



**POLİKAPROLAKTON/HYALURONİK ASİT NANOFİBERLERİN İLAÇ
SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILMASI**

Nadina LATİFOVIC

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

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2023

ETİK BEYAN

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

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

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

Nadina LATIFOVIC

20/06/2023

POLİKAPROLAKTON/HYALURONİK ASİT NANOFİBERLERİN İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Nadina LATIFOVIC

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2023

ÖZET

Son yıllarda farmasötik alanındaki gelişmeler, geleneksel ilaçların kullanımından ortaya çıkan sorunları azaltmaya yönelik yaklaşımların geliştirilmesini sağlamıştır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, benzer ilaç tedavilerine kıyasla daha etkili bir tedavi şekli olup, ilaçların dışarıdan kontrollü olarak belli zaman ve dozda, hedef dokuya veya organa uygulanmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada ilaç taşıyıcı sistem olarak polikaprolakton ve hyaluronik asit kullanılmıştır. İlaç etken maddesi olarak Deksketoprofen trometamol seçilmiştir. Deksketoprofen trometamol içeren ilaç taşıyıcı fiberler elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan ilaç yüklü fiberlerin yapısal özellikleri, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) karakterizasyon yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Hazırlanan malzemelerden ilaç salım özellikleri in-vitro olarak pH 7,4 ve 37°C sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklü PCL15 ve PCL18 ile elde edilen % kümülatif ilaç salımları %92,55 ve %78'dir. Yapılan çalışmada hyaluronik asit PCL/ ilaç fiberlere damlatma yoluyla eklenmiş ve bu şekilde hazırlanan fiberlerin ilaç salım yüzdelere etkisi incelenmiştir. Farklı oranlarda hyaluronik asit içeren fiberlerin % ilaç salım oranları; PCL15/HA0.1, PCL15/HA0.3, PCL15/HA0.5 için sırasıyla %77,15, %64,44 ve %22,1 olarak elde edilmiştir. Çalışmanın son bölümünde PCL/ilaç içeren fiberlere hyaluronik asit ekleme aşamasında glutaraldehit eklenmiş ve bu şekilde hazırlanan fiberlerin ilaç salım özellikleri incelenmiştir. Deksketoprofen trometamol'un PCL/HA fiberlerden ilaç salım mekanizmasını inceleyebilmek için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılmıştır. Hazırlanan malzemelerden elde edilen ilaç salım kinetiği sonuçlarına göre, elde edilen en yüksek korelasyon katsayıları (R^2) Korsmeyer-Peppas modelinin deneysel verilere uygulanması sonucu elde edilmiştir.

Bilim Kodu : 91203
Anahtar Kelimeler : Elektro-eğirme, fiber, PCL, HA
Sayfa Adedi : 67
Danışman : Doç. Dr. Müjgan OKUR

USE OF POLYCAPROLACTONE/HYALURONIC ACID NANOFIBERS IN DRUG RELEASE STUDIES

(M. Sc. Thesis)

Nadina LATIFOVIC

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2023

ABSTRACT

In recent years, developments in the field of pharmaceuticals have led to the development of approaches to reduce the problems arising from the use of traditional drugs. Controlled drug release systems are a more effective form of treatment compared to similar drug treatments, and they allow the administration of drugs to the target tissue or organ in a controlled manner at a certain time and dose. In this study, polycaprolactone and hyaluronic acid were used as drug delivery systems. Dexketoprofen trometamol was chosen as the drug active ingredient. Drug carrier fibers containing dexketoprofen trometamol were prepared by electrospinning method. The structural properties of the prepared drug-loaded fibers were characterized by Scanning Electron Microscopy (SEM) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) characterization methods. Drug release properties from the prepared materials were performed in-vitro at pH 7.4 and 37°C. The % cumulative drug releases obtained with drug-loaded PCL15 and PCL18 are 92.55% and 78%. In the study, hyaluronic acid was added to the PCL/drug fibers by dripping and the effect on the drug release percentages of the fibers prepared in this way was investigated. Percentage (%) drug release rates of fibers containing hyaluronic acid at different rates was obtained as; 77.15%, 64.44% and 22.1% for PCL15/HA0.1, PCL15/HA0.3, PCL15/HA0.5, respectively. In the last part of the study, glutaraldehyde was added to the PCL/drug-containing fibers at the stage of adding hyaluronic acid, and the drug release properties of the fibers prepared in this way were investigated. Zero-order, first-order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas kinetic models were used to examine the drug release mechanism of Dexketoprofen trometamol from PCL/HA fibers. According to the drug release kinetic results obtained from the prepared materials, the highest correlation coefficients (R^2) were obtained by applying the Korsmeyer-Peppas model to the experimental data.

Science Code : 91203
Key Words : Electrospinning, fibers, PCL, HA
Sayfa Adedi : 67
Danışman : Assoc. Prof. Mülğan OKUR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım süresince hep yanımda olan, yardımını hiç esirgemeyen, her konuda bana destek olmaya çalışan, sorunların üstesinden gelmeme yardımcı olan, bilgi birikimi ve deneyimi ile beni yönlendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Müjgan OKUR'a teşekkür ederim.

Ayrıca, değerli yardımları için Sayın hocalarım Prof.Dr. Nursel DİLSİZ'e ve Dr.Öğr.Üyesi Şükran Melda ESKİTOROS TOĞAY'a teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarım süresince bana destek olan ve yardım eden Tuğçe KIZILIRMAK'a teşekkür ederim.

Son olarak, bu süreçte hep yanımda olan, beni her türlü destekleyen, her zaman sabırla dinleyen canım annem Merzeta LATIFOVIC, babam Hazim LATIFOVIC'e ve beni her zaman destek ve sevgiyle karşılaşıp ayakta durmama yardımcı olan Anes MEMISEVIC'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kontrollü İlaç Salımı.....	3
2.2. İlaç Salım Mekanizmaları	4
2.2.1. Çözücü kontrollü sistemler	4
2.2.2. Difüzyon kontrollü sistemler	5
2.2.3. Erozyon kontrollü sistemler.....	6
2.2.4. Dış uyarıcılar tarafından etkinleştirilen salım sistemleri	6
2.3. İlaç Salım Sistemlerinin Özellikleri	6
2.4. İlaç Salımındaki Kinetik Modeller.....	7
2.5. İlaç Salım Sistemlerini Hazırlanma Yöntemleri.....	11
2.6. Elektro-Eğirme Yöntemi	12
2.6.1. Elektro-eğirme işlemini etkileyen parametreler.....	13
2.7. İlaç Salımında Kullanılan Polimerler	18
2.8. Poli(kaprolakton)	19
2.9. Hyaluronik Asit	20

	Sayfa
2.10. Deksketoprofen Trometamol	21
2.11. Literatür Araştırması.....	22
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	29
3.1. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	29
3.1.1. Kullanılan malzemeler.....	29
3.1.2. Kullanılan cihazlar	29
3.2. İlaç Taşıyıcı Fiberlerin Hazırlanması	30
3.3. Karakterizasyon Çalışmaları	32
3.3.1. Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi	32
3.3.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi	32
3.4. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları.....	32
3.5. Çalışma Doğrusunun Oluşturulması.....	33
4. DENEY SONUÇLARI	35
4.1. Karakterizasyon Çalışmaları.....	35
4.1.1. FT-IR Analizi.....	35
4.1.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi	37
4.2. İlaç Salım Çalışmaları.....	40
4.3. İn Vitro İlaç Salım Kinetik Çalışmaları.....	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	67

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. İlaç salımında kullanılan biyobozunur polimerler	18
Çizelge 2.2. Polikaprolaktonun özellikleri.....	19
Çizelge 2.3. Hyaluronik asidin özellikleri	21
Çizelge 2.4. Deksketoprofen trometamol'un özellikleri.....	22
Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal malzemeler ve özellikleri	29
Çizelge 3.2. İlaç yüklü fiberlerin adlandırılması ve içerikleri	30
Çizelge 3.3. Fiberlerin elektro eğirme koşulları	31
Çizelge 4.1. İn vitro ilaç salım kinetik çalışmaların sıfırıncı ve birinci derece sonuçları	43
Çizelge 4.2. İn vitro ilaç salım kinetik çalışmaların Higuchi ve Korsmeyer-Peppas sonuçları	43

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi: a) Ağızdan kullanım (normal doz), b) Ağızdan kullanım (aşırı doz), c) Enjeksiyon, d) Kontrollü ilaç salımı	4
Şekil 2.2. Rezervuar (a) ve matris (b) sistemlerinin şematik gösterimi.....	5
Şekil 2.3. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen nanofiberlerin uygulama alanlarından bazıları.....	12
Şekil 2.4. Elektro-eğirme yönteminin şematik görüntüsü ve elektro-eğirme yöntemiyle elde edilmiş nanofiberlerin mikroskopik ve SEM görüntü örneği.....	13
Şekil 2.5. Elektro-eğirme işlemini etkileyen parametreleri	14
Şekil 2.6. (a-c) Artan uygulanan voltajın etkisi altında polivinilpirolidon damlacığının üç aşamalı deformasyonunu gösteren dijital görüntüler.....	15
Şekil 2.7. Naylon 6'nın artan akış hızı ile çeşitli jetlerin oluşumu.....	16
Şekil 2.8. Poli(kaprolakton)'un sentezi	19
Şekil 2.9. Hyaluronik asidin kimyasal yapısı.....	20
Şekil 3.1. Elektro eğirme sistemi ile fiber hazırlama sistemi	31
Şekil 3.2. İlaç yüklü malzemeye hyaluronik asit eklenmesi.....	32
Şekil 3.3. Deksetoprofen trometamol ilacının çalışma grafiği	34
Şekil 4.1. PCL15 ve farklı derişimlerde HA içeren fiberlerin FT-IR spektrumları.....	36
Şekil 4.2. PCL15/HA0.3 ve farklı derişimlerde GLU içeren fiberlerin FT-IR spektrumları.....	37
Şekil 4.3. %15 PCL ile farklı derişimlerde HA içeren fiberlerin salım grafiği	40
Şekil 4.4. %18 PCL ile farklı derişimlerde HA içeren fiberlerin salım grafiği	41
Şekil 4.5. Farklı derişimlerde GLU içeren fiberlerden ilaç salım grafiği	42
Şekil 4.6. PCL15 fiberlerin sıfıncı derece grafiği.....	44
Şekil 4.7. PCL15 birinci derece grafiği	44
Şekil 4.8. PCL15 Higuchi grafiği	45
Şekil 4.9. PCL15 Korsmeyer-Peppas grafiği.....	45

RESİMLERİN LİSTESİ**Resim****Sayfa**

Resim 4.1. PCL/HA nanofiberlerin SEM görüntüleri	39
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

µg	Mikrogram
C-H	Metan grubu
cm	Santimetre
C-O-C	Eter grubu
C=O	Karbonil grubu
dk	Dakika
mg	Miligram
mL	Mililitre
nm	Nanometre
OH	Hidroksil grup
rpm	Dakikadaki devir sayısı

Kısaltmalar

Açıklamalar

DMF	N,N-Dimetilformamid
DKT	Deksketoprofen trometamol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
GLU	Glutardialdehit
HA	Hyaluronik asit
PCL	Poli(kaprolakton)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
UV	Ultraviyole
UV-Vis	UV-Görünür Spektrofotometrisi

1. GİRİŞ

Kontrollü salım sistemlerinde, ilaçlar dışarıdan kontrollü olarak, belli zaman ve dozda, hedef dokuya veya organa uygulanmaktadır. Bu sistemler, geleneksel ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında daha etkili bir tedavi sunmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin geleneksel yöntemlere göre; plazma ilaç düzeylerini optimal terapötik aralıkta tutma olasılığı, yerel uygulama yoluyla sistematik ilaç salımından kaynaklanan zararlı yan etkileri ortadan kaldırma veya azaltma olasılığı, iyi tıbbi gözetim altında olmayan organlarda ilaç uygulaması iyileştirilebilir ve kolaylaştırılabilir olması, kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçların vücutta uygulanmasına olanak sağlanması, hastalara küçük dozlarda ilaç uygulanması ile fazla doz uygulamasından kaynaklanabilecek şikayetlerin azaltılabilmesi, hasta memnuniyetinin artması gibi avantajları bulunmaktadır (Bayat ve Nasri, 2019). Kontrollü salım sistemlerinin en önemli avantajlarından birisi de ani ilaç salımının olmamasıdır. Kontrollü salım sistemlerinde polimerlerin ve üretim şartlarının uygulanması ile geleneksel ilaç salım sistemlerinde görülen ani ilaç salımından kaçınılabilmektedir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında iki bileşenli ekstrüzyon, faz ayırma, şablon sentezi, çekme, eritilerek üfleme, santrifüj-eğirme ve elektro-eğirme gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında ilaç taşıyıcı sistem elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Elektro-eğirme sistemiyle üretilmiş olan fiberlerin yüksek alan/hacim oranı, mekanik dayanıklılığı, biyobozunurluğu gibi çeşitli avantajları bulunmaktadır. Elektro-eğirme sistemi ilaç salım sistemleri ve doku mühendisliği uygulamalarında yaygın bir şekilde kullanılmakta olup son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir (Jain, Shetty ve Yadav, 2020).

Kontrollü ilaç salımında sentetik (biyobozunur ve biyobozunur olmayan) ve doğal polimerler kullanılmaktadır. Poli(kaprolakton) (PCL), poli(laktik) asit, poli(laktik-koglikolik)asit, polifosfatlar gibi sentetik polimerler ve albümin, kolajen, hyaluronik asit, kitosan gibi doğal polimerler kontrollü ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılabilmektedirler (Jeon ve Park, 2009). Polikaprolakton ilaç salım sistemlerinde, doku mühendisliğinde, yara örtü malzemesi gibi uygulamalarda en sık kullanılan polimerlerden birisi olup, biyobozunur ve biyoyumluluk özelliklerine sahiptir. Doğal, biyobozunur, yüksek şişme ve su emme kapasitesine sahip olan hyaluronik asit ise doku

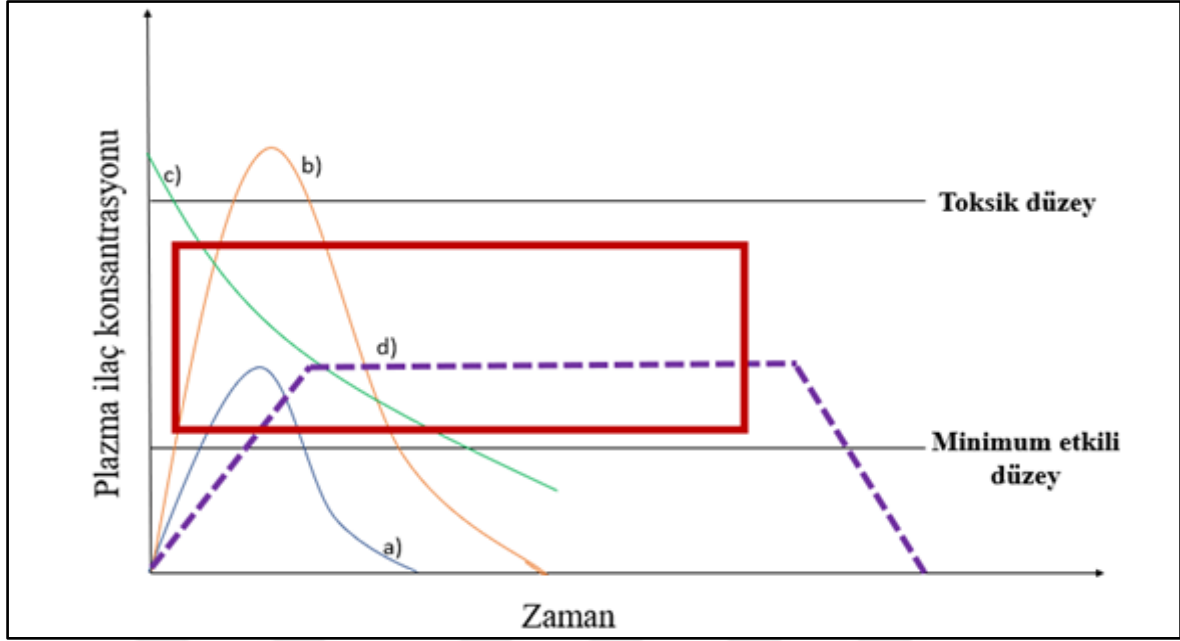
mühendisliğinde, yara örtü malzemesi olarak ve diğer çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır.

Tez çalışması kapsamında, ilaç salım sistemlerinde kullanmak üzere, elektro-eğirme yöntemiyle deksketoprofen trometamol yüklü poli (kaprolakton) ve hyaluronik asit fiberlerin üretilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla farklı oranlarda hyaluronik asit içeren fiberler hazırlanmıştır. Hazırlanan fiberlerden ilaç salım özellikleri kesikli sistemde incelenmiştir. İlaç salım kinetiğinin incelenmesi için Sıfırıncı derece, Birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer Peppas modellerinden yararlanılmıştır. Hazırlanan ilaç yüklü fiberlerin yapısal özellikleri, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) karakterizasyon yöntemleriyle karakterize edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, ilaçlar kontrollü olarak, belli dozda ve zamanda hedef bölgeye (organ veya dokuya) verilmektedir. Kontrollü ilaç salınım sistemleri, benzer ilaç tedavilerine kıyasla daha etkili bir tedavi şekli olmaktadır. Düşük çözünürlük, çok hızlı bozulma, dokuya zarar verebilmesi, düşük biyolojik dağılım ve seçicilik eksikliği geleneksel yöntemlerin en büyük dezavantajlarıdır (Puiggali-Jou, J.del Valle ve Aleman, 2019). Kontrollü ilaç salım sistemlerinin kullanılması ile ilaç yan etkilerin azaltılması, ilaç kararlılığının artması, ilaç verimliliğinin artması, ilaç dozlarının azalması, ilacın alınması sonrası etkinleşmesi için gereken süresinin iyileşmesi, hasta uyumunun daha iyi olması gibi avantajlar sağlanmaktadır (Saikia ve Gogoi, 2015). Şekil 2.1’de kandaki plazma ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi gösterilmektedir. İlaç ağız yoluyla kullanılması durumunda (normal doz) (a) ilaç konsantrasyonu ilk başta çok hızlı artıp sonrasında çok hızlı düşmektedir. Burada ani salımın olduğunu görülmektedir. İlacın ağızdan alınması aşamasında aşırı doz kullanılması durumunda ise (b) normal dozdan farklı olarak kandaki ilaç seviyesi toksik düzeyi aşmaktadır ve yine ani ve hızlı salım gözlenmektedir. İlacın enjeksiyon (c) şeklinde verilmesi durumunda ise kandaki plazma seviyesi ilk başta toksik düzeyde olmakta ve etkisini çok kısa süre içinde kaybetmektedir. Kontrollü ilaç salımının (d) ise diğer seviyelere göre ideal dozlama için daha avantajlı olduğu görülmektedir. Bunun sebebi ise; toksik ilaç seviyesinin aşılması ve ani salımın olmamasıdır. Şekilde kırmızı olarak gösterilen bölgede uzun süre kalması istenilen bir özelliktir ve kontrollü ilaç salımı bunu sağlamaktadır (Albayati, 2018).



Şekil 2.1. Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi: a) Ağızdan kullanım (normal doz), b) Ağızdan kullanım (aşırı doz), c) Enjeksiyon, d) Kontrollü ilaç salımı (Albayati, 2018)

2.2. İlaç Salım Mekanizmaları

İlaç moleküllerinin polimerik tabakadan salınmasını kontrol eden temel mekanizmalar ozmoz, difüzyon, kimyasal bozunma, şişme ve çözünmedir. Difüzyon, birçok kontrollü salım sisteminde önemli bir rol oynamaktadır. Difüzyon kontrollü sistemler rezervuar ve matris sistemlerden oluşmaktadır. Rezervuar sistemleri genelde düzenli salım hızları sağlamaktadır, ancak tamamen difüzyonlu bir taşınım ile çalışan basit matris sistemleri ise, zamanla azalan salım hızları sağlamaktadır. Bununla birlikte, çoğu durumlarda, ilaç difüzyonu genellikle diğer hız kontrol eden süreçlerle birleştirilir ve ortaya çıkan salım kinetiği, genellikle salım hızının stabilizasyonunu destekler (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018).

2.2.1. Çözücü kontrollü sistemler

Ozmotik kontrollü sistemler

Ozmotik salım sistemleri, belirli çözünen maddelere değil, suya geçirgen olan bir membranın farklı çözünen konsantrasyonlarına sahip iki çözeltiyi ayırdığı zaman meydana gelen ozmoz ilkesine dayanır. Basit bir ozmotik sistemde, yarı geçirgen bir membran

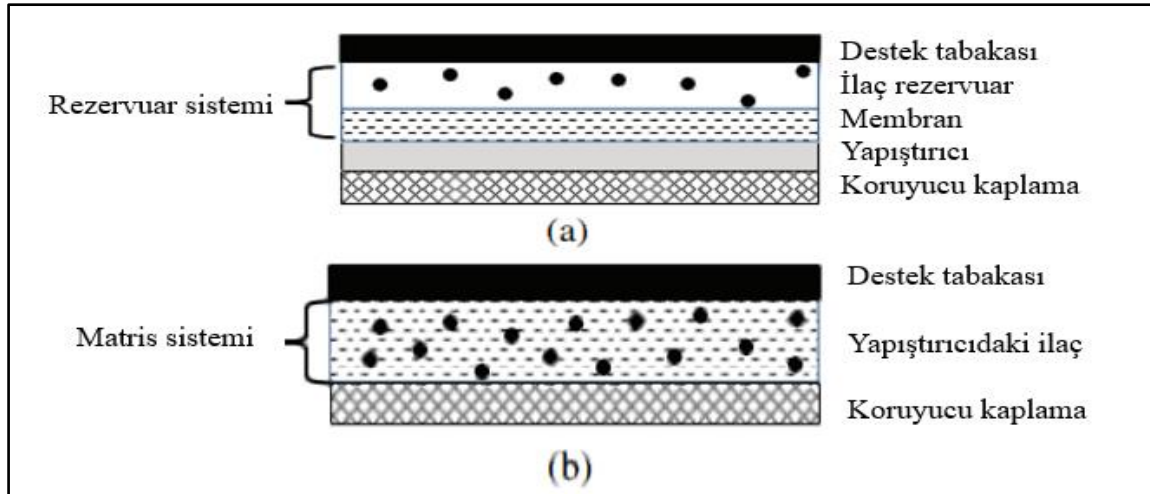
içinde konsantre bir ilaç çözeltisi çekirdeği bulunur. Yarı geçirgen membran yoluyla çekirdeğe ozmotik olarak giren su akışı, ilaç moleküllerini sistemden dışarı alır (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018).

Şişme kontrollü sistemler

Şişme, çevreleyen sulu fazdan suyun emilmesi nedeniyle polimerik ortamın hacim artışı anlamına gelir. Sentetik ve doğal hidrojeller, ağırlıklarının birkaç katı kadar suyu emebilir. Camsı hidrojellerde, şişen polimerin yavaş yapısal gevşemeleri, su alma kinetiğini ve buna bağlı olarak ilacın salınımını etkiler. Şişme kontrollü sistemler, suyun yalnızca ilacın salınımını aktive etmekle kalmayıp, aynı zamanda ilaç salımının hız kontrol mekanizmasında etki etmektedir (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018).

2.2.2. Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon, moleküllerin bir derişim (veya aktivite) gradyanı altında taşınmasını ifade eder (Şekil 2.2). İlaç moleküllerinin polimerik bir ortamda difüze olabilmesi için çözünmüş (hareketli) durumda olması gerekir. Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç salımı rezervuar ve matris sistemlerde gerçekleşmektedir (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018).



Şekil 2.2. Rezervuar (a) ve matris (b) sistemlerinin şematik gösterimi (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018)

Matris sistemlerde ilaç bozulmayan bir polimer içerisine homojen olarak dağıtılmıştır. Bu sistemlerde ilaç polimerik matristen veya matris yapısında buluna gözeneklerden difüzyonla salınmaktadır. İlaç polimer matrise düzgün bir şekilde dağıtılmıştır ve ilaç molekülleri polimer matristen aynı oranda salınmaktadır (Rathbone ve diğerleri, 2000).

Rezervuar sistemler genellikle küresel, silindirik veya disk şeklinde, toz veya sıvı halde bir ilaç çekirdeğinden oluşmaktadır. İlaç çekirdeğinin etrafı ise polimerik bir malzeme ile kaplanmaktadır. İlaç salımı bu polimerik malzemedan difüzyon yoluyla salınmaktadır (Gandhi ve Deshmane, 2012).

2.2.3. Erozyon kontrollü sistemler

Fizyolojik ortamla temas halindeyken hidrolitik veya enzimatik bozunmaya duyarlı polimerler de ilaç salım hızını kontrol etmek için kullanılmaktadır. Erozyon, polimerin yüzeyinden veya kütlesinden veya ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Aşınabilir sistemler birden fazla mekanizma tarafından kontrol edilebilir (su ve ilaç difüzyonu, şişme, kimyasal bozunma veya polimerin çözünmesi gibi) ve bu işlemler arasındaki etkileşim sıfırcı derece salım kinetiği ile ifade edilebilmektedir (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018).

2.2.4. Dış uyarıcılar tarafından etkinleştirilen salım sistemleri

Bu sistemlerdeki ilaç salınımı; sıcaklık, pH, iyonik kuvvet, elektrik alanı, elektromanyetik radyasyon veya UV ışığı gibi dış uyarıcılar tarafından kontrol edilir. Bu tip dış uyarıcılara yanıt veren hidrojeller, değişkenin belirli bir kritik nokta etrafında dar bir şekilde değişmesi üzerine şiddetli yapısal değişikliklere uğrar. Polimere bağlı olarak, sistem bu çevresel faktörlerin herhangi birindeki bir değişiklik üzerine büzülebilir veya şişebilir (Sanopoulou ve Papadokostaki, 2018).

2.3. İlaç Salım Sistemlerinin Özellikleri

Kontrollü ilaç salım sistemi tasarlanırken, bazı faktörlerin ve parametrelerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu parametreler genel olarak formülasyonla ilgili ve ilaçla ilgili olmak üzere iki sınıfta incelenebilmektedir. Formülasyonla ilgili parametrelerde;

biyomalzeme özellikleri, uygulama şekli, farmakokinetik ve stabilite artışı ana faktörlerdir. İlaçla ilgili parametrelerde; ilacın plazma proteinleri ile bağlanma etkinliği, ilacın biyolojik engelleri ve düzenleyici yönleri aşma yeteneği de dozaj formunun tasarlanmasında en önemli kriterlerdir.

Biyouyumluluk, yüzey kimyası, hidrofiliklik, bozunma, mekanik ve reolojik özellikler gibi biyomalzeme özelliklerinin incelenmesi gerekmektedir. Ek olarak, biyomalzemelerin çeşitli pH ve sıcaklıklardaki davranışlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir. İlaç uygulama yolları, uygun biyomateryal seçimi ve dozaj formunun tasarlanması için kritik öneme sahiptir (Adepu ve diğerleri, 2021).

Etken maddenin kontrollü şekilde sisteme salımı, etken maddenin hedef dokuya taşınması, etken maddenin özelliklerinin değiştirilmesi, düşük dozda ilaç kullanımı sağlanması, dayanıklı olması ve biyolojik açıdan uyumlu olması istenir. Ayrıca, ilaçların etkilerini belirlenen süre içerisinde gösterememesi ve hedef doku dışında tüm vücutta etkisini göstermesi istenmeyen bir olaydır. İmplant edilebilen ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında daha çok polimerik biyomateryal kullanımı tercih edilir. İmplant edilebilen ilaç taşıma sistemlerin geliştirilmesi sırasında göz önünde bulundurulması gereken birkaç temel faktör bulunmaktadır. Sistemin implante edilmesine ihtiyaç duyulduğundan oluşturulan ilaç taşıyıcı sistemlerin insan vücuduyla biyolojik olarak uyumlu olması şarttır. Biyomedikal alanda kullanılacak malzemelerin biyolojik olarak uyumlu olabilmesi için bazı şartlara ihtiyaç vardır (Tüylek, 2017).

2.4. İlaç Salımındaki Kinetik Modeller

Herhangi bir dozaj formundaki ilaç salımının kantitatif analizi için, doğru değerleri elde etmek bazı dozaj formlarının karakteristik bir fonksiyonu olarak uygun matematiksel formülleri kullanarak daha kolay gerçekleşmektedir. Kinetik model, katı dozdan salımı yapılan ilaç miktarının zamana bağlı fonksiyonu $C = f(t)$ olarak tanımlanır (Eskitoros-Toğay, 2018).

Matematiksel modellemenin bazı amaçları: yeni sistemlere en uygun tasarımını bulmak, polimerlerdeki ilaç difüzyon davranışını ve ilaç salım hızı formunu tahmin ederek fazla

deney yapması için gereğini kaldırmak, salım kinetiğini optimize etmek vs. (Eskitoros-Toğay, 2018).

Bu yüksek lisans tezi kapsamında incelenen kinetik modeller aşağıdaki verilmiştir:

- Sıfır derece kinetik modeli
- Birinci dereceden kinetik modeli
- Higuchi kinetik modeli ve
- Korsmeyer–Peppas kinetik modelidir.

Sıfır derece kinetik modeli

Bazen bir ilaç, sıfır dereceli emilim olarak adlandırılan, esasen sabit bir oranda emilir. Sıfır dereceli kinetik, birim zamanda sabit miktarda ilaç elimine edildiğinde, ancak oran ilacın konsantrasyonundan bağımsız olduğunda tanımlanır (Wolff, 2010).

Parçalanmayan ve ilacı yavaşça salan dozaj formları bu denklemle ifade edilebilir:

$$C_0 - C_t = K_0 t \quad (2.1)$$

(2.1) denklemi düzenlenirse aşağıdaki denklem elde edilir.

$$C_t = C_0 + K_0 t \quad (2.2)$$

Bu denklemlerde, C_t : t süresi içinde çözünen ilaç miktarı, C_0 : çözeltideki ilacın başlangıç miktarıdır (genelde $C_0 = 0$) ve K_0 = sıfır derece salım hız sabitidir. Bu ilişki, çeşitli modifiye salımlı farmasötik dozaj formlarının ilaç salımlarını ifade etmek için kullanılabilir. Bazı transdermal sistemlerin yanı sıra kaplanmış formlarda düşük çözünür ilaçlar içeren matris tabletler ve ozmotik sistemler örnek olarak verilebilir (Dash, Murthy, Nath ve Chowdhury, 2010).

Birinci dereceden kinetik modeli

Birinci dereceden kinetiği takip eden ilaçların salımı aşağıdaki eşitlikle ifade edilebilir:

$$-\frac{dC}{dt} = K_1 C \quad (2.3)$$

Bu eşitliğin integralinin alınmasıyla eşitlik (2.4) elde edilir.

$$\log C_t = \log C_o - K_1 t / 2,303 \quad (2.4)$$

Bu denklemde, C_0 : başlangıç ilaç miktarı, C_t : t süresi içinde çözünen ilaç miktarı, K_1 : birinci derece kinetik hız sabiti, t : zamanı göstermektedir. Bu eşitlik, suda çözünür ilaçlar içeren gözenekli matrislerden ilaç salımını ifade etmek için kullanılabilir (Dash ve diğerleri, 2010).

Higuchi kinetik modeli

Bir matriks sistemden ilaç salımını tanımlamayı amaçlayan matematiksel modelin ilk örneği 1961'de Huguchi tarafından önerilmiştir. Başlangıçta düzlemsel sistemler için tasarlanmış olup daha sonra farklı geometrik ve gözenekli sistemler için genişletilmiştir. Higuchi model aşağıdaki varsayımlara dayanır:

- 1) Matristeki başlangıç ilaç konsantrasyonunun ilacın çözünürlüğünden daha yüksektir,
- 2) İlaç difüzyonu yalnızca tek yönlü olarak gerçekleşir,
- 3) İlaç parçacıkları sistem kalınlığından çok daha küçüktür;
- 4) Matris şişmesi ve çözünmesi ihmal edilebilir;
- 5) İlaç difüzyonu sabittir,
- 6) İlaç salım ortamında her zaman çok iyi salım koşullarına ulaşılır (Dash ve diğerleri, 2010).

Bu model aşağıdaki denklemle ifade edilebilir:

$$f_H = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (2.5)$$

Q: t zamanında birim yüzey alanından (A) salınan ilaç miktarı, C : ilacın başlangıçtaki derişimi, C_s : matris ortamındaki ilacın çözünürlüğü, D : matris maddesindeki ilaç moleküllerinin difüzivitesidir (difüzyon katsayısı).

Genel olarak, Higuchi model aşağıdaki denklemle ifade edilebilir:

$$f_H = Q = K_H \times t^{1/2} \quad (2.6)$$

Bu denklemde K_H = Higuchi salım sabitini ifade edilmektedir.

Bu eşitlik, farklı tip modifiye salım farmasötik dozaj formlarından ilaç çözünmesini tanımlamak için kullanılabilir. Örneğin, transdermal sistemler ve suda çözünür ilaç içeren matris tabletleri (Dash ve diğerleri, 2010).

Korsmeyer-Peppas kinetik modeli

Bu model aşağıdaki denklemle ifade edilebilir:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_{KP} t^n \quad (2.7)$$

Bu denklemde, M_t/M_∞ : t zamanında salınan ilaç kesri, K_{KP} : Korsmeyer-Peppas hız sabiti, n : salım üssü değerini ifade etmektedir. 2.7 denkleminin doğrusallaştırılmış hali aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir:

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log K_{KP} + n \log t \quad (2.8)$$

Bu eşitliğin deneysel verilere uygulanmasıyla n ve K_{KP} kinetik parametreleri bulunur. N değeri, silindirik şekilde olan matrislerin salımını ifade etmek için kullanılır. Bu kinetik modelde, salım üssü değerinin büyüklüğü salım mekanizmaları hakkında bilgi vermektedir (Dash ve diğerleri, 2010). 0,5 ve 1 arasındaki n (salım üssü) değeri anormal ve kurlsız salım kinetiği göstermektedir (Fickian olmayan). $N \approx 0,5$ saf difüzyon kontrollü mekanizmayı (Fickian) göstermektedir, $n < 0,5$ değerler ise, formülasyonlardaki kısmen şişmiş bir matris ve suyla dolu gözenekler yoluyla ilaç difüzyonunu ifade etmektedir (Onnainty ve diğerleri, 2016).

2.5. İlaç Salım Sistemlerinin Hazırlanma Yöntemleri

Nanofiberleri üretmek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır, bunlardan bazıları ise: iki bileşenli ekstrüzyon, faz ayırma, şablon sentezi, çekme, eritilerek üfleme, santrifüj-eğirme ve elektro-eğirmedir (Almetwally, El-Sakhawy, Elshakankery ve Kasem, 2017).

İki bileşenli ekstrüzyon; iki bileşenli lifler, iki polimerin aynı düzeden aynı lif içinde birlikte ekstrüde edilmesi olarak tanımlanabilir. İki bileşenli liflerin bazı örnekleri arasında kılıf-çekirdek bulunur. İki bileşenli ekstrüzyonda iki polimer, iki parçayı yan yana düzenlemelere besleyen aynı düze deliğine iletilir (Almetwally ve diğerleri, 2017).

Faz ayırımında; bir polimer, jelleşmeden önce başlangıçta bir çözücü ile karıştırılır. Bu sistemdeki ana mekanizması, fiziksel kararsızlık nedeniyle fazların ayrılmasıdır. Çözücü fazı daha sonra ekstrakte edilir ve geriye diğer çökelti faz kalır (Almetwally ve diğerleri, 2017).

Şablon sentezi, karbon nanotüpler ve nanolifler veya iletken polianilin (PANI), polipirol (PPy) gibi inorganik nanolifler üretmek için yaygın olarak kullanılan başka bir yöntemdir. Şablon sentezi, tercih edilen bir malzeme veya yapı elde etmek için bir şablon veya kalıbın kullanılmasını içerir (Almetwally ve diğerleri, 2017).

Çekme işlemi, moleküler düzeyde kuru eğirme olarak karakterize edilebilir. İşlem yalnızca yüksek derecede deformasyona maruz kalabilen ancak çekme sırasında oluşan gerilimi kaldıracak kadar katı kalan viskoelastik malzemelere uygulanabilir (Almetwally ve diğerleri, 2017).

Eritilerek üfleme teknolojisi, bir delikli kalıptan ekstrüde edilen bir polimer eriyiği ve ekstrüdatı genellikle erimiş polimerle benzer sıcaklıkta bir sıcak hava ile aşağı çekerek tek adımlı bir elyaf üretimini içerir. Hava, eriyik ekstrüdatı, daha sonra bir mat şeklinde toplanan liflere dönüştürmek için sürüklenme kuvveti uygular (Almetwally ve diğerleri, 2017).

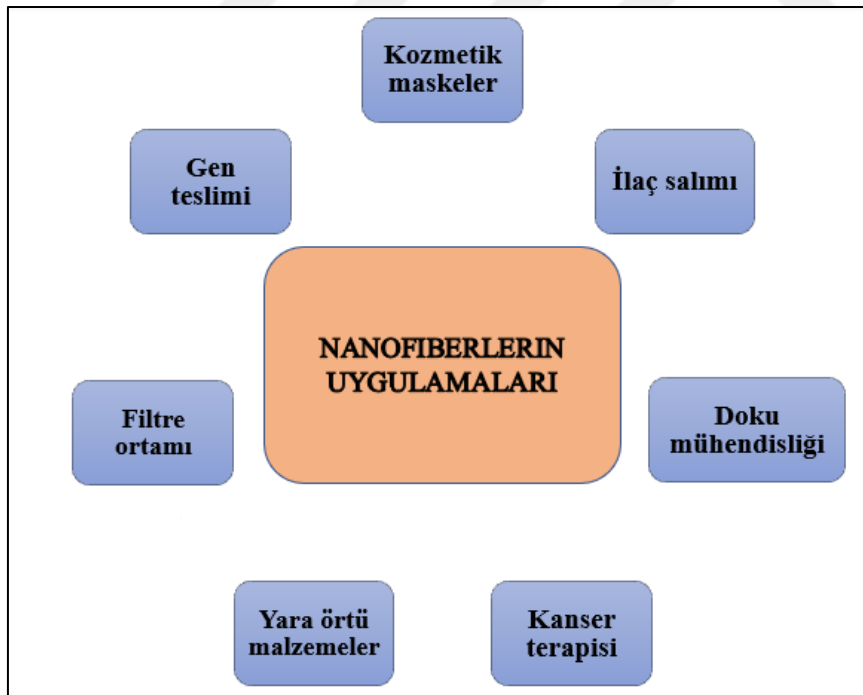
Santrifüj-eğirme, elektrostatik kuvvet kullanmak yerine, yüksek oranda nanolif üretimini gerçekleştirmek için santrifüj kuvveti geliştirir. Santrifüjlü eğirme, dielektrik sabiti

kısıtlamaları ve yüksek voltajlı elektrik alanının katılımı olmadan polimer çözeltileri veya polimer eriyikleri kullanılarak nanolifleri imal etmek için kullanılabilir (Almetwally ve diğerleri, 2017).

Elektro-eğirme, kullanımı basit olduğu ve amaca uygun bir hacim/alan oranına sahip fiber ürettiği için nanolif elde etmek için en uygun yöntemlerden birisidir (Almetwally ve diğerleri, 2017). Diğer yöntemlerle karşılaştırdığında, elektro-eğirme en avantajlı ve en yaygın kullanılan yöntemdir (Jain ve diğerleri, 2020).

2.6. Elektro-Eğirme Yöntemi

Elektro-eğirme yöntemi uygulaması basit, sürekli, tekrarlanabilen ve ölçeklenebilen bir yöntemdir ve son yıllarda oldukça büyük ilgi görmektedir (Jain ve diğerleri, 2020). Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen fiberlerin çok fazla uygulamalar vardır. Bunlardan bazıları Şekil 2.3.'te görünmektedir.



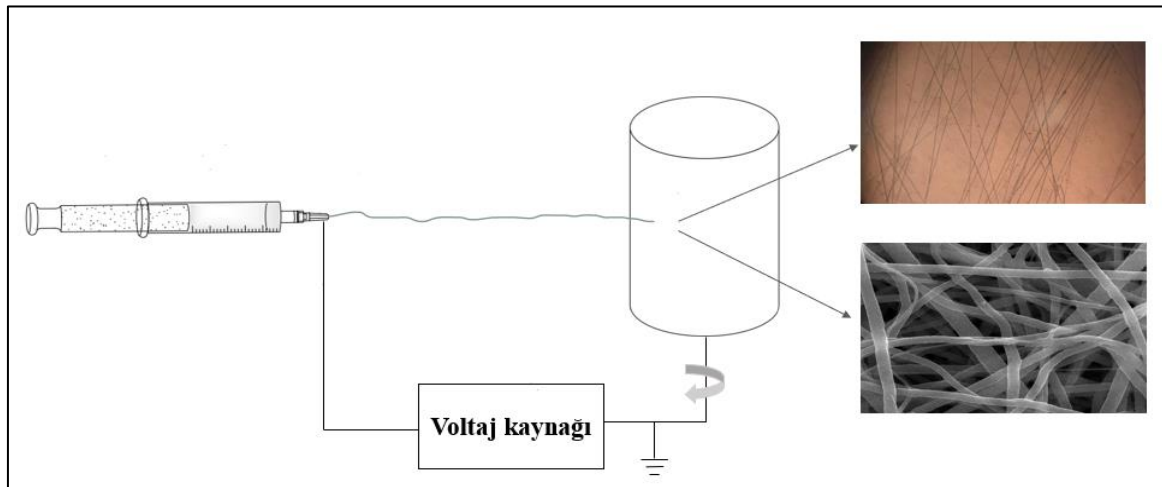
Şekil 2.3. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen nanofiberlerin uygulama alanlarından bazıları (Jain ve diğerleri, 2020)

Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen fiberlerin yüzey-hacim oranı oldukça yüksektir ve bu fiberler ilaç yüklenmesini, hücre bağlanmasını ve kütle transfer özellikleri geliştirebilir.

Üretilen fiberlerin çapı mikrometre ile nanometre aralığında oluşmaktadır. Elektro-eğirme yönteminin temeli ise güçlü bir elektrik alanının uygulanmasıdır (Hu, Liu, Zhou, Huang, Xie ve Jing, 2014). Elektro-eğirme sistemi, esas olarak dört ana bölümden oluşmaktadır (Şekil 2.4):

- Şırınga,
- Metalik iğne,
- Güç kaynağı ve
- Metalik toplayıcı (değişken morfolojili) (Eskitoros-Toğay, 2018).

İlk başta, homojen olan bir polimer çözeltisi hazırlanır ve bir süre karıştırılır. Daha sonrasında bu çözelti şırıngaya aktarılır şırınga pompasına yerleştirilmektedir. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe, uygulanan voltaj ve akış hızı ayarlandıktan sonra işlem başlatılır. İğne ucuna yüksek voltaj verilirken toplayıcı topraklanmaya bağlanır ve böylece iğne ile toplayıcı arasında elektrik alan oluşur. Uygulanan voltaj kritik bir değere ulaşana kadar, iğne ucundaki çözelti yüzey geriliminin uyguladığı kuvvetler sayesinde küresel bir damlacık halini alır. Uygulanan voltaj kritik değere ulaştığında ise elektrostatik kuvvetlerin yüzey gerilim kuvvetlerine eşitlenmesiyle iğne ucundaki küresel damlacık yani Taylor konisi denilen konik yapıdaki bir polimer damlacığına dönüşür. Elektriklenen bu polimer damlacığı jet olarak toplayıcıya doğru yol aldıkça yapıdaki çözücü uçarak uzaklaşır ve lif halinde toplayıcı üzerine dağılır (Çetiner, 2019).



Şekil 2.4. Elektro-eğirme yönteminin şematik görüntüsü ve elektro-eğirme yöntemiyle elde edilmiş nanofiberlerin mikroskopik ve SEM görüntü örneği (Liu ve diğerleri, 2020)

2.6.1. Elektro-eğirme işlemini etkileyen parametreler

Elektro-eğirme işlemini birçok parametre etkilemektedir ve bu yöntemle nanofiber üretimi sırasında bu parametrelerin optimize edilmesi gerekmektedir. Bu parametreler üç gruba ayrılmaktadır: çözelti parametreleri, proses parametreleri ve ortam parametreleri (Şekil 2.5) (Jain 2020). Çözelti parametreleri olarak: polimer seçimi, çözelti derişimi, polimerin moleköl ağırlığı, çözelti viskozitesi, elektrik iletkenliği ve yüzey gerilimi sayılmaktadır. Proses parametrelerinde ise; toplayıcı, eğirme uzaklığı, uygulanan voltaj ve akış hızı sayılmaktadır. Son olarak, ortam parametreleri olarak ortam sıcaklığı ve bağıl nem sayılmaktadır (Çetiner, 2019; Jain ve diğerleri, 2020).



Şekil 2.5. Elektro-eğirme işlemini etkileyen parametreleri (Haider, A., Haider, S. ve Kang, 2018; Jain ve diğerleri, 2020)

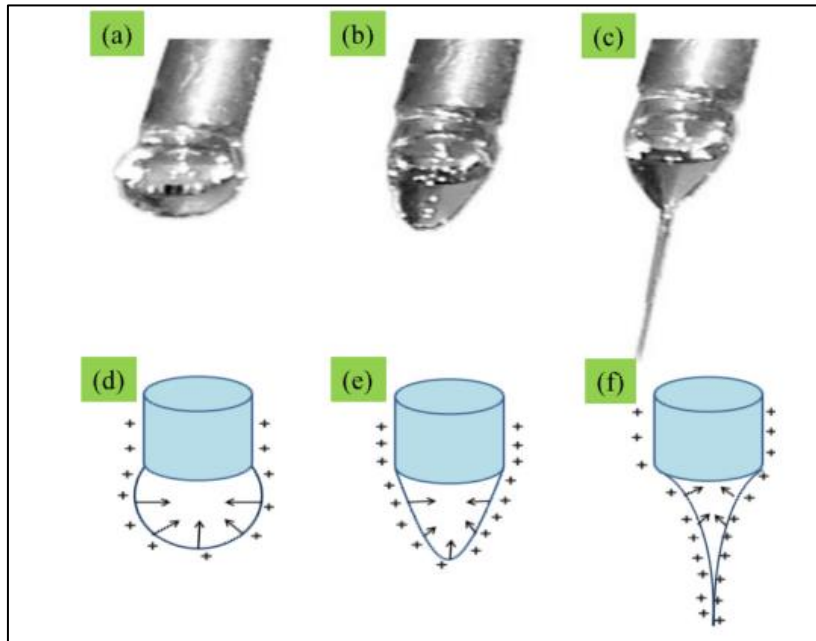
Çözeltinin derişimi ve viskozitesi

Çözeltinin derişimi elektro-eğirme ile fiber üretiminde oldukça etkili ve önemli bir parametredir. Çözeltinin derişimi arttıkça, fiber çapı da artmaktadır. Çözeltinin derişimi düşük olduğu zamanlarda ise fiberde boncuklar oluşturmaktadır. Çözeltinin viskozitesi de

düşük olduğu zamanlarda boncuklar oluşturmaktadır. Viskozite arttıkça, boncuksuz ve düz fiberler oluşturmaktadır (Jain ve diğerleri, 2020). Elektro-eğirme işlemi, yüklü bir jetin tek eksenli gerilmesi olgusuna dayanır. Yüklü jetin gerilmesi, polimerik çözeltinin konsantrasyonunun değiştirilmesinden önemli ölçüde etkilenir. Polimerik çözeltinin konsantrasyonunun artırılması, viskozitede bir artışa yol açmaktadır. Dolayısıyla, boncuksuz nanofiberler elde etmek için konsantrasyon/viskozite oranı kritik değerinin belirlenmesi gerekmektedir (Haider ve diğerleri, 2018)

Uygulanan voltaj

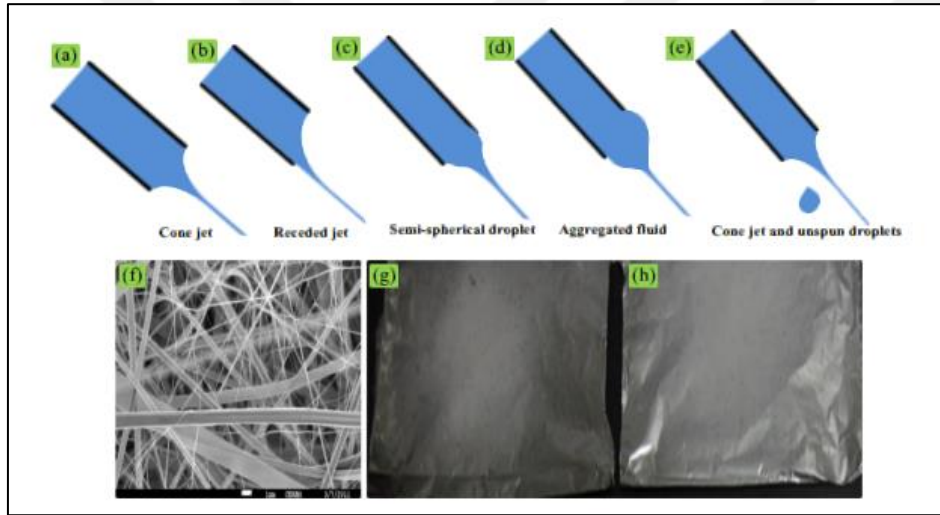
Elektro-eğirme ile fiber üretiminde önemli olan diğer bir parametre elektrik iletkenliği için de geçerlidir. Uygulanan voltaj arttıkça, fiber çapında azalma görülmektedir (Jain ve diğerleri, 2020). Yüksek voltajlı bir güç kaynağından metalik iğne yoluyla bir çözeltiye akım akışının, küresel bir damlacığın Taylor konisi şeklinde deforme olmasına ve kritik bir voltajda ultra ince nanofiberler oluşturmaya neden olacağı bilinmektedir (Şekil 2.6). Uygulanan voltajın kritik değeri polimerden polimere göre değişir. Uygulanan voltajdaki artışla daha küçük çaplı nanofiber oluşumu, polimer jeti içindeki yük itme ile bağlantılı olarak polimer çözeltisinin gerilmesine bağlanır (Haider ve diğerleri, 2018).



Şekil 2.6. (a-c) Artan uygulanan voltajın etkisi altında polivinilpirolidon damlacığının üç aşamalı deformasyonunu gösteren dijital görüntüler (Haider ve diğerleri, 2018)

Akış hızı

Akış hızı fiber çapını etkileyen parametrelerden birisidir. Akış hızı azaldıkça, fiberlerin çapı da azalmaktadır. Akış hızı çok yüksek olduğu zamanlarda boncuklar oluşturmaktadır (Jain ve diğerleri, 2020). Polimerik çözeltinin metalik iğne ucundan akışı, elektro-eğirilmiş nanofiberlerin morfolojisini belirler. Düzgün boncuksuz elektro-eğirilmiş nanofiberler, polimerik bir çözelti için kritik bir akış hızı ile hazırlanabilir. Bu kritik değer, polimer sistemine göre değişir (Haider ve diğerleri, 2018). Şekil 2.7.'de Nylon 6'nın elektro-eğirme sisteminde fiber oluşturulması için artan akış hızı ile fiber oluşum aşamaları verilmiştir.



Şekil 2.7. Nylon 6'nın artan akış hızı ile çeşitli jetlerin oluşumu (Haider ve diğerleri, 2018)

İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe

İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe düzgün yüzeyli fiber eldesinde en önemli parametrelerden biridir. Düz fiberlerin oluşması için mesafenin en uygun ayarlanması gerekmektedir, aksi takdirde boncuklar oluşmaktadır (Jain ve diğerleri, 2020). Fiber yapısında boncuk oluşumu düzgün fiber yapısında istenmeyen bir durumdur. Metalik iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe, bir elektro-eğirilmiş nanofiberin morfolojisinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Yapılan araştırmalarda iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafenin etkisi incelenmiş ve bu mesafe küçük tutulduğunda kusurlu ve büyük çaplı nanofiberlerin olduğu, mesafe arttıkça nanofiber çapının azaldığı sonucuna

varılmıştır. Fakat bununla birlikte, metalik iğne ile toplayıcı arasındaki mesafede bir değişiklik olması, nanofiber morfolojisi üzerinde hiçbir etkinin gözlenmediği durumlara işaret etmektedir (Haider ve diğerleri, 2018).

Çözelti iletkenliği

Çözelti iletkenliği sadece Taylor koni oluşumunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nanofiberlerin çapının kontrol edilmesine de yardımcı olmaktadır. Daha düşük iletkenliğe sahip olan bir çözelti, damlacık yüzeyinin bir Taylor konisi oluşturacak yükü olmayacak ve sonuç olarak elektro-eğirme gerçekleşmeyecektir. Çözeltinin iletkenliğinin kritik bir değere yükseltilmesi, Taylor konisini oluşturacak damlacık yüzeyindeki yükü artıracak gibi fiber çapının da azalmasına neden olacaktır (Haider ve diğerleri, 2018).

Elektro-eğirmede çözücü

Çözücünün seçimi, pürüzsüz ve boncuksuz elektro-eğirilmiş nanofiber oluşumu için anahtar faktörlerden biridir. Çözücüyü seçmeden önce genellikle iki şey dikkate alınması gerekmektedir. İlk olarak, elektro-eğirme işleminde, kullanılan polimerlerin tercih edilen çözücülerde tamamen çözünür olması gerekir. İkincisi, çözücü orta derecede bir kaynama noktasına sahip olmalıdır. Bununla birlikte, düşük kaynama noktaları ve yüksek buharlaşma hızları jetin iğne ucunda kurumasına neden olduğundan, oldukça uçucu çözücülerden çoğunlukla kaçınılır (Haider ve diğerleri, 2018).

Nem ve sıcaklık

Ortam parametreleri olarak fiber yapısını etkileyen nem ve sıcaklık değerlerinin yüksek olmamasına dikkat edilmelidir. Nem arttıkça fiber yapısında gözenekler oluşturmaktadır. Sıcaklık artışı ile fiberler daha ince olmaktadır (Jain ve diğerleri, 2020). Nem, yüklü jetin katılaşma sürecini kontrol ederek nanofiberlerin çapında değişikliklere neden olur. Bununla birlikte, bu durum aynı zamanda polimerin kimyasal doğasına bağlıdır. Sıcaklık, nanofiberlerin ortalama çapını değiştirmek için iki karşıt etkiye neden olur: (i) çözücünün buharlaşma hızını artırır ve (ii) çözeltinin viskozitesini azaltır. Çözücünün buharlaşmasındaki artış ve çözeltinin viskozitesindeki azalma iki zıt mekanizma ile çalışır, ancak her ikisi de ortalama fiber çapında azalmaya neden olur (Haider ve diğerleri, 2018).

2.7. İlaç Salımında Kullanılan Polimerler

Polimerler, geliştirilmiş farmakokinetik, yüzey ve yığın özelliklerinden dolayı ilaç salım sistemlerinde oldukça fazla kullanılmaktadır. Geleneksel küçük ilaç moleküllerinden daha iyi dolaşım süresine sahiptirler, bu nedenle dokuyu daha spesifik olarak hedeflerler. İlaç formülasyonlarında ve ilaç salım araçlarında kullanılmaktadırlar. Bu ilaç salım sistemleri, kontrollü ilaç verme için implantlar şeklinde olabilir. İlaç bozulmasını en aza indirmek ve dolaşım süresini iyileştirmek için pasif olarak çalışırlar. Birçok polimer ilaç salım sistemlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu sistemlerde kullanılan polimerler genellikle toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyouyumlu özelliklere sahip olmalıdırlar (Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Akanksha Kumari, A. ve Mishra, N., 2016). İlaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler doğal biyobozunur ve sentetik biyobozunur polimerler olmak üzere iki sınıfta incelenebilmektedir. Kolajen, jelatin, kitosan, aljinat, hyaluronik asit gibi polimerler doğal biyobozunur polimerler iken, polilaktik asit, polifosfatlar, polikaprolakton sentetik biyobozunur polimerlere örnek gösterilebilir (Çizelge 2.1) (Jeon ve Park, 2009).

Çizelge 2.1 İlaç salımında kullanılan biyobozunur polimerler (Jeon ve Park, 2009)

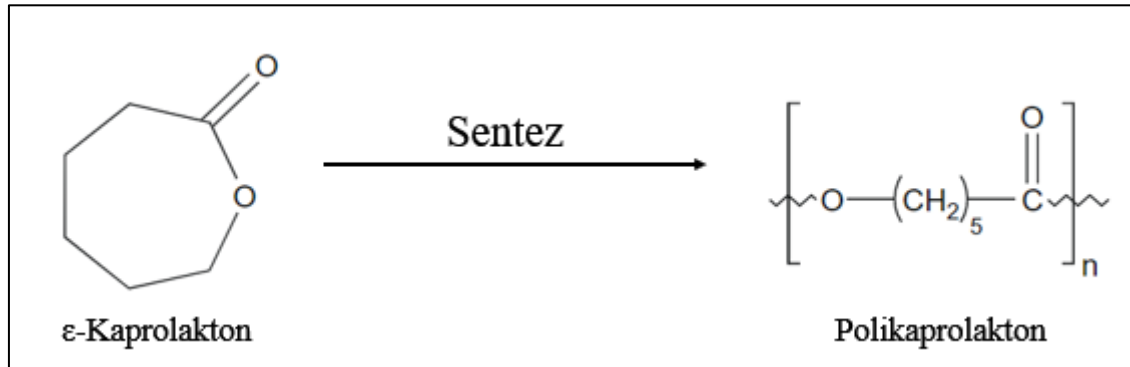
Sınıflandırma	Polimerler
Doğal biyobozunur polimerler • Polipeptit ve proteinler • Polisakkaritler • Mikrobiyal polimerler	Kolajen, jelatin, fibrin, serum albümin Kitosan, aljinat, hyaluronik asit, agaroz, dekstran Poli (3-hidroksibutirat)
Sentetik biyobozunur polimerler • Alifatik poliestерler • Polianhidritler • Fosfor-bazlı polimerler • Poliortoesterler • Polisiyanoakrilatlar	Poli(laktik asit), Poli(glikolik asit), Poli(ε-kaprolakton), Polidioksanon, Poli(laktik-ko-glikolik asit) Poli(adipik anhidrit), Poli(sebasik anhidrit) Polifosfazenler, polifosfatlar, polifosfonatlar Poli(orto ester) I, II, III ve IV Polialkilsiyanoakrilat

2.8. Poli(kaprolakton)

Poli(kaprolakton) (PCL), doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılan sentetik, biyolojik olarak parçalanabilen bir malzemedir. Bu yarı kristal polimer (~%50), 59°C ile 64°C arasında bir erime noktasına sahiptir (Çizelge 2.2) ve poli(glikolit) veya poli(laktid)'ten nispeten daha uzun bir bozunma süresine sahiptir. PCL'nin sentezi, lineer kaprolakton monomerlerinin halka açma polimerizasyonu yoluyla olmaktadır (Şekil 2.8) (Bliley ve Marra, 2015).

Çizelge 2.2. Polikaprolaktonun özellikleri (Mirbagheri, Mohebbi-Kalhari ve Jirofti, 2017)

Ortalama molekül ağırlığı (g/mol)	530-630000
Yoğunluk (g/cm ³)	1.071-1.2
Cam geçiş sıcaklığı (°C)	(-65)-(-60)
Erime sıcaklığı (°C)	56-65
Ayrışma sıcaklığı (°C)	350
İçsel viskozite (cm ³ /g)	100-130
Çekme mukavemeti (MPa)	4-785
Young modülü (Gpa)	0.21-0.44



Şekil 2.8. Poli(kaprolakton)'un sentezi (Bliley ve diğerleri, 2015)

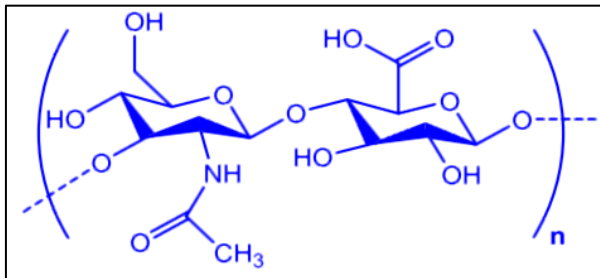
PCL, normalde yaklaşık 1-2 yılda bozulan yavaş bir bozunma profiline sahiptir. Uzun bozunma süresi, uzun süreli ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinde özellikle yararlıdır. Kaprolakton polimeri aynı zamanda en esnek sentetik polimerlerden biridir ve elde edilen biyomalzemenin esnekliğini artırmak için genellikle kopolimerlerle birleştirilmektedir. Ayrıca, kaprolakton kompozitin artan gözenekliliği, polimerin esnekliğini değiştirebilir (Bliley ve diğerleri, 2015). Bozunma hızı, diğer kopolimerler eklenerek değiştirilebilir ve

biyo-iskele olarak kullanım potansiyelini geliştirebilmektedir. PCL toksik olmayan bir polimerdir (Miller, Hsu ve Soslowsky, 2011).

Poli(laktik asit) (PLA), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), poli(etilen oksit) gibi polimerler ve poli(L-laktid-ko-kaprolakton) (PCLA) ve poli(laktik) gibi kopolimerler -ko-glikolik asit) (PLGA), doku mühendisliği ve ilaç salım uygulamaları için istenen özelliklere sahip nanofiber üretmek üzere kapsamlı bir şekilde araştırılan malzemelerdir (Hu ve diğerleri, 2014). PEG, poli(akrilik asit) (PAA), poli(N İzopropilakrilamid) (PNIPAm) vb. gibi hidrofilik polimerler, polimerik miseller geliştirmek için hidrofobik PCL ile konjüge edilebilmektedir (Jana, Shyam, Singh, Jayaprakash ve Dev, 2021).

2.9. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit, insan ve hayvan vücudunda bulunabilen doğal olarak oluşan bir biyopolimerdir. Biyouyumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve doğal oluşu, çeşitli insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde geniş kullanım alanı sunmaktadır (Chen, Xue, Zheng, Shuhaidi, Thu ve Hussain, 2018). Hyaluronik asit, eklem sıvısı, göbek kordonu gibi bağ dokularında bulunan doğal bir polisakkarittir. Hyaluronik asit (HA) yapısı, tekrarlanan N-asetil-D glukozamin ve D-glukuronik asit birimlerinden oluşur. İlaç salımında ve tıbbi cihazlardaki uygulamalarda kullanılmaktadır. Hyaluronik asit ile nanofiber eldesi, yüzey gerilimi ve yüksek viskozitesi nedeniyle elektro-eğirme süreci zorlaşmaktadır (Jain ve diğerleri, 2020).



Şekil 2.9. Hyaluronik asidin kimyasal yapısı (Chen ve diğerleri, 2018)

Hyaluronik asit, doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan lineer bir polisakkarittir. B-1, 4-D-glukuronik asit ve β -1, 3-N-asetil-D-glukozaminin dönüşümlü disakkarit birimlerinden oluşmaktadır. Düşük veya yüksek moleküler ağırlıklara sahip olabilmektedir

(Çizelge 2.3). Ayrıca, yüksek şişme ve su emme kapasitesine sahip, yüksek biyobozunurluğa, biyouyumluluğa, hücre yapışmasına, vb. biyolojik işlevlere sahip ve ayrıca granülasyon dokusu oluşumunu destekleyen hidrofilik bir polianiyondur (Castro, Campos ve Mei, 2021).

Hyaluronik asit elektro eğirme ile fiber eldesinde kullanıldığında karşılaşılan en büyük sorunlardan biri, bu polimerin sulu çözeltilerinin yüksek viskozitesidir. Bu sorunu çözmek için literatürde en çok uygulanan yöntemlerden birisi organik çözücülerin karışımıdır. Polimerik çözeltilerin viskozitesini ve yüzey gerilimini azaltabilirler. Bu yaklaşımın en büyük dezavantajı, organik çözücülerin toksik olmasıdır (Castro ve diğerleri, 2021). HA, farklı hastalıkların tedavisinde hidrojel, yapı iskeleleri, filmler, kremler, köpükler ve jeller gibi çeşitli formlarda kullanılmaktadır. HA, anti-enflamatuvar, yara iyileşmesi ve doku yenileyici, immünomodülatör, antikanser ve anti-proliferatif, antidiyabetik, yaşlanma karşıtı, cilt onarımı ve kozmetik özellikler dahil olmak üzere çok çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermiştir (Chen ve diğerleri, 2018).

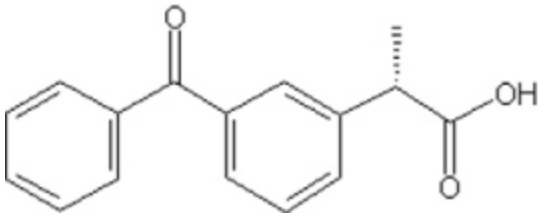
Çizelge 2.3. Hyaluronik asidin özellikleri (Sigma Aldrich, 2023)

Molekül ağırlığı (Da)	~1.5-1.8 x 10E6 Da
Safsızlıklar	≤1% protein
Şekil	Toz veya kristal
Çözünürlük	H ₂ O:5 mg/mL, berrak, renksiz

2.10. Deksketoprofen Trometamol

Bir aril propiyonik asit türevi olan deksketoprofen; steroid olmayan, antienflamatuvar bir ilaçtır (NSAID). Ketoprofen, antienflamatuvar, ağrı kesici ve antipiretik özelliklere sahiptir ve 1973'ten beri kullanılmaktadır. Rasemik ketoprofen, prostaglandin sentezinin çok güçlü bir in vitro inhibitörüdür. Deksketoprofen, etki başlama zamanını kısaltmak, güçlülük arttırmak ve gastro-intestinal yan etkileri azaltmak amacıyla geliştirilmiştir (Chandrasekharan, 2007).

Çizelge 2.4. Deksketoprofen trometamol'un özellikleri (Chandrasekharan, 2007)

Klinik formun adı	Deksketoprofen trometamol
Kimyasal adı	S(+)-2-(3-benzoilfenil)-propionik asit
Kimyasal yapısı	Chiral 
Kimyasal formül	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Fiziksel özellikler	Beyaz, kristal katı, erime noktası 104,8-105,1°C
Molekül ağırlığı	254,284
Çözünürlük	Serbest asit (deksetoprofen) suda neredeyse çözünmez, ancak kloroform, eter ve etanolde çözünür. Trometamin tuzu (deksetoprofen trometamol) ise suda serbestçe çözünür

Deksetoprofen trometamol, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine (BCS) göre sınıf I ilaç olup, çözünürlüğü ve geçirgenliği yüksek bir ilaçtır. Bu, deksetoprofen trometamolün tüm fizyolojik pH'larda yüksek çözünürlük gösterdiği ve hızla emilebildiği anlamına gelir. Bu özellik onu kolon hedefleme için uygun hale getirmektedir. Sınıf I'e ait olduğu için benzer farmakokinetik özellikler gösterecek ve pulsatil salınım için uygun bir profil göstermektedir. Deksetoprofen trometamol oral uygulamadan sonra maksimum kan konsantrasyonuna (C_{max}) yaklaşık 30 dakikada (t_{max}) ulaşır (Ugurlu ve Ilhan, 2020).

2.11. Literatür Araştırması

Chanda ve arkadaşları (2018), yara iyileştirme uygulamalarda kullanmak adına Kitosan(CS)/Polikaprolakton(PCL)-Hyaluronik Asit (HA) içeren çift tabakalı nanofiber matları elektro-eğirme yöntemiyle üretilmiştir. Hazırlanan malzemelerin morfolojik, fizikokimyasal ve mekanik karakterizasyonları yapılmıştır. Alt tabaka aseton/formik asit çözücü sistemindeki CS/PCL'den oluşturmakta ve üst tabaka HA'dan oluşmaktadır. Böylece biyouyumlu bir yapı elde edilmiştir. CS/PCL-HA çift katmanlı yapı iskelesinin ortalama fiber çapı 362.2 ± 236 nm olup bu değer hücre dışı matrislerde bulunan kolajen fiber çapı aralığındadır. PCL ve CS-PCL yapı iskelelerine kıyasla iki katmanlı yapı iskelesi

için geliştirilmiş şişme, bozulma, hidrofiliklik ve su buharı iletim hızı bulunmuştur. Sonuç olarak, bu tarz sistemlerin bu uygulamalar için avantajlı olduğunu söylenmektedir.

Chen (2015) ve arkadaşlarının çalışmasında çift eksenli elektro-eğirme yöntemini kullanıp çift fonksiyonel çekirdek-kılıf yapılı nanofiber membranlar üretilmiştir. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen PCL/HA nanofiber membranlara gömülü gümüş (Ag) nanopartiküller kullanılmıştır (HA/PCL + Ag nanofiber membranlar). Çalışmalar esnasında çekirdek-kılıf olarak üç çeşit nanofiber membran hazırlanıp analizi gerçekleştirilmiştir. Bunlar; saf PCL, PCL/HA ve PCL/HA+Ag. Çekirdek-kılıf yapısı peritendinöz yapışmasını önlenmek için ve ameliyat sonrası enfeksiyonunu azaltmak için, yapışma önleyici bariyer olarak başarılı olmuştur. Hyaluronik asidin yavaş salınması ve gümüş nanopartiküllerin hızlı salınması buna yardımcı olmuşlardır. En başarılı model ise PCL/HA+Ag olmuştur.

Figueira ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında elektro-eğirme yöntemini kullanarak iki tabakalı nanofiber membran üretilmiştir. Üst tabaka mekanik destek ve dış etkilere fiziksel bariyer olarak davranması amacıyla hyaluronik asit/polikaprolaktondan oluşmaktadır. Salisilik asit yüklü alt tabaka ise iltihaplanma önleyici ve antimikrobiyal aktivitesini kazandırmak amacıyla kitosan ve zein içermektedir. Hem yapay hem de doğal polimer kullanmak doğru bir seçim olarak bulunmuştur.

Jatteau ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında üç boyutlu gözenekli nanofiber yapılı doku iskeleleri üretilmiştir. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen polikaprolakton ve ilaçla modifiye edilmiş olan hyaluronik asit jel birleştirilmiş ve nazal kıkırdak implantları olarak kullanmak için spiral tüp şeklinde nanofiber yapı iskelesi üretilmiştir. Tüp şeklindeki iskele yapısı, gözenekliliği ve liflerin çapı, taramalı elektron mikroskobu ile değerlendirilmiştir ve yapı iskelelerinin biyolojik özellikleri Simüle Edilmiş Vücut Sıvısı (SBF) kullanılarak in vitro ortamda değerlendirilmiştir. SEM analizi sonuçlarına göre, apatitin SBF'ye daldırıldıktan sonra boru şeklindeki iskelelerde kısa bir süre içinde oluştuğu ve yapı iskelelerinin yüksek in vitro biyoaktivitesi gösterdiği belirtilmiştir.

Linsuwanont ve arkadaşlarının (2021) çalışmasının amacı elektro-eğirme yöntemiyle üretilen polikaprolakton yapı iskelelerinin hyaluronik asit (HA), jelatin(GE) ve HA-GE yüzey modifikasyonları ile biyoyumluluğunun değerlendirilmesidir. Yapılan çalışmada tüm yüzey modifikasyonlarının biyoyumluluğu arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada HA

ile yüzey modifikasyonu yıkama yöntemiyle yapılmıştır. Yıkama esnasında Sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmıştır.

Miguel ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında elektro-eğirme yöntemini kullanarak asimetrik iki tabakalı membran üretilmiştir. Üst tabaka üst deri (epidermis) doğasını ve su geçirmezlik özelliğini taklit etmek için ipek fibroin (SF) ve polikaprolaktondan oluşmaktadır. Alt deriyi (dermis) temsil eden alt tabaka ise bitkisel ilaç (timol (THY)) yüklü hyaluronik asit ve ipek fibroinden üretilmiştir. Asimetrik membranlar başarılı bir şekilde deri tabakasını simule etmektedir. Toplanan tüm veriler, üretilen elektrospun asimetrik membranın iyileştirme süreci için uygun gözeneklilik, ıslanabilirlik ve mekanik özellikler sergilediğini göstermiştir. Ayrıca in vitro veriler, insan fibroblastının zarların yüzeyine yapışabildiğini ve bu yüzeylere yayılabileceğini, böylece biyouyumluluklarını doğruladığını da göstermiştir. THY'nin zarın alt tabakasına dahil edilmesi ile, antioksidan ve antibakteriyel özelliklerin geliştirildiği belirlenmiştir.

Chen (2014) ve arkadaşlarının çalışmasında mevcut yapışma önleyici bariyer filmlerine alternatif olarak hyaluronik asit eklenmiş polikaprolakton nanofiber membranlar hazırlanmıştır. Hyaluronik asit ile yapılan yüzey modifikasyonu ile PCL nanofiber membranın su emme ve mekanik özellikleri geliştirilmiştir. Sonuç olarak, bahsedilen uygulamalar için PCL-HA nanofiber membranların, HA içermeyen PCL nanofiber membrana göre daha avantajlı olduğu ispatlanmıştır.

Wang ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında elektro-eğirme yöntemi ile biyolojik olarak parçalanabilen nano lifli yapı iskeleleri üretilmiştir. İskeleler polikaprolakton, hiyalüronan ve kapsülleyici epidermal büyüme faktörlerinden oluşmaktadır. Nanoliflerin morfolojisi ve çekirdek-kılıf yapısı, SEM ve TEM ile karakterize edilmiştir. Yapı iskeleleri ayrıca bir Fourier dönüşümü kızılötesi analizi, enerji dağılımlı spektroskopi ve su temas açısı ile kimyasal bileşim ve hidrofilitiklik açısından karakterize edilmiştir. Hiyalüronan bileşeni olan ve olmayan çekirdek-kılıf yapıları nanoliflerin sürekli salım potansiyelini değerlendirmek için in vitro olarak protein sığır serum albümini ve epidermal büyüme faktörü için salım çalışmaları yapılmıştır. Ek olarak, insan derisi keratinositlerinin (HaCaT) ve polikaprolakton/hiyalüronan ve polikaprolakton/hiyalüronan-epidermal büyüme faktörü iskelelerinde fibroblastların in vitro kültürlemesi, hiyalüronan ve epidermal büyüme faktörünün hücre çoğalması ve infiltrasyonu üzerinde önemli bir

sinerjistik etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca, polikaprolakton/hiyalüronan/epidermal büyüme faktörü yapı iskelelerinde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında yara iyileşmesiyle ilişkili genler kolajen I, kolajen III ve TGF- β 'de bir artış olmuştur. Bulgularımız, hiyalüronan bazlı nano lifli iskelelerin biyoaktivitesi ve hemostazının, yara iyileşmesi için büyüme faktörlerinin salınmasını kapsülleme ve kontrol etme kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir.

Öztürk ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında ağızdan ilaç alımında kullanmak üzere deksketoprofen trometamol (DKT) yüklü kitosan nanopartiküller püskürtmeyle kurutma yöntemiyle üretilmiştir. Hazırlanan numunelerde yüksek kapsülleme verimi gözlenmiştir (%73-84). DKT yüklü nanopartiküller iki farklı molekül ağırlığına sahip olan kitosan kullanılarak üretilmiştir. Deneyler *in vitro* ortamda, pH=1,2 ve pH=6,8'de gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, en uygun kitosan nanopartiküller *in vivo* HET-CAM tahlili kullanılarak anti-enflamatuvar özellikleri açısından incelenmiştir. Yapılan salım çalışmalarında özellikle pH=6,8'de uzatılmış etkili salım gözlemlenmiştir. Yapılan kinetik analiz sonucunda her iki ortam için en uygun kinetik modelin Weibull modeli olduğu bulunmuştur. Karakterizasyon çalışmaları DKT'nin polimerlere yüklendiğini göstermiştir. Mirek ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, lifler, ilaç için mikro kaplar görevi gören ve sistemin toplam ilaç kapasitesini artıran ilaç yüklü mikrokürelerin eklenmesiyle modifiye edilmiştir. Böyle bir yapıdan ilaç salınması, mikrokürelerin liflerin içine yerleştirilmesiyle yavaşlatılmış ve böylece lifler, bir polimer tabakası ile kaplanmıştır. Çalışma, aktif madde olarak rodamin 640 veya ilaç örneği olarak ampisilin yüklü polikaprolakton/polietersülfon mikroküreler ile modifiye edilmiş UV ışığı ile çapraz bağlanmış polivinilpirolidon liflerinin elde edilmesi için yeni bir yöntem (mikroküre süspansiyon elektrospinleme) sunmuştur. UV-çapraz bağlanma süresinin ve mikroküre ilavesinin lifli matların bozunma, mekanik dayanıklılık ve taşıma özellikleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Matların suda çözünmediği, bazı durumlarda mekanik olarak daha güçlü olduğu, ilaçlama kapasitelerini arttırdığı ve ani salım etkisini ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. Ampisilin yüklü matların antibakteriyel özellikte olduğu ve ilaç salım sistemi olarak uygulama potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.

Ahmady ve arkadaşlarının çalışmasında (2023) polikaprolakton-kitosan nanofiber matlarına gömülü kapsaisin yüklü aljinat nanoparçacıklarından oluşan yeni bir nanofiber elde edilmiş ve bu malzemelerden salım davranışları incelenmiştir. Aljinat

nanoparçacıklarının 19,42-1,8 nm çapında olduğu ve %98,7-%0,6 kapsülleme verimliliğine sahip olduğu belirtilmiştir. Elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanan polikaprolakton-kitosan nanofiberlerin farklı karışım oranları 100:0, 80:20 ve 60:40 olarak seçilmiştir. Karakterizasyon çalışmalarından sonra en uygun olarak bulunan nanofiberler kapsainin yüklü aljinat nanoparçacıkları yüklemek için kullanılmıştır. Kapsaisin yüklü aljinat nanopartiküllerin polikaprolakton-kitosan nanofiberlere gömülmesi ile, kapsaisin salımının 120 saatten 500 saate uzamasına sebep olmuştur. Polikaprolakton-Kitosan 40 nanofiberler, en düşük su temas açısına, en yüksek hidrofilikliğe, uygun morfolojiye, geniş lif çapı ve optimum gözeneklilik yüzdesine sahip olması nedeniyle en uygun mat olarak bulunmuştur.

Yang ve arkadaşlarının çalışmasında (2022) iyi biyouyumluluğu, kontrollü ve verimli ilaç salımına sahip ilaç salım implantı hazırlanmıştır. İlaç yüklü fiberler sıcak eriyik ekstrüzyon ile erimiş biriktirme modelleme prosesi için üretilmiştir. İlaç taşıyıcısı olarak polikaprolakton kullanılmıştır ve ilaç olarak ise ibuprofen kullanılmıştır. Kitosan, kontrollü ve verimli kanalları oluşturmak için çözünmüştür. Sıcak eriyik ekstrüzyon ve erimiş biriktirme kalıplama işlemleri sırasındaki fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki değişiklikler ve implantların ilaç salım davranışı, mekanizması ve biyouyumluluğu araştırılmıştır. Sonuçlar ilaç ve kitosan miktarı arttıkça, liflerin çekme mukavemetinin azaldığını göstermiştir. İlaç salım verimliliği %99 olup ve esas olarak difüzyon-erozyon mekanizması yoluyla 120 saat sürmüştür. FT-IR sonuçları, ilacın karboksil grubu ile polikaprolakton hidroksil grubu arasında güçlü bir hidrojen bağı oluşturduğunu göstermiştir. Yeni kimyasal bağlar olmamakla birlikte, ilaç, kitosan ve polikaprolaktonun sıcak eriyik ekstrüzyon ve erimiş biriktirme kalıplama işlemleri sırasında bozunmadığını göstermiştir.

Al-Baadani ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, polikaprolakton/jelatin kompozit membranlar eş eksenli elektro-eğirme yöntemiyle üretilmiştir. Kompozit membranların biyouyumluluğu ve kontrollü ilaç salım davranışı detaylı bir şekilde incelenmiştir. Jelatinin eklenmesi osteoblastların yapışmasını ve farklılaşmasını artırmıştır, polikaprolaktonun eklenmesi ise mekanik özelliklerini geliştirilmiştir. İn vitro ilaç salım sonuçlarında polikaprolakton liflerin miktarını ve boyutunu ayarlayarak jelatinin bozunmasının ve hidrofilik ilaçların/proteinlerin salım profilinin etkili bir şekilde kontrol edilebileceğini göstermiştir: düşük PCL gruplarında (PCL/Gel-1) & PCL/Gel-4), jel nanolifleri hızla çözünerek 1 hafta içinde ani salımla sonuçlanmıştır, PCL içeriğinin artmasıyla ilaç salım

hızı kademeli olarak azalmıştır ve toplam salım süresi 2 haftaya (PCL/Gel-2, PCL/Gel-3 & PCL/Gel-5) veya daha fazlasına uzamıştır (PCL/Gel-6).

Bardonova ve arkadaşları (2022) çalışmalarında oktenidin dihidroklorür ve triklosanın doğal hyaluronik asit emülsiyonları, dispersiyonları ve karışımlarından elektro-eğirilmiş nanolifli malzemelere yüklenmesine odaklanmışlardır. Oktenidin dihidroklorürün çözücü sisteminden etkilenen fiber morfolojisi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Tüm oktenidin dihidroklorürün kapsülleme verimliliklerinin yaklaşık %90 olduğu bulunmuştur. Triklosanın kapsülleme verimlilikleri yöntemle ilgili olarak değişiklik göstermiştir. Emülsiyon kullandığında kapsülleme verimliliği daha yüksek bulunmuştur. En iyi sonuç ise triklosanın %96'sının kapsüllendiği bir karışımla elde edilmiştir. Dispersiyon kullanıldığında kapsülleme verimliliği daha düşüktür ve bu yöntem en az kontrol edebilen yöntemdir. Hyaluronik asit- oktenidin dihidroklorür eğirme çözeltilerinin farklı hazırlanma yöntemleri de lif çaplarını etkilememiştir ve tek tek malzemelerin hücre canlılığı üzerindeki etkilerinde hiçbir fark gözlenmemiştir.

Su ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, hyaluronik asit (HA) ve keratin (KR) yüklü polikaprolakton/polietilen oksit kompozitleri ayrı bir şekilde emülsiyon ve ko-elektro-eğirme yöntemleriyle üretilmiştir. HA ve KR havyansal kaynaklardan elde edilmiş ve karakterize edilmiştir ve biyoaktif temsilci olarak hem birlikte hem de ayrı bir şekilde koaksiyel lif yapılara yüklenmiştir. Fiberlerin morfolojik, kimyasal, termal ve mekanik özellikler araştırılmıştır. İn vitro çalışmalar, elektro-eğirilmiş matların herhangi bir sitotoksik etkiye sahip olmadığını ve lif yapısında dahil edilen HA ve KR'ın sinerjistik olarak hücre canlılığını ve hücre proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir. SEM sonuçlarına göre, emülsiyon yöntemiyle üretilen fiberlerin nano boyutta düz ve boncuksuz olduklarını, ko-aksiyel yöntemiyle üretilmiş olanları ise mikro boyutta olduklarını göstermiştir. FTIR-ATR sonuçlarında sadece polikaprolaktona ait (kabuk polimer) karakteristik pikler gözlemlenmiştir, çekirdek polimerlerin pikleri ise gözlemlenmemiştir. Bu durum, çekirdek-kabuk fiberlerin başarılı bir şekilde üretildiklerini göstermiştir.

Sun ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında kitosan/hyaluronik asitten oluşan sulu kompleks bir koaservat çözeltisinden nanolifleri elektro-eğirme yöntemiyle üretilmiştir. Elektro-eğirme yönteminin parametrelerinin etkisi, eklenen tuzun etkisi ve alkol çözücülerinin eklenmesinin koaservat çözeltisinin elde edilen nanolifleri nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Genel olarak, tuz ve alkol ilavesinin koaservatların faz davranışını ve reolojisini ve sonuç olarak elde edilen liflerin boyutunu nasıl etkilediği gözlemlenmiştir. Tuz, koaservat içindeki elektrostatik ilişkileri zayıflatmaya ve öncü çözelti viskozitesini düşürmeye hizmet ederken, alkol eklenmesi sistemin dielektrik sabitini düşürmüştür ve bu etkileşimleri güçlendirmiştir. Koaservat örnekleri ağırlıkça %3 etanol içeren sulu bir çözücü ve 24 kV uygulanan voltaj ile elektro-eğirme işlemine tabi tutulduğunda en küçük ortalama nanolif çapının 115 ± 30 nm olduğu belirlenmiştir.



3.DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümde tez çalışmasında kullanılan malzemeler, cihazlar ve tüm deneysel çalışmalar detaylı olarak açıklanmıştır. Bu tez çalışmasının amacı, deksketoprofen trometamol etken maddesi için polikaprolakton ve hyaluronik asit içeren fiberlerin hazırlanması, karakterizasyonu, ilaç salım özelliklerinin ve ilaç salım kinetiğinin incelenmesidir.

3.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

3.1.1. Kullanılan malzemeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan malzemeler ve özellikleri Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal malzemeler ve özellikleri

Malzeme	İçerik	Tedarik Edilen Firma
Poli(kaprolakton) (PCL)	Mn~80 000	Sigma-Aldrich
Hyaluronik asit sodyum tuzu (<i>Streptococcus equi</i> 'den)	~1,5-1,8 x 10 ⁶ Da	Sigma-Aldrich
Deksketoprofen trometamol		
N,N-Dimetilformamid (DMF)	HCON (CH ₃) ₂ ≥99,5	Merck
Kloroform	CHCl ₃ ≥99,8	Sigma-Aldrich
Sodyum hidroksit	97,0-100,5%	Mallinckrodt Baker
Potasyum dihidrojen fosfat	99,5-100,5%	Merck
Glutaraldehit	%25 suda çözelti	Merck

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar aşağıda özetlenmiştir.

- Elektro-eğirme cihazı
- Optik mikroskop (Meiji)
- UV-Visible Spektrofotometresi (PG Instruments T80+)
- Çalkalayıcı su banyosu (Nüve)

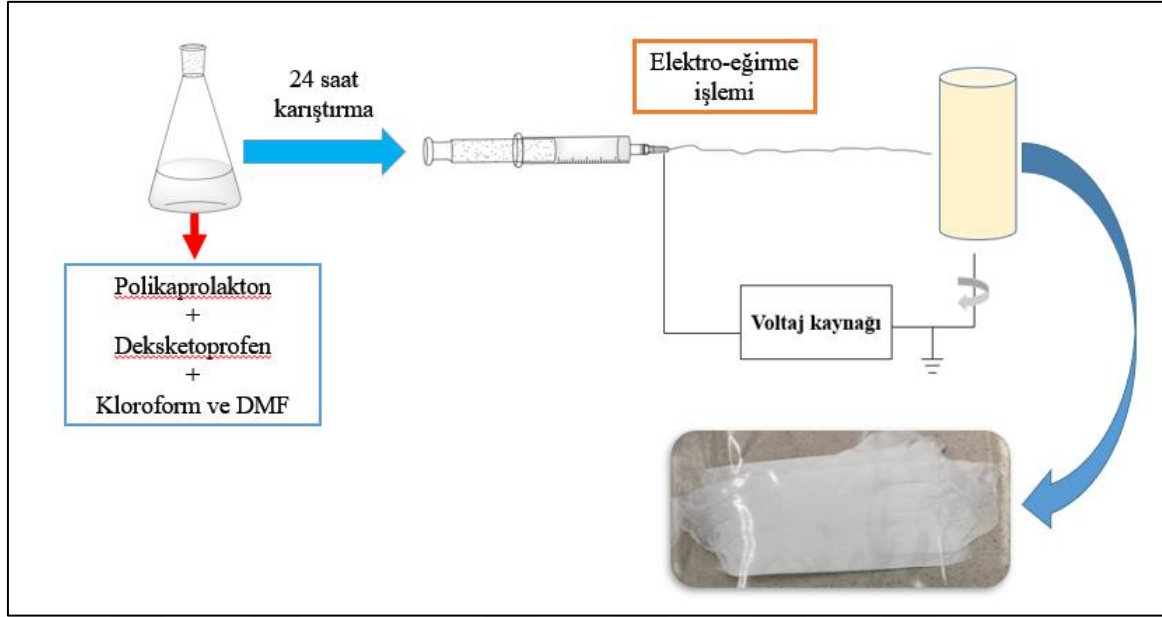
3.2. İlaç Taşıyıcı Fiberlerin Hazırlanması

Deksketoprofen trometamol (DKT) ilaç taşıyıcı fiberlerin hazırlanmasında polimer olarak polikaprolakton (PCL) kullanılmıştır. Öncelikle PCL/DKT çözücünde çözülerek elektro eğirme ile fiberler hazırlanmıştır. PCL/DKT fiberler, PCL ve Deksketoprofen trometamolün seçilen oranda tartılarak, hacimce 9:1 (v/v) Kloroform:DMF çözücüsü içerisinde çözününceye kadar karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Çalışmada hazırlanan ilaç yüklü fiberlerin adlandırılması ve içerikleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir. Hazırlanan karışım 24 saat manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra elektro-eğirme işlemi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.2. İlaç yüklü fiberlerin adlandırılması ve içerikleri

Fiberlerin Bileşenleri	PCL, % (w/v)	HA, % (w/v)	İlaç, % (w/v)	Glutardialdehit % (v/v)
PCL15	15	-	0,9	-
PCL15/HA0.1	15	0,1	0,9	-
PCL15/HA0.3	15	0,3	0,9	-
PCL15/HA0.5	15	0,5	0,9	-
PCL18	18	-	0,9	-
PCL18/HA0.1	18	0,1	0,9	-
PCL18/HA0.3	18	0,3	0,9	-
PCL15/HA0.1/GLU1	15	0,1	0,9	1
PCL15/HA0.3/GLU1	15	0,3	0,9	1
PCL15/HA0.3/GLU10	15	0,3	0,9	10
PCL15/HA0.3/GLU20	15	0,3	0,9	20

Elektro eğirme ile fiber elde etmek için hazırlanan karışım şırıngaya alınmıştır. Şırıngaya metalik iğne ucu takılmış ve elektro eğirme sisteminin pompasına yerleştirilmiştir (Şekil 3.1). Şırınga ucu 0-40 DC voltaj üreten güç kaynağı elektrotuna bağlanmıştır. Şırınga ucu ile toplayıcı yüzey arasındaki mesafe 20-23 cm uzaklıkta ayarlanmıştır. Toplayıcı yüzey alüminyum folyo ile kaplanmıştır. Fiberlerin hazırlanmasında kullanılan akış hızı (0.9-1.3 ml/saat), uygulanan voltaj (15-20 kV) ve şırınga ucu ile toplayıcı yüzey arasındaki mesafe Çizelge 3.3'te verilmiştir.

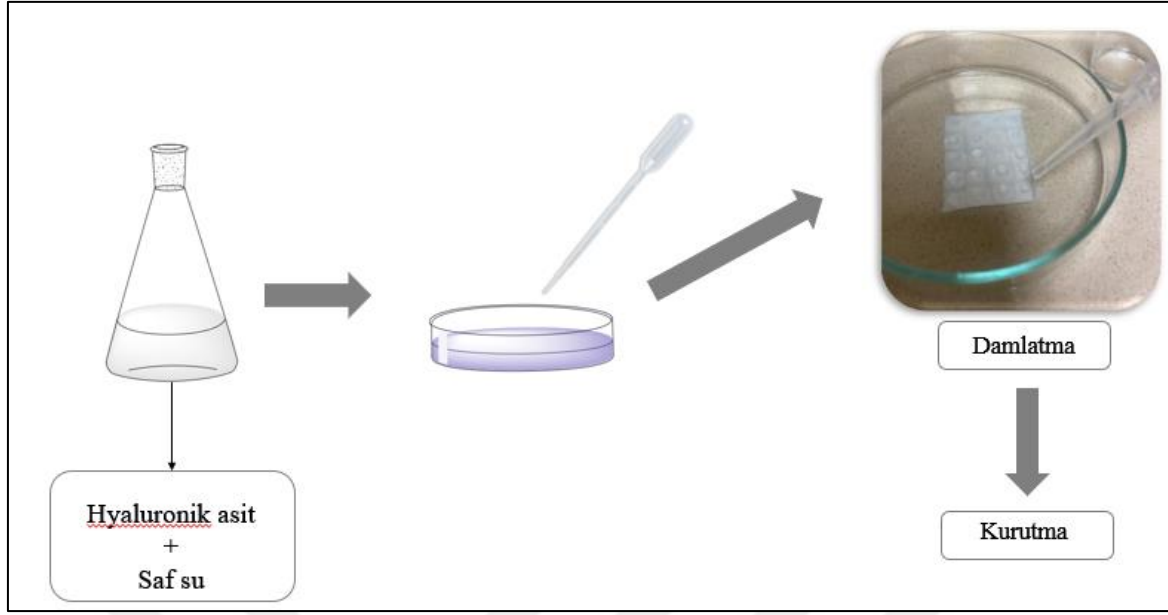


Şekil 3.1. Elektro eğirme sistemi ile fiber hazırlama sistemi

Çizelge 3.3. Fiberlerin elektro eğirme koşulları

Matların Bileşenleri	Çözelti akış hızı (ml/saat)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)
PCL15	1,0	22	23
PCL15/HA0.1	1,0	22	23
PCL15/HA0.3	1,0	22	23
PCL15/HA0.5	1,0	23	22
PCL18	0,8	17	22
PCL18/HA0.1	0,8	17	22
PCL18/HA0.3	0,8	17	22
PCL15/HA0.1/GLU1	1,0	23	22
PCL15/HA0.3/GLU1	1,0	23	22
PCL15/HA0.3/GLU10	1,0	23	22
PCL15/HA0.3/GLU20	1,0	23	22

Hyaluronik asit (HA) içeren fiberler ise (PCL/DKT/HA fiberler), PCL/DKT fiberlere hyaluronik asitin damla damla eklenmesiyle elde edilmiştir (Şekil 3.2). Hyaluronik asit ilk olarak distile suda çözülmüştür ve PCL/DKT fiberlerine %0,1-0,5 (w/v) olacak şekilde damlatılarak eklenmiştir. HA'yı PCL/DKT'ye çapraz bağlamak için glutaraldehit kullanılmıştır. Glutaraldehit oranı %1-20 olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan fiberlerin içerikleri Çizelge 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2. İlaç yüklü malzemeye hyaluronik asit eklenmesi

3.3. Karakterizasyon Çalışmaları

3.3.1. Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi

İlaç içeren fiberlerin Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrumu $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında ve % Geçirgenlik modu kullanılarak oda sıcaklığında Jasco 4700 ATR/FT-IR cihazı kullanılarak alınmıştır.

3.3.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Fiberlerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobuyla karakterize edilmiştir. Analiz için QUANTA 400F Field Emission marka, 1,2 nm çözünürlüğe sahip taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır.

3.4. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları

İlaç yüklü fiberlerden Deksketoprofen trometamol ilacının salım testleri in vitro ortamda, çalkalamalı su banyosunda gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneyleri pH=7,4 fosfat tampon çözeltisinde, 37°C sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızında gerçekleştirilmiştir. Deneylerde fiberler 1x1 cm ölçülerinde kare şeklinde kesilmiş ve 40 ml fosfat tampon çözeltisine konmuştur. İlk gün 6 saat süre ile saat başı örnek alınmış ve deneyler 48 saat süre ile takip

edilmiştir. İlaç salım ortamından 1 ml örnek alınmış ve ortama taze 1 ml tampon çözeltisi eklenmiştir. Alınan numunelerdeki ilaç miktarı, UV/VIS spektrofotometresinde 260 nm dalga boyunda absorbansları okunarak belirlenmiştir. Absorbans biriminden derişim birimine geçebilmek amacıyla çalışma doğrusu oluşturulmuştur (Bölüm 3.5). İlaç salım deneyleri her bir malzeme için 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Fiberlerden in vitro ilaç salımı, kümülatif ilaç salım yüzdesi (Eşitlik 3.1) hesaplanarak belirlenmiştir.

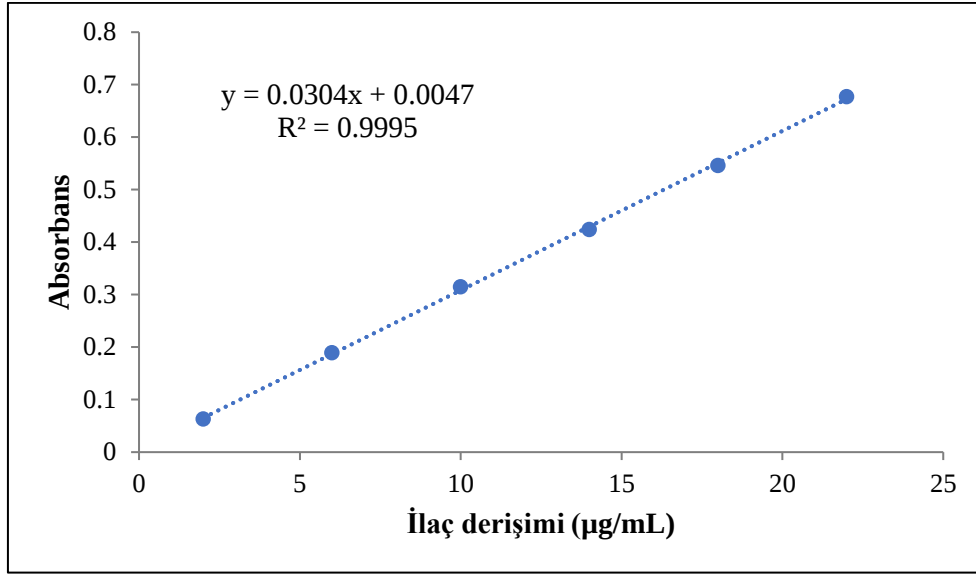
$$\% \text{ Kümülatif İlaç Salımı} = \frac{V \cdot C_t + v \sum_{0}^t C_t - 1}{W} * 100 \quad (3.1)$$

Bu eşitlikte, V toplam çözelti hacmini, C_t herhangi bir t anındaki ilaç derişimini, W filmin taşıdığı toplam ilaç miktarını, v çözeltiden alınan örnek hacmini ifade etmektedir. Bu eşitliğin payda kısmı salınan toplam ilaç miktarını (mg) göstermektedir.

3.5. Çalışma Doğrusunun Oluşturulması

İlaç salım çalışmalarında, fiberlerden salınan Deksketoprofen trometamol ilaç miktarını belirlemek için deney sırasında alınan örneklerin UV spektrofotometrede absorbansları okunmuştur. Bu amaçla öncelikle derişimi bilinen ilaç örneğinin UV spektroskopisinde 200-800 nm dalga boyu aralığında spektrum taraması yapılmıştır. Spektrum taramasında maksimum absorbans veren dalga boyu 260 nm olarak belirlenmiştir. Deksketoprofen trometamol ilacının derişimi ile absorbansı arasındaki ilişkiyi belirlemek için çalışma grafiği oluşturulmuştur. Bu amaçla 2-22 µg/mL derişimlerinde DKT çözeltileri hazırlanmış ve UV-Vis spektrofotometre cihazı ile 260 nm’de absorbansları ölçülerek absorbans-derişim grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.3). Bu grafik yardımıyla ilaç derişimi ile absorbans arasında Eşitlik 3.2 ile verilen bağıntı elde edilmiştir.

$$\text{Absorbans} = 0,0304 * C(\mu\text{g/mL}) + 0,0047$$



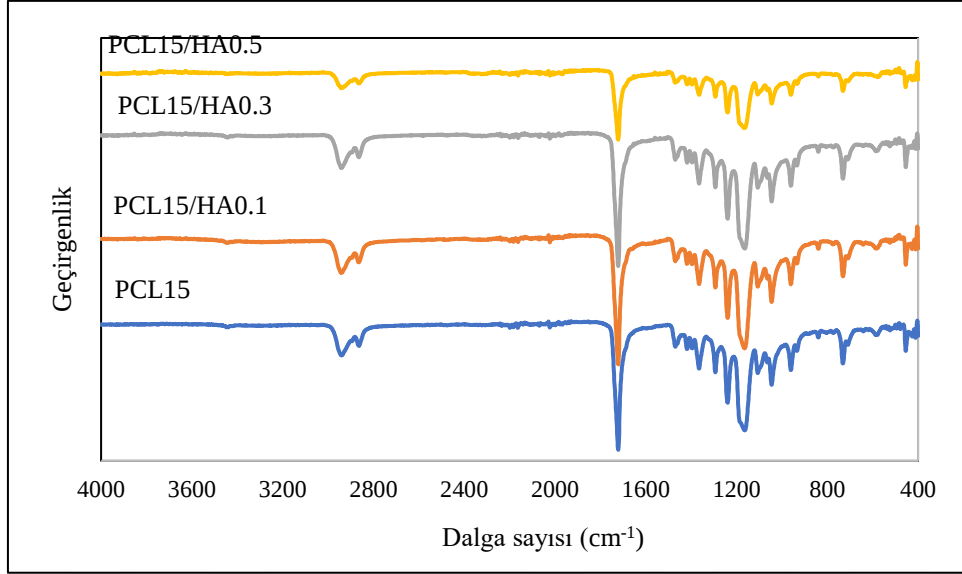
Şekil 3.3. Deksketoprofen trometamol ilacının çalışma grafiğı

4. DENEY SONUÇLARI

4.1 Karakterizasyon Çalışmaları

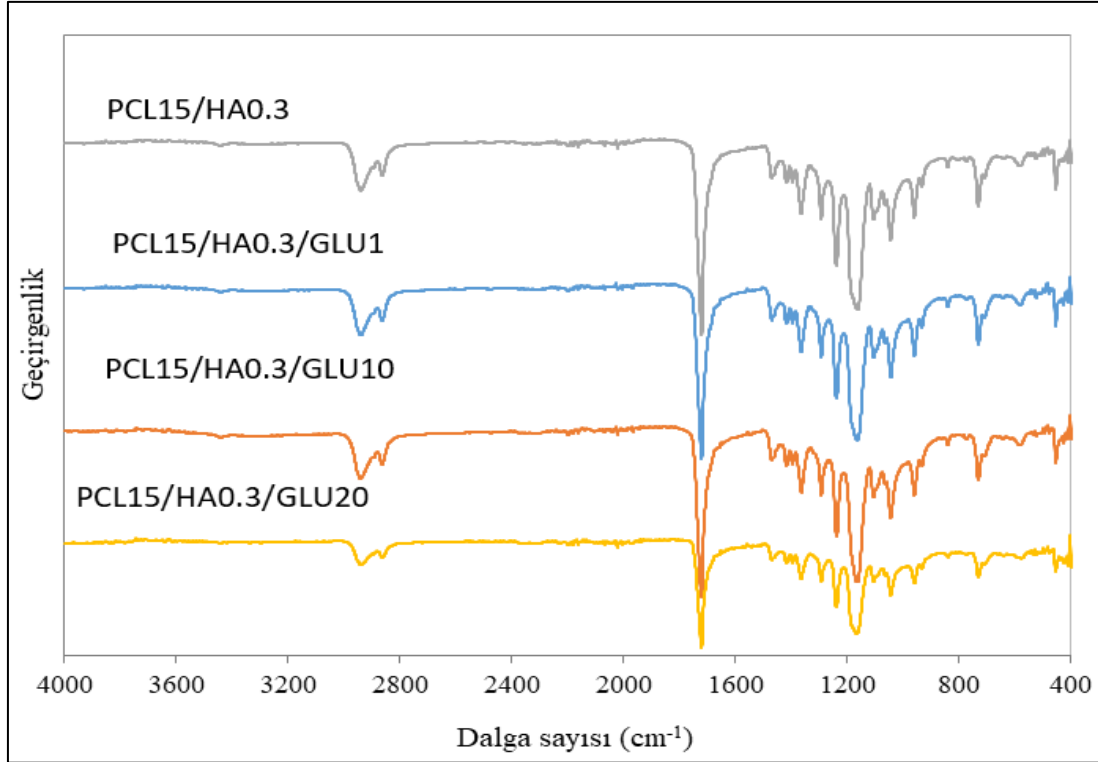
4.1.1. FT-IR Analizi

İlaç salımı için hazırlanan PCL, PCL/HA, PCL/HA/GLU fiberlerin yapısal özelliklerini incelemek için fiberlerin FT-IR spektrumları alınmıştır. PCL15, PCL15/HA0.1, PCL15/HA0.3, PCL15/HA0.5 fiberlerin FT-IR spektrumları Şekil 4.1’de verilmiştir. Bu spektrumlarda 2940 ve 2865 cm^{-1} ’deki pikler PCL yapısındaki asimetric ve simetric CH₂ gruplarını göstermektedir. 1721 cm^{-1} ’de görülen pik yapıdaki karbonil (C=O) gruplarının gerilme titreşimlerini göstermektedir (Seyrek, Okur ve Saraçoğlu, 2021; Wang ve diğerleri, 2016). Ayrıca PCL yapısındaki C–O ve C–C bandları 1293 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. Buna ilaveten 1239 cm^{-1} and 1045 cm^{-1} , 1164 cm^{-1} ve 731 cm^{-1} ’deki pikler PCL’ye ait asimetric C–O–C gerilmeleri, simetric C–O–C gerilme, ve CH₂ gerilme titreşimlerine işaret etmektedir (Seyrek ve diğerleri, 2021). Hyaluronik asite ait karakteristik pikler 3432, 1639, 1412, 1042 cm^{-1} ’deki dalga sayılarında gözlenmektedir. OH, NH₂ gerilme titreşimleri 3432 cm^{-1} ’de, ikincil amid grupları 1639 cm^{-1} ’de, C-O ve C=O grupları 1412 cm^{-1} ’de, C-OH gerilme titreşimleri 1042 cm^{-1} ’de gözlenmektedir (Chanda ve diğerleri, 2018). Bu tez çalışmasında HA içeren fiberlere ait spektrumlarda bu dalga sayılarına ait piklerde belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Bu durumun HA’nın fiberlere damlatma yoluyla eklenmesinden ve damlatılan HA miktarının PCL’ye göre çok küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Chanda ve diğerleri (2018) bu durumun HA’ya ait karakteristik pikler ile PCL’ye ait piklerin çakışmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.



Şekil 4.1. PCL15 ve farklı derişimlerde HA içeren fiberlerin FT-IR spektrumları

HA suda çözünen bir polimer olduğundan ilaç salımı ve doku malzemeleri uygulamalarında kullanımı zorlaşmaktadır. HA ile hazırlanan fiberlerin hem bozunmalarını geciktirmek ve hem de biyomedikal kullanımlar için uygun hale getirmek için çapraz bağlanma işlemi gerekmektedir. Bu amaçla karbodiimitler, aldehytler, çok değerlikli hidrasitler, sülfidler and çeşitli epoksitler kullanılmaktadır (Valachová, El Meligy ve Šoltés, 2022). Bu çalışmada HA'nın fiberlere bağlanması için çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit kullanılmıştır. Kullanılan glutaraldehit yüzdesi % 1, 10 ve 20 alınarak HA'nın fiberlere bağlanması işlemi gerçekleştirilmiştir. Glutaraldehit yapısındaki aldehit grupları ile amin grupları arasında Schiff baz reaksiyonu ile $C=N$ bağları oluşturmaktadır (Gruppuso ve diğerleri, 2022). Glutaraldehit ile çapraz bağlı fiberlere ait FT-IR spektrumları Şekil 4.2'de verilmiştir. Düşük miktarda glutaraldehit içeren fiberlere ait spektrumlarda belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durumun glutaraldehit ve HA oranlarının PCL'ye göre daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna ilaveten %20 glutaraldehit ile çapraz bağlı fiberlere ait FT-IR spektrumlarında piklerin şiddetinde azalma görülmüştür.



Şekil 4.2. PCL15/HA0.3 ve farklı derişimlerde GLU içeren fiberlerin FT-IR spektrumları

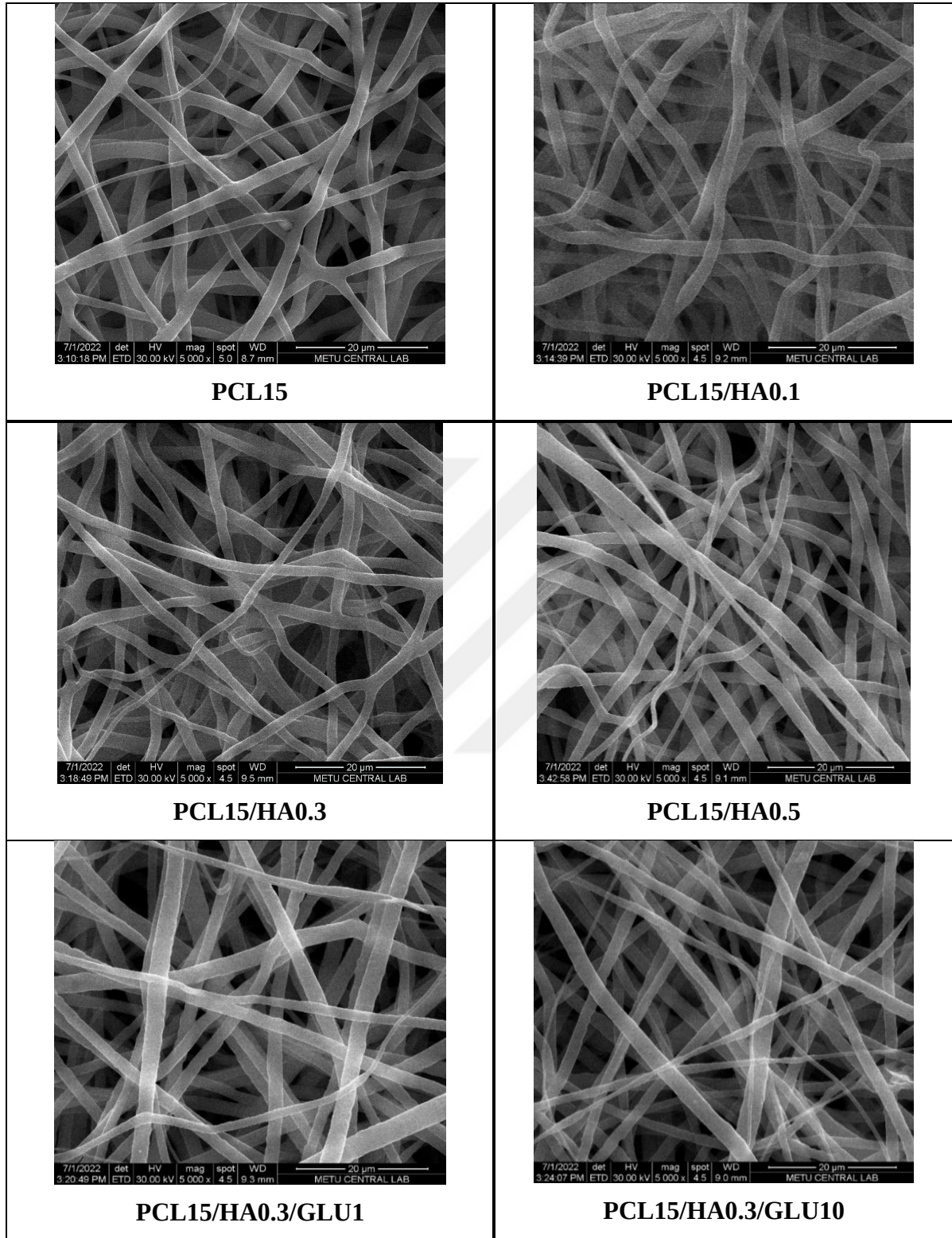
4.1.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanan fiberlerin yapısal morfolojileri SEM analizi ile karakterize edilmiştir. Resim 4.1’de PCL15, PCL/HA0.1, PCL/HA0.3, PCL/HA0.5, PCL15/HA0.3/GLU1 ve PCL15/HA0.3/GLU10 fiberlerine ait SEM görüntüleri 5000 büyütmede verilmiştir. SEM görüntülerinde fiberlerin düzgün yüzeyli olduğu, herhangi bir boncuk oluşumu olmadığı gözlenmektedir. Fiber yapısında boncuk olması elektro-eğirme ile fiber eldesinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Genellikle boncuk oluşumu, elektro-eğirme ile fiber hazırlama aşamasında ortam parametrelerinin (voltaj, çözelti akış hızı, iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe vb) yeterince iyi optimize edilememesinden kaynaklanabilmektedir. Bu çalışmada boncuk gözlenmemesi elektro eğirme ile fiber hazırlama koşullarının iyi optimize edildiği şeklinde açıklanabilir (Jain ve diğerleri, 2020).

Fiber kalınlığı ilaç salım özelliklerini etkileyen bir parametre olup, fiber kalınlığı arttıkça ilaç salımı azalmaktadır (Thakkar ve Misra, 2017). Thakkar ve Misra (2017) fiberlerin çap dağılımının ilaç salım özelliklerini etkilendiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada elektro eğirme ile hazırlanan fiberlerin çap dağılımı analiz edilmemekle birlikte yaklaşık olarak 0,5 – 2,5 µm kalınlığa sahip fiberlerin olduğu gözlenmiştir. HA eklenmiş fiberlerin çapında

HA içermeyenlere göre görsel olarak bir değişiklik tespit edilememiştir. Benzer durum çaprak bağlayıcı olarak glutardialdehit içeren fiberler için de geçerlidir.



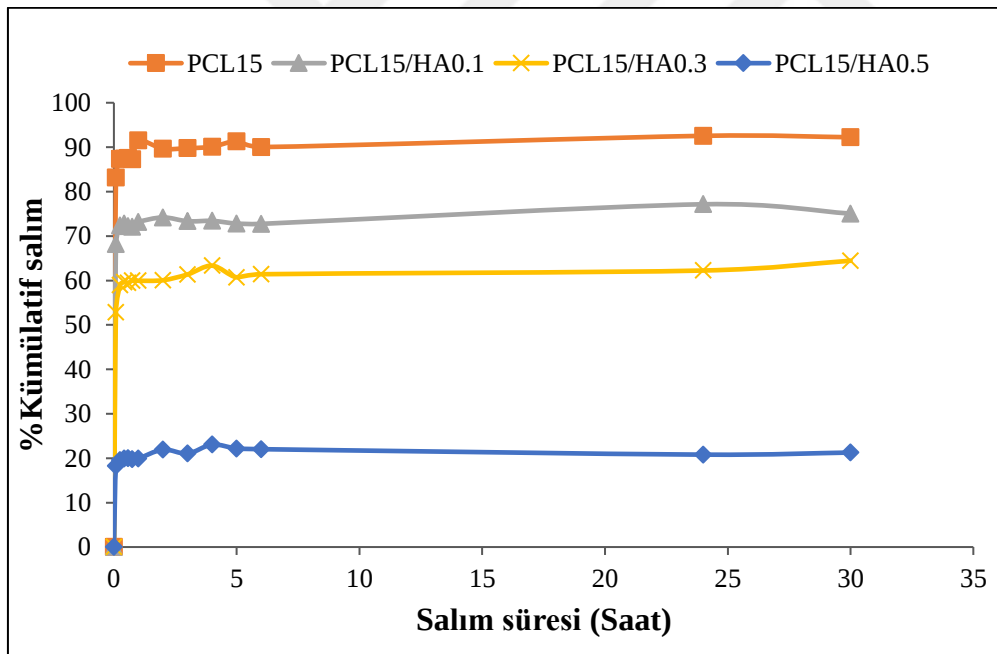


Resim 4.1. PCL/HA nanofiberlerin SEM görüntüleri

4.2. İlaç Salım Çalışmaları

İn vitro DKT ilaç salım çalışmaları pH=7,4'te, 37°C sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızında gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada öncelikle saf PCL+ilaç içeren fiberlerden ve farklı miktarlarda HA içeren fiberlerden ilaç salımı incelenmiştir (Şekil 4.3). HA içermeyen PCL15 fiberlerden %92,55 ilaç salımı elde edilmiştir. PCL15/HA0.1, PCL15/HA0.3 ve PCL15/HA0.5 sırasıyla %77,15, %64,4 ve %22,1 ilaç salım oranları elde edilmiştir. PCL15 fiberlere HA eklendiğinde kümülatif ilaç salım yüzdeleri HA miktarıyla orantılı olarak düşmüştür. HA PCL'nin üzerine damlatıldığında PCL'ye bir örtü görevi yaptığı ve ilaç salımını yavaşlattığı söylenebilir.

En yüksek %kümülatif ilaç salım miktarına %15 PCL'de görünmektedir. Hyaluronik asidin miktarı arttıkça %kümülatif ilaç salım miktarının azaldığı görünmektedir.

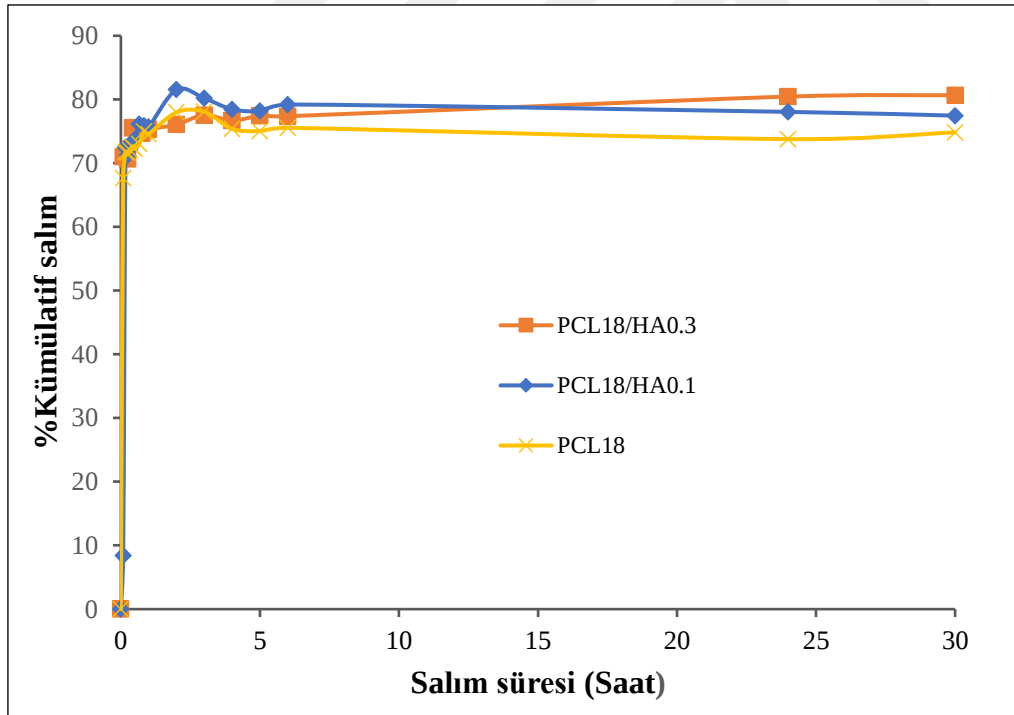


Şekil 4.3. %15 PCL ile farklı derişimlerde HA içeren fiberlerin salım grafiği

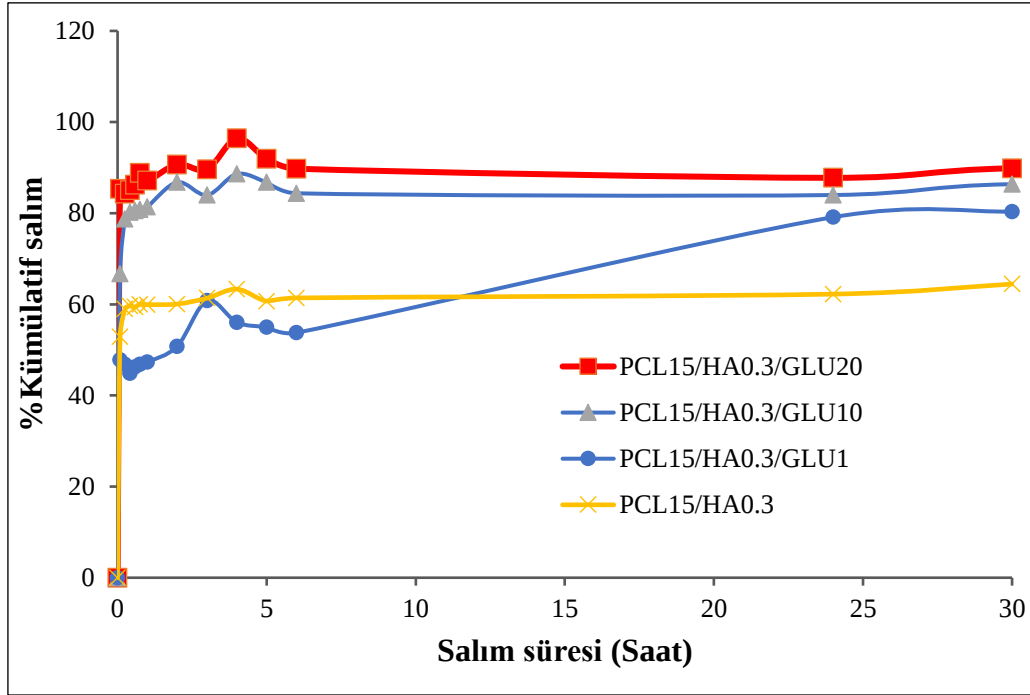
İlaç yüklü fiberlerde PCL oranının ilaç salım özelliklerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla PCL %18 olacak şekilde fiberler hazırlanmış ve ilaç salım özellikleri incelenmiştir (Şekil 4.4). Bununla birlikte %18 PCL içeren fiberlere %0,1 ve %0,3 olacak şekilde HA damlatma yöntemiyle eklenmiştir. %18 PCL içeren fiberlerden olan ilaç salım yüzdelerinin %15 PCL içeren fiberlere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. %15 PCL içeren

fiberlerden elde edilen ilaç salım oranları %92,55 iken %18 PCL içeren fiberlerden %78 olduğu görülmüştür. Bose ve diğerleri (2018) PCL/Mg yüklü hidroksiapatit/ilaç malzemesinden ilaç salımını incelemişler ve PCL oranının artması ile ilaç salım oranlarının azaldığını belirtmişlerdir. %18 PCL içeren fiberlere HA eklenmesi ile HA içermeyenlere çok benzer ilaç salım profilleri elde edilmiştir. %0,1 HA içeren fiberlerden %80 ve %0,3 HA içeren fiberlerden %80,7 ilaç salımı elde edilmiştir.

İlaç içeren fiberlerden ilaç salım özelliklerine glutaraldehit etkisi incelenmiştir (Şekil 4.5). HA suda çözünen bir polimerdir ve ilaç salım deneyleri sırasında çözünmektedir. Bu çalışmada HA'yı fiberlere bağlamak için glutaraldehit kullanılmıştır. Glutaraldehit oranı %1, %10 ve %20 olarak değiştirilmiş ve ilaç salım özelliklerine etkisi incelenmiştir. Glutaraldehit eklenmesinin ilaç salım oranlarını arttırdığı, glutaraldehit oranı arttıkça ilaç salımlarının arttığı gözlenmiştir. %1 GLU içeren fiberlerden ilaç salımının %80,4 olduğu, GLU'nun %20'e artırılması ile ilaç salım oranlarının % 89,9'a arttığı gözlenmiştir.



Şekil 4.4. %18 PCL ile farklı derişimlerde HA içeren fiberlerin salım grafiği



Şekil 4.5. Farklı derişimlerde GLU içeren fiberlerden ilaç salım grafiğı

4.3. İn Vitro İlaç Salım Kinetik Çalışmaları

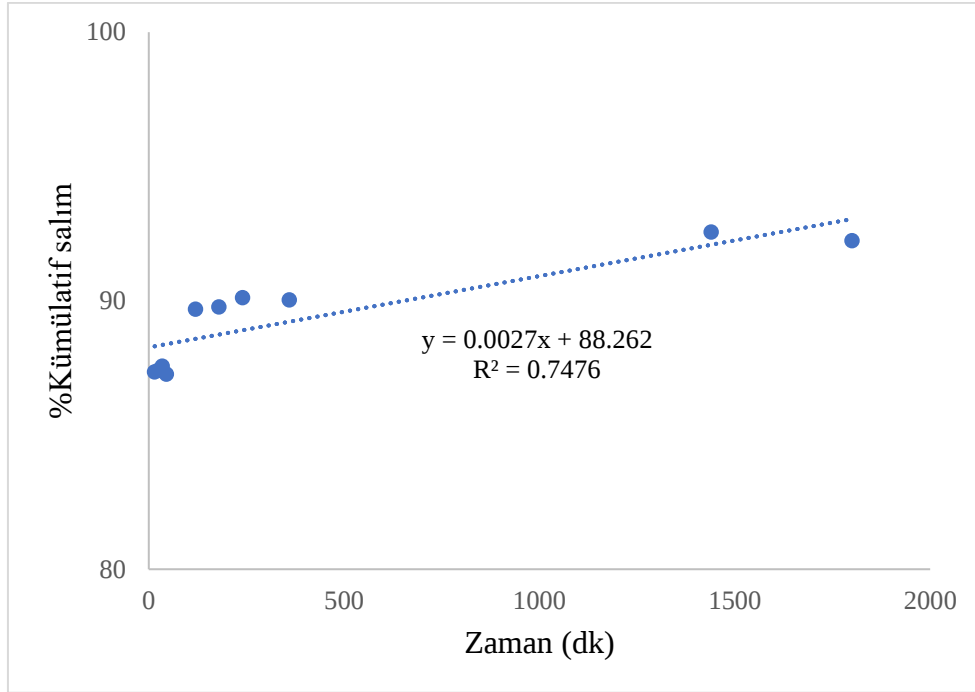
Deksketoprofen trometamol'ün PCL/HA fiberlerden ilaç salım mekanizmasını inceleyebilmek için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılmıştır. Bu modellerin deneysel verilere uygulanması sonucu elde edilen parametreler Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2'de yer almaktadır. Hazırlanan malzemelerden elde edilen ilaç salım kinetiğı sonuçlarına göre, elde edilen en yüksek korelasyon katsayıları (R^2) Korsmeyer-Peppas modelinin deneysel verilere uygulanması sonucu elde edilmiştir. Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım mekanizmaları hakkında bilgi vermektedir. Bu modelde yer alan n değeri, ilaç salım mekanizmasının difüzyon ya da şişme kontrollü olduğunu belirlemektedir. n değerinin 0,5-1 arasında olması aykırı ve kuralsız kinetiğı göstermektedir (Fickian olmayan). n değerinin 0,5 olması saf difüzyon kontrollü mekanizmaya (Fickian), $n < 0,5$ (yarı Fickian) olması ilacın salım ortamında şişmiş olan ilaç destek malzemelerinden difüzyonu yoluyla gerçekleştiğine işaret etmektedir (Onnainty ve diğerleri, 2016). Bu çalışmada ilaç içeren fiberlerden elde edilen salım kinetiğı analizine göre n değeri 0,5'ten küçük bulunmuştur. Bu durum deksketoprofen trometamol ilacının fiberlerden salımının Fickian difüzyon ile gerçekleştiğı anlamına gelmektedir.

Çizelge 4.1 İn vitro ilaç salım kinetik çalışmaların sıfıncı ve birinci derece sonuçları

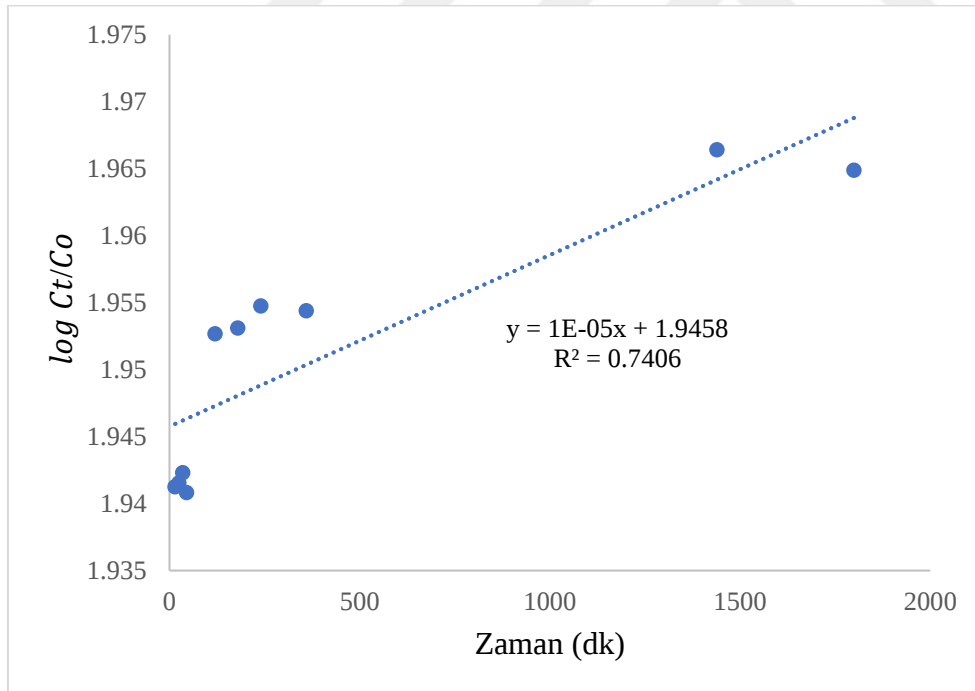
Fiberlerin Bileşenleri	Sıfıncı derece		Birinci derece	
	R ²	K ₀	R ²	K ₁
PCL15	0,748	0,0027	0,741	-4,606x10 ⁻⁵
PCL15/HA0.1	0,771	0,0014	0,766	-1,8424 x10 ⁻⁵
PCL15/HA0.3	0,839	0,0023	0,835	-4,606x10 ⁻⁵
PCL15/HA0.5	0,407	0,0007	0,614	-4,606x10 ⁻⁵
PCL18	0,202	0,001	0,203	-1,3818x10 ⁻⁵
PCL18/HA0.1	0,396	0,0024	0,391	-2,303x10 ⁻⁵
PCL18/HA0.3	0,876	0,003	0,869	-4,606x10 ⁻⁵
PCL15/HA0.1/GLU1	0,315	0,0037	0,551	-1,1515x10 ⁻⁴
PCL15/HA0.3/GLU1	0,838	0,014	0,806	-2,303x10 ⁻⁴
PCL15/HA0.3/GLU10	0,686	0,0023	0,677	-2,303x10 ⁻⁵
PCL15/HA0.3/GLU20	0,439	0,0016	0,434	-1,8424x10 ⁻⁵

Çizelge 4.2 İn vitro ilaç salım kinetik çalışmaların Higuchi ve Korsmeyer-Peppas sonuçları

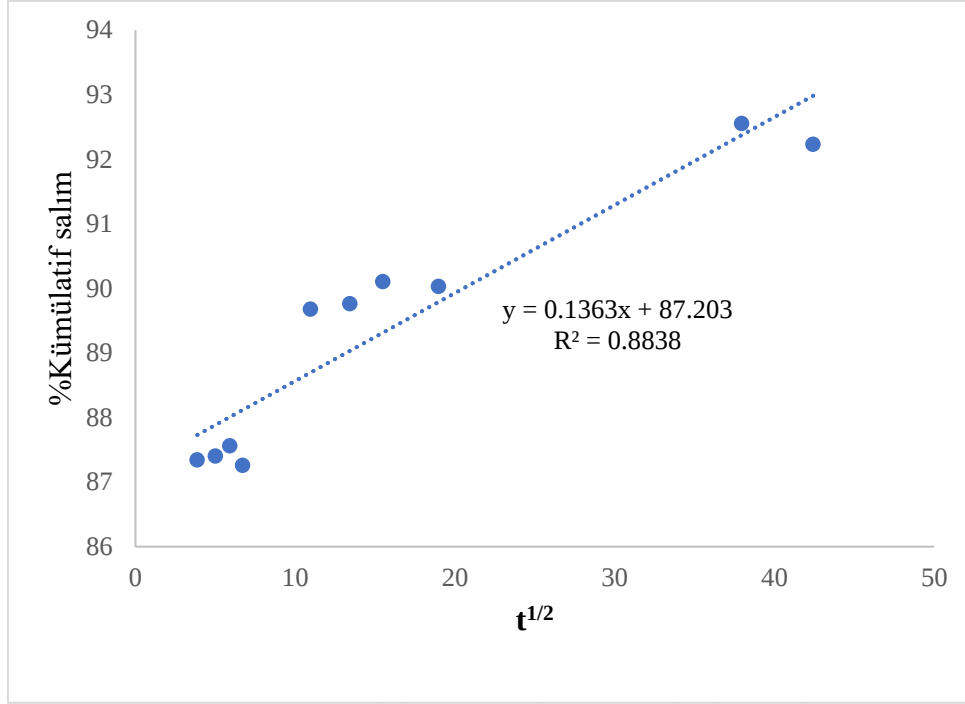
İlaç yüklü fiberler	Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	R ²	K _H	R ²	K _{KP}	n
PCL15	0,915	0,0159	0,915	82,57	0,0159
PCL15/HA0.1	0,769	0,0655	0,915	82,57	0,0159
PCL15/HA0.3	0,889	0,112	0,86	56,48	0,0148
PCL15/HA0.5	0,429	0,044	0,803	18,02	0,028
PCL18	0,35	0,0657	0,668	68,8	0,0152
PCL18/HA0.1	0,455	0,140	0,671	69,61	0,0188
PCL18/HA0.3	0,755	0,182	0,838	68,99	0,0208
PCL15/HA0.1/GLU1	0,467	0,251	0,915	60,98	0,0458
PCL15/HA0.3/GLU1	0,925	0,798	0,81	33,56	0,103
PCL15/HA0.3/GLU10	0,805	0,135	0,923	75,98	0,0165
PCL15/HA0.3/GLU20	0,532	0,094	0,682	83,08	0,0131



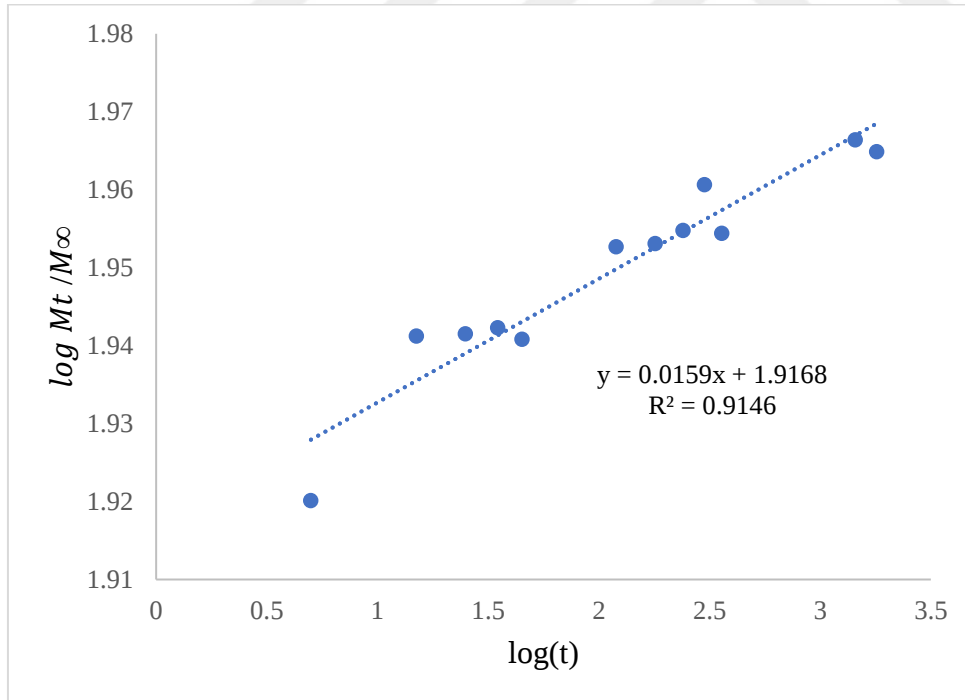
Şekil 4.6. PCL15 fiberlerin sıfırıncı derece grafiği



Şekil 4.7. PCL15 birinci derece grafiği



Şekil 4.8. PCL15 Higuchi grafiği



Şekil 4.9. PCL15 Korsmeyer-Peppas grafiği



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında deksketoprofen trometamol ilacının kontrollü salımı için DKT yüklü polikaprolakton fiberler hazırlanmıştır. HA içeren (%0,1, 0,3 ve 0,5) fiberler ise, PCL fiberlere hyaluronik asitin damlatılmasıyla hazırlanmıştır. Glutaraldehitin ilaç salımına etkisini inceleyebilmek için HA içeren fiberlere çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit %1, 10 ve 20 olacak şekilde eklenmiştir. Fiberlerden ilaç salım özelliklerini inceleyebilmek ilaç salım deneyleri in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. İlaç salım mekanizması için ise sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korse-meyer Peppas kinetik modelleri kullanılmıştır. İlaç salım deneylerindeki salınan ilaç miktarı UV spektrofotometre kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonunda;

Elektro-eğirme yöntemiyle PCL15 ve PCL18 fiberler uygun spinleme koşullarında hazırlanmıştır. Hyaluronik asit PCL15 ve PCL18 fiberlere damlatma yoluyla eklenmiş ve PCL15/HA0.1, PCL15/HA0.3, , PCL18/HA0.1, PCL18/HA0.3, PCL15/HA0.1/GLU1, PCL15/HA0.3/GLU1, PCL15/HA0.3/GLU10, PCL15/HA0.3/GLU20, PCL15/HA0.5 içeren fiberler hazırlanmıştır.

Hazırlanan tüm fiberlerin ATR/FT-IR cihazından spektrumları alınmıştır.

İlaç yüklü fiberlerin morfolojik yapıları SEM analizi ile incelenmiş ve düzgün fiberlerin elde edildiği gözlenmiştir.

İn vitro ilaç salım sonuçlarında hyaluronik asidin miktarı artıkça %kümülatif ilaç salım miktarında azalma olduğunu ispat edilmiştir.

Sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korse-meyer-Peppas kinetik modelleri deneysel verilere uygulanmış ve deneysel verilerle uyum içinde olan modelin Korse-meyer-Peppas modeli olduğu bulunmuştur. Salım üssü değerinin (n) 0.5'ten küçük olması, ilaç salımının difüzyon yoluyla olduğunu göstermektedir.

Öneriler

- Diğer pH'larda salım incelenebilir.
- Eklenen HA miktarı daha yüksek olabilir.

- İlaç salım çalışmaları in vivo koşullarında da denenebilir.
- Koaksiyel elektro-eğirme yöntemi kullanılabilir.
- Çapraz bağlayıcı işlem başka yoluyla yapılabilir.



KAYNAKLAR

- Adepu, S., and Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*, 26(19), 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- Ahmady, A.R., Solouk, A., Saber-Samandari, S., Akbari, S., Ghanbari, H. and Brycki, B.E. (2023). Capsaicin-loaded alginate nanoparticles embedded polycaprolactone-chitosan nanofibers as a controlled drug delivery nanoplatform for anticancer activity. *Journal of Colloid and Interface Science*, 638, 616-628.
- Al-Baadani, M.A., Yie, K.H.R., Al-Bishari, A.M., Alshobi B.A., Zhou, Z., Fang, K., Dai, B., Shen, Y., Ma, J., Liu, J. and Shen, X. (2021). Co-electrospinning polycaprolactone/gelatin membrane as a tunable drug delivery system for bone tissue regeneration *Materials & Design*, 209, 109962.
- Albayati, S.H.M., 2018. *Yeni Silika Tabanlı Akıllı İlaç Taşıyıcı Sistemin Geliştirilmesi ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi*. Yüksek lisans tezi. Selçuk Üniversitesi.
- Almetwally, A.A., El-Sakhawy, M., Elshakankery, M.H. and Kasem, M.H. (2017). Technology of nano-fibers: Production techniques and properties - Critical review. *Journal of the Textile Association*, 78(1), 5-14.
- Bardoňová, L., Kotzianová, A., Skuhrovcová, K., Židek, O., Vágnerová, H., Kulhánek, J., Knor, M., Starigazdová, J., Mamulová Kutlákova, K. and Velebný, V. (2022). Effects of emulsion, dispersion, and blend electrospinning on hyaluronic acid nanofibers with incorporated antiseptics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 194, 726-735.
- Bayat, M. and Nasri, N. (2019). ‘Injectable microgel–hydrogel composites “plum pudding gels”: new system for prolonged drug delivery’. in Grumezescu, A.M. (ed.) *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*. Bucharest: William Andrew Publishing, 343-372.
- Bliley, J.M. and Marra, K. G. (2015). Polymeric Biomaterials as Tissue Scaffolds. In A. Vishwakarma, P. Sharpe, S. Shi, M. Ramalingam (Ed.) *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*, 149-161.
- Bose, S., Vu, A.A., Emshadi, K. and Bandyopadhyay, A. (2018). Effects of polycaprolactone on alendronate drug release from Mg-doped hydroxyapatite coating on titanium. *Materials Science and Engineering*, 88, 166-171.
- Castro, K.C., Campos, M.G.N. and Mei, L.H.I. (2021). Hyaluronic acid electrospinning: Challenges, applications in wound dressings and new perspectives. *International Journal of Biological Macromolecules*, 173, 251-266.
- Çetiner, D., (2019). *Halloysit Katkılı Biyouyumlu PCL/PEO Kompozit Nanolif Sentezi ve Biyomedikal Uygulamaları*. Yüksek lisans tezi. Gazi Üniversitesi.

- Chanda, A., Adhikari, J., Ghosh, A., Chowdhury, S.R., Thomas, S., Datta, P. and Saha, P. (2018). Electrospun chitosan/polycaprolactone-hyaluronic acid bilayered scaffold for potential wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 774-785.
- Chandrasekharan, N.V. (2007). Dexketoprofen. In S.J. Enna and D.B. Bylund. (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Amsterdam: Elsevier, 1-4.
- Chen, C.H., Chen, S.H., Shalumon, K.T. and Chen, J.P. (2015). Dual functional core-sheath electrospun hyaluronic acid/polycaprolactone nanofibrous membranes embedded with silver nanoparticles for prevention of peritendinous adhesion. *Acta Biomaterialia*, 26, 225-235.
- Chen, L.H., Xue, J.F., Zheng, Z.Y., Shuhaidi, M., Thu, H.E. and Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 572-584.
- Chen, S.H., Chen, C.H., Shalumon, K.T. and Chen, J.P. (2014). Preparation and characterization of antiadhesion barrier film from hyaluronic acid-grafted electrospun poly(caprolactone) nanofibrous membranes for prevention of flexor tendon postoperative peritendinous adhesion. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4079-92.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L. and Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta poloniae pharmaceutica*, 67(3), 217-223.
- Eryılmaz Seyrek, M., Okur, M. ve Saraçoğlu, N. (2021). Improvement of mechanical, thermal and antimicrobial properties of organically modified montmorillonite loaded polycaprolactone for food packaging. *Journal of Vinyl and Additive Technology*, 27 (2).
- Eskitoros Toğay, M., (2018). *İlaç Taşıyıcı Sistemler İçin Elektro-Eğirme Yöntemi Kullanılarak Pcl Esaslı Membranların Geliştirilmesi*. Doktora tezi. Gazi Üniversitesi.
- Figueira, D.R., Miguel, S.P., de Sa, K.D. and Correia, I.J. (2016). Production and characterization of polycaprolactone- hyaluronic acid/chitosan- zein electrospun bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93(A), 1100-1110.
- Gandhi, K. J., Deshmane, S. V., and Biyani, K. R. (2012). Polymers in Pharmaceutical Drug Delivery System: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 14(2), 57-66.
- Gruppuso, M., Iorio, F., Turco, G., Marsich, E. and Porrelli, D. (2022). Hyaluronic acid/lactose-modified chitosan electrospun wound dressings – Crosslinking and stability criticalities. *Carbohydrate Polymers*, 288, 1199375.

- Haider, A., Haider, S. and Kang, I.K. (2018). A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(8), 1165-1188.
- Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z. and Jing, X. (2014). Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*, 185, 12-21.
- İnternet : Sigma Aldrich. (2023). *Hyaluronic acid sodium salt from Streptococcus equi*. URL-1: <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/sigma/53747?context=product>, Son Erişim tarihi: 11 Ocak 2023.
- Jana, P., Shyam, M., Singh, S., Jayaprakash, V. and Dev, A. (2021). Biodegradable polymers in drug delivery and oral vaccination. *European Polymer Journal*, 142, 110155.
- Jatteau, S., Kurowska, A., Ziabka, M. and Rajzer, I. (2017). A tubular polycaprolactone/hyaluronic acid scaffolds for nasal cartilage tissue engineering. *Engineering of Biomaterials*.
- Jeon, O. and Park, K. (2009). Biodegradable Polymers for Drug Delivery Systems. *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*, (1:1), 1-15.
- Jain, R., Shetty, S. and Yadav, K.S. (2020). Unfolding the electrospinning potential of biopolymers for preparation of nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101604.
- Linsuwanont, P., Dechkunakorn, S., Anuwongnukrohn, N., Sritanaudomchai, H. and Tangjit, N. (2021). Biocompatibility assessments of electrospun polycaprolactone scaffolds with hyaluronic acid and/or gelatin surface modification in cultured human exfoliated deciduous cells. *Mahidol Dental Journal*; 41: 49-62.
- Liu, Q., Chen, Z., Pei, X., Guo, C., Teng, K., Hu, Y., Xu, Z. and Qian, X. (2020). Review: applications, effects and the prospects for electrospun nanofibrous mats in membrane separation. *Journal of Materials Science*, 55 (3). 10.1007/s10853-019-04012-7.
- Miguel, S.P., Simoes, D., Moreira, A.F., Sequeira, R.S. and Correia, I.J. (2019). Production and characterization of electrospun silk fibroin based asymmetric membranes for wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 121, 524-535.
- Miller, K., Hsu, J.E. and Soslowsky, L.J. (2011). Materials in Tendon and Ligament Repair. *Comprehensive Biomaterials*, 6, 257-279.
- Mirbagheri, M., Mohebbi-Kalhari, D., and Jirofti, N. (2017). Evaluation of Mechanical Properties and Medical Applications of Polycaprolactone Small Diameter Artificial Blood Vessels. *International Journal of Basic Science in Medicine*, 2(1), 58-70.

- Mirek, A., Grzeczkwicz, M., Belaid, H. Bartkowiak, A., Barranger, F., Abid, M., Wasyleczko, M., Pogorielov, M., Bechelany, M. and Lewińska, D. (2023). Electrospun UV-cross-linked polyvinylpyrrolidone fibers modified with polycaprolactone/polyethersulfone microspheres for drug delivery. *Biomaterials Advances*, 147, 213330.
- Onnainty, R., Onida, B., Paez, P., Longhi, M., Barresi, A. and Granero, G. (2016). Targeted chitosan-based bionanocomposites for controlled oral mucosal delivery of chlorhexidine. *International Journal of Pharmaceutics*, 509 (1-2), 408-418.
- Öztürk, A.A. ve Kıyan, H.T. (2020). Treatment of oxidative stress-induced pain and inflammation with dexketoprofen trometamol loaded different molecular weight chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and anti-inflammatory activity by using in vivo HET-CAM assay. *Microvascular Research*, 128, 103961.
- Puiggali-Jou ve A., J.del Valle L. and Aleman, C. (2019). Drug delivery systems based on intrinsically conducting polymers. *Journal of Controlled Release*, 309, 244-264.
- Rathbone, M. J., Cardinal, J. R., and Ogle, C. R. (2000). Mechanisms of drug release from veterinary drug delivery systems. In *Controlled release veterinary drug delivery* (4), Amsterdam: Elsevier, 17-50.
- Saikia, C., Gogoi, P. and Maji, T.K. (2015). Chitosan: A Promising Biopolymer in Drug Delivery Applications. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, 2015, 1-10.
- Sanopoulou, M. and Papadokostaki, K.G. (2018). Controlled Drug Release Systems: Mechanisms and Kinetics. In D. Stamatialis (Ed.) *Biomedical Membranes and (Bio)Artificial Organs*, 1-33.
- Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Akanksha Kumari, A. and Mishra, N. (2016) Polymers in Drug Delivery. *Journal of Biosciences and Medicines*, 4 (1), 69-84.
- Su, S., Bedir, T., Kalkandelen, C., Başar, A.O., Türkoğlu Şaşmazel, H., Ustundag, C.B., Sengor, M. ve Gunduz, O. (2021). Coaxial and emulsion electrospinning of extracted hyaluronic acid and keratin based nanofibers for wound healing applications. *European Polymer Journal*, 142, 110158.
- Sun, J., Perry, S.L. and Schiffman, J.D. (2019). Electrospinning Nanofibers from Chitosan/Hyaluronic Acid Complex Coacervates. *Biomacromolecules*, 20(11), 4191-4198.
- Thakkar, S. and Misra, M. (2017). Electrospun polymeric nanofibers: New horizons in drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, 148-167.
- Tüylek, Z. (2017). İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*, 7 (3), 89-98.

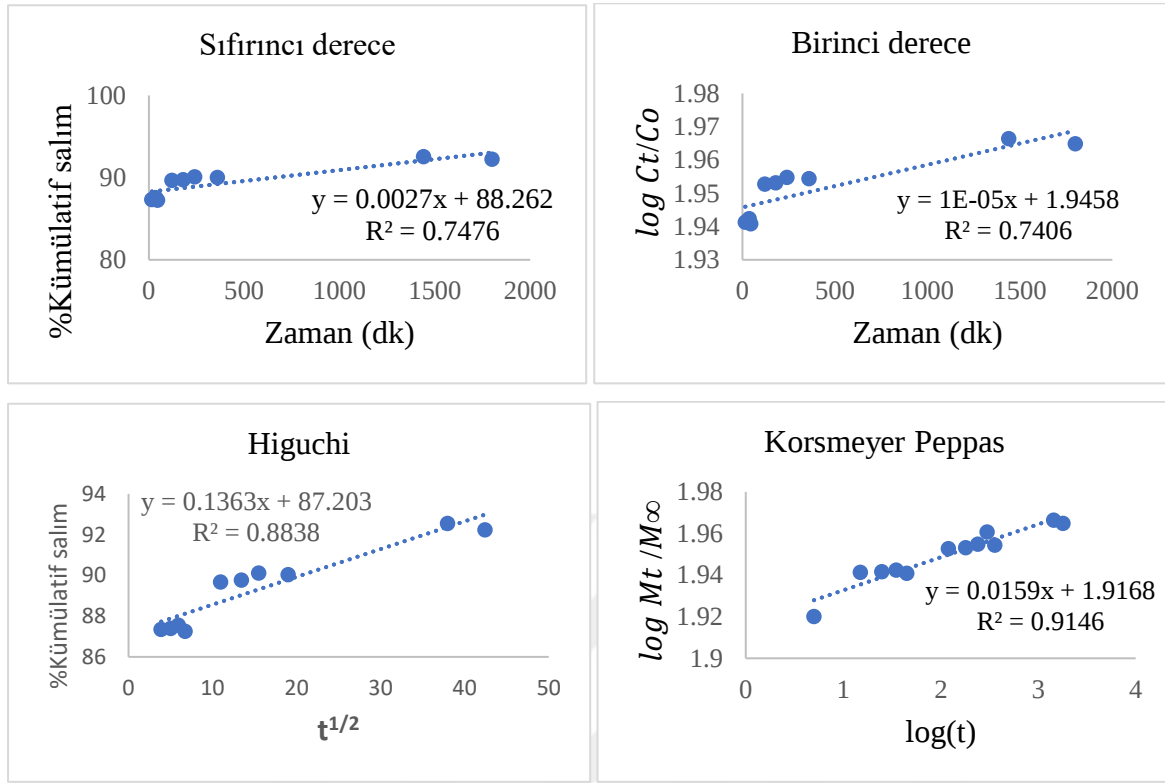
- Ugurlu, T. ve Ilhan, E. (2020). Development and In Vitro Evaluation of a Novel Pulsatile Drug Delivery System Containing Dexketoprofen Trometamol. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 16, 371-383.
- Valachová, K., El Meligy, M.A. and Šoltés, L. (2022). Hyaluronic acid and chitosan-based electrospun wound dressings: Problems and solutions. *International Journal of Biological Macromolecules*, 206, 74-91.
- Wang, Z., Qian, Y., Li, L., Pan, L., Njunge, L. W., Dong, L. and Yang, L. (2016). Evaluation of emulsion electrospun polycaprolactone/hyaluronan/epidermal growth factor nanofibrous scaffolds for wound healing. *Journal of biomaterials applications*, 30(6), 686–698.
- Wolff, K. (2010). Zero-Order Elimination Kinetics. In: Stolerman, I.P. (eds) *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Yang, Y., Wu, H., Fu, Q., Xie, X., Song, Y., Xu, M. and Li, J. (2022). 3D-printed polycaprolactone-chitosan based drug delivery implants for personalized administration. *Materials & Design*, 214, 110394.



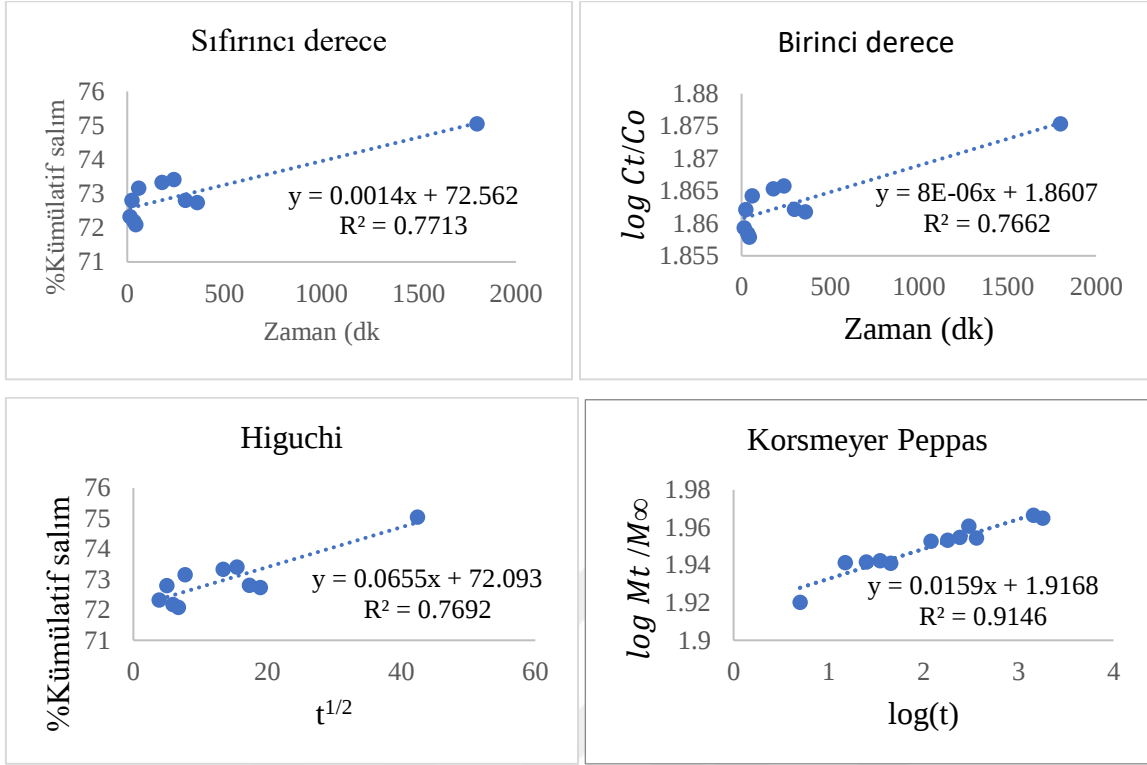


EKLER

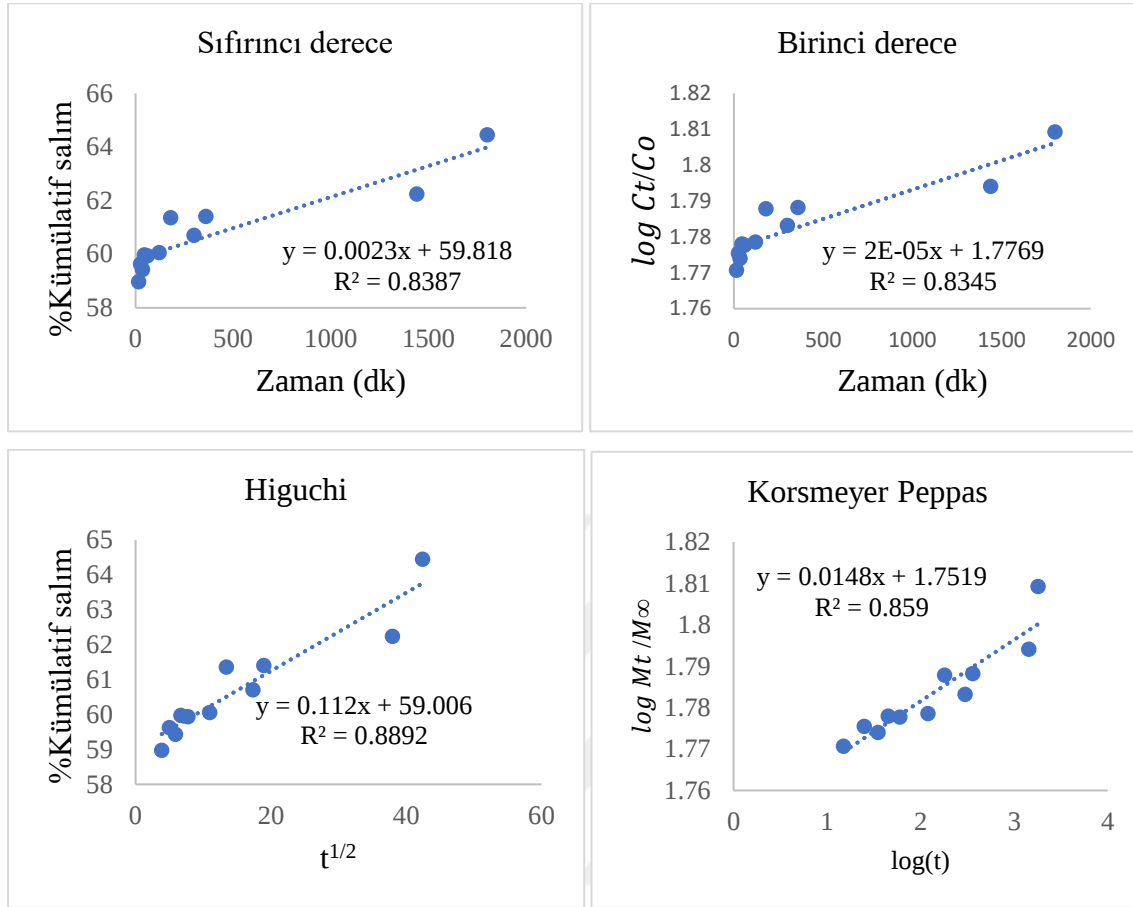
EK-1. PCL15 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



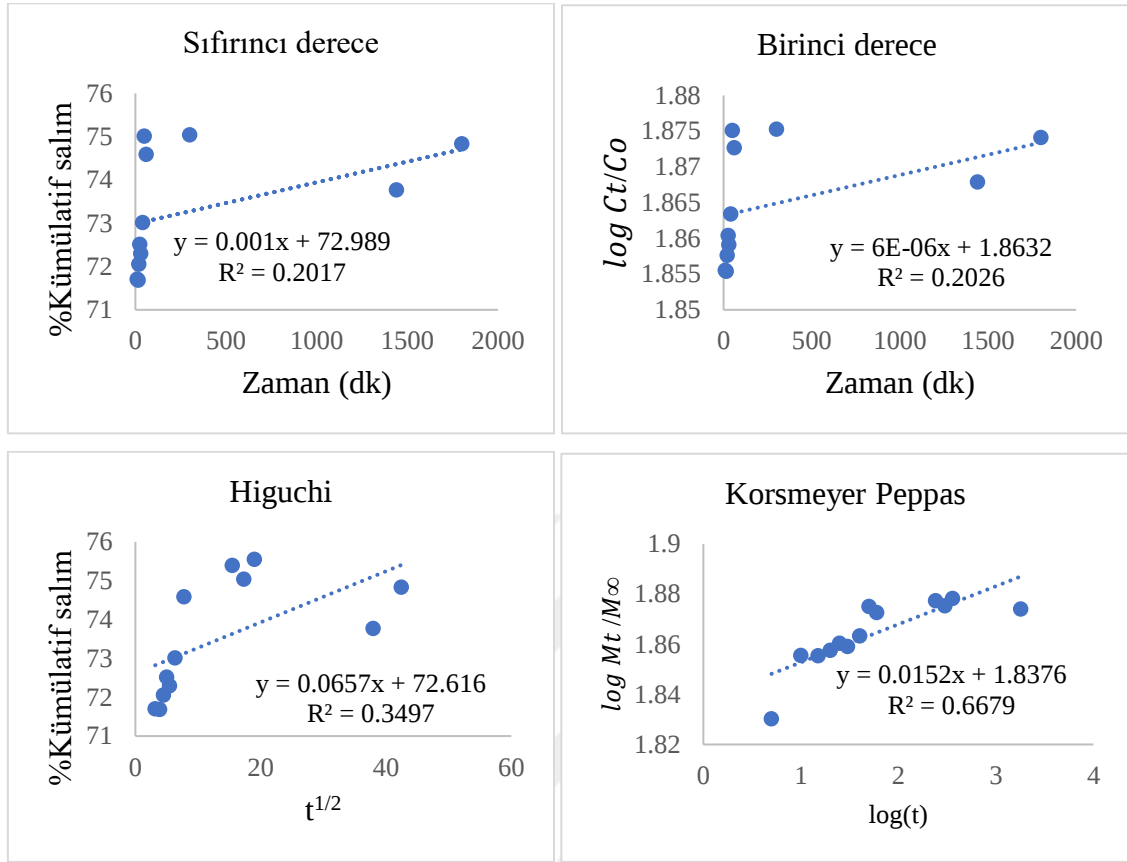
EK-2. PCL15/HA0.1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



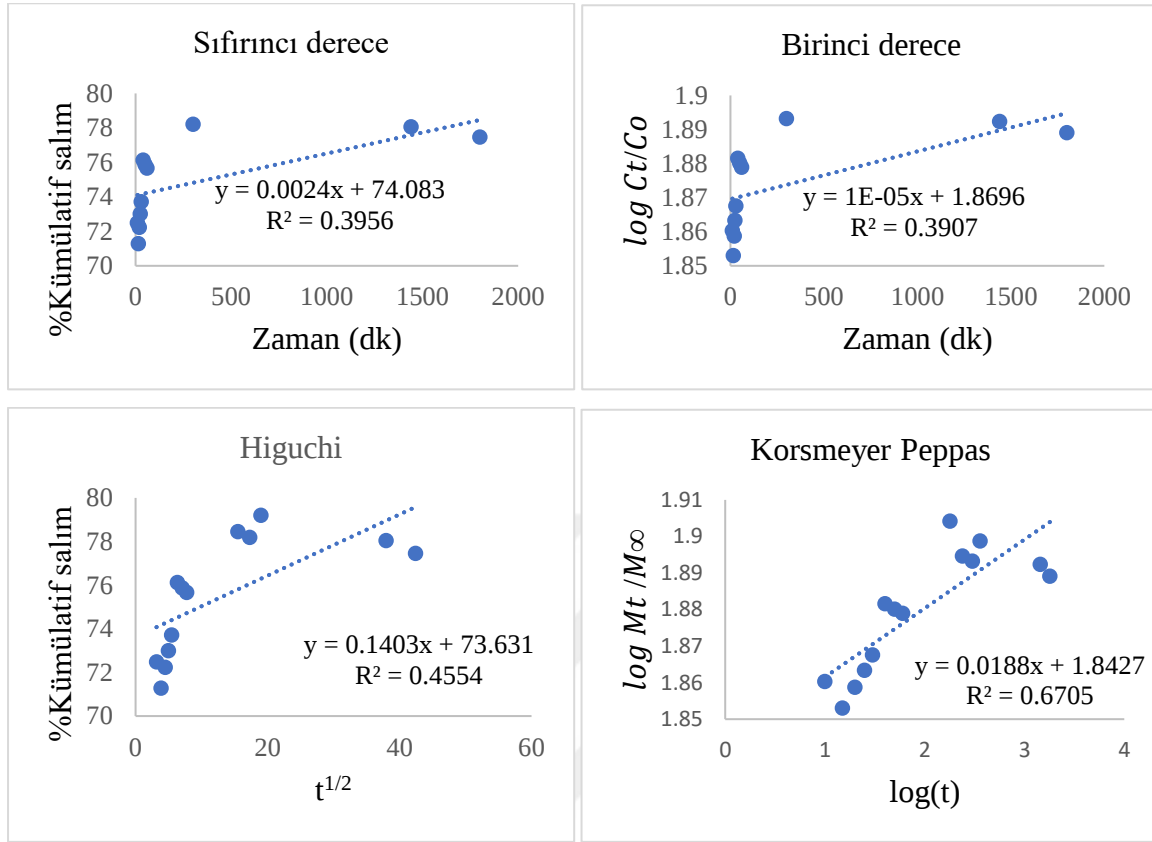
EK-3. PCL15/HA0.3 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



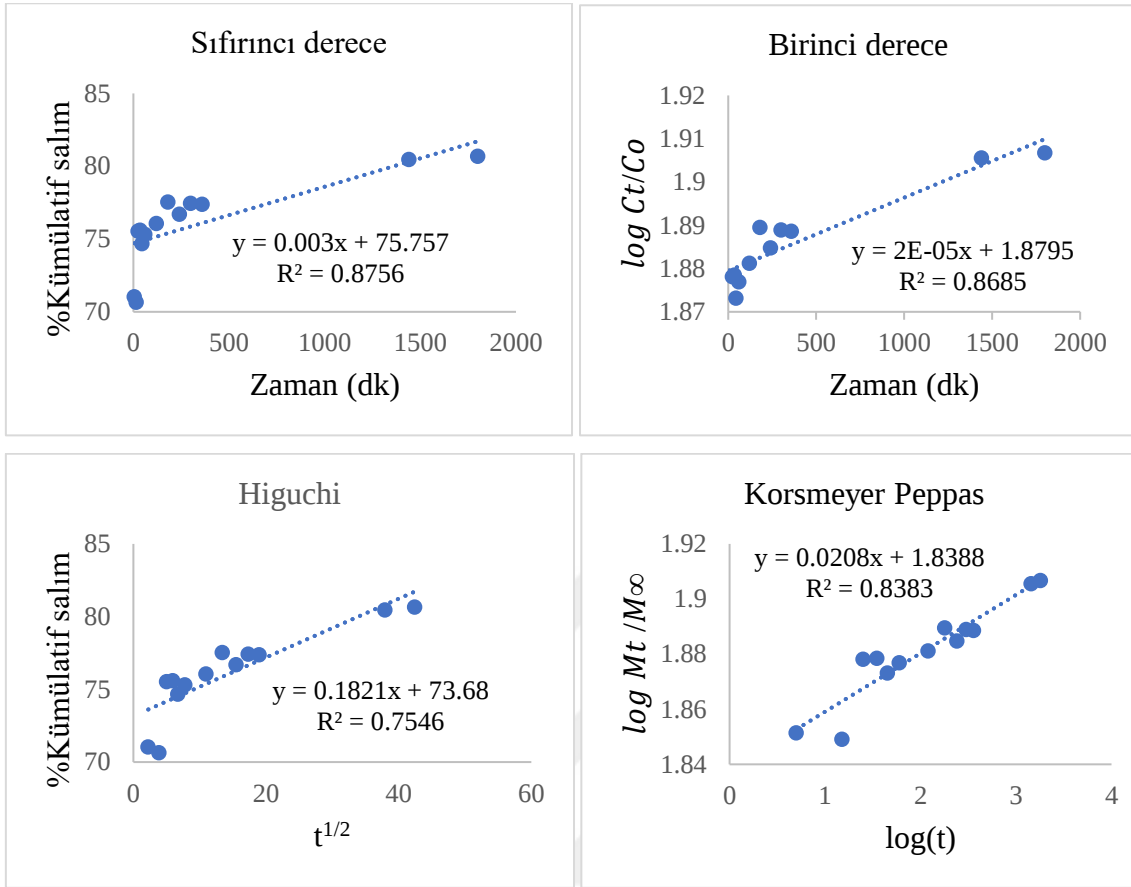
EK-4. PCL18 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



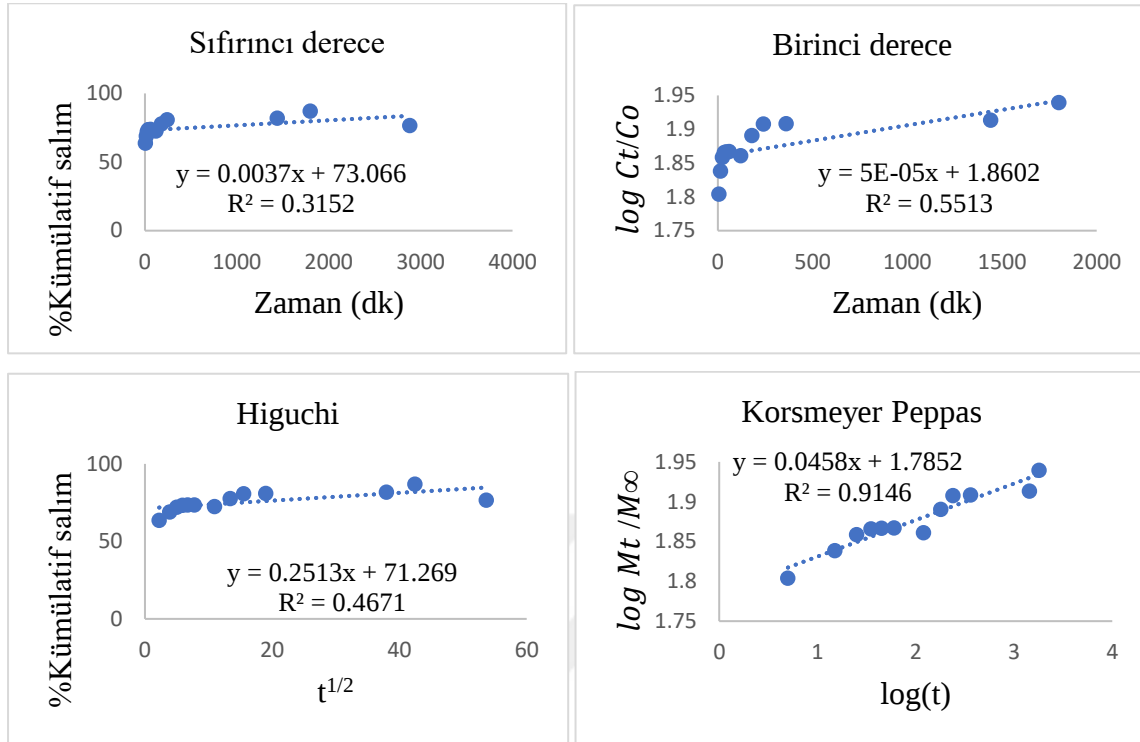
EK-5. PCL18/HA0.1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



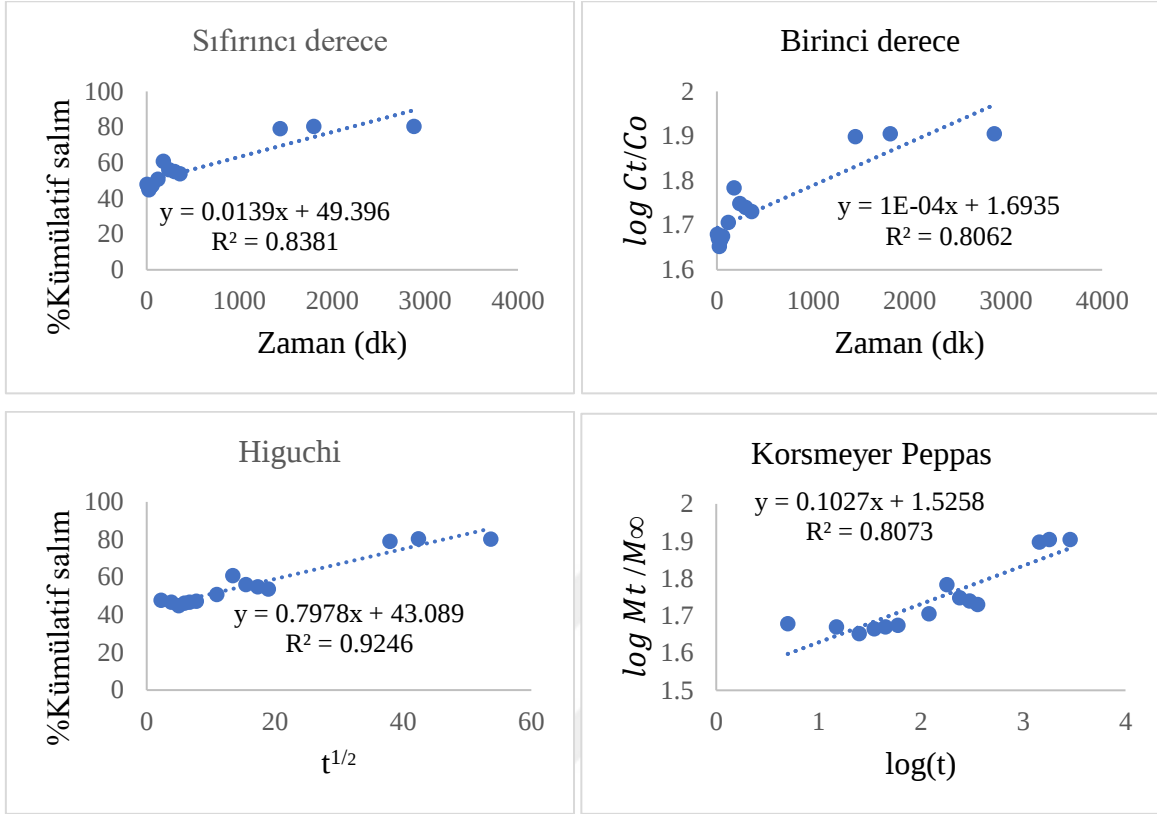
EK-6. PCL18/HA0.3 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



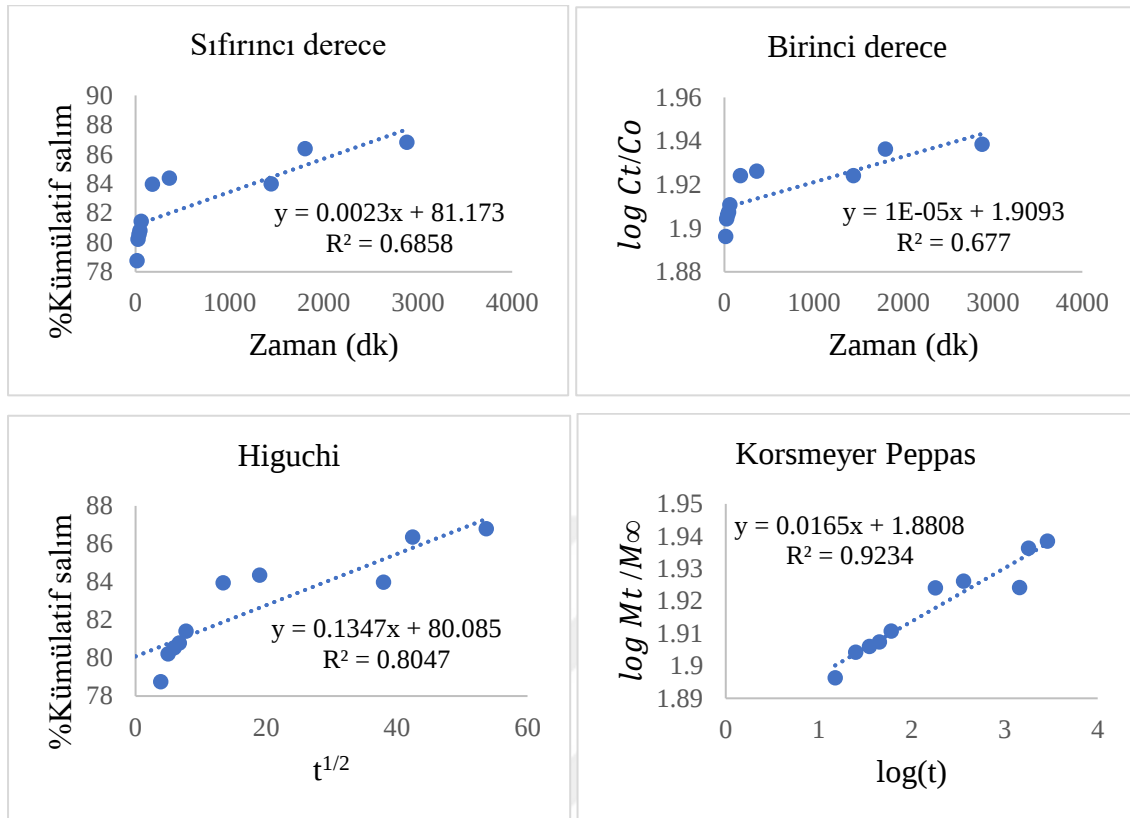
EK-7. PCL15/HA0.1/GLU1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



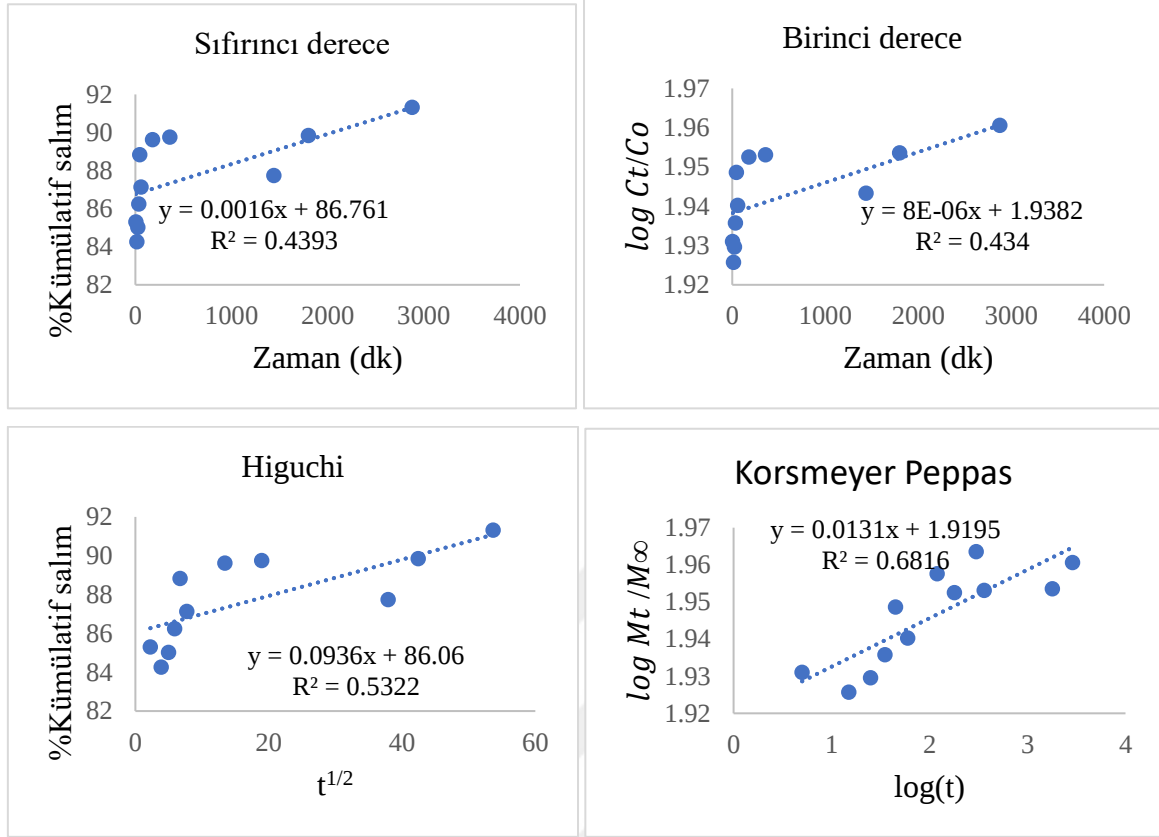
EK-8. PCL15/HA0.3/GLU1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



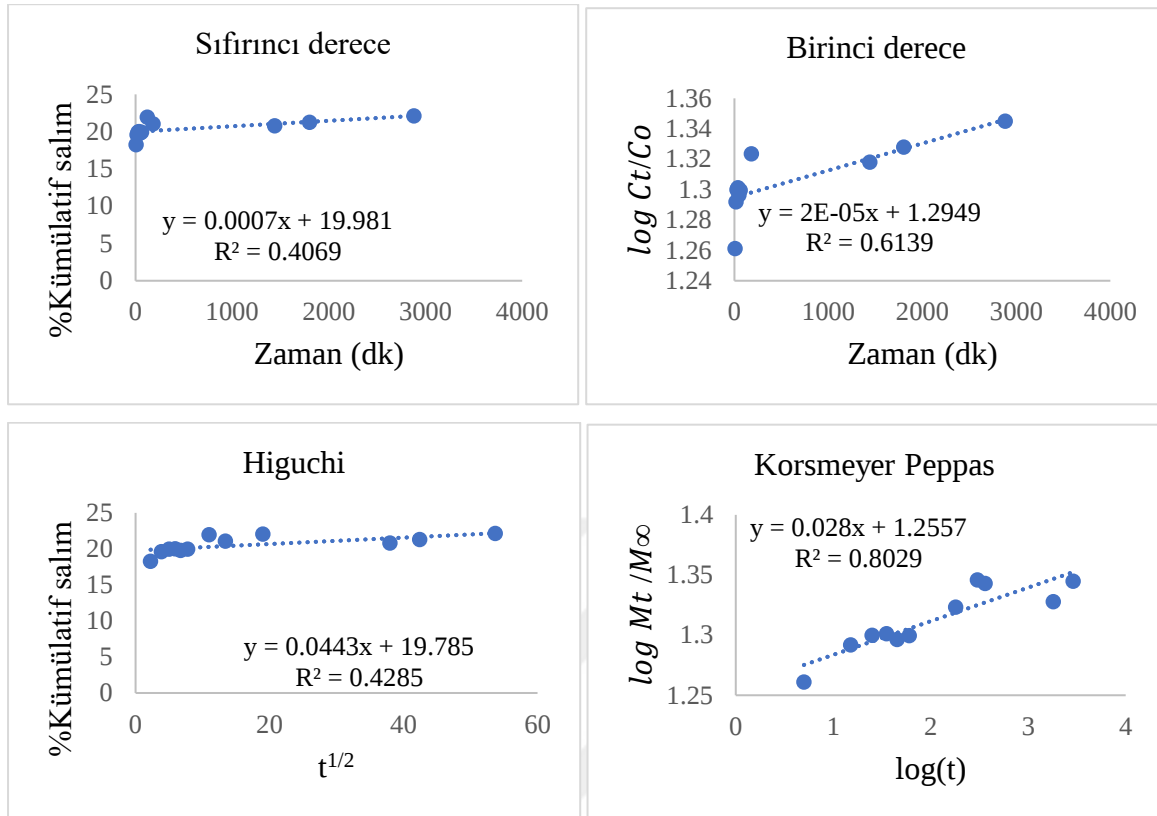
EK-9. PCL15/HA0.3/GLU10 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



EK-10. PCL15/HA0.3/GLU20 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



EK-11. PCL15/HA0.5 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri





Gazili olmak ayrıcalıktır