

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SÜPERKRİTİK İMPREGNASYON YÖNTEMİYLE İLAÇ YÜKLÜ POLİMER
KOMPOZİT TANECİKLERİN HAZIRLANMASI**

KEVSER SEVİM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SALİH DİNÇER**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜPERKRİTİK İMPREGNASYON YÖNTEMİYLE İLAÇ YÜKLÜ POLİMER
KOMPOZİT TANECİKLERİN HAZIRLANMASI**

Kevser SEVİM tarafından hazırlanan tez çalışması 13.01.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Salih DİNÇER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Salih DİNÇER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Dr.
Üniversitesi

Dr.
Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2011-07-01-YULAP03 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmamı planlayıp yöneten, bilgi ve desteğiyle karşılaştığım bütün zorluklarda yoluma ışık tutan ve beni araştırmaya yönelten danışman hocam Prof. Dr. Salih DİNÇER'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tez çalışmam süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, güler yüzüyle manevi desteğini hep yanımda hissettiğim değerli insan Dr. İpar Nimet UZUN'a da sonsuz şükranlarımı sunarım. Ayrıca, araştırmalarım sırasında ihtiyacım olan analizleri gerçekleştirmemi sağlayan, bilgi ve becerilerini güler yüzleriyle benimle paylaşan Yıldız Teknik Üniversitesi, Merkez Laboratuvarı kurucusu sayın Prof. Dr. Ahmet KOYUN'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına; İstanbul Teknik Üniversitesi'nden sayın Prof. Dr. Lütfi ÖVEÇOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bütün hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Ocak, 2012

Kevser SEVİM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	iv
KISALTMA LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	6
1.3 Hipotez	7
BÖLÜM 2.....	8
SÜPERKRİTİK AKIŞKANLAR ve UYGULAMA ALANLARI	8
2.1 Süperkritik Karbondioksit	8
2.2 Süperkritik Akışkan Uygulama Alanları	11
BÖLÜM 3.....	12
İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT TANECİKLER	12
3.1 Kontrollü İlaç Salımı.....	12
3.1.1 Kontrollü Salım Sistemlerinde Polimer Seçimi	15
3.1.1.1 İlaç+Polimer Formülasyonlarında PVP Polimerinin Kullanımı ...	16
3.1.1.2 İlaç-Polimer Formülasyonlarında Hidroksipropil Metilselülöz Polimerinin Kullanımı	17
3.1.1.3 İlaç-Polimer Formülasyonlarında Beta-siklodekstrin Oligosakkaritinin Kullanımı.....	18
3.1.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaç Seçimi	19

3.1.2.1	İlaç-Polimer Formülasyonlarında İbuprofen İlaç Hammaddesinin Kullanımı	20
3.1.3	Süperkritik Akışkan Teknolojisi ile Tanecik Hazırlama Yöntemleri	21
3.1.3.1	Süperkritik Akışkanın Çözücü Olarak Kullanıldığı Prosesler	22
3.1.3.2	Süperkritik Akışkanın Karşıt Çözücü (Anti-Solvent) Olarak Kullanıldığı Prosesler	23
3.1.3.3	Süperkritik Akışkanın Çözünen Olarak Kullanıldığı Prosesler	24
BÖLÜM 4		26
MALZEMELER ve YÖNTEMLER		26
4.1	Malzemeler	26
4.1.1	Kimyasal malzemeler	26
4.1.2	Kullanılan cihazlar	27
4.2	Yöntemler	27
4.2.1	İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerin SSI Prosesiyle Hazırlanması	27
4.2.2	Numunelerdeki Polimere Yüklenen İlaç Miktarının Saptanması	29
4.2.3	Tanecik Boyutu Analizleri	30
4.2.4	Morfoloji Analizleri	30
4.2.5	Kristalografik Analizler	30
BÖLÜM 5		31
DENEYSEL SONUÇLAR ve TARTIŞMA		31
5.1	SSI Prosesiyle İbuprofenin Çeşitli Polimerlerle İmpregnasyonu	31
5.2	İbuprofen ve HPMC 5 cps Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmaları	36
5.2.1	İbuprofen ve HPMC 5 cps Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmalarında Proses Parametrelerinin Ürün Üzerindeki Etkileri	39
5.2.1.1	Sıcaklığın Etkisi	39
5.2.1.2	İlaç/Polimer Oranının Etkisi	43
5.2.1.3	Basıncın Etkisi	47
5.2.1.4	Sürenin Etkisi	50
5.3	İbuprofen ve β CD Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmaları	53
5.3.1	İbuprofen ve β CD Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmalarında Proses Parametrelerinin Ürün Üzerindeki Etkileri	56
5.3.1.1	Sıcaklığın Etkisi	56
5.3.1.2	İlaç/Polimer Oranının Etkisi	57
BÖLÜM 6		59
SONUÇ VE ÖNERİLER		59
KAYNAKLAR		61
EK-A		65

KOMPOZİT NUMUNELERE AİT YÜKLEME MİKTARLARI	65
EK-B	67
KOMPOZİT NUMUNELERE AİT PSD SONUÇLARI	67
ÖZGEÇMİŞ.....	77

SİMGE LİSTESİ

D	Difüzyon sabiti (cm ² /s)
P	Basınç (bar)
T	Sıcaklık (°C)
t	Süre (dakika ya da saat)
T _g	Camsı geçiş sıcaklığı (°C)
X _c	Kristalinite yüzdesi (%)
ΔH _m	Erime entalpisi (μV.s/mg)
ΔH _m ^{%100}	Saf ürünün erime entalpisi (μV.s/mg)
η	Viskozite (poise)

KISALTMA LİSTESİ

ASES	Aerosol Çözücü Ekstraksiyon Sistemi (Aerosol Solvent Extraction System)
CD	Siklodekstrin (Cyclodextrine)
DELOS	Sıvı Organik Çözücünün Depressurizasyonu (The Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution)
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry)
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (Fourier Transform Infrared)
GAS	Gaz Anti-Çözücü (Gase Anti Solvent)
HPMC	Hidroksipropil Metilselüloz (Hydroxypropyl Methylcellulose)
IB	İbuprofen
P_c	Kritik Basınç
PGSS	Gaz ile Doymulmuş Solüsyonlardan Tanecik Oluşumu (Particles from Gas Saturated Solutions)
PLA	Poli Laktik Asit
PM	Fiziksel Karışım (Physical Mixture)
PMMA	Polimetil Metakrilat
PSD	Partikül Boyutu Dağılımı (Particle Size Distribution)
PVP	Polivinil Prolidon
RESS	Süperkritik Akışkanların Ani Genleşmesi (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)
SAS	Süperkritik Karşıt Çözücü (Supercritical Anti Solvent)
Sc	Süperkritik
$ScCO_2$	Süperkritik Karbondioksit
SEDS	Süperkritik Akışkan Tarafından Dağılımı Yükseltilmiş Çözelti
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope)
SKA	Süperkritik Akışkan
SSI	Süperkritik Çözücü İmpregnasyonu (Supercritical Solvent Impregnation)
T_c	Kritik Sıcaklık
T_g	Camsı Geçiş Sıcaklığı (Glass Transition Temperature)
TGA	Termogravimetrik Analizör
XRD	X Işını Kırınımı (X-Ray Diffraction)
α CD	Alfa- siklodekstrin (Alfa Cyclodextrine)
β CD	Beta- siklodekstrin (Beta Cyclodextrine)
γ CD	Gama- siklodekstrin (Gama Cyclodextrine)

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1	ScCO ₂ faz diyagramı9
Şekil 3.1	Kontrollü salım yapan (a) uzatılmış etkili (b) klasik salım yapan (c) salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi - zaman eğrileri arasındaki farklılık13
Şekil 3.2	PVP polimerinin kimyasal yapısı17
Şekil 3.3	Hidroksipropil metil selüloz yapısı17
Şekil 3.4	İlaç-siklodektrin inklüzyonunun şematik gösterimi19
Şekil 3.5	İbuprofen yapısı20
Şekil 3.6	SSI prosesiyle ilaç+polimer kompozit taneciği oluşum mekanizması25
Şekil 4.1	Süperkritik impregnasyon deney sisteminin şematik çizimi.....28
Şekil 5.1	IR spektrumları: (a) işlenmemiş IB, (b) işlenmemiş HPMC 5 cps, (c) IB+HPMC 5 cps (1/1) fiziksel karışımı, (d) çizelge 5.1, deney 9'da belirtilen koşullarda işlenmiş IB+HPMC 5 cps (1/1) kompozit tanecikleri34
Şekil 5.2	TG/DTA termogramları: (a) saf IB, (b) saf HPMC, (c) PM40
Şekil 5.3	TG/DTA termogramları: (a) PM (1/1 ilaç/polimer oranında); 150 bar basınç, 1/1 ilaç/polimer oranı ve 3 saat impregnasyon süresiyle (b) 40 °C, (c) 50 °C sıcaklıkta işlenmiş ürünler41
Şekil 5.4	SEM mikroyapı resimleri BEİ (back scatter): (a) saf HPMC, (b) saf IB, (c) PM (1/1 ilaç/polimer oranında)42
Şekil 5.5	SEM mikroyapı resimleri BEİ : 1/1 ilaç/polimer oranı, 150 bar basınç, 3 saat deney süresince (a) 50 °C, (b) 40°C sıcaklıkta işlenmiş ürünler43
Şekil 5.6	TG/DTA termogramları: (a) PM (1/1 ilaç/polimer oranında); 50 °C sıcaklık, 150 bar basınç ve 3 saat impregnasyon süresince (b) 1/1, (c) 1/2, (d) 1/3, (e) 1/4 ilaç/polimer oranında işlenmiş ürünler44
Şekil 5.7	X ışını kırınım desenleri (a) saf HPMC 5 cps, (b) IB+HPMC 5 cps kompozit tanecik (çizelge 2, deney 13), (c) IB+HPMC 5 cps kompozit tanecik (çizelge 2, deney 19), (d) saf IB46
Şekil 5.8	SEM mikroyapı resimleri BEİ: 50° C sıcaklık, 150 bar basınç, 3 saat impregnasyon süresince (a) 1/1, (b) 1/2, (c) 1/3, (d) 1/4 ilaç/polimer oranında işlenmiş ürünler47
Şekil 5.9	TG/DTA termogramları: (a) PM; 40 °C sıcaklık, 1/1 ilaç/polimer oranı 3 saat impregnasyon süresince (b) 100 bar, (c) 150 bar, (d) 200 bar basınçta işlenmiş ürünler48

Şekil 5.10	TG/DTA termogramları: (a) PM; 50 °C sıcaklık, 1/1 ilaç/polimer oranı, 3 saat impregnasyon süresince (b) 100 bar, (c) 150 bar, (d) 200 bar basınçta işlenmiş ürünler.....	49
Şekil 5.11	SEM mikroyapı resimleri BEİ: 40° C sıcaklık, 1/1 ilaç/polimer oranlarında, 3 saat impregnasyon süresince (a) 100 bar, (b) 150 bar, (c) 200 bar basınçta işlenmiş ürünler	50
Şekil 5. 13	TG/DTA termogramları: (a) PM; 40 °C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer oranı, 100 bar basınçta (b) 1 saat, (c) 3 saat, (d) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler	51
Şekil 5. 14	TG/DTA termogramları: (a) PM; 40 °C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer, 200 bar basınçta (b) 1 saat, (c) 3 saat, (d) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler	51
Şekil 5. 15	SEM mikroyapı resimleri BEİ: 40° C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer oranı, 100 bar basınçta (a) 1 saat, (b) 2 saat, (c) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler	52
Şekil 5. 16	SEM mikroyapı resimleri BEİ: 40° C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer oranı, 200 bar basınçta (a) 1 saat, (b) 2 saat, (c) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler	53
Şekil 5. 17	TG/DTA termogramları: a) saf IB; 1/1 ilaç/polimer 150 bar basınç ve 3 saat süresince (b) 40 °C, (c) 50 °C sıcaklıkta işlenmiş ürünler.....	57
Şekil 5. 18	TG/DTA termogramları: a) saf IB; 40 °C sıcaklık, 150 bar, basınç ve 3 saat süresince (b) 1/1, (c) 1/2 ilaç/polimer oranında işlenmiş ürünler	58
Şekil Ek B.1	İbuprofene ait PSD sonuçları.....	68
Şekil Ek B.2	HPMC polimerine ait PSD sonuçları	69
Şekil Ek B.3	Çizelge 5.2, deney 13'e ait PSD sonuçları	70
Şekil Ek B.4	Çizelge 5.2, deney 14'e ait PSD sonuçları	71
Şekil Ek B.5	Çizelge 5.2, deney 15'e ait PSD sonuçları	72
Şekil Ek B.6	Çizelge 5.2, deney 16'ya ait PSD sonuçları.....	73
Şekil Ek B.7	Çizelge 5.2, deney 17'ye ait PSD sonuçları.....	74
Şekil Ek B.8	Çizelge 5.2, deney 18'e ait PSD sonuçları	75
Şekil Ek B.9	Çizelge 5.2, deney 19'a ait PSD sonuçları	76

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 1.1	Kaynaklarda gerçekleştirilen bazı impregnasyon çalışmaları6
Çizelge 2.1	CO ₂ gazının farklı fazlardaki özellikleri 9
Çizelge 3.1	İbuprofenin özellikleri 21
Çizelge 5.1	SSI prosesiyle gerçekleştirilen ön deneyler 33
Çizelge 5.2	İbuprofen ve HPMC 5 cps polimeri ile SSI prosesine göre yürütülen impregnasyon deneyleri37
Çizelge 5.2	İbuprofen ve HPMC 5 cps polimeri ile SSI prosesine göre yürütülen impregnasyon deneyleri (devam)38
Çizelge 5.3	İbuprofen ve βCD polimeri ile SSI prosesine göre yürütülen impregnasyon deneyleri55
Çizelge Ek A.1	Kompozit taneciklere ait yükleme miktarları.....66

SÜPERKRİTİK İMPREGNASYON YÖNTEMİYLE İLAÇ YÜKLÜ POLİMER KOMPOZİT TANECİKLERİN HAZIRLANMASI

Kevser SEVİM

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Salih DİNÇER

Son yıllarda ilaç tedavisinde kullanılan sistemler gün geçtikçe artan beklentilere cevap verememekte ve tedavi performansını artırmaya yönelik yeni gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alandaki çalışmalar, ilaç taşıyıcı tanecikli sistemlerin geliştirilmesi alanında yoğunlaşmıştır. Bunların en yaygın ve tipik örnekleri ilaç yüklü polimer taneciklerdir. İlaç-polimer kompozit tanecikleri, özellikle kontrollü salım sistemlerinde kullanılmakta olup alışlagelmiş ilaç şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözmek ve yetersizliklerin giderilmesi amacıyla yapılan araştırmaların ürünüdür.

Yapılan bu yüksek lisans çalışmasında, ibuprofen ilaç hammaddesi (IB), polivinil pirolidon (PVP), hidrokispropil metilselüloz (HPMC) ve betasiklodekstrin (β cD) polimerleri kullanılarak süperkritik CO₂ (scCO₂) ortamında ilacın polimere yüklenmesiyle ilaç+polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması işlemi gerçekleştirilmiştir. Taneciklerin hazırlanması için etkili, kolay uygulanabilir ve çevre dostu bir yöntem olan süperkritik akışkan impregnasyon yöntemi (SSI) kullanılmıştır. Bu yöntemde, sıcaklık ve basıncın ayarlanmasıyla süperkritik değerlerinin üzerine çıkarılmış olan CO₂'nin ibuprofeni çözmesinden ve aynı zamanda polimer matriksine nüfuz ederek zincirleri arasındaki boşlukları arttırıp polimeri şişirmesinden faydalanılır. Sıcaklık ve basıncının kontrollü bir şekilde düşürülmesiyle scCO₂'in şişirdiği polimer eski haline dönerken

içerisinde çözdüğü ibuprofen polimer içerisinde hapsedilmiştir. Bu şekilde ilaç+polimer kompozit tanecikleri hazırlanmıştır.

İlacın polimere yüklenmesinde basınç, sıcaklık, impregnasyon süresi ve ilaç/polimer oranı gibi proses parametreleri etkili olabilmektedir. Yapılan deneylerde, sıcaklık değerleri 40-60 °C arasında; basınç değerleri 100-200 bar arasında, ilaç/polimer oranı 1/1, 1/2, 1/3, 1/4 oranlarında tutulmak suretiyle 1-6 saat impregnasyon süresince deneyler gerçekleştirilmiş ve bu parametrelerin tanecik büyüklüğü ve dağılımı, tanecik morfolojisi, ilaç yüklemesi gibi özelliklerle arasındaki ilişki çeşitli analitik cihazlar kullanılarak belirlenmiş ve uygun özelliklerde tanecikler elde etmek için uygun proses koşulları araştırılmıştır. Deneyler ve analizler sonucunda, ilacın bozunma sıcaklığının altında yapılan çalışmalarda, artan sıcaklığın, basıncın, impregnasyon süresinin ve ilaç/polimer oranının her birinin ilaç yüklemesini artırdığı gözlenmiştir. Bu parametreler içerisinde yüklemeyi en fazla etkileyen parametrenin ilaç/polimer oranı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Süperkritik CO₂, SSI, impregnasyon, ibuprofen, hidroksipropil-metilselüloz, polivinil pirolidon, betasiklodekstrin.

**PREPARATION of DRUG LOADED POLYMER COMPOSITE PARTICLES by
SUPERCRITICAL IMPREGNATION METHOD**

Kevser SEVİM

Department of Chemical Engineering

MSc. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Salih DİNÇER

In recent years, the drug treatment systems are getting inadequate in increasing demands and new developments that improve drug performance are needed. The studies in this field are focused on developing drug carrier particle systems. The most common and typical examples of this field are drug loaded polymer particles. Drug-polymer composite particles, primarily used in controlled drug release systems, are consequence of solving some conventional problems and overcoming inadequacies in this field.

In this master thesis, drug-polymer composite particles are prepared in presence of supercritical carbon dioxide (scCO₂) by using ibuprofen (IB), a drug staple, and polyvinyl pyrrolidone (PVP), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and beta cyclodextrin (βCD) polymers. Supercritical Solvent Impregnation (SSI) method, an effective, easily performed and environmentally method, is used to prepare particles. In this method, supercritical values are exceeded by adjusting temperature and pressure. After reaching supercritical conditions, CO₂ dissolves ibuprofen, penetrates into the polymer, increases the cavities in the polymer matrix, and the polymer swells. By controlled decreasing of temperature and pressure, the swelling polymer contracts into initial volume and the dissolved ibuprofen is detained in the polymer. Drug+polymer composite particles are prepared according to this procedure.

Pressure, temperature, impregnation time and drug/polymer ratio are the parameters affecting the loading of drug into the polymer. In the experiments, different conditions of temperature, between 40-50 °C, pressure, 100-200 bar, drug polymer ratio, 1/1, 1/2, 1/3, 1/4 and impregnation time, 1-6 hours, were tested to determine the effects of these parameters on the particle size-dispersion, morphology, drug loading species by using different analytical techniques, and then optimum process conditions were investigated to obtain good grain particles. As a result of experiments and analysis, under the conditions of degradation temperature of drug, each of the increasing temperature, pressure, impregnation time and drug/polymer ratio, increases the drug loading. It is concluded that, the drug/polymer ratio is the most effective parameter that influences the drug loading.

Key words: Supercritical carbon dioxide, SSI, impregnation, ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, beta cyclodextrin.

1.1 Literatür Özeti

Günümüzde ilaç yüklü polimerik taneciklerin hazırlanmasına ilişkin uygulamalar büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir. İlaç-polimer kompozitleri, özellikle kontrollü salım sistemlerinde kullanılmakta olup alışlagelmiş ilaç şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözmek ve yetersizliklerin giderilmesi amacıyla yapılan araştırmaların ürünüdür. Kompozit taneciklerin hazırlanması için kaynaklarda birçok yöntem önerilmiştir. Tanecik üretimi için genelde öğütme, çeşitli çözücülerle kristallendirme/çöktürme, emülsiyon/çözücü buharlaştırma, süblimasyon ve püskürterek kurutma gibi klasik prosesler kullanılmakla birlikte her prosesin kendine özgü dezavantajları bulunmaktadır. Öğütme gibi mekanik proseslerde işlem sırasında oluşan sürtünmelerden kaynaklanan ısıl ve mekanik gerilimler taneciklerin zarar görmesine neden olabilir. Kristalizasyon ve emülsiyon/çözücü buharlaştırma proseslerinde oluşan tanecikler çözücü kalıntısı içerebilir ve saflaştırmak için ek işlemler gerekebilir. Püskürterek kurutmada ise kullanılan yüksek sıcaklıklar ısıya duyarlı malzemelerin bozunmasına neden olabilir. Tüm bu dezavantajlar tanecik boyutu, boyut dağılımı ve morfolojisi gibi özellikleri olumsuz etkileyerek istenilen kalitede ürün elde edilmesini güçleştirmektedir. Süperkritik akışkan teknolojisi, klasik proseslerden kaynaklanan bu gibi dezavantajları ortadan kaldıran alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Düşük işlem sıcaklıkları, tek kademeli proses, çözücünün geri kazanımının kolay olması, çözücü kalıntısı içermeyen ürünlerin elde edilmesine olanak vermesi ve

çevre dostu bir teknoloji olması süperkritik akışkan proseslerini klasik tanecik üretim proseslerinden üstün kılan özellikler arasında sayılabilir [1], [2].

Kontrollü salım uygulamalarında süperkritik akışkan, ürünün karakteristiğine göre çözücü, karşıt çözücü ve çözünen olarak kullanılabilir. İlaç yüklü polimerik sistemlerin hazırlanmasında süperkritik akışkan kullanımının temel ilkeleri birlikte çöktürme, tanecik kaplama ve polimer impregnasyonudur. Birlikte çöktürme prosesinde ilaç, polimer ve diğer bileşenler bir çözücü içerisinde çözünür ve daha sonra çöktürülür. Bununla birlikte, birden fazla katı faz söz konusu olduğunda sistem karmaşık hale gelebilir. Tanecik kaplama yönteminde, genellikle saf halde polimer bir süperkritik akışkan içerisinde çözünerek ince bir polimer kaplama tabasının oluşması amacıyla ilacın yüzeyine püskürtülür. Bu tez çalışması kapsamında kullanılan süperkritik çözücü impregnasyonu metodunda ise, ilaç süperkritik ortamda polimere yüklenir. Bu işlemde süperkritik akışkan (SKA), durgun ya da hareketli olabilir. SSI metodu ile kompozit tanecik formülasyonu için, polimer matriksinin ve ilacın yüksek basınç ortamında bulunması yeterlidir. SKA polimer matriksini şişirir ve ilacın polimer içerisine daha kolay nüfus etmesini sağlar. SSI yönteminin daha başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için ilacın SKA içerisinde çözünür olması gereklidir.

Süperkritik akışkan uygulamalarında karbondioksit, düşük kritik değerlere sahip olması, ekonomik olarak uygun ve zehirsiz olması, yanıcı olmaması gibi avantajları ile en çok tercih edilen akışkanlardan biridir [4]. Ayrıca scCO₂'nin düşük viskozite ve yüzey gerilimine sahip olması, süperkritik akışkanın polimer matriksi içerisine daha kolay nüfuz etmesine yardımcı olur. Bu özellikler, süperkritik akışkanın içine doğru çözünen maddenin kütle transferini, normal bir akışkan içine olandan daha yüksek hızlarda gerçekleşmesini sağlar [5]. ScCO₂ kullanılmasının diğer bir avantajı, işlem sonrasında ortamdaki depressurizasyon ile kolay bir şekilde uzaklaştırılmasıdır. [3]

İmpregnasyon çalışmalarında, hem taşıyıcı olarak hem de salım hızını kontrol etmek üzere kullanılan polimerlerin daha çok biyobozunur olması, toksik özellik taşıması ve vücuttan uzaklaştırılmasının kolay olması tercih edilmiştir [6]. Aktif madde olarak kullanılan ilaç hammaddesinin ise daha çok kullanılan polimer ile uyumlu olmasına, dozaj miktarının çok fazla olmamasına ve vücutta salım süresinin 1-12 saat arasında

olmasına dikkat edilmektedir [7]. Bu tez çalışmasında, tüm bu özellikler dikkate alınarak, ibuprofen ilaç hammadresi ve PVP, β cD, HPMC türevleri gibi çeşitli polimerler tercih edilerek deneysel çalışmalar yürütülmüştür.

Kaynaklar incelendiğinde, SSI yöntemi kullanılarak çok çeşitli ilaç ve polimerler için kontrollü salım sistemlerinin geliştirildiği görülmektedir. Gerçekleştirilen çalışmaların bir kısmı özet olarak aşağıda verilmiştir:

Kazarian vd. [8] yürüttüğü çalışmada, ibuprofen ilaç hammadresi, PVP K30 polimeri ile $scCO_2$ ortamında işlenerek film tabakası halinde ürün elde edilmiştir. Impregnasyon işlemi sırasında IR bandlarındaki değişim in-stu yöntemi ile anlık olarak gözlenmiştir. Çalışmada PVP'ye ait C=O gruplarıyla etkileşen ibuprofenin polimer matriks içerisinde dağıldığı gözlenmiştir. ATR- IR spektrumunda, ibuprofen kaynaklı piklerin absorbansın zamanla arttığı görülmektedir. Bu durumun, PVP içerisine diffüze olan ibuprofenden kaynaklandığı belirtilmiştir. Impregnasyon işlemi tamamlandıktan sonra PVP içerisindeki ibuprofen konsantrasyonunun %30 olduğu hesaplanmıştır. Bu değer impregnasyon işlemi sonucunda PVP içerisindeki ibuprofenin IR band absorbans değerinden hesaplanmıştır. Impregne edilen ürünün Raman spektrumu incelenmiş ve bu spektrum kristalin halde ibuprofenin spektrumu ile karşılaştırılmıştır. Kristalin ibuprofenin karakteristik Raman bandı 1608 cm^{-1} dalga boyunda gözlenirken, ompozit taneciğinin Raman bandı 1613 cm^{-1} dalga boyunda gözlenmiştir. Bu kayma impregnasyon işleminin gerçekleştiğini gösterir. Raman ve IR spektroskopisinde elde edilen bulguların birbirini desteklediği belirtilmiştir.

Gonk vd. [9] gerçekleştirdiği çalışmada, süperkritik impregnasyon yöntemi ile 1/4 ilaç/polimer oranında Indometasin- HPMC kompozitleri hazırlanmıştır. Çalışmada, deneysel parametre olarak belirlenen proses sıcaklığının, HPMC+indometasin kompozitleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Impregnasyon işlemi, 17.2 MPa basınç ve bir parametre olarak değişen sıcaklıklarda (50, 70, 110, 130 °C), 3 saat deney süresince gerçekleştirilmiştir. Saf HPMC, kristalin indometasin, fiziksel karışım ve kompozit taneciklerin özelliklerinin gözlenmesi amacıyla çeşitli karakterizasyon yöntemleri kullanılmıştır. Bu amaçla, Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry, DSC), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (Fourier Transform Infrared, FTIR),

Raman ve X-Ray Difraktometresi (XRD) gibi analitik tekniklerden yararlanılmıştır. XRD analiz sonuçlarından elde edilen veriler, sıcaklık artışıyla birlikte indometasinden kaynaklanan karakteristik piklerin şiddetinin azaldığını göstermektedir. 130 °C sıcaklıkta gerçekleştirilen çalışmada ise, indometacinin karakteristik XRD piklerinin ortamda bulunmadığı yani 130 °C sıcaklık ve 17.2 MPa basınç altında elde edilen kompozit taneciğinin tamamının amorf olduğunu belirlenmiştir. Artan sıcaklıklarda pik şiddetindeki azalmanın yanı sıra piklerin pozisyonunda da bir kayma olduğu ve keskin pikler yerine çatallaşan ve ayrılan pikler olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde DSC bulguları incelendiğinde, 130 °C sıcaklıkta elde edilen kompozitin kristalinitesi 0 olarak hesaplanmıştır. Kristalinite değerinin 0 olması, amaçlandığı gibi ilacın polimer yapı içerisine tamamen alındığını ve tamamıyla amorf bir ürün elde edildiğini göstermektedir. IR bulguları incelendiğinde, HPMC ve indometasin arasında en önemli etkileşimin indometasinin karbonil grubu ile HPMC'nin hidroksil grubu arasındaki hidrojen bağından kaynaklandığı söylenebilir. Çalışma sonucunda, diğer parametreler sabit kalmak koşuluyla artan sıcaklığın impregnasyonu artırdığı sonucuna varılmıştır.

Velasco vd. [10], 160-260 bar arasında değişen basınçlarda ve 60 °C sıcaklıkta süperkritik karbondioksit ortamında ibuprofen ve Polimetil Metakrilat-Polilaktik Asit (PMMA-PLA) blendi ile impregnasyon işlemi gerçekleştirmiş ve değişen deney koşullarının etkisi incelenmiştir. İşlem sonrasında termal geçişler, salım ve bozunma davranışları gibi özellikler çeşitli analitik yöntemlerle tayin edilmiş, salım ve bozunma davranışının blendde bulunan PLA miktarı ile doğrudan ilintili olduğu belirlenmiştir. ibuprofenle yapılan salım çalışmasında hücre kültürü olarak insan fibroblastı kullanılmış, daha çok şişen ve daha çabuk bozunan kompozitlerin salım hızının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Manna vd. [11] yürüttüğü impregnasyon çalışmasında, biyouyumlu bir ilaç hammaddesi olan ketoprofenin, scCO₂ ortamında suda çözünebilir bir polimer olan PVP K30 içerisine hapsedilmesi amaçlanmıştır. Fakat diğer çalışmalardan farklı olarak CO₂, impregnasyon işleminin gerçekleştiği hücreye 0.3 g/min sabit bir hızla gönderilmiştir. Çalışma sonucunda, en yüksek yükleme oranının 190 bar basınç ve 50 °C sıcaklık koşullarında elde edildiği gözlenmiştir. Bu koşullarda ilaç yükleme miktarı % 58 olarak hesaplanmıştır. Kompozit taneciklerin fiziksel özellikleri FTIR ve XRD analitik

cihazları ile karakterize edilmiş ve elde edilen bulgular ketoprofen-PVP fiziksel karışımının analiz bulguları ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, impregnasyon işlemi gerçekleştirildikten sonra elde edilen tüm numunelerin amorf özellik taşıdığını göstermektedir. Ayrıca çok yüksek konsantrasyonlarda bile ilacın polimer içerisine hapsedilebildiğini göstermiştir. Çalışmada ayrıca, kompozit taneciklerin salım kinetikleri araştırılmış ve fiziksel karışımın salım kinetiği ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, salım mekanizmasının tablet kompozisyona bağlı olduğu belirtilmiştir.

Moneghini vd. [12], Nimesulid ve β cD ile gerçekleştirdiği impregnasyon çalışmasında, farklı ilaç/polimer oranlarında (1:1; 1:2,5; 1:3,5), farklı sıcaklıklarda (40, 100 ve 130 °C) ve farklı basınçlarda (140, 190 ve 200 bar) çalışılarak oran, sıcaklık ve basınç gibi parametrelerin tanecik üzerindeki etkisi incelenmiştir. Parametrelerin tanecik üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla XRD, termal analizler, FTIR ve Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM) analizleri gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları, impregnasyon işlemi sonucunda ilaç ve taşıyıcı arasında etkileşim olduğu ve kristalin halde ilacın erime entalpisi ile kıyaslandığında kompozit taneciklerin erime entalpisinin daha düşük olduğunu ve yükleme miktarlarının % 83 ile % 100 arasında değiştiğini göstermektedir. En fazla etkileşim ve en düşük erime entalpisinin 220 bar basınç ve 130 °C sıcaklıkta elde edildiği kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda polimere emdirilmiş ilaç miktarının artması için sıcaklığın, β cD miktarının ve basıncın artırılması gerektiği belirtilmiştir.

Kaynaklarda gerçekleştirilen diğer impregnasyon çalışmalarının bir kısmı Çizelge 1.1' de gösterilmektedir.

Çizelge 1.1 Kaynaklarda gerçekleştirilen bazı impregnasyon çalışmaları

Çalışma	İlaç	Polimer	P (bar)	T (°C)	T (h)	Ürün	Oran (ilaç/poli- mer)	Sonuçlar
Banchero vd. [13]	Piroxicam	PVP K15 PVP K30 PVP K90	300	40-120	20-48 Statik sistem	Toz halde	%5-30	% 10-15 arasında değişen oranlarda yükleme
Bush vd. [14]	β- estradiol	PVPP (çapraz bağlı)	170	40, 50	1.5, 3, 5, 24 Akışlı sistem	Toz halde	-	28.0-35.4 mg β- estradiol/gram PVP arasında değişen yükleme
Üzer vd. [3]	Naftalin	PMMA	80-150	35, 40, 45	5	-	-	103.7-289mg naftalin/ gram PMMA arasında değişen yükleme
Al- Marzouqi vd. [15]	Benzocai- ne	β- siklodekst- rin	100 450	50, 75, 100	3	Toz halde	1:1 1:2	Yükleme miktarları incelenmemiş, salım çalışması yapılmıştır.

1.2 Tezin Amacı

Bu projenin amacı, ibuprofen ilaç hammaddesinin polivinilpirolidon, hidroksipropil metilselülöz ve siklodekstrin polimerleri ile birlikte süperkritik CO₂ ortamında işlenerek ilacın polimere yüklenmesiyle ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanmasıdır. Tez çalışmasında, alternatif ve çevre dostu bir yöntem olan süperkritik impregnasyon yöntemi kullanılarak tanecikler hazırlanacak, sıcaklık, ilaç/polimer oranı, basınç ve impregnasyon süresi gibi çeşitli deneysel parametrelerin tanecik büyüklüğü, morfoloji ve ilaç yüklemesi üzerindeki etkisi araştırılacaktır.

1.3 Hipotez

Tez çalışması kapsamında uygulanacak olan süperkritik impregnasyon yöntemi, ilaç yüklü taneciklerin hazırlanmasına yönelik klasik yöntemlere nazaran çeşitli avantajlar sunacaktır. Yöntemin klasik tanecik tasarımı yöntemlerinin dezavantajlarını ortadan kaldıracağı ve onlara alternatif teşkil edeceği düşünülmektedir. Bu yönüyle bu çalışma ülkemiz için çevre dostu ilaç proseslerinin geliştirilmesine katkıda bulunarak bu alandaki önemli bir boşluğu dolduracaktır.

BÖLÜM 2

SÜPERKRİTİK AKIŞKANLAR ve UYGULAMA ALANLARI

Her akışkanın bir kritik sıcaklık (T_c) ve basınç (P_c) değeri bulunmaktadır. Bir akışkanın sıcaklık ve basınç değerinin kritik sıcaklık ve basınç değerlerinin üzerine çıkartılması sonucunda elde edilen akışkana süperkritik akışkan, içinde bulunduğu bölgeye ise süperkritik bölge denilmektedir [16]. Süperkritik bir akışkanın en önemli özelliği, fiziksel özelliklerinin (yoğunluk, viskozite, dielektrik sabiti vb.) sıcaklık ve basınca kuvvetle bağlı olmasıdır. Bu sebeple sıcaklık ve basınç değerlerindeki küçük değişiklikler akışkanın fiziksel özelliklerinin ve çözme gücünün büyük oranda değişmesine neden olmaktadır. Bu özellik kritik bölge yakınında, akışkanın oldukça sıkıştırılabilir olmasından dolayı daha belirgindir. Kritik noktadan uzaklaştıkça yoğunluktaki değişim azalır [17]. Süperkritik akışkanlar taşıdıkları özellikler bakımından sıvılar ve gazlara benzer davranış sergilerler. Süperkritik akışkanların yoğunlukları sıvılara, viskozite ve yayınlıkları ise gazlara yakın özellik göstermektedir [18].

Düşük kritik değerlere sahip olması, inert olması, yanıcı, patlayıcı ve zehirli olmaması gibi avantajları sayesinde farmasötik uygulamalarda en çok tercih edilen süperkritik akışkan CO_2 'dir [4], [18].

2.1 Süperkritik Karbondioksit

Kritik noktasının ($T_c = 31.1$ °C, $P_c = 73.8$ bar) üzerindeki değerlere sıkıştırıldığında süperkritik akışkan fazına geçen karbondioksit, süperkritik şartlar altında katılarda gaz

gibi difüze olurken, bazı materyalleri sıvı gibi çözme özelliğine sahiptir. Ayrıca karbondioksit kimyasal olarak birçok madde ile tepkimeye girmeyen inert bir maddedir. CO₂'nin faz grafiği Şekil 2.1' de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 ScCO₂ faz diyagramı [19]

Süperkritik CO₂ zehirli ve yanıcı olmayan çevre dostu bir çözücüdür. Aynı zamanda düşük viskozite ve yüksek difüzyon hızına sahip yüzey gerilimi olmayan bir maddedir. Kritik noktada, dengedeki sıvı fazın ve doymuş gaz fazın yoğunlukları eşit hale gelir ve süperkritik faz oluşur. Çizelge 2.1'de CO₂'nin farklı fazlardaki bazı fiziksel özellikleri yer almaktadır [16].

Çizelge 2. 1 CO₂'nin farklı fazlardaki özellikleri [16]

Özellik	Gaz	Süperkritik akışkan	Sıvı
Yoğunluk, ρ (g/ml)	10^{-3}	0.2-0.9	0.8-1
Viskozite η (poise)	0.5-3.5 ($\times 10^{-2}$)	0.2-1.0 ($\times 10^{-3}$)	0.3-2.4 ($\times 10^{-2}$)
Difüzyon sabiti D (cm ² /s)	0.01-1.0	0.1-3.3 ($\times 10^{-2}$)	0.5-2.0 ($\times 10^{-5}$)

ScCO₂, son zamanlarda, özellikle çözücü, karşıt çözücü işlemlerinde, polimerlerin sentez, modifikasyon ve saflaştırma işlemlerinde plastikleştirici olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Birçok polimer scCO₂ içerisinde iyi çözünmezken, bazı polimerlerin çözünürlüğü ise oldukça yüksektir. Çözünürlük değerinin yüksek olması uygulamalarda

çok çeşitli avantajlar sağlar [20]. ScCO_2 'nin düşük viskozite ve yüzey gerilimine sahip olması, süperkritik akışkanın polimer matrisi içerisine daha kolay nüfuz etmesine yardımcı olur [3]. Bununla birlikte süperkritik CO_2 'nin çözücü gücü sıcaklık ve basıncın ve dolayısıyla yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak tanımlanabilir. Sistemin sıcaklığının ve basıncının ayarlanması ile süperkritik CO_2 'nin çözebilmeye gücü kontrol edilebilir. Belirli bir sıcaklıkta, basıncın artırılması ile yoğunluk da artış gösterir. Böylece CO_2 'nin çözücü gücü de artar. Buna karşılık sabit basınçta sıcaklık artışı ile yoğunluk azalır. CO_2 'nin yoğunluğu sıcaklık ve basınç değişimlerinden çok fazla etkilenir [16].

Polimerlerin CO_2 İçerisindeki Çözünürlüğü:

CO_2 polar olmayan maddeler için iyi bir çözücüdür. Fakat yüksek molekül ağırlıklı polimerler için, $100\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık 350 bar basınç değerinin altındaki koşullarda zayıf bir çözücüdür. Bununla birlikte amorf floropolimerler ve silikonlar bu genellemenin dışında kalır. Floropolimerlerin bu istisnai çözünürlüğü C-F bağlarındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Polimerlerin polaritesi de çözünürlüğü kısıtlayan önemli bir faktördür çünkü CO_2 kuadrapol momente sahip bir akışkandır. Ayrıca CO_2 Lewis asid-bazı olma özelliği ile dipolar ve polar olmayan moleküler sistemlerini çözebilmeye potansiyeli gösterir [20].

CO_2 'nin Polimerler İçerisindeki Çözünürlüğü:

CO_2 'nin polimerler içerisindeki çözünürlük ve diffüzyon hızı polimerin moleküler yapı ve morfolojisi ile ilişkilidir. Polimer zincirlerinin esnek oluşu CO_2 'nin çözünmesine yardımcı olurken, eter gurubu içeren polimerler de Lewis asid-baz etkisinden dolayı güçlü etkileşim sağlayarak çözünmeyi artırır. Bununla birlikte, yapılan araştırmalar, aynı kimyasal yapıya sahip olan polimerlerin farklı çözünürlük davranışları sergileyebildiği göstermektedir. Bu tür yapıların çözünürlüğü kıyaslandığında, daha fazla serbest hacme sahip olan polimerlerde çözünürlüğün de daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [20].

2.2 Süperkritik Akışkan Uygulama Alanları

Süperkritik akışkanlar, son zamanlarda tehlikeli solventlerin yerini alarak özellikle polimerizasyon, impregnasyon, kesitleme, saflaştırma ve ilaç-polimer formülasyonlarının oluşturulmasında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır [21].

Bunların yanı sıra süperkritik akışkanlar:

- Ham yağlardan ağır bileşenlerin uzaklaştırılması,
- Yağ geri kazanımı,
- Kahvenin kafeinsizleştirilmesi,
- Yüksek basınç polietilen üretimi,
- Antibadilerden asetonun uzaklaştırılması,
- Atık sulardan organik kirliliklerin uzaklaştırılması,
- Sprey boyama prosesi,
- Süperkritik akışkan kromatografisi,
- Çay, şerbetçiotu, şifalı bitkiler, tütün yaprakları ve farmasötiklerin ekstraksiyonu gibi işlemlerde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır [22].

Süperkritik akışkanlar, uygulamalarda çok çeşitli avantajlara sahiptir. Bu nedenle, ters misel ayırmaları, adsorbentlerin rejenerasyonu, yarı iletkenlerin ve toprağın temizlenmesi, şelat oluşumu ile ağır metallerin uzaklaştırılması, gıdalardan yağ ve kolesterolün uzaklaştırılması, sudan etanol ve diğer organiklerin uzaklaştırılması, yağların fraksiyonlarına ayrılması gibi alanlarda da süperkritik akışkan kullanımı geliştirilmektedir [22].

İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT TANECİKLER

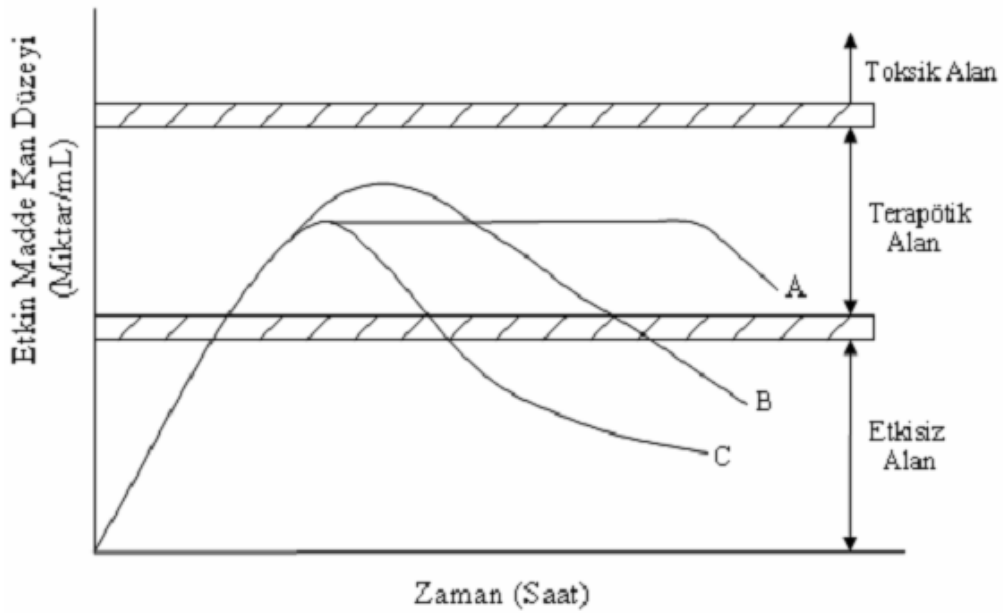
İlaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni moleküllerin gelişmesini sağlamak olmuştur. Bu şekilde hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmiştir. İlaç taşıyıcı sistemler bu amaçla gerçekleştirilen çalışmaların ürünüdür [7]. En yaygın olarak kullanılan ilaç taşıyıcı sistemler ilaç+polimer kompozit taneciklerdir. İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda arttırılabilir ve yeni tedaviler mümkün olur [23]. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arınma ve ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi cevap verebilen kontrollü salım sistemleridir.

3.1 Kontrollü İlaç Salımı

Uzun zamandır, vücudun belirli bölgelerine ilacı bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin düşü kurulmasına karşın, ancak son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün olmuştur. Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salım sistemleri, kardiyoloji, oftalmoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dahil olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmuştur.

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir ve bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirirler. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren Şekil 3.1

incelendiğinde ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade etmektedir. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Klasik ilaç şekillerinin kullanımında görülen bu tür aksaklıkların giderilmesine yönelik yapılan araştırmalara en iyi yanıt veren sistemler kontrollü ilaç salım sistemleridir. Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye, dokuya veya organa ulaştıran sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir. Kontrollü salım sistemleri, ilaçların dozunun azaltılabilmesi, alımının daha uzun aralıklara yayılabilmesi, yan ve zararlı etkilerinden arındırabilmesi ve hedef bölgeye gönderilebilmesi gibi üstünlükleri dolayısıyla son yıllarda klasik ilaç kullanım yöntemlerinin yerini almaktadır.



Şekil 3.1 Kontrollü salım yapan (a) uzatılmış etkili (b) klasik salım yapan (c) salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi - zaman eğrileri arasındaki farklılık [6].

Kontrollü salım yapan ilaç şekillerinin klasik ilaç salım sistemlerinden farkı vücutta etkin maddenin salım yerini ve hızını kontrol eden sistemler olmalarıdır. Genellikle kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gerekir;

- Vücutta kan plazmasında sabit etken madde düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için sistemden önceden belirlenen hızda ve istenilen sürede etken madde salımı gerçekleştirilebilmelidir.
- İlacın etkisini arttırabilmek için, kontrollü salım sağlayan sistemin hastalıklı doku, organ veya sisteme yerleştirilebilir olması gerekir.
- Uygun taşıyıcı madde kullanımı ile etken maddenin hedef bölgelere ulaştırılması söz konusu olabilir.

Bir ilacın kontrollü salım sağlayan bir sistem olduğunu söyleyebilmemiz için bu üç özellikten en az birini taşıması gerekmektedir [24].

Kontrollü ilaç salımı yapan sistemlerin klasik ilaç sistemlerine kıyasla pek çok avantajı vardır. Bu avantajlar şöyle sıralanabilir:

- Tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması,
- Salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması,
- Gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi,
- Önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi,
- Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması.

Ancak, yine de bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan (solan) malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi ya da hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı gibi bazı noktalar gözönünde bulundurulmalıdır.

Kontrollü ilaç salımı sistemlerin çoğu ilacın çeşitli yöntemlerle polimere bağlanması üzerine yoğunlaşmıştır. İlaçların polimer ya da lipid sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır:

- 1) ilaçların sistemden difüzyonu,

- 2) bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması,
- 3) sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
- 4) fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımının gerçekleşmesidir. Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonu da mümkündür [23].

3.1.1 Kontrollü Salım Sistemlerinde Polimer Seçimi

Kontrollü salım sistemlerde, hem taşıyıcı olarak, hem de sistemden salım hızını kontrol etmek üzere en yaygın olarak kullanılan maddeler doğal ve sentetik polimerlerdir. Bununla birlikte kontrollü salım için polimer seçimi yapılırken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır.

Kontrollü salım formüllerinde kullanılacak olan polimer, kimyasal olarak inert ve tamamen saf olmalıdır. Aynı zamanda en az düzeyde aşınma göstermeli ve kolayca işlenebilecek yapıya sahip olmalıdır.

Vücuda yerleştirilen etkin madde taşıyan polimerik sistemlerde bulunması istenen en önemli özelliklerden biri de biyouyumluluktur. Biyolojik uyum, polimerin vücutta kaldığı sürece bulunduğu yerde olumsuz etki yaratmamasını ifade eder [25]. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin ayrıca;

- Temas ettiği dokulara zarar vermemesi,
- Kanserojen etki göstermemesi,
- Toksik olmaması gibi özelliklere de sahip olması gerekir.

Polimerin bu gibi biyolojik özelliklerinin yanı sıra fiziksel ve mekanik özellikleri de salım sistemlerinin tasarlanmasında büyük önem taşır. Bu özellikler;

- Geometrik özellikler,
- Şişme ve elastik özellikleri,
- Çekme, sıkıştırma ve kopma direnci,
- Yırtılma özelliği gibi özelliklerdir [6].

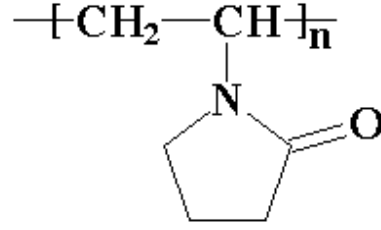
Polimer seçiminde diğerk bir önemli husus, polimerin içerisindeki etkin maddeyi salabilecek bir esnekliğe sahip olmasıdır. Polimerin difüzyon ile içerisindeki etkin maddeyi salabilmesi yapısına ve camsı geçiş sıcaklığı (Glass Transition Temperature, T_g) değerine bağlı olarak değişir. T_g sert ve camsı polimerlerin yumuşak ve kauçuğumsu haliyle dengede olduğu sıcaklıktır ve polimerin esnekliğini gösteren bir değerdir. Kauçuğumsu halde viskozite artar ve polimer ana zincirindeki C-C bağları etrafında serbestçe dönebilen polimer zincirleri hareketlendirir, dolayısıyla etkin maddenin difüzyonu kolay olur [7].

Polimer seçimi yapılırken, kullanılan polimerin biyolojik ve fiziksel özelliklerinin yanısıra, etkin maddenin cinsi, dozu, salım süresi ve etkin maddenin kullanım yolu gibi özellikler de dikkate alınır. Etkin maddeler oral, nazal, vajinal gibi değişik yollarla vücuda verilirler. Doğru bir polimer seçimi yapmak için etkin maddenin cinsi, dozu ve etki süresi de önemli bir parametredir.

Son yıllarda ilacın yapısına, etki edilmesi istenen bölgeye ve etki süresine uygun olarak tasarlanan fonksiyonel ya da akıllı polimerler olarak adlandırılan, yeni polimerler geliştirilmektedir [26]. Ayrıca çevreye duyarlı polimerler yani Ph, iyonik güç ve sıcaklık gibi çevresel faktörlerden etkilenen polimerler geliştirmek mümkün olabilmiştir. Polimer sentezinde yaşanan bu gelişmeler, amaca uygun polimer hazırlanılmasına olanak sağlamıştır.

3.1.1.1 İlaç+Polimer Formülasyonlarında PVP Polimerinin Kullanımı

PVP, poli(N-vinil-2-pirolidon) (Şekil 3.2), biyolojik açıdan büyük öneme sahip olan vinilik bir polimerdir. Başlangıç maddesi olarak polivinil pirolidon monomeri seçilerek polimerizasyon yöntemiyle elde edilir. Yapısı proteinlere benzediğinden dolayı bilimsel çalışmalarda basit bir model olarak kullanılmaktadır. Fizyolojik olarak inaktiftir. Toksik olmayan özelliği nedeniyle farmakoloji endüstrisinde yardımcı madde olarak kullanılır [27].



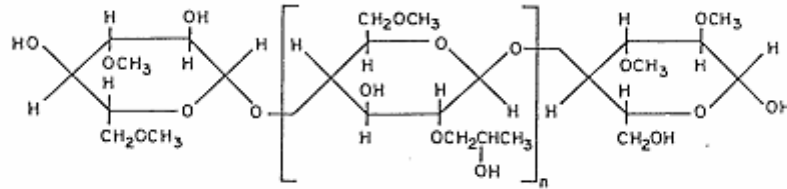
Şekil 3.2 PVP polimerinin kimyasal yapısı [28]

PVP, suda hızlı bir şekilde çözünebilen biouyumlu bir polimerdir. Özellikle amorf formülasyonların oluşumunda kullanılan polimerik bir taşıyıcıdır. Hidrojen bağları sayesinde zayıf karboksilik asitlerle (ibuprofen ve ketoprofen gibi) karşılıklı etkileşime girer [11].

PVP, kontrollü salımda daha düşük çözünürlük ve yüksek geçirgenlik özelliği taşıyan ilaçlarla (2.sınıf ilaçlar) muamele edilir. Özellikle piroxicam/PVP formülasyonları literatürde kontrollü salım uygulamalarında sıklıkla kullanılır [13], [4].

3.1.1.2 İlaç-Polimer Formülasyonlarında Hidroksipropil Metilselüöz Polimerinin Kullanımı

HPMC (Şekil 3.3), metil selülozun propilen glikol eteridir [29]. Hidroksipropil ve metil grupları selülozun anhidroglükoz halkalarına eter bağlarıyla bağlıdır. %19 – 30 oranında metoksi grubu, %3 – 12 oranında hidroksipropoksi grubu taşır [30]. İçerdikleri metoksi ve hidroksipropoksi miktarına göre veya 200 °C'de % 2'lik çözeltisinin viskozite derecesine göre farklı HPMC türleri mevcuttur.



Şekil 3.3 Hidroksipropil metil selüöz yapısı

HPMC, süspansiyon yapıcı, viskozite artırıcı ajan ve emülsiyon oluşturucu olarak kullanılır. Özellikle oftalmik çözeltilerde viskozite artırıcı olarak kullanılmaktadır [31]. Bununla birlikte:

- Tabletlerde bağlayıcı olarak,
- Uzun etkili preparatlarda salımı geciktirici olarak,
- Süspansiyonlarda, süspansiyon ajanı olarak kullanımı yaygındır.

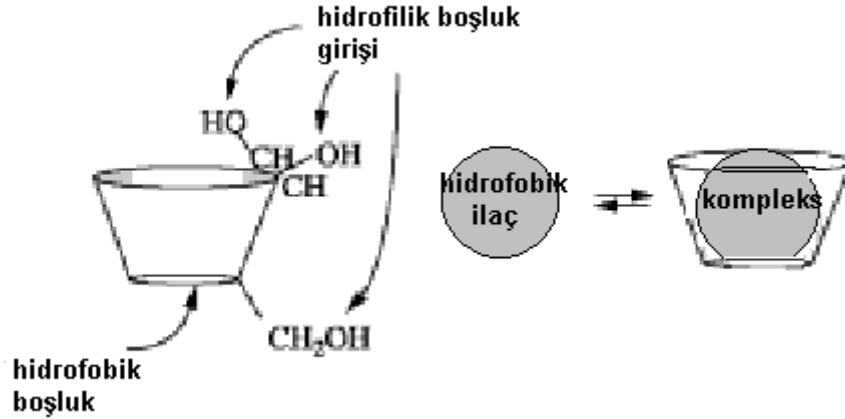
HPMC polimerleri, kontrollü ilaç salımı elde edilmesi amacıyla hidrofilik tablet matrislerinin üretiminde oldukça sık kullanılan bir yardımcı maddedir. Farmasötik endüstride çok çeşitli HPMC türleri bulunmaktadır ve bunlar viskozite, kimyasal süstitüsyon ve partikül büyüklüklerine göre farklılaşırlar [32]. HPMC tablet üretiminde bağlayıcı, film oluşturucu ve kaplama maddesi olarak kullanılır. Ayrıca, kontrollü olarak ilaç serbestleştirilen sistemlerin yapısına girer [33]. HPMC, sulu ortama konulduğu zaman su alıp şişme ve jel tabakası oluşturma özelliğine sahiptir. Etkin madde bu jel tabakadan, difüzyonla veya polimerin çözünmesiyle serbestleşir.

HPMC polimeri, hızlı ve viskoz jel oluşumu gibi özellikleriyle kontrollü ilaç salım sistemlerinde en çok kullanılan polimerlerden birisidir. HPMC'nin yüksek şişme kabiliyeti ilacın salım kinetiğini belirgin bir şekilde etkiler. Bu yüksek şişme kabiliyeti sayesinde, ilaç polimer dışına daha kolay difüze olur. HPMC polimeri, günümüz kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında kullanılan en önemli hidrofilik madde taşıyıcılardan biridir [9].

3.1.1.3 İlaç-Polimer Formülasyonlarında Beta-siklodekstrin Oligosakkaritinin Kullanımı

Siklodekstrinler (α CD, β CD, γ CD), 6 ile 8 arasında glükoz birimi olan konik boşluklu yapısı ile kovalent olmayan inklüzyon oluşumuna izin veren halkalı oligosakkaritlerdir [15], [34]. Hidrofobik iç boşluğu, hidrofilik boşluk girişi ile pek çok molekül ile etkileşime girebilirler. Silindirik yapısı 0.7 nm derinlik ve 0.5-0.8 nm çapa sahiptir ve bu konik yapılarıyla benzersizdirler. Polar ve hidrofilik bir dış yüzeye ve hidrofobik boşluğa sahip olmalarından dolayı CD'ler (Şekil 3.4), hidrofilik ortamda hidrofob bileşiklere ev sahipliği yapabilmektedirler. Bunun sonucu olarak birçok organik bileşik ile kompleks oluşturabilmektedirler. CD'lerin iç kısımlarındaki boşluk sayesinde, organik maddeler bu boşluğa girerek inklüzyon kompleksi oluşturur ve bu organik maddelerin buharlaşma basıncı azaldığı için bu maddelerin zaman içinde serbest bırakılması daha

düzenli ve kontrollü bir hale gelmektedir [35]. Çok çeşitli molekülleri boşluklarına alır ve çeşitli kompleksler oluşturarak ilacın çözünürlüğünü düzenler ve matriks aşınmasını engellerler [36], [37].



Şekil 3.4 İlaç-siklodektrin inklüzyonunun şematik gösterimi

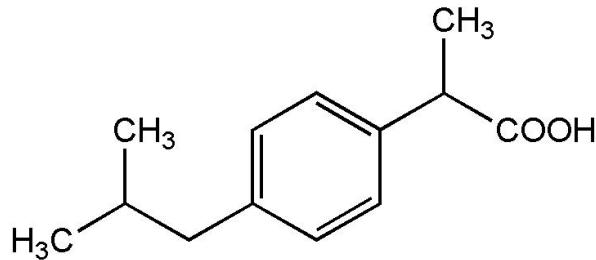
β CD, boşluk boyutunun en geniş aralıktaki ilaçlar için dahi uygun olması özelliği ile ilaç salım formülasyonlarında en çok kullanılan siklodektrinlerdendir [34]. İlaç formülasyonlarında β CD polimeri, sudaki çözünürlüğü ve çözünme hızını büyük oranda geliştiren bir polimer olarak bilinmektedir [12]. Fakat böbreklerde zehirleyici etki yaratması kullanım alanlarını az da olsa sınırlar.

3.1.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaç Seçimi

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi olması da mümkün değildir. Hazırlama yöntemi kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre belirlenir. Örneğin sülfonamidler gibi dozu fazla olan etkin maddelerin kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Çünkü ilave edilen maddelerle sistemin boyutları muazzam derecede artar. Aynı şekilde yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar (1 saatin altında), kontrollü salım sistemlerinde tercih edilmez. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçlar da (12 saatten fazla) yine kontrollü salım uygulamalarında tercih edilmemektedir. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar kontrollü salım için en uygun olan ilaçlardır. Ayrıca biyolojik etkileri uzun süren, yani yarılanma ömürleri kısa ama etkileri uzun süreli olan ilaçlar da kontrollü salım için uygun ilaçlar değildir [7].

3.1.2.1 İlaç-Polimer Formülasyonlarında İbuprofen İlaç Hammaddesinin Kullanımı

İbuprofen (Şekil 3.5), ilaç salımında aktif madde olarak kullanılan fenilpropionik asit türevinde bir ilaçtır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği diğer fenilpropionik asit türevlerine ve indometasine oranla daha zayıf olan bir ilaçtır [38]. 200-400 mg dozlarda 4-6 saatte bir defa kullanılmak üzere, hafif ve orta şiddette ağrıların rahatlatılmasında kullanılır. Bu grupta ilk satışa sunulan ve en güvenli nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardandır. İlacın doz miktarının az olması ilaç-polimer formülasyonlarının hazırlanmasında istenen bir özelliktir çünkü bu şekilde çok büyük hacimlerde çalışılmasının önüne geçilir. İbuprofen aynı zamanda kanama zamanını uzatır. Vücuttan atılma yarı ömrü 1.6–2.5 saat arasındadır ve bu değer kontrollü salım uygulamalarında ibuprofen kullanımını olası kılar. Uygulamadan sonra hemen emilime uğrar. İbuprofenin vücuttan atılımı çok hızlı olur ve böbrekten metabolit olarak %90'ı tamamen atılır. Bununla birlikte, vakaların %5-15'inde gastrointestinal yan etkilerle karşılaşmaktadır ki bu yan etkiler epigastrik ağrı, hapşurma ve doluluk hislerinden oluşmaktadır. Bu yan etkilerin en aza indirilmesi amacıyla, ibuprofen yiyeceklerle birlikte verilmelidir. Trombositopeni, deri döküntüsü, görmede bozukluklar, sıvı tutulumu ve ödem daha az sıklıkla görülmektedir [38].



Şekil 3.5 İbuprofen yapısı

İbuprofene ait bazı fiziksel özellikler Çizelge 3.1' de yer almaktadır.

Çizelge 3.1 İbuprofenin özellikleri [39]

Sistematik IUPAC ismi	2-[4-(2,metilpropil)fenil] propanoik asit
Formül	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Mol kütlesi	206.28 g
Erime noktası	76°C
Biyoyumluluk	% 49-73
Protein bağlayıcılığı	% 99
Yarı ömrü	1.6-2.5 saat

3.1.3 Süperkritik Akışkan Teknolojisi ile Tanecik Hazırlama Yöntemleri

Son zamanlarda, iyi performans sergileyen kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesi amacıyla pek çok çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda hem geleneksel hem de yeni yöntemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Aslında kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında geleneksel yöntemler hala ilaç endüstrisinde çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Fakat geleneksel yöntemlerde çeşitli sınırlayıcı etmenler olması nedeniyle kontrollü salım uygulamalarında süperkritik akışkan yöntemini kullanan alternatif yaklaşımlar son zamanlarda yaygınlaşmaktadır. Süperkritik akışkan prosesi çözücü gerektirmediği ve yüksek saflıkta ürün eldesi sağlandığı için ilaç endüstrisinde alanında daha yaygın bir şekilde kullanımı sağlanabilir.

Günümüzde ilaç endüstrisi, çözünürlüğü ve stabilitesi düşük ve zehirleyici bileşenler barındıran ilaç formülasyonlarını kullanmaktadır. Bu tür olumsuz özelliklerin giderilmesi amacıyla ortaya süperkritik akışkan teknolojisini kavramı ortaya çıkarılmıştır. Süperkritik akışkan kullanarak kontrollü salım formülasyonlarının hazırlanmasında en büyük avantaj, herhangi bir yan ürün olmaması ve ek bir kademe gereksinimi olmamasıdır.

Kontrollü salım uygulamalarında süperkritik akışkan ürünün karakteristiğine göre çözücü, karışıt çözücü ve çözünen olarak kullanılabilir. İlaç yüklü polimerik sistemlerin hazırlanmasında süperkritik akışkan kullanımının temel ilkeleri birlikte çöktürme, tanecik kaplama ve polimer impregnasyonudur. Birlikte çöktürme prosesinde ilaç, polimer ve diğđer bileşenler bir çözücü içerisinde çözünür ve daha sonra çöktürülür. Bununla birlikte, birden fazla katı faz söz konusu olduğunda sistem karmaşık hale gelebilir. Tanecik kaplama yönteminde, genellikle saf halde polimer bir süperkritik akışkan içerisinde çözünerek ince bir polimer kaplama tabasının oluşması amacıyla ilacın yüzeyine püskürtülür. Polimer impregnasyonu yönteminde ise ilaç ve süperkritik akışkan polimer matriks içerisinde yüklenir [40].

3.1.3.1 Süperkritik Akışkanın Çözücü Olarak Kullanıldığı Prosesler

Süperkritik akışkanların çözücü olarak kullanıldığı proses Süperkritik Akışkanların Ani Genleşmesi (Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS) yöntemidir. RESS fiber, mikropartikül ve film oluşumu gibi ilaç salım sistemlerinin çok geniş alanlarında kullanılır [20].

RESS sistemi iki temel bölümden oluşmaktadır. Bunlardan birincisi ekstraksiyon ikincisi ise çöktürme üniteleridir. Bu yöntemde süperkritik akışkan önce etken maddeyi destek yapıdan çözer, sonra bir gaz dağıtıcısından (nozzle) geçirilerek basınç ve sıcaklık aniden düşürülür. Çözme gücünü kaybeden akışkan ürünü çöktürme ünitesinde saf halde bırakır. RESS yöntemi, yüksek aşırı doygunluk oranı sayesinde çok küçük ve eş boyutlu taneciklerin oluşmasını olası kılar. Sıcaklık, basınç ve nozzle geometrisi gibi parametreler değiştirilerek daha büyük taneciklerin üretimi de mümkündür [20].

Mikronizasyon çalışması yapılacak olan maddenin süperkritik akışkan içindeki çözünürlüğü bu süreç için önem taşımaktadır. Mikronizasyonu yapılacak madde büyük molekül yapıya ya da dallanmalara sahipse süperkritik akışkan içindeki çözünürlüğü azalmaktadır. Bu durumda yardımcı çözücü (etanol, metanol, hekzan vb.) kullanılarak süperkritik akışkanın çözme gücü artırılabilir; ancak bu tür çalışmalarda kullanılan yardımcı çözücünün etken maddeden uzaklaştırılması süreci sınırlayabilir. Bundan

dolayı elde edilen ürünün içindeki organik çözücü miktarının incelenmesi gerekmektedir [41].

RESS süreci ile mikronizasyon çalışmalarında iki farklı gaz dağıtıcı türünün (orifis ve kapiler) kullanıldığı bilinmektedir. Hangi tip gaz dağıtıcı kullanırsa kullanılsın RESS sürecinde tanecik oluşumunu sağlayan yürütücü kuvvet aşırı doygunluktur. Genleşme bölgesinde ani genleşme ve sıcaklık düşmesi sonucunda süperkritik akışkan gaz faza geçmekte ve dolayısıyla üstün çözme gücünü kaybetmektedir. Akışkan aşırı doygun karışım haline geçer ve yapısında bulunan madde kristallenmeye (çekirdeklenme) başlar. Bu kristallenme hızı kullanılan sürece ve işletme parametrelerine göre değişebilmektedir [42].

3.1.3.2 Süperkritik Akışkanın Karşıt Çözücü (Anti-Solvent) Olarak Kullanıldığı Prosesler

Süperkritik karbondioksit pek çok polimer ve farmösetik bileşik için zayıf bir çözücüdür [20]. Mikronizasyonunun yapılması amaçlanan etken maddenin süperkritik akışkan içindeki çözünürlüğü çok düşük olması ya da çözünmez olması gibi durumlarda RESS süreci uygulanamaz. Bu gibi durumlarda süperkritik akışkanlar çözücü olarak kullanılmak yerine karşıt – çözücü olarak kullanılması daha uygundur.

Süperkritik akışkanların karşıt – çözücü olarak kullandığı süreçler temelde işletme farklılıklarından dolayı üç alt gruba ayrılabilir. Bunlar;

- a. Gaz/süperkritik akışkan anti-çözücü (GAS/SAS)
- b. Süperkritik akışkan tarafından dağılımı yükseltilmiş çözelti (SEDS)
- c. Aerosol çözücü ekstraksiyon sistemi (ASES)'dir.

Bu süreçlerin tümünde prensip aynıdır. Mikronizasyonu yapılacak madde bir organik çözücü içinde çözdürülür, daha sonra ortama süperkritik akışkanın eklenmesi sonucunda yeni bir süperkritik karışım elde edilir. Süperkritik akışkanın çözme gücü çok düşük olmasından dolayı elde edilen yeni süperkritik karışımında çözme gücü, organik çözücüye göre düşük olacaktır. Bu sayede organik çözücüde çözünmüş olan etken maddenin kristallenmesi sağlanmaktadır [41]. GAS yönteminde ilgili madde üniteye

yerleştirilir ve süperkritik akışkan alttan beslenir. Organik çözücü ve süperkritik akışkanın birbirine karışması sonucunda oluşan yeni karışımın yoğunluğu, dolayısıyla çözme gücü düşer. Böylece çözelti önce doygun daha sonrada aşırı doygun karışım halini alır ve böylece kristalizasyon süreci başlar. Oluşan katı tanecikler toplama kabının dibine çöker ve bu tanecikler filtreden geçirilerek toplanır. SEDS yönteminde, GAS/SAS yönteminden farklı olarak, süperkritik akışkan ve organik çözücü eşeksenli gaz dağıtıcıdan geçirilerek tanecik oluşum ünitesine doğru püskürtülür. Çalışma prensibi GAS/SAS yöntemine benzer olan ASES sisteminde, mikronizasyonu yapılacak ürünü çözmüş olan organik çözücü bir gaz dağıtıcıdan geçirilerek içinde süperkritik akışkan bulunan basınçlı tanecik oluşum ünitesine pompalanır.

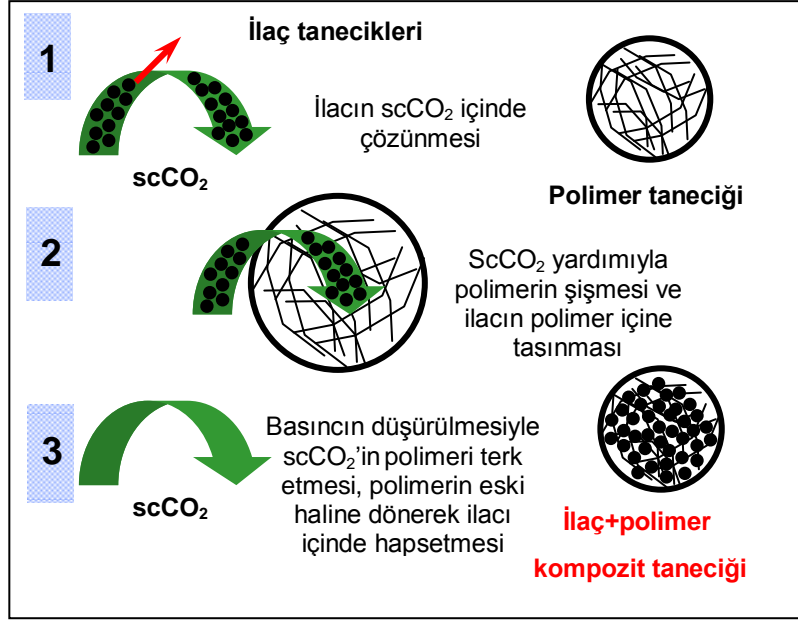
Bu süreçlerin en büyük dezavantajı elde edilen ürün içinde organik çözücünün bulunabilmesidir. Ayrıca teknikle yapılan mikronizasyon işlemleri için büyük hacimli sisteme gerek duyulmaktadır.

3.1.3.3 Süperkritik Akışkanın Çözünen Olarak Kullanıldığı Prosesler

Süperkritik akışkanın çözünen olarak kullanıldığı proseslerin en yaygın olanları Gaz ile Doyurulmuş Solüsyonlardan Tanecik Oluşumu (Particles from Gas Saturated Solutions, PGSS), Sıvı Organik Çözücünün Depressurizasyonu (The Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution, DELOS) ve Süperkritik İmpregnasyon yöntemleridir. PGSS yönteminde, diğer yöntemlerden farklı olarak süperkritik akışkan, organik fazın genişleme ünitesine pulvarize bir şekilde dağılmasını sağlanması amaçlanmıştır. Bu süreç uygulanırken, mikronizasyonu incelenecek maddenin süperkritik akışkan içinde çözünmemesi gerekmektedir. PGSS tekniği daha çok termal hassasiyeti olan polimer kompozitlerinin SKA ortamında üretilmelerinde tercih edilen bir yöntemdir [40]. DELOS yönteminde ise, çözünen, çözücü ve sıkıştırılmış gaz ortama püskürtülerek genişletilir ve tanecik oluşumu sağlanır.

Bu tezde, süperkritik akışkanın çözünen olarak kullanıldığı bir proses olan SSI yöntemi kullanılmaktadır. SSI yöntemi diğer süperkritik tanecik hazırlama yöntemlerine göre daha basit, kolay uygulanabilir ve ekonomik bir yöntemdir [9]. Süperkritik impregnasyon yönteminde süperkritik akışkanın polimerik yapı içerisinde

çözünmesinden, polimer üzerindeki şişirme ve plastikleştirme etkisinden yararlanır. Bu yöntemde, ilacın süperkritik akışkan içerisinde çözdürülmesi ve ilaç taneciklerinin şişmiş polimer matris içerisine emdirilmesiyle ilaç-polimer kompozit tanecikleri (Şekil 3.6) hazırlanır. Şekil 3.6'da impregnasyon işleminin şematik gösterimi yer almaktadır.



Şekil 3.6 SSI prosesindeki ilaç+polimer kompozit taneciği oluşum mekanizması

BÖLÜM 4

MALZEMELER ve YÖNTEMLER

Bu bölümde, SSI yöntemiyle ilaç+polimer kompozit tanecikleri hazırlanmasına yönelik gerçekleştirilen deneylerden edilen ürünlerin karakterizasyonu amacıyla yürütülen, Termogravimetrik Analizler, Tanecik Boyutu Analizleri, Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri ve Kristalografik Analizlerin gerçekleştirilmesinde uyulan prosedürlerden bahsedilmiştir.

4.1 Malzemeler

4.1.1 Kimyasal malzemeler

Aktif madde olarak kullanılan ibuprofen ilaç hammaddesi Fako İlaçları A.Ş.'dan temin edilmiştir.

Taşıyıcı olarak kullanılan PVP, HPMC 5 cps, HPMC 15 cps, HPMC 50 cps polimerleri Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş.' den; β cD polimer ise Sigma-Aldrich Co.'dan temin edilmiştir.

Süperkritik ortam oluşturmak için CO₂ (% 99.9 saflıkta, HABAŞ) kullanılmıştır.

Analizler için kullanılan Diklorometan (%99.8 saflıkta, MA=84.93 g/mol) ve Dimetilsülfoksit (% 99 saflıkta, MA=78.13 g/mol) çözücüleri Merck KGaA'dan temin edilmiştir.

4.1.2 Kullanılan cihazlar

Karbondioksitin impregnasyon hücresine beslenmesi ve sistemin istenilen basınçlara sıkıştırılması amacıyla ISCO- 260 D model şırınga pompası kullanılmıştır. Ayrıca elde edilen kompozit taneciklerin karakterizasyonu amacıyla;

Termogravimetrik Analizör (TG/DTA),

Taramalı Elektron Mikroskobu,

X Işını Analizörü,

Partikül Boyutu Dağılımı (PSD) cihazları kullanılmıştır.

Bahsedilen analitik cihazların yanında aşağıdaki cihazlar da kullanılmıştır.

Çalkalamalı su banyosu,

Magnetik karıştırıcı,

Etüv,

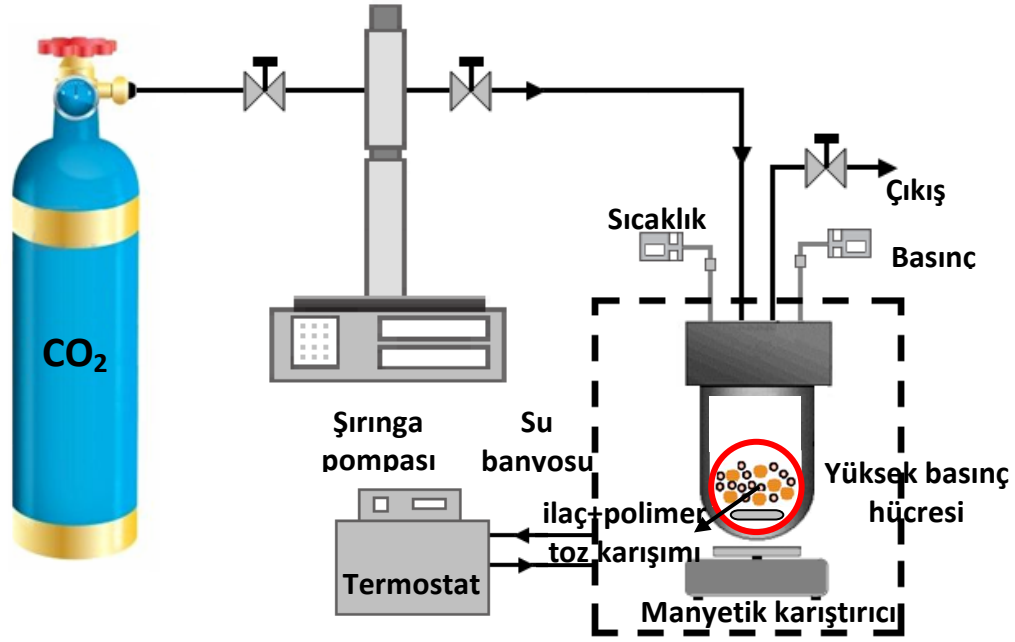
Analitik terazi.

4.2 Yöntemler

Tez çalışması kapsamında SSI tekniğine göre çalışan bir deney sistemi tasarlanarak, çeşitli deneysel parametrelerin (sıcaklık, basınç, ilaç/polimer oranı, impregnasyon süresi) değiştirilmesiyle bir seri impregnasyon deneyleri yürütülmüştür. Deney sonucu elde edilen maddeler çeşitli analitik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir.

4.2.1 İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerin SSI Prosesiyle Hazırlanması

İlaç-polimer kompozit tanecikleri hazırlamaya yönelik deneyler Şekil 4.1'de gösterilen SSI yöntemine göre çalışan deney düzeneğinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.1 Süperkritik impregnasyon deney sisteminin şematik çizimi

Bu işlem için öncelikle toz halde ilaç-polimer fiziksel karışımı hazırlanmıştır. 1 g ibuprofen ilaç hammadesi ve deneysel bir parametre olarak belirlenen ilaç/polimer oranına bağlı olarak değişen miktarlarda polimer (1 g, 2 g, 3 g ve 4 g) hassas olarak tartılmış ve bir spatül yardımıyla hafifçe karıştırılmıştır. Daha sonra hazırlanan fiziksel karışım SSI deney düzeneğindeki yüksek basınç hücresi (88 ml) içerisine yerleştirilmiş ve içerisine manyetik karıştırıcı atılmıştır. Hücre, çalışma sıcaklığına göre (40 °C, 50 °C) ısıtıcı ile önceden ısıtılmış su banyosu içerisine yerleştirilmiştir. Hücre yerleştirildikten sonra, toz karışımın ve scCO₂'nin daha homojen temas etmesi ve karışması için manyetik karıştırıcı 700 rpm hızında çalıştırılmıştır. Daha sonra CO₂, şırınga pompasıyla basınçlandırılarak yüksek basınç hücresine gönderilmiş ve bu işleme hücre içindeki basınç, çalışma basıncına ulaşıncaya kadar devam edilmiştir. Bu aşamadan sonra impregnasyon işleminin gerçekleşmesi için belirli bir süre beklenmiş ve bu süre boyunca karıştırma işlemine devam edilmiştir. Basınç ve sıcaklık göstergeleriyle sistemin basınç ve sıcaklık değerleri sürekli olarak kontrol edilmiştir. Deney sonrasında karıştırıcı ve ısıtıcı kapatılmış scCO₂, 8-10 dakika gibi bir sürede sistemden uzaklaştırılarak basınç düşürülmüş ve hücre açılarak ürün alınmıştır.

DeneySEL prosedür özetle şu şekildedir:

- 1) hammaddelerden toz halde ilaç+polimer fiziksel karışımının hazırlanması ve yüksek basınç hücreğine yerleştirilmesi,
- 2) yüksek basınç hücreğinin ısıtılarak ve basınçlandırılarak çalışma sıcaklığına ve basıncına getirilmesi,
- 3) ilacın polimere yüklenmesinin sağlanması için belli bir karıştırma hızında (700 rpm), belli bir süre beklenmesi,
- 4) yüksek basınç hücreğinin basıncının düşürülmesi ve ürünün alınması.

4.2.2 Numunelerdeki Polimere Yüklenen İlaç Miktarının Saptanması

Deneyler sonucunda, SSI işleminin ne ölçüde verimli gerçekleştiğine bağlı olarak, elde edilen toz üründe polimerle etkileşmeyip serbest halde kalan bir miktar ilacın var olma ihtimali bulunmaktadır. Polimer içerisine hapsedilmeyip dışarıda kalan serbest ilaç miktarının tespit edilebilmesi amacıyla TG/DTA analizlerinden yararlanılmıştır.

TG/DTA termogramları, numunelerin Azot gazı varlığında, dakikada 10 °C ısıtma hızında, 35 °C'den 200 °C'ye kadar ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

TG/DTA analizinde, öncelikle 2 g ibuprofenin karakteristik erime sıcaklığı taranmış ve kaynaklarda da beklendiği gibi 77.9 °C sıcaklıkta keskin bir erime piki verdiği gözlenmiştir ve saf ibuprofenin bu sıcaklıktaki erime entalpisi hesaplanmıştır. Daha sonra, numunelerden 2 g ibuprofen içerecek şekilde örnekler tartılmış ve bu numunelerin TG/DTA cihazında, 75-79 °C civarında verdikleri erime piklerinden yararlanılarak, numunelerin erime entalpileri hesaplanmıştır. Saf haldeki ibuprofenin ve numunelerin erime entalpisi değerlerinden faydalanılarak 3.1 eşitliği kullanılarak taneciklerin kristalinite yüzdesi ve 3.2 eşitliği kullanılarak da polimere yüklenen ilaç yüzdesi hesaplanmıştır.

$$X_c = \Delta H_m / \Delta H_m^{\%100} \quad (3.1)$$

$$\% \text{Yükleme} = 100 - X_c \quad (3.2)$$

X_c : numunenin kristalinite yüzdesi,

ΔH_m : SSI prosesi sonucu elde edilen numunenin erime entalpisi,

$\Delta H_m^{%100}$: kristalin ibuprofenin erime entalpisi.

4.2.3 Tanecik Boyutu Analizleri

Ham maddelerin ve elde edilen ürünlerin tanecik boyutu dağılımının belirlenmesi amacıyla tanecik boyutu analizlerinden yararlanılmıştır. Tanecik boyutu analizleri, Santa Farma ilaç firması tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde ortalama tanecik boyutu için x_{50} değeri, dağılım aralığının belirlenmesi için ise x_{10} - x_{90} aralığı dikkate alınmıştır.

4.2.4 Morfoloji Analizleri

Ham maddelerin ve elde edilen ürünlerin morfolojisinin belirlenmesi ve değişen deneysel parametrelerin morfoloji üzerindeki etkisinin gözlenmesi amacıyla SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizler, JEOL-JSM5910LV model cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüler alınırken, parlamaların önüne geçilmesi amacıyla Back Scatter yöntemi kullanılmıştır. Görüntüler alınmadan önce numuneler altın/palladyum karışımı kullanılarak kaplama cihazıyla kaplanmıştır.

4.2.5 Kristalografik Analizler

İmpregnasyon işlemi sonrasında, kompozit taneciklerin kristalografik özelliklerinde herhangi bir değişim olup olmadığının gözlenmesi amacıyla XRD analizleri yürütülmüştür. Kırınım desenleri, Bruker AXS, D8 Advance marka X Işını Difraktometresi cihazı ile elde edilmiştir.

DENEYSEL SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu kısımda, impregnasyon ön denemelerinin ve parametrelerin etkisinin incelendiği deneylerin sonuçları sunulmuş ve analiz bulguları tartışılmıştır.

5.1 SSI Prosesiyle İbuprofenin Çeşitli Polimerlerle İmpregnasyonu

SSI prosesiyle gerçekleştirilen ön deneylerin sonuçları Çizelge 5.1'de gösterilmektedir. Deneylerde 1/1-1/4 aralığında değişen ilaç/polimer oranı, 35-60 °C aralığında değişen sıcaklık değerleri ve 85-200 bar arasında değişen basınç değerlerinde çalışılmıştır.

Öncelikle, ilaç olarak ibuprofen, polimer olarak PVP'nin (T_g , 175 °C) kullanıldığı impregnasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. Kaynak araştırmaları sonucunda, sıcaklık, basınç, deney süresi ve ilaç/ polimer oranı gibi parametreler belirlenmiş ve Çizelge 5.1, deney 1'de belirtilen koşullarda impregnasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Deney sonucunda, yapışkan ve sert tabaka şeklinde ürün elde edilmiştir. Ürün toplama plakasından spatula yardımı ile kazınarak alınmıştır. Ürünün bu fiziksel koşulda bulunmasında, sıcaklığın etkisi olduğu düşünülerek, sıcaklık düşürülmüş ve deney (Çizelge 5.1, deney 2) tekrarlanmıştır. Elde edilen ürünün yine yapışkan bir tabaka halinde olması sebebiyle impregnasyon süresi kısaltılarak deney (Çizelge 5.1, deney 3) tekrarlanmıştır ve benzer şekilde kısmen daha sert bir ürün elde edilmiştir. Bir sonraki aşamada ise basınç düşürülerek deney (Çizelge 5.1, deney 4) tekrar edilmiştir. Deney sonucunda elde edilen ürün, yine yapışmış eriyik bir haldedir. Sonraki aşamada, (Çizelge 5.1, deney 5) hem sıcaklık hem basınç değerleri süperkritik koşulların

sağlandığı neredeyse minimum değerlerde tutularak ve impregnasyon süresi kısaltılarak Bölüm 4.2.1’de bahsedilen deneysel prosedür uygulanmıştır ve toplama plakasında yapışkan bir tabaka halinde ürün alınmıştır.

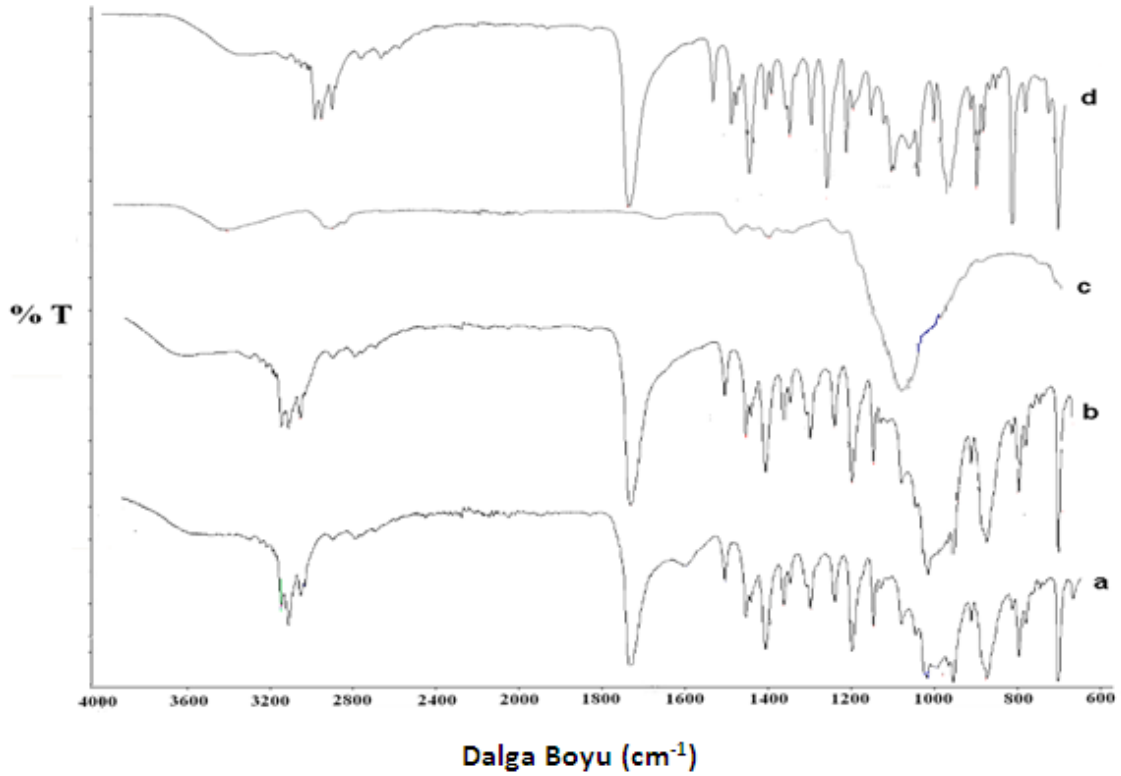
PVP, yapısındaki karbonil gruplarından dolayı bazik özellik gösteren bir polimerdir. CO₂ ise, karboksilik asit grubu ile asidik özellik taşır [11]. PVP ve CO₂’nin lewis asit-bazı olma özelliğinden dolayı, aralarında güçlü bir etkileşim gerçekleşmiş ve CO₂’nin PVP üzerindeki plastikleştirme etkisi artmıştır. Koşullar değişmesine rağmen toplama plakasında eriyik ve yapışkan bir ürün oluşumunun bu güçlü plastikleştirme etkisinde kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çizelge 5.1 SSI prosesiyle gerçekleştirilen ön deneyler

Deney	İlaç	Polimer	İlaç/polimer oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Süre (h)	Ürün görünümü	İlaç yüklemesi (%w)	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
1	IB	PVP	1/1	60	200	6	Yapışkan tabaka	-	-	-
2	IB	PVP	1/1	40	200	6	Yapışkan tabaka	-	-	-
3	IB	PVP	1/1	40	200	2	Yapışkan tabaka	-	-	-
4	IB	PVP	1/1	40	100	2	Yapışkan tabaka	-	-	-
5	IB	PVP	1/1	35	85	0.5	Yapışkan tabaka	-	-	-
6	IB	HPMC 5 cps	1/1	35	85	0.5	Toz ürün	-	-	-
7	IB	HPMC 15 cps	1/1	35	85	0.5	Toz ürün	-	-	-
8	IB	HPMC 50 cps	1/1	35	85	0.5	Toz ürün	-	-	-
9	IB	HPMC 5 cps	1/1	35	150	3	Toz ürün	-	-	-
10	IB	HPMC 5 cps	1/1	60	150	3	Topaklanmış tanecikler	82.0	-	-
11	IB	HPMC 5 cps	1/4	60	150	3	Topaklanmış tanecikler	100.0	-	-

PVP polimeri ile gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda yapışkan tabaka halinde ürün oluşumu sebebiyle, camsı geçiş sıcaklığı kısmen daha yüksek bir polimer olan (T_g , 178 °C) ve yüksek jelleşme özelliğine sahip HPMC polimeri ile çalışmalara devam edilmiştir.

HPMC polimerinin 5 cps, 15 cps ve 50 cps formlarından en uygun olanın tespit edilebilmesi amacıyla çeşitli ön deneyler uygulanmıştır (Çizelge 5.1, deney 6-7 ve 8). HPMC 5 cps polimeri ile gerçekleştirilen çalışmada daha homojen ve kısmen daha az topaklanmış ürün elde edilmiştir. Ayrıca saf ilaç, saf polimer, fiziksel karışım ve Çizelge 5.1, deney 9'da belirtilen koşullarda hazırlanan kompozit taneciklere ait IR spektrumları incelendiğinde (Şekil 5.1), ibuprofenin HPMC 5 polimeri ile etkileşim halinde olduğu açık bir şekilde gözlenmektedir. Etkileşimin gerçekleştiği saf ibuprofen ve HPMC 5 cps'ye kıyasla kompozit taneciğin absorbans şiddetindeki azalma ve piklerde gözlenen kaymalar ve yarılmalar izlenerek tespit edilebilmektedir.



Şekil 5.1 IR spektrumları: (a) işlenmemiş IB, (b) işlenmemiş HPMC 5 cps, (c) IB+HPMC 5 cps (1/1) fiziksel karışımı, (d) çizelge 5.1, deney 9'da belirtilen koşullarda işlenmiş kompozit tanecikler

Şekil 5.1'de gösterilen IR spektrumu incelendiğinde, kristalin ibuprofenin 1507 cm^{-1} dalga boyunda C=C gerilmesinden, 1710 cm^{-1} dalga boyunda C=O gerilmesinden ve 2900 cm^{-1} dalga boyu civarında O-H gerilmesinden kaynaklanan karakteristik pikler verdiği gözlenmektedir. Fiziksel karışımda C=O gerilmesinden kaynaklanan pik bir miktar (1712 cm^{-1}) kaymıştır fakat yine de keskin ve tek bir pik gözlemek mümkündür. Pik pozisyonundaki bu kayma herhangi bir impregnasyon işlemi uygulanmadığında dahi ibuprofen ve HPMC 5 cps polimerinin etkileştiğini göstermektedir. Bu etkileşimin olması seçilen ilaç+polimer çiftinde var olması beklenen bir davranıştır.

HPMC polimerinde, 3414 cm^{-1} dalga boyunun üzerinde gözlenen geniş pik ise, yapısında güçlü O-H bağlarının bulunduğunu gösterir. İbuprofenin karbonil grubu HPMC'nin güçlü O-H grupları ile etkileşerek bağ oluşturur. Karbonil grubundaki oksijenin H ile bağ oluşturması, proton donörleri arasındaki etkileşimden kaynaklı C=O bağının zayıflamasına neden olur. Bu nedenle kristalin ibuprofene kıyasla kompozit tanecikte C=O bağından kaynaklanan pikin şiddeti düşmüş ve pik yarılmaları gerçekleşmiştir. Ayrıca kristalin ibuprofene kıyasla kompozit tanecikteki C=O bandının 1713 cm^{-1} gibi daha yüksek bir dalga boyuna kayması, kristalin ilacın IB-IB etkileşimlerinin kırıldığını ve ibuprofenin HPMC 5 cps içerisine difüze olduğunu göstermektedir.

Saf HPMC polimerinde $1000-1100\text{ cm}^{-1}$ dalga boyunda C-O ve C-O-C gerilmelerinden kaynaklanan pikler gözlenmektedir. Fiziksel karışımda ve kompozit tanecikte ise bu piklerde yarılmalar olmaktadır. Pik pozisyonundaki bu kayma ve piklerdeki yarılmalar, impregnasyon işleminin gerçekleştiğini gösterir.

İbuprofen ve HPMC 5 polimeri ile yapılan çalışmada elde edilen kompozit taneciklerin IR spektrumları etkileşimin gerçekleştirdiğini açık bir şekilde göstermektedir. Sonraki aşamada, iki farklı ilaç/polimer oranında (Çizelge 5.1, deney 10-11) deneyler gerçekleştirilerek yükleme verimleri tespit edilmiştir.

HPMC 5 cps polimeri ile $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 1/1 ve 1/4 ilaç/polimer oranında gerçekleştirilen deneylerde (Çizelge 5.1, deney 10, 11) elde edilen kompozit taneciklerin TG termogramları incelendiğinde 1/4 oranında % 100 yükleme verimi elde edilirken, 1/1 oranında % 82 yükleme gerçekleşmiştir. Numunelere ait yükleme miktarları Bölüm

4.2.2'de belirtildiği gibi hesaplanmıştır. HPMC ile gerçekleştirilen ön deneylerde ve sonraki kısımlarda bahsedilecek olan parametrelerin etkisinin gözlemlendiği deneylerde elde edilen kompozit numunelere ait yükleme miktarlarının hesaplanmasına dair ayrıntılı bilgiler Ek A'da verilmiştir.

Kaynaklarda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, 1/1 oranında elde edilen yükleme miktarı beklenenden düşük bir değerdedir. Çalışılan sıcaklığın ilacın bozunma sıcaklığına (74 °C) yakın olmasının böyle bir sonuç doğurabileceği düşünülerek çalışma sıcaklığı düşürülmüş ve yeni bir deney planı hazırlanmıştır.

5.2 İbuprofen ve HPMC 5 cps Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmaları

Bu bölümde, sıcaklık, basınç, ilaç/polimer oranı ve impregnasyon süresi gibi çeşitli deneysel parametrelerin ibuprofen+HPMC 5cps kompozit tanecikleri üzerindeki etkisinin tespit edilmesi amacıyla çeşitli impregnasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. 1 g ibuprofen ve değişen miktarlarda HPMC 5 polimeri ile (1/1-1/4 ilaç/polimer oranı) 35-60 °C sıcaklık aralığı ve 100-200 bar basınç aralığında, 1-6 saat arasında değişen impregnasyon süresince deneyler yürütülmüştür (Çizelge 5.2).

Çizelge 4.2 İbuprofen ve HPMC 5 cps polimeri ile SSI prosesine göre yürütülen impregnasyon deneyleri

Deney	İlaç	Polimer	İlaç/polimer oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Süre (h)	Ürün görünümü	İlaç yüklemesi (%w)	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
12	IB	HPMC 5 cps	1/1	50	150	3	Toz ürün	95.3	-	-
13	IB	HPMC 5 cps	1/1	40	150	3	Toz ürün	94.3	296.08	104.32-645.04
14	IB	HPMC 5 cps	1/2	50	150	3	Toz ürün	99.8	273.30	114.12-548.86
15	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	150	3	Toz ürün	98.8	119.64	52.50-234.73
16	IB	HPMC 5 cps	1/3	50	150	3	Toz ürün	100.0	962.73	156.23-1598.16
17	IB	HPMC 5 cps	1/3	40	150	3	Toz ürün	99.9	109.58	37.42-784.97
18	IB	HPMC 5 cps	1/4	50	150	3	Toz ürün	100.0	882.32	112.49-1570.26
19	IB	HPMC 5 cps	1/4	40	150	3	Toz ürün	100.0	1052.74	70.23-1535.06
20	IB	HPMC 5 cps	1/1	40	100	3	Toz ürün	86.0	-	-
21	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	100	3	Toz ürün	95.6	-	-

Çizelge 5.2 İbuprofen ve HPMC 5 cps polimeri ile SSI prosesine göre yürütülen impregnasyon deneyleri (devam)

Deney	İlaç	Polimer	İlaç/polimer oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Süre (h)	Ürün görünümü	İlaç yüklemesi (%w)	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
22	IB	HPMC 5 cps	1/1	40	200	3	Hafif topaklanmış, toz ürün	95.5	-	-
23	IB	HPMC 5 cps	1/1	40	150	1	Toz ürün	90.8	-	-
24	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	200	1	Hafif topaklanmış, toz ürün	95.7	-	-
25	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	200	3	Hafif topaklanmış, toz ürün	98.0	-	-
26	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	100	1	Toz ürün	93.9	-	-
27	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	100	6	Toz ürün	97.0	-	-
28	IB	HPMC 5 cps	1/2	40	200	6	Hafif topaklanmış, toz ürün	98.2	-	-

5.2.1. İbuprofen ve HPMC 5 cps Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmalarında Proses Parametrelerinin Ürün Üzerindeki Etkileri

İbuprofen aktif maddesi ve HPMC 5 cps polimeri ile SSI yöntemine göre gerçekleştirilen deneylerde, hem elde edilen ürünlerin toz ya da toza yakın bir görünüme sahip olması hem de ilaç ve polimer arasında etkileşim gerçekleşmesi nedeniyle, bu ilaç+polimer çiftinde proses parametrelerinin ürün üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

5.2.1.1 Sıcaklığın Etkisi

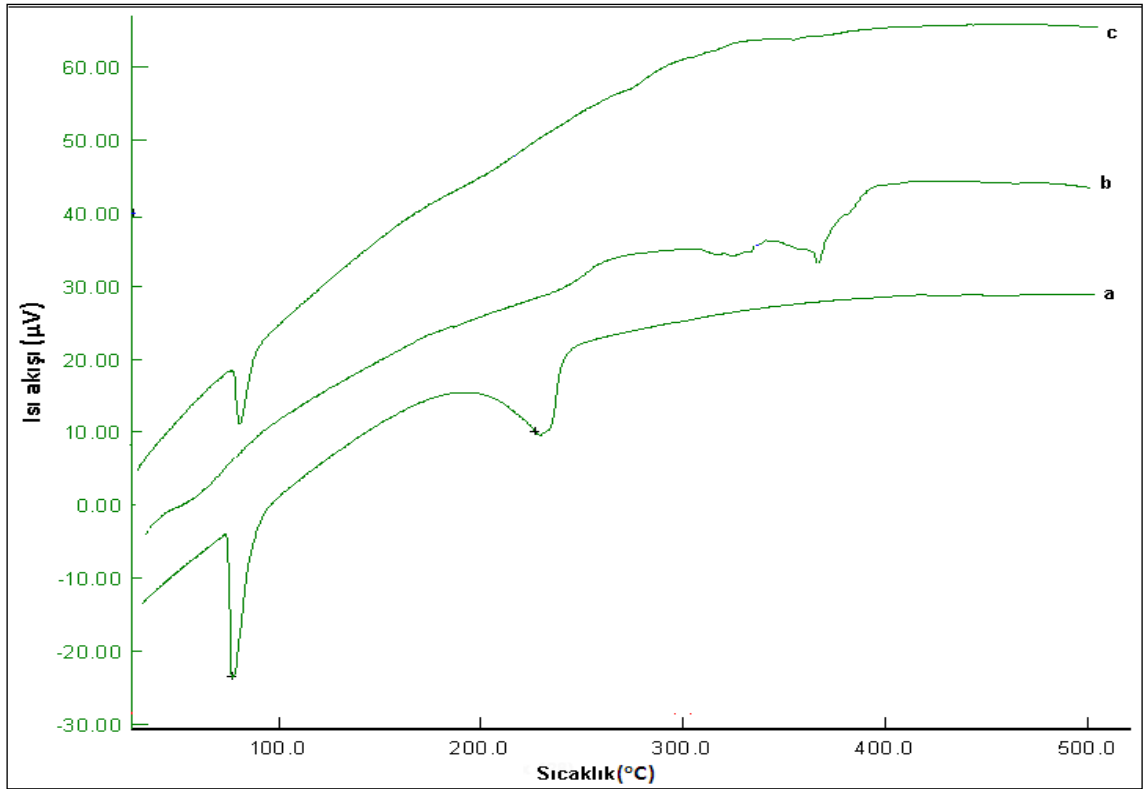
İmpregnasyon sıcaklığının tanecik boyutu üzerindeki etkisinin belirlenebilmesi amacıyla tanecik boyutu analizleri uygulanmıştır. Bu amaçla öncelikle saf halde ilaç, polimer ve fiziksel karışımın daha sonra numunelerin PSD analizleri incelenmiştir. PSD analizi sonuçları Ek B'de yer almaktadır. Tanecik boyutu dağılımı, düzensiz bir şekle sahip, heterojen boyutlu taneciklerin üretildiğini göstermektedir. Numunelerin bu şekilde düzensiz boyutlu taneciklerden oluşmasının, impregnasyon işlemi sonucunda topaklanmış toz taneciklerden oluşan numunelere az da olsa mekanik bir etki uygulayarak morfolojisinin değişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda proses parametreleri ile tanecik boyutu arasındaki ilişki kurulamaktadır.

Kaynaklar incelendiğinde, impregnasyon yöntemi kullanılarak ilaç+polimer kompozit tanecikleri hazırlanmasına yönelik çalışmalarda, elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri incelenmemiştir. Bu nedenle, analiz sonuçlarını kaynaklardaki çalışmalarla kıyaslanamaktadır.

İmpregnasyon işleminde amaçlanan, mümkün olduğunca fazla miktarda ilaç taneciğini polimer içerisine emdirmektir. İbuprofen ilaç hammaddesi saf halde kristal yapıdayken, HPMC 5 cps polimeri amorf yapıdadır. İmpregnasyon işleminin ne ölçüde verimli geçtiğine bağlı olarak, kompozit taneciğin kristallliği azalacak ve dolayısıyla amorfluğu artacaktır. Amorfluk erime pikinin şiddetindeki azalmayla karakterize edileceğinden, numunelerdeki amorf içeriğin belirlenmesi amacıyla TG/DTA analizi uygulanmıştır [43].

Öncelikle, saf ibuprofene ait ısı termogram (Şekil 5.2a) incelendiğinde ibuprofenin 79.4 °C'de kristal yapıda olduğunu gösteren, keskin bir ekzotermik erime piki verdiği

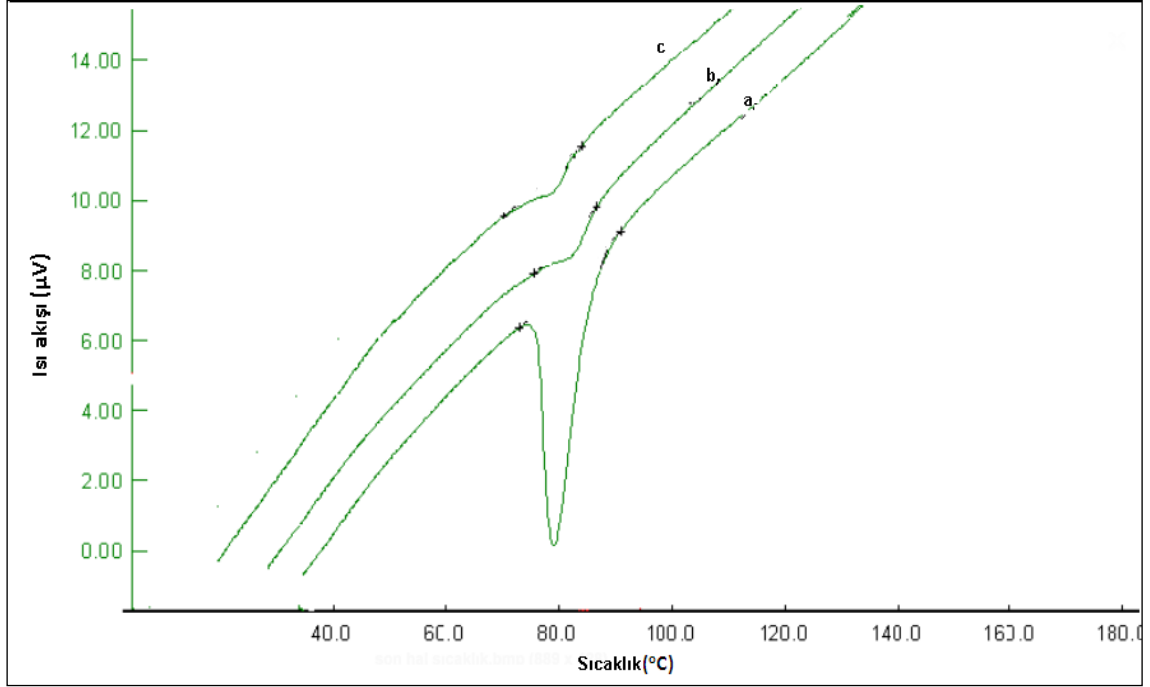
gözlenmektedir. Saf halde HPMC 5 polimeri ise Şekil 5.2b'de gösterildiği gibi 373 °C'de erime noktasını gösteren çatallanmış bir pik vermektedir. Saf ibuprofenin ve fiziksel karışımın (Şekil 5.2c) termogramları karşılaştırıldığında, herhangi bir impregnasyon işlemi uygulanmasa bile, ilaç ve polimerin bir miktar etkileştiği görülmektedir. Bu etkileşim, 79 °C civarındaki görülen keskin pikin şiddetindeki azalma ile tespit edilmektedir. İlaç ve polimer arasında böyle bir etkileşim olması, daha önce de belirtildiği gibi, kontrollü salım sistemlerinde ilaç ve polimer seçiminde tercih edilen bir özelliktir.



Şekil 5.2 TG/DTA termogramları: (a) saf IB, (b) saf HPMC, (c) PM

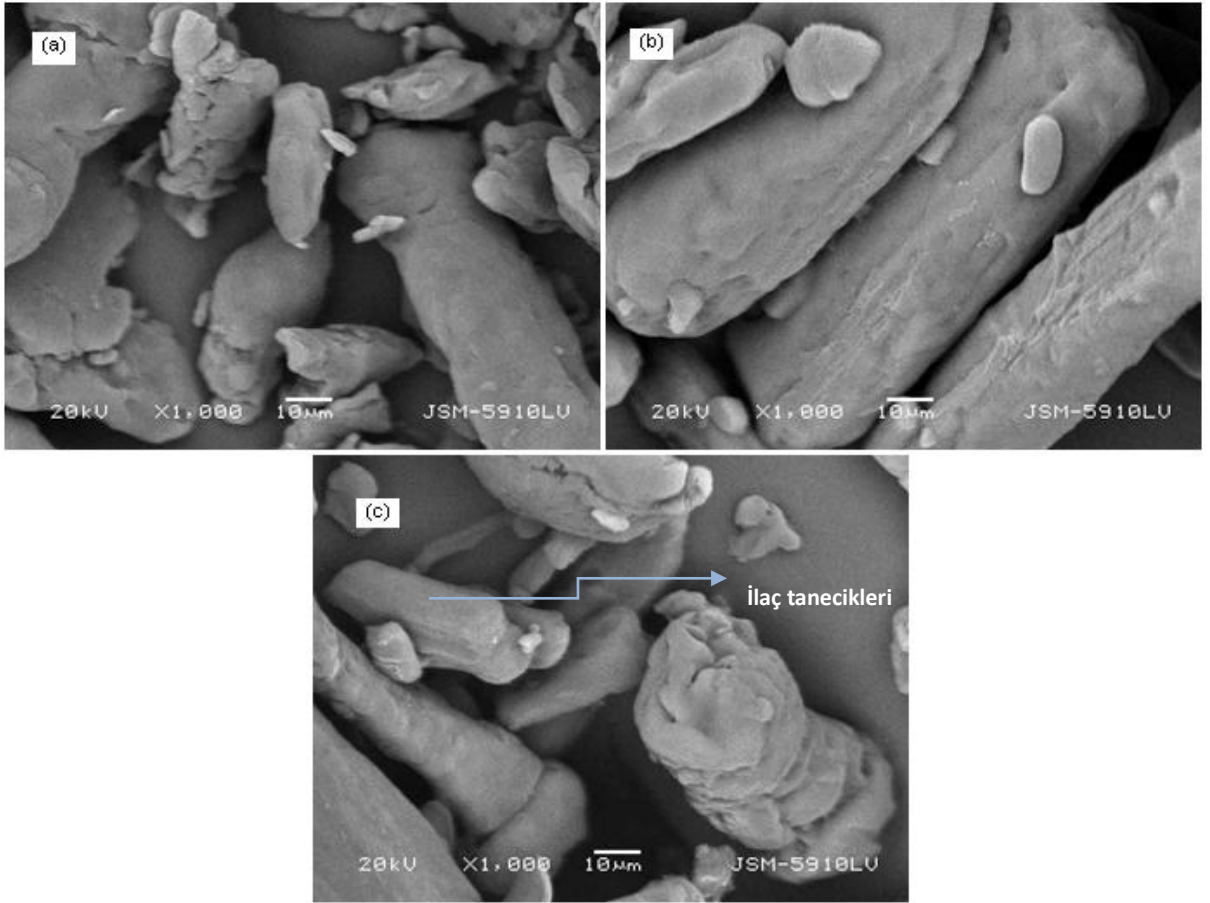
İmpregnasyon işlemi sonucunda elde edilen numunelerin termogramları incelendiğinde (Şekil 5.3b-c), saf ibuprofene benzer şekilde 76-82 °C sıcaklık aralığında farklı şiddetlerde erime pikleri bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu pikler, serbest haldeki ilaçtan kaynaklanan piklerdir. Piklerin şiddeti saf ibuprofenin pik şiddeti ile kıyaslanarak numunelerdeki serbest ilaç miktarları ve yükleme değerleri hesaplanmıştır.

Sıcaklığın, serbest ilaç miktarını üzerindeki etkisi incelendiğinde (Şekil 5.3), artan sıcaklıkla birlikte serbest ilaç miktarının bir miktar azaldığı tespit edilmiştir fakat yine de sıcaklığın yükleme miktarı üzerinde çok belirgin bir etkisi olduğu söylenemez.



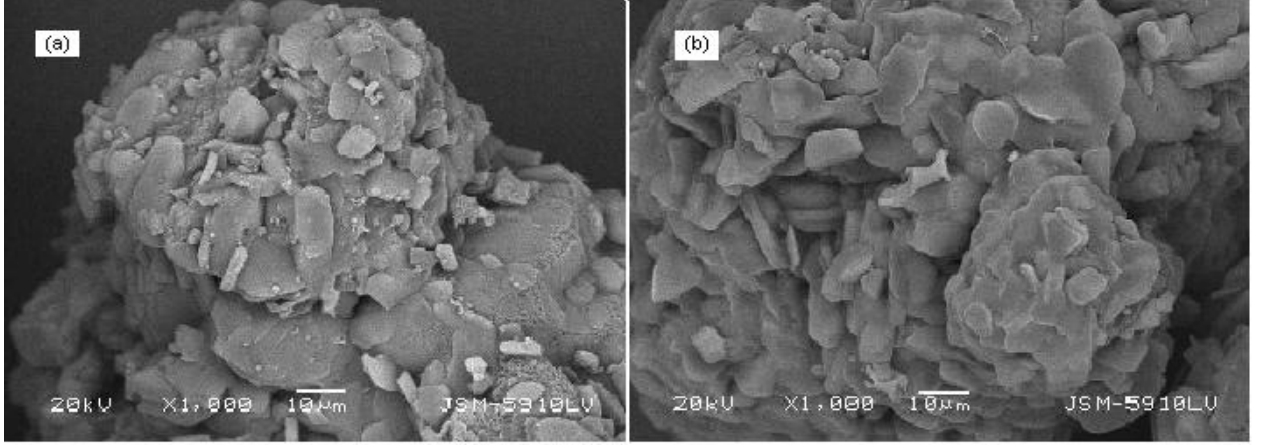
Şekil 5.3 TG/DTA termogramları: (a) PM (1/1 ilaç/polimer oranında); 150 bar basınç, 1/1 ilaç/polimer oranı ve 3 saat impregnasyon süresince (b) 40 °C, (c) 50 °C sıcaklıkta işlenmiş ürünler

Numunelerdeki yükleme miktarları tespit edildikten sonra, ilacın polimerin içerisine hapsedilme işleminin ne ölçüde başarılı olduğunun tespit edilmesi ve artan sıcaklığın morfoloji üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. İşlenmemiş durumda HPMC tanecikleri uzun biçimsiz ve katmanlaşmış bir görüntüye sahipken, işlenmemiş ibuprofen tanecikleri daha düzgün bir geometriye, köşeli bir görünüme sahiptir. PM'de ise ilaç tanecikleri polimer yüzeyine yakın konumlanmış ve hem ilacın hem de polimerin morfolojik olarak hiçbir değişime uğramadığı gözlenmiştir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4 SEM mikroyapı resimleri BEİ (back scatter): (a) saf HPMC, (b) saf IB, (c) PM (1/1 ilaç/polimer oranında)

Polimer işlenmemiş halde (Şekil 5.4a) katmanlı bir yüzeye sahipken, impregnasyon işlemi sonrasında polimerin morfolojisi değişmiş ve köşeli görünüme sahip ilaç taneciklerinin bir kısmını içerisine alınarak, bu taneciklerin etrafını bir zar gibi çevrelenmiş durumdadır. (Şekil 5.5a-b) Bu görüntü yükleme işleminin gerçekleştiğini göstermektedir. Sıcaklığın morfoloji üzerindeki etkisi incelendiğinde ise, (Şekil 5.5) ilaç/polimer oranı ve diğer deneysel parametreler sabit tutulmak suretiyle, artan sıcaklığın morfolojiyi belirgin bir şekilde değiştirmedeği görülmektedir.



Şekil 5.5 SEM mikroyapı resimleri BEİ : 1/1 ilaç/polimer oranı, 150 bar basınç, 3 saat impregnasyon süresince (a) 50 °C, (b) 40°C sıcaklıkta işlenmiş ürünler

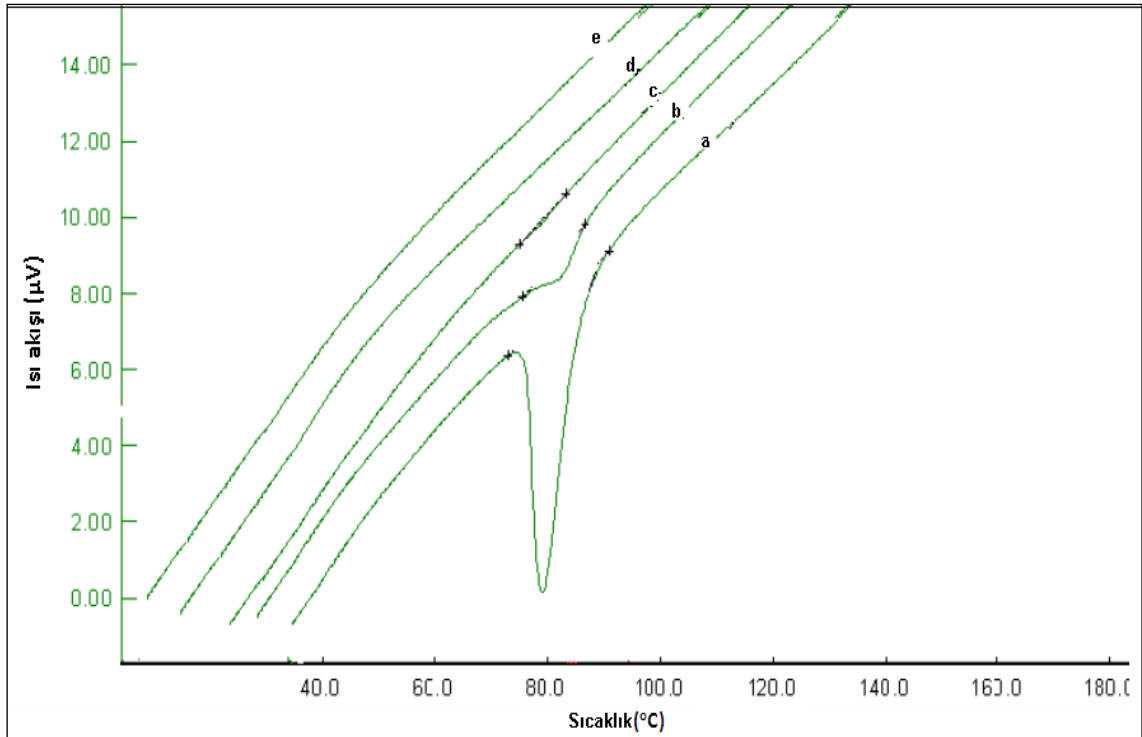
Sıcaklığın 40 °C'den 50 °C'ye çıkarılması ile birlikte, CO₂'nin yoğunluğu azalır ve dolayısıyla ibuprofeni çözme gücü düşer. Bununla birlikte, sıcaklık artışının polimer zincirleri arasındaki boşlukları genişleterek esnekliği artırıcı etkisi bulunmaktadır. Sıcaklık artışı, ibuprofenin çözünürlüğündeki düşme sebebiyle süperkritik akışkan ile taşınan ilaç miktarını bir miktar azaltacak, polimer üzerindeki olumlu etkisi ile de plastikleşmeyi artıracaktır. Birbirini dengeleyen bu zıt etkiler nedeniyle sıcaklığın yükleme üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmektedir. Kaynaklardaki benzer çalışmalarda, bir deneysel parametre olarak sıcaklığın yükleme üzerindeki etkisi araştırılırken, sıcaklık aralığı geniş tutularak bu etki daha belirgin bir şekilde gözlenebilmiştir [12], [15]. Çalışmamızda, ibuprofenin erime sıcaklığının düşük olması sebebiyle sıcaklık taramaları dar bir aralıkta gerçekleştirilmiştir. Bu sebeple sıcaklığın yükleme miktarı üzerine belirgin bir etkisi görülememiştir.

Kompozit taneciklerin karakterizasyonu amacıyla gerçekleştirilen TG/DTA ve SEM analizlerden elde edilen bulgular birbirini desteklemektedir. Bu durum, analizlerin doğruluk payını artırmaktadır.

5.2.1.2 İlaç/Polimer Oranının Etkisi

İlaç/polimer oranının tanecik boyutu üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen tanecik boyutu analizleri incelendiğinde, yine uygulanan mekanik etki dolayısıyla düzensiz bir şekle sahip taneciklerin üretildiği gözlenmektedir (Ek B).

50 °C sıcaklık ve 150 bar basınçta artan ilaç/polimer oranlarında gerçekleştirilen deney numunelerinin ve PM'nin TG/DTA termogramları incelendiğinde, artan polimer oranının yükleme miktarını belirgin bir şekilde artırdığı gözlenmiştir (Şekil 5.6). 1/3 ve 1/4 ilaç/polimer oranında çalışıldığında ise ibuprofene ait karakteristik erime pikinin artık hiç bulunmadığı gözlenmiştir. Bu koşullarda ürünün amorfliği % 100, kristallliği sıfırdır. Yani amaçlandığı gibi ilacın tamamının polimer yapı içerisine yüklendiği görülmektedir. İlaç/polimer oranının yükleme üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu Moneghini vd. [12] yapmış olduğu çalışmayla da desteklenmektedir.

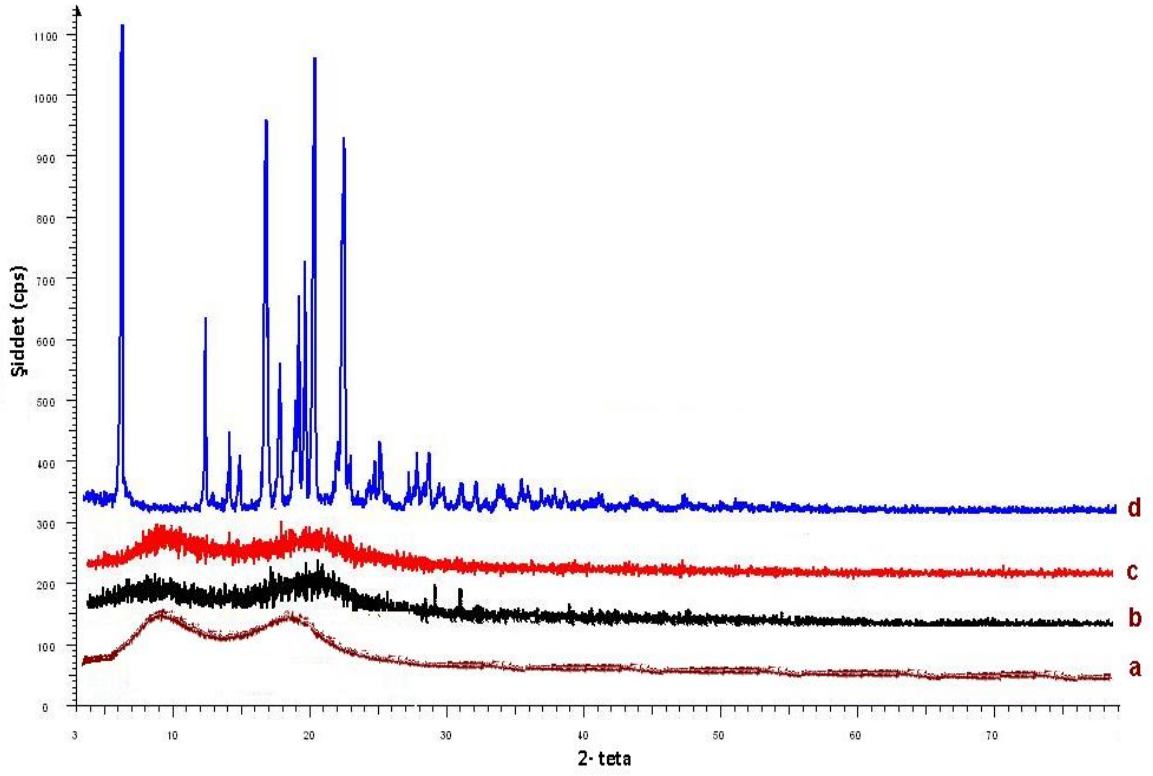


Şekil 5.6 TG/DTA termogramları: (a) PM (1/1 ilaç/polimer oranında); 50 °C sıcaklık, 150 bar basınç ve 3 saat impregnasyon süresince (b) 1/1, (c) 1/2, (d) 1/3, (e) 1/4 ilaç/polimer oranında işlenmiş ürünler

Saf halde ibuprofenin, HPMC 5 polimerinin ve impregnasyon işlemi sonucunda elde edilen kompozit numunelerin kristalografik özelliklerinin ve bu özelliklerdeki değişimlerin belirlenmesi amacıyla XRD analizleri yürütülmüştür. Şekil 5.7d'de görülebileceği gibi ibuprofene ait olan spektrum birkaç keskin difraksiyon piki sergilemiştir. Bu pikler ibuprofenin kristal yapıda bir ilaç olduğunu gösterir [11]. HPMC 5 polimeri ise (Şekil 5.7a) tamamen amorf yapıya sahip bir polimerdir.

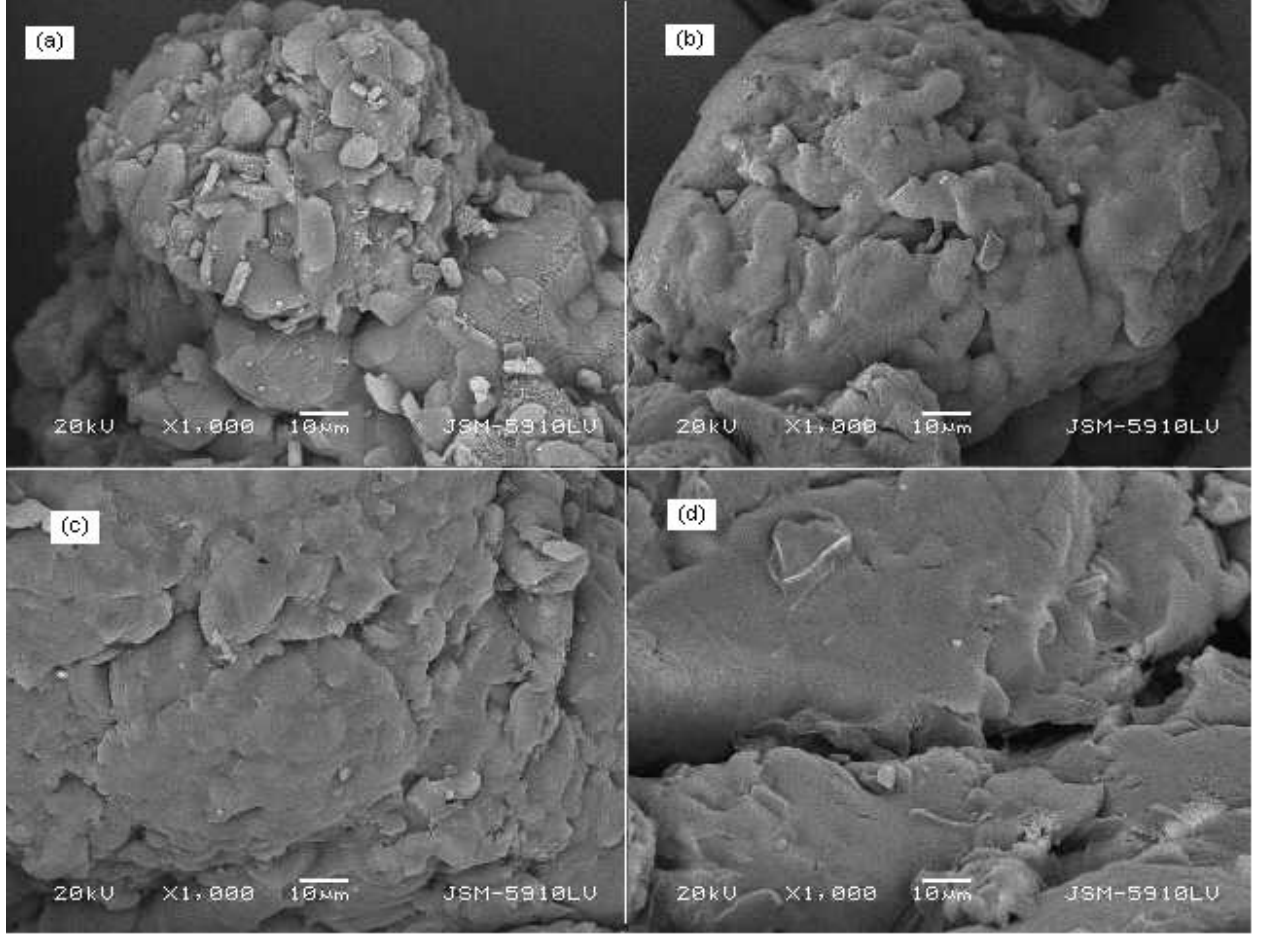
Çalışma kapsamında sentezlenen (40 °C, 150 bar, 1/1 ilaç/polimer oranında), Şekil 5.7'de siyah çizgi ile belirtilen numune 2θ'nın 29 ve 31 olduğu değerlerde çok düşük yoğunluğa sahip kristallik özelliği gösteren pikler vermektedir. Kırmızı çizgi ile gösterilen numune (40 °C, 150 bar, 1/4 ilaç/polimer oranında) ise tamamıyla amorf özellikler sergilemektedir. Bu durum ibuprofen ile HPMC 5 cps arasında güçlü bir etkileşim olduğunu göstermektedir. 1/1 oranında gözlenen düşük yoğunluktaki piklerinin ortamda az da olsa kalan serbest halde ibuprofenden kaynaklandığı düşünülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar, TG/DTA verileri ile uyum içerisindedir. Hatırlanacağı üzere 1/1 ilaç/polimer oranında işlenen taneciklerin TG/DTA analizi sonucunda yükleme miktarı % 94.3 olarak hesaplanırken, 1/4 ilaç/polimer oranında işlenen taneciklerin yükleme miktarı ise % 100 olarak hesaplanmıştı. Bununla birlikte bu piklerin şiddetinin çok küçük ve belirgin olmaması sebebiyle her iki kompozit numunenin de amorf özellikte olduğu varsayılabilir.

Saf ibuprofen kristal bir özellik sergilerken, numunelerin amorf özellikte olması ilaç taneciklerinin polimer tarafından impregne edilmesinden ve ortamda serbest halde ibuprofenin bulunmamasından ya da çok az bulunmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlanmak mümkündür [12].



Şekil 5.7 X ışını kırınım desenleri: (a) saf HPMC 5 cps, (b) IB+HPMC 5 cps kompozit tanecik (çizelge 2, deney 13), (c) IB+HPMC 5 cps kompozit tanecik (çizelge 2, deney 19), (d) saf IB

Artan ilaç/polimer oranının morfoloji üzerindeki etkisinin gözlemlendiği analizlerde ise (Şekil 5.8), sıcaklık sabit tutulmak suretiyle, artan ilaç/polimer oranının, ortamda serbest halde görünen ilaç miktarını belirgin bir şekilde azalttığı saptanmıştır. 1/2 oranından daha yüksek oranlarda ortamdaki serbest ilacın tamamının kaybolduğu gözlenmektedir. Ayrıca saf haldeki polimer pürüzlü ve katmanlı bir yüzeye sahipken (Şekil 5.8a), impregnasyon işlemi sonrasında polimer yüzeyinin, ilacı içerisine hapsedip kapanmak suretiyle, giderek daha düzgün bir görüntüye sahip olduğu gözlenmektedir.



Şekil 5.8 SEM mikroyapı resimleri BEİ: 50° C sıcaklık, 150 bar basınç, 3 saat impregnasyon süresince (a) 1/1, (b) 1/2, (c) 1/3, (d) 1/4 ilaç/polimer oranında işlenmiş ürünler

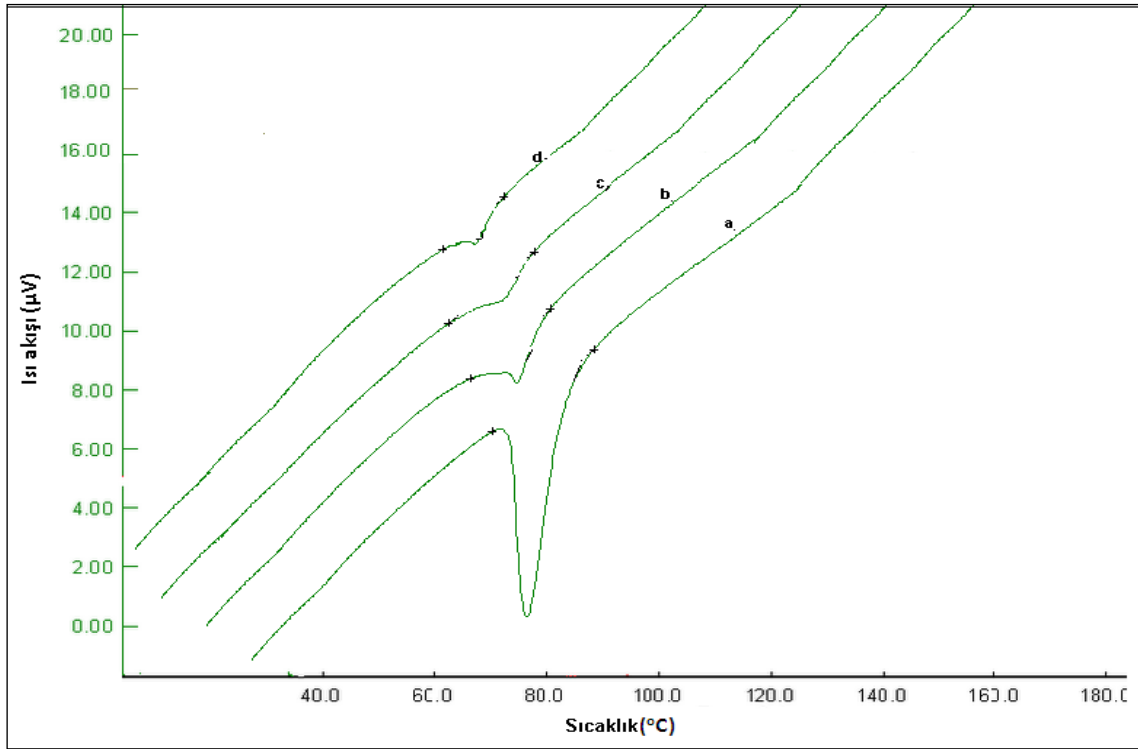
İlaç/polimer oranının artmasıyla birlikte, çözünen birim ilacı çevreleyen polimer miktarı da artar. Ortamdaki polimer miktarının relatif olarak fazla olması, TG/DTA ve XRD analizlerinden de görülebileceği gibi yükleme miktarını belirgin bir şekilde etkilemektedir. Analiz sonuçlarından da anlaşılabilir olduğu gibi, polimere yüklenmiş yüksek ilaç içeriği elde etmek için, polimer miktarını artırılması gerekmektedir.

5.2.1.3 Basıncın Etkisi

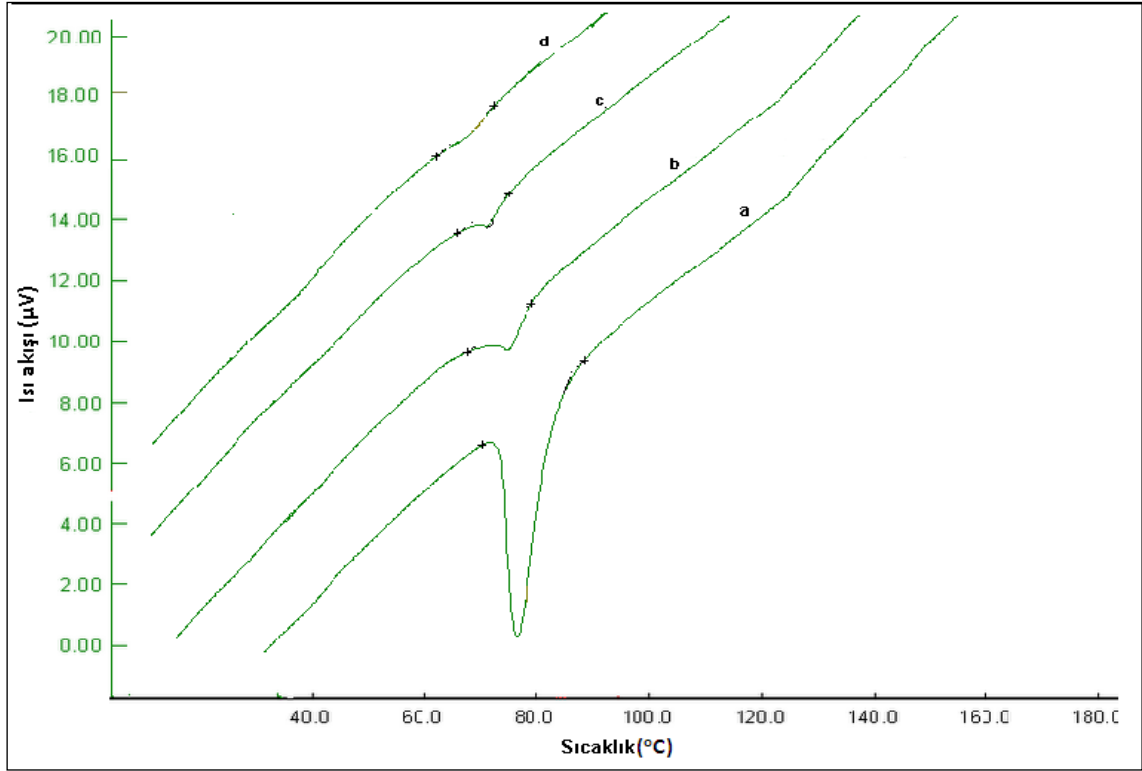
Basıncın impregnasyon işlemi üzerindeki etkisinin incelendiği deneylerde, 40 °C sıcaklık ve 3 saat deney süresince 100, 150 ve 200 bar basınçlarda 1/1 (Çizelge 2, deney 13, 20, 22) ve 1/2 ilaç/polimer oranlarında (Çizelge 2, deney 15, 21 ve 25) deneyler yürütülmüştür. 200 bar basınçta çalışıldığında (Çizelge 2, deney 22, 25) hücre içerisinde elde edilen ürünler toz halde hafif topaklanmış taneciklerdir. Topakların dağılması için

mekanik etki uygulanmıştır. 100 ve 150 bar basınçta çalışıldığında elde edilen ürünler toz haldedir.

Kompozit taneciklerin yükleme miktarları incelendiğinde, hem 1/1 ilaç/polimer oranında (Şekil 5.9) hem de 1/2 ilaç/polimer oranında çalışıldığında (Şekil 5.10) basınç artışıyla birlikte yüklemenin de arttığı görülmektedir.

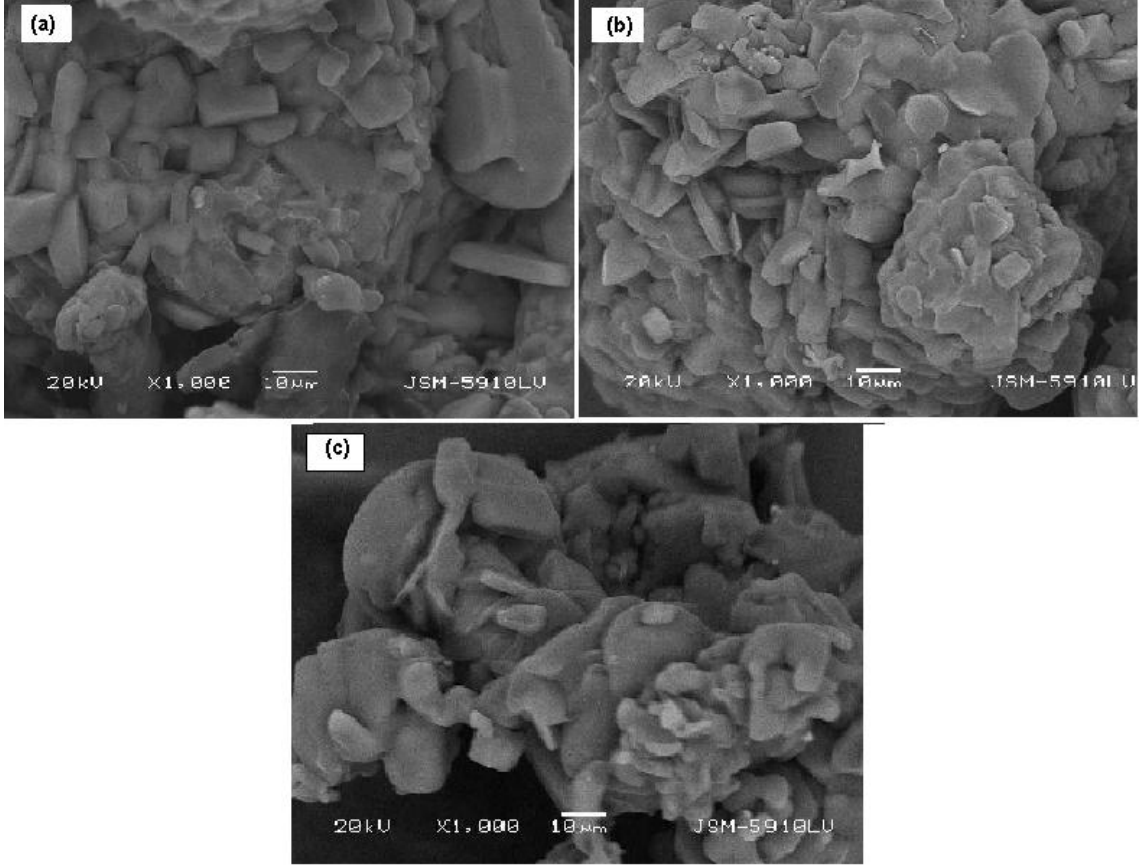


Şekil 5.9 TG/DTA termogramları: (a) PM; 40 °C sıcaklık, 1/1 ilaç/polimer oranı 3 saat impregnasyon süresince (b) 100 bar, (c) 150 bar, (d) 200 bar basınçta işlenmiş ürünler



Şekil 5.10 TG/DTA termogramları: (a) PM; 50 °C sıcaklık, 1/1 ilaç/polimer oranı, 3 saat deney süresince (b) 100 bar, (c) 150 bar, (d) 200 bar basınçta işlenmiş ürünler

Basıncın morfoloji üzerindeki etkisi incelendiğinde, hem 1/1 ilaç/polimer oranında hem de 1/2 ilaç/polimer oranında, basıncın 100 bar'dan 150 ve 200 bar'a çıkarılmasıyla birlikte, ortamda görülen serbest ilaç miktarında azalma olduğu gözlenmektedir.

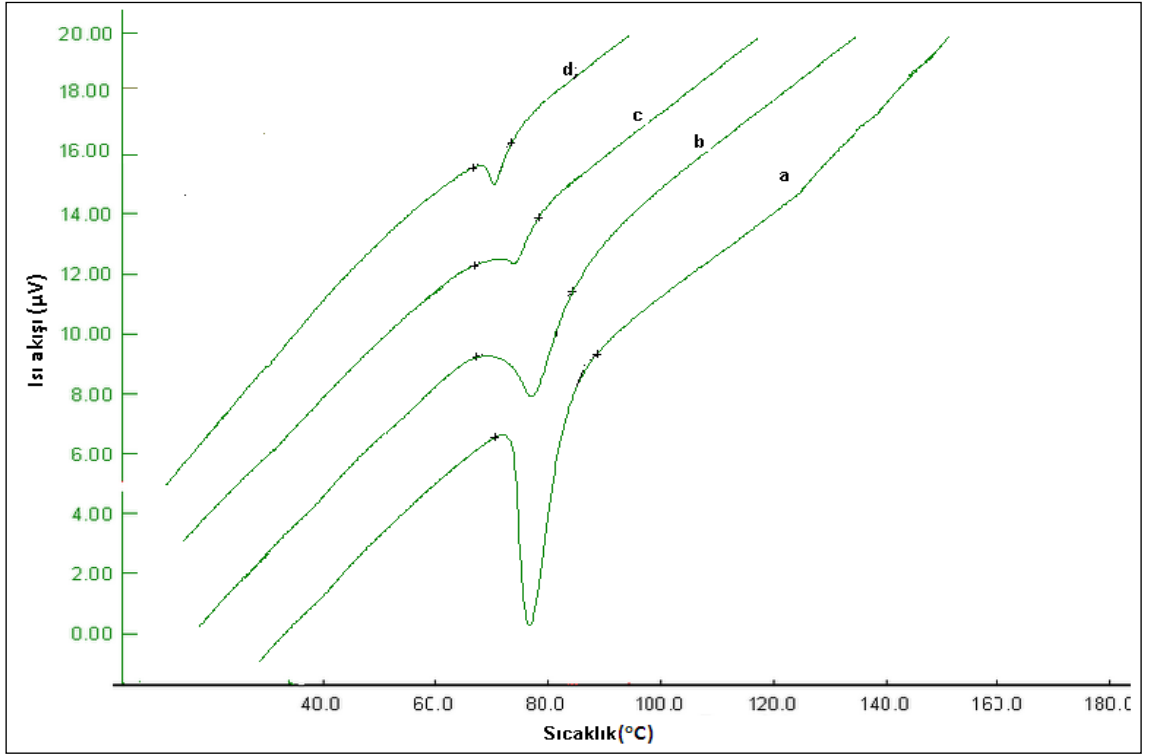


Şekil 5.11 SEM mikroyapı resimleri BEİ: 40°C sıcaklık, 1/1 ilaç/polimer oranında, 3 saat impregnasyon süresince (a) 100 bar, (b)150 bar, (c) 200 bar basınçta işlenmiş ürünler

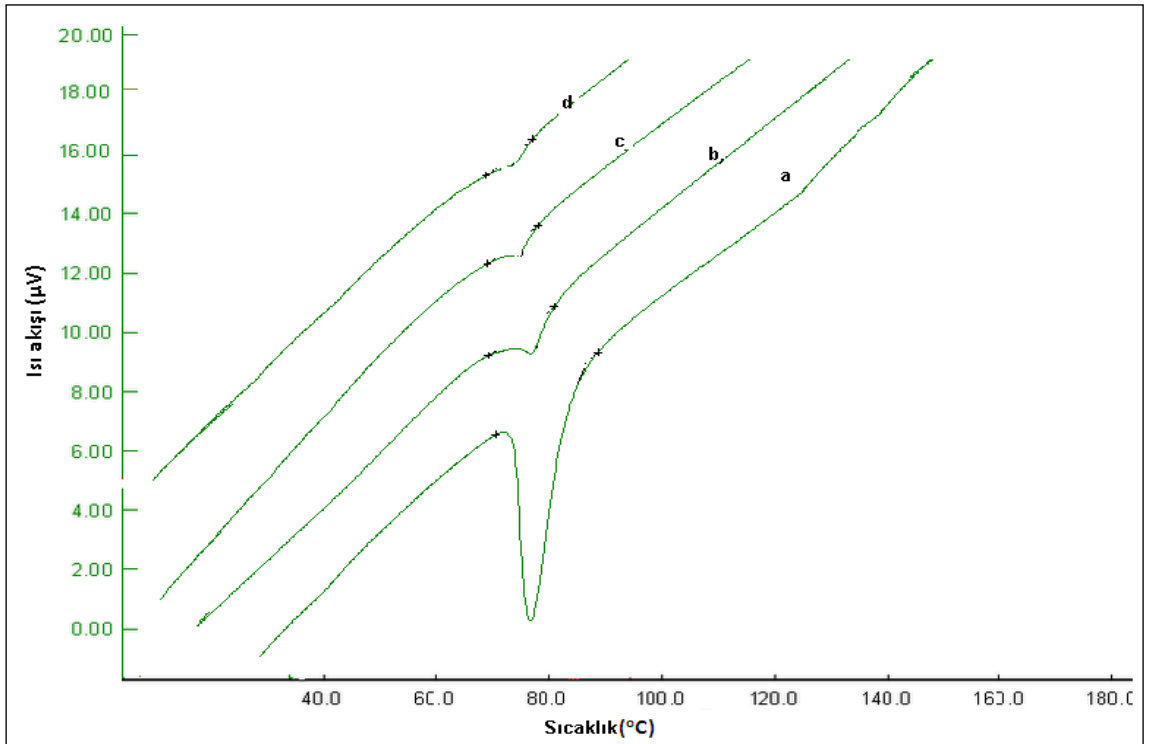
Basınç artışıyla birlikte, polimer zincirleri genişler. Diğer taraftan basınç artışıyla $scCO_2$ 'nin yoğunluğu ve çözme gücünde artış olur. Süperkritik akışkanın relatif olarak yüksek yoğunluğu, çözünen ibuprofen miktarını artırır. Basınç artışının hem ilaç hem de polimer için yüklemeyi artırıcı etkisi ile impregnasyon işlemi daha etkin bir şekilde gerçekleşmiş olur.

5.2.1.4 Sürenin Etkisi

Sürenin impregnasyon işlemi üzerindeki etkisinin incelendiği deneyler (Çizelge 2, deney 21-26-27, 24-25-28) sonucunda elde edilen taneciklerin amorfliğundaki değişim Şekil 13 ve Şekil 14 'te gösterilmektedir. TG/DTA verilerinden de anlaşılabilir olduğu gibi, sıcaklık ve oran sabit kalmak koşuluyla, artan süre hem 100 bar basınçta hem de 200 bar basınçta yükleme miktarında artışla sonuçlanmıştır.

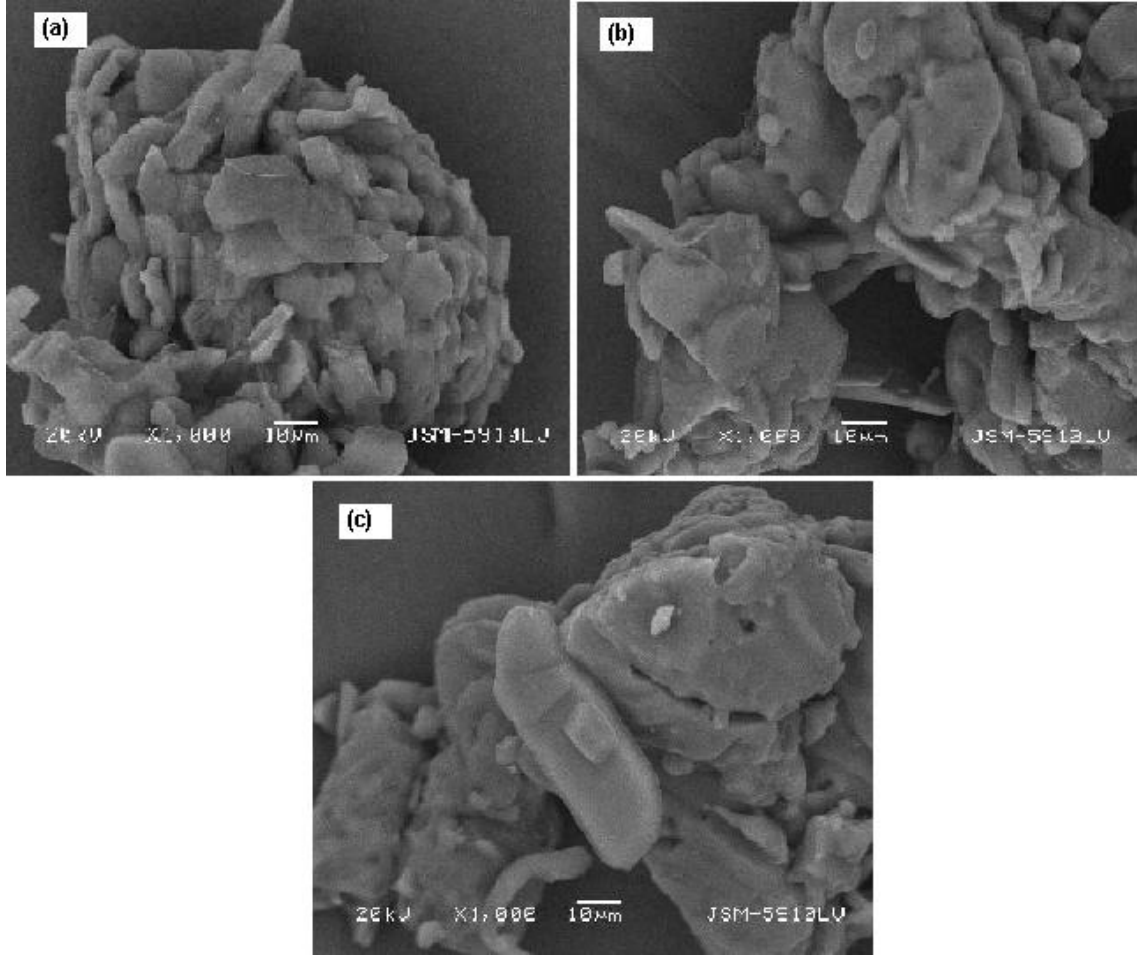


Şekil 5. 13 TG/DTA termogramları: (a) PM; 40 °C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer oranı, 100 bar basınçta (b) 1 saat, (c) 3 saat, (d) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler

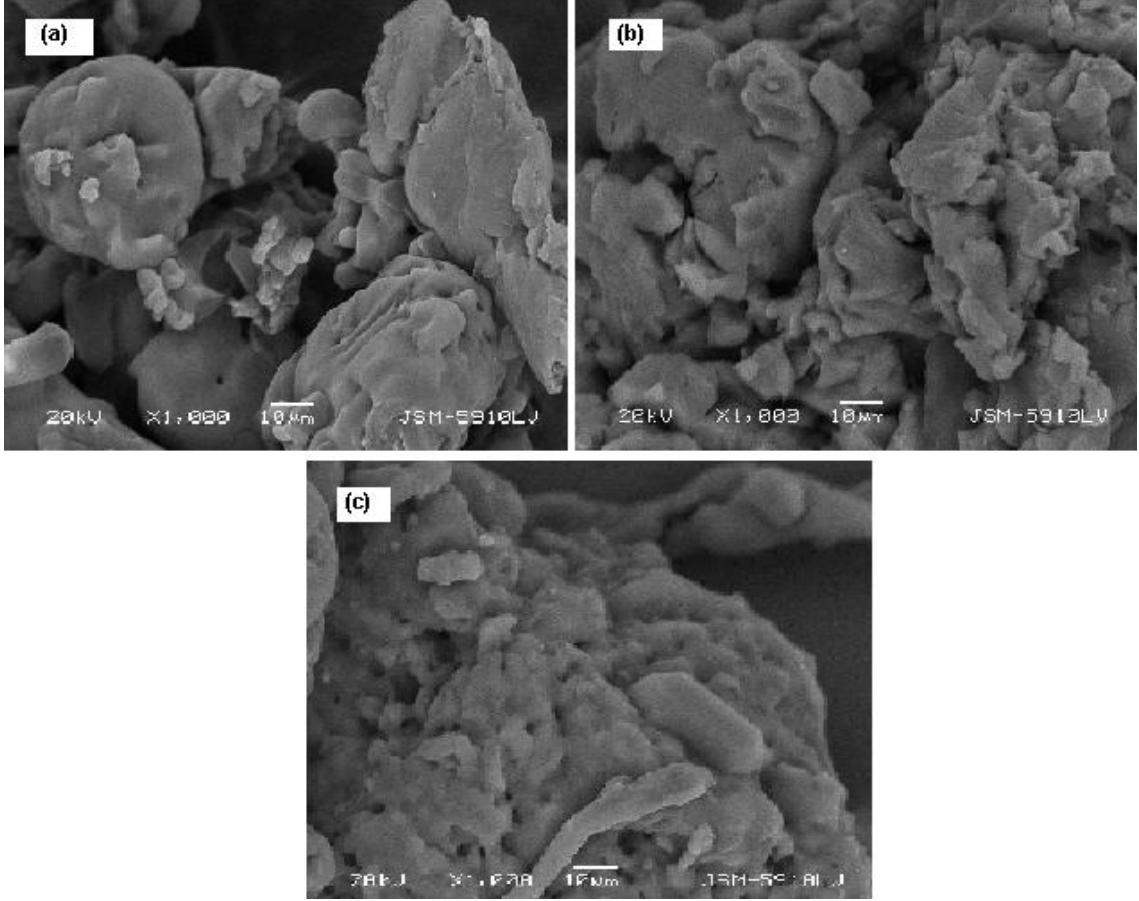


Şekil 5. 14 TG/DTA termogramları: (a) PM; 40 °C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer, 200 bar basınçta (b) 1 saat, (c) 3 saat, (d) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler

Sürenin morfoloji üzerindeki etkisinin incelendiği SEM analizleriyle edilen görüntüler (Şekil 13, 14) incelendiğinde, hem 100 bar hem de 200 bar basınçta, artan süre ile birlikte ortamda serbest halde bulunan ilaç taneciklerinin azaldığı görülmektedir.



Şekil 5. 15 SEM mikroyapı resimleri BEİ: 40° C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer oranı, 100 bar basınçta (a) 1 saat, (b) 2 saat, (c) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler



Şekil 5. 16 SEM mikroyapı resimleri BEİ: 40° C sıcaklık, 1/2 ilaç/polimer oranı, 200 bar basınçta (a) 1 saat, (b) 2 saat, (c) 6 saat impregnasyon süresince işlenmiş ürünler

HPMC ile gerçekleştirilen impregnasyon çalışmaları, ilaç/polimer oranının, basınç, sıcaklık değerlerinin ve sürenin artması ile birlikte yükleme miktarının arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu parametreler içerisinde yükleme miktarını en fazla etkileyen parametrenin ilaç/polimer oranı olduğunu saptanmıştır. 1/2 ilaç/polimer oranının üzerinde çalışıldığında, ilacın tamamının polimer içerisine yüklendiği belirlenmiştir. Bu deneysel sonuçlar göz önünde bulundurularak, yüksek ilaç içeriği elde etmek için öncelikli olarak polimer miktarının artırılması gerektiği yorumu yapılabilir.

5.3 İbuprofen ve β cD Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmaları

İbuprofen ve β cD ile yürütülen impregnasyon çalışmalarında, toplama plakasında homojen ve bütünüyle toz ürünler elde edilmiştir. Ürün, HPMC ile gerçekleştirilen çalışmalarda elde edilen ürünlere kıyasla, daha küçük taneciklerden oluşmaktadır ve

ürün plakadan daha kolay bir şekilde alınmıştır. β cD ile gerçekleştirilen impregnasyon çalışmaları Çizelge 5.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 5.3 İbuprofen ve β cD polimeri ile SSI prosesine göre yürütülen impregnasyon deneyleri

Deney	İlaç	Polimer	İlaç/polimer oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Süre (h)	Ürün görünümü	İlaç yüklemesi (%w)	Ortalama tanecik boyutu (μ m)	Tanecik boyutu dağılımı (μ m)
29	IB	β cD	1/1	40	150	3	Toz ürün	-	-	-
30	IB	β cD	1/2	40	150	3	Toz ürün	-	-	-
31	IB	β cD	1/1	50	150	3	Toz ürün	-	-	-
32	IB	β cD	1/2	50	150	3	Toz ürün	-	-	-

5.3.1 İbuprofen ve β cD Polimeri ile SSI Prosesine Göre Yürütülen İmpregnasyon Çalışmalarında Proses Parametrelerinin Ürün Üzerindeki Etkileri

HPMC ile yürütülen çalışmalarda, impregnasyon işlemini en fazla etkileyen parametrenin polimer miktarı olduğu önceki çalışmalarda saptanmıştır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, β cD ile iki farklı sıcaklıkta ilaç/polimer oranının impregnasyon işlemi üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

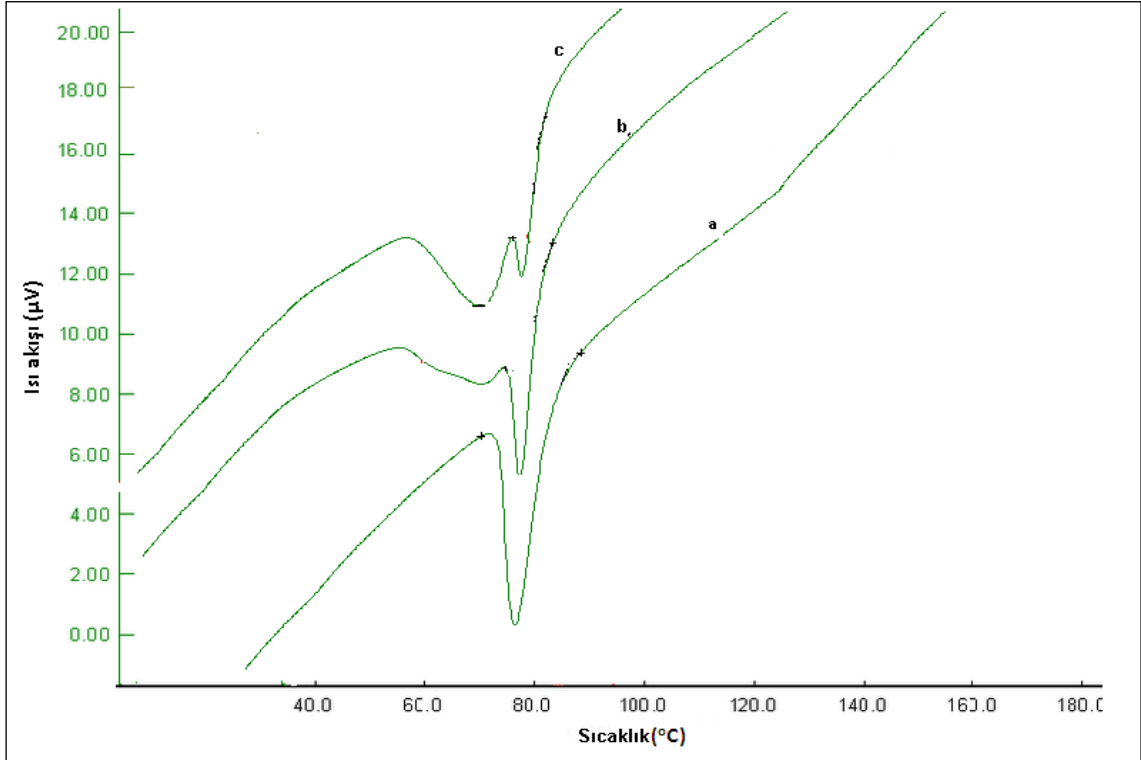
5.3.1.1 Sıcaklığın Etkisi

β cD polimeri kullanılarak işlenmiş ilaç+polimer kompozit taneciklerinin TG/DTA termogramları 0-200 °C sıcaklık aralığında çekilmiştir. β cD 300 °C sıcaklık civarında bozulan bir polimer olduğu için belirlenen sıcaklık aralığında polimerin bozunmasından kaynaklanan pikler yer almamaktadır. Fakat Bölüm 3.1.1.3 'te de belirtildiği gibi β cD hidrofilik boşluk girişi ile dış yüzeyi suyu seven bir makro moleküldür. Bu özelliği göz önünde bulundurularak saf β cD'ye ait termogram incelendiğinde, 80-105 °C aralığına yayılan, su kaybından kaynaklanan geniş bir pik yer almaktadır. HPMC ve ibuprofen ile yürütülen çalışmalardan da bilindiği gibi ibuprofen 79 °C sıcaklıkta kristal yapıda olduğunu gösteren keskin bir endotermik pik vermektedir. Bu bilgi literatür verileri ile de desteklenmektedir [8].

Kompozit taneciklere ait termogramlar incelendiğinde, ilahtan kaynaklanan keskin pikin şiddetinin her iki çalışma sıcaklığında da azaldığı ve 60- 80 °C aralığına yayılan çatallanmış bir pikin ortaya çıktığı gözlenmektedir. Fakat HPMC ile gerçekleştirilen çalışmalardan farklı olarak β cD ile yürütülen çalışmalarda, bu pikin tamamının serbest halde kalan ibuprofenden kaynaklandığı düşünülemez. Burdaki piklerin şiddeti aynı zamanda β cD'nin hidrofilik yüzeyine tutunan suyun uzaklaşmasının da bir etkisidir. Bu nedenle β cD ile yürütülen çalışmalarda, yükleme konusunda net bir yorum yapılamamaktadır.

Kompozit taneciklere ait termogramlar incelendiğinde, pikteki bu yarılmaların yanı sıra pik pozisyonunda da belirgin bir kayma olduğu görülmektedir. Sıcaklığın 40 °C den 50 °C' ye çıkarılmasıyla, pikteki yarıma daha belirgin bir hale gelmiş ve 78 °C civarında görülen ikinci pikin şiddetinde bir miktar azalma olmuştur. Literatürde nimesulid ve

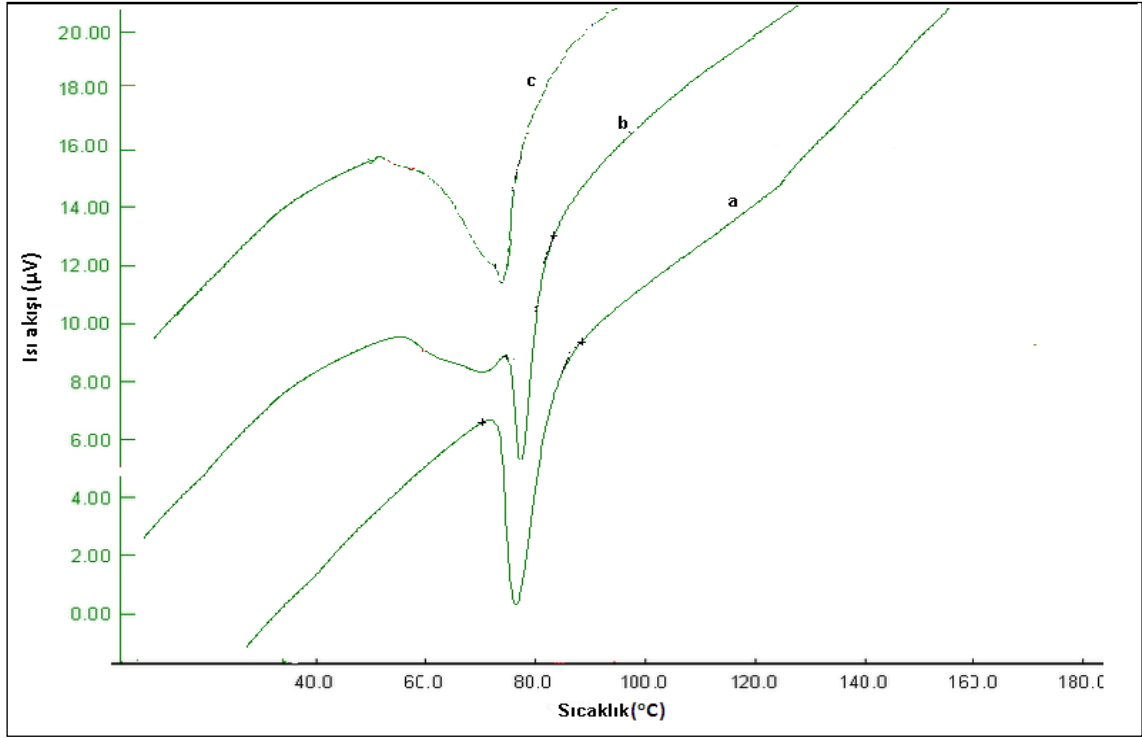
β cD ile gerçekleştirilen impregnasyon çalışmasında [15], yine benzer şekilde ilacın bozunma sıcaklığında geniş ve yarılmış pik oluşumu saptanmıştır.



Şekil 5. 17 TG/DTA termogramları: a) saf IB; 1/1 ilaç/polimer 150 bar basınç ve 3 saat süresince b) 40 °C, c) 50 °C sıcaklıkta işlenmiş ürünler

5.3.1.2 İlaç/Polimer Oranının Etkisi

Değişen polimer miktarının etkisinin incelendiği deneyler sonucu elde edilen kompozit taneciklerin termogramları incelendiğinde (Şekil 5. 18), 1/1 ilaç/polimer oranında çalışıldığında, pikteki yarılmalar daha belirgin haldeyken, 1/2 ilaç/polimer oranında çalışıldığında yarıma kaybolmuş ve geniş tek bir pik halini almıştır. Fakat bölüm 5.3.1.1'de de belirtildiği gibi, bu pik hem su kaybının hem de dışarıda kalan ilacın birlikte etkisidir, bu nedenle yükleme miktarı konusunda yine net bir yorum yapılamamaktadır.



Şekil 5. 18 TG/DTA termogramları: a) saf IB; 40 °C sıcaklık, 150 bar, basınç ve 3 saat süresince b) 1/1, c) 1/2 ilaç/polimer oranında işlenmiş ürünler

Sıcaklık ve polimer miktarı değiştirilerek gerçekleştirilen tüm çalışmalarda, ilaç ve taşıyıcı arasında bir etkileşim olduğu tespit edilmiştir. Fakat çalışmaların hiçbirinde ilacın tamamının polimer kavitesi içerisinde alınmadığı, bir miktar ilacın dışarıda kaldığı görülmektedir. Bölüm 3.1.1.3'te de belirtildiği gibi β CD oligosakkariti diğer polimerlere kıyasla daha az şeker içeren hidrofobik boşluk ve hidrofilik boşluk girişi ile kristalin kompleksler oluşturan moleküllerdir. Siklodektrinler, kovalent olmayan fiziksel etkileşimler meydana getirirler [35]. β CD, bu yapısal özelliklerinden dolayı ibuprofeni yapısına almayı, ilacın sadece yüzeye tutunmuş olması muhtemeldir. Literatürde β CD ile gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar yer almaktadır [44].

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gerçekleştirilen çalışmada, ibuprofen ilaç aktif maddesi, polivinil piroidon, hidroksipropil metilselülöz ve betasiklodekstrin polimerleri ile scCO₂ ortamında işlenerek, ilacın polimere yüklenmesi işlemi gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık, basınç, ilaç/polimer oranı ve süre gibi deneysel parametrelerin yükleme miktarı, morfoloji ve kristalinite üzerindeki etkileri belirlenmiştir. İlaç olarak ibuprofen hammadresinin seçilmesi yarılanma ömrünün ve dozaj miktarının kontrollü salım uygulamaları için ideal bir değerde olmasından kaynaklanmaktadır. Polimer olarak seçilen hammadeler de, yine vücutla biyouyumluluğu olan ve ilaç formülasyonlarının hazırlanmasında sıklıkla tercih edilen polimerlerdir.

Deneyler, sıcaklığın etkisinin incelenmesi amacıyla 40-60 °C arasında, basıncın etkisinin gözlenmesi için 100, 150, 200 bar basınç değerlerinde, ilaç/polimer oranının etkisinin incelenmesi için 1/1, 1/2, 1/3 ve 1/4 oranlarında ve sürenin etkisinin belirlenmesi için 1, 3, 6 saat süresince yürütülmüştür. Yüksek sıcaklıkta ibuprofenin yapısı bozulduğu için deneyler kısıtlı bir sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir.

PVP polimeri ile gerçekleştirilen impregnasyon çalışmalarında, scCO₂ ile olan Lewis asit-baz etkileşimi nedeniyle, güçlü bir plastikleşme gerçekleşmiş ve toz ürün yerine yapışkan tabaka halinde ürün elde edilmiştir.

HPMC polimeri ile yürütülen çalışmalarda ise, bütünüyle toz halde ürünler elde edilmiştir. Kompozit taneciğin FTIR spektrumu incelendiğinde ibuprofenin karbonil

gruplarının HPMC'nin güçlü O-H grupları ile etkileşerek bağ oluşturduğu gözlenmiştir. Parametrelerin etkisi incelendiğinde, artan sıcaklık, basınç, ilaç/polimer oranı ve impregnasyon süresi ile birlikte yükleme miktarının arttığı belirlenmiştir. Bu parametreler içerisinde, yüklemenin en fazla ilaç/polimer oranı değişimlerinden etkilendiği tespit edilmiştir. 1/2 ilaç/polimer oranından daha yüksek oranlarda çalışıldığında ilacın tamamının polimerin içerisine yüklendiği ve tamamıyla amorf halde ilaç+polimer kompozit tanecikler elde edildiği belirlenmiştir. Değişen deneysel koşulların morfoloji üzerindeki etkisine bakıldığında, artan sıcaklık, basınç, ilaç/polimer oranı ve süre ile birlikte katmanlı bir görüntüye sahip olan HPMC'nin köşeli görünümdeki ilacı içerisine almak suretiyle yüzeyinin pürüzsüzleştiği gözlenmiştir. XRD desenleri incelendiğinde ise, artan ilaç/polimer oranıyla birlikte ibuprofene ait olan ve kristallik özelliği gösteren piklerin ortamdaki tamamıyla kaybolduğu görülmektedir.

β CD ile yürütülen impregnasyon çalışmalarında da toz halde ürün elde edilmiştir fakat β CD suyu seven bir polimer olduğu için erimenin gerçekleştiği sıcaklığa yakın bir sıcaklıkta su kaybından kaynaklanan piklere de rastlanmakta ve her iki pik birleşmektedir. Bu nedenle β CD ile gerçekleştirilen çalışmalarda, yükleme miktarları üzerine net bir yorum yapılamamaktadır. Fakat iki parçaya ayrılmış olan pikin bozunma sıcaklığına yakın olan kısmı irdelendiğinde HPMC polimeriyle elde edilen yüklemelere nispeten daha düşük bir yükleme elde edildiği söylenebilir. Bu durumun, β CD'nin yapısal özelliklerinden dolayı kovalent olmayan fiziksel etkileşimler meydana getirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada, ilacın tamamının polimere yüklenmesi için optimum proses koşullarının tam olarak tespit edilebilmesi ve IR bandlarındaki değişimin net olarak gözlenebilmesi amacıyla in-situ IR denilen ve bandlarındaki değişimi anlık olarak gösteren bir teknik kullanılması önerilebilir. Ayrıca üretilen kompozit taneciklerin salım çalışmaları yapılarak, taneciğin etkinliği tespit edilmesi tavsiye edilebilir.

Sonuç olarak, gerçekleştirilen çalışmalarda, ilaç/polimer oranının impregnasyonu etkileyen en belirgin parametre olduğu tespit edilmiştir. Karakterizasyon amacıyla yapılan analizler de birbirini desteklemekte ve bu sonucu kuvvetlendirmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Alessi, P., Cortesi, A., Kikic, I., Foster, N.R., Macnaughton, S.J. ve Colombo, I., (1996). "Particle Production of Steroid drugs Using Supercritical Fluid Processing", *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35: 4718–4726.
- [2] Uzun, İ.N., Acaralı, N.B., Deniz, S., Dinçer, S. ve Sipahigil, O., (2008). "Süperkritik Akışkanların İlaç veya İlaç Yüklü Polimerik Mikro Taneciklerin Eldesinde Kullanımı", 22. Ulusal Kimya Kongresi, 6-10 Ekim, 2008, Doğu Akdeniz Üniversitesi, Kuzey Kıbrıs.
- [3] Üzer, S., Akman, U. ve Hortaçsu, Ö., (2006). "Polymer Swelling and Impregnation Using Supercritical CO₂: A Model-Component Study Towards Producing Controlled-Release Drugs", *Journal of Supercritical Fluids*, 38: 119-208.
- [4] Yasuji, T., Takeuchi, H. ve Kawashima, Y., (2008). "Particle Design of Poorly Water-Soluble Drug Substances Using Supercritical Fluid Technologies", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 388-398.
- [5] Ayışlı, A., (1990). Süperkritik Akışkanlar, Özellikleri ve Bir Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu Uygulaması, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [6] İnal, M., (2007). Sodyum Aljinat ve Vinil Piroolidon Aşılınmış Sodyum Aljinat Kürelerden İndometasinin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- [7] Gürsoy, A.Z., (2002). "Kontrollü Salım Sistemleri", *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği*, İstanbul.
- [8] Kazarian, S.G. ve Martirosyan, G.G., (2002). "Spectroscopy Of Polymer/Drug Formulations Processed with Supercritical Fluids: In situ ATR-IR and Raman Study of Impregnation of Ibuprofen into PVP", *International Journal of Pharmaceutics*, 232: 81-90.
- [9] Gong, K., Rehman, I.U. ve Darr, J.A., (2008). "Characterization and Drug Release Investigation of Amorphous Drug-Hydroxypropyl Methylcellulose

- Composites Made via Supercritical Carbon Dioxide Assisted Impregnation”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48: 1112-1119.
- [10] Valesko, D., Benito, L., Fernandez-Gutierrez, M., San Roman, J. ve Elvira, C., (2010). “Preparation in Supercritical CO₂ of Porous Polymethylmethacrylate–poly(l-lactic acid) (PMMA–PLA) Scaffolds Incorporating Ibuprofen”, *Journal of Supercritical Fluids*, 54: 335-341.
- [11] Manna, L., Banchemo, M., Sola, D., Ferri, A., Ronchetti, S. ve Sicardi, S., (2007). “Impregnation of PVP Microparticles with Ketoprofen in the Presence of Supercritical CO₂”, *Journal of Supercritical Fluids*, 42: 378- 384.
- [12] Moneghini, M., Kikic, I., Perisutti, B., Franceschinis, E. ve Cortesi, A., (2004). “Characterisation of Nimesulide–Betacyclodextrins Systems Prepared by Supercritical Fluid Impregnation”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58: 637–644.
- [13] Banchemo, M., Manna, L., Ronchetti, S., Campanelli, P. ve Ferri, A., (2009). “Supercritical Solvent Impregnation of Piroxicam on PVP at Various Polymer Molecular Weights”, *Journal of Supercritical Fluids*, 49: 271-278.
- [14] Bush, J.R., Akgerman, A. ve Hall, K.R., (2007). “Synthesis of Controlled Release Device with Supercritical CO₂ and Co-solvent”, *Journal of Supercritical Fluids*, 41: 311-316.
- [15] Al-Marzouqi, A.H., Jobe, B., Dowaidar, A., Maestrelli, F. ve Mura, P., (2007). “Evaluation of Supercritical Fluid technology as Preparative Technique of Benzocaine–Cyclodextrin Complexes—Comparison with Conventional Methods”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 43: 566–574.
- [16] Seyitođlu, N., (2008). Süperkritik Karbondioksit (CO₂) Ortamında Üçlü Faz Diyagramlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gebze İleri Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.
- [17] Güvenç, A., (2004). Oleyil Oleatin Süperkritik CO₂ Ortamında Enzimatik Üretimi, Bilimsel Araştırma Projesi Kesin Raporu, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- [18] Döker, O., (2007). RESS Süreci ile Eritromisin Tanecikleri Oluşumu, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [19] Dinçer, S., Acaralı, N.B., Uzun, I.N. ve Deniz, S., (2007). “Özel Ayırma İşlemlerinde İkinci Bir Seçenek: Süperkritik Akışkan Süreçleri”, *Sigma*, 25 (2): 106-128.
- [20] Davies, O.R., Lewis, A.L., Whitaker, M.J., Tai, H., Shakesheff, K.M. ve Howdle, S.M., (2008). “Applications of Supercritical CO₂ in the Fabrication of Polymer Systems for Drug Delivery and Tissue Engineering”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 373–387.
- [21] Kikic, I. ve Vecchione, F., (2003). “Supercritical Impregnation of Polymers”, *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 399–405.
- [22] Kirk, R.E. ve Othmer, D.F., (1991). “Encyclopedia of Chemical Technology”, 23: 452-477.

- [23] Eskici, A., (2001). Kontrollü İlaç Salımı, Bilim ve Teknik Dergisi.
- [24] Ay, N., (2004). Polivinil Alkol/Sodyum Aljinat ve Akrilamid-Aşı-Polivinil Alkol/Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Diklofenak Sodyumun Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- [25] Anand V.P., (2000). "Biocompatibility Safety Assessment of Devices: FDA/ISO and Japanese Guide", Medical Devices & Diagnostic Industry Magazine, 22: 206-209.
- [26] Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W. ve Ichikawa, H., (2000). "Hydrogels in Pharmaceutical Formulations", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50: 27-46.
- [27] Alessi, P., Ireneo, K., Angelo, C., Alessia, F. ve Mariarosa, M., (2003). "Polydimethylsiloxanes in Supercritical Solvent Impregnation (SSI) of Polymers", Journal of Supercritical Fluids, 27: 309-315.
- [28] Macrogalleria, Polyvinylpyrrolidone, <http://pslc.ws/macrogcss/nvp.html>, 14 Aralık 2011.
- [29] Velasco, M.V., Ford, J.L., Rowe, P. ve Siahboomi, A.R., (1999). "Influence of Drug: Hydroxypropylmethylcellulose Ratio, Drug and Polymer Particle Size and Compression Force on the Release of Diclofenac Sodium from HPMC Tablets", Journal of Controlled Release, 57: 75-85.
- [30] Hirsch, A. ve Wheeler, D.M, (1951). "The Production of Antibiotics by Streptococci", Journal of Dairy Research, 18: 193-197.
- [31] Sriamornsak, P., Prakongpan, S., Puttipipatkachorn, S. ve Kennedy, R.A., (1996). "Development of Sustained Release Theophylline Pellets Coated with Calcium Pectinate", Journal of Controlled Release, 47:221-232.
- [32] Dokak, C., (2007). Hidrofilik Polimerlerle Hazırlanan Kontrollü Salım Sistemleri Üzerine Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [33] The United States Pharmacopeial Convention, (1995). U.S. Pharmacopeia/ National Formulary Supplement, Maryland.
- [34] Challa, R., Ahuja, A., Ali, J. ve Khar, R.K., (2005). "Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review", AAPS PharmSciTech, 6(2): 329-357.
- [35] Şengöz, N.G. ve Öztanır, İ., (2008). "Siklodekstinler ve Tekstil Uygulamaları", The Journal Of Textiles and Engineers, 16: 21-35.
- [36] Temtem, M., Pompeu, D., Jaraquemada, G., Cabrita, E.J., Casimiro, T. ve Aguiar-Ricardo, A., (2009). "Development of PMMA Membranes Functionalized with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrins for Controlled Drug Delivery Using a Supercritical CO₂-Assisted Technology", International Journal of Pharmaceutics, 376: 110-115.
- [37] Wang, B., He, J., Sun, D., Zhang, R., Han, B., Huang, Y. ve Yang, G., (2005). "Preparation of β -cyclodextrin-Polyaniline Complex In Supercritical CO₂", European Polymer Journal, 41: 2483-2487.

- [38] Akpolat, M., (2000). Alkolün Oluşturduğu Serbest Radikaller Üzerine Ibuprofen ve Erusik Asidin Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- [39] Ekmen, M., (2009). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [40] Tandy, A., Mammucari, R., Dehghani, F. ve Foster, N.R., (2007). "Dense Gas Processing of Polymeric Controlled Release Formulations", International Journal of Pharmaceutics, 328: 1–11.
- [41] Knez, Z. ve Weidner, E., (2003). "Particle Formation and Particle Design Using Supercritical Fluids", Current Opinion Solid State and Material Science, 7: 353-361.
- [42] Türk, M., (2000). "Influence of Thermodynamic Behaviour and Solute Properties on Homogeneous Nucleation in Supercritical Solutions", Journal of Supercritical Fluids, 18: 169-184.
- [43] Ford, J.L. ve Timmins, P., (1989). Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications, Ellis Horwood Ltd., Chichester, U.K.
- [44] Farcas, A., Jarroux, N., Farcas, A-M., Harabagiu, V. ve Guegan, P., (2006). "Synthesis and Characterization of Furosemide Complex in β -Cyclodextrin", Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 1, 2: 55-60.

KOMPOZİT NUMUNELERE AİT YÜKLEME MİKTARLARI

Örnek Hesaplama:

Çizelge 5.1 Deney 10'da belirlenen koşullarda gerçekleştirilen impregnasyon çalışması sonucunda elde edilen numunenin yükleme miktarı Bölüm 4.2.2.'de de gösterildiği gibi şu formülasyona göre hesaplanır:

$$X_c = (\Delta H_m / \Delta H_m^{\%100}) \times 100$$

$$\text{Yükleme} = 100 - X_c$$

Bu formülasyonda, X_c : numunenin kristalinite yüzdesini, ΔH_m : SSI prosesi sonucu elde edilen numunenin erime entalpisini, $\Delta H_m^{\%100}$: saf ibuprofenin erime entalpisini göstermektedir. TG/DTA analizlerinde elde edilen veriler bu formülasyonda yerine konulursa:

$$\Delta H_m^{\%100} = 122 \mu\text{V.s/mg}$$

$$\Delta H_m = 21.9 \mu\text{V.s/mg}$$

$$X_c = (21.9 / 122) \times 100$$

$$X_c = \% 18$$

$$\% \text{ Yükleme} = 100 - X_c$$

$$\% \text{ Yükleme} = 100 - 18$$

$$= \% 82$$

Çizelge 5.1 ve 5.2'de belirlenen koşullarda üretilen diğer kompozit taneciklerin yükleme miktarları Çizelge Ek A.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 5 Ek A.1 Kompozit taneciklere ait yükleme miktarları

Deney no	İlaç/polimer oranı	Deney koşulları, basınç/ sıcaklık, bar/ °C	İmpregnasyon süresi, h	Erime entalpi, ΔH_m , $\mu V.s/mg$	Kristallenme derecesi, X_c , %	Yükleme, %
-	Saf IB	-		122	100	-
11	1/4	60/150	3	0	0	100
12	1/1	150/50	3	5.75	4.7	95.3
13	1/1	150/40	3	7.0	5.7	94.3
14	1/2	150/50	3	0.30	0.2	99.8
15	1/2	150/40	3	1.52	1.2	98.8
16	1/3	150/50	3	0	0	100
17	1/3	150/40	3	0.18	0.1	99.9
18	1/4	150/50	3	0	0	100
19	1/4	150/40	3	0	0	100
20	1/1	100/40	3	17.1	14	86
21	1/2	100/40	3	5.4	4.4	95.6
22	1/1	200/40	3	5.43	4.5	95.5
23	1/1	150/40	1	11.2	9.2	90.8
24	1/2	200/40	1	5.19	4.3	95.7
25	1/2	200/40	3	2.49	2.0	98
26	1/2	100/40	1	7.49	6.1	93.9
27	1/2	100/40	6	3.62	3.0	97
28	1/2	200/40	6	2.19	1.8	98.2

EK-B

KOMPOZİT NUMUNELERE AİT PSD SONUÇLARI



MASTERSIZER

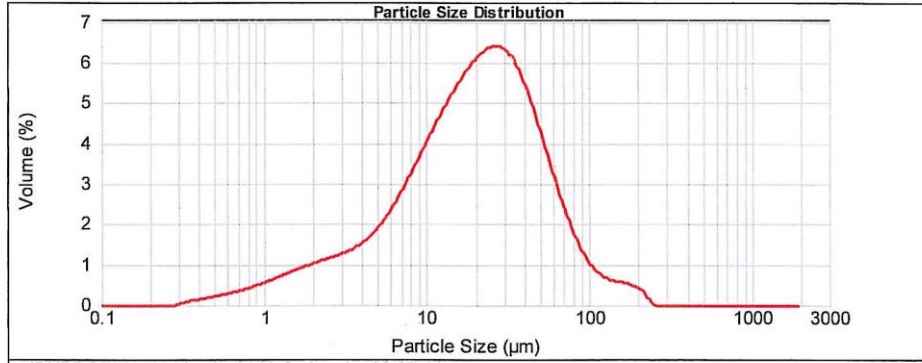


Result Analysis Report

Sample Name: IBUPROFEN
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:
SOP Name: Scirocco 2000
Measured by: arge
Result Source: Measurement
Measured: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:27:11
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:27:12

Particle Name: Default	Accessory Name: Scirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 μm	Obscuration: 0.53 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 0.752 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0001 %Vol	Span: 2.838	Uniformity: 0.949	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.791 m^2/g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 7.586 μm	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 28.482 μm	

d(0.1): 3.492 μm d(0.5): 19.988 μm d(0.9): 60.217 μm



IBUPROFEN, 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:27:11

Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.095	2.45	11.482	30.59	120.226	97.72	1258.925	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	3.04	13.183	34.86	138.038	99.32	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	3.72	15.136	39.54	158.489	98.88	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	4.49	17.378	44.58	181.970	99.35	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	5.35	19.953	49.93	208.930	99.76	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	6.28	22.909	55.53	239.883	100.00	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	7.29	26.303	61.28	275.423	100.00	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	8.37	30.200	67.06	316.228	100.00	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.01	3.311	9.53	34.674	72.99	363.078	100.00	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.09	3.802	10.79	39.811	77.95	416.869	100.00	4355.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.21	4.365	12.18	45.709	82.66	478.630	100.00	5011.872	100.00
0.045	0.00	0.479	0.37	5.012	13.78	52.481	86.70	549.541	100.00	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.58	5.754	15.62	60.256	90.01	630.957	100.00	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.83	6.607	17.80	69.183	92.61	724.436	100.00	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	1.13	7.586	20.35	79.433	94.56	831.764	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	1.50	8.710	23.33	91.201	95.97	954.993	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	1.93	10.000	26.73	104.713	96.98	1096.478	100.00		

Şekil Ek B.1 İbuprofene ait PSD sonuçları



MASTERSIZER

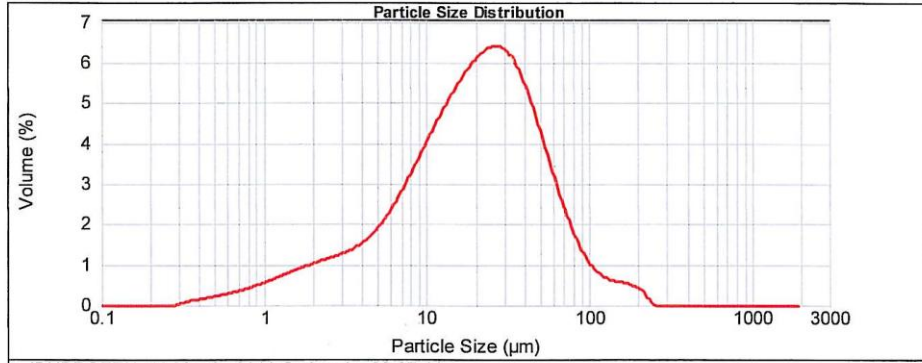


Result Analysis Report

Sample Name: IBUPROFEN
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:
SOP Name: Scirocco 2000
Measured by: arge
Result Source: Measurement
Measured: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:27:11
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:27:12

Particle Name: Default	Accessory Name: Scirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 0.53 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 0.752 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0001 %Vol	Span: 2.838	Uniformity: 0.949	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.791 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 7.586 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 28.482 um	

d(0.1): 3.492 um d(0.5): 19.988 um d(0.9): 60.217 um



IBUPROFEN, 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:27:11

Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.095	2.45	11.482	30.59	120.226	97.72	1258.925	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	3.04	13.183	34.86	138.038	99.32	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	3.72	15.136	39.54	158.489	98.88	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	4.49	17.378	44.58	181.970	99.35	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	5.35	19.953	49.93	208.930	99.76	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	6.28	22.909	55.53	239.883	100.00	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	7.29	26.303	61.28	275.423	100.00	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	8.37	30.200	67.06	316.228	100.00	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.01	3.311	9.53	34.674	72.99	363.078	100.00	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.09	3.802	10.79	39.811	77.95	416.869	100.00	4355.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.21	4.365	12.18	45.709	82.66	478.630	100.00	5011.872	100.00
0.045	0.00	0.479	0.37	5.012	13.78	52.481	86.70	549.541	100.00	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.58	5.754	15.62	60.256	90.01	630.957	100.00	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.83	6.607	17.80	69.183	92.61	724.436	100.00	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	1.13	7.586	20.35	79.433	94.56	831.764	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	1.50	8.710	23.33	91.201	95.97	954.993	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	1.93	10.000	26.73	104.713	96.98	1096.478	100.00		

Şekil Ek B.2 HPMC polimerine ait PSD sonuçları



MASTERSIZER



Result Analysis Report

Sample Name: 13
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:

SOP Name:
Measured by: arge
Result Source: Measurement

Measured: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:31:16
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:31:17

Particle Name: Default
Particle RI: 1.520
Dispersant Name: Dry dispersion

Accessory Name: Scirocco 2000
Absorption: 0.1
Dispersant RI: 1.000

Analysis model: General purpose
Size range: 0.020 to 2000.000 μm
Weighted Residual: 1.964 %

Sensitivity: Normal
Obscuration: 0.10 %
Result Emulation: Off

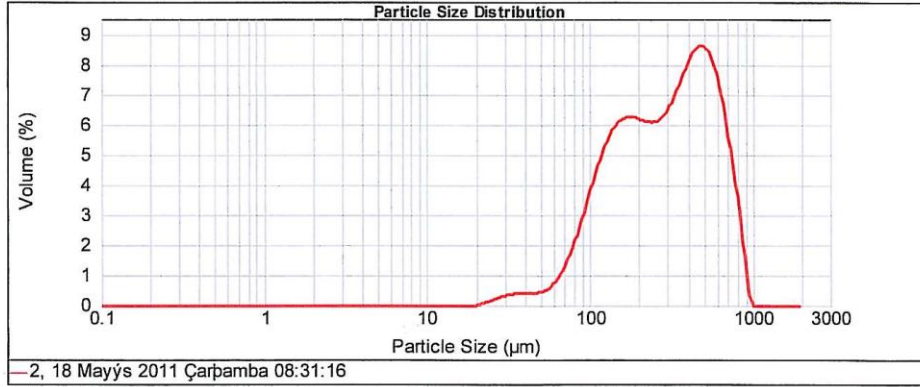
Concentration: 0.0006 %Vol
Specific Surface Area: 0.0294 m^2/g

Span : 1.826
Surface Weighted Mean D[3,2]: 204.033 μm

Uniformity: 0.585
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 338.339 μm

Result units: Volume

d(0.1): 104.317 μm **d(0.5):** 296.079 μm **d(0.9):** 645.044 μm



2, 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:31:16

Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.00	11.482	0.00	120.226	14.28
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	0.00	138.038	19.23
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	0.00	158.489	24.69
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	0.00	181.970	30.35
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	0.00	208.930	35.96
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.00	22.909	0.04	239.883	41.48
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.00	26.303	0.16	275.423	47.01
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.00	30.200	0.41	316.228	52.82
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.00	34.674	0.73	363.078	59.23
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.00	39.811	1.10	416.859	65.36
0.040	0.00	0.417	0.00	4.355	0.00	45.709	1.46	478.630	74.06
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	0.00	52.481	1.85	549.541	81.83
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	0.00	60.256	2.37	630.957	89.97
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	0.00	69.183	3.22	724.436	94.70
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	0.00	79.433	4.65	831.764	98.55
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	0.00	91.201	6.89	954.993	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	0.00	104.713	10.10	1096.478	100.00

Malvern Instruments Ltd.,
Malvern, UK
Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.40
Serial Number : MAL1010776

File name: LALE HANIM.mea
Record Number: 8
18 May 2011 08:31:31

Şekil Ek B.3 Çizelge 5.2, deney 13'e ait PSD sonuçları



Result Analysis Report

Sample Name: 14
SOP Name: Measured: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:33:42
Sample Source & type: Measured by: Anayzed: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:33:43
Wet
Sample bulk lot ref: Result Source: Measurement

Particle Name: Default	Accessory Name: Sirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 μm	Obscuration: 0.21 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 3.051 %	Result Emulation: Cel
Concentration: 0.0014 %Vol	Span: 1.321	Uniformity: 0.494	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.0306 m^2/g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 195.053 μm	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 304.102 μm	

d[0.1]: 114.133 μm d[0.5]: 273.295 μm d[0.9]: 548.863 μm



Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.050	0.00	0.100	0.00	1.000	0.00	11.442	0.00	130.224	11.36	1258.025	100.00
0.061	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.953	0.00	150.328	15.05	1445.440	100.00
0.075	0.00	0.150	0.00	1.585	0.00	16.130	0.00	170.469	17.02	1598.507	100.00
0.091	0.00	0.180	0.00	1.995	0.00	19.200	0.00	190.648	19.00	1766.481	100.00
0.108	0.00	0.220	0.00	2.512	0.00	23.000	0.00	220.983	22.25	1951.886	100.00
0.128	0.00	0.270	0.00	3.162	0.00	28.200	0.75	255.423	26.01	2164.002	100.00
0.151	0.00	0.330	0.00	3.981	0.00	34.200	1.21	295.228	29.96	2411.311	100.00
0.177	0.00	0.400	0.00	4.966	0.00	41.700	1.87	340.378	37.44	2691.854	100.00
0.206	0.00	0.480	0.00	6.189	0.00	50.400	2.68	392.866	42.25	3011.230	100.00
0.238	0.00	0.580	0.00	7.743	0.00	60.900	3.76	454.641	49.00	3374.300	100.00
0.274	0.00	0.700	0.00	9.775	0.00	73.800	5.26	528.784	57.32	3880.654	100.00
0.314	0.00	0.850	0.00	12.347	0.00	89.800	7.34	618.468	66.69	4441.776	100.00
0.359	0.00	1.030	0.00	15.709	0.00	108.700	10.10	727.784	77.00	5070.626	100.00
0.409	0.00	1.260	0.00	19.953	0.00	132.300	13.75	852.803	89.00	5780.000	100.00
0.465	0.00	1.550	0.00	25.700	0.00	162.700	19.00	998.478	100.00		

Şekil Ek B.4 Çizelge 5.2, deney 14'e ait PSD sonuçları

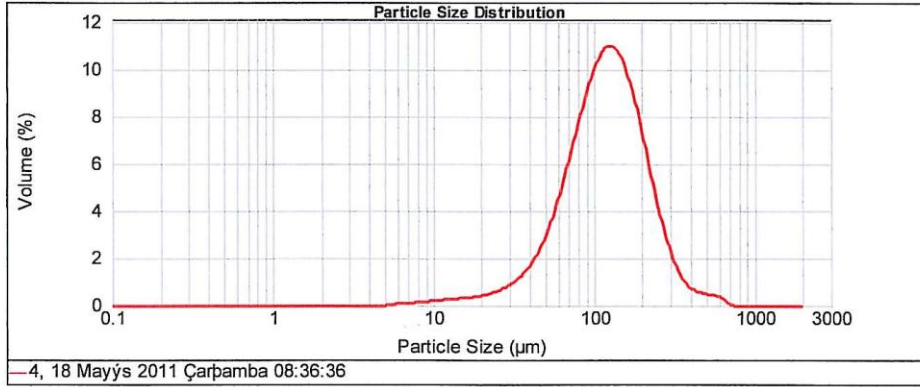
Result Analysis Report

Sample Name: 15
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:
SOP Name:
Measured by: arge
Result Source: Measurement
Measured: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:36:36
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:36:38

Particle Name: Default
Particle RI: 1.520
Dispersant Name: Dry dispersion
Accessory Name: Scirocco 2000
Absorption: 0.1
Dispersant RI: 1.000
Analysis model: General purpose
Size range: 0.020 to 2000.000 μm
Weighted Residual: 2.776 %
Sensitivity: Normal
Obscuration: 0.16 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0004 %Vol
Specific Surface Area: 0.0686 m^2/g
Span : 1.523
Surface Weighted Mean D[3,2]: 87.494 μm
Uniformity: 0.496
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 136.482 μm
Result units: Volume

d(0.1): 52.499 μm **d(0.5):** 119.636 μm **d(0.9):** 234.725 μm



Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.095	0.00	11.482	0.67	120.226	50.35	1259.925	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	0.91	138.038	60.32	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	1.18	158.489	69.89	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	1.49	181.970	78.43	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	1.84	208.930	85.44	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.189	0.00	22.909	2.26	239.893	90.71	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.00	26.303	2.79	275.423	94.30	2894.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.00	30.200	3.49	316.228	95.51	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.00	34.674	4.43	363.078	97.79	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.00	39.811	5.72	416.869	98.54	4355.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.00	45.709	7.50	478.630	99.07	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	0.00	52.481	9.99	549.541	99.50	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	0.02	60.256	13.46	630.957	99.87	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	0.09	69.183	18.17	724.436	100.00	7585.775	100.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	0.18	79.433	24.28	831.764	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	0.31	91.201	31.84	954.993	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	0.47	104.713	40.66	1096.478	100.00		

Şekil Ek B.5 Çizelge 5.2, deney 15'e ait PSD sonuçları

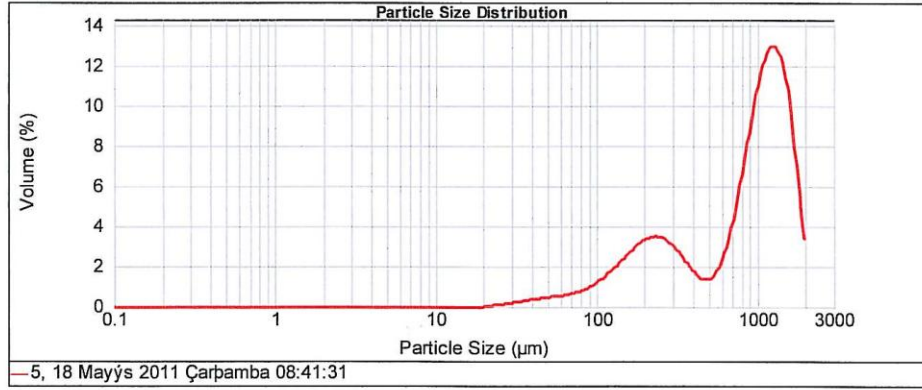
Result Analysis Report

Sample Name: 16
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:
SOP Name:
Measured by: arge
Result Source: Measurement
Measured: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:41:31
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 08:41:32

Particle Name: Default
Particle Rt: 1.520
Dispersant Name: Dry dispersion
Accessory Name: Scirocco 2000
Absorption: 0.1
Dispersant Rt: 1.000
Analysis model: General purpose
Size range: 0.020 to 2000.000 μm
Weighted Residual: 4.838 %
Sensitivity: Normal
Obscuration: 0.20 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0025 %Vol
Specific Surface Area: 0.0163 m^2/g
Span : 1.498
Surface Weighted Mean D[3,2]: 367.536 μm
Uniformity: 0.479
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 896.727 μm
Result units: Volume

d(0.1): 156.231 μm **d(0.5):** 962.729 μm **d(0.9):** 1598.158 μm



Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.00	11.462	0.00	120.226	6.37	1258.925	70.99
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	0.00	138.038	8.09	1445.440	82.51
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	0.00	158.489	10.25	1659.587	92.39
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	0.00	181.970	12.83	1905.461	98.49
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	0.00	208.930	15.78	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.189	0.00	22.909	0.03	239.893	18.92	2511.895	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.00	26.303	0.13	275.423	22.02	2884.032	100.00
0.028	0.00	0.275	0.00	2.884	0.00	30.200	0.29	316.228	24.82	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.00	34.674	0.50	363.078	27.12	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.00	39.811	0.79	416.869	28.84	4365.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.00	45.709	1.16	478.630	30.14	5011.872	100.00
0.045	0.00	0.479	0.00	5.012	0.00	52.481	1.58	549.541	31.42	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	0.00	60.256	2.06	630.957	33.29	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	0.00	69.183	2.59	724.436	36.51	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	0.00	79.433	3.22	831.764	41.77	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	0.00	91.201	4.01	954.993	49.48	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	0.00	104.713	5.03	1066.478	59.49		

Şekil Ek B.6 Çizelge 5.2, deney 16'ya ait PSD sonuçları



MASTERSIZER



Result Analysis Report

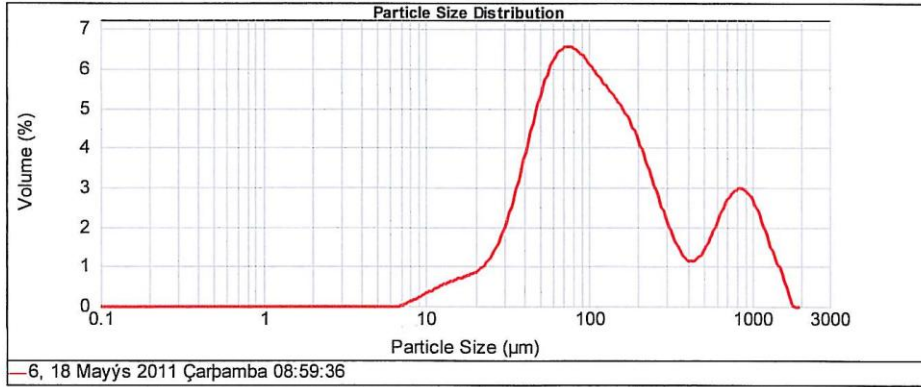
Sample Name: 17
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:

SOP Name:
Measured by: arge
Result Source: Measurement

Measured: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:59:36
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 08:59:38

Particle Name: Default	Accessory Name: Scirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 µm	Obscuration: 0.21 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 2.501 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0005 %Vol	Span : 6.822	Uniformity: 1.71	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.0782 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 76.761 µm	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 248.028 µm	

d(0.1): 37.424 µm d(0.5): 109.576 µm d(0.9): 784.967 µm



Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.00	11.482	0.71	120.226	53.53	1258.625	98.03
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	1.18	138.038	58.54	1445.440	99.24
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	1.74	158.489	63.25	1659.587	99.95
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	2.38	181.970	67.62	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	3.09	208.930	71.53	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.189	0.00	22.909	3.93	239.883	74.86	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.00	26.303	4.99	275.423	77.53	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.00	30.200	6.45	316.228	79.56	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.00	34.674	8.53	363.078	81.03	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.00	39.811	11.39	416.869	82.13	4355.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.00	45.709	15.14	478.630	83.16	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	0.00	52.481	19.76	549.541	84.46	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	0.00	60.256	25.09	630.957	86.23	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	0.00	69.183	30.86	724.436	88.50	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	0.01	79.433	36.79	831.764	91.12	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	0.13	91.201	42.63	954.993	93.79	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	0.36	104.713	48.22	1096.478	96.18		

Malvern Instruments Ltd.,
Malvern, UK
Tel: +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.40
Serial Number: MAL1010776

File name: LALE HANIM.mea
Record Number: 15
18 May 2011 09:00:57

Şekil Ek B.7 Çizelge 5.2, deney 17'ye ait PSD sonuçları



MASTERSIZER



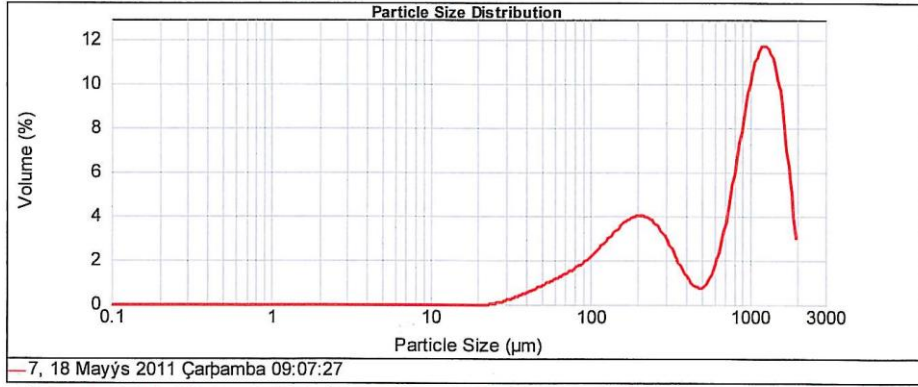
Result Analysis Report

Sample Name: 18
SOP Name: Measured: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 09:07:27
Sample Source & type: Works Measured by: Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarþamba 09:07:29
Sample bulk lot ref.: Measurement Result Source:

Particle Name: Default Accessory Name: Scirocco 2000 Analysis model: General purpose Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520 Absorption: 0.1 Size range: 0.020 to 2000.000 µm Obscuration: 0.16 %
Dispersant Name: Dry dispersion Dispersant RI: 1.000 Weighted Residual: 3.214 % Result Emulation: Off

Concentration: 0.0015 %Vol Span: 1.652 Uniformity: 0.561 Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.0208 m²/g Surface Weighted Mean D[3,2]: 288.123 µm Vol. Weighted Mean D[4,3]: 816.585 µm

d(0.1): 112.480 µm d(0.5): 882.319 µm d(0.9): 1570.257 µm



Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.095	0.00	11.482	0.00	120.225	2.64	1258.925	10.41
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	0.00	138.036	3.05	1445.440	8.85
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	0.00	158.489	3.41	1659.587	5.43
0.015	0.00	0.158	0.00	1.650	0.00	17.378	0.00	181.970	3.62	1905.461	1.34
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	0.00	208.930	3.61	2187.782	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.00	22.909	0.03	239.883	3.33	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.00	26.303	0.11	275.423	2.80	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.00	30.200	0.24	316.228	2.08	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.00	34.674	0.39	363.078	1.34	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.00	39.811	0.56	416.869	0.80	4385.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.00	45.709	0.74	478.630	0.73	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	0.00	52.481	0.93	549.541	1.33	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	0.00	60.256	1.12	630.957	2.69	6606.934	0.00
0.059	0.00	0.631	0.00	6.607	0.00	69.183	1.33	724.436	4.72	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	0.00	79.433	1.57	831.764	9.17	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	0.00	91.201	1.87	954.993	10.47	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	0.00	104.713	2.24	1095.478			
0.105	0.00	1.095	0.00	11.482	0.00	120.225		1258.925			

Malvern Instruments Ltd.,
Malvern, UK
Tel: +[44] (0) 1684-892456 Fax: +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.40
Serial Number: MAL1010776

File name: LALE HANIM.mea
Record Number: 18
18 May 2011 09:07:40

Şekil Ek B.8 Çizelge 5.2, deney 18'e ait PSD sonuçları



MASTERSIZER



Result Analysis Report

Sample Name: {9
Sample Source & type: Works
Sample bulk lot ref:

SOP Name:
Measured by: arge
Result Source: Measurement

Measured: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 09:10:02
Analysed: 18 Mayıs 2011 Çarşamba 09:10:03

Particle Name: Default
Particle RI: 1.520
Dispersant Name: Dry dispersion

Accessory Name: Scirocco 2000
Absorption: 0.1
Dispersant RI: 1.000

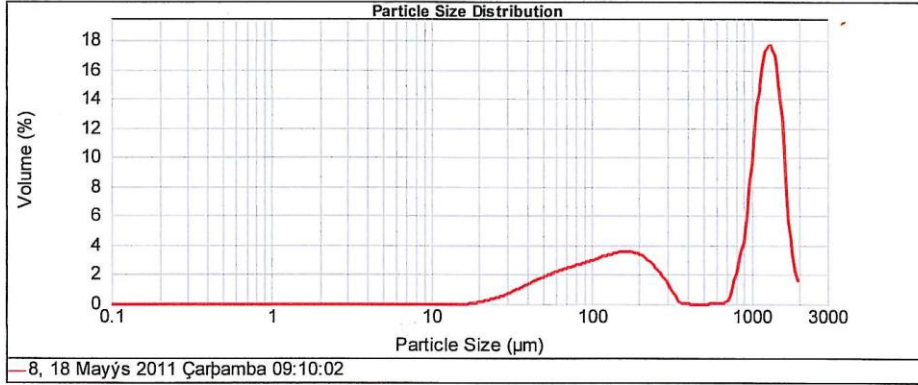
Analysis model: General purpose
Size range: 0.020 to 2000.000 μm
Weighted Residual: 2.273 %

Sensitivity: Normal
Obscuration: 0.33 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0022 %Vol
Span : 1.392
Uniformity: 0.503
Result units: Volume

Specific Surface Area: 0.0294 m^2/g
Surface Weighted Mean D[3,2]: 203.792 μm
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 834.744 μm

d(0.1): 70.231 μm d(0.5): 1052.533 μm d(0.9): 1535.059 μm



Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.095	0.00	11.482	0.00	120.225	3.02	1258.925	15.94
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	0.00	138.038	3.17	1445.440	11.76
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	0.00	158.489	3.22	1659.587	3.54
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	0.05	181.970	3.10	1905.461	0.73
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	0.16	208.930	2.78	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.00	22.909	0.32	239.883	2.19	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.00	26.303	0.52	275.423	1.41	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.00	30.200	0.77	316.228	0.42	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.00	34.674	1.05	363.078	0.01	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.00	39.811	1.34	416.869	0.00	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.00	45.709	1.61	478.630	0.01	5011.872	0.00
0.045	0.00	0.479	0.00	5.012	0.00	52.481	1.86	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	0.00	60.256	2.07	630.957	0.04	6608.994	0.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	0.00	69.183	2.26	724.435	1.17	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	0.00	79.433	2.44	831.764	3.69	8709.638	0.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	0.00	91.201	2.63	954.993	9.28	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	0.00	104.713	2.83	1096.478	14.59		
0.105	0.00	1.096	0.00	11.482	0.00	120.225		1258.925			

Malvern Instruments Ltd.,
Malvern, UK
Tel : +[44] (0) 1684-892455 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.40
Serial Number : MAL1010776

File name: LALE HANIM.mea
Record Number: 19
18 May 2011 09:10:12

Şekil Ek B.9 Çizelge 5.2, deney 19'a ait PSD sonuçları

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Kevser SEVİM
Doğum Tarihi ve Yeri : 09.02.1987 / Bursa
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : kevser_sevim@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lisans	Kimya Mühendisliği	Gazi Üniversitesi	2009
Lise	Sayısal	Celal Bayar Anadolu Lisesi	2005

YAYINLARI

Bildiri

1. **Sevim, K.**, Uzun, İ.N., ve Dinçer, S., (2011). “Süperkritik İmpregnasyon Yöntemiyle İlaç Yüklü Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanması”, 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran-2 Temmuz 2011, Erzurum.

Proje

1. **Sevim, K.**, “Süperkritik İmpregnasyon Yöntemiyle İlaç Yüklü Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanması”, BAP YULAP Projesi, Proje no: 2011-07-01-YULAP03, Yürütücü: Prof. Dr. Salih Dinçer.