. Metal tuzları; hidroksil grupları arasındaki molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarını artırarak yada azaltarak görünür bir şekilde çözünürlüğü etkilerler.



Poli(vinil alkol)'ün kimyasal yapısı

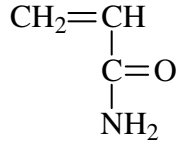
PVA 'nın vücuda alınmasının etkileri F.D.A. tarafından (U.S. Food Drug Administration) henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen fazla toksik bir madde olmadığı görülmektedir [62]. Fareler üzerindeki beslenme çalışmalarında, düşük molekül ağırlıklı PVA 'nın yüksek molekül ağırlıklı PVA 'dan daha fazla karaciğer ve böbrekler tarafından absorblandığı ortaya çıkmıştır. Kozmetiklerde bakterogostatik ajan olarak ve haricen uygulanan ilaçların bileşiminde kullanılmaktadır.

Poli(vinilalkol)'un kullanım alanları: PVA liflerinin nem absorblaması fazla olduğundan tekstil endüstrisinde, molekül ağırlığı fazla büyük olmayan türlerin polimerizasyon sistemlerinde emülsüyonlaştırıcı olarak, sulu yapıştırıcıların bileşiminde, vinil asetallerin üretiminde, televizyon tüplerinde fosforesans pigmenterin ve boyaların bağlayıcısı olarak ve polarizlenme merceklerinde kullanılması PVA 'nın başlıca uygulama alanlarındandır [62].

PVA filmlerinin su buharı ve nem geçirebilme özellikleri hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Bu bilgiler, gıda alınındaki ilginç katkılarına ilave olarak, yapay böbrek diyaliz zarlarının daha da geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. PVA 'nın en çok üretildiği yer olan Japonya'da, başlıca sentetik lif ve filmlerinin imalinde başlangıç maddesi olarak kullanılır. Bir homopolimer veya kopolimer olarak sosise ve sucuk bağırsaklarının hazırlanmasında kullanılır [62].

2.5.2. Akrilamid (AAm)

Renksiz ve kokusuz kristallerden oluşan akrilamid (AAm) su, alkol ve aseton içerisinde çözülebilir. Erime noktası 84,5 °C’dedir.



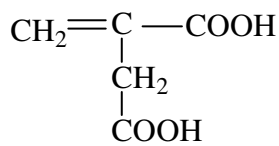
Akrilamid’in kimyasal yapısı

AAm oda sıcaklığında kararlı olup erimiş haldeyken şiddetle polimerleşebilir. AAm akrilo nitrilin sülfürik asitle reaksiyonundan elde edilir.

Akrilamid’in kullanım alanları: Banyo üretiminde, yapıştırıcılarda, kağıt ve tekstil sanayinde, atık arıtma işlemlerinde, cevher işlemede, çeşitli reaksiyonlarda çapraz bağlayıcı olarak kullanılır. Çeşitli polimerlerin modifikasyonlarında aşı kopolimer olarak kullanılmaktadır [63,64]. Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok geniş bir uygulama alanına sahiptir [32].

2.5.3. İtakonik Asit (IA)

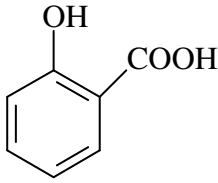
Beyaz, kokusuz kristalin bir madde olan itakonik asit (IA), 167 °C erimekte olup, su, alkol ve asetonda rahatlıkla çözülür. Küf ya da çeşitli karbonhidratların fermantasyonundan elde edilir.



İtakonik asit’in kimyasal yapısı

İtakonik asit'in kullanım alanları: Çeşitli kopolimerleşme tepkimelerinde, reçine eldesinde kullanılır. Plastikleştirici ve yağ üretiminde katkı maddesi olarak da uygulama alanına sahiptir. Ayrıca ilaç salım sistemlerinde de denenmektedir [33,34].

2.5.4. Salisilik asit (SA)



Salisilik asiti'in kimyasal yapısı

Kapalı formülü: $C_7H_6O_3$ (2-Hidroksibenzoik asit, o-Hidroksibenzoik asit)

Molekül ağırlığı: 138,12 g/mol

Görünüm: Beyaz kristalize bir toz ya da iğne şekilli ince küçük kristaller halinde bulunmaktadır. Sentetik formu kokusuzdur; ancak doğal metil salisilattan hazırlanırsa nane benzeri kokuda ve hafif sarı renkli olabilmektedir.

Çözünürlük: 1 gram salisilik asit 460 mL suda, 15 mL kaynar suda, 2,7 mL alkolde, 3 mL aseton, 42 mL kloroformda, 3 mL eterde çözünmektedir.

pH: Doymuş çözeltisinin pH'ı 2,4'tür.

Erime noktası: 158-161 °C arasında bulunmaktadır.

Farmakolojik özellikleri: Güçlü keratolitik(kavlatıcı) etkisi nedeniyle kullanılan salisilik asit etkisini hücre içi matriksini çözerek keratolik bölgeleri yumuşatmak suretiyle ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bakteriyostatik ve fungusid özelliği de vardır. Yine melasma tedavisinde ve güneşten koruyucu ürünlerde kullanımına ilişkin

alışmalar mevcuttur [65]. Transdermal yama, merhem, jel, çözelti, krem ve flaster şekillerinde nasır preparatlarında kullanılmaktadır.

Bir başka çalışmada ise salisilik asitin %30'luk alkollü çözeltisi akne tedavisinde kullanılmış ve etkin bir soyma ajanı olduğu sonucuna varılmıştır [66].

Topik uygulamadan sonra salisilik asit deriden kolayca emilir. Sistemik absorpsiyona engel olmak için geniş vücut bölgelerinde yüksek konsantrasyonda salisilik asit kullanılmamalı ve tedavi uzun süreli uygulanmamalıdır.

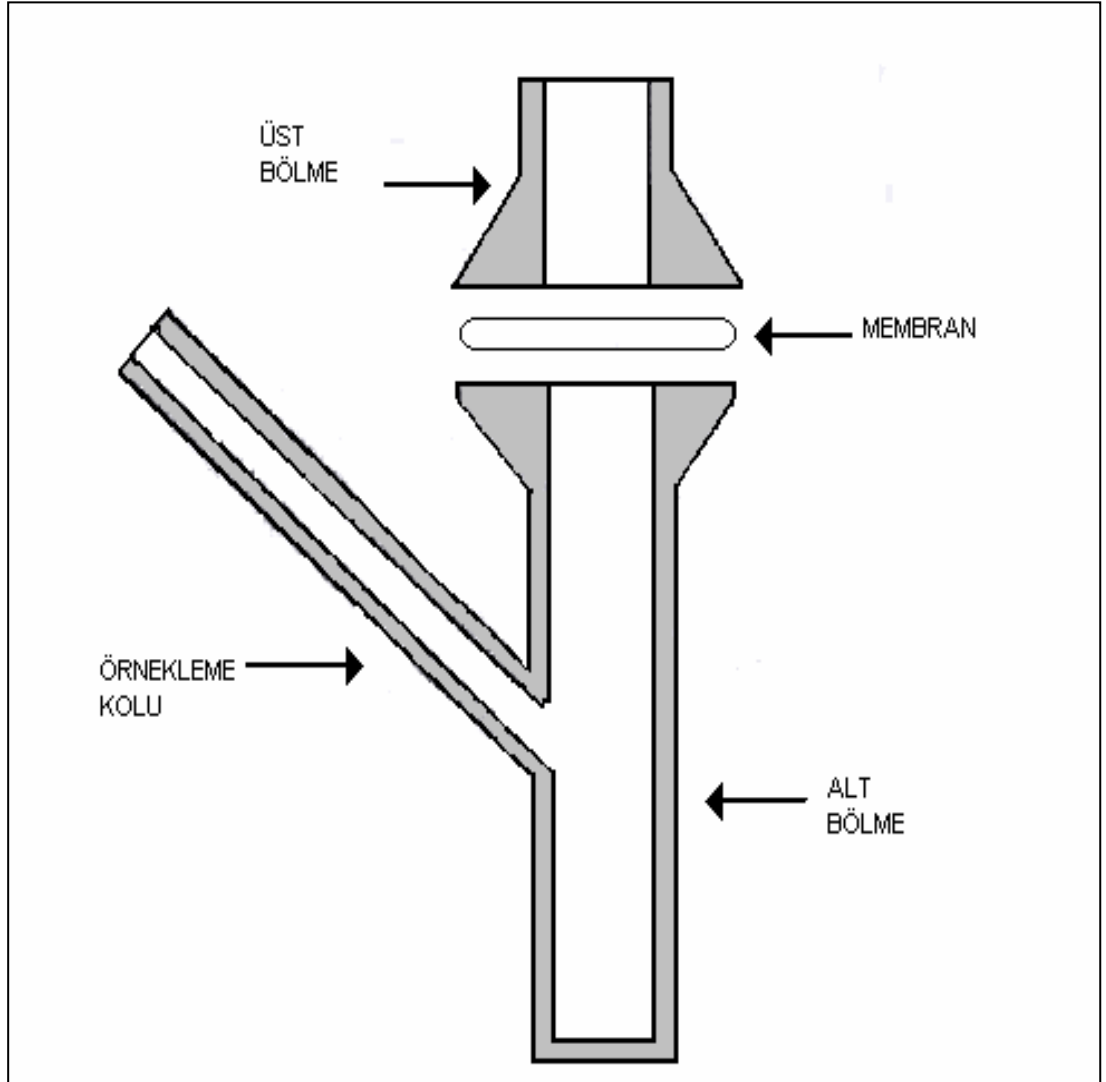
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deneylerde kullanılan aletler ve düzenekler

Difüzyon hücresi

Çalışmada Şekil 3.1 de verilen Franz Difüzyon hücresi kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Difüzyon hücresi

Termostatlı magnetik karıştırıcı

Çalışmada ilaç aktarımının belli bir sıcaklık ve karıştırma hızında yapılabilmesi için termostatlı karıştırıcı kullanılmıştır.

Etüv

Çalışmada kullanılan membranların kurutulması ve ısıl işleme uygulanması için Memmert marka UM 400 model etüv kullanılmıştır.

UV spektrofotometresi

Çalışmada kullanılan membranlardan salınan madde miktarını tayin etmek amacıyla Unicam UV2- 100 UV- VIS model UV Spektrofotometresi kullanılmıştır.

UV polimerleşme cihazı

PVA-aşı-AAm polimeri Helios İtalquartz (GR.E. 125 W) marka UV polimerleşme cihazı ile yapılmıştır.

FTIR spektrofotometresi

Çalışmada kullanılan membranların ve salisilik asitin Infrared Spektrası, Mattson 1000 model FTIR Spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir.

Taramalı elektron mikroskobu

Membranlar vakum altında altın ile kaplandıktan sonra Jeol JSM-6060LV (G.Ü.F.E.F.) taramalı elektron mikroskobu kullanılarak elde edilmiştir.

Mikrometre

Membran kalınlıklarının belirlenmesinde Aldrich firmasına ait mikrometre kullanılmıştır.

Ayrıca bu temel cihazların yanında aşağıdaki şu cihazlarda kullanılmıştır.

- Mağnetik karıştırıcı (Chiltern)
- Analitik terazi (Precisa XB 220A)
- pH metre (Hana pH 211 Microprocessor pH Meter)

3.1.2. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Poli (vinil alkol)

Merck firmasına ait 72,000 g/mol molekül ağırlıklı PVA membran hazırlama ve üzerine aşılama yapılacak materyal olarak kullanıldı.

İtakonik Asit

Sigma firmasına ait 130,10 g/mol molekül ağırlıklı IA aşılama işleminde monomer olarak kullanıldı.

Akrilamid

Merck firmasına ait 71,08 g/mol molekül ağırlıklı AAm aşılama işleminde monomer olarak kullanıldı.

Benzofenon

Fluka firmasına ait 182,22 g/mol molekül ağırlıklı Benzofenon PVA-aşı-AAm polimeri aşılama işleminde başlatıcı olarak kullanılmıştır.

Seryum (IV) Amonyum Nitrat

Aldrich firmasına ait 548,2 g/mol molekül ağırlıklı Seryum (IV) amonyum nitrat PVA-aşı-IA polimeri aşılama işleminde başlatıcı olarak kullanılmıştır.

Salisilik Asit

Merck firmasına ait 138,12 g/mol molekül ağırlıklı Salisilik Asit yapılan geçişlerde kullanılan maddedir.

Aseton

Merck firmasına ait 58,08 g/mol molekül ağırlıklı 0,79 kg/L yoğunluklu Aseton aşılama işleminde çöktürücü olarak kullanıldı.

Metanol

Merck firmasına ait 32,04 g/mol molekül ağırlıklı 0,79 kg/L yoğunluklu Metanol aşılama işleminde homopolimeri uzaklaştırmak için kullanıldı.

Nitrik Asit

Reidel firmasına ait 63,01 g/mol molekül ağırlıklı 1,4 kg/L yoğunluklu Nitrik asit Seryum (IV) Amonyum Nitratı çözmede kullanıldı

Disodyum hidrojenmonofosfat

Fluka firmasına ait 358,14 g/mol molekül ağırlıklı $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tampon çözelti hazırlamada kullanıldı.

Sodyum dihidrojenfosfat

Fluka firmasına ait 156,01 g/mol molekül ağırlıklı $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tampon çözelti hazırlamada kullanıldı.

Asetik Asit

Reidel firmasına ait 60,05 g/mol molekül ağırlıklı 1,05 kg/L yoğunluklu Asetik Asit tampon çözelti hazırlamada kullanıldı.

Sodyum Asetat

Analar firmasına ait 136,08g/mol molekül ağırlıklı Sodyum Asetat tampon çözelti hazırlamada kullanıldı.

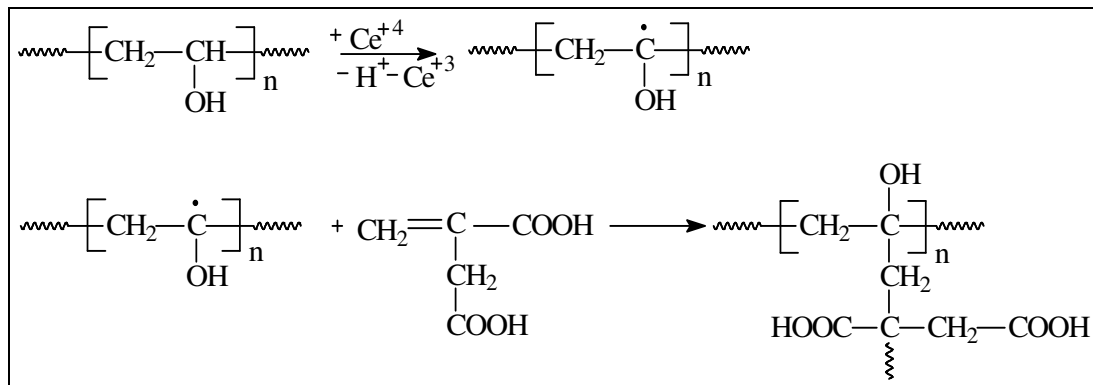
3.2. Yöntem

3.2.1. PVA-g-IA aşısı kopolimerinin sentezlenmesi

PVA'nın % 6'lık çözeltisi hazırlandı, üç boyunlu balona aktarıldı. IA monomeri derişimi 0,5 M olacak şekilde çözüldü ve üç boyunlu balona ilave edildi. Sistem 15 dakika üç boyunlu balonun bir kolu açık, 15 dakika kapalı olarak (toplamda 30 dakika) azot atmosferinde karıştırıldıktan sonra, derişimleri sırasıyla $9,12 \times 10^{-3}$ M ve 0,188 M olacak şekilde seryum amonyum nitrat ve nitrik asit ilave edildi. 4 saat süre ile kopolimerleşme gerçekleştirildi [38]. Oluşan kopolimer, aşırı asetona dökülerek çöktürüldü ve homopolimeri uzaklaştırmak amacıyla metanol ile yıkandı. 40 °C'de bir gün süre ile kurutuldu. Polimerleşme sıcaklığı 60 °C ve 40 °C olarak değiştirilerek farklı aşısı yüzdelesinde aşısı kopolimerler sentezlendi. Aşılama sıcaklığı ve aşısı verimleri Çizelge 3.1 'de polimerleşme tepkimesi Şekil 3.2' de verildi. PVA-g-IA aşısı kopolimerinin aşılama verimi kütle artışından Eş. 3.1 kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ Aşılama Yüzdesi} = \frac{(m_A - m_B)}{m_B} \times 100 \quad (3.1)$$

Eşitlikteki m_A ve m_B sırasıyla, aşılannmış ve başlangıçtaki polimer kütleleridir.



Şekil 3.2. PVA üzerine IA aşılama tepkimesi

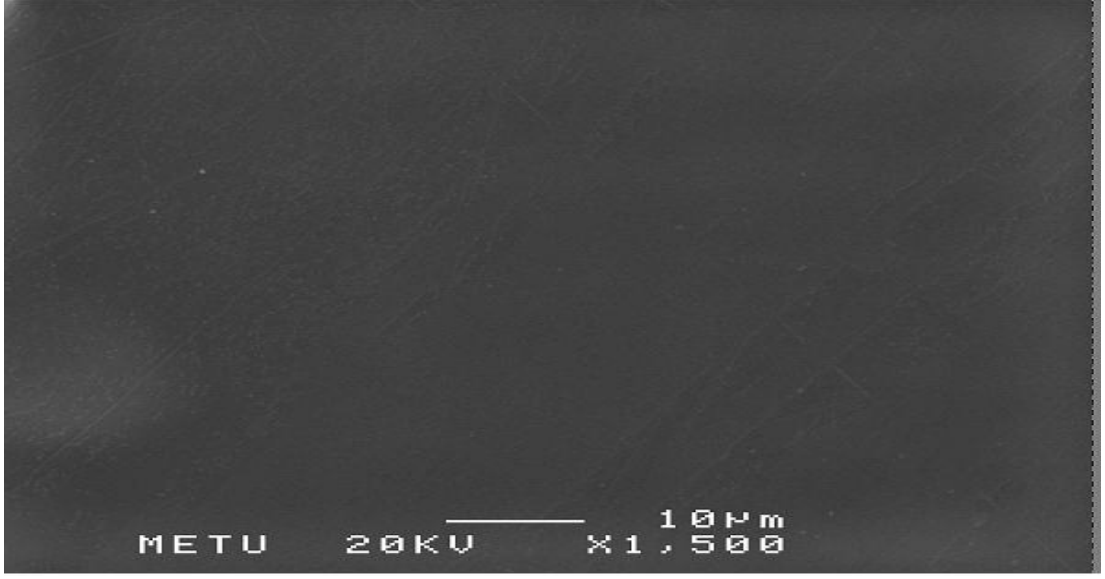
Çizelge 3.1. PVA-g-IA aşı-kopolimerlerinin aşı verimleri

Numune	Polimerleşme sıcaklığı (°C)	Aşı Yüzdesi
Aşı-1	40	7,5
Aşı-2	60	14

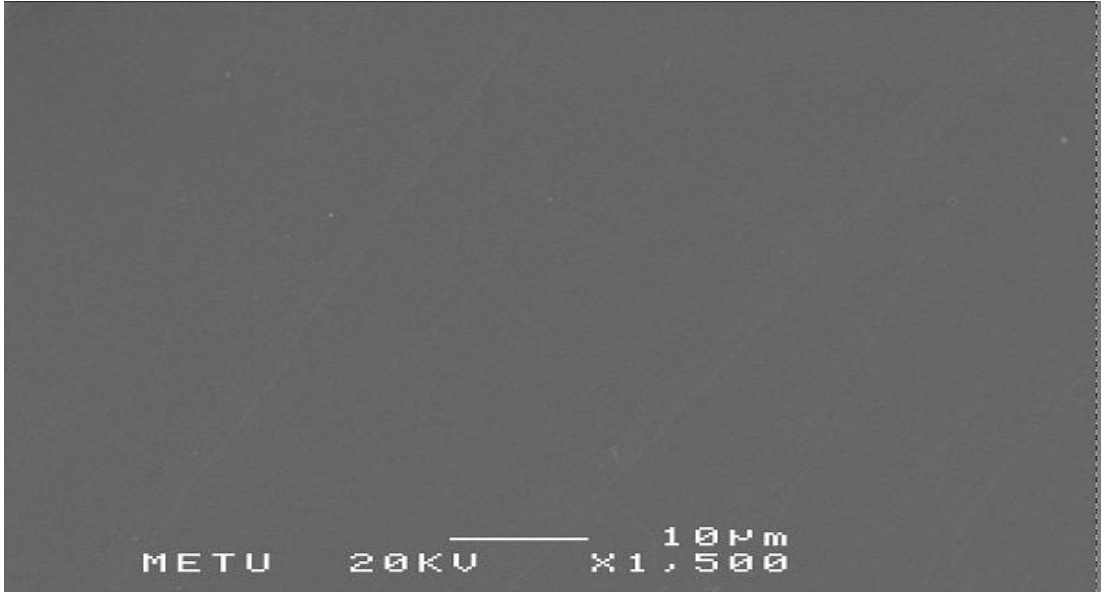
Şekil 3.2 deki aşılama mekanizması incelendiğinde, asitlendirilmiş Ce(IV) amonyum nitrat ile poli(vinil alkol) den hidrojen koparılacak radikal oluşturulduğu görülmektedir. Oluşan aktif radikale daha sonra metilen grubundan itakonik asitin bağlanarak ile PVA üzerine aşılınmış kopolimer elde edilmiştir.

Ek-1’de aşılınmış ve aşılınmamış PVA’ün FTIR spektrumları görülmektedir. PVA da 1715 cm^{-1} deki gerilme , PVA’de %2 hidrolize olmamış vinil asetat grubundaki C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır. Aşılınmış PVA membranda bu pikin şiddetinin artması yapıya itakonik asitin girdiğini göstermektedir. $3600\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ ’de O-H gerilme bandı, $3000\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$ ’de C-H gerilme bandı ve $1150\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ ’de vinil asetatın gelen C-O gerilme bandı gözlenmiştir [38,67].

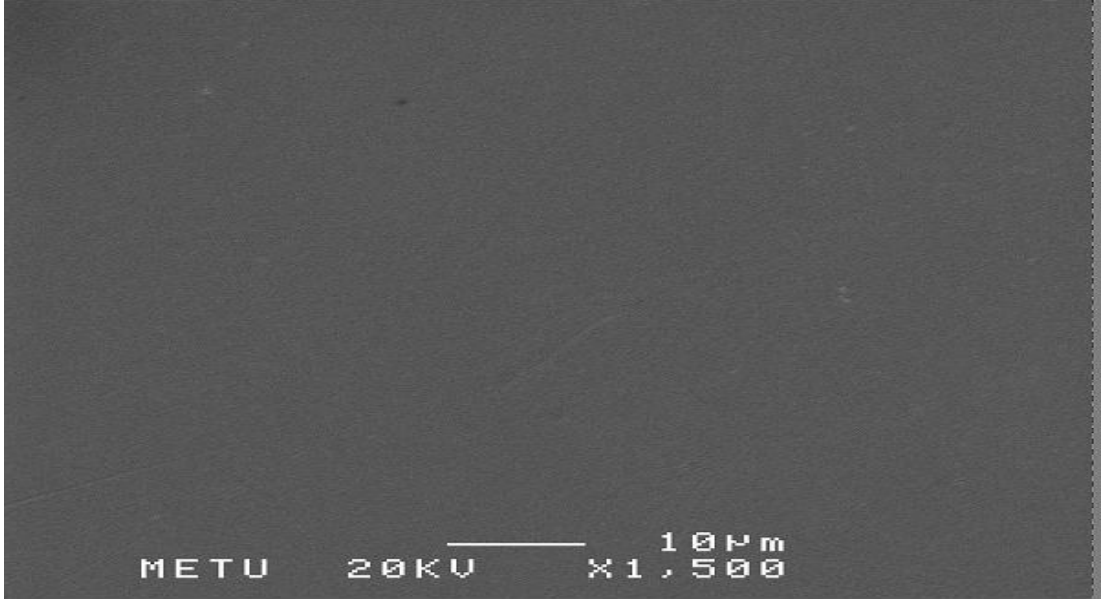
Resim 3.1, 3.2 ve 3.3’de PVA, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-IA (aşı-2) membranların SEM mikrografları görülmektedir. Görüntülerden de anlaşılacağı gibi çalışmamızda hazırlanan membranlar homojen ve gözeneksiz membranlardır. Aşı yüzdelerinin yüksek olmamasından dolayı da SEM mikrografarı arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.



Resim 3.1. PVA membranının 1500 büyütmeli SEM fotoğrafı



Resim 3.2. PVA-g-IA (aş1-1) membranının 1500 büyütmeli SEM fotoğrafı



Resim 3.3. PVA-g-IA (aşı-2) membranının 1500 büyütmeli SEM fotoğrafı

3.2.2. PVA-g-AAm aşı kopolimerinin sentezlenmesi

PVA-AAm aşı kopolimeri, %10'luk PVA çözeltisinde, AAm'ın UV ışınları ile polimerleşmesiyle hazırlandı. PVA çözeltisi 15 dakika azot atmosferinde karıştırıldıktan sonra içerisine 20 mL saf suda çözülmüş 0,12 mol AAm ilave edilerek 30 dakika daha azot atmosferinde karıştırıldı. Bu süre sonunda çözelti içerisine % 0,1'lik(m/m) benzofenon (photosynthesizer) eklenerek polimerleşme başlatıldı [68]. Polimerleşme sonunda çözeltiye doymuş hidrokinon çözeltisi ilave edildi. Polimer asetonda çöktürüldü, çökelek vakum da süzülerek ayrıldı ve etüvde 60 °C'de kurutuldu. Polimerleşme sonunda elde edilen poliakrilamidi ayırmak için polimer önce DMSO'da çözüldü, çözelti süzülerek çözünmeyen poliakrilamid ayrıldı. Elde edilen süzüntü tekrar asetonda çöktürüldü, çökelek süzülerek ayrıldı ve etüvde kurtuldu [37]. Polimerleşme süresi 6 saatte gerçekleştirildi [69]. PVA-g-AAm kopolimeri elde edildi. Aşı kopolimerin bileşimi element analizi sonucundan elde edilen azot yüzdesinden hesaplandı [70] ve Çizelge 3.2'de gösterildi.

Çizelge 3.2. PVA-g-AAm polimerinin element analizi sonuçları, kopolimer bileşimi ve % aşı verimi

% N	% C	% H	Kopolimerdeki akrilamidin yüzdesi	%Aşı Verimi
8,92	48,76	8,02	45	98,0

Bir polimerdeki aşı yüzdesi Eşitlik 3.2 ve 3.3 kullanılarak bulunabilir [70].

$$\%A = (a / M_c) M_m \quad (3.2)$$

$$\%B = 100 - \%A \quad (3.3)$$

%A: Birinci monomerin kopolimerdeki % kütle miktarı,

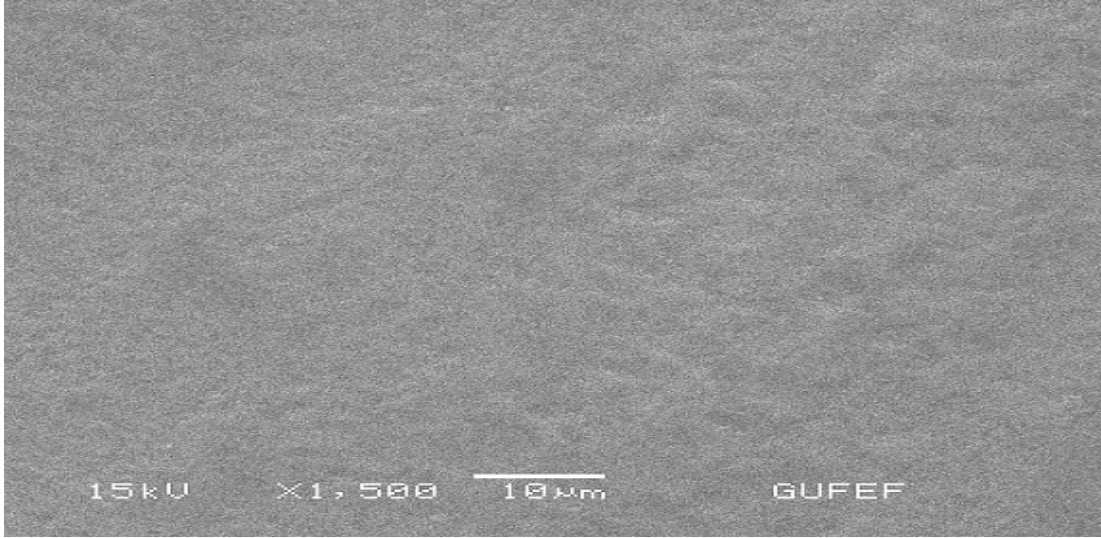
%B: İkinci monomerin kopolimerdeki % kütle miktarı,

a: Bir kopolimer bileşiminde bulunan karbon ve hidrojen dışındaki diğer bir elementin % kütle miktarı (%N),

M_m : Monomerin molekül kütlesi,

M_c : Analizi yapılan elementin atom kütesidir.

Element analizi sonuçları kullanılarak kopolimer bileşiminde bulunan aşı yüzdesi Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı.



Resim 3.4. PVA-g-AAm membranının 1500 büyütme SEM fotoğrafı

3.2.3. PVA membranların hazırlanması

PVA'nın saf suda %5 (m/v)'lik çözeltisi hazırlandı ve çözeltiden 6 mL alınarak petri kaplarına döküldü daha sonra tam kuruluğa kadar etüvde 40°C'de kurutuldu. Oluşan membranlar ($20 \pm 5 \mu\text{m}$) 150 °C'de 1 saat süre ile ısıtılma maruz bırakıldı. Elde edilen membranlar tampon çözeltisi içinde saklandı.

3.2.4. PVA-g-IA aşı kopolimerden membran hazırlanması

Sentezlenen aşı kopolimer kurutulduktan sonra, öğütüldü, saf suda % 5'lik (m/v) çözeltisi hazırlandı ve PVA membranlara benzer şekilde hazırlandı. Membran kalınlığı $20 \pm \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Elde edilen membranlar tampon çözelti içinde muhafaza edildi.

3.2.5. PVA-g-AAm aşı kopolimerden membran hazırlanması

Sentezlenen aşı kopolimerin saf suda % 5'lik (m/v) çözeltisi hazırlandı ve PVA ve PVA-g-IA membranlara benzer şekilde hazırlandı. Membran kalınlığı $20 \pm 5 \mu\text{m}$ olarak belirlendi.

3.2.6. Membranların şişme yüzdelerinin belirlenmesi

Hazırlanan membranlar etüvde 40 °C’de sabit tartıma getirildi. Tartımları alındıktan sonra farklı pH daki tampon çözeltilerde bekletilerek ıslak tartımları alındı. Şişme yüzdeleri Eş. 2.10. kullanılarak belirlendi.

3.2.7. Membranların difüzyon işlemlerinde kullanılması

Geçirgenlik deneyleri için hazırlanan membranlar Şekil 3.1 de gösterilen difüzyon hücresine yerleştirildi. Üst bölmeye farklı pH’lardaki tamponlarda (pH=2,1-7,4) çözülen SA çözeltisinden 3 mL konuldu (SA’in 2 mg/mL ve doygunluk derişimindeki çözeltileri kullanıldı.). Alt bölmeye ise çalışılacak pH’daki tampon çözelti konularak geçişler sabit sıcaklıkta gerçekleştirildi. Belirli zaman aralıklarıyla örnekleme (0,50 mL) yapıldıktan sonra, örnek hacmine eşit hacimde tampon çözelti alt bölmeye ilave edilerek hacim sabit tutuldu. Alınan örneklerin analizleri 298 nm de UV spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.

4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada PVA membranlardan SA'in salımı incelenmiş, PVA üzerine biyolojik olarak uyumlu hidrofilik olarak bilinen IA ve AAm monomerleri aşılansmış ve SA aktarımı üzerine etkileri incelenmiştir.

Çalışmanın birinci aşamasında, PVA üzerine farklı yüzdelerde IA aşılansarak elde edilen kopolimerlerden membranlar hazırlanmış, ve SA aktarımına etkileri araştırılmıştır. Alt bölme pH'sı 7,40 da sabit tutularak besleme çözeltisi pH'sının (pH= 2,10; 3,50; 4,30; 5,00; 7,40) etkileri araştırılmıştır.

İkinci aşamada, PVA üzerine AAm aşılansarak elde edilen kopolimerlerden membranlar hazırlanmış ve SA aktarımına etkileri incelenmiştir. Alıcı bölme pH'sı 7,40'da sabit tutularak besleme çözeltisi pH'sının (pH= 2,10; 3,50; 4,30; 5,00; 7,40) etkileri incelenmiştir.

Üçüncü aşamada PVA, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-AAm membranlardan SA aktarımı alt ve üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak (pH= 2,10; 3,50; 4,30; 5,00; 7,40) çalışılmış SA geçiş yüzdeleri belirlenmiştir.

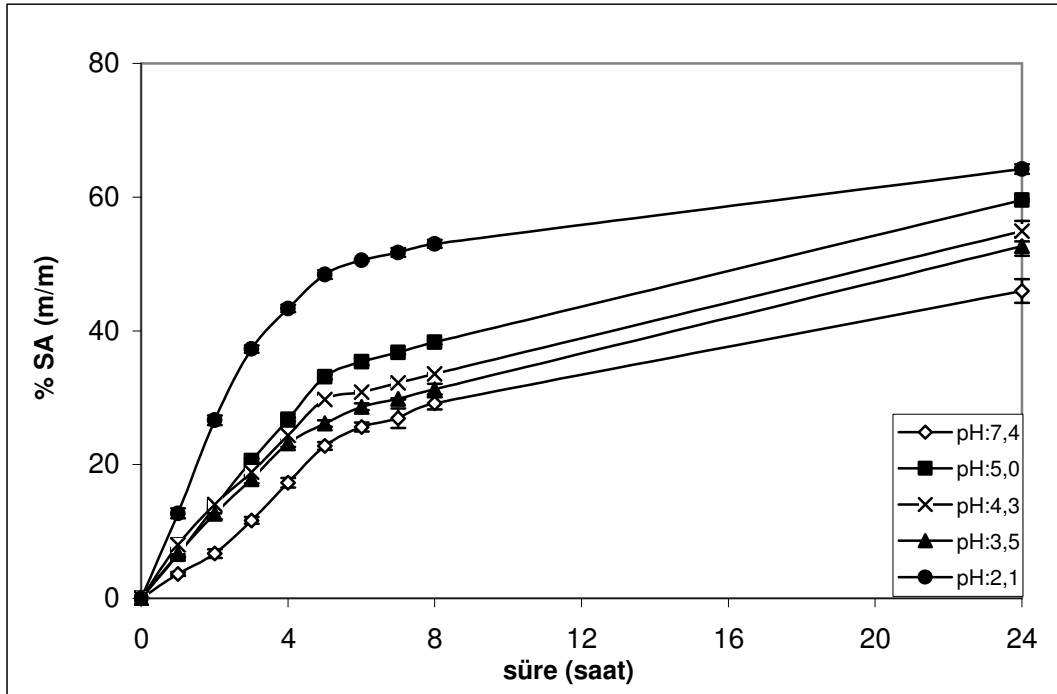
Dördüncü aşamada aktarımda ilaç derişiminin etkisini incelemek amacıyla doygunluk derişiminde, en yüksek geçişin elde edildiği pH=2,10 da hazırlanan salisilik asitin pH=7,40 ve 2,10 tamponuna geçişi incelenmiştir.

Son aşamada ise sıcaklığın etkisini araştırmak amacıyla en yüksek aktarımın gerçekleştiği PVA-g-AAm membranlarla birlikte PVA-g-IA (aşı-1) membranlar kullanılarak salisilik asitin salımı üç farklı sıcaklıkta (32 ± 1 , 37 ± 1 ve 39 ± 1 °C) incelenmiş ve aktarım aktivasyon enerjisi hesaplanmıştır.

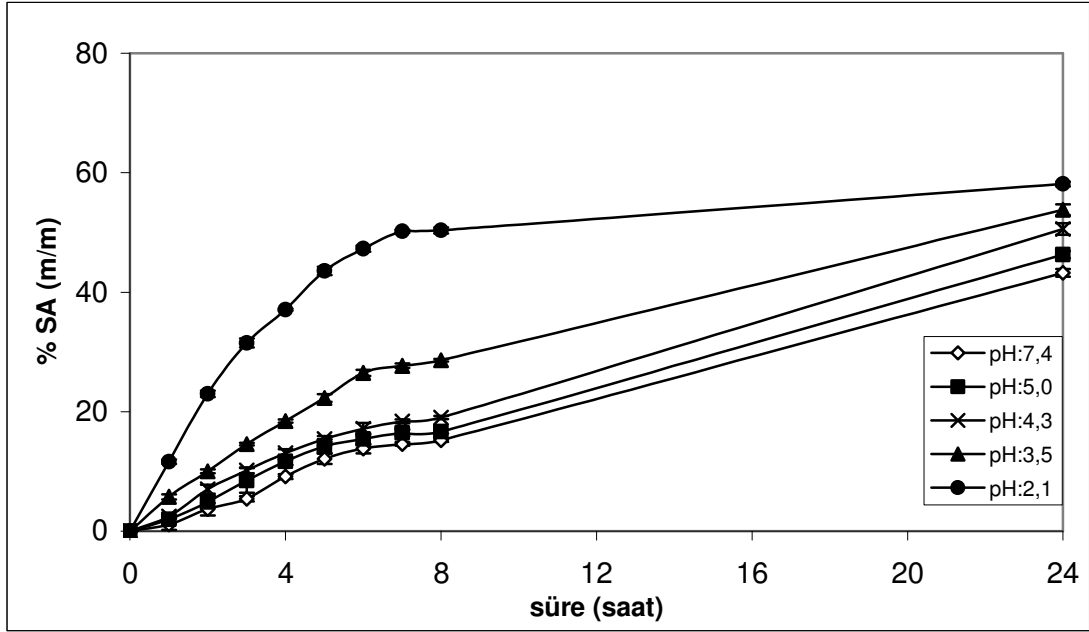
4.1. pH'ın ve Membran Türlerinin SA Aktarımı Üzerine Etkisi

4.1.1. pH'ın, PVA ve PVA-g-IA aşılı membranların SA aktarımı üzerine etkisi

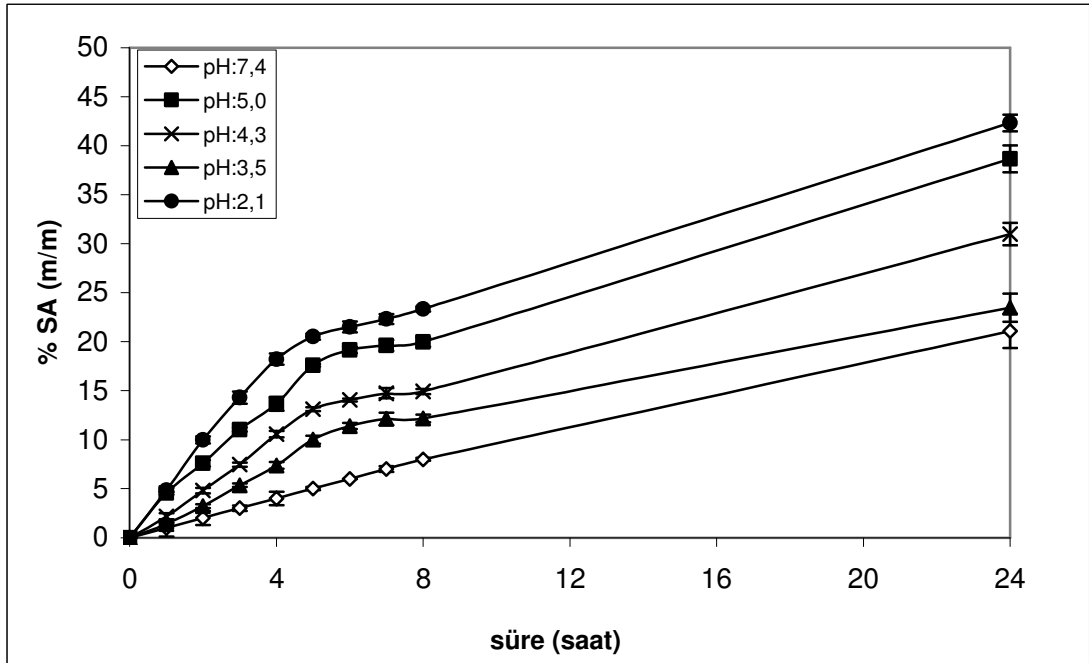
PVA, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-IA (aşı-2) membranlardan 2,0 mg/mL derişimindeki SA çözeltilerinin aktarımına pH'nın etkisini araştırmak amacıyla farklı pH larda SA çözeltileri hazırlanmış ve pH=7,40 tamponuna karşı 32 ± 1 °C daki geçişleri incelemiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.1-4.3 de verilmiştir.



Şekil 4.1. SA'nın farklı pH'larda hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi (32 ± 1 °C)



Şekil 4.2. SA'nın farklı pH'larda hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA-g-IA (aş1-1) membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi (32±1°C)



Şekil 4.3. SA'nın farklı pH'larda hazırlanan 2,0 mg/mL SA çözeltilerinin, PVA-g-IA (aş1-2) membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi (32±1°C)

Şekillerin incelenmesinden de görüldüğü gibi PVA membranlardaki aktarım yüzdesi PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-IA (aşı-2) membranlardan daha yüksek bulunmuş, her üç tip membran için de pH=2,10 da en yüksek aktarım gözlenmiştir. PVA membranlarda aktarımın yüksek olması, membranların SA çözeltilerindeki şişme yüzdeleri ile açıklanabilir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. pH= 2,10 da 2,0 mg/mL SA çözeltilerindeki PVA, PVA-g-IA (aşı-1, aş-2) membranların şişme yüzdeleri

Membran Türü	% Şişme (m/m)
PVA	60,60
PVA-g-IA (aşı-1)	58,50
PVA-g-IA (aşı-2)	49,70

Çizelge 4.1 de görüldüğü gibi PVA membranlar, yüksek şişme yüzdesine sahiptirler. Membranlarda şişmenin artması, membrandan madde aktarımı için elverişli hacim oluşumuna yol açar [71-74]. Çizelge 4.2 de PVA membranların SA çözeltilerindeki şişme yüzdeleri verilmiştir. Çizelgenin incelenmesinden PVA membranlarda şişme yüzdesinin pH artışı ile azaldığı açıkça görülmektedir. Şekil 4.1’de SA aktarımının pH artışı ile azalması da, PVA membranlardaki şişmenin pH ile azalmasına atfedilebilir . Bununla beraber pH=3,50-5,00 arasındaki değişim beklenen düzeyde görülmemektedir. Bu durum salisilik asitle membran etkileşimi ile şişme değerleri arasındaki değişim dengesinin farklılaşmasına atfedilebilir.

Çizelge 4.2. PVA membranların farklı pH değerlerinde 2,0 mg/mL derişimli SA çözeltilerindeki % şişme değerleri

pH	% Şişme (m/m)
2,10	60,60
3,50	56,60
4,30	54,60
5,00	52,80
7,40	47,50

Şekil 4.2 ve 4.3 de PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-IA (aşı-2) membranlardan SA aktarımı verilmektedir. Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 'ün incelenmesinden de görüldüğü PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-IA (aşı-2) membranlardan SA aktarımı pH' da ki artış ile azalma göstermiş en yüksek geçiş yine pH=2,10 da elde edilmiştir.

Literatürde de Kamal ve arkadaşları da [30] asidik pH'larda salisilik asidin domuz derisinden geçişinin iyonlaşan türlerin oranının artması (yüksek pH) ile düştüğünü bulmuşlardır. Yine Leveque ve arkadaşları [28] insan derisinden SA salımında mikrodializ yöntemini kullanmış ve pH'ın azalmasıyla salımın arttığını belirlemişlerdir. Neuhoff ve arkadaşları [31] Caco-2 hücrelerinden SA Salımını pH'la değişimini incelemişler ve hücrelerin SA geçirgenliğinin pH'ın azalmasıyla arttığını bulmuşlardır.

SA zayıf bir asittir ($pK_a:3,1$) ve zayıf asitler için tanımlanan Henderson-Hasselbalch eşitliğinden [75] hesaplanan iyonlaşma yüzdeleri Çizelge 4.3 de verilmiştir.

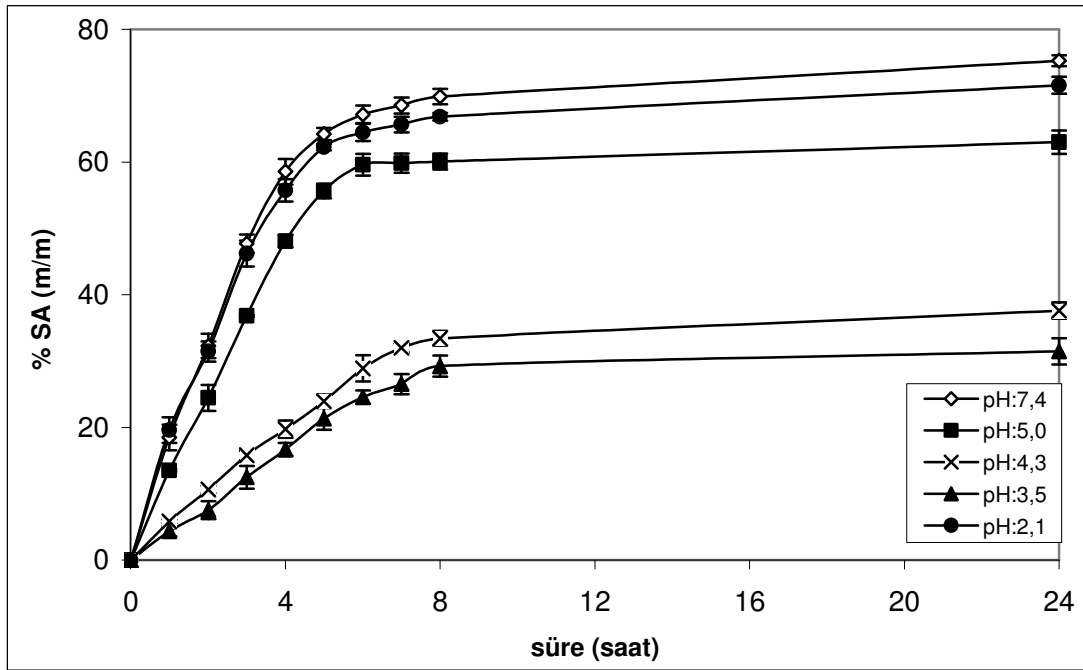
Çizelge 4.3. SA'nın farklı pH'larda iyonlaşma yüzdeleri

pH	% İyonlaşma
2,10	9,00
3,50	72,00
4,30	94,00
5,00	99,00
7,40	99,99

Çizelgeden de görüldüğü gibi pH daki artış SA'nın iyonlaşma yüzdesi artırmakta, en düşük iyonlaşma yüzdesi pH=2,10 da elde edilmektedir. Yüksek pH değerlerinde oluşan iyonlaşmış taneciklerin membrandaki IA dan kaynaklanan asit gruplarıyla etkileşmesi sonucunda membrandan SA aktarımı azalır. Bu nedenle de daha yüksek aşı yüzdesine sahip PVA-g-IA (aşı-2) membranlarda daha düşük aktarım yüzdelerine ulaşılır.

4.1.2. pH'nın ve PVA-g-AAm aşılı membranların SA aktarımı üzerine etkisi

PVA-g-AAm membranlarda SA aktarımına pH'nın etkisini araştırmak amacıyla 2,0 mg/mL SA çözeltileri hazırlandı ve pH= 7,40 tamponuna karşı $32\pm1^\circ\text{C}$ da geçişler yapılarak elde edilen sonuçlar Şekil 4.4 de verilmiştir.



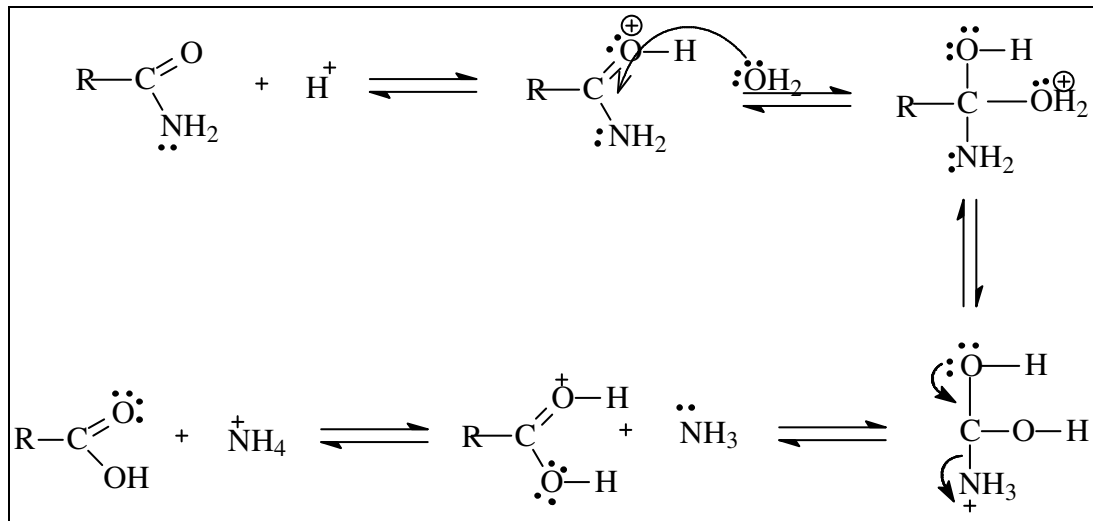
Şekil 4.4. SA'nin farklı pH'larda hazırlanan 2,0 mg/mL salisilik asit çözeltilerinin PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna geçişi ($32\pm1^\circ\text{C}$)

Şeklin incelenmesinden de görüldüğü gibi PVA-g-AAm membranlardan SA aktarımı pH=2,10 ve 7,40 da yüksek değerlere ulaşmakla birlikte pH=5,00 de elde edilen aktarım yüzdesinden çok farklılık göstermemiş en düşük aktarım yüzdelere pH=3,50 ve 4,30 de ulaşılmıştır. Bu durum PVA-g-AAm membranların farklı pH' lardaki SA çözeltilerindeki şişme davranışlarından kaynaklanmaktadır. Çizelge 4.4'de PVA-g-AAm membranların SA çözeltilerindeki şişme yüzdeleri verilmektedir.

Çizelge 4.4. PVA-g-AAm membranların farklı pH değerlerinde 2,0 mg/mL derişimli SA çözeltilerindeki % şişme değerleri

pH	% Şişme (m/m)
2,10	462
3,50	344
4,30	357
5,00	415
7,40	424

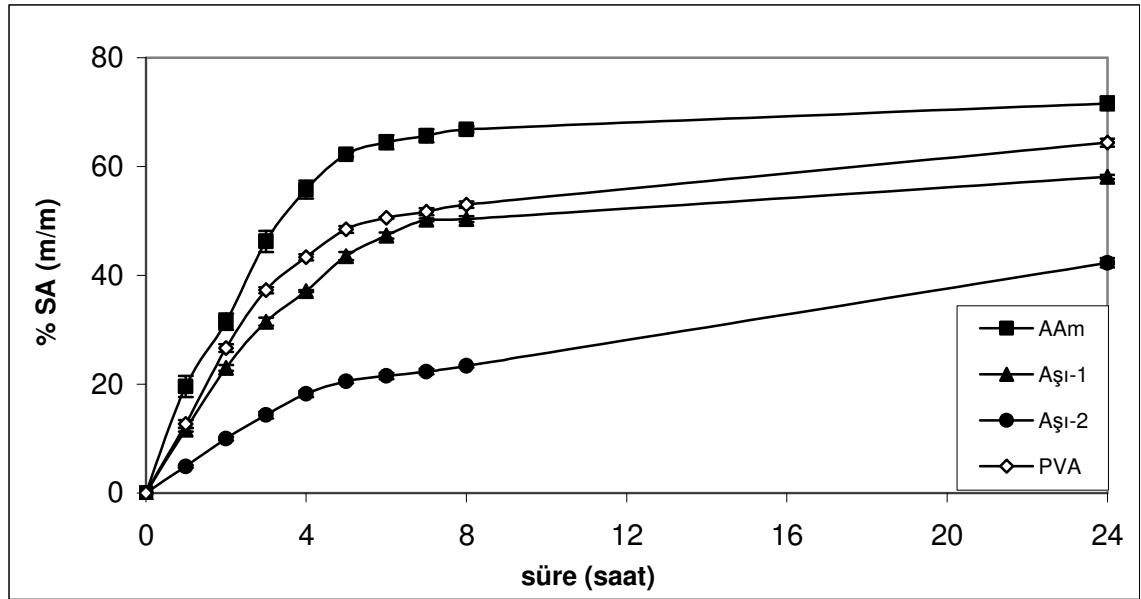
Çizelgeden de açıkça görüldüğü gibi şişme yüzdeleri aktarım yüzdeleri ile paralellik göstermiş en yüksek şişme yüzdeleri pH=2,10 ve pH=7,40 de elde edilirken bunu yakın bir değerle pH=5,00 ve daha sonra sırasıyla 4,30 ve 3,50 takip etmiştir. Membranlardaki bu şişme davranışı amid gruplarının asidik ve bazik hidrolizine atfedilebilir. Amidlerin hidrolizi asidik ve bazik ortamlarda yavaş tepkimelerdir. Asitliğin ve bazlığın kuvvetli olması durumunda daha rahat oluşurlar [76].



Şekil 4.5. Amidlerin kuvvetli asidik ortamdaki hidrolizi

Verilen mekanizma üzerinden amid gruplarının hidrolizlenmesi sonucunda oluşan C=O ve -OH gruplarına sahip, şişmeye daha yatkın bir yapı elde edilir. Membranlarda şişmenin artması, daha öncede belirtildiği gibi serbest hacim oluşumu nedeniyle aktarım yüzdesinin artmasına yol açar. Amidlerin benzer davranışı

Aminabhavi ve Naik [36] PVA üzerine AAm aşılıyarak hazırladıkları ve pervoparasyon yönteminde kullandıkları membranlarda da görülmüş, asetik asit ile aşı kopolimerin aktif amid grupları arasındaki yüksek etkileşimden bahsedilmiştir.



Şekil 4.6. pH=2,10 da 2,0 mg/mL SA çözeltisinin aktarımının farklı membran türlerindeki değişimi (32±1°C)

Şekil 4.6 de PVA, PVA-g-IA (aşı-1), PVA-g-IA (aşı-2) ve PVA-g-AAm membranların pH=7,40 tamponuna karşı geçişlerinde yüksek aktarımın elde edildiği pH=2,10 daki geçiş yüzdeleri, Çizelge 4.5’de de membranların pH=2,10’a ait şişme yüzdeleri ve Eş. 2.7’ye göre hesaplanan geçirgenlik sabitleri verilmektedir.

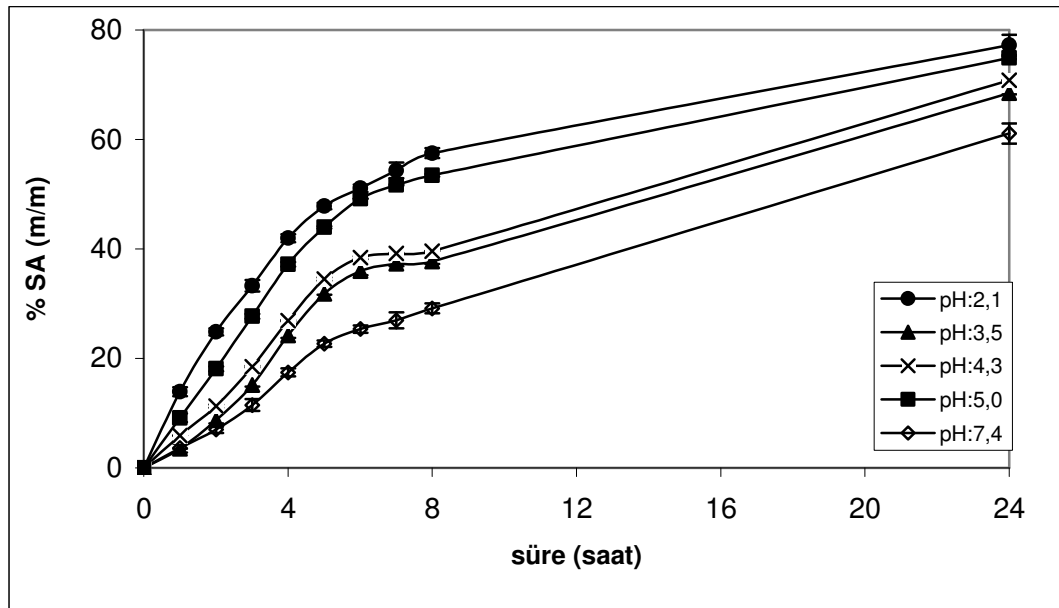
Çizelge 4.5. Membran türlerinin pH=2,10 tamponunda 2mg/mL SA çözeltisindeki şişme yüzdeleri ve SA için geçirgenlik sabitleri (32±1°C)

Membran Türü	% Şişme (m/m)	Geçirgenlik ($P \times 10^3$) (cm^2/h)
PVA	60,60	2,01
PVA-g-IA (aşı-1)	58,50	1,79
PVA-g-IA (aşı-2)	49,70	0,87
PVA-g-AAm	462,00	2,64

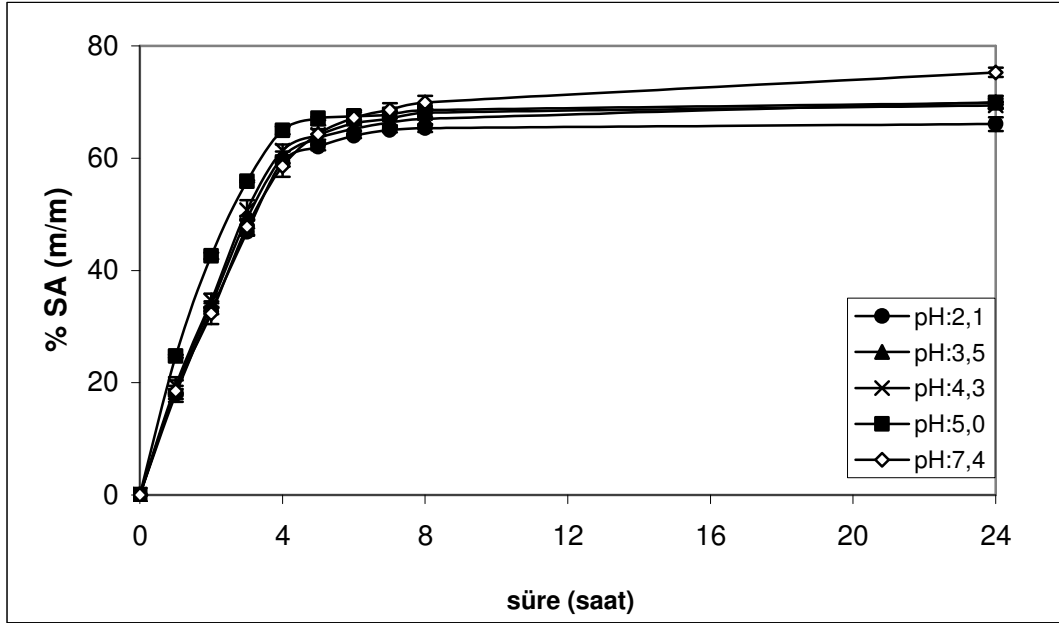
Şeklin ve çizelgenin incelenmesinden de görüldüğü gibi en yüksek şişme yüzdesi ve buna bağlı olarak en yüksek aktarım ve geçirgenlik sabiti PVA-g-AAm membranlarla elde edilmiştir.

4.2. Farklı pH Değerlerindeki Salisilik Asitin, Aynı pH Değerlerindeki Tampon Çözeltilere Karşı Geçişleri

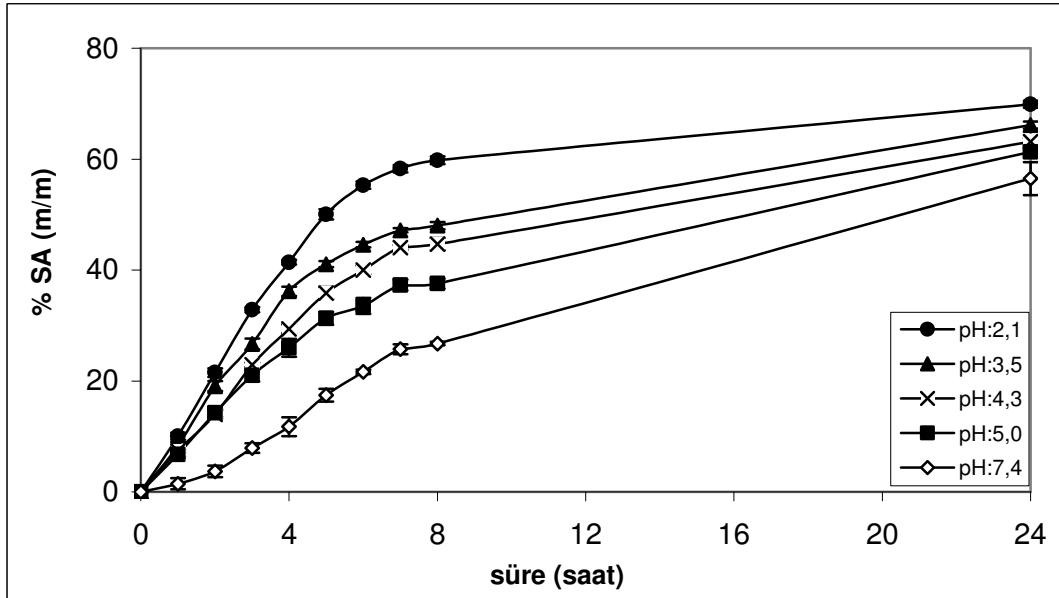
Çalışmanın bu aşamasında alt bölme çözeltilerinin pH'sı (pH=2,10-7,40 aralığında) üst bölme çözeltisi ile aynı değerde alınmış 2mg/mL SA çözeltisinin PVA, PVA-g-AAm ve PVA-g-IA(aşı-1) membranlardan ($32\pm 1^\circ\text{C}$) daki geçişleri incelenmiş, elde edilen sonuçlar sırasıyla Şekil 4.7, 4.8 ve 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.7. 2,0 mg/mL SA çözeltileriyle, difüzyon hücresinin alt ve üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak PVA membranlardan yapılan geçişler ($32\pm 1^\circ\text{C}$)



Şekil 4.8. 2,0mg/mL SA çözeltileriyle, difüzyon hücresinin alt ve üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak PVA-g-AAm membranlardan yapılan geçişler (32±1°C)



Şekil 4.9. 2,0mg/mL SA çözeltileriyle, difüzyon hücresinin alt ve üst bölme pH'ları aynı değerde tutularak PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan yapılan geçişler (32±1°C)

Şekillerin incelenmesinden de görüldüğü gibi alt ve üst bölme pH'larının aynı pH değerlerinde tutulması PVA membranlarda bir farklılık oluşturmakla birlikte PVA-g-AAm ve PVA-g-IA (aşı-1) membranlarda aktarım yüzdesinde fazla bir artışa yol açmamıştır. (PVA-g-AAm membranlarda pH=7,40 da %75, PVA-g-IA (aşı 1) membranlarda pH=2,10 da %70 SA aktarımı elde edilmiştir.)

PVA-g-AAm, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA membranlarla 2,0 mg/mL SA çözeltisinin $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki geçişlerine ilişkin geçirgenlik sabitleri Çizelge 4.6 da verilmiştir.

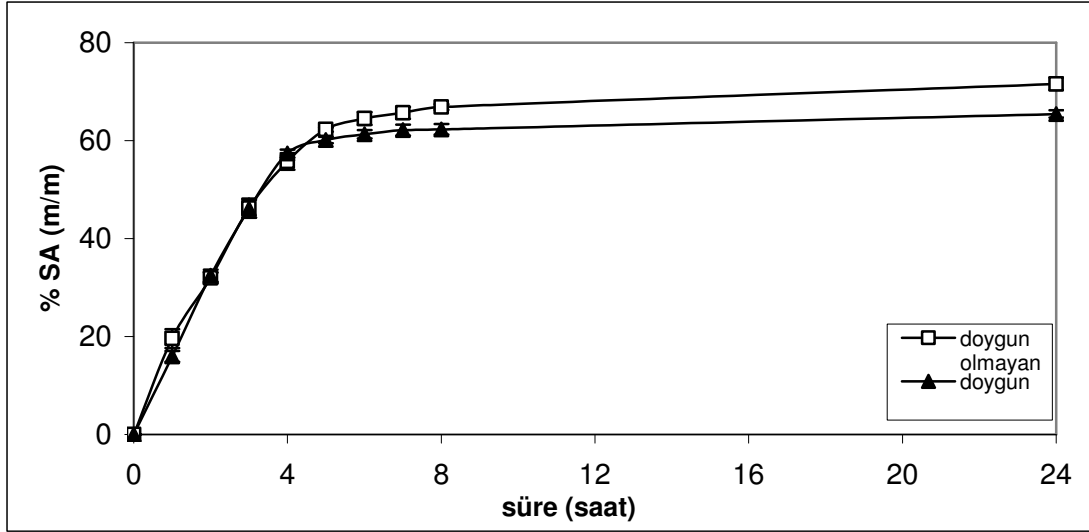
Çizelge 4.6. Alt-üst bölme pH'nın aynı değerde tutulması durumunda membranlar için geçirgenlik sabitleri ($32\pm 1^{\circ}\text{C}$)

Membran Türü	Geçirgenlik ($P \times 10^3$)(cm^2/h)
PVA-g-AAm	2,82
PVA-g-IA (aşı-1)	1,97
PVA	2,13

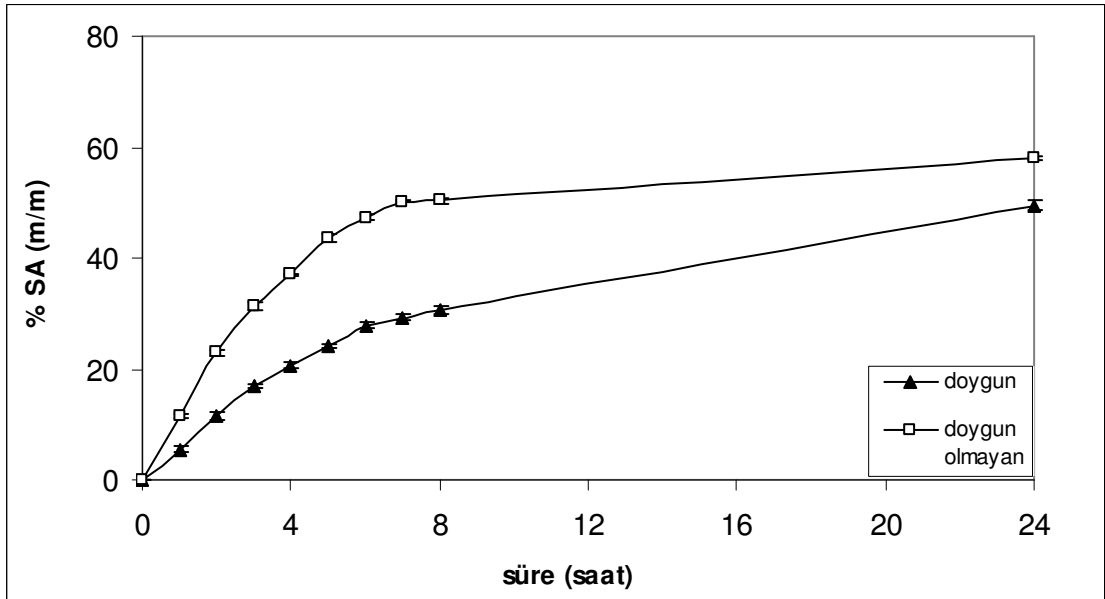
Çizelgenin incelenmesinden, SA aktarımı için en elverişli membranın PVA-g-AAm olduğu görülmektedir. Çizelgeye göre membrandan aktarım $\text{PVA-g-AAm} > \text{PVA} > \text{PVA-g-IA (aşı-1)}$ şeklinde sıralanmaktadır. PVA-g-AAm için yüksek geçirgenlik bu membranlardaki şişmelerin çok yüksek olmasına, PVA-g-IA (aşı-1) membranlardaki geçirgenliğin düşük olması ise, bu membranlardaki IA dan kaynaklanan $-\text{COOH}$ gruplarına atfedilebilir.

4.3. SA Çözeltisi Derişiminin Etkisi

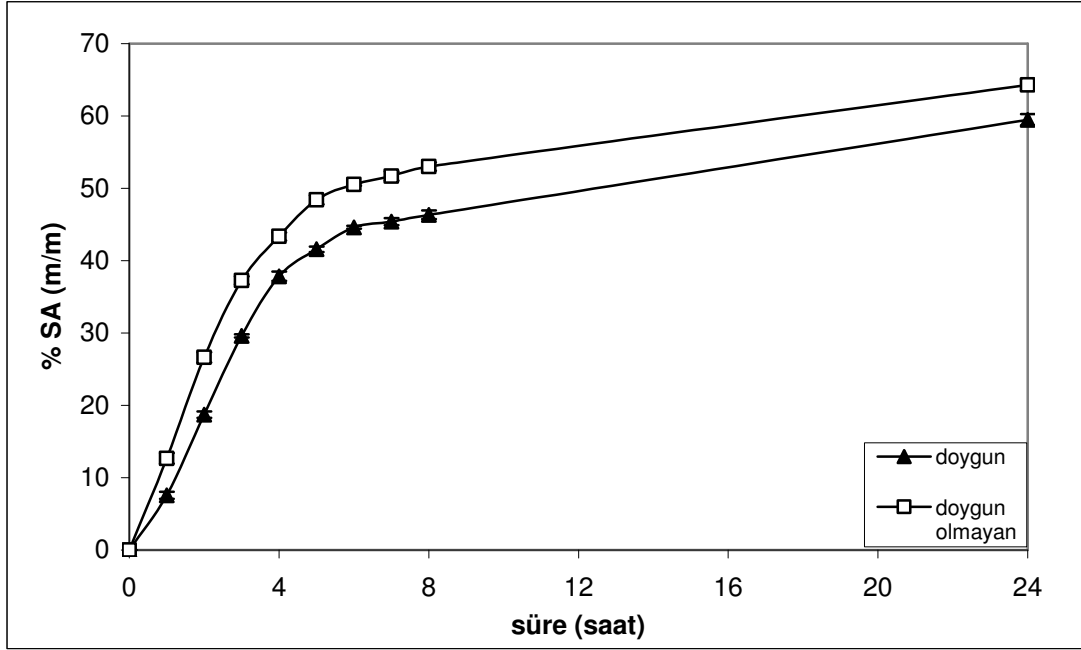
PVA-g-AAm, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA membranlarda pH=2,10 da hazırlanan doygun SA çözeltilerinin pH=7,40 ve pH=2,10 tamponuna karşı $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ daki geçişleri incelenerek, SA'nın derişiminin geçiş yüzdesi üzerindeki etkileri, araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.10-4.13 de bu geçişlere ait geçirgenlik sabitleri Çizelge 4.7 de verilmiştir.



Şekil 4.10. pH=2,10 tamponunda doygunluk derşiminde ve 2,0 mg/mL’de hazırlanan SA’in PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı 32±1°C daki geçişi



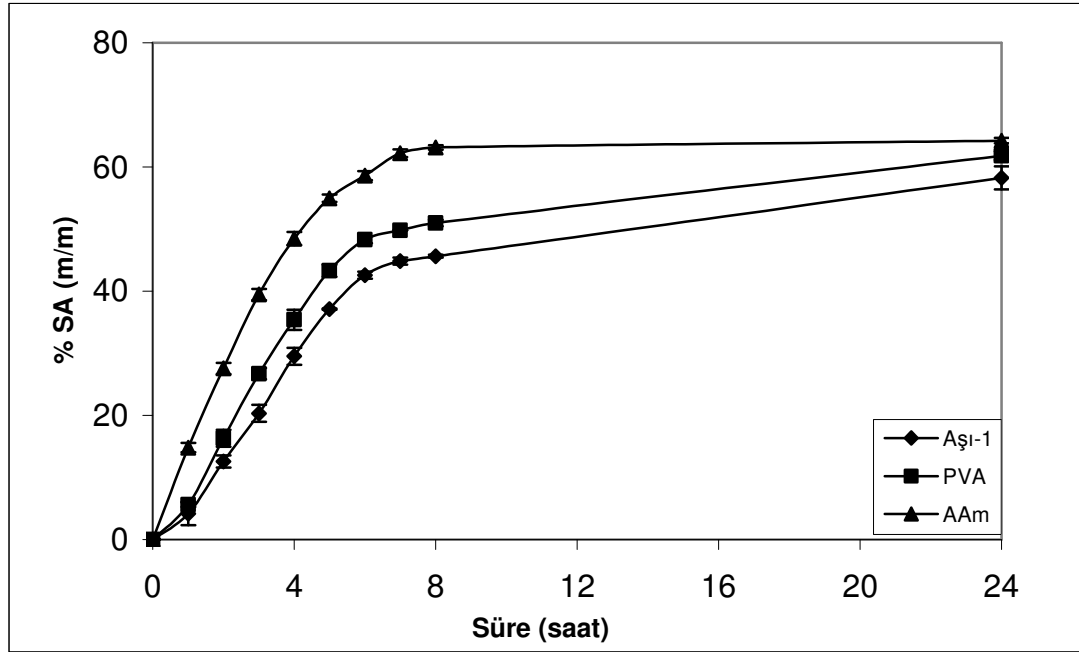
Şekil 4.11. pH=2,10 tamponunda doygunluk derşiminde ve 2,0 mg/mL’de hazırlanan SA’in PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı 32±1°C daki geçişi



Şekil 4.12. pH=2,10 tamponunda doygunluk derişiminde ve 2,0 mg/mL’de hazırlanan SA’in PVA membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı $32\pm1^{\circ}\text{C}$ daki geçişi

Şekillerden de görüldüğü gibi her üç membran tipi için de doygunluk derişimindeki SA çözeltilerinin aktarımının, 2,0 mg/mL derişimindeki SA çözeltileri ile elde edilenlerden daha düşük geçiş yüzdelerinde olduğu belirlenmiştir. Bu durum Çizelge 4.7’de doygunluk derişiminde ve 2,0 mg/mL olan SA çözeltilerinin pH=7,40 ve pH=2,10 tamponuna karşı geçişlerindeki geçirgenlik sabitlerinden de açıkça görülmektedir. Doygunluk derişiminde daha düşük aktarımın elde edilmesi, yüksek SA derişiminde oluşabilecek derişim polarizasyonuna atfedilebilir.

Neuhoff ve arkadaşları [31] SA aktarımına derişimin etkisini araştırmışlar ve SA derişiminin 25mM dan 33mM çıkarılması halinde membranın geçirgenlik sabitinde % 80 oranında azalma olduğunu bulmuşlardır.



Şekil 4.13. pH=2,10 tamponunda doygunluk derişimindeki SA'ın PVA-g-AAm, PVA ve PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan pH=2,10 tamponuna karşı 32±1°C'daki geğışı

Çizelge 4.7. pH=2,10'da doygunluk derişiminde ve doygun olmayan SA çözeltilerinin farklı membranlardan pH=7,40 ve pH=2,10 tamponuna karşı geğışlerinde geğırgenlik sabitleri

Membran türü	Derişim (mg/mL)	$P(\times 10^3) \text{ (cm}^2/\text{h)}$ pH=7,4	$P(\times 10^3) \text{ (cm}^2/\text{h)}$ pH=2,1
PVA-g-AAm	Doygun olmayan (2,00)	2,64	2,82
	Doygun olan (3,61)	1,53	2,32
PVA-g-IA (aşı-1)	Doygun olmayan (2,00)	1,79	1,97
	Doygun olan (3,61)	0,56	1,43
PVA	Doygun olmayan (2,00)	2,01	2,13
	Doygun olan (3,61)	1,03	1,75

PVA-g-AAm membranlarda SA çözeltilerinin, diğr membran tiplerine göre daha yüksek geğırgenlik sabitine sahip olmaları bu membranların yapılarındaki akrilamid gruplarının hidrolizi nedeniyle şişmelerinin yüksek olmasına, dolayısı ile de transfer

için elverişli serbest hacimlerinin daha fazla olmasına atfedilebilir. PVA-g-IA (aşı-1) membranlarda oldukça düşük miktarda geçiş yüzdesi gözlenmesinin nedeni ise membran- ilaç etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bu durum EK-3 de verilen FTIR spektrumundaki kaymadan da açıkça görülmektedir.

Çizelge 4.7’de doymunluk derişiminde ve 2,0 mg/mL olan SA çözeltilerinin pH=2,10 ve pH=7,40 tamponuna karşı SA’ın PVA-g-AAm ve PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan aktarımının geçirgenlik sabitleri verilmiştir. Her iki durum içinde doymun olmayan SA çözeltilerinde geçirgenlik sabiti doymunluk derişimindeki geçirgenlik sabiti değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. Membranlardan doymun SA çözeltilerinin aktarımının iyonlaşmamış tanecikler üzerinden yürümesi zayıf asitlerin çözünürlüğü için verilen Handerson Hasselbalch eşitliği ile de açıklanabilir [25].

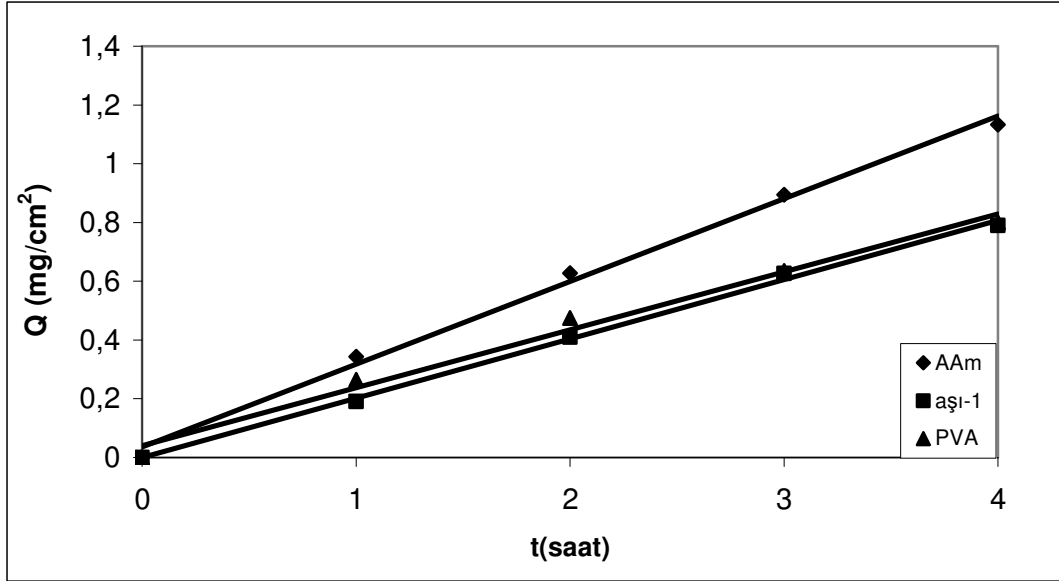
$$S = S_0([H_3O^+] + K_a) / [H_3O^+] \quad (4.2)$$

S: Bileşiğin gözlenen (toplam-overall) çözünürlüğü

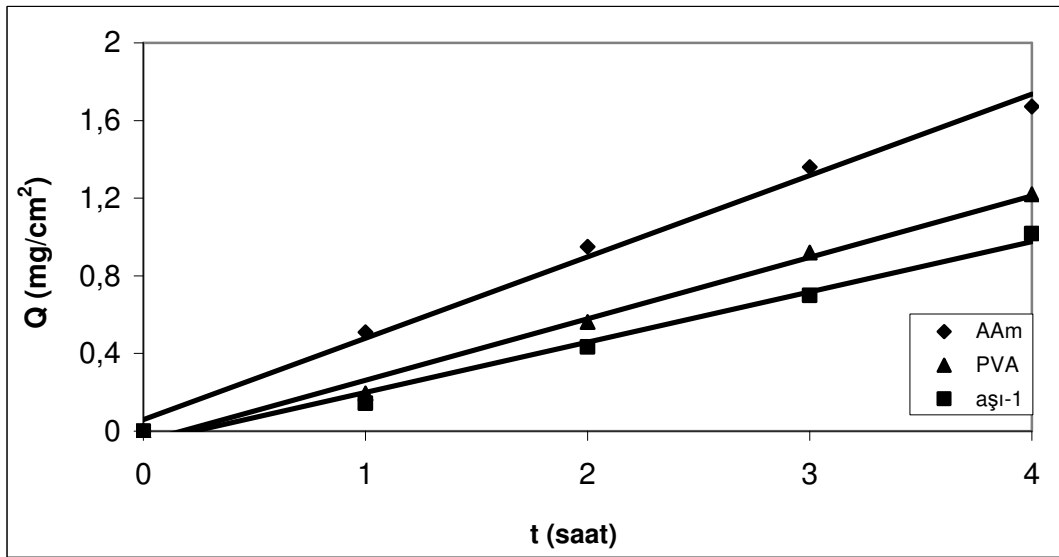
S_0 = İyonlaşmamış kısımların çözünürlük değeridir.

Doymun çözeltilerde S_0 pH’ya bağlı değildir ve gözlenen çözünürlükteki artış sadece iyonlaşabilen kısımların çözünürlüğünün pH ile artmasından kaynaklanır.

Bölüm 2.3.4.1. de verilen Eş. [2.4]’e göre Q’nun t’ye karşı çizilen grafiğinde, Q ekseninin ekstrapolasyonu ile kesim noktasından membranların lag-time’ları hesaplanmıştır. Şekil 4.14 ve Şekil 4.15 de PVA, PVA-g-IA ve PVA-g-AAm membranların Q-t grafikleri verilmiştir.



Şekil 4.14. pH=2,10 tamponunda çözülen SA'nın PVA-g-AAm, PVA-g-IA(aşı-1) ve PVA membranlardan pH= 7,40 tamponuna 32±1°C'deki Q-t grafiği



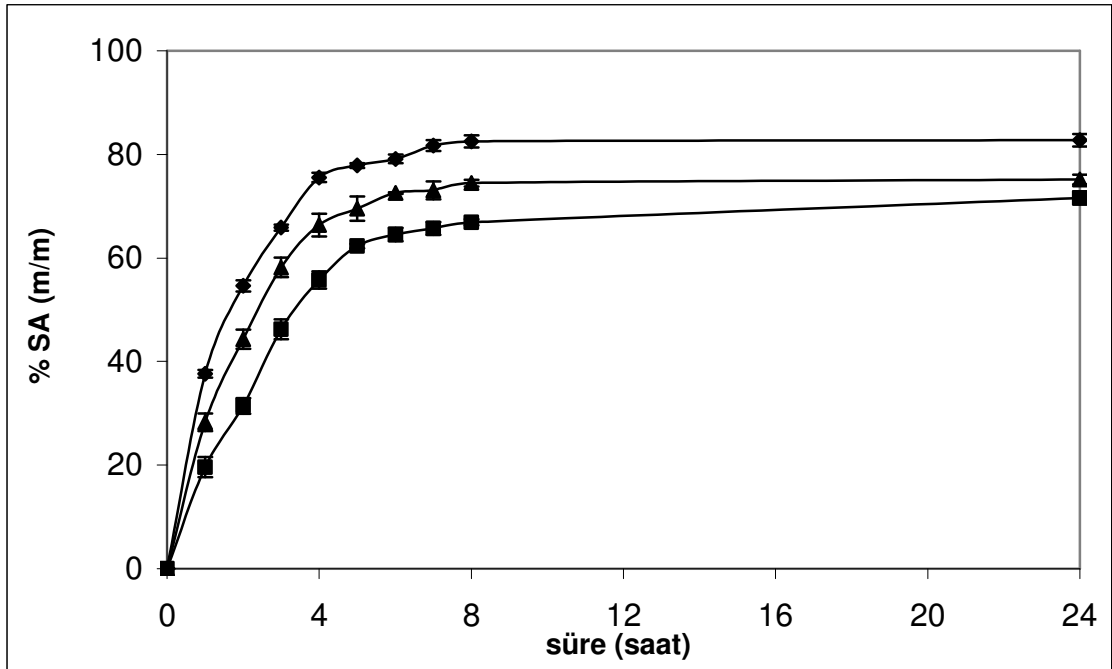
Şekil 4.15. pH=2,10 tamponunda çözülen SA'nın PVA-g-AAm, PVA-g-IA(aşı-1) ve PVA membranlardan pH= 2,10 tamponuna 32±1°C'deki Q-t grafiği

Şekil 4.14 ve Şekil 4.15 'in incelenmesinden de görüldüğü gibi PVA, PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-AAm membranların üst bölme pH=2,10 da sabit tutulması, alt bölme pH=7,40 veya 2,10 olması durumunda SA aktarımına karşı direnç göstermediği

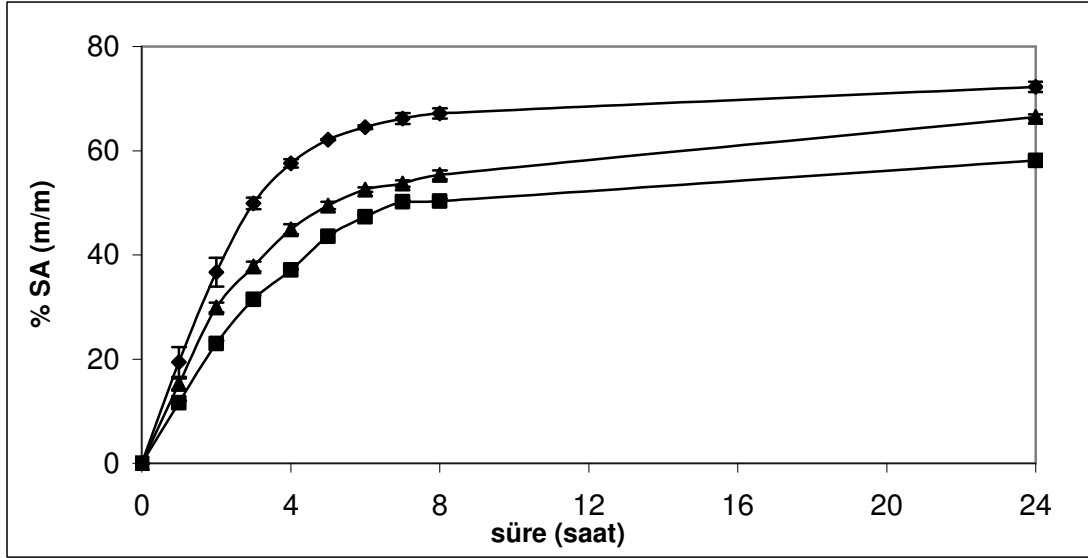
yaklaşık orjinden geçen doğrular dolayısıyla ihmal edilebilir bir lag-time gözlenmesinden de açıkça görülmektedir.

4.4. SA Aktarımına Sıcaklığın Etkisi

SA aktarımına sıcaklığın etkisini incelemek amacıyla PVA-g-IA (aş1-1) ve PVA-g-AAm membranlarla geçişler $32\pm1^\circ\text{C}$, $37\pm1^\circ\text{C}$ ve $39\pm1^\circ\text{C}$ sıcaklıklarında çalışılmış elde edilen sonuçlar Şekil 4.16 ve Şekil 4.17’de verilmiştir.



Şekil 4.16. pH=2,10 tamponunda çözölen (2,0 mg/mL) SA'in PVA-g-AAm membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı geçişleri (-■- $32\pm1^\circ\text{C}$, -▲- $37\pm1^\circ\text{C}$ ve -◆- $39\pm1^\circ\text{C}$)



Şekil 4.17. pH=2,10 tamponunda çözölen (2 mg/mL) SA'ın PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan pH=7,40 tamponuna karşı geçişleri (-■- 32±1°C, -▲- 37 ±1°C ve -◆-39±1°C)

Şekillerden de göröldüğü gibi sıcaklıktaki artış ile birlikte aktarılan SA miktarı her iki membran türü için de artış göstermiş bu sıcaklıklarda aktarılan SA miktarları Çizelge 4.8' de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Farklı sıcaklık değerlerinde aktarılan SA miktarı

Membran Türü	32±1°C aktarılan SA (mg)	37±1°C aktarılan SA (mg)	39±1°C aktarılan SA (mg)
PVA-g-AAm	4,13	4,51	4,96
PVA-g-IA (aşı-1)	3,48	3,99	4,34

Membranlardan aktarılan SA miktarının sıcaklıkla artış göstermesi polimerik membranlar için tanımlanan serbest hacim teorisi ile açıklanabilir [77]. Bu teoriye göre amorf bölgelerdeki polimer zincirlerinin sıcaklığın etkisi altındaki rasgele hareketleri sonucunda, zincir hareketlerinin frekansı ve zincir atlamalarının yüksekliği artarak daha geniş serbest hacim oluşumu söz konusu olur. Bunun sonucunda da polimerik membrandan etken madde geçiş hızı artar [78]. Buna ek

olarak taneciklerin mobiliteleri sıcaklıkla artarak, kendi aralarındaki etkileşimlerinin azalması nedeniyle membrandan aktarım yüksek sıcaklıkta daha fazla olur.

Park ve Meertens [79] membranlardan aktarım hızının sürücü kuvvet ve mobilitenin bir fonksiyonu olduğunu ve sıcaklıktaki artış ile taneciklerin mobilitelerinin artarak aktarımın hızının arttığını savunmuşlardır. Huang ve Yeom [80] yüksek sıcaklıkta moleküler etkileşimlerin azaldığını ve membrandan aktarımın arttığını belirlemişlerdir.

Polimerik membrandan madde transferinin (akının) sıcaklıkla değişimi Arrhenius tipi davranış gösterir [77, 81-83] ve Eş. 4.3 ile verilir:

$$Q = A \cdot e^{-E/RT} \quad (4.3)$$

Eşitlikte;

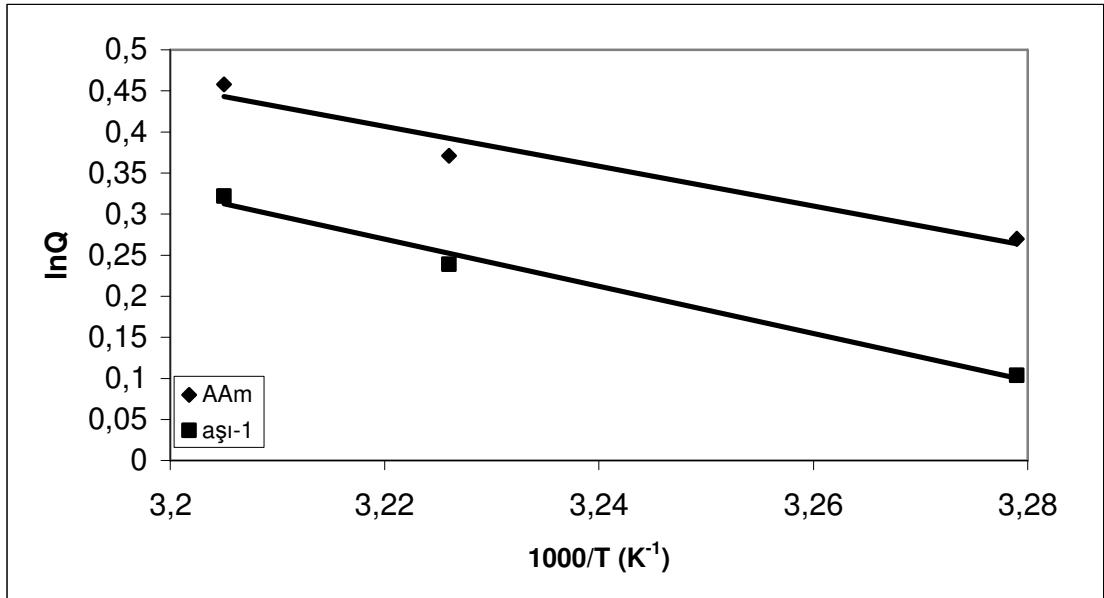
Q: Akı

A: Arrhenius sabiti

E: Aktarım aktivasyon enerjisidir.

Bu eşitlik göz önüne alınarak $\ln Q$ 'ya karşı $1/T$ grafiğe çizildiğinde, eğim aktarım aktivasyon enerjisini (E) verir. Aktarım aktivasyon enerjisi tercihen aktarılan bileşenin transferinin ve sıcaklıktan etkilenmesinin bir ölçüsüdür [84].

Çalışmamızda PVA-g-AAm ve PVA-g-IA (aş1-1) membranlardan 32,37 ve 39±1°C da SA geçişleri yapılmış, $\ln Q-1/T$ grafiği Şekil 4.19 da verilmiştir.



Şekil 4.18. pH=2,10 tamponunda çözülen SA'nın PVA-g-IA (aşı-1) ve PVA-g-AAm membranlardan pH= 7,40 tamponuna farklı sıcaklıklara ait $\ln Q$ -1000/T grafiği

Şekil 4.18'de $\ln Q$ -1000/T grafiğinin eğiminden SA'nın PVA-g-AAm ve PVA-g-IA (aşı-1) membranlardan aktarım aktivasyon enerjileri sırasıyla 20,01 kJ/mol ve 23,85 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. PVA-g-AAm membranların aktarım aktivasyon enerjisinin, PVA-g-IA (aşı-1) membralara göre düşük çıkması; PVA-g-AAm membranın SA geçişini artırmakta ve bu nedenle PVA-g-AAm membranlarda aktarım daha yüksek elde edilmektedir.

5. SONUÇLAR

1. PVA üzerine biyolojik olarak uyumlu ve hidrofilik olarak bilinen IA ve AAm monomerleri aşılandı. PVA-g-IA kopolimeri için polimerleşme sıcaklığı değiştirilerek farklı iki aşı yüzdesi elde edildi. Sentezlenen PVA-g-IA (aşı-1), PVA-g-IA (aşı-2), PVA-g-AAm kopolimerleri ve PVA'dan membranlar hazırlandı.
2. PVA-g-IA membranlar için aşı yüzdesi arttıkça SA geçişinin azaldığı gözlemlendi. En yüksek geçiş PVA-g-AAm membranlarda elde edilirken SA'nın PVA membranlarından aktarımı PVA-g-IA membranlara göre yüksek bulundu.
3. SA salımında üst bölme pH'sının azalmasıyla SA salımının arttığı, SA geçişinin düşük pH larda moleküler olduğu düşünüldü.
4. Besleme ve alıcı bölme çözeltilerinin pH'ları aynı değerde tutulduğunda, SA geçiş yüzdesinin arttığı belirlendi.
5. Aktarımda ilaç derişiminin etkisini incelemek amacıyla en yüksek geçişin elde edildiği pH=2,10 da hazırlanan doyunluk derişimindeki salisilik asit çözeltisinin pH=7,40 ve 2,10 tamponuna geçişleri sonucunda, doyunluk derişiminde akatırılan SA miktarı doyun olmayan derişime göre düşük olduğu gözlemlendi.
6. 32 ± 1 , 37 ± 1 ve $39\pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıklarda yapılan SA geçişleri sonucunda, sıcaklığın SA aktarımını arttırdığı ve geçiş yüzdesi $39\pm 1^\circ\text{C}$ da PVA-g-AAm membranlarla elde edildi. Membranlardan aktarım aktivasyon enerjileri sırası ile PVA-g-AAm ve PVA-g-IA (aşı-1) membranlar için 20,01 kJ/mol ve 23,85 kJ/mol bulundu.
7. SA aktarımı için en uygun membran türü PVA-g-AAm membranlar olduğu tespit edildi. PVA-g-AAm membranlar kullanarak $(32 - 39)\pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıklarda yapılan SA salımında geçiş yüzdelilerinin % 60-80 (pH=2,10) arasında değiştiği belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Shin, H. S., Kim, Y. S., Lee, Y. M. , “Indomethacin release behaviors from pH and thermoresponsive poly(Vinyl alcohol) and poly(acrylic acid) IPN hydrogels for site-specific drug delivery”, *J. Appl.Polm.Sci.*, 65: 685 (1997).
2. Kim, J. J., Park, K. , “Modulated insulin delivery from glucose-sensitive hydrogel dosage forms”, *J. Controlled Release*, 77: 39 (2001).
3. Fried, J. R. Polymer Science and Technology, *Prentice-Hall*, New York, 459 (1995).
4. Rocha, A. N. L., Dantas, T. N. C., Fonseca, J. L. C., Pereira, M. R. , “Permeation of drugs in chitosan membranes”, *J. Appl. Polym. Sci.*, 84: 44-49 (2002).
5. Heller J., “Use of polymers in controlled release of active agents”, in: Robinson, J. R.; Lee, V. H. L. Controlled Drug Delivery-Fundamentals and Applications, *Marcel Dekker*, New York and Basel, 349-364 (1987).
6. Dohner, J. W., “Development of processes and equipment for rate-controlled transdermal therapeutic systems”, Chien, Y. M., Transdermal Controlled Systemic Medications, *Marcel Dekker*, New York and Basel, 349-364 (1987).
7. Chen, S. X., Lostritto, R. T. , “Diffusion of benzocaine in poly(ethylene-vinil acetate) membranes: Effects of vehicle ethanol concentration and membrane vinyl acetate content” , *J. Control. Release*, 38: 185-191 (1996).
8. Pokharkar, V. B., Sivaram, S. , “Permeability studies across poly(Alkylene carbonate) membranes”, *J. Control. Release*, 41: 157-162 (1996).
9. Ritthidej, G. C., Leesajakul W. , “Chitosan as rate-controlling membrane in isosorbide dinitrate transdermal patch”, *Proceeding of the 23rd International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials*, Kyoto, Japan, 202-203 (1996).
10. Merkle, H. P., Knoch, A., Gienger, G., “Release kinetics of polymeric laminates for transdermal delivery: Experimental evaluation and physical modeling”, *J. Control. Release*, 2: 99-110 (1985).
11. Miyajima, M., Okana, T., Kim, S.W., Higuchi, W.J., “Formulation of an Ara-A transdermal delivery system: Membrane fabrication and characterization”, *J. Control. Release*, 5: 179-186 (1987).
12. Gürsoy, A. Z., “Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler”, Kontrollü Salım Sistemleri, Gürsoy A., *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği*, İstanbul, 21-40 (2002).

13. Sreenivasan, K. , “On the restriction of the release of water-soluble component from poly(vinyl alcohol) film by blending β -cyclodextrin”, *J. Appl.Polm.Sci.* , 65: 1829 (1997).
14. Horiike, S., Matsuzawa, S., Yamaura, K. , “Preparation of chemically crosslinked gels with melete-denatured poly(vinyl alcohol) and its application to drug release”, *J. Appl.Polm.Sci.* , 84: 1178 (2002).
15. Orienti, I., Pietra, D. A., Luppi, B.; Bigucci, F., Zecchi, V. , “Crosslinked poly(vinylalcohol) hydrogels as vehicles for hydrophilic drugs”, *Arch. Pharm.*, 333: 421 (2000).
16. Orienti, I., Bigucci, F., Gentilomi, G., Zecchi, V. , “Self-assembling poly(vinyl alcohol) derivates, interactions with drugs and controlled release”, *J.Pharm. Sci.*, 90: 1435 (2001).
17. Orienti, I., Trere, R., Luppi, B., Bigucci, F., Cerchira, T., Zuccari, G., Zecchi, V. , “Hydrogels formed by crosslinked poly(vinyl alcohol) as sustained drug delivery systems”, *Arch. Pharm.*, 335: 89 (2002).
18. Kim, S. Y., Lee, Y. M. , “Drug release behavior of electrical responsive poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) IPN hydrogels under an electric stimulus”, *J. Appl.Polm.Sci.*, 74: 1752 (1999).
19. Asman, G. “Asetik asit- su karışımlarının poli(vinil alkol), poli(vinil alkol)/poli(akrilik asit), poli(vinil alkol-aşı-4-vinil piridin) membranlar kullanılarak ayrılması”, Doktora Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 2 (2000).
20. Touitou, E., Donbrow, M., “Drug release from non-disintegrating hydrophilic matrices: sodium salicylate as a drug model” , *Int. J. Pharm.*, 11(4): 355-364 (1982).
21. Walkow, J. C., McGinity, W. J., “The effect of physicochemical properties on the in vitrodifusion of drug through synthetic membranes and pigskin. II. Salicylic acid” , *Int. J. Pharm.*, 35: 103-109 (1987).
22. Takanaga, H., Tamai, I., Tsuji, A., “pH- Dependent and carrier-mediated transport of salicylic acid across Caco-2 cells” , *J. Pharm. Pharmacol.*, 46: 567-570 (1994).
23. Imanidis, G., Helbing-Strausak, S., Imboden, R., Leuenberger, H., “Vehicle-dependent in situ modification of membrane-controlled drug release” , *J. Control. Release*, 51: 23-34 (1998).

24. Hosoya, O., Sano, M., Wada, Y., Seki, T., "Effect of several hydrophilic polymers on permeation of morphine and salicylic acid through excised hairless rat skin" , *Chem. Pharm. Bull.*, 46: 882-885 (1998).
25. Smith, J. C.; Irwin, W. J., "Ionisation and the effect of absorption enhancers on transport of salicylic acid through silastic rubber and human skin" , *Int. J. Pharm.*, 210: 69-82 (2000).
26. Schmook, F. P., Meingassner, J. G., Billich, A., "Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption" , *Int. J. Pharm.*, 215: 51-56 (2001).
27. Ishikawa, O., Kato, Y., Onishi, H.; Nagai, T., Machida, Y., "Enhancement of transdermal absorption by switching iontophoresis" , *Int. J. Pharm.*, 249: 81-88 (2002).
28. Leveque, N., Maki, S., Hadgraft, J., Humbert, Ph., "Comparison of Franz cells and microdialysis for assessing salicylic acid penetration through human skin" , *Int. J. Pharm.*, 269: 323-328 (2004).
29. Fitzpatrick, D., Corish, J., "Release characteristics of anionic drug compounds from liquid crystalline gels I: Passive release across non-rate-limiting membranes" , *Int. J. Pharm.*, 301: 226-236 (2005).
30. Kamal, M. A. H. M., Nabekura, T., Kitagawa, S., "Permeability of ionized salicylate derivatives through guinea pig" , *Chem. Pharm. Bull.*, 53(4): 441-443 (2005).
31. Neuhoﬀ, S., Ungell, A. L., Zamora, I., Artusson, P., "pH-dependent passive and active transport of acidic drugs across Caco-2 cell monolayers" , *Eur. J. Pharm. Sci.*, 25: 211-220 (2005).
32. Lim, Y., Kim, D., Lee, D. S., "Drug releasing Characteristics of thermo- and pH-sensitive IPN based on poly(Nisopropylacrylamide)" , *J. Appl. Polym. Sci.*, 64: 2647 (1997).
33. Dolores Blanco, M., Gardia, O., Trigo, R. M., Teijon, R.M., Katime, I., "5-Fluorouracil release from copolymeric hydrogels of itaconic acid monoester" , *Biomaterials.*, 17: 352 (1979).
34. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., "Interaction of nicotine and its pharmaceutical derivatives with acrylamide/itaconic acid hydrogels" , *J. Appl. Polym. Sci.*, 66: 733-739 (1997).
35. Pulat, M., Babayiğit, D., "Surface modification of PU membranes by graft copolymerization with acrylamide and itaconic acid monomers" , *Polymer Testing*, 20: 209-216 (2001).

36. Aminabhavi, T. M., Naik, H. G., “Synthesis of graft copolymeric membranes of poly(vinyl alcohol) and polyacrylamide for the pervaporation separation of water/acetic acid mixtures” , *J. Appl.Polm.Sci.*, 83: 244-258 (2002).
37. Kumbar, S. G., Aminabhavi, T. M., “Preparation and characterization of interpenetrating network beads of poly(vinyl alcohol)-grafted-poly(acrylamide) with sodium alginate and their controlled release characteristics for cypermethrin pesticide” , *J. Appl.Polm.Sci.*, 84: 552-560 (2002).
38. Işıklan, N., Şanlı, O., “Permeation and separation characteristics of acetic acid/water mixtures through poly(vinyl alcohol-g-itaconic acid) membranes by pervaporation, evapomeation, and temperature-diference evapomeation” , *J. Appl.Polm.Sci.*, 93: 2322-2333 (2004).
39. Asman, G., Şanlı, O. , “Separation characteristics of acetic acid-water mixtures by using poly(vinyl alcohol-g-4-vinyl pridine) membranes by pervaporation and temperature difference evapomeation”, *J. Appl.Polm.Sci.*, 100: 2030- 2039 (2006).
40. Öner L., “Kontrollü salım sistemlerinin biyoayarlanımı”, Kontrollü Salım Sistemleri, Gürsoy A., *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği*, İstanbul, 383-400 (2002).
41. Langer,R., Peppas, N. S., “Present and future applications of biomaterials in the controlled drug delivery systems”, *Biomaterials*, 2(4): 201-214 (1981).
42. Dortunç, B., “Oral sistemler” Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler, Gürsoy, A.;Dortunç, B.; Pişkin, E.; Peppas, N. A., *Tekno Grafik & Ada Ofset*, İstanbul, 248-271 (1989).
43. Kılıçarslan, M., “Verapamil HCl’nin kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlaması” , Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 35-47 (1999).
44. Rey, H., Wagner K. G., Wherle, P, schmidt, P. C., “Development of matrix-based theophylline sustained release microtablets” , *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26: 21-26 (2000).
45. Bodmeier, R., Cohen, H., “Evaluation of biodegradable poly(lactide)pellets prepared by direct compression” , *Journal of Pharmaceutical Sci.*, 78: 819-822 (1989).
46. Partidos, C. D., Vohra, P., Jones, D. H., Farrar, G., Steward, M. W., “Induction of cytotoxic responses following oral immunization with synthetic peptides encapsulated in PLG microparticles” , *J. Control. Release*, 62: 325-332 (1999).

47. Pérez, M. H., Zinutti, C., Lamprecht, A., Ubrich, N., Astier, A., Hoffman, M., Bodmeier, R.; Maincent, P., "The preparation and evaluation of poly(ϵ -caprolactone) microparticles containing both lipophilic and hydrophilic drug" , ***J. Control. Release***, 65: 429-438 (2000).
48. Abramson, D., Wobbekind, D., Simkhay, L., Weston, P., Mathiowitz, E., "Encapsulation of insulin in order to improve delivery and uptake to the gastrointestinal tract" , ***Proceedings of International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials***, San Diego, California, 28,6154 (2001).
49. Watnasirichaikul, S., Rades, T., Tucker, I. G., Davies, N. M., "Nanocapsules in microemulsion for oral insulin delivery" , ***Proceedings of International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials***, San Diego, California, 28, 6169 (2001).
50. Gökçe, M., "Hidrofilik Polimer Jellerde Tutuklanmış Biyomoleküllerin (MMC ve 5-FU) Salım Kinetiğinin İncelenmesi ve Oftalmolojik Uygulamaları" , Yüksek Lisans Tezi, ***Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, 23-25 (1994)
51. Rao, B. S., Murthy, K. V., "Preparation and in vitro evaluation chitosan matrices cross-linked with formaldehyde vapors" , ***Drug Development and Industrial Pharmacy***, 26: 1085-1090 (2000).
52. Cox, P. J., Khan, K. A., Munday, D. L., Sujja-areevath, J., "Development and evaluation of a multipleunit oral sustained release dosage form for S(+)-ibuprofen: preparation and release kinetics" , ***Int. J. Pharm.***, 193: 73-84 (1999).
53. Peh, K.K., Wong, C. F., "Application of similarity factor in development of controlled-release diltiazem tablets" , ***Drug Development and Industrial Pharmacy***, 26: 723-730 (2000).
54. Crank, J., "Mathematics of Diffusion" , ***Oxford Uni. Pres.***, London, 85-96 (1956).
55. Rocha, A. N., Dountas, L., Foncesa, T. N. C., Poreiro, M. R., "Permeation of drugs in chitosan membranes" , ***J. Appl.Polm.Sci.***, 84: 44-51 (2002).
56. Bruck, S. D., "Problems and artefacts in evaluation of polymeric materials for medical uses" , ***Biomaterials***, 1(2): 103-107 (1980).
57. Peppas, N. A., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., "Moddelling of drug diffusion through swellable polymeric systems" , ***J. Membr. Sci.***, 7(3): 241-253 (1980).
58. Rartner, B. D., "Biomedical applications of hydrogels:review and critical apprasial, in hydrogels for medical and related applications" , ***American Chem. Soc. Ser.***, 31: 36-42 (1976).

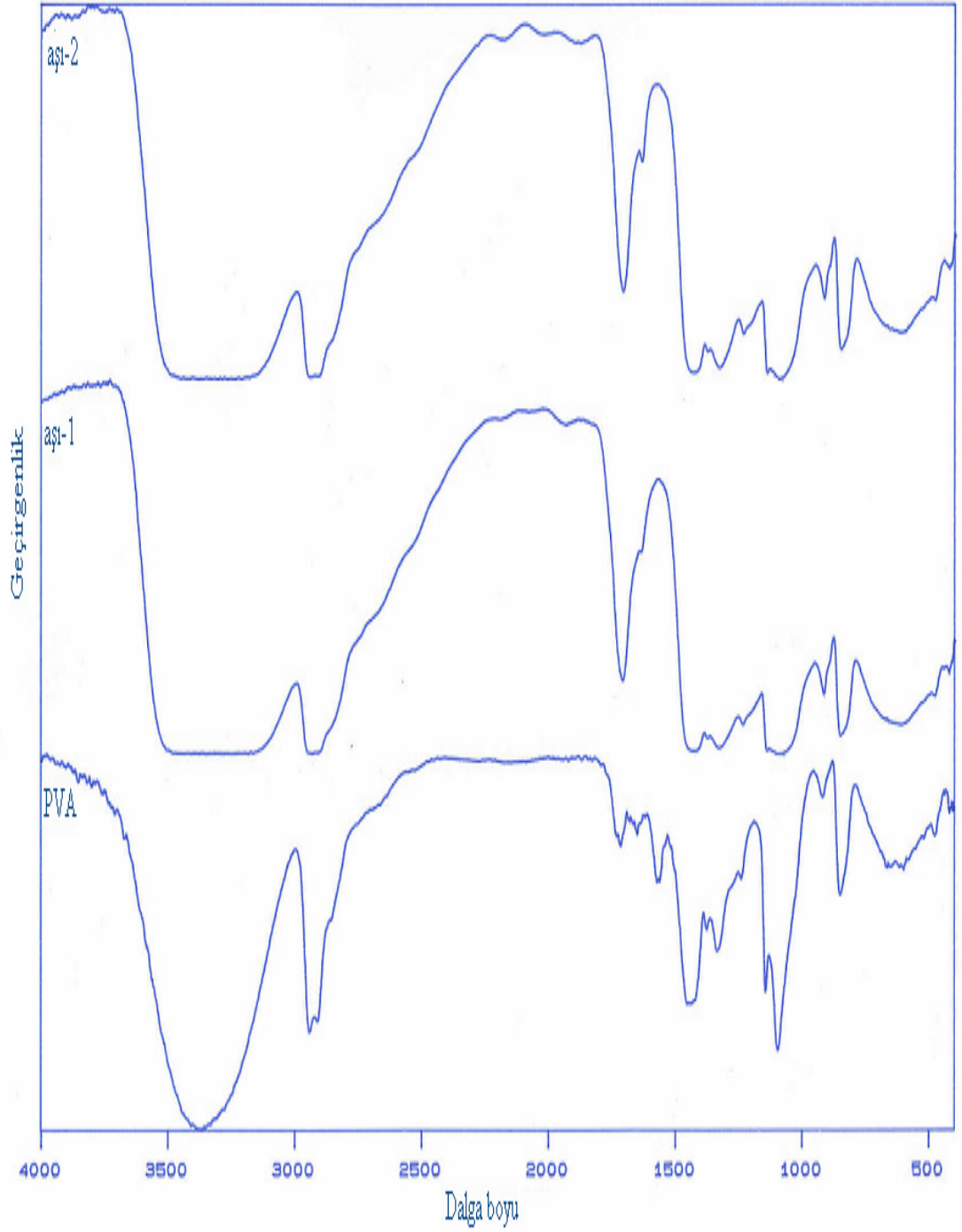
59. Brannon-Peppas, L., "Polymers in controlled drug delivery" , *Medicinal Plastics and Biomaterials*, 4: 34-44 (1997).
60. Moriyama, K., Yui, N., "Regulated insulin release from biodegradable dextran hydrogels containing poly(ethylene glycol" , *J. Control. Release*, 42: 237-248 (1996).
61. Peppas, N. A., Reinhard, L. T., "Solute diffusion in swollen membranes.I. A new theory" , *J. Membr. Sci.*, 15: 287-253 (1983).
62. Ünlü, A., "Sulu poli(vinil alkol) ve poli(N-vinil pirolidon) çözeltilerinden, potasyum klorür iletkenliğinin, iç (lokal) viskozitenin ve assosiyasyonun incelenmesi" , Doktora Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 33-40 (1987).
63. Şanlı, O., Pulat, E., "Solvent-Assisted graft copolymerization of acrylamide on PET films using benzoyl peroxide initiator" , *J. Appl.Polm.Sci.*, 47: 1-6 (1993).
64. Ghosh, P., Dev, D., Samanta, A.K., "Graft copolymerization of AAm on cotton cellulose in a limited aqueous system following pretreatment technique , *J. Appl.Polm.Sci.*,58: 1727 (1995).
65. Markland, W. R., "Sunscreens; Safe and effective cosmetic-drugs" , *Cosmetic and Toiletries*, 91(3): 79-81 (1976).
66. Kligman, D., Kligman, A. N., "Salicylic acid as a peeling agent for the treatment of acne" , *Cosmetic Dermatology*, 10: 44-47 (1997).
67. Yang, C. Q., Wang, X., Lu, Y. , "Infrared spectroscopy studies of cyclic anhydrides as intermediates for ester crosslinking of cotton cellulose by polycarboxylic acids.IV. In situ free radical copolymerization of maleic acid and itaconic acid on cotton". *J. Appl.Polm.Sci.*,75: 327 (2000).
68. Anset, K. S., Metters, A. T., Bryant, S. J., Martens, P. J., Elisseef, J. H., Bowman, C. N., "In situ forming degradable Networks and their application in tissue engineering and drug delivery" , *J. Control. Release*, 78: 199-209 (2002).
69. Ay, N., "Poli(vinil alkol)/sodyum aljinat ve akrilamid-aşı-poli(vinil alkol)/sodyum aljinat mikrokürelerden diklofenak sodyumun kontrollü salımı" , Yüksek Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 43-49 (2004).
70. Ekberov, H. O., Basan, S., "Polimer Kimyası Laboratuvarı" , *Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları*, Sivas, 179 (1995).

71. Huang, R. Y. M., Yeom, C. K. , “Development of crosslinked poly(vinyl alcohol) (type II) and permeation of acetic acid-water mixtures”, *J. Membr. Sci.*, 62: 59 (1991).
72. Miyata, T., Iwamoto, T., Uragami, T. , “Characteristics of permeation and separation for propanol isomers through poly(vinyl alcohol) membranes containing cyclodextrin”, *J. Appl. Polym. Sci.*, 51: 2007 (1994).
73. Dai, W. S., Barbari, T. A. , “Hydrogel membranes with mesh size asymmetry based on the gradient crosslinking of poly(vinyl alcohol)”, *J. Membr. Sci.*, 156: 67 (1999).
74. Şanlı, O., Asman, G., “Release of diclofenac through glutaraldehyde crosslinked poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) alloy membranes” , *J. Appl. Polym. Sci.*, 91: 72-77 (2004).
75. Skoog, D. A., West, D. M., “Fundamentals of Analytical Chemistry” , *Holt-Saunders Int. Ed*, USA, 205 (1982).
76. Solomons G., T. W., “Organic Chemistry”, 3rd Ed., *John Wiley & Sons, Inc.*, New York, 804 (1984).
77. Huang, R. Y. M.; Yeom, C. K., “Pervaporation separation of aqueous mixtures using crosslinked polyvinyl alcohol membranes. III. Permeation of acetic acid-water mixtures” , *J. Membr. Sci.*, 58: 23 (1991).
78. Uragami, T., Shinomiya, H., “Concentration of aqueous alcoholic solutions through a modified silicone rubber membrane by pervaporation and evapomeation” , *Macromol. Chem.*, 192: 2293 (1991).
79. Park, H. C., Meertens, R. M., Mulder, M. H. V., Smolders, C. A., “Pervaporation of alcohol-toluene mixtures through polymer blend membranes of poly(acrylic acid) and poly(vinyl alcohol)” , *J. Membr. Sci.*, 90: 265 (1994).
80. Huang, R. Y. M.; Yeom, C. K., “Development of acetic acid by pervaporation with charged membranes” , *J. Membr. Sci.*, 161: 77 (1991).
81. Lai, J. Y.; Chen, R.Y.; Lee, K. R., “Polyvinyl alcohol γ -ray grafted nylon 4 membrane for pervaporation and evapomeation” , *Sep. Sci. Tech.*, 28(7): 1437 (1993).
82. Ruckenstein, E.; Liang, L., “Poly(acrylic acid)- poly(vinyl alcohol) semi-and interpenetrating polymer network pervaporation membranes” , *J. Appl. Polym. Sci.*, 123: 225 (1996).

83. Rim, J. W., Yoon, S.W., Kim, S.W.; Lee, K.H., "Pervaporation separation and swelling measurement of acetic acid-water mixtures using crosslinked PVA membranes" , *J. Appl. Polym. Sci.*, 63: 521(1997).
84. Uragami, T.; Morikawa, T., "Studies on synthesis and permeabilities of special polymer membranes, 70, Permeation and separation characteristics for aqueous alcoholic solutions by evaporation and pervaporation through polystyrene membranes" , *Makromol. Chem.*, 190: 399 (1989).

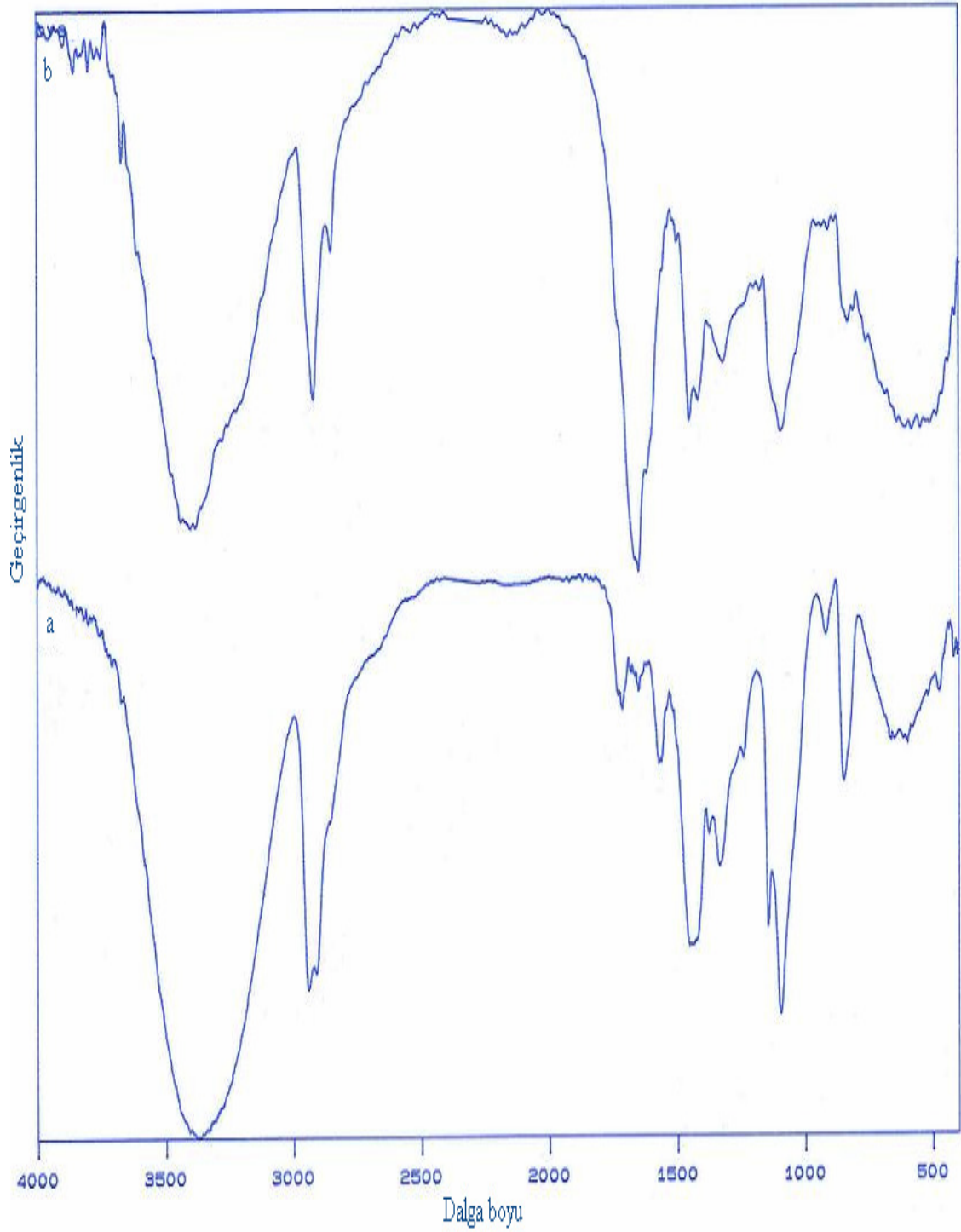
EKLER

EK-1 Sentezlenen PVA-g-IA (aşı-1, aşı-2) kopolimerlerin ve PVA'nın FTIR spektrumu



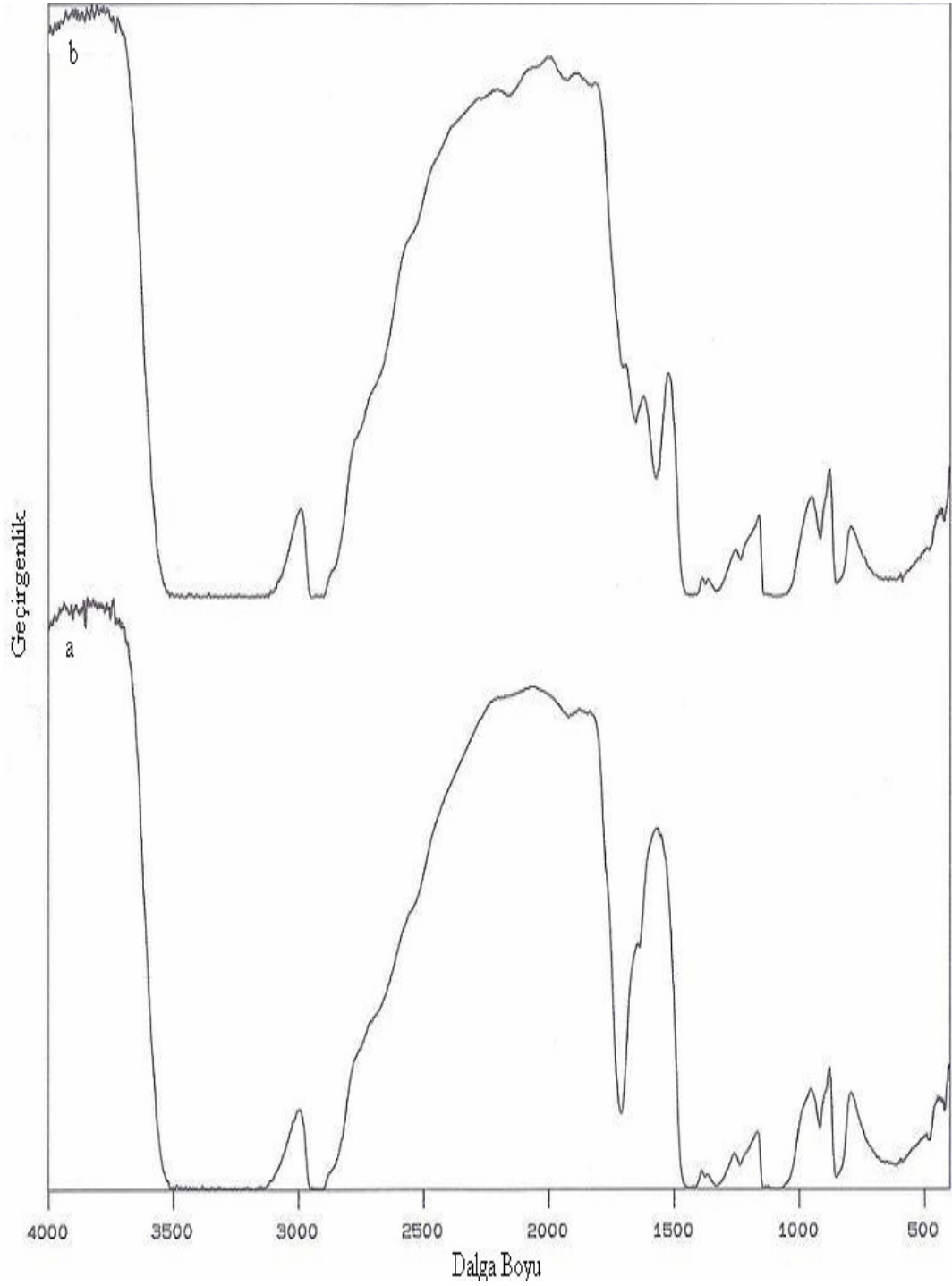
Şekil 1.1. Sentezlenen PVA-g-IA (aşı-1, aşı-2) kopolimerlerin ve PVA'nın FTIR Spektrumu

EK-2 Sentezlenen PVA-g-AAm kopolimerin ve PVA'nın FTIR spektrumu



Şekil 1.2. a)PVA b)PVA-g-AAm nın FTIR spektrumu

EK-3 Geçirgenlik hücrelerinden sökülüş PVA-g-IA (aşı-1)'in kullanılmış ve kullanılmamış membranın FTIR spektrumu



Şekil 1.3. a) Geçiş işleminde kullanılmamış membran b) Geçiş işleminde kullanılmış membranın FTIR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TUNCEL, Didem
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 12.05.1980 Karabük
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 257 10 74
e-mail : didemtuncel@gmail.com.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2003
Lise	Karabük Anadolu Lisesi	1998

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Balık tutmak, yürüyüş yapmak, kitap okumak, dans etmek